

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,  
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
КАФЕДРА ОХОРОНИ МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА

**Міцода Р.М.**

**СЕПСИС ТА СЕПТИЧНИЙ ШОК У ПРАКТИЦІ  
АКУШЕРА-ГІНЕКОЛОГА**

**Навчальний посібник**

Ужгород – 2011

**ББК – 57.16**

**УДК – 618.5**

*Рекомендовано до друку Редакційно-видавничою радою ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол №2 від «15» червня 2011)*

Рецензенти:

Доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології №1 національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика Романенко Т.Г.

Доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Суханова А.А.

**Міцода Р.М.** Сепсис та септичний шок у практиці акушера-гінеколога: Навчальний посібник. – Ужгород: , 2011. - 123 с.

У навчальному посібнику викладені сучасні погляди на діагностику та лікувальну тактику сепсису та септичного шоку у практиці акушера-гінеколога. Окрім того висвітлені патогенетичні зміни в організмі при даній патології та правила побудови діагнозу, а також наголошено на економічних аспектах ведення хворих.

Для лікарів-інтернів за фахом акушерство та гінекологія, курсантів ПАЦ та практичних акушер-гінекологів та лікарів загальної практики та сімейної медицини.

@ Р.М. Міцода  
@

## З М І С Т

Передмова.....	3
<b>Розділ 1. Синдром системної запальної відповіді.....</b>	<b>5</b>
1.1. Термінологія та класифікація синдрому системної запальної відповіді.....	5
1.2. Бактеріємія.....	8
1.3. Критерії органно-системної дисфункції та загальної важкості стану хворих.....	9
<b>Розділ 2. Септичний шок у практиці акушера-гінеколога.....</b>	<b>11</b>
2.1. Септичний шок.....	11
2.2. Патофізіологія септичного шоку.....	12
2.3. Принципи інтенсивної патогенетичної терапії септичних ускладнень.....	14
<b>Розділ 3. Сучасні підходи до антибактеріальної терапії сепсису та септичних ускладнень.....</b>	<b>17</b>
3.1. Класифікація сучасних антибактеріальних препаратів.....	17
3.2. Вибір антибактеріального засобу при терапії сепсису та септичного шоку.....	22
3.3. Основні стратегії призначення антибіотиків.....	25
3.4. Варіанти терапії акушерського сепсису.....	28
<b>Розділ 4. Септичний шок (наказ МОЗ №676 від 31.12.2004 року).....</b>	<b>34</b>
<b>Розділ 5. Економічні аспекти ведення хворих з септичним шоком.....</b>	<b>44</b>
<b>Розділ 6. Можливості антибактеріальної терапії під час вагітності та лактаційного періоду.....</b>	<b>48</b>
<b>Розділ 7. Патологоанатомічні зміни при септичному шокові..</b>	<b>53</b>
<b>Розділ 8. Як сформулювати заключний клінічний та патологоанатомічний діагнози.....</b>	<b>55</b>
<b>Розділ 9. Ситуаційні задачі та тестові завдання.....</b>	<b>59</b>

<b>Додатки</b> .....	64
<b>Додаток 1.</b> Інструкції антибактеріальних препаратів, які найчастіше використовуються у терапії сепсису та септичного шоку.....	64
<b>Додаток 2.</b> Синоніми антибактеріальних засобів.....	115
<b>Література</b> .....	122

## П Е Р Е Д М О В А

Незважаючи на успіхи сучасної медицини частота запальних захворювань у жінок не знижується, а інфекційні ускладнення продовжують посідати чільне місце у структурі акушерської та гінекологічної патології. Більше того, має тенденцію до зростання частота таких грізних ускладнень, як септичний шок.

Запалення – це комплексна судинно-мезенхімальна реакція на пошкодження тканин, що викликана різними агентами: інфекційними, різноманітними хімічними та фізичними факторами, імунними комплексами. Ця реакція спрямована на видалення патогенного агента та на відновлення структури та функцій пошкоджених тканин. Запальна відповідь може носити як локальний так і генералізований характер.

Септичні ускладнення є однією з найбільш складних проблем теоретичної та практичної медицини. У США, наприклад, щорічно реєструється 750000 випадків сепсису. За даними Американського центру з контролю захворювань (Center for disease control – CDC), септичний шок займає 13-те місце серед причин смертності у країні, а за останні 10 років спостерігається майже 139% підвищення захворюваності сепсисом. Багато в чому це пов'язано із зростанням числа пацієнтів зі зниженим імунним статусом, зростанням кількості інвазивних діагностичних та лікувальних процедур, з підвищенням резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Однією з головних причин цього є постійна зміна видів мікроорганізмів, що викликають запалення. За останні 60-70 років чітко простежується еволюція збудників – якщо до 30-х років це були стрептококи, у 40-60-ті роки – стафілококи, у 70-80-х – грамнегативні аероби, то в останні роки – це аеробно-анаеробні агенти та представники умовно-патогенної

аутофлори. Найбільш важко перебігає сепсис, що обумовлений бактеріально-вірусною інфекцією.

Притому, що методи антибіотикотерапії та реанімаційних міроприємств вдосконалюються, смертність від сепсису зберігається на постійно високому рівні, складаючи від 36 до 60% у залежності від важкості захворювання [Jacobi J., 2002].

Не дивлячись на досягнення у наданні акушерської та гінекологічної допомоги, сепсис залишається ведучою причиною материнської смертності поруч з кровотечами, тромбоемболією та еклампсією. Бактеріємія у пацієнток акушерських та гінекологічних стаціонарів спостерігається у 5 випадках на 1000 жінок на рік. При цьому сепсис розвивається у 5-25% пацієнток [Lapinsky et al., 1997]. Септичний шок спостерігається значно рідше і складає 3-5% від усіх гнійно-септичних захворювань в акушерстві.

Висока соціальна вагомість та актуальність септичних ускладнень як в акушерсько-гінекологічній практиці, так і рамках інших медичних спеціальностей заставляє науковців та практичних лікарів звертати все більше уваги на вирушення та удосконалення ведення жінок з даним ускладненням.

## Розділ 1

# ТЕРМІНОЛОГІЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

### 1.1. Термінологія та класифікація синдрому системної запальної відповіді

Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) або SIRS, визначають як неспецифічну системну відповідь організму на інфекційні агенти та різні неінфекційні екстремальні чинники: травму, опіки, ішемію, радіаційні ускладнення, шоки, цироз печінки, панкреатит, онкологічні захворювання, імунодефіцити [Jacobi J., 2002]. Тобто, згідно сучасних уяв ССЗВ є гострою, неспецифічною, неконтрольованою реакцією у відповідь на дію пошкоджуючого фактору.

Єдина класифікація, що була створена у 1992 році на погоджувальній конференції Американського коледжу пульмонологів та Товариства спеціалістів критичної медицини – ACCP/SCCM, виділила наступні стани: бактеріємія, ССЗВ, сепсис, важкий сепсис, септичний шок, синдром поліорганної недостатності – та надала поштовх до розвитку уяви про генералізовану відповідь організму не тільки на інфекційні агенти, але і на неінфекційні пошкоджуючі фактори (таб. 1.1.1).

Таким чином, згідно сучасних уяв, ССЗВ є гострою, неспецифічною, неконтрольованою реакцією у відповідь на дію пошкоджуючого фактору.

Таблиця 1.1.1

**Класифікація ССЗВ\***

ССЗВ	<p>Діагноз встановлюється при наявності двох та більше наступних клінічних ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Температура <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> або <math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• ЧСС <math>&gt;90</math> уд/хв.</li> <li>• Частота дихання <math>&gt;20</math>/хв. Або <math>\text{PCO}_2 &lt; 32</math> кПа/мл (для хворих, які знаходяться на ШВЛ)</li> <li>• Лейкоцитоз <math>&gt;12 \times 10^9</math>/л або лейкопенія <math>&lt;4 \times 10^9</math>/л та <math>&gt;10\%</math> юних форм лейкоцитів</li> </ul>
Сепсис	Стан, при якому спостерігається не менше двох ознак ССЗВ при наявності інфекційного вогнища, що підтверджене виділенням збудника з крові
Важкий сепсис	Сепсис, що супроводжується поліорганною недостатністю, перфузійними порушеннями (включаючи лактат-ацидоз, олігурію, гостре порушення психічного статусу) та розвитком артеріальної гіпотензії, що коригуються при використанні методів інтенсивної терапії
Септичний шок	Важкий сепсис, що супроводжується стійкою гіпотензією та перфузійними порушеннями, що не піддаються корекції шляхом адекватної інфузійної, ізотропної та вазопресорної терапії.
Синдром полі-органної недостатності	Порушення функції двох або більше життєво важливих органів у пацієток з важким ССЗВ, у яких не вдається підтримувати гомеостаз без специфічних заходів інтенсивної терапії

\*Макацарія А.Д. и соавт., 2006.

Не дивлячись на недосконалість критеріїв синдрому системної запальної відповіді (мається на увазі низька специфічність), їхня чутливість сягає 100%. Саме тому головний практичний зміст діагностики ССЗВ полягає у виділенні групи пацієнтів, що викликають занепокоєність у клініциста, яке потребує

переосмислення лікувальної тактики та відповідного діагностичного пошуку, необхідного для своєчасної та адекватної терапії.

Сепсис є однією з клінічних форм ССЗВ, де у якості пошкоджуючого агента, який спричинює пошкодження, виступають мікроорганізми. Локальне запалення, сепсис, важкий сепсис та поліорганна недостатність – це ланки одного ланцюга в реакції організму на запалення внаслідок мікробної інфекції.

Важкий сепсис та септичний (інфекційно-токсичний) шок складають суттєву частину ССЗВ організму та є наслідком прогресування системного запалення з розвитком порушення функцій систем та органів.

Наведена класифікація дозволяє визначити прогноз летального кінця. Так, летальність при ССЗВ складає 7%, при сепсисі – 16%, при важкому сепсисі – 20%, при септичному шокові – 45% та більше [Blackwell et al., 1996].

Користь від етіологічного принципу, який покладений у основу класифікації сепсису в МКХ 10-го видання, з позиції сучасних знань та реальної клінічної практики є обмеженою.

Орієнтація на септицемію як основний діагностичний критерій при узькому відсотку виділення збудника з крові, а також значна тривалість та працемісткість традиційних мікробіологічних досліджень роблять неможливим широке застосування етіологічної класифікації:

Таблиця 1.1.2

**Класифікація сепсису відповідно до міжнародної  
класифікації захворювань, травм та причин смерті 10-го видання**

Рубрика	Нозологічна форма
A 41.9	Септицемія не уточнена
A 41.5	Септицемія, яка викликана іншими грам негативними мікроорганізмами
A 41.8	Інша уточнена септицемія
A 40	Стрептококова септицемія
A 41.0	Септицемія, викликана <i>S.aureus</i>
A 41.1	Септицемія іншої стафілококової етіології
B 007	Дисемінована герметична хвороба. Септицемія, викликана вірусом простого герпесу
B 37.7	Кандидозна септицемія

## 1.2. Бактеріемія

Бактеріемія, тобто виділення мікроорганізмів з крові, є одним з можливих, проте не обов'язкових, проявів сепсису. Відсутність виділення збудника з крові хворого не повинно виключати можливість діагнозу при наявності вище зазначених критеріїв сепсису. Навіть при самому скрупульозному дотриманні техніки забору крові та використанні сучасних мікробіологічних технологій навіть у самих важких хворих частота виявлення бактеріемії, як правило, не переважає 45%.

Клінічна значимість реєстрації бактеріемії полягає у наступному:

- Підтвердження діагнозу та визначення етіології інфекційного процесу;
- Доказ механізму розвитку сепсису;
- Для деяких ситуацій аргументація важкості перебігу патологічного процесу (септичний ендокардит та ін.);
- Обґрунтування вибору або зміни режиму антибіотикотерапії;

- Оцінка ефективності терапії.

### 1.3. Критерії органно-системної дисфункції та загальної важкості стану хворих

Оцінка функціонального органно-системного стану при сепсисі може проводитися за критеріями А.Вауе (таб. 1.3.1) або шкали SOFA.

Таблиця 1.3.1

#### Критерії органної дисфункції при сепсисі (А. Вауе, Е. Faist, D. Fry, 2000)

Система, орган	Клініко-лабораторні критерії
Серцево-судинна система	Систолічний АТ $\leq 90$ mm Hg або середній АТ $\leq 70$ mm Hg не менше 1 години, не дивлячись на корекцію гіповолемії
Сечовидільна система	Сечовиділення менше 0,5 мл/кг/год протягом 1 години при адекватному полегчальному поповненні або підвищенні рівня креатиніну вдвічі
Дихальна система	Респіраторний індекс ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ або при наявності білатеральних інфільтратів на рентгенограмі, або необхідність проведення ШВЛ
Печінка	Збільшення вмісту білірубіну вище 20 мкмоль/л протягом двох днів або підвищення рівня трансаміназ у два рази та більше від норми
Згортуюча система	Кількість тромбоцитів менше 100000 $\text{mm}^3$ або їх зниження на 50% від найвищого значення протягом трьох днів
Метаболічна дисфункція	pH $\leq 7,3$ . Дефіцит основ $\geq 5,0$ мЕк/л. Лактат плазми у 1,5 рази вище норми.
ЦНС	Сума балів за шкалою Глазго менше 15

Шкала SOFA (*Sepsis (sequential) organ failure assessment*) дозволяє визначити у кількісному вираженні важкість органно-системних порушень. Нульове значення за цією шкалою вказує на відсутність органної дисфункції. SOFA має на сьогодні найбільш повноцінне клінічне підтвердження інформаційної значимості при мінімумі складових параметрів, що дозволяє її використовувати у більшості вітчизняних лікувальних закладах.

При об'єктивних труднощах діагностики та неможливості швидкого визначення джерела інфекції доцільно опиратися на розширені клініко-лібораторні критерії сепсису:

Таблиця 1.3.2

**Розширені діагностичні критерії сепсису (інфекція, ймовірна або підтверджена, у поєднанні з декількома наступними критеріями)\***

Групи критеріїв	Діагностичні критерії
Загальні	Гіпертермія, температура $> 38,3$ °C Гіпотермія, температура $< 36$ °C ЧСС $> 90$ хв (більше 2 стандартних відхилень від нормального вікового діапазону) Тахіпноє Порушення свідомості Необхідність інфузійної підтримки (більше 20 мл/кг за 24 години) Гіперглікемія ( $>7,7$ ммоль/л) при відсутності цукрового діабету
Критерії запалення	Лейкоцитоз $> 12 \times 10^9$ /л Лейкоцитоз $< 4 \times 10^9$ /л Зсув у сторону незрілих форм ( $>10\%$ ) при нормальному вмісті лейкоцитів Вміст С-реактивного білка в крові $> 2$ стандартних відхилень від норми Вміст прокальцитоніна у крові $> 2$ стандартних відхилень від норми
Гемодинамічні	Артеріальна гіпотензія: $AT_{\text{сист}} < 90$ мм.рт.ст, $AT_{\text{ср}} < 70$ мм.рт.ст або зниження $AT_{\text{сист}}$ більш ніж на 40 мм.рт.ст. (у дорослих) або зниження $AT_{\text{сист}}$ як мінімум на 2 стандартних відхилення нижче вікової норми Сатурація $S_{VO_2} > 70\%$ та серцевий викид $> 3,5$ л/хв./ $M^2$
Критерії органної дисфункції	Артеріальна гіпоксемія $PaO_2/FiO_2 < 300$ Гостра олігурія $< 0,5$ мл/кг/год Підвищення креатиніну більш ніж на 44 мкмоль/л (0,5 мг%) Порушення коагуляції: АЧТВ $> 60$ с Тромбоцитопенія $< \times 10^9$ /л Гіпербілірубінемія $> 70$ ммоль/л Парез кишечника (відсутність перистальтичних рухів) Показники гіперфузії тканин Гіперлактатемія $> 1$ ммоль/л Симптом сповільненого заповнення капілярів, мармуровість кінцівок

\*Савельєв В.С., Гельфанд Б.Р. и др., 2010.

## Розділ 2

# СЕПТИЧНИЙ ШОК

## У АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

### 2.1. Септичний шок

Септичний шок – це надважкий клінічний синдром, який проявляється порушенням здатності організму до підтримки гемодинаміки та гомеостазу у результаті неадекватної оксигенації тканин та циркуляторних розладів, що виникають при системній запальній відповіді на інфекцію.

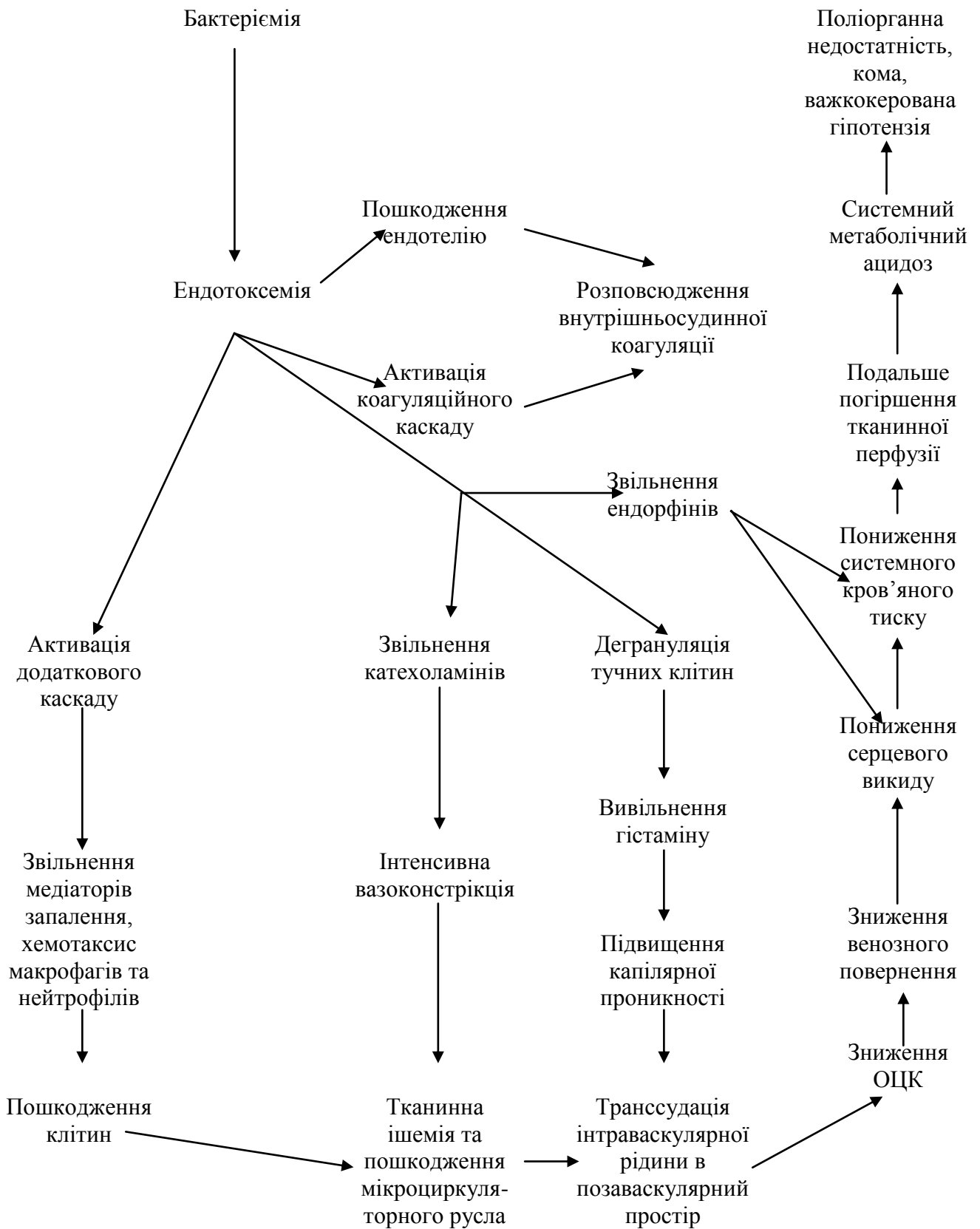
Фізіологічні зміни, які є притаманними для вагітності – пониження імунного статусу та підвищення згортання крові, є благоприємним фоном для генералізації інфекційного процесу та розвитку септичних ускладнень. До сприятливих факторів септичного шоку у вагітних належить пієлонефрит, інфекції сечостатевого тракту, екстрагенітальні захворювання (апендицит, пневмонія). Якщо під час вагітності мають місце явища локального інфекційного процесу, то ризик бактеріємії складає 8-10%.

Розвиток септичного шоку у I та II триместрах вагітності може спостерігатися при інфікованому аборті. Особливо не благоприємними у цьому відношенні кримінальні переривання вагітності у великих термінах – більше 13-14 тижнях гестації. Септичний шок, пов'язаний з абортom, частіше виникає при інструментальному випорожненні матки, але може розвиватися і поза зв'язком з хірургічною маніпуляцією. У кінці вагітності або під час родів при тривалому безводному проміжку (більше 15 годин) також можливе інфікування родових шляхів, що призводить у подальшому до септичного шоку.

До септичного шоку можуть приводити усі інфекційні післяпологові ускладнення (хоріоамніоніт, післяродовий ендометрит, септичний аборт, післяродовий мастит, перитоніт). У результаті збільшення матки у вагітних спостерігається високе стояння діафрагми, що призводить до погіршення вентиляції легень, сповільнення пасажу їжі в шлункові. Внаслідок іммобілізації м'язів черевного пресу порушується кашльовий рефлекс. Усе це в ургентній ситуації значно підвищує ризик аспіраційної пневмонії та може усугубити і без того вкрай критичну ситуацію.

## **2.2. Патофізіологія септичного шоку**

Патофізіологія септичного шоку (наведено за *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 4-th edition):



### 2.3. Принципи інтенсивної патогенетичної терапії септичних ускладнень

Програма інтенсивної патогенетичної терапії септичних ускладнень має будуватися комплексно, з урахуванням фази захворювання та включати раціональну антибіотикотерапію, направлену імунокорекцію, ліквідацію порушень гемостазу, мікроциркуляції, детоксикаційну терапію та корекцію гемостазу різних органів.

Основною метою терапії септичного шоку є досягнення:

- Систолічний артеріальний тиск більше 90 мм.рт.ст.;
- Діурез більше 30 мл/год;
- $PO_2$  у артеріальній крові більше 60 мм.рт.ст.;
- Ясна свідомість;
- Нормалізація оксигенації та перфузії тканин;
- Зняття кровоточивості;
- Видалення септичного вогнища.

Для досягнення даних показників є необхідним:

1. Раннє повне видалення септичного вогнища та дренивання гнійника. Інструментальна ревізія та випорожнення матки за допомогою кюретажу відразу при поступленні хворої у стаціонар, якщо захворювання обумовлене інфікованим абортom. Показами до лапаротомії та екстирпації матки з матковими трубами можуть стати: відсутність ефекту від кюретажу та промивання порожнини матки розчинами антисептиків, проведення інтенсивної терапії протягом 4-6 годин, незначний зішкріб, наявність гною у матці, маткові кровотечі, гнійні утворення в області додатків матки, великі розміри матки, при яких виконання вишкрібання є небезпечним, виявлення на УЗД патологічних утворів у

черевній порожнині. При будь-якому оперативному втручанні на фоні прогресуючого ДВЗ-синдрому існує ризик усугублення коагулопатії та розвиткові кровотечі з летальним кінцем. Лапаротомію у хворих з септичним шоком слід проводити під прикриттям замісної терапії свіжозамороженою плазмою, інгібіторів згортання крові (концентратів анти тромбіну III та протеїну C), переливання тромбоцитарної маси у випадку вираженої тромбоцитопенії та тромбоцитопатії.

2. Проведення масивної тривалої антибактеріальної терапії, яку слід починати з емпіричного призначення антибіотиків широкого спектру дії (*дивися наступний розділ*).
3. Відновлення ОЦК у режимі помірної гемодилуції з використанням препаратів, які покращують реологічні властивості крові – розчинів глюкози, сольових розчинів, синтетичних кровозамінників (реополіглюкін, реоглюкан), препаратів крах малу, розчинів амінокислот, альбуміну, сухої та нативної плазми.
4. У випадку розвитку недостатності міокарду слід вирішити питання про призначення серцевих глікозидів та інших ізотропних препаратів.
5. Корекція дихальної недостатності, оксигенотерапія, за наявності показів – трахеотомія. Штучну вентиляцію легень слід проводити у режимі позитивного тиску на видихові.
6. Корекція порушень водно-електролітного балансу та кислотно-основного стану у залежності від лабораторних показників.
7. Імунотерапія (ведення імунних сироваток, бактеріофагів, імуноглобуліну).

8. Використання антикоагулянтів при гнійно-септичних захворюваннях є профілактикою септичного шоку. Препаратом вибору є низькомолекулярний гепарин. Його використання направлене не тільки на зняття ДВЗ-синдрому, але і на профілактику септичної легеневої емболії. Антикоагулянти слід застосовувати під контролем показників згортання крові та паралельно з поповненням факторів згортання крові та їх інгібіторів.
9. Недопущення надмірної гіпертермії.
10. Беручи до уваги прогресуюче виснаження організму, у частини хворих слід проводити ентеральне збалансоване гіперкалорійне харчування через зонд (2000-4000 ккал).
11. У важких випадках доцільним є проведення плазмаферезу, гемо- та плазмосорбції.

## Розділ 3

# СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ СЕПСИСУ ТА СЕПТИЧНОГО ШОКУ

### 3.1. Класифікація сучасних антибактеріальних препаратів

Автори розуміють, що поняття «сучасний», яке використане у заголовку даного підрозділу є доволі відносним, адже наука сьогодення є неспинним поступальний процесом, який веде нас до нових звершень. Ми впевнені, що протягом часу, який відведений на написання та проходження усіх етапів до видання даної наукової праці, у багатьох фармакологічних лабораторіях може бути підготовлений не один медичний препарат. Саме тому, просимо читача зважати на швидкість зміни інформаційного простору у сьогоденні.

Антибіотики є доволі унікальною групою лікарських препаратів, які вибірково діють на життєдіяльність мікроорганізму при збереженні життєздатності клітин макроорганізму, тобто людини у нашому випадку.

Значна кількість класифікацій поділяє їх на природні, напівсинтетичні та синтетичні.

За механізмом дії антибактеріальні препарати поділяються наступним чином:

Таблиця 3.1.1

**Класифікація антибактеріальних засобів за механізмом дії\***

Механізм дії	Препарати	
Інгібітори синтезу клітинної стінки	Пеніциліни, цефалоспорини, монобактами, карбапенеми, циклосерин, бацитрацин, глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін та ін.)	
Інгібітори синтезу цитоплазматичної мембрани	Поліміксін Полієни Фосфоміцин	
Інгібітори синтезу білка в рибосомах	<b>Оборотно</b> Макроліди Тетрацикліни Левоміцетин (хлорамфенікол) Лінкоміцин Кліндаміцин Фузидин	<b>Необоротно</b> Аміноглікозиди
Порушення синтезу ДНК	Нітрофурани Рифампіцин Похідні: хіноксаліну, нітроімідазолу, 8-оксихіноліну	
Інгібітори ДНК-гірази	Хінолони Фторхінолони	
Модифікатори енергетичного метаболізму (фолієвих кислот)	Рифампіцин Сульфаніламід Триметоприм Ізоніазид	

\*Наведено за Навашиним С.М., 1997.

За характером дії виділяють бактерицидні та бактериостатичні групи. Даний поділ має вирішальне практичне значення при лікуванні важких бактеріальних та бактеріально-вірусних інфекцій.

Таблиця 3.1.2

**Класифікація антибактеріальних препаратів**

<b>I Бета-лактамі антибіотики</b>			
<b>1. Пеніциліни</b>			
<i>Природні</i>			
✓ Бензилпеніцилін (пеніцилін) натрієва та калієва сіль			
✓ Феноксиметилпеніцилін			

<i>Провження таблиці 3.1.2</i>			
✓ Пролонговані пеніциліни: - Бензатин бензилпеніцилін - Бензилпеніцилін прокаїн			
<i>Напівсинтетичні</i>			
<u>Пеніциліназостій-</u> <u>кі</u> -оксацилін -диклоксацилін	<u>Амінопеніциліни</u> -ампіцилін -амоксицилін	<u>Карбоксипеніцилі-</u> <u>ни</u> -карбеніцилін -тикарцилін	
<u>Уреїдопеніциліни</u> -азлоцилін -піперацилін -мезлоцилін	<u>Комбіновані інгібіторзахищені</u> -ампіцилін/сульбактам -амоксицилін/клавуланат -тикарцилін/клавуланат -піперацилін/клавуланат	<u>Амідопеніцилі-</u> <u>ни</u> -коаптин темоцилін	
<b><u>2. Цефалоспоріни</u></b>			
I покоління	II покоління	III покоління	IV покоління
<i>Парентеральні</i>			
▪ цефазолін	▪ цефуроксим	▪ цефотаксим ▪ цефтріаксон ▪ цефтазидим ▪ цефоперазон	▪ цефпіром ▪ цефепім
<i>Пероральні</i>			
▪ цефалексин ▪ цефрадин ▪ цефадроксил	▪ цефуруксимацетат ▪ цефаклор	▪ цефиксим ▪ цефтибутен ▪ цефподоксим	
<b><u>3. Карбапенеми</u></b> ▪ іміпенем ▪ меропенем ▪ доріпенем ▪ ертапенем		<b><u>4. Монобактами</u></b> ▪ <b><u>азтреонам</u></b>	
<b><u>II Аміноглікозиди</u></b>			
<i>Провження таблиці 3.1.2</i>			
I генерація ▪ стрептоміцин ▪ неоміцин	II генерація ▪ гентаміцин ▪ сизоміцин	III генерація ▪ амікацин ▪ метилміцин ▪ тобраміцин	

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ паромоміцин</li> <li>▪ канаміцин</li> </ul>			
<b>III Фторхінолони</b>			
<b>I покоління</b> -налідиксова кислота -піпемідінока кислота -оксолінієва кислота	<b>II покоління</b> -ципрофлоксацин -офлоксацин -пефлоксацин -норфлоксацин -ломефлоксацин	<b>III покоління</b> -спарфлоксацин -левофлоксацин	<b>IV покоління</b> -моксифлоксацин -гатіфлоксацин
<b>IV Макроліди</b>			
<i>Природні</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ еритроміцин</li> <li>▪ спіраміцин</li> </ul>	<i>Напівсинтетичні</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ кларитроміцин</li> <li>▪ азитроміцин</li> </ul>		
<b>V Тетрацикліни</b>			
<i>Природні</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ тетрациклін</li> </ul>	<i>Напівсинтетичні</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ доксициклін</li> </ul>		
<b>VI Поліпептиди та глікопептиди</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ поліміксин В</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ванкоміцин</li> <li>▪ ристоміцин</li> <li>▪ тейкопланін</li> </ul>		
<b>VII Лінкозаміди</b>	<b>VIII Нітромідазоли</b>	<b>IX Нітрофурани</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ лінкоміцин</li> <li>▪ кліндаміцин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ метронідазол</li> <li>▪ флуконазол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ фуросолідон</li> <li>▪ фуродонін</li> <li>▪ солафур</li> </ul>	

Слід зауважити, що у даному посібнику наведені суто міжнародні назви препаратів, їхні ж торгові синоніми наведені у додатку 2.

Свідченням постійного поступу медичної науки є наступна таблиця, у якій наведені найновіші антибіотики, які

використовуються при лікуванні інфекцій, що викликана метицилін-резистентного золотистого стафілококу (МРЗС):

Таблиця 3.1.3

**Огляд найновіших антибіотиків, ефективних при ураженні метицилін-резистентним золотистим стафілококом\***

Антибіотик	Клас антибіотиків	Спектр дії	Спектр інфекцій
Лінезолід	оксазолідинони	Грампозитивні, у тому числі МРЗС та ПРСП	Госпітальна пневмонія та ускладнені ІШМТ, у тому числі ІДС
Даптоміцин	Циклічні ліпопептиди	Грампозитивні, у тому числі МРЗС	Ускладнені ІШМТ
Квінупрістин-дальфопрістин	Стрептограміни	Грампозитивні, у тому числі МРЗС	Ускладнені ІШМТ
Тигециклін	Гліцилцикліни	Грампозитивні, у тому числі МРЗС, грамнегативні	ВЧІ та ІШМТ, у тому числі хірургічні рани
Цефтобіпрол	Цефалоспорини	Грампозитивні, у тому числі МРЗС та ПРСП, грамнегативні	Пневмонія, ускладнені ІШМТ
Далбаванцин	Ліпоглікопептиди	Грампозитивні, у тому числі МРЗС	Ускладнені ІШМТ, катетерна бактеріємія
Телаванцин	Ліпоглікопептиди	Грампозитивні, у тому числі МРЗС	Ускладнені ІШМТ

\*Наведено за матеріалами журналу «Ліки України».

Примітки. ІДС – інфекції діабетичної стопи; ВЧІ – внутрішньочеревна інфекція; ПРСП – пеніцилін-резистентний стрептокок пневмонії; ІШМТ – інфекції шкіри та м'яких тканин.

### **3.2. Вибір антибактеріального засобу при терапії сепсису та септичного шоку**

Антибактеріальні препарати є значною групою медикаментозних засобів, яка постійно зростає. Застосування антибіотиків практичними лікарями повинно бути науково

обґрунтованим, доцільним, ефективним та безпечним для хворого. Правила призначення фармакологічних препаратів узагальнені у алгоритмі вибору:

Таблиця 3.2.1

### Алгоритм вибору антибіотика\*

<p>I етап – врахування збудника запального процесу</p> <p>Варіанти вибору:</p> <p>1.1. Етіологічний підхід (ідеальний варіант)</p> <p>1.2. Стереотипний підхід (ймовірний варіант)</p> <p>1.3. Емпіричний підхід:</p> <p>1.3.1. Особливості призначення антибіотиків при емпіричній терапії</p> <p>1.3.2. Особливості нозокосіальної (госпітальної, внутрішньо лікарняної) інфекції</p> <p>1.3.3. Особливості поза лікарняної (банальної, домашньої) інфекції</p> <p>1.3.4. Варіанти вибору стартового антибіотика</p>
<p>II етап – врахування бактерицидності або бактеріостатичності дії антибіотика</p>
<p>III етап – алгоритм, залежний від фармакокінетики (врахування концентрації антибіотика у тканинах та шляхів екскреції)</p> <p>1.1 Екскреція нирками</p> <p>1.2 Екскреція через жовчні шляхи</p> <p>1.3 Здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр</p> <p>1.4 Здатність забезпечувати ефективну концентрацію в клітинах та тканинах</p>
<p>IV етап – безпека препарату</p> <p>1.1 Правило трьох діагнозів: головний, супутній, функціональний</p> <p>1.2 Алергологічні та попередній діагноз фармакотерапії</p>
<p>V етап – соціально-економічні критерії вибору</p> <p>1.1 Вартість лікарського препарату</p> <p>1.2 Зручність використання</p> <p>1.3 Комплаєнтність пацієнта</p> <p>1.4 Ступінчата терапія антибіотиками</p>

\*Наведено за Яковлевою О.О. та ін., 2010.

Таблиця 3.2.2

### Основні збудники сепсису\*

Грамнегативні бактерії	Грампозитивні коки	Облігатні анаероби
Escherichia coli Klebsiella spp. Proteus spp.		Bacteroides fragilis Bacteroides spp. Fusobacterium spp.

Enterobacter spp. Morganella morganii Pseudomonas aeruginosa Та інші ентеробактерії	Enterococcus spp. Staphylococcus spp. Streptococcus spp.	Clostridium Peptococcus spp. Peptostreptococcus spp. Lactobacillus spp.
--	--	--

\*Гельфанд Б.Р. и соавт., 1999.

При виділенні з крові або первинного вогнища інфекції етіологічно значимого мікроорганізма з'являється можливість проведення етіотропної терапії з урахуванням чутливості, що суттєво підвищує ймовірність досягнення успіху у лікуванні:

Таблиця 3.3.3

**Рекомендації з етіотропної терапії сепсису\***

Мікроорганізми	Засоби 1-го ряду <sup>1</sup>	Альтернативні засоби <sup>1</sup>
<i>Грамположитивні мікроорганізми</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Оксацилін <sup>2</sup> Цефазолін <sup>3</sup>	Амоксицилін/клавуланат <sup>4</sup> , кліндаміцин, лінкоміцин, левофлоксацин <sup>5</sup> , моксифлоксацин, даптоміцин <sup>7</sup>
<i>MRSA</i> <i>MRCNS</i>	Ванкоміцин <sup>6</sup> , лінезолід, даптоміцин <sup>7</sup>	Рифампіцин, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин, левофлоксацин <sup>5</sup> (комбінації препаратів)
<i>Streptococcus viridans</i>	Ампіцилін, бензилпеніцилін, цефотаксім, цефтріаксон	Іміпенем, меропенем
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефотаксім, цефтріаксон	Ампіцилін, іміпенем, левофлоксацин, моксифлоксацин, цефепім
<i>Продовження таблиці 3.3.3</i>		
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампіцилін +/- гентаміцин, бензилпеніцилін +/- гентаміцин	Ванкоміцин, лінезолід, левофлоксацин, моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecium</i>	Лінезолід, ванкоміцин +/- гентаміцин	Даптоміцин
<i>VRE (ванкоміцин рез.)</i>	Лінезолід	Даптоміцин, тигециклін
<i>Грамнегативні мікроорганізми</i>		

<i>E.coli, P.mirabilis, K. Pneumoniae</i> (БЛРС-)	ЦС III-IV покоління або фторхінолон або піперацилін/тазобактам	Карбапенем або цефоперазон/сульбактам
<i>E.coli, P.mirabilis, K. Pneumoniae</i> (БЛРС+)	Карбапенем (меропенем або доріпенем або іміпенем)	Цефоперазон/сульбактам або піперацилін/тазобактам, або тигециклін <sup>9</sup>
<i>Enterobacter spp., Citrobacter spp., P. vulgaris, Serratia spp., Morganella spp.</i>	Карбапенем (меропенем або доріпенем або іміпенем)	Цефепім +/- амікацин або фторхінолон +/- амікацин
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон/сульбактам	Карбапенем (іміпенем, меропенем, доріпенем <sup>10</sup> ), або ампіцилін/сульбактам, або фторхінолон + АГ (нетилміцин або амікацин) +/- цефтазидим (цефепім), або тигециклін <sup>9</sup> , або поліміксин В
<i>P. aeruginosa</i>	Піперацилін/тазобактам або цефтазидим +/- амікацин, або цефепім +/- амікацин	Карбапенем (іміпенем, меропенем, доріпенем <sup>10</sup> ) або ципрофлоксацин, або левофлоксацин +/- амікацин, або поліміксин В
<i>Burkholderia cepacia</i>	Меропенем або ципрофлоксацин	Цефтазидим або ко-тримоксазол
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Тикарцилін/клавуланат або піперацилін/тазобактам
<i>Candida spp.</i>	Воріконазол	Флуконазол або амфотерицин В, або каспофунгін

<sup>1</sup> при умові чутливості до них виділеного збудника; <sup>2</sup> режим дозування оксациліна: в/в 2 г 4-6 разів на добу; <sup>3</sup> режим дозування цефазоліна: в/в 2 г 3-4 рази на добу; <sup>4</sup> максимально дозволена добова доза (4,8 г) може бути недостатньою у випадку толерантних стафілококів; <sup>5</sup> добова доза левофлоксацину складає 750 мг; <sup>6</sup> ванкоміцин володію низькою ефективністю проти чутливих стафілококів з МПК 1-2 мкг/мл; <sup>7</sup> даптоміцин неефективний при пневмонії; <sup>8</sup> розповсюдженість VRE у РФ не вивчена; <sup>9</sup> не показаний при пневмонії; <sup>10</sup> максимально дозволена доза (1,5 г/добу) може бути недостатньою у випадку слабо чутливих збудників.

\*Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. и др., 2010.

Слід вважати на те, що за ймовірною етіологією сепсису, даний патологічний процес з черевної порожнини найчастіше викликається наступними мікроорганізмами – *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*

### **3.3 Основні стратегії призначення антибіотиків**

На сьогодні, виділяють 3 основні стратегії призначення антибіотиків: цілеспрямовану, емпіричну та профілактичну.

Цілеспрямована антибіотикотерапія ґрунтується на мікробіологічному визначенні чутливості виділеного у пацієнта збудника до антибіотиків. У перший день терапії можна використати експрес-мікроскопію за грамом нативного матеріалу, що дозволяє вже через 30-40 хв. оцінити флору за складом (монокультура або мікробна асоціація), за морфологією (палочки, коки, гриби), за тінкторіальними властивостями (грампозитивна або грамнегативна флора), а також виявити анаеробну інфекцію.

На другий день (після 18-24 годин інкубації посівів) можливо попередньо провести ідентифікацію колоній на чашках з первинними посівами. При цьому можна встановити ступінь мікробного забруднення та склад мікрофлори (монокультура чи асоціація); провести ідентифікацію родів за культуральними, морфологічними та біохімічними ознаками синьогнійної палички, стафілококів, ентерококів, стрептококів, грибів, деяких ентеробактерій, що можна використати для корекції емпіричної антибіотикотерапії.

На третій день (48 годин від початку дослідження) проводиться облік кінцевих результатів антибіотикограми для цілеспрямованого призначення антибіотика.

Емпірична антибіотикотерапія є найбільш можливою та під час єдиною, коли слід негайно вирішити питання про призначення антибіотиків.

Виходячи з сучасного підходу до емпіричної антибіотико терапії розрізняють комбіновану та монотерапію, де-ескалаційну антибіотикотерапію.

Комбінована антибіотикотерапія має наступні переваги: забезпечення максимального спектру активності та синергізму антибіотиків. Поряд з цим їй притаманні і деякі недоліки: зростання вартості лікування та навантаження на медичний персонал, необхідність використання автоматичних дозуючих приладів, підвищення ризику несумісності медпрепаратів та побічних ефектів, необхідність контролю виведення антибіотиків та їх концентрації у крові.

Впровадження у останні роки у клінічну практику нових антибіотиків з широким спектром дії – цефалоспоринів IV-V поколінь, фторхінолонів, захищених пеніцилінів з антипсевдомонадною активністю, карбопенемів дозволило частіше застосовувати режим монотерапії.

Перевага останньої перед комбінованим застосуванням антибактеріальних препаратів полягає в: зменшенні ризику негативної взаємодії АБ-препаратів з іншими медикаментами, зниження ризику розвитку токсичних явищ, скорочення часу введення препаратів, полегшення роботи медичного персоналу, скорочення використання антибіотиків та їх попадання у зовнішнє середовище.

АБ-препарат, що призначається у режимі монотерапії, повинен відповідати наступним вимогам:

- широкий спектр бактерицидної дії;
- стійкість до бета-лактамаз;

- невисокий рівень резистентності бактерій, що викликають дану патологію;
- благо приємна фармакокінетика, добре проникнення у тканини;
- зручне дозування та застосування;
- задовільна переносимість у великих дозах;
- якісне співвідношення вартість/ефективність;
- доведена ефективність в контрольованих клінічних дослідженнях.

Де-ескалаційна антибіотикотерапія – це емпіричне антиінфекційне лікування, що відрізняється двома важливими факторами:

1. широкий стартовий спектр антибіотиків, що обумовлює високий ступінь охоплення найбільш ймовірних збудників;
2. наступний (48-72 години) перехід на терапію антибіотиками звуженого спектру на основі мікробіологічного дослідження для більш повного охоплення одного або кількох патогенних збудників.

Де-ескалаційна антибіотикотерапія полягає у її ранньому початку та в адекватних дозах антибіотиками широкого спектру дії для попередження раннього швидкого прогресування інфекційного процесу. Вона основана на засадах доказової медицини та передбачає 4 ключових принципи:

1. негайний початок;
2. вибір антибіотика з урахуванням його проникності в тканини;
3. високі та індивідуально підібрані дози антибіотиків;
4. початок з препаратів широкого спектру дії з наступною де-ескалацією.

Таким чином, у нас, на сьогодні, зберігається емпіричний підхід до АБ-терапії з використанням як комбінованої і монотерапії, так і нової методики де-ескалаційної антибіотикотерапії.

У свою чергу профілактичне використання антибіотиків покликане попередити розвиток інфекції при її високому ризикові внаслідок хірургічних та інших інвазивних втручань.

### 3.4 Варіанти терапії акушерського сепсису

У даному підрозділі посібника наведені конкретні можливі поєднання антибактеріальних засобів при лікуванні сепсису.

*Таблиця 3.4.1*

#### Препарати вибору в антибактеріальній терапії сепсису

Цефалоспоріни IV покоління	Емпіричний де-ескалаційний принцип терапії
Аміноглікозиди	Карбапенеми
Цефалоспоріни I-III покоління	Фторхінолони
Фторхінолони	Цефалоспоріни
Гентаміцин	По чутливості або раціонально
Ампіцилін	Аміноглікозиди
Пеніцилін	Цефалоспоріни I-III покоління
Емпіричний ескалаційний принцип терапії	Ампіцилін Пеніцилін

*Таблиця 3.4.2*

#### Антибактеріальні препарати, що використовуються при монотерапії акушерського сепсису

Препарат	Шлях введення	Дозування
Іміпенем/циластатин	в/в	0,5-1 гр 3-4 р/добу, 14-20 днів
АБО		
Меропенем	в/в	0,5-1 гр 3р/добу, 14-20 днів
АБО		
Цефепім	в/в	1-2 гр 2 р/добу, 14-20 днів
АБО		
Цефоперазон/сульбактам	в/в	2 гр 2 р/добу, 14-20 днів

Таблиця 3.4.3

**Антибактеріальні препарати, що використовуються при комбінованій терапії акушерського сепсису (варіант І)**

Препарат	Шлях введення	Дозування
Цефотаксим	в/в	1-2 гр 3 р/добу, 14-20 днів
АБО		
Цефтазидим	в/в	1-2 гр 3 р/добу, 14-20 днів
АБО		
Цефоперазон	в/в	1-2 гр 2 р/добу, 14-20 днів
<i>Продовження таблиці 3.4.3</i>		
АБО		
Цефтріаксон	в/в	1-2 гр 2 р/добу, 14-20 днів
+		

Амікацин	в/м	15-20 мг/кг/добу у 1-2 введення, 14-20 днів
АБО		
Гентаміцин	в/м	3-5 мг/кг/добу, 14-20 днів
АБО		
Нетилміцин	в/м	4-7,5 мг/кг/добу, 14-20 днів
+		
Кліндаміцин	в/в або в/м	0,3-0,6 гр 3 р/добу, 14-20 днів
АБО		
Лінкоміцин	в/в або в/м	0,6 гр 3 р/добу, 14-20 днів
АБО		
Метронідазол	в/в	0,5 гр 3 р/добу, 14-20 днів

Таблиця 3.4.4

**Антибактеріальні препарати, що використовуються при комбінованій терапії акушерського сепсису (варіант II)**

Препарат	Шлях введення	Дозування
Амоксицилін/клавуланат	в/в	1,2 гр 3 р/добу, 14-20 днів
+		
Амікацин	в/м	15-20 мг/кг/добу у 1-2 введення, 14-20 днів
АБО		
Гентаміцин	в/м	3-5 мг/кг/добу, 14-20 днів
АБО		
Нетилміцин	в/м	4-7,5 мг/кг/добу, 14-20 днів
+		
Метронідазол	в/в	0,5 гр 3 р/добу, 14-20 днів

Таблиця 3.4.5

**Антибактеріальні препарати, що використовуються при комбінованій терапії акушерського сепсису (варіант III)**

Препарат	Шлях введення	Дозування
Левофлоксацин	в/в	0,5 гр 2 р/добу, 14-20 днів
АБО		
Офлоксацин	в/в	0,4 гр 2 р/добу, 14-20 днів
АБО		
Пефлоксацин	в/в	0,4 гр 2 р/добу, 14-20 днів
АБО		
Ципрофлоксацин	в/в	0,4 гр 2 р/добу, 14-20 днів
+		
Метронідазол	в/в	0,5 гр 3 р/добу, 14-20 днів

Таблиця 3.4.6

**Антибактеріальні препарати, що використовуються при комбінованій терапії акушерського сепсису, що викликаний *S.aureus***

Препарат	Шлях введення	Дозування
Оксацилін	в/в	2-3 гр 4 р/добу, 14-20 днів
АБО		
<i>Продовження таблиці 3.4.6</i>		
Цефазолін	в/в	2 гр 3 р/добу, 14-20 днів
+		

Метронідазол	в/в	0,5 гр 3 р/добу, 14-20 днів
--------------	-----	-----------------------------

Таблиця 3.4.7

**Антибактеріальні препарати, що використовуються при комбінованій терапії акушерського сепсису, що викликаний метицилінрезистентним *S.aureus***

Препарат	Шлях введення	Дозування
Ванкоміцин	в/в	1 гр 2 р/добу, 14-20 днів
+		
Метронідазол	в/в	0,5 гр 3 р/добу, 14-20 днів

## Розділ 4 СЕПТИЧНИЙ ШОК

### (ЗГІДНО НАКАЗУ МОЗ №676 ВІД 31.12.2004 РОКУ ПРО ЗАТВЕРДЖЕННЯ КЛІНІЧНИХ ПРОТОКОЛІВ З АКУШЕРСЬКОЇ ТА ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ)

Тактика ведення хворих з септичним шоком регламентується наказом МОЗ №676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги.

**Септичний шок** – клінічний синдром, що виникає за умови системної запальної відповіді на інфекцію та проявляється порушенням здатності організму підтримувати гемодинаміку і гомеостаз у результаті неадекватної оксигенації тканин і циркуляторних розладів.

Оскільки поняття сепсис, септичний шок, та системна запальна відповідь часто ототожнюють, зокрема у клінічній практиці, то у 1992 році експертами з різних дисциплін було опрацьоване нове визначення для сепсису і його наслідків.

#### Визначення понять сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок.

##### **Синдром системної запальної відповіді (Systemic Inflammatory Response Syndrom -SIRS)**

Системна запальна відповідь на різноманітні важкі клінічні пошкодження, яка

маніфестується двома чи більше наступними проявами:

- 1) температура тіла більше 38°C або нижче 36°C;
- 2) ЧСС понад 90 уд/хв.;
- 3) частота дихання понад 20 за хвилину або Pa CO<sub>2</sub> нижче 32 мм рт.ст.;
- 4) кількість лейкоцитів понад 12000/мм<sup>3</sup>, менше 400/мм<sup>3</sup> або більше 10% юних форм.

##### **Сепсис**

Системна запальна відповідь на достовірно виявлену інфекцію при

відсутності інших можливих причин для подібних змін, які характерні для SIRS. Клінічна маніфестація включає два чи більше наступні прояви:

- 1) температура тіла більше 38°C або нижче 36°C;
- 2) ЧСС понад 90 уд/хв.;
- 3) частота дихання понад 20 за хвилину або Pa CO<sub>2</sub> нижче 32 мм рт.ст.;
- 4) кількість лейкоцитів понад 12000/мм<sup>3</sup>, менше 400/мм<sup>3</sup> або більше 10% юних форм.

### **Тяжкий сепсис/SIRS**

Сепсис, який супроводжується дисфункцією органів, гіперперфузією або гіпотензією.

Гіперперфузія і перфузійні порушення можуть включати (але не обмежуватися лише

ними) ацидоз у результаті накопичення молочної кислоти, олігоурію або гостре

порушення психічного статусу. Сепсис – індукована гіпотензія: систолічний тиск крові

нижче 90 мм рт.ст. або зниження АТ на 40 мм рт. ст. від вихідного рівня за умови

відсутності інших причин для гіпотензії.

### **Септичний шок (SIRS – шок)**

Це ускладнення важкого сепсису і визначається як: сепсис – індукована гіпотензія, що

не піддається корекції адекватними поповненнями рідини; перфузійні порушення, які

можуть включати (але не обмежуватися лише ними) ацидоз, олігоурію або гостре порушення психічного статусу.

Пацієнти, які отримують інотропні препарати або вазопресори можуть не мати

гіпотензії, але тим не менш зберігають ознаки гіперперфузійних порушень та дисфункції

**органів, які відносять до проявів септичного шоку.**

**Виникненню** шоку сприяють:

- наявність вогнища інфекції (септичний аборт, ендоміометрит, хориоамніонит, лохіометра, залишки плідного яйця та інші);
- зниження загальної резистентності організму;
- можливість проникнення збудників або їх токсинів у кровоносне русло.

У розвитку септичного шоку **виділяють дві стадії:**

- гіпердинамічну – зниження периферичного опору, рефлекторно зростає робота серця, тобто серцевий викид;
- гіподинамічну – порушення перфузії та оксигенації, вторинні у відношенні до регіональної вазоконстрикції і дисфункції міокарда.

### **Діагностика**

У разі розвитку *тяжкого сепсису* також спостерігаються:

- тромбоцитопенія  $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ , яку неможливо пояснити іншими причинами;
- підвищення рівня С-реактивного протеїну (В);
- підвищення рівня прокальцитоніну  $> 6,0 \text{ нг/мл}$  (А);
- позитивний посів крові з виявленням циркулюючих мікроорганізмів(А);
- позитивний тест на ендотоксин (LPS-тест) (В).

Діагноз *септичного шоку* встановлюється, якщо до вище перерахованих клініко-лабораторних ознак приєднуються :

- артеріальна гіпотензія (систолический тиск менше 90 мм рт. ст. або знижений більше ніж на 40 мм рт. ст. від вихідного рівня);
- тахікардія більше 100 уд/хв.;
- тахіпноє більше 25 за хвилину;
- порушення свідомості (менше 13 балів за шкалою Глазго);
- олігурія (діурез менше 30 мл/год);
- гіпоксемія ( $\text{PaO}_2$  менше 75 мм рт. ст. при диханні атмосферним повітрям);
- $\text{SpO}_2 < 90\%$ ;
- підвищення рівня лактату більше 1,6 ммоль/л;
- петехіальна висипка, некроз ділянок шкіри.

**Необхідно** проводити наступні заходи:

- 1) моніторинг параметрів гемодинаміки: артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, центрального венозного тиску;

2) контроль параметрів дихальної системи (підрахунок частоти дихання, гази крові, SpO<sub>2</sub>);

3) погодинний контроль діурезу;

4) вимір ректальної температури мінімум 4 рази на добу для співставлення з температурою тіла у аксілярних ділянках;

5) посіви сечі, крові та виділень з церві кального каналу;

6) визначення кислотно – лужної рівноваги крові та насичення тканин киснем;

7) підрахунок кількості тромбоцитів та визначення вмісту фібриногену та мономерів фібрину (розчинний фібрин).

Для уявлення повноцінної картини ураження окрім перерахованих клініко-лабораторних обстежень необхідно додатково провести:

- ЕКГ – з метою виявлення ступеню метаболічних порушень або ішемії міокарду;

- УЗД органів черевної порожнини з метою виявлення можливих гематогенних абсцесів;

- рентгенографічне обстеження органів грудної порожнини з метою підтвердження гострого респіраторного дистрес - синдрому або пневмонії.

**Лабораторні дані** відображають наявність важкого запалення і ступінь поліорганної недостатності:

- у більшості випадках зустрічається анемія;

- нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом вліво;

- лейкоцитоз  $> 12000/\text{мл}$ , в окремих випадках може відмічатися лейкемоїдна реакція з кількістю лейкоцитів до 50 – 100 тис. і вище. Інколи може зустрічатися лейкопенія;

- морфологічні зміни нейтрофілів включають токсичну зернистість, появу тілець Доле і вакуолізацію;

- тромбоцитопенія, лімфопенія.

Ступінь інтоксикації відображає лейкоцитарний індекс інтоксикації

(ЛІІ), який розраховують за формулою:

$$\text{ЛІІ} = \frac{(C + 2\Pi + 3Ю + 4Mi)(\text{Пл} - 1)}{(\text{Мо} + \text{Лі})(E + 1)}$$

де С – сегментоядерні нейтрофіли,

П – палочкоядерні лейкоцити,

Ю – юні лейкоцити,

Мі – мієлоцити,

Пл – плазматичні клітини,

Мо – моноцити,

Лі – лімфоцити,

Е – еозинофіли.

**ЛІІ = 1 в нормі. Підвищення індексу до 2 – 3 свідчить про обмежений запальний процес, підвищення до 4 – 9 – про значний бактерійний компонент ендогенної інтоксикації.**

Лейкопенія з високим ЛІІ є поганою прогностичною ознакою для хворих із септичним шоком.

#### **Основні принципи інтенсивної терапії септичного шоку:**

1. Негайна госпіталізація у відділення інтенсивної терапії.
2. Корекція гемодинамічних порушень шляхом проведення інотропної терапії та адекватної інфузійної терапії з постійним моніторингом геодинаміки.
3. Підтримання адекватної вентиляції та газообміну.
4. Хірургічна санація вогнища інфекції.
5. Нормалізація функції кишківника та раннє ентеральне харчування.
6. Своєчасна корекція метаболізму під постійним лабораторним контролем.

7. Антибактеріальна терапія під постійним мікробіологічним контролем.
8. Антимедіаторна терапія.

Основною метою **інфузійної терапії** у септичних хворих є підтримка адекватного кровопостачання тканин. Обсяг інфузійної терапії у разі септичного шоку визначається комплексною оцінкою реакції гемодинаміки на інфузію (реакція АТ, особливо пульсового АТ, ЦВТ, частоти серцевих скорочень – ЧСС, швидкість діурезу). Особливе значення у цих випадках має визначення ЦВТ у динаміці. Орієнтиром є перевірка реакції ЦВТ на дозоване введення рідини (проба з об’ємним навантаженням). Хворій протягом 10 хвилин вводять внутрішньовенно тест – дозу рідини (див. таблицю 1) та оцінюють реакцію гемодинаміки.

**Таблиця 1. Проба з об’ємним навантаженням.**

Вихідний рівень ЦВТ	Об’єм введеної рідини
8 см вод. ст. і менше	200 мл
8–10 см вод. ст.	100 мл
14 см. вод. ст.	50 мл

Реакцію гемодинаміки оцінюють наступним чином: якщо ЦВТ збільшилось більше, ніж на 5 см вод. ст., то інфузію припиняють і проводять інотропну підтримку; якщо ЦВТ збільшилось не більше, ніж на 2 см водн. ст., то продовжують інфузійну терапію без інотропної підтримки.

Рекомендовано наступну програму інфузійної терапії у разі септичного шоку. Спочатку рідину вводять зі швидкістю 10 мл/хв. на протязі 15 – 20 хв., а потім - у звичайному темпі, у залежності від показників гемодинаміки, дихання, діурезу та інше.

Для проведення інфузії застосовують похідні гідроксиетилкрохмалю (венофундин, рефортан, ХАЕС-стеріл) та кристалоїди (0,9% розчин натрію хлориду, розчин Рингера) у

співвідношенні 1 : 2. *На відміну від інших колоїдів розчини гідроксиетилкромалю зменшують ступінь ушкодження ендотелію капілярів, покращують функцію легень та зменшують прояви системної запальної реакції (B).*

З метою корекції гіпопротеїнемії призначають концентровані розчини альбуміну – 20 – 25%. **Застосування 5% альбуміну при критичних станах сприяє підвищенню летальності хворих (A).**

**Включення у склад трансфузійних середовищ глюкози недоцільно (B).** *Призначення глюкози хворим у критичному стані підвищує продукцію лактату та CO<sub>2</sub>, а також збільшує ішемічні ушкодження головного мозку та інших тканин. Інфузія глюкози виправдана тільки у випадках гіпоглікемії та гіпернатріємії.*

До складу інфузійних середовищ необхідно включати свіжозаморожену плазму (600 – 1000 мл), яка є донатором антитромбіну (B). *Антитромбін є інгібітором активації лейкоцитів і запобігає ушкодженню ендотелію судин, завдяки чому зменшуються прояви системної запальної відповіді і ендотоксемії. Окрім того, введення свіжозамороженої плазми необхідно і для лікування ДВЗ-синдрому, який, як правило, розвивається при прогресуванні септичного шоку.*

**Інотропна підтримка.** Якщо після нормалізації ЦВТ артеріальний тиск залишається низьким, то вводять допамін у дозі 5 – 10 мкг/кг/хв. (максимум до 20 мкг/кг/хв.) або добутамін, який вводиться зі швидкістю 5 – 20 мкг/кг/хв. Якщо ця терапія не призводить до стійкого підвищення АТ, то симпатоміметичну терапію доповнюють введенням норадреналіну гідротартрату зі швидкістю 0,1 – 0,5 мкг/кг/хв. одночасно знижуючи дозу допаміну до „ниркової” (2 – 4 мкг/кг/хв.) (A).

Враховуючи роль бета-ендорфінів у патогенезі септичного шоку, із сипатоміметиками виправдано одночасне застосування налоксону до 2,0 мг, який сприяє підвищенню АТ (А).

У разі неефективності комплексної гемодинамічної терапії можливе застосування глюкокортикостероїдів. Еквівалентною дозою (у перерахунку на гідрокортизон) є 2000 мг/добу (С). Його введення, з метою профілактики ерозивних ушкоджень шлунка, необхідно комбінувати з Н2-блокаторами (ранітидин, фамотидін) (В).

**Підтримка адекватної вентляції та газообміну.** У тяжких випадках дихальної недостатності на фоні прогресування поліорганної дисфункції необхідно негайно вирішувати питання про переведення хворої на ШВЛ.

***Показання до ШВЛ:***

- $PaO_2 < 60$  мм рт.ст.;
- $PaCO_2, > 50$  мм рт.ст. або  $< 25$  мм рт.ст.;
- $SpO_2 < 85\%$ ;
- частота дихання більше 40 за хвилину.

Потік кисню повинен бути мінімальним, забезпечуючи  $PaO_2$  не менше 80 мм рт.ст. (С).

Респіраторна терапія септичному шоку також повинна включати і режим позитивного тиску у кінці видиху (3 – 6 см водн.ст.), але при умові адекватного відновлення ОЦК.

**Хірургічна санація вогнища інфекції.**

Покази до лапаротомії та екстирпації матки з матковими трубами:

- відсутність ефекту від проведення інтенсивної терапії;
- наявність у матці гною;
- маткова кровотеча;
- гнійні утвори у ділянці придатків матки;

- виявлення при ультразвуковому дослідженні наявності залишків плідного яйця.

**Нормалізація функції кишківника та раннє ентеральне харчування** є одним із важливих завдань при лікуванні хворих з сепсисом та септичним шоком, оскільки відновлення бар'єрної функції кишківника є запорукою подальшої транслокації мікроорганізмів у кров'яне русло та зменшення проявів системної запальної відповіді.

Це досягається ентеральним крапельним введенням 0,9% розчину натрію хлориду чи негазованої мінеральної води 400 – 500 мл на добу через шлунковий зонд, або ніпельний дуодентальний зонд з подальшим збільшенням обсягу введеної рідини і розширенням харчових препаратів за умови нормалізації перистальтики у режимі „аліментарного фактору”, що відповідає 2000 – 4000 ккал на добу (В).

Доцільно також одночасне застосування прокінетиків (метоклопрамід) та глютамінової кислоти, оскільки остання нормалізує обмін речовин у ворсинках кишківника (С).

Після стабілізації стану хворої для подальшої профілактики бактеріальної транслокації можливо проведення селективної деконтамінації кишківника: 4 рази на добу в кишечник вводять суміш поліміксину – 100 мг, тобраміцину – 80 мг і амфотерицину – 500 мг. (С).

Одним з важливих моментів у комплексній терапії сепсису та септичного шоку є **антибактеріальна терапія**. Враховуючи, що сьогодні майже неможлива мікробіологічна експрес-діагностика, при проведенні антибактеріальної терапії доцільно притримуватися тактики емпіричної деескалаційної антибіотикотерапії. Після ідентифікації мікроорганізму та визначення його чутливості до

антибіотиків переходять до антибіотикотерапії за даними антибіотикограми (А).

**Антимедіаторна терапія** базується на сучасних знаннях патогенезу септичного шоку і є досить перспективною. Існують переконливі докази застосування багатоклональних імуноглобулінів у поєднанні з пентоксифіліном (А). Враховуючи відсутність в Україні багатоклональних імуноглобулінів доцільним є застосування пентоксифіліну у комплексній терапії септичного шоку та сепсису. З цією ж метою виправдано застосування діпірідамолу (В).

Застосування методів **екстракорпоральної детоксикації** можливо після стабілізації стану пацієнтки. Застосування цих методів при розгорнутій картині поліорганної недостатності підвищує летальність хворих (В).

## Розділ 5

### ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З СЕПТИЧНИМ ШОКОМ

Не викликає сумніву той факт, що лікування септичного шоку в акушерстві є надто вартісним «задоволенням», тим більше, що найчастіше нам приводиться боротися за життя жінки-породіллі, яку вдома очікує народжене немовля. Зрозуміло, що моральні аспекти даної ситуації у фінансовому еквіваленті прорахувати та оцінити неможливо. Саме тому ми спробували оцінити матеріальні затрати системи охорони здоров'я на лікування однієї пацієнтки з септичним шоком, хоча і не у післяродовому періоді.

Хвора Т., 21.07.74 року народження, жителька одного із сіл гірських районів області, поступила у відділення анестезіології та інтенсивної терапії Закарпатської обласної клінічної лікарні імені Андрія Новака (ЗОКЛ ім. А.Новака) 01.07.10. Жінка знаходилася на лікуванні у даному відділенні до 15.07.10.

Діагноз при поступленні: вагітність (четверта) 18 тж. Неповний самовільний викидень. Анемія II ст. Ниркова недостатність.

Клінічний діагноз: Післяабортний період 2 доба. Сепсис, септичний шок. Преренальна гостра ниркова недостатність у стадії. Вторинна анемія важкого ступеня. Септична пневмонія. Метроендометрит.

Заключний діагноз: Післяабортний період 15 доба. Сепсис. Септичний метроендометрит.

Ускладнення основного: Септичний шок. ГНН у стадії анурії. Вторинна анемія важкого ступеня. Двобічна септична пневмонія. Об'ємний утвір в ділянці правої нирки. Консолідовані переломи VII-VIII ребер з обох сторін. Перелом IX ребра по аксілярній лінії.

З виписки, яка супроводжувала породіллю відомо, що жінка Поступила до гінекологічного відділення одного з районів області 30.06.10 о 9<sup>50</sup> зі скаргами на виражені періодичні болі низом черева, кров'янисті виділення із піхви, слабкість, запаморочення, головні болі. Захворіла раптово напередодні о 23<sup>00</sup> годині, доставлена санітарним транспортом.

30.06.10 о 15<sup>45</sup> відбувся викидень, який супроводжувався крововтратою 850 мл, проведена інструментальна ревізія порожнини матки. Проведена інфузія сольових розчинів обсягом 1250 мл, 250 мл плазми, стабізол - 500 мл. Олігурія протягом 14 год. Після викидня. Еритроцити – 1,76 т/л; лейкоцити – 23,9 г/л; гемоглобін – 44,8 г/л; ШОЕ – 12 мм/год. ЗАС – 1018, білок 0,183 г/л, лейкоцити – 18-20 у полі зору, цукор не виявлено. Біохімія – білірубін – 8,0 мкмоль/л; тимолова проба – 2,7; креатинін – 780 мкмоль/л; сечовина - 21,8 ммоль/л. Коагулограма – ПТІ – 145%; протромбіновий час – 10 секунд; ретракція кров'яного згортка – 82%; фібрин 12,0 г/л; гематокрит – 14 %.

Переведена у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) ЗОКЛ ім. А.Новака.

При поступленні: гемоглобін – 56 г/л; еритроцити – 1,56 т/л; лейкоцити – 10 г/л; цукор – 5,6 ммоль/л; еозинофіли – 3%; юні – 1%; палочкоядерні нейтрофіли – 20%; сегментарні нейтрофіли – 66%; лімфоцити – 6%; моноцити – 4%. ПТІ – 62%; АЧТЧ – 63 с; фібрин плазми – 2,64 г/л; етаноловий тест – негативний; гематокрит – 0,15%. Біохімія: загальний білок – 49,4 г/л; сечовина – 13,8 ммоль/л; креатинін – 592 мкмоль/л; білірубін – 29,7 мкмоль/л; АлАТ – 131,0 МО/л; АсАТ – 196,4 МО/л; калій – 4,79 ммоль/л; натрій – 134 ммоль/л; хлор – 96 ммоль/л.

02.07.10 консилиумом вирішено провести екстирпацію матки без додатків та встановлено діагноз: Кримінальний аборт? Сепсис.

Септичний шок. Преренальна ГНН у стадії анурії. Вторинна анемія важкого ступеня. Септична пневмонія. Гематометра. Метроендометрит.

Проведене оперативне оздоровлення: нижньосерединна лапаротомія. Екстирпація матки з матковими трубами. Дренування черевної порожнини.

У післяопераційному періоді жінці неодноразово переливалася кров та плазма.

З метою до обстеження жінки та контролю лікування проводилася рентгенографія, неодноразово ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та малого тазу, комп'ютерна томографія.

Жінка отримувала сульперазон, преднізолон, еуфілін, ентеросгель, дуфалак, еуфілін, епобіокрин, карведілол, епобіокрин, реместип.

Нами була проведена спроба фінансово оцінити перебування жінки у такому важкому стані у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Закарпатської обласної клінічної лікарні імені А. Новака:

*Таблиця 5.1*

**ВАРТІСТЬ ВАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ  
ЗАСТОСОВУВАЛИСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕПТИЧНОГО ШОКУ  
ПРОТЯГОМ ДОБИ**

Препарат	Кратність застосування	Вартість (у гривнях)
Сульперазон	2 грами на добу	145,26
Лінезолід	2 рази по 300 мг	1037,58
Преднізолон	90 мг тричі	101,61
Епобіокрин	один раз на добу	105,59
Реместип	одноразово	169,2
Флуконазол	один раз на добу	31,94

<i>Продовження таблиці 5.1</i>		
Нексіум	двічі на добу	154,34
		Загально 1745 гр. 52 коп.

У таблицю не включені маловартісні препарати, такі як еуфілін, дуфалак, ентеросгель та розчини для інфузій. В операційній використовувалися сучасні шовні матеріали. Роботу операційної бригади також не можемо оцінити саме під час проведення оперативного лікування, так як у нас обліковується тільки година роботи спеціаліста, а не його інтенсивність праці.

Протягом перебування у ЗОКЛ імені А.Новака пацієнтці було проведено 5 процедур гемодіалізу, при вартості однієї у 520 гривень. Окрім того, через ниркову недостатність хвора буде потребувати процедуру гемодіалізу протягом усього життя. Такий хворий обходиться державі та платникам податків у 78 000 гривень щороку.

Тільки наведені приблизні розрахунки вартості лікування пацієнта з септичним шоком, без врахування його реабілітації, переконливо доводять про необхідність попередження таких грізних ускладнень, що є економічно надзвичайно доцільно.

Зрозуміло, що без врахування людських витрат, а саме – роботи лікарів, співробітників кафедр, середнього та молодшого медичного персоналу картина буде не повною. Але навіть ця отримана сума вражає.

Загально, саме профілактика та вчасне адекватне лікування гнійно-септичних ускладнень у акушерстві та гінекології є одним зі шляхів економії коштів у практичній медицині.

## Розділ 6

### МОЖЛИВОСТІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА ЛАКТАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

Можливості використання антибактеріальної терапії під час вагітності та лактаційного періоду обмежені через тератогенний вплив на плід. З іншого боку дія нових препаратів під час вагітності не досліджувалася через неможливість цього з біотичних міркувань. Тож більшість виробників використовує обтічне формулювання та перекладає цей вибір на практичного лікаря.

Разом з тим, при веденні жінок з септичним шоком, або іншими важкими гнійно-септичними ускладненнями основною мотивацією акушера-гінеколога є збереження життя жінки, а не її не народженого немовляти. З власного досвіду повинні зауважити, що під час ведення вагітних з пневмоніями під час епідемії грипу 2009-2010 років неодноразово приходилося застосовувати антибактеріальні засоби найновішого покоління з карбапенемів, фторхінолонів, оксазолідинонів, аміноглікозидів, у випадку попередження смерті жінки та наступних пологів, явних важких ускладнень від антибактеріальної терапії ми не спостерігали. Зрозуміло, що дані порушення можуть проявитися у подальшому, але все-таки використання препаратів було оправдане і дозволило зберегти життя жінки та її дитини.

У даному розділі ми наводимо групи препаратів та допустимість їх використання під час вагітності та лактації, що допоможе читачам зорієнтуватися та вірно і адекватно використовувати наявний запас існуючих антибактеріальних засобів.

У додатку ж будуть наведені схеми та особливості застосування антибактеріальних препаратів, які найчастіше використовуються при лікуванні сепсису та септичного шоку в акушерстві та гінекології.

Таблиця 6.1

**Категорії лікарських засобів, що застосовуються під час вагітності (Food & Drug Administration, 1980 з доповненнями і корективами Медведь В. І., 2001)**

Категорія	Назва	Визначення
А	Безпечні	На підставі досліджень на тваринах і повноцінних контрольованих клінічних випробувань установлено, що лікарський засіб є нешкідливим для плода як у I триместрі, так і в пізніші терміни вагітності. Може застосовуватися без обмежень у будь-які терміни вагітності
В	Умовно безпечні	Експериментальні дослідження не виявили тератогенної чи іншої ушкоджуючої дії на плід, але достатніх клінічних спостережень ще немає; або ускладнень, що спостерігалися у тварин, не виявлено у дітей, матері яких приймали препарат. Може застосовувати під час вагітності за відповідними показаннями
С	Потенційно небезпечні	У тварин установлено тератогенний чи іншого характеру несприятливий (токсичний) вплив на плід, контрольовані клінічні випробування не закінчені чи не проводилися, або у клінічних спостереженнях відзначено негативну дію препарату, проте користь його застосування напевно перевищує ризик. Може обмежено застосовуватися у вагітних, якщо неможливо знайти адекватну альтернативу
Д	Небезпечні	Тератогенну чи іншу виразну несприятливу дію на плід доведено в експерименті і клініці. Застосування під час вагітності безумовно пов'язане з ризиком, який, проте, може бути нижчим, ніж очікувана користь. Може застосовуватися під час вагітності лише за життєвими показаннями. Не може вживатися у I триместрі. Хвора повинна бути поінформована про можливі наслідки
Х	Шкідливі	Тератогенну дію або іншого характеру вплив препарату з тяжкими наслідками для плода доведено в експерименті і клініці. Ризик застосування під час вагітності безумовно перевищує можливу користь. Категорично протипоказані вагітним і жінкам, що можуть завагітніти.

Розподіл антибактеріальних засобів за критеріями FDA наведені у наступній таблиці:

Таблиця 6.2

**Розподіл антибактеріальних засобів за критеріями FDA [5]**

Категорія FDA	Лікарські засоби
A	-
B	Пеніциліни, цефалоспорины, монобактами, макроліди/азаліди (крім кларитроміцину), фосфоміцин, трометалол, ніфуроксазид
C	Рифампіцин, іміпенем, гентаміцин, кларитроміцин, нітрофурані, сульфаніламід (у т.ч. поєднані з триметопримом), нітроксолін метронідазол, ізоніазид, піразинамід, етамбутол
D	Аміноглікозиди (крім гентаміцину), тетрацикліни, фторхінолони, хлорамфенікол
X	-
Остаточо не встановлено	Спектиноміцин (B?), ванкоміцин (B?), меропенем (B?), поліміксин (B?), лінкозаміди (C?), хіноліни (C?), тейкопланін, тіамфенікол, тинідазол, орнідазо, фузидієва кислота, протіонамід, етіонамід.

Зрозуміло, що без знання конкретних ускладнень антибактеріальних засобів на плід неможливо співставити користь від призначення препарату та його негативний вплив на плід. І у цьому випадку ми не можемо не використати напрацювання провідного вітчизняного спеціаліста з проблем екстрагенітальної патології професора Медведь В.І.:

Таблиця 6.3

**Негативний вплив антибактеріальних засобів на плід [4]**

Препарати	Можливі наслідки для плода (новонародженого)	Примітки, коментарі
Тетрацикліни	Дисколорація зачатків зубів (коричневе забарвлення), гіоплазія зубної емалі, порушення росту кісток, катаракта	Вибірково накопичуються та відкладаються у кістковій тканині
Хлорамфенікол	Агранулоцитоз, апластична анемія, грей-синдром або синдром сірої дитини (колапс, дихальні розлади, ціаноз, гіпотермія, метеоризм, блювота)	Через недорозвиненість ферментних систем (глюкуронідаза) печінки плода препарат не метаболізується та накопичується у токсичній концентрації
Фторхінолони	Артропатії (хондродисплазія з викривленням та укороченням кінцівок)	Діють на хрящову тканину (хондротоксичність)
Аміноглікозиди	Уроджена глухуватість або повна глухота  Зниження функції нирок	Токсична дія на VIII пару черепно-мозкових нервів з розвитком необоротної дистрофії Нефротоксичність
Нітрофурантоїн	Гемолітична анемія, гіпербілірубінемія	Небезпечний у пізні терміни вагітності
Сульфаніламід	Гіпербілірубінемія, ядерна жовтяниця	Витісняють білірубін із зв'язку з білками. Негативний ефект трапляється рідко і лише у разі застосування наприкінці вагітності (після 35 тижня)
Рифампіцин	Аномалії розвитку кінцівок  Кровотечі у неонатальному періоді	Поодинокі повідомлення. Тератогенність не доведено. У разі застосування у пізні терміни
Нітроксолін	Ембріотоксичний ефект у I триместрі	Поодинокі повідомлення
Хінолони	Фетотоксичні ефекти	Не підтверджені (поодинокі повідомлення)
Фузидієва кислота	Жовтяниця. Ембріолетальний ефект, затримка розвитку плода (результати експериментальних досліджень)	Рідко, у разі застосування у пізні терміни вагітності. У разі застосування у післяімплантаційному періоді
Триметоприм	Щілина піднебіння («вовча паща»), уроджені аномалії ЦНС, серця, анемія (дані експериментальних досліджень)	Антифолієвий препарат. Тератогенність та фетотоксичність для людини не підтверджено
Кларитроміцин	Ембріо- і фетотоксичність (дані експериментальних досліджень)	Адекватних підтверджень у клінічних спостереженнях немає

<i>Продовження таблиці 6.3</i>		
Метроніда- зол	Не описані	Справляє мутагенний і канцерогенний ефекти, тому заборонений у I триместрі
Лінкозаміди	Не описані	Накопичуються у внутрішніх органах плода (печінка, нирки, легені), але шкідливість цього накопичення не встановлено

Сподіваємося, що наведені дані допоможуть практичному лікареві адекватно оцінити негативний вплив препарату на плід та, разом з тим, не допустити погіршення стану здоров'я вагітної, роділлі та породіллі.

## Розділ 7

### ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНІ ЗМІНИ ПРИ СЕПТИЧНОМУ ШОКОВІ

Морфологічні зміни при септичному шокові полягають у множинних ділянках тромбозів у системі мікроциркуляції, геморагіях та інфарктах.

При патологоанатомічному дослідженні жінок, що померли внаслідок септичного шоку, виявляються як місцеві зміни у родових шляхах, так і генералізовані зміни у життєво важливих органах. Зміни у пологових шляхах обумовлені травматичним пошкодженнями при поза лікарняних втручаннях (кримінальний аборт), недавнім викиднем або гнійно-септичним процесом у матці. На розтині виявляється атонічна матка з дряблими стінками, зіяючими судинами, порожнина якої значно розширена та містить згортки крові та ділянки некротизованої плаценти. Якщо смерть настає до відділення плаценти, то при макро- та мікроскопічного дослідження останньої виявляють ознаки септичного процесу. Плацента при цьому має вигляд вареного м'яса та різкий запах гнилого. При мікроскопічному дослідженні виявляють множинні тромбоцитарно-фібринові тромби та вогнища некрозу, що містять значну кількість бактерій. На місці плацентарної площадки знаходять крововиливи та некрози поверхневих відділів м'язу матки.

Патоморфологічні зміни внутрішніх органів полягають у наявності множинних тромбоцитарно-фібринових тромбів у мікроциркуляторному руслі нирок, печінки, легенів, наднирників, гіпофізу, ШКТ, які поєднуються з множинними ділянками крововиливів. Остання спостерігаються переважно у корі наднирників та стовбурі головного мозку, а також у шкірі, слизовій

оболонці ШКТ, легенях, нирках та яєчниках. Такі морфологічні зміни, як правило, поєднуються з переповненням кров'ю венозної системи, депонуванням її у спланхнічній системі та у системі воротної вени.

## Розділ 8

### ЯК СФОРМУЛЮВАТИ ЗАКЛЮЧНИЙ КЛІНІЧНИЙ ТА ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНИЙ ДІАГНОЗИ

Часто, у випадку летального завершення вагітності або післяродового періоду у родопоміжному закладі у лікарів акушер-гінекологів виникають певні труднощі при формулюванні заключного клінічного діагнозу, які обумовлені наступними причинами.

По-перше, при вдалому завершенні пологів акушер формулює діагноз для виписки породіллі, орієнтуючись за приводом для госпіталізації, тобто вагітності. У Міжнародній класифікації хвороб 10 видання (МКХ-10) для цього використовуються коди O80-84 (XV клас). Можна навести два коротких приклади (МКХ-10, том 2, с.135):

1. Основний стан – вагітність.

Інші ускладнення: процедура – роди з накладенням вихідних акушерських щипців.

У якості «основного діагнозу» вважаються пологи, які завершені низькими акушерськими щипцями, оскільки інша інформація відсутня.

2. Основний стан – вагітність, яка закінчилася пологами з двійнею.

Інший стан: процедура – самовільне розродження.

У якості «основного діагнозу» фігурує «Вагітність двійнею (O30.0), самовільні пологи».

Таким чином, привід для госпіталізації стає основним діагнозом при виписці породіллі. У лікаря виникає відповідний стереотип.

По-друге, заключний клінічний діагноз формулюється за іншими принципами та рубриками, які єдині і для патологоанатомічного діагнозу; вони включають наступні обов'язкові рубрики.

1. *Основне захворювання (або першопричина смерті).*
2. *Ускладнення основного захворювання.*
3. *Супутні захворювання.*
4. *Додаткові відомості.*

*Основне захворювання* – у акушерстві це хвороба (нозологічна форма з XV класу МКХ-10) або первинний чинник, який викликав послідовний ряд патологічних процесів, які привели жінку до летального кінця. Основне захворювання може бути єдиним у випадку моно каузальної структури діагнозу, або воно виставляється на першому місці при комбінованому основному захворюванні. Для полегшення вибору першопричини згідно МКХ-10 існує кілька правил.

**Правило А.** Основним захворюванням не можуть бути симптоми, ознаки або відхилення від норми, які виявлені при клінічних та лабораторних дослідженнях, наприклад, вузький таз, обтяжений акушерський діагноз, анемія та ін.

**Правило Б.** Йому не відповідають банальні, не смертельні стани, так як розрив плідних оболонок, слабкість або дискоординація родової діяльності, не дивлячись на те, що вони по часу випереджають іншу, більш важку акушерську патологію.

**Правило В.** Якщо первинна причина смерті причинно пов'язана з іншою, на стільки ж важкою нозологічною формою, то виникає ситуація, яку більш об'єктивно характеризують комбіновані основні захворювання (дивися нижче).

**Правило Г.** Не можна у якості основного захворювання використовувати загальний термін, який об'єднує кілька

спеціальних нозологічних форм або взагалі відсутній у МКХ-10, наприклад «гестоз, ОПГ-гестоз, поєднаний гестоз». Замість них у заключному діагнозі необхідно використовувати близькі смертельні форми, які наведені в МКХ-10, тобто прееклампсію та еклампсію.

**Правило Д.** Якщо основне захворювання має стадійний характер, то у заключному діагнозі згадується тільки пізня, найбільш важка стадія, наприклад, водянка та прееклампсія, кодується тільки прееклампсія.

Після основного захворювання слід окремим рядком навести одну або кілька операцій, використаних для його ліквідації; з уточненням дати та часу проведення.

*Ускладнення основного захворювання* – це синдроми, симптомокомплекси та патологічні процеси, які патогенетично (прямо) пов'язані з первинною причиною смерті. Серед них, перш за все, необхідно навести смертельне ускладнення (безпосередня причина смерті), а потім – менш значимі процеси. У даній рубриці не вказують механізми танатогенезу (інтоксикація, серцева або дихальна недостатність, полі органа недостатність та ін.). Інакше кажучи, перелік ускладнень не повинен бути хронологічним або випадковим. Викладена акушером послідовність ускладнень основного захворювання з виділенням на першому місці важливішого з них повинна відображати використану тактику лікування. Після даного переліку слід окремим рядком записати операцію з ліквідації даного ускладнення, наприклад, екстирпацію матки з вказанням дати та терміну її проведення.

*Супутні захворювання* – це одна або кілька нозологічних форм, які не пов'язані безпосередньо з основним захворюванням та не відігравали ведучої ролі у смерті жінки.

У заключному клінічному діагнозі окремими рядками обов'язково вказують реанімаційні заходи, інтенсивна терапія та їх

ускладнення. Наприклад, штучна вентиляція легень (ШВЛ) з тривалістю в годинах або днях, ускладнення гемо трансфузії та наркозу, окрім тих випадків, коли вони стають основним захворюванням.

Патологія плоду та посліду наводиться окремим рядком.

Приклад.

*Основне захворювання (Осн):* **еклампсія, судомна форма** у початковому періоді родів при вагітності 39 тж.

Операція 1 – лапаротомія (дата та час виконання)

*Ускладнення (Уск):* набряк головного мозку, респіраторний дистрес-синдром, ДВЗ синдром з переважним ураженням матки, легенів та нирок. Маткова кровотеча (крововтрата 900 мл).

Операція 2 – екстирпація матки (дата та час проведення)

Реанімація: ШВЛ після другої операції протягом 2 діб, гемо трансфузії, непрямий масаж серця, смерть (дата).

Патологія плоду: синдром затримки внутрішньоутробного розвитку, маса 2540, живий, плацента ціла.

*Супутні захворювання (Суп):* анемія вагітних I ст..

Післяродовий період – 3 днів.

## Розділ 9

### СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ ТА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

У даному підрозділі наведений матеріал для самопідготовки акушер-гінекологів з проблем гнійно-септичних ускладнень у акушерстві та гінекології. Окрім того, у підрозділі згадані і нозології, які при несвоєчасному та неадекватному лікуванні призводять до цього грізного ускладнення.

1. На 5-й день після нормальних родів біль у лівій грудній залозі, температура підвищилась до 38,9 С. Грудна залоза різко гіперемована, при пальпації її у верхньозовнішньому квадраті - флюктуація, живіт не болючий, дно матки - на 6 см. над лобком. Лохії серозно-кров'яністі, помірні. Діагноз? Що робити?

**Діагноз:** післяродовий період 5-й день. Лівосторонній мастит в стадії нагноєння.

**Необхідно:** при адекватному знеболенні (короткочасний наркоз), зробити розріз, видалити гній і дрениувати рану. Провести антибактеріальну та протизапальну терапію.

2. Породілля Д., 26 р. На 6-й день післяродового періоду у неї підвищилась температура до 39 С, пропасниця, появились болі внизу живота. Язик сухий, чистий, пульс - 96 уд./хв. АТ - 120/60 мм.рт.ст. Живіт м'який, Дно матки на 5 см., над лобком, матка болюча м'яка. Лохії серозно-кровоаністі, з неприємним запахом. Діагноз? Що робити?

**Діагноз:** 6-й день післяродового періоду. Післяродовий ендометрит.

**Необхідно:** переконатися у відсутності залишків плаценти (УЗД), промити матку дезрозчином через крапельницю в кількості 8 л., забезпечити добрий відтік промиваючої рідини. Призначити антибіотики третьої генерації цефалоспоринів, або фторхінолонів,

інтенсивну інфузійну, дезінтоксикаційну, протизапальну терапію, десенсибілізуючі препарати, утеротоніки і т.д.

3. На 3-й день після операції кесаревого розтину в породіллі підвищилась температура до 38 С, з'явився біль внизу живота, пульс - 39 уд.хв., ритмічний, задовільного наповнення. З матки виділяються лохії кров'янисто-серозні, помірні з неприємним запахом. Проведене лікування ендометриту ефекту не дало. Наступного дня з'явився озноб, температура підвищилась до 39 С. Пульс - 116 уд.хв. АТ - 105/60 мм.рт.ст., на обох руках, язик сухий, живіт збільшений внаслідок метеоризму. Симптоми подразнення очеревини позитивні, виділення з матки кров'янисто-серозні, помірні, неприємного запаху. Діагноз? Що робити?

**Діагноз:** 3-й день післяопераційного періоду. Гострий розлитий перитоніт після кесаревого розтину.

**Необхідно:** провести релапаратомію, видалити матку з трубами, провести туалет органів черевної порожнини і зробити дренажування для проведення лаважу (перитонеального діалізу) в післяопераційному періоді. Комплексне медикаментозне лікування септичного стану.

4. На 6-й день післяродового періоду в породіллі раптом різко піднялася температура до 40.2 С, пропасниця, АТ впав до 80/40 мм.рт.ст., шкіра бліда, покрита холодним потом. Нижні кінцівки холодні, нігті ціанотичні, на гомілках шкіра нагадує мармуровий малюнок. Пульс 126 уд./хв., нитковидний. Хвора апатична. Вияснено, що на 4-й день у породіллі піднялась температура, появились болі внизу живота. Черговий лікар оглянув породіллю і встановив діагноз післяродового ендометриту і призначив лікування. Діагноз? Що робити?

**Діагноз:** 6-й день післяродового періоду. Септичний шок.

**Необхідно:** провести лапаротомію, видалити матку, з трубами, провести туалет органів черевної порожнини, забезпечити дренаж черевної порожнини під одночасними протишоковими заходами та інтенсивною антибактеріальною терапією.

### ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ.

1. На 4-й день післяродового періоду в породіллі піднялась температура до 38,6 , пульс 102 уд.хв., кров'янисті лохії. Назвіть попередній діагноз:

- А. Лохіометра;
- Б. Ендометрит;
- В. Перитоніт;
- Г. Аднексит;
- Д. Пельвіоперитоніт.

**Правильна відповідь - Б.**

2. На 6-й день післяродового періоду у породіллі раптом різко впав тиск, температура піднялась до 39,8 С, нижні кінцівки бліді, холодні. Найбільш можливий діагноз:

- А. Перитоніт;
- Б. Ендометрит;
- В. Септичний шок;
- Г. Гостра судинна недостатність;
- Д. Тромбемболія.

**Правильна відповідь - В.**

3. Який найбільш характерний стан при пельвіоперитоніті?

- А. Підвищення температури;
- Б. Тахікардія;
- В. Симптом Щоткіна – Блюмберга;
- Г. Нудоти;
- Д. Кров'янисті лохії.

**Правильна відповідь - В.**

4. Годувати грудьми новонародженого можна при такому стані:

- А. Інфільтраційна форма маститу;
- Б. Гнійна форма маститу;
- В. Висока температура матері;
- Г. Позитивний посів молока на флору;

Д. Наявність тріщин сосків.

**Правильна відповідь - Д.**

5. Для післяродового тромбофлебіту найбільш характерно:

- А. Лейкоцитоз;
- Б. Лейкопенія;
- В. Зменшення ШОЕ;
- Г. Наявність фібриногена Б;
- Д. Анемія.

**Правильна відповідь - Г.**

6. При наявності перитоніту після кесаревого розтину необхідно:

- А. Видалити матку з трубами;
- Б. Видалити матку без додатків;
- В. Провести суправагінальну ампутацію матки з додатками;
- Г. Провести суправагінальну ампутацію матки без додатків;
- Д. Зробити лапаротомію, провести туалет органів черевної порожнини, забезпечити достатній дренаж черевної порожнини;

**Правильна відповідь - А.**

7. Для якого процесу характерно вип'ячування склепінь піхви:

- А. Ендометрит;
- Б. Сальпінгіт;
- В. Метроендометрит;
- Г. Пельвіоперитоніт;
- Д. Лохіометра;

**Правильна відповідь - Г.**

8. Для лікування післяродового аднекситу доцільно використати:

- А. Зондування матки;
- Б. Пункцію заднього склепіння;
- В. Кольпотомію;
- Г. Вишкрібання порожнини матки;
- Д. Холод на область придатків.

**Правильна відповідь - Д.**

9. Найбільш частим збудником перитоніту являється :

- А. Кишкова паличка;
- Б. Стафілокок;
- В. Стрептокок;
- Г. Змішана флора;
- Д. Синьогнійна паличка.

**Правильна відповідь - Г.**

10. При яких умовах найкраще провести кесарів розтин:

- А. При досягненні 40 тижнів вагітності;
- Б. З початком родової діяльності;
- В. Через 6 годин після злиття навколоплідних вод;
- Г. При повному відкритті шийки матки і цілому навколоплідному міхурові;
- Д. Не має значення.

***Правильна відповідь - Б.***

## Д О Д А Т О К 1

### ІНСТРУКЦІЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ НАЙЧАСТІШЕ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ТЕРАПІЇ СЕПСИСУ

#### АМІКАЦИН

**Загальна характеристика:**

**міжнародна назва:** amikacin;

**основні фізико-хімічні властивості:** пориста маса білого або білого з жовтуватим відтінком кольору;

**склад:** 1 флакон містить амікацину сульфату в перерахуванні на амікацин і суху речовину, 1 г або 0,25 г.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Амікацин - напівсинтетичний антибіотик широкого спектра дії групи аміноглікозидів. Виявляє бактерицидну дію. Активно проходячи крізь клітинну стінку бактерій, необоротно зв'язується з 30S субодиницею бактеріальних рибосом і, тим самим, пригнічує синтез білка мікроорганізму, що у кінцевому результаті приводить до його загибелі. Має високу бактерицидну активність відносно грампозитивних мікроорганізмів: *Staphylococcus* spp. (у тому числі пеніцилінрезистентних); грамнегативних мікроорганізмів: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. (індолпозитивних та індолнегативних), *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*. За активністю перевищує гентаміцин щодо *Klebsiella* spp. і *Providencia* spp. Не активний відносно анаеробних бактерій.

**Фармакокінетика.** При в/м введенні швидко та повністю всмоктується. Розподіляється у позаклітинній рідині, включаючи сироватку крові, рідину абсцесів, плевральний випіт, асцитичну, перикардіальну, синовіальну, лімфатичну та перитонеальну рідини. Високі концентрації виявляють у сечі. Низькі концентрації відмічаються у жовчі, грудному молоці, бронхіальному секреті, мокротинні та лікворі. При запаленні мозкових оболонок проникнення у ліквор збільшується. Проникає в усі тканини організму, де накопичується внутрішньоклітинно. Високі концентрації відмічаються в органах добрим

кровозабезпеченням, у таких як: печінка, легені, особливо нирки, де препарат накопичується у корковій речовині.

Період напіввиведення: дорослі - 2-4 години; діти - новонароджені - 5-8 годин, більш старшого віку - 2,5-4 години. Виводиться нирками у незміненому вигляді шляхом клубочкової фільтрації на 75-95%.

**Показання для застосування.** Амікацин застосовують для лікування тяжких інфекційно-запальних захворювань, що спричинені чутливими до нього мікроорганізмами: сепсис, менінгіт та інші інфекції центральної нервової системи, перитоніт, септичний ендокардит, інфекції кісток і суглобів (у тому числі остеомієліт), пневмонія, емпієма плеври, абсцес легенів, гнійні інфекції шкіри та м'яких тканин, інфіковані опіки, часто рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів, інфекції жовчовивідних шляхів.

**Спосіб застосування та дози.** Режим дозування встановлюють індивідуально, з урахуванням тяжкості перебігу та локалізації інфекції, а також чутливості збудника. Для дорослих і підлітків в/м або шляхом в/в інфузії - 15 мг/кг 2-3 рази на добу протягом 7 - 10 днів. Максимальні дози для дорослих - 15мг/кг на добу, але не більше 1,5 г на добу. Максимальний термін застосування препарату - 10 днів.

Розчин амікацину готують безпосередньо перед застосуванням. Для в/м ін'єкцій вміст флакона (0,1 г, 0,25 г) розчиняють у 2-3 мл води для ін'єкцій і вводять глибоко у верхній зовнішній квадрант сідниці. При введенні антибіотика більше, ніж 0,5 г, кількість води для ін'єкцій збільшують кратно вищезазначеній кількості. Для в/в інфузій вміст флакона (0,1 г, 0,25 г) розчиняють у 100-200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Інфузію проводять краплинно зі швидкістю 60 краплин за хвилину. Концентрація розчину при введенні у вену не повинна перебільшувати 5мг/мл. В/в струминну ін'єкцію Амікацину належить проводити повільно, протягом приблизно 7 хв. При неускладнених інфекціях сечостатевого шляхів (крім інфекцій, що спричинені синьогнійною паличкою) Амікацин вводять по 0,25 г 2 рази на день в/м протягом 5 - 7днів. Для посилення дії відносно синьогнійної інфекції можливо одночасне застосування з цефалоспоринами 3-го покоління (цефтазидим, цефоперазон), при цьому комбінація амікацину з цефтазидимом є найбільш ефективною.

**Побічна дія.** При застосуванні амікацину можливі - з боку травної системи: нудота, блювання, гіпербілірубінемія, підвищення активності печінкових

трансаміназ; алергічні реакції: шкірний висип, свербіж, пропасниця, рідко - набряк Квінке; з боку системи кровотворення: анемія, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія; з боку ЦНС та периферичної нервової системи: головний біль, сонливість, порушення нервово-м'язової передачі, зниження слуху аж до розвитку необоротної глухоти, вестибулярні розлади; з боку сечовидільної системи: олігурія, протеїнурія, мікрогематурія; рідко - ниркова недостатність.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи аміноглікозидів, неврит слухового нерва, вагітність, тяжкі порушення функції нирок.

**Передозування.** При застосуванні амікацину у великих дозах збільшується ризик розвитку ототоксичної або нефротоксичної дії. При парентеральному введенні слід урахувати можливість нервово-м'язової блокади. Лікування: при токсичних реакціях - перитонеальний діаліз або гемодіаліз. У випадку виникнення блокади та пригнічення дихання вводять прозерин з атропіном; за необхідності показана штучна вентиляція легенів.

**Особливості застосування.** За необхідності застосування амікацину у період лактації слід вирішити питання про припинення грудного вигодовування. З обережністю повинні застосовувати амікацин хворі на міастенію та паркінсонізм, а також особи похилого віку. Хворим з порушенням видільної функції нирок потрібна корекція режиму дозування залежно від кліренсу креатиніну. При спільному використанні з цефалоспорином бажано вводити їх у різні місця (при в/м введенні) з інтервалом не менше 1 години.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Амікацин несумісний у розчині з пеніцилінами, цефалоспорином, амфотерицином В, хлортіазидом, еритроміцином, гепарином, нітрофурантоїном, тіопенталом, а також залежно від складу та концентрації розчину – з тетрациклінами, вітамінами групи В, вітаміном С і калію хлоридом. При одночасному застосуванні Амікацину з амфотерицином В, ванкоміцином, метоксифлураном, енфлураном, НПЗЗ, рентген контрастними засобами, цефалотинном, циклоспорином, цисплатином, поліміксинами підвищується ризик розвитку нефротоксичної дії. При одночасному застосуванні амікацину з петльовими діуретинами (фуросемід, етакринова кислота) або з цисплатином підвищується ризик розвитку ототоксичної дії. При одночасному застосуванні з ефіром етиловим і

блокаторами нервово-м'язової передачі підвищується ризик пригнічення дихання.

## **ВАНКОМІЦИН**

### **Загальна характеристика:**

*міжнародна назва:* vancomycine;

*основні фізико-хімічні властивості:* порошок, колір якого може бути від білого до світло-бежевого або до світло-рожевого;

*склад:* 1 флакон містить ванкоміцину гідрохлориду 512,5 мг у перерахуванні на ванкоміцин 500,0 мг.

**Форма випуску.** Порошок ліофілізований для приготування розчину.

**Фармакотерапевтична група.** Глікопептидні антибіотики.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Трициклічний глікопептидний природний антибіотик для лікування інфекцій, спричинених грампозитивними бактеріями: *Staphylococcus* spp., включаючи *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*, у т. ч. метицилінорезистентні штами; *Streptococcus* spp., у т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* і *Streptococcus agalactiae*; *Enterococcus faecalis*, *Listeria* spp., *Clostridium* spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Actinomyces* spp., *Bacillus* spp., *Lactobacillus* spp. До препарату стійкі грамнегативні бактерії, мікобактерії, гриби, віруси, простіші. Ванкоміцин порушує синтез клітинної стінки бактерій, проникність цитоплазматичної мембрани і синтез РНК бактерій. Препарат ефективний для проведення антибактеріальної терапії при хірургічному лікуванні гнійних процесів, спричинених стафілококами. При ендокардиті, спричиненому *Streptococcus viridans* і *Streptococcus bovis* ефективна монотерапія ванкоміцину з аміноглікозидними антибіотиками. Ванкоміцин успішно застосовують для лікування хворих на дифтероїдний ендокардит, а в комбінації з аміноглікозидами або рифампіцином - для лікування раннього ендокардиту, спричиненого *S. epidermidis* або дифтероїдами, після протезування клапана серця. У сполученні з аміноглікозидними антибіотиками ванкоміцин виявляє синергічний ефект відносно багатьох штамів *S. aureus*, не ентерококової групи стрептококів D, ентерококів і *Streptococcus* spp. (групи *viridans*.) Не виявлено перехресної резистентності з антибіотиками інших груп.

### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування:* після одноразового в/в введення в дозі 15 мг/кг максимальна концентрація в плазмі крові досягається через годину.

*Розподіл:* розподіляється в більшості тканині рідин організму. Після в/в введення терапевтична концентрація ванкоміцину визначається у плевральній, перикардіальній, асцитичній і синовіальній рідинах та в сечі. У невеликих кількостях проникає в жовч. Погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, однак при запаленні мозкових оболонок проникність зростає. Проникає через плаценту. Зв'язування з білками плазми крові становить 55%.

*Виведення:* 80–90 % введеної дози препарату виводиться із сечею, а решта – з жовчю. Період напіввиведення становить 4-6годин. У хворих з порушенням функції нирок і хворих похилого віку виведення ванкоміцину уповільнено. У хворих на анурію період напіввиведення становить -7,5 дня.

### **Показання для застосування.**

Лікування тяжких інфекційно-запальних захворювань, спричинених чутливими до препарату грампозитивними мікроорганізмами, та при неефективності пеніцилінів і цефалоспоринів або непереносимості їх хворими: сепсис; ендокардит; остеомієліт; інфекції ЦНС, у т.ч. менінгіт; інфекції нижніх відділів дихальних шляхів(пневмонія, абсцес легенів); інфекції шкіри та м'яких тканин;

**Прийом перорально (внутрішньо).** Лікування тяжких інфекційних уражень кишечника: стафілококовий ентероколіт; псевдомембранозний коліт, спричинений *Clostridium difficile*.

### **Спосіб застосування та дози.**

В/в інфузійне введення. **Дорослим** препарат вводять інфузійно, по 500мг, через 6 годин або по 1 г, через 12 годин.

### **Побічна дія.**

*З боку ЦНС і органів чуття:* ототоксична дія, майже до втрати слуху (у хворих, які вживають одночасно інші ототоксичні препарати). Рідко – головний біль, шум у вухах.

*З боку сечовидільної системи:* нефротоксична дія з розвитком ознак ниркової недостатності (у хворих, які вживають одночасно аміноглікозиди, а також у пацієнтів із захворюванням нирок в анамнезі).

*З боку системи кровотворення:* нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, рідко – агранулоцитоз.

*З боку системи травлення:* під час і після лікування ванкоміцином можливо виникнення псевдомембранозного коліту.

*Алергічні та імунопатологічні реакції:* шкірний свербіж, кропив'янка, артеріальна гіпотензія, задишка, в рідких випадках - анафілактичний шок. (Зазначені реакції звичайно виникають при швидкому внутрішньовенному введенні препарату).

*Місцеві реакції:* флебіт у місці введення препарату.

**Протипоказання.** I триместр вагітності; лактація; підвищена чутливість до ванкоміцину.

**Передозування.** За необхідності препарат виводять із організму за допомогою гемоперфузії і гемофільтрації.

**Особливості застосування.** В/м ін'єкції є болісними, тому препарат вводять лише в/в. При призначенні препарату пацієнтам із захворюванням нирок і порушенням слуху рекомендується контролювати функції нирок і слуху, концентрацію ванкоміцину в сироватці крові; за необхідності корегувати дозу ванкоміцину.

*Керування автомобілем/робота з механізмами.* Досвід застосування препарату свідчить про те, що препарат не впливає на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

*Застосування під час вагітності.* Застосування препарату в I триместрі вагітності протипоказано. Призначення ванкоміцину в II і III триместрах можливо тільки в крайньому випадку, при цьому необхідно контролювати концентрацію ванкоміцину в сироватці крові.

*Лактація:* препарат виділяється з грудним молоком, тому під час застосування ванкоміцину грудне вигодовування припиняється.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При одночасному застосуванні ванкоміцину і *нефротоксичних препаратів*, а саме етакринової кислоти, аміноглікозидних антибіотиків, поліміксинів, цисплатину підвищується ризик втрати слуху та уражень нирок. При одночасному застосуванні ванкоміцину із *засобами для наркозу* підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії, еритеми, кропив'янки, анафілактоїдних реакцій.

## ГАТИФЛОКСАЦИН

**Загальна характеристика:**

**міжнародна назва:** gatifloxacin;

**основні фізико-хімічні властивості:** світло-жовтого кольору прозорий розчин;

**склад:** 1 флакон 200 мл містить гатифлоксацину 400 мг або 1 мл розчину містить 2 мг гатифлоксацину;

допоміжні речовини : декстроза безводна, вода для ін'єкції.

**Форма випуску.** Розчин для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Гатифлоксацин – це 8-метоксифлороквінолон, що має антибактеріальну активність проти широкого діапазону грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Протибактеріальна дія гатифлоксацину забезпечується завдяки пригніченню ДНК-гірази та топоізомерази IV. ДНК-гіраза є важливим ферментом, який бере участь у редуплікації ДНК-збудників. Топоізомераза IV є ферментом, який відіграє провідну роль у реплікації хромосом ДНК при редуплікації бактеріальної клітини. Виявилося, що С-8-метоксична половина має більшу активність і повільніший розвиток резистентності у порівнянні з неметоксичною С-8-половиною. До гатифлоксацину чутливі такі збудники: грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* та відносно чутливі грампозитивні мікроорганізми *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis* (включаючи метицилінрезистентні штами), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Corynebacterium diphtheriae*; чутливі збудники - грамнегативні мікроорганізми *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують β-лактамази), *Haemophilus parainfluenzae*; *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (включаючи штами, що продукують β-лактамази), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують β-лактамази); та відносно чутливі - грамнегативні мікроорганізми *Bordetella pertussis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter intermedius*, *Enterobacter sakazaki*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*; відносно чутливі анаероби *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides*

fragilis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Fusobacterium spp., Porphyromonas spp., Porphyromonas anaerobius, Porphyromonas asaccharolyticus, Porphyromonas magnus, Prevotella spp., Propionibacterium spp., Clostridium perfringens, Clostridium ramosum; чутливі збудники атипової форми Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Legionella pneumophila, Ureaplasma; та відносно чутливі атипові форми - Saxiella burnettii. До гатифлоксацину чутливі такі збудники, як мікобактерії туберкульозу, H. Pylori. Гатифлоксацин ефективний відносно бактерій резистентних до  $\beta$ -лактамних і макролідних антибіотиків.

**Фармакокінетика.** Абсолютна біологічна доступність гатифлоксацину у пацієнтів – 96%. Пік концентрації в плазмі гатифлоксацину настає через 1-2 години після перорального застосування. Зв'язування з білками плазми крові для гатифлоксацину становить приблизно 20 %. Гатифлоксацин добре проникає у більшість тканин організму та швидко розподіляється по біологічних рідинах, високі концентрації утворюються в легеневій тканині, слизовій бронхів, придаткових порожнинах носа, в альвеолярних макрофагах, тканинах середнього вуха, тканинах шкіри, тканинах і секреті простати, слині, жовчі, сім'явивідній рідині, піхві, матці, ендо- та міометрії, маткових трубах, яєчниках. Гатифлоксацин в організмі біотрансформується з < 1 % виділення дози у сечу. Гатифлоксацин виводиться нирками. Середнє видалення гатифлоксацину – від 7 до 14 годин і не залежить від дози та режиму застосування. При експериментах з тваринами гатифлоксацин вільно проходить крізь плаценту та потрапляє у грудне молоко. Відмінності у фармакокінетиці гатифлоксацину були виявлені у жінок. Жінки похилого віку мали 21 % збільшення  $C_{\text{макс}}$  і 32 % збільшення AUC і більш повільне виведення, ніж жінки молодшого віку.

**Показання для застосування.** Гатифлоксацин показаний пацієнтам старше 18 років для лікування інфекційно-запальних процесів, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як інфекції дихальних шляхів (загострення хронічного бронхіту, абсцес легенів, загострення хронічних захворювань легеневих шляхів, кістозний фіброз, пневмонія); інфекція ЛОР-органів (загострення хронічних отитів, загострення хронічних синуситів); урогенітальні інфекції, спричинені Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma; ускладнені урогенітальні інфекції

(інфікування *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*, *Chlamydia trachomatis*, анаеробною флорою в різноманітних комбінаціях); інфекція сечовидільної системи та ускладнені інфекції сечовидільної системи (гострий та хронічний пієлонефрит, хронічний простатит, хронічний цистит; хронічний уретрит, хронічний ендоцервіцит, інші хронічні захворювання сечовидільної системи, у тому числі з ускладненнями); інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; інфекції травного тракту; післяопераційні інфекційні захворювання, сепсис, перитоніт; лікування офтальмологічних захворювань (кератити, бактеріальні кон'юнктивіти). Лікування інфекцій в онкологічних хворих.

#### **Спосіб застосування та дози.**

- Інфекції дихальних шляхів (загострення хронічного бронхіту, абсцес легенів, загострення хронічних захворювань легеневих шляхів, кістозний фіброз, пневмонія) – 400 мг - 200 мл один раз на добу 7 -10 діб, або 400 мг - 200 мл один раз на добу протягом 5 -7 діб з переходом на таблетки по 400 мг, один раз на добу, або по 200 мг два рази на добу протягом 5 – 10 діб;
- уrogenітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* – 400 мг - 200 мл один раз на добу протягом 7 -10 діб, або 400 мг - 200 мл один раз на добу протягом 5 -7 діб з переходом на таблетки по 400 мг, один раз на добу, або по 200 мг два рази на добу протягом 5 – 10 діб;
- ускладнені уrogenітальні інфекції (інфікування *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, анаеробною флорою) - 400 мг - 200 мл один раз на добу протягом 10 -14 діб, або 400 мг - 200 мл один раз на добу протягом 5 -7 діб з переходом на таблетки по 400 мг, один раз на добу, або по 200 мг два рази на добу протягом 5 – 10 діб, за необхідності в поєднанні з антианаеробними препаратами;
- інфекція сечовидільної системи та ускладнені інфекції сечовидільної системи (гострий та хронічний пієлонефрит, гострий та хронічний простатит, хронічний цистит; хронічний уретрит, інші гострі та хронічні захворювання сечовидільної системи, у тому числі з ускладненнями) – 400 мг - 200 мл один раз на добу протягом 7 -10 діб, або 400 мг - 200 мл один раз на добу протягом 5 -7 діб з переходом на таблетки по 400 мг, один раз на добу, або по 200 мг два рази на добу, протягом 5 – 10 діб;

- післяопераційні інфекційні захворювання, сепсис, перитоніт – 400 мг - 200 мл два рази на добу протягом 1-5 діб, пізніше – 400 мг - 200 мл один раз на добу протягом 2 -10 діб;

**Побічна дія.**

Найбільш поширені побічні ефекти гатифлоксацину - блювота, діарея, вагініт, абдомінальний біль, головний біль, запаморочення. Інші побічні ефекти – порушення смаку, алергічні реакції, озноб, жар, біль у спині, біль у груді, серцебиття, абдомінальний біль, запор, диспепсія, глосит, ротовий кандидоз, стоматит, ротова виразка, периферичні набряки, неспокійний сон, безсоння, парестезія, тремор, розширення судин, диспное, фарингіт, пітливість, порушення зору, дзвін у вухах, дизурія та гематурія.

**Протипоказання.**

Гатифлоксацин протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до гатифлоксацину, хінолонових протибактеріальних компонентів та інших компонентів цього препарату. Вагітні та жінки, які годують груддю: клінічні дослідження стосовно застосування не проводились.

**Передозування.**

Симптомами передозування можуть бути зміни з боку ЦНС: сплутаність свідомості, запаморочення, судомні нападки, психози. У разі передозування гатифлоксацину необхідно зробити промивання шлунка. Пацієнт повинен знаходитись під контролем та отримувати симптоматичне та підтримуюче лікування. Потрібно застосовувати відповідну до стану гідратаційну терапію.

**Особливості застосування.** Гатифлоксацин може спричинити збільшення QT-інтервалів електрокардіограми у деяких пацієнтів. Через недостатній клінічний досвід гатифлоксацин не призначають пацієнтам з подовженими QT-інтервалами, пацієнтам з неадекватною гіперкальціємією та пацієнтам, які отримують клас I A (наприклад квінідин, процаїнамід) або клас III (наприклад аміодарон, соталол) протиаритмічних препаратів. Препарат необхідно призначати з обережністю пацієнтам із захворюваннями серця, такими як брадикардія та гостра ішемія міокарда. У разі підвищеної чутливості до препарату та при розвитку анафілактичного шоку спостерігались серйозні та летальні випадки у пацієнтів, які пройшли лікування хінолоном. Гатифлоксацин не повинен застосовуватися при перших проявах підвищеної чутливості - висипу на шкірі чи інших алергічних реакціях. Як і при застосуванні інших хінолонів, порушення вмісту глюкози у крові, включаючи

симптоматичні гіпер- та гіпоглікемію, були виявлені здебільшого у хворих на діабет, які отримують паралельне лікування, застосовуючи перорально гіпоглікемічні препарати (наприклад глібенкламід, глібурид) чи інсулін. У цих пацієнтів рекомендується проводити контроль рівня глюкози у крові. Швидкість внутрішньовенного введення - 200 мл – 400 мг гатифлоксацину протягом 40 – 60 хв.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

Системне виведення гатифлоксацину значно підвищується при паралельному застосуванні гатифлоксацину та пробенециду. Під час доклінічних і клінічних досліджень виявилось, що при паралельному застосуванні з нестероїдними протизапальними препаратами, такими як хінолін може підвищити ризик розладів ЦНС і судом.

**ЕРТАПЕНЕМ**

**Міжнародна непатентована назва:** Ertapenem.

**Склад:** діюча речовина: ертапенем; 1 флакон містить ертапенему 1 г; допоміжні речовини – натрію гідрокарбонат, натрію гідроксид.

**Форма випуску:** Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій по 1 г у флаконах № 1, № 5.

**Фармакотерапевтична група.** Бета-лактамі антибіотики. Карбапенеми.

**Фармакодинаміка.** Ертапенем активний в умовах *in vitro* проти широкого спектра грамположитивних і грамнегативних аеробних і анаеробних бактерій. Бактерицидна активність ертапенему зумовлена пригніченням синтезу клітинної стінки через зв'язування ертапенему з пеніцилін-зв'язуючими білками (ПЗБ). В *Escherichia coli* він має сильний ступінь зв'язку з ПЗБ 1a, 1b, 2, 3, 4 і 5, причому переважно з ПЗБ 2 і 3. Ертапенем стійкий до гідролізу бета-лактамазами більшості класів, включаючи пеніцилінази, цефалоспоринози і бета-лактамази широкого спектра, але не метало-бета-лактамази. Ефективний *in vitro* проти більшості штамів таких мікроорганізмів: Аеробні і факультативно анаеробні грамположитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, які продукують бета-лактамазу), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*. Примітка. Стафілококи, стійкі до метициліну, стійкі також до ертапенему. Стійкими до препарату є багато штамів *Enterococcus faecalis* та більшість

штамів *Enterococcus faecium*. Аеробні і факультативно анаеробні грам негативні мікроорганізми: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, які продукують бета-лактамазу), *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*. Анаеробні мікроорганізми: *Bacteroides fragilis* та інші види групи *Bacteroides*, *Clostridium* spp. (крім *C. difficile*), *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* spp. Наведені далі дані отримані в умовах *in vitro*, але їх клінічне значення невідоме. Аеробні і факультативно анаеробні грам позитивні мікроорганізми: *Staphylococcus* spp., коагулазонегативні, чутливі до метициліну, *Streptococcus pneumoniae*, стійкі до пеніциліну, *Streptococci viridans*. Примітка: стафілококи, стійкі до метициліну, стійкі також до ертапенему. Стійкими є багато штамів *Enterococcus faecalis* і більшість штамів *Enterococcus faecium*. Аеробні і факультативно анаеробні грам негативні мікроорганізми: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, яка продукує ESBLs, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, яка продукує ESBLs, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*. Примітка. Багато штамів перелічених вище мікроорганізмів з множинною стійкістю до інших антибіотиків, наприклад пеніцилінів, цефалоспоринів (у тому числі третього покоління) і аміноглікозидів, чутливі до ертапенему. *Анаеробні мікроорганізми*: *Fusobacterium* spp. Відсутність у цей час даних про резистентні штами не дає можливості визначити будь-яку категорію інакше як "чутливі". *Streptococcus pneumoniae*, чутливі до пеніциліну (МПК <0,06 мкг/мл), можуть уважатися чутливими до ертапенему. *Streptococcus* spp., які чутливі до пеніциліну (МПК <0,12 мкг/мл), можуть уважатися чутливими до ертапенему.

#### **Фармакокінетика.**

*Абсорбція.* Ертапенем, розчинений у 1 % або 2 % розчині лідокаїну, добре абсорбується після в/м застосування у рекомендованій дозі 1 г. Середня біодоступність становить приблизно 92 %. Після в/м застосування у дозі 1 г на добу середні пікові концентрації в плазмі ( $C_{max}$ ) досягаються приблизно через 2 години.

*Розподіл.* Ертапенем активно зв'язується з протеїнами плазми людини. Зв'язування ертапенему з протеїнами зменшується по мірі збільшення концентрацій у плазмі: від приблизно 95% зв'язування при приблизній

концентрації в плазмі <100 (мкг)/мл до приблизно 85% зв'язування при приблизній концентрації в плазмі 300 мкг/мл.

*Метаболізм.* Після в/в інфузії радіомаркованого ертапенему в дозі 1 г радіоактивність плазми складається переважно (на 94%) з ертапенему. Найважливішим метаболітом ертапенему є похідна з відкритим кільцем, сформована при гідролізі бета-лактамного кільця.

*Елімінація.* Ертапенем елімінується переважно нирками. Середній період напіввиведення в плазмі у здорових молодих дорослих осіб становить приблизно 4 години.

**Показання. Лікування.** Помірні і тяжкі інфекції, спричинені чутливими штамами мікроорганізмів, а також для початкової емпіричної терапії до ідентифікації причинних мікроорганізмів при наступних захворюваннях: · ускладнені інтраабдомінальні інфекції; ускладнені інфекції шкіри та шкірних структур, включаючи інфекції нижніх кінцівок при діабеті ("діабетична" стопа); негоспітальна пневмонія; · ускладнені інфекції сечового тракту, включаючи пієлонефрит; гострі інфекції таза, включаючи післяпологовий ендоміометрит, септичний аборт і гінекологічні інфекції після хірургічних втручань; бактеріальна септицемія.

**Спосіб застосування та дози.** Для в/в та в/м введення. Перед застосуванням необхідно провести шкірні проби на чутливість до препарату та лідокаїну. Ертапенем можна вводити шляхом в/в інфузії або в/м ін'єкції. При в/в інфузії слід вводити протягом 30 хвилин. В/м введення можна застосовувати як альтернативу в/в введенню. Звичайна тривалість лікування ертапенемом становить від 3 до 14 днів, але залежить від типу інфекції та причинного збудника або збудників (див. розділ "Показання"). При наявності клінічних показань (клінічне поліпшення) допустимо перехід на наступну адекватну пероральну антимікробну терапію.

**Побічні реакції.** Дорослі пацієнти. Найчастіші небажані прояви, пов'язані із застосуванням препарату, які спостерігались у пацієнтів під час парентерального лікування ертапенемом, включали діарею (4,3%), венозні ускладнення у місці введення (3,9%), нудоту (2,9%) та головний біль (2,1%). При парентеральному лікуванні пацієнтів ертапенемом повідомлялось про такі небажані прояви, пов'язані з застосуванням препарату: часті (?/100, <1/10) Порухення нервової системи. Головний біль. Судинні порушення. Постінфузійні ускладнення вен (флебіт/тромбофлебіт). Шлунково-кишкові

порушення: діарея, нудота, блювання. Нечасті порушення нервової системи. Запаморочення, сонливість, безсоння, судоми, сплутаність свідомості. Серцево-судинні розлади - артеріальна гіпотензія. Порушення, пов'язані з дихальною системою - задишка. Кандидоз ротової порожнини. Порушення, пов'язані зі шкірою - еритема, свербіж та підшкірними тканинами. Загальні порушення і зміни стану місця введення слабкість/втома, кандидоз, Біль у животі, зміни смаку, набряки/набухання, гарячка, загальний біль, біль у грудях. Порушення репродуктивної системи і молочної залози - вагінальний свербіж. Найчастішими пов'язаними із прийомом ертапенему відхиленнями лабораторних показників були підвищення АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази та кількості тромбоцитів. До інших відхилень лабораторних аналізів, пов'язаних із застосуванням препарату, відносились: підвищення прямого, непрямого й загального білірубіну, кількості еозинофілів та моноцитів, часткового тромбопластинового часу, креатиніну та глюкози; зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів та лейкоцитів, зниження гематокриту, гемоглобіну та кількості тромбоцитів; збільшення кількості бактерій у сечі, азоту сечовини в сироватці крові, епітеліальних клітин та еритроцитів у сечі.

**Протипоказання.** Ертапенем протипоказаний пацієнтам із встановленою раніше гіперчутливістю до будь-якого компонента цього продукту або до інших препаратів цього ж класу, а також хворим, які мали анафілактичні реакції на бета-лактамі препарати.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При застосуванні ертапенему з пробенецидом останній конкурує за активну секрецію в ниркових канальцях і тим самим пригнічує виведення нирками ертапенему. Це призводить до незначного, але статистично вірогідного підвищення періоду напіввиведення (на 19%) та ступеня системної експозиції (на 25%).

**Передозування.** Немає спеціальної інформації щодо лікування передозування ертапенему. Умисне передозування ертапенему мало ймовірно. В/в введення препарату в дозі 3 г на добу протягом 8 днів здоровим дорослим волонтерам не спричинювало значущих токсичних ефектів. У клінічних дослідженнях випадкове введення до 3 г на добу не призводило до клінічно вагомих небажаних проявів. У випадку передозування ертапенему потрібно відмінити і проводити симптоматичну терапію. Препарат можна видалити з організму шляхом гемодіалізу.

**Особливості застосування.** Повідомляли про серйозні та інколи летальні реакції гіперчутливості (анафілактичні) у пацієнтів, які отримували лікування бета-лактамами. Ці реакції більш імовірні в осіб, в яких в анамнезі спостерігалась реакція на множинні алергени.

**Вплив на здатність до керування машиною та роботи з технікою.** Немає даних.

**Застосування в період годування груддю.** Ертапенем проникає в жіноче молоко. Жінкам, які годують груддю, слід припинити годування на час застосування.

## **ІМПЕНЕМ / ЦИЛАСТАТИН**

Загальна характеристика:

**основні фізико-хімічні властивості:** кристалічний порошок від білого до коричнюватого кольору;

**склад:** 1 флакон містить імпенему 500 мг та циластатину натрію еквівалентного циластатину 500 мг або імпенему 1000 мг та циластатину натрію еквівалентного циластатину 1000 мг;

**допоміжні речовини:** натрію бікарбонат.

**Форма випуску.** Порошок для приготування розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Карбапенеми. Імпенем та інгібітор фермента.

**Фармакологічні властивості.** Антибіотик широкого спектра дії, що складається з двох компонентів. Імпенем – похідне тіенаміцину – є першим представником нового класу бета-лактамічних антибіотиків - карбапенемів. Імпенем інгібує синтез клітинної стінки бактерій і виявляє бактерицидну дію відносно широкого спектру грампозитивних і грамнегативних патогенних мікроорганізмів, аеробів і анаеробів. Імпенем також активний щодо тих грампозитивних видів мікроорганізмів, на які діють тільки бета-лактамі антибіотики вузького спектра дії. Циластатин натрію – специфічний фермент, який інгібує метаболізм імпенему в нирках і значно збільшує концентрацію незміненого імпенему в сечовивідних шляхах. Спектр дії препарату включає *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* і

*Bacteroides fragilis*, патогенних мікроорганізмів, зазвичай стійких до інших антибіотиків. Протимікробний спектр препарату включає фактично всі клінічно значущі патогенні мікроорганізми. *In vitro* активний відносно грамнегативних аеробів: *Achromobacter* spp., *Acinetobacter* spp. (раніше *Mima-herellea*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes* spp., *Bordetella bronchicantis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter* spp., *Carnocytophaga* spp., *Citrobacter* spp. (в т.ч. *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*), *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp. (в т.ч. *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, що продукують б-лактамази), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*), *Moraxella* spp., *Morganella morganii* (раніше *Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* spp. (в т.ч. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*), *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp. (в т.ч. *Providencia rettgeri* /раніше *Proteus rettgeri*/, *Providencia stuartii*), *Pseudomonas* spp. (в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*), *Burkholderia pseudomallei* (раніше *Pseudomonas pseudomallei*), *Salmonella* spp. (в т.ч. *Salmonella typhi*), *Serratia* spp. (в т.ч. *Serratia proteamaculans* /раніше *Serratia liquefaciens*/, *Serratia marcescens*), *Shigella* spp., *Yersinia* spp. (в т.ч. *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*); аеробних грампозитивних бактерій: *Bacillus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp., *Pediococcus* spp., *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* spp. групи В (в т.ч. *Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus* spp. групи С, G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* (включаючи гемолітичні штами альфа і гама); анаеробних грамнегативних бактерій: *Bacteroides* spp., *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolytica* (раніше *Bacteroides asaccharolytica*), *Prevotella bivia* (раніше *Bacteroides bivius*),

*Prevotella disiens* (раніше *Bacteroides disiens*), *Prevotella intermedia* (раніше *Bacteroides intermedius*), *Prevotella melaninogenica* (раніше *Bacteroides melaninogenicus*), *Veillonella* spp.; *анаеробних грампозитивних бактерій*: *Actinomyces* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp. (в т.ч. *Clostridium perfringens*), *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Mobilincus* spp., *Microaerophilic streptococcus*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp. (включаючи *Propionibacterium acnes*); *інші*: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*. До імпенему/целастатину стійкі *Stenotrophomonas maltophilia* (раніше *Xanthomonas maltophilia*) і деякі штами *Burkholderia ceracia* (раніше *Pseudomonas ceracia*), а також *Enterococcus faecium* і стійкі до метициліну стафілококи. Тести *in vitro* показують, що препарат діє синергічно з антибіотиками групи аміноглікозидів проти деяких ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*. Ефективність імпенему/целастатину проти такого широкого спектру патогенних мікроорганізмів зумовлює його застосування при лікуванні полімікробних і змішаних аеробних/анаеробних інфекцій, а також для первинної терапії до визначення бактерійних збудників хвороби.

*Фармакокінетика.* Дані про фармакокінетику препарату відсутні.

**Показання для застосування.** Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції нижніх відділів дихальних шляхів; інфекції органів черевної порожнини; гінекологічні інфекції; септицемія; інфекції сечостатевої системи; інфекції кісток і суглобів; інфекції шкіри і м'яких тканин; інфекційний ендокардит; змішані інфекції (в т.ч. спричинені *Bacteroides fragilis*). Профілактика післяопераційних інфекцій.

**Спосіб застосування та дози.** Середня добова доза визначається залежно від ступеня тяжкості інфекції і розподіляється на декілька рівних прийомів з урахуванням ступеня чутливості мікроорганізмів, функції нирок і маси тіла. Приведені нижче дози вказані на кількість імпенему, розрахованого на масу тіла 70 кг і нормальну функцію нирок. Для хворих з меншою масою тіла і кліренсом креатиніну (КК)  $\leq 70$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> слід пропорційно зменшити дозу. Для **дорослих** середня терапевтична доза при в/в інфузії складає 1–2 г/добу (у перерахунку на імпенем), розділена на 3–4 інфузії. Максимальна добова доза складає 4 г або 50 мг/кг маси тіла залежно від того, що менше.

У таблиці 1 вказані рекомендовані дози імпенему для в/в інфузії залежно від ступеня тяжкості інфекції.

Таблиця 1

Ступінь тяжкості інфекції	Доза імпенему	Інтервал між інфузіями	Загальна добова доза
Легка	250 мг	6 ч	1 г
Середня	500 мг	8 ч	1,5 г
	1 г	12 ч	2 г
Тяжка (високочутливі штами)	500 мг	6 ч	2 г
Тяжка і/або загрожує життю (менш чутливі штами, в т.ч. <i>Ps.aeruginosa</i> )	1 г	8 ч	3 г
	1 г	6 ч	4 г

Імпенем/циластатин в дозах  $\leq 500$  мг слід вводити в/в протягом 20–30 хв., в дозах більше 500 мг – протягом 40–60 хв. Хворим, у яких спостерігається нудота під час вливання, слід зменшити швидкість введення. Для профілактики *післяопераційних інфекцій* препарат слід вводити в/в в дозі 1 г при вступній анестезії і в дозі 1 г через 3 год. У разі хірургічного втручання з високим ступенем ризику (наприклад, операція на товстій кишці) слід вводити додатково по 500 мг через 8 і 16 год. після початку наркозу.

**Приготування розчину для внутрішньовенної інфузії.** У флакон з порошком, що містить 500 мг імпенему, слід додати 100 мл розчинника. У флакон з порошком, що містить 1000 мг імпенему, слід додати 200 мл розчинника. Як розчинник можна використовувати: ізотонічний розчин натрію хлориду; 5% водний розчин глюкози; 10% водний розчин глюкози; 5% розчин глюкози і 0,9% натрію хлориду; 5% розчин глюкози і 0,45% натрію хлориду; 5% розчин глюкози і 0,225% натрію хлориду; 5% розчин глюкози і 0,15% калію хлориду; 5% і 10% розчин манітолу. Отриманий розчин (концентрація імпенему 5 мг/мл) необхідно струшувати до утворення прозорої рідини. Відмінності забарвлення розчину від жовто-коричневого до безбарвного не впливають на активність препарату. Для приготування розчину не застосовують розчинники, що містять сіль молочної кислоти (лактат).

**Побічна дія.** *Місцеві реакції:* еритема, біль та інфільтрати в місці введення препарату, тромбофлебіт. *Алергічні реакції:* висипання, свербіж, кропив'янка, гарячка, анафілактичні реакції, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк; рідко – ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз. *З боку травної системи:* нудота, блювання, діарея; помірне підвищення активності трансаміназ, білірубину і/або сироваткової лужної фосфатази, забарвлення зубів; рідко – псевдомембранозний коліт, гепатит. *З боку*

*лабораторних показників:* еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія (включаючи агранулоцитоз), тромбоцитопенія, тромбоцитоз, зниження рівня гемоглобіну. В деяких випадках спостерігався прямий позитивний тест Кумбса. *З боку сечовидільної системи:* спостерігалось зростання сироваткового креатиніну і рівня азоту сечовини; рідко – олігурія/анурія, поліурія, гостра ниркова недостатність. Спостерігалися випадки зміни кольору сечі (це явище безпечне і його не слід плутати з гематурією). *З боку ЦНС і периферичної нервової системи:* при призначенні іміпенему (як і при лікуванні іншими бета-лактамами антибіотиками) описані випадки міоклонії, психічних порушень, включаючи галюцинації, сплутаність свідомості, епілептичні припадки, парестезії, порушення смаку. Іміпенем зазвичай добре переноситься. Побічні ефекти рідко вимагають припинення терапії і зазвичай є помірними і скороминущими; тяжкі побічні ефекти спостерігаються рідко.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Менінгіт.

**Передозування.** В даний час про випадки передозування препаратом не повідомлялося.

**Особливості застосування.** Є деякі клінічні і лабораторні дані про часткову перехресну алергію при застосуванні іміпенему та інших бета-лактамних антибіотиків, пеніцилінів і цефалоспоринів. Повідомлялося про тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) при використанні більшості антибіотиків групи бета-лактамів. Якщо в процесі лікування виникає алергічна реакція, препарат слід відмінити і призначити відповідну терапію. Псевдомембранозний коліт був описаний як ускладнення при лікуванні практично всіма антибіотиками; його тяжкість може варіювати від легких форм до тяжких і загрозливих життю станів.

**Вагітність і лактація** Безпека застосування іміпенему при вагітності не вивчена. Тому його призначають тільки у тому випадку, коли передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. При необхідності застосування іміпенему в період лактації слід припинити годування груддю.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Розчин іміпенему хімічно несумісний з сіллю молочної кислоти (лактатом), його не слід готувати на основі розчинників, що містять сіль молочної кислоти. Розчин не можна змішувати або додавати до розчинів інших антибіотиків.

## ЛІНЕЗОЛІД

Загальна характеристика:

**міжнародна та хімічна назви:** linezolid;

**основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин;

**склад:** 1 мл розчину містить 2 мг лінезоліду;

**допоміжні речовини:** глюкоза безводна, натрію цитрат, кислота лимонна моногідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева 1Н, вода для ін'єкцій.

**Форма випуску.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні препарати для системного застосування.

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Лінезолід — синтетичний протимікробний засіб групи оксазолідінонів. Активний *in vitro* проти грампозитивних аеробних бактерій, деяких грамнегативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід селективно інгібує синтез білка в бактеріях: зв'язується з бактерійними рибосомами і перешкоджає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S (важливого компоненту процесу трансляції). Поостантибіотичний ефект лінезоліду *in vitro* для *Staphylococcus aureus* становив приблизно 2 год. На експериментальних моделях у тварин поостантибіотичний ефект *in vivo* становив 3,6 і 3,9 год для *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pneumoniae*, відповідно. Чутливими до лінезоліду є наступні мікроорганізми: грампозитивні аероби — *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis* (в тому числі глікопептид-резистентні штами), *Enterococcus faecium* (в тому числі глікопептид-резистентні штами), *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* (в тому числі метицилін-резистентні штами), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pneumoniae* (в тому числі штами з помірною чутливістю до пеніциліну і пеніцилін-резистентні штами); *Streptococcus pyogenes*, стрептококи групи *Viridans*, стрептококи групи С, грамнегативні аероби — *Pasteurella canis*, *Pasteurella multocida*; грампозитивні анаероби — *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus* spp.; грамнегативні анаероби — *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp.; інші — *Chlamydia pneumoniae*. Помірно чутливі мікроорганізми: *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* spp.

*Mycobacterium tuberculosis* Резистентні мікроорганізми: *Neisseria* spp., *Pseudomonas* spp.

Механізм дії лінезоліду відрізняється від механізмів дії антимікробних препаратів інших класів. Тому перехресної резистентності між лінезолідом і цими препаратами не існує. Лінезолід активний по відношенню до патогенних мікроорганізмів, як чутливих, так і резистентних до вказаних препаратів.

**Фармакокінетика.** Лінезолід містить біологічно активний (s)-лінезолід, який метаболізується в організмі з утворенням неактивних похідних.

**Всмоктування.** При пероральному застосуванні лінезолід швидко всмоктується з ШКТ. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 2 год, а абсолютна біодоступність становить близько 100 %.

**Розподіл.** Лінезолід швидко розподіляється в тканинах з хорошою перфузією. Об'єм розподілу препарату після досягнення рівноважної концентрації у здорової дорослої людини становить в середньому 40–50 л, що приблизно дорівнює загальному вмісту води в організмі. Зв'язування з білками крові досягає 31 % і не залежить від концентрації.

**Метаболізм.** Встановлено, що ізоформи цитохрому СYP450 не приймають участь в метаболізмі лінезоліду *in vitro*, і він не інгібує активність клінічно важливих ізоформ СYP.

**Виведення.** Лінезолід в основному виводиться з сечею у вигляді метаболіту А (40%), незміненого препарату С (30–35%) і метаболіту В (10%). Незмінений препарат фактично не визначається в калі; з калом виводиться 6% метаболіту А і 3% метаболіту В.

**Показання для застосування.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими анаеробними і аеробними грампозитивними мікроорганізмами, в тому числі інфекції, що супроводжуються бактеріємією — нозокоміальна пневмонія; позагоспітальна пневмонія; інфекції шкіри і м'яких тканин; ентерококові інфекції, в тому числі спричинені резистентними до ванкоміцину штамми *Enterococcus faecalis* і *E. faecium*.

**Спосіб застосування та дози.** В/в призначають 2 рази на добу. Розчин для інфузій вводять протягом 30-120 хв. Пацієнтів, які почали лікування парентеральною формою препарату, за клінічними показаннями, можна перевести на будь-яку лікарську форму лінезоліду для прийому всередину. В цьому випадку підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі всередину становить майже 100 %.

Рекомендовані дози для дорослих і підлітків (12 років і старше):

Показання	Дози і спосіб введення	Тривалість лікування
Госпітальна пневмонія (зокрема з бактеріємією)	600 мг в/в кожні 12 годин	10–14 днів
Негоспітальна пневмонія (зокрема з бактеріємією)	600 мг в/в кожні 12 годин	10–14 днів
Інфекції шкіри і м'яких тканин (зокрема з бактеріємією)*	600 мг в/в кожні 12 годин	10–14 днів
Ентерококові інфекції (в тому числі резистентні до ванкоміцину штами і форми, що супроводжуються бактеріємією)	600 мг в/в кожні 12 годин	14–28 днів

\* Тривалість лікування залежить від природи збудника, локалізації і тяжкості інфекції, а також від клінічного ефекту.

В/в інфузію здійснюють протягом 30–120 хв. Не можна з'єднувати інфузійні пакети послідовно! Видаляти захисну оболонку з фольги необхідно безпосередньо перед використанням препарату. Слід стискати пакет протягом приблизно 1 хв, щоб переконатися у відсутності порушення його цілісності. Якщо пакет протікає — препарат нестерильний і використанню не підлягає! Залишки розчину слід вилити у відходи. Не використовувати частково заповнені упаковки!

**Побічна дія.** Біль, спазми в животі, метеоризм, відхилення гематологічних показників і показників функції печінки, діарея, головний біль, кандидомікоз, нудота, спотворення смаку, блювання, скороминуща анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія і панцитопенія. Нейропатія (периферична, зорового нерва) зрідка спостерігалася при застосуванні лінезоліду, особливо при перевищенні максимальної рекомендованої тривалості лікування — 28 днів.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компоненту препарату, вік до 5 років.

**Передозування.** Про випадки передозування лінезоліду не повідомлялося. Проводять симптоматичне лікування на фоні заходів, спрямованих на підтримку рівня клубочкової фільтрації. При гемодіалізі виводиться приблизно 30 % дози лінезоліду.

**Особливості застосування.** Псевдомембранозний коліт різного ступеня тяжкості може розвинути на фоні застосування майже всіх антибактеріальних препаратів, в тому числі лінезоліду, що слід враховувати при виникненні діареї у пацієнта, який одержує антибіотикотерапію. У деяких пацієнтів, які одержують лінезолід, може розвинути скороминуща мієлосупресія (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія і панцитопенія), в залежності від тривалості терапії. У зв'язку з цим необхідно контролювати показники розгорненого аналізу крові у пацієнтів, що мають підвищений ризик виникнення кровотечі, прояву мієлосупресії, приймають препарати, здатні зменшити кількість гемоглобіну, тромбоцитів в крові або порушити їх функціональні властивості, а також при тривалості лікування лінезолідом більше 2 тижнів.

Адекватні і контрольовані дослідження препарату Лінезолід у вагітних не проводилися. Лінезолід слід застосовувати в період вагітності лише за абсолютними показаннями, тобто якщо потенційна користь терапії препаратом перевершує потенційний ризик.

Невідомо, чи проникає лінезолід в грудне молоко, тому слід проявляти особливу обережність при застосуванні препарату в період годування груддю. Ніякого впливу препарату на здатність керувати автомобілем або використовувати інші механізми не спостерігалось.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Лінезолід являє собою слабкий оборотний неселективний інгібітор MAO, тому у деяких пацієнтів може спричиняти помірне посилення пресорної дії псевдоефедрину гідрохлориду і фенілпропаноламіну гідрохлориду. Рекомендується зменшити початкові дози адренергічних препаратів, таких як допамін (або його агоністи), і надалі здійснювати титрування дози. Фармакокінетика лінезоліду не змінюється при одночасному призначенні азтреонаму і гентаміцину. Лінезолід розчин для інфузій сумісний з такими розчинами: 5 % розчином декстрози, 0,9 % розчином натрію хлориду, розчином Рингера з лактатом для ін'єкцій. Не слід вводити додаткові компоненти в розчин лінезоліду для інфузій. Якщо лінезолід призначається одночасно з іншими лікарськими засобами, кожен препарат повинен вводитися окремо відповідно до режиму дозування і способу введення. Лінезолід в розчині для інфузій хімічно несумісний з наступними препаратами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, фенітоїн натрію, еритроміцину лактобіонат,

триметоприм-сульфаметоксазол. Крім того, розчин хімічно несумісний з цефтриаксоном натрію. При лікуванні туберкульозу з множинною медикаментозною резистентністю призначають в комплексі з іншими протитуберкульозними препаратами I та II ряду.

## МЕРОПЕНЕМ (MEROPENEM)

**Склад:** *діюча речовина:* 1 флакон містить меропенему (у перерахуванні на безводну речовину) 1000 мг;

*допоміжна речовина:* натрію карбонат безводний.

**Лікарська форма.** Порошок для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Карбапенеми.

Клінічні характеристики.

**Показання.** Інфекції дихальних шляхів (включаючи госпітальні пневмонії), сечовивідної системи, черевної порожнини, жіночих статевих органів, шкіри й м'яких тканин; менінгіт, септицемія, емпірична терапія при підозрі на бактеріальну інфекцію в дорослих хворих з нейтропенією (монотерапія або в комбінації із противірусними або протигрибковими препаратами).

**Протипоказання.** Гіперчутливість до препарату, у тому числі до інших бета-лактамних антибіотиків, вагітність і період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Застосовується в/в дорослим та дітям старше 3 місяців. *Перед початком застосування необхідно провести тест на переносимість препарату.* Дорослим та дітям старше 12 років вводять в/в по 500 мг кожні 8 годин, при госпітальних інфекціях — 1 г 3 рази на добу, менінгіті — 2 г кожні 8 годин. В/в може вводитися у вигляді болюсу, при цьому розводиться з розрахунку 5 мл розчинника (ізотонічний розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози) на кожні 250 мг препарату і вводиться повільно протягом 5 хв. або у вигляді краплинної інфузії – розчиняється в 50–250 мл розчинника й уводиться протягом 15–30 хв. Препарат для в/в введення може бути розчинений у таких розчинах: 0,9% розчин хлориду; 5% або 10% розчин глюкози; 5% розчин глюкози з 0,02% натрію бікарбонату; 0,9% розчин натрію хлориду з 5% розчином глюкози; 5% розчин глюкози з

0,225% розчином натрію хлориду; 5% розчин глюкози з 0,15% розчином калію хлориду; 2,5% або 10% розчин манітолу.

**Побічні реакції.** При застосуванні препарату можуть зустрічатись:

*З боку ЦНС:* безсоння, підвищена збудливість, тривога, депресія, сплутаність свідомості, галюцинації, епілептиформні напади, парестезії. *З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці, псевдомембранозний коліт. *З боку кровотворної системи:* анемія, еозинофілія, нейтропенія, тромбоцитопенія або тромбоцитемія, позитивна проба Кумбса. *З боку імунної системи:* алергічні реакції (шкірний висип, свербіж, кропив'янка, набряк Квінке); у поодиноких випадках - анафілактоїдні реакції. *З боку серцево-судинної системи:* серцева недостатність, тахі- або брадикардія, гіпо- або гіпертензія, синкопальні стани, інфаркт міокарда. *З боку респіраторної систем:* у поодиноких випадках - тромбоемболія легеневих артерій, диспное. *З боку гепатобіліарної системи:* інколи - підвищення рівня печінкових ферментів і білірубину в крові, холестатичний гепатит. *З боку сечовидільної системи:* дизурія, набряки, порушення функцій нирок, гематурія. *Інше:* у поодиноких випадках - кандидамікоз, реакції у місці введення (флебіт, тромбофлебіт).

**Передозування.** Може виникнути під час лікування пацієнтів з порушенням функції нирок. Лікування симптоматичне.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** У період вагітності та годування груддю препарат не призначають! У разі необхідності застосування препарату в період лактації годування груддю слід припинити.

**Особливості застосування.** У пацієнтів із гіперчутливістю до карбапенемів, пеніцилінів або інших в-лактамних антибіотиків в анамнезі може виникати перехресна алергічна реакція на препарат. При застосуванні препарату пацієнтам із захворюваннями печінки необхідно постійно контролювати активність сироваткових трансаміназ і рівень білірубину в крові. Застосування меропенему при інфекціях, спричинених метицилінстійкими штамми стафілококу, не рекомендується. Псевдомембранозний коліт, що зустрічається при застосуванні практично всіх антибіотиків, може варіювати від легкого до важкого ступеня. З обережністю застосовують меропенем як монотерапію тяжкохворим пацієнтам з відомою або підозрюваною інфекцією нижніх дихальних шляхів, спричиненою *Pseudomonas aeruginosa*. З обережністю застосовують препарат одночасно з потенційно

нефротоксичними препаратами. Препарат ефективний як при проведенні монотерапії, так і в комбінації з іншими антимікробними препаратами, особливо для лікування змішаних інфекцій. Перед уведенням розчин препарату необхідно струшувати. Флакони призначені для одноразового використання. Для в/в введення застосовується свіжоприготовлений розчин препарату.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Не впливає.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Одночасне застосування препарату з потенційно нефротоксичними препаратами вимагає обережності. Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активної каналцевої секреції, пригнічуючи таким чином ниркову екскрецію меропенемом, збільшуючи період напіввиведення й підвищуючи його концентрацію в плазмі крові. З огляду на високу ефективність і достатню тривалість дії препарату без одночасного застосування з пробенецидом, така комбінація не рекомендується.

Фармакологічні властивості.

**Фармакодинаміка.** Антибактеріальний, бактерицидний засіб. Активний відносно грампозитивних аеробів — стафілококів золотистого та епідермального (у тому числі бета-лактамазопродукуючі штами), *Streptococcus pneumoniae* (включаючи пеніциліностійкі штами), *Streptococcus viridans*; грамнегативних мікроорганізмів: кишкової палички, *Acinetobacter*, *Aeromonas hydrophilia*, *Campylobacter*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, у тому числі ампіцилінрезистентні і бета-лактамазопродукуючі штами, *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae* і *oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, включаючи бета-лактамазопродукуючі штами, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Serratia marcescens*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* і анаеробних бактерій — *Bacteroides* (*distasonis*, *fragilis*, *ovatus*, *thetaiotaomicron*), *Clostridium* (*difficile*, *perfringens*), *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella* (*bivia*, *intermedia*, *melaninogenica*), *Porphyromonas asaccharolytica*, *Propionibacterium acnes*.

Взаємодіє з рецепторами — специфічними пеніцилінзв'язуючими білками на поверхні цитоплазматичної мембрани, гальмує синтез пептидогліканового

шару клітинної стінки (внаслідок структурної подібності до аланін-D-аланіну пригнічує дію транспептидази і гальмує утворення поперечних зшивок між ланцюжками пептидоглікану) і сприяє вивільненню аутолітичних ферментів клітинної стінки, що спричиняє її ушкодження і загибель бактерій.

**Фармакокінетика.** Після внутрішньовенного введення, залежно від дози (0,5 або 1 г) і способу аплікації (болюсно або краплинно), максимальне значення концентрації препарату в сироватці крові ( $C_{max}$ ) становить 23 мкг/мл, 45 мкг/мл, 49 мкг/мл і 112 мкг/мл відповідно. Зв'язується з білками плазми на 2 %. Легко проникає в різні тканини й рідини організму людини (включаючи спинномозкову), бактерицидні концентрації утворюються через 0,5–1,5 години після введення. Піддається незначній біотрансформації у печінці з утворенням єдиного метаболіту (фармакологічно неактивного). Період напіввиведення препарату ( $T_{1/2}$ ) становить 1 годину. Екскретується, в основному, нирками (більше 70 % виводиться у незміненому вигляді). При нирковій недостатності плазмовий кліренс меропенему прямо пропорційний ступеню зниження кліренсу креатиніну.

Фармацевтичні характеристики.

**Основні фізико-хімічні властивості:** порошок білого або злегка жовтуватого кольору.

**Несумісність.** Препарат не можна змішувати або додавати до інших лікарських засобів. Не можна застосовувати інфузійні розчини, що містять кальцій для розведення препарату.

## МОКСИФЛОКСАЦИН

**Загальна характеристика:**

**міжнародна назва:** moxifloxacin;

**основні фізико-хімічні властивості:** прозорий розчин світло-жовтого кольору;

**склад:** 1 флакон (250 мл розчину) містить 436 мг моксифлоксаціну гідрохлориду, що відповідає 400 мг моксифлоксаціну.

**Форма випуску.** Розчин для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні препарати для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Моксифлоксацину – протимікробний засіб із широким спектром бактерицидної дії. In vitro моксифлоксацин ефективний щодо багатьох грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, анаеробів, кислотостійких бактерій, а також нетипових бактерій (наприклад, *Mycoplasma* spp., *Chlamidia* spp., *Legionella* spp.). Встановлено, що антибіотик ефективний відносно бактерій, стійких до (β-лактамних та макролідних препаратів). Моксифлоксацин діє на більшість штамів таких мікроорганізмів: *Грампозитивні* - *Streptococcus pneumoniae* (у тому числі штамми, резистентні до пеніциліну та макролідів і штамми з множинною резистентністю до антибіотиків)\*; *Streptococcus pyogenes* (група А)\*; *Streptococcus milleri*; *Streptococcus mitior*; *Streptococcus agalactiae*\*; *Streptococcus dysgalactiae*; *Streptococcus anginosus*\*; *Streptococcus constellatus*\*; *Staphylococcus aureus* (у тому числі чутливі до метициліну штамми)\*; *Staphylococcus cohnii*; *Staphylococcus epidermidis* (у тому числі чутливі до метициліну штамми); *Staphylococcus haemolyticus*; *Staphylococcus hominis*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Staphylococcus simulans*; *Corynebacterium diphtheriae*; *Enterococcus faecalis* (тільки штамми, чутливі до ванкоміцину і гентаміцину) \*. *Грамнегативні* - *Haemophilus influenzae* (у тому числі β-лактамазонегативні та позитивні штамми)\*; *Haemophilus parainfluenzae*\*; *Klebsiella pneumoniae*\*; *Moraxella catarrhalis* (у тому числі β-лактамазонегативні та позитивні штамми)\*; *Escherichia coli*\*; *Enterobacter cloacae*\*; *Bordetella pertussis*; *Klebsiella oxytoca*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter agglomerans*; *Enterobacter intermedius*; *Enterobacter sakazaki*; *Proteus mirabilis*\*; *Proteus vulgaris*; *Morganella morganii*; *Providencia rettgeri*; *Providencia stuartii*. *Анаероби* - *Bacteroides distasonis*; *Bacteroides eggerthii*; *Bacteroides fragilis*\*; *Bacteroides ovatum*; *Bacteroides thetaiotaomicron*\*; *Bacteroides uniformis*; *Fusobacterium* spp; *Peptostreptococcus* spp\*; *Porphyromonas* spp; *Porphyromonas anaerobius*; *Porphyromonas asaccharolyticus*; *Porphyromonas magnus*; *Prevotella* spp; *Propionibacterium* spp; *Clostridium perfringens*\*; *Clostridium ramosum*. *Немуніві* - *Chlamydia pneumoniae*\*; *Mycoplasma pneumoniae*\*; *Legionella pneumophila*\*; *Coxiella burnettii*. \* Чутливість до моксифлоксацину підтверджена клінічними даними. Моксифлоксацин менш активний відносно *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Бактерицидна дія моксифлоксацину реалізується шляхом його взаємодії з топоізомеразами II та IV ферментами, необхідними для реплікації, відновлення і транскрипції ДНК. Активність моксифлоксацину залежить від його концентрації у плазмі крові: мінімальні бактерицидні концентрації зазвичай відповідають мінімальним бактериостатичним. Механізми стійкості мікроорганізмів, які інактивують пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди і тетрацикліни, не впливають на антибактеріальну ефективність препарату. Між антибактеріальними засобами групи хінолонів зазвичай спостерігається перехресна резистентність. Проте деякі грампозитивні та анаеробні мікроорганізми, стійкі до інших хінолонів, чутливі до препарату.

*Фармакокінетика.* Після введення 400 мг моксифлоксацину максимальна концентрація у плазмі крові визначається протягом 0,5 – 4 години. Стабільний стан досягається за три доби. Препарат швидко розповсюджується у позасудинному просторі. Біодоступність препарату висока; об'єм розповсюдження у стаціонарному стані дорівнює 2 л/кг. У слині може бути досягнутий вищий пік концентрації, ніж у плазмі. Внаслідок низького зв'язування моксифлоксацину білками крові (приблизно 45 %) високі максимальні концентрації антибіотика визначаються у біологічних рідинах. Моксифлоксацин досягає найвищих концентрацій у тканинах легенів (альвеолярні макрофаги, епітеліальна рідина, слизова оболонка бронхів), у слині та придаткових пазухах носа, особливо – в осередках запалення. Препарат піддається біотрансформації, екскретується з сечею та жовчю як у незміненому вигляді, так і в формі сульфатного й глюкуронідного кон'югатів. Середній період напіввиведення антибіотика із плазми крові та слини становить приблизно 12 годин.

#### **Фармакокінетика.**

*Всмоктування.* Після однократної інфузії препарату дозою 400 мг протягом 1 години максимальна концентрація препарату (C<sub>max</sub>) досягається в кінці інфузії і складає приблизно 4,1 мг/л, що відповідає її збільшенню приблизно на 26 % відносно величини цього показника при прийомі препарату внутрішньо. Абсолютна біодоступність складає приблизно 91 %. Після багаторазових внутрішньовенних інфузій препарату дозою 400 мг протягом 1 години максимальна (C<sub>max</sub>) змінюється в інтервалі від 4,1 мг/л до 5,9 мг/л. Середні стабільні концентрації, що дорівнюють 4,4 мг/л, досягаються в кінці

інфузії. Розподіл. Швидко розподіляється в тканинах та органах і зв'язується з білками крові (головним чином, з альбумінами) приблизно на 45 %. Об'єм розподілу складає приблизно 2 л/кг.

Метаболізм. Моксифлоксацин підпадає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками, а також із фекаліями як у незміненому вигляді, так і у вигляді неактивних сульфосполук і глюкуронідів.

Виведення. Період напіввиведення препарату складає приблизно 12 годин. Середній загальний кліренс після введення дозою 400 мг складає від 179 до 246 мл/хв. Близько 22 % одноразової дози (400 мг) виводиться в незміненому вигляді з сечею, близько 26 % – з фекаліями.

#### **Фармакокінетика у різних груп пацієнтів.**

Не встановлено вікових і статевих відмінностей у фармакокінетиці моксифлоксацину. Не виявлено клінічно значимих розбіжностей фармакокінетики препарату у пацієнтів різних етнічних груп. Ниркова недостатність Не виявлено істотних змін фармакокінетики препарату у пацієнтів із порушенням функції нирок. Порушення функції печінки У пацієнтів із незначним порушенням функції печінки (Чайдл-Пью, стадія А і В) зміна режиму дозування не потрібна.

Показання для застосування. Лікування у дорослих наступних інфекцій, викликаних чутливими до препарату мікроорганізмами: негоспітальна пневмонія, збудниками якої є штами мікроорганізмів із множинною резистентністю до антибіотиків. Ускладнені інфекції шкіри та підшкірних структур (включаючи інфіковану діабетичну стопу). Ускладнені інтраабдомінальні інфекції, включаючи полімікробні інфекції (такі як абсцедування).

#### *Спосіб застосування та дози*

Дорослі. Рекомендований режим дозування моксифлоксацину: 400 мг 1 раз на день при будь-яких інфекціях. Тривалість терапії. Тривалість лікування визначається локалізацією і тяжкістю інфекції, а також клінічним ефектом. На початкових етапах лікування може застосовуватись розчин моксифлоксацину для інфузій, а потім для продовження терапії за наявності показів препарат може бути призначений внутрішньо в таблетованій формі.

Ускладнені інтраабдомінальні інфекції – загальна тривалість ступінчатої терапії (внутрішньовенне введення препарату з наступним прийомом

внутрішньо) складає 5 – 14 днів. Не потрібно перевищувати рекомендовану тривалість лікування.

#### *ІНСТРУКЦІЯ для використання*

Препарат вводиться в/в у вигляді інфузії тривалістю не менше ніж 60 хв як у чистому вигляді, так і в поєднанні з наступними сумісними з ним розчинами: вода для ін'єкцій; розчин натрію хлориду 0,9 %; розчин натрію хлориду 1 молярний; розчин декстрази 5 %; розчин декстрази 10 %; розчин декстрази 40 %; розчин ксиліту 20 %; розчин Рінгера; розчин Рінгера лактат; розчин Амінофузину 10 %; розчин Йоностерилу. Суміш розчину моксифлоксацину з вищенаведеними розчинами залишається стабільною протягом 24 годин при кімнатній температурі. Оскільки розчин неможна заморозувати або охолоджувати, його неможна зберігати в холодильнику.

**Побічна дія.** Серцево-судинна система: подовження інтервалу QT у хворих із супутньою гіпокаліємією. Система травлення: болі в животі, нудота, діарея, блювання, симптоми диспепсії, тимчасове підвищення рівня трансаміназ. Нервова система: запаморочення, головний біль. Інфекційні ускладнення: кандидозна суперінфекція, включаючи стоматит, вагініт. Локальні симптоми: реакції в області ін'єкції (набряк, запалення, біль, алергічні реакції). Метаболізм: гіперліпідемія. Локальні симптоми: флебіт/тромбофлебіт. Частота розвитку наступних побічних ефектів при застосуванні ступінчатої терапії моксифлоксацином (при внутрішньовенному введенні препарату з наступним прийомом внутрішньо) вище, ніж при прийомі препарату внутрішньо: підвищення рівня гама-глутаміл-трансферази, шлуночкова тахіаритмія, артеріальна гіпотензія, вазодилатація, псевдомембранозний коліт (у поодиноких випадках асоційований із потенційно загрожуючими життю ускладненнями), судомні напади з різними клінічними проявами (в тому числі grand mal напади), галюцинації, порушення функції нирок у результаті дегідратації, що може призвести до пошкодження нирок, особливо у літніх пацієнтів із супутніми порушеннями функції нирок.

**Протипоказання.** Інфузійний розчин моксифлоксацину протипоказаний при відомій індивідуальній підвищеній чутливості до будь-якого з компонентів препарату або до інших антибіотиків групи хінолонів; хворим на епілепсію; жінкам у періоди вагітності та годування груддю.

**Передозування.** Не відмічено будь-яких побічних ефектів при застосуванні препарату дозою до 1200 мг одноразово і по 600 мг протягом 10 днів. У

випадку передозування слід орієнтуватися на клінічну картину і проводити симптоматичну підтримуючу терапію з ЕКГ-моніторингом.

**Особливості застосування.** У разі комбінованого застосування інфузійного розчину моксифлоксацину та інших препаратів для в/в введення кожен із них має вводитися окремо. Допускається введення лише прозорих інфузійних розчинів моксифлоксацину. Під час лікування хінолонами можливе виникнення судом, тому слід з особливою обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам із такими захворюваннями ЦНС, що можуть спричинити судомні напади або знизити поріг виникнення останніх. Застосування препарату в періоди вагітності та лактації У період вагітності та годування груддю застосування моксифлоксацину протипоказане.

Вплив на здатність керувати автомобілем та механізмами. У клінічних випробуваннях частота виникнення реакцій з боку центральної нервової системи була незначною. Проте слід попередити хворих про необхідність оцінити індивідуальну реакцію на лікування моксифлоксацином перед початком керування автомобілем або роботи з іншими потенційно небезпечними механізмами.

**Особливі вказівки.** Застосування препаратів хінолонового ряду пов'язано з можливим ризиком розвитку судомного нападу. Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із захворюваннями ЦНС і зі станами, підозрілими на втягнення ЦНС, схильними до виникнення судомних нападів або тих, що знижують поріг судомної активності.

У деяких випадках вже після першого застосування препарату може розвинути гіперчутливість та алергічні реакції.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

При поєднаному застосуванні з варфарином протромбіновий час та інші параметри згортання крові не змінюються. Зміна значення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення). У пацієнтів, які одержували антикоагулянти в поєднанні з антибіотиками, в тому числі з моксифлоксацином, відмічаються випадки підвищення антикоагуляційної активності протизгортальних препаратів.

Несумісність. Неможна вводити розчин моксифлоксацину одночасно з іншими несумісними з ним розчинами, до яких відносяться: розчин натрію хлориду 10 %; розчин натрію хлориду 20 %; розчин натрію гідрокарбонату 4,2 %; розчин натрію гідрокарбонату 8,4 %.

## ЦЕФТРІАКСОН/СУЛЬБАКТАМ

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості: білий с опалесценцією жовтого/кремового кольору кристалічний порошок;

склад: 1 флакон 20 мл (1,5 г) містить: цефтріаксону (у вигляді цефтріаксону натрію) 1000 мг, сульбактаму (у вигляді сульбактаму натрію) 500 мг;

Форма випуску. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефтріаксон, комбінації. Третя генерація цефалоспоринів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка: Цефтріаксон натрію - цефалоспориновий антибіотик III покоління. Діє бактерицидно, за рахунок пригнічення синтезу клітинної стінки бактерій. Цефтріаксон ацетилює мембранні транспептидази, порушуючи перехресну зшивку пептидогліканів, що порушує міцність клітинної стінки бактерій. Має широкий спектр протимікробної дії, що включає аеробні та анаеробні грампозитивні і грамнегативні мікроорганізми. Сульбактам натрію - похідне основного ядра пеніциліну. Є необоротним інгібітором  $\beta$ -лактамаз і призначений для парентерального застосування. За хімічною структурою являє собою натрію пеніцилілату сульфон. Сульбактам виявляє власну антимікробну активність у відношенні *A. calcoaceticus* (МПК=1 мг/л), *P. acidovorans* (2 мг/л), *N. gonorrhoeae* (0,39 мг/л) і *N. meningitidis* (менше 0,5 мг/л), а також у відношенні деяких анаеробів. У біохімічних дослідженнях з використанням бактеріальних систем, що не містять клітинного матеріалу, було показано, що сульбактам є необоротним інгібітором більшості основних  $\beta$ -лактамаз (як плазмідних, так і хромосомних), що виробляються стійкими до дії  $\beta$ -лактамних антибіотиків мікроорганізмами. Здатність сульбактаму запобігати інактивації цефалоспоринів ферментами мікроорганізмів була підтверджена у дослідженнях з використанням резистентних штамів, у

відношенні яких сульбактам виявляє синергізм з цефалоспоринами. Активний проти таких мікроорганізмів: грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (також і штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermitis*, коагулазо-негативні стафілококи, *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолітичний, група А), *Streptococcus agalactiae* ( $\beta$ -гемолітичний, група В),  $\beta$ -гемолітичні стрептококи (група ні А, ні В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*. За рахунок вмісту сульбактаму виявляє більшу активність відносно *Staphylococcus* spp. метіцилін стійкі стафілококи є стійкими також і до цефалоспоринів, включаючи цефтріаксон (стрептококи та ентерококи групи Д, також *Enterococcus faecalis*). Грамнегативні аероби: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (головним чином *A.baumannii*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалігеноподібні бактерії, *Borrelia burgdorferi*, *Carnocytophaga* spp., *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter* spp. (інші), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (також і стійкі до ампіциліну та  $\beta$ -лактамазопродукуючі штами), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis* (раніше називалася *Branhamella catarrhalis*) також і  $\beta$ -лактамазопродукуючі штами, *Moraxella osloensis*, *Moraxella* spp. (інші), *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas* spp. (інші), *Providentia rettgeri*, *Providentia* spp. (інші), *Salmonella typhi*, *Salmonella* spp. (нетифоїдні), *Serratia marcescens*, *Serratia* spp. (інші), *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia* spp. (інші). *Treponema pallidum* чутлива до цефтріаксону *in vitro* і в експериментах на тваринах. Клінічні дослідження свідчать, що цефтріаксон має достатню ефективність відносно первинного і вторинного сифілісу. За рахунок вмісту сульбактаму виявляє більшу активність, ніж окремо цефтріаксон, щодо *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*. Полірезистентні штами (до пеніциліну, цефалоспоринів та аміноглікозидів) можуть бути стійкими також і до сульбактомаксу. Анаероби: *Clostridium* spp. (крім *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium* spp. (інші), *Gaffkia anaerobica* (раніше називалася *Peptococcus*), *Peptostreptococcus* spp. За рахунок вмісту сульбактаму виявляє більшу, ніж окремо цефтріаксон, активність щодо *Bacteroides* spp.

Фармакологічна сумісність цефтріаксон/сульбактам вивчались під час декількох дослідженнях, в яких було доведено відсутність фармакологічної взаємодії компонентів. Подібні результати були отримані при дослідженні комбінацій сульбактама з іншими бета-лактамами антибіотиками: цефоперазоном, ампіциліном, амоксициліном, піперациліном, тому дозування проводиться виходячи з кратності введення антибіотика - цефтріаксон/сульбактам 1-2 рази на добу.

Фармакокінетика цефтріаксону: Період напіввиведення у здорових дорослих добровольців становить близько 8 годин. У дорослих 50 - 60% цефтріаксону виділяється в незмінній формі із сечею, а 40 - 50% - також у незмінній формі з жовчю. Під впливом кишкової флори цефтріаксон перетворюється в неактивний метаболіт.

Фармакокінетика сульбактаму: після в/м введення 0,5 г сульбактаму максимум його в крові спостерігається на 30 хв після введення. Біодоступність в/м та в/в доз однакова. Період напіввиведення з крові сульбактаму становить 1 годину. До 85% сульбактаму виводиться з сечею протягом 8 годин після введення. Близько 38% сульбактаму оборотно зв'язується з білками плазми крові. При введенні препарату кожні 8 - 12 год кумуляції не відзначалося. Проникнення в спинномозкову рідину: цефтріаксон проникає в спинномозкову рідину після в/в або в/м введення, концентрація препарату в лікворі вища у пацієнтів з менінгітом, ніж у здорових. Через 24 години після в/в введення цефтріаксону в дозі 50 - 100 мг/кг маси тіла концентрація в спинномозковій рідині перевищує 1,4 мг/л.

**Показання для застосування.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів (гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту, абсцес легенів, загострення хронічних захворювань легеневих шляхів, кістозний фіброз, пневмонія); інфекції ЛОР-органів (гострі отити та хронічні отити, гострі синусити та хронічні синусити); інфекції шкіри та її придатків, інфекції сечовидільної системи та ускладнені інфекції сечовидільної системи (гострий та хронічний пієлонефрит, гострий та хронічний простатит, гострий та хронічний цистит; гострий та хронічний уретрит, гострий та хронічний ендocerвіцит, інші гострі та хронічні захворювання сечовидільної системи, у тому числі з ускладненнями); уrogenітальні інфекції: ендометрит, параметрит, сальпінгоофорит (інфікування *Neisseria gonorrhoeae*, анаеробною та аеробною

флорою; бактеріальна септицемія; інфекції кісток і суглобів (остеомієліт, артрит); інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, холецистит); бактеріальний менінгіт; профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Розчини готують безпосередньо перед застосуванням. Після додавання розчинника потрібно візуально оцінити повноту розчинення. Препарат застосовувати в/в або в/м. Добова доза для дорослих становить 1,5 г - 3 г (залежно від типу і тяжкості інфекції). Дозу 3 г рекомендується вводити в/в у вигляді інфузії. Максимальна добова доза для дорослих не повинна перевищувати 6 г (4 г цефтріаксону та 2 г сульбактаму), розподілених на два введення у рівній кількості. Для лікування неускладненої гонококової інфекції рекомендується одноразове внутрішньом'язове введення 750 мг препарату. Тривалість лікування при ускладненій гонорей визначається лікарем. При інфекціях, викликаних *Streptococcus pyogenes*, лікування повинно тривати 7 - 10 діб. В/в введення. Препарат застосовується в/в у вигляді інфузії протягом 30 хв та більше. Для в/в введення препарат розчиняють у стерильній воді для ін'єкцій або ізотонічному розчині натрію хлориду (5% розчині глюкози). До флакона з сухою речовиною потрібно додати 5-10 мл води для ін'єкцій, або іншого рекомендованого розчинника. Після візуального контролю повноти розчинення отриманий об'єм розчину переносять до флакона для інфузії з розчином, що не містить кальцію (0,9% NaCl, 0,45% NaCl, 2,5% декстроза, 5% декстроза, 10% декстроза, 6% декстран, 6-10% гідроксиетилловий крохмаль, вода для ін'єкцій). Можна застосовувати в/м. Для в/м введення препарат розчиняють у стерильній воді для ін'єкцій або в 0,5 - 1% розчині лідокаїну гідрохлориду (після попередньо проведеної проби на чутливість до лідокаїну) для зменшення болючості при в/м. При розведенні водою до флакона із сухою речовиною потрібно додати 2-5 мл води для ін'єкцій. При розведенні лідокаїном для розчинення порошку потрібно використовувати стерильну воду для ін'єкцій. Розчин вводять глибоко у верхній зовнішній квадрант сідниці. Розчин, що містить лідокаїн, заборонено вводити в вену!

**Побічна дія.** Місцеві реакції: біль, ущільнення в місці введення. Дуже рідко після внутрішньовенного введення може спостерігатись флебіт. Реакції гіперчутливості: висип на шкірі; дуже рідко - свербіж, пропасниця, озноб, набряк Квінке, анафілактичні реакції. З боку системи кровотворення: при тривалому застосуванні у високих дозах можливі зміни картини

периферичної крові (лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія). З боку системи згортання крові: гіпопротромбінемія. З боку системи травлення: діарея; рідко – нудота та блювання, підвищення активності АсАТ і АлАТ; дуже рідко підвищення лужної фосфатази та білірубіну. З боку нирок: підвищення рівня сечовини в крові; дуже рідко спостерігається підвищення креатиніну, циліндрурія, інтерстиціальний нефрит. З боку ЦНС: дуже рідко головний біль і запаморочення.

**Протипоказання.** Препарат протипоказаний хворим з алергією на цефтріаксон та сульбактам, інші антибіотики цефалоспоринового ряду.

**Передозування.** Існує обмежена інформація про випадки передозування у людей. Специфічного антидоту немає. Для лікування випадків передозування рекомендується симптоматичне лікування.

**Особливості застосування.** Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, навіть при ретельному зборі анамнезу, не можна повністю виключити можливість анафілактичного шоку. Ймовірність анафілактичних реакцій підвищується у хворих на анафілаксію в анамнезі та у тих, хто страждає на реакції гіперчутливості до різноманітних алергенів. Як і при лікуванні іншими антибактеріальними препаратами можуть розвиватися суперінфекції. При виникненні симптомів обструкції застосування сульбактомаксу потрібно припинити та вжити відповідних заходів. Під час вагітності препарат можна застосовувати лише в тих випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для плоду. Цефтріаксон проникає через плацентарний бар'єр. Не слід призначати напередодні пологів у третьому триместрі вагітності в зв'язку з підвищенням ризику білірубінової енцефалопатії. У малих концентраціях цефтріаксон проникає в грудне молоко. При його призначенні матері, що годує груддю, слід дотримуватися обережності.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Цефтріаксон, пригнічуючи кишкову флору, перешкоджає синтезу вітаміну К. Тому при одночасному застосуванні з препаратами, що знижують агрегацію тромбоцитів (НПЗЗ, саліцилати), збільшується ризик розвитку кровотеч. З цієї ж причини при одночасному застосуванні з антикоагулянтами відзначається посилення антикоагулянтної дії. Одночасне застосування препарату з антикоагулянтами, гепарином або тромболітиками може підвищити ризик кровотечі. Несумісність: не слід додавати препарат до інфузійних розчинів, що містять

кальцій. Цефтріаксон несумісний і не повинен змішуватися з амсакрином, ванкомицином, флюконазолом і аміноглікозидами.

## ПІПЕРАЦИЛІН/ТАЗОБАКТАМ

### **Загальна характеристика:**

основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий кристалічний порошок;

**склад:** 1 флакон містить піперациліну натрію, еквівалентно піперациліну 4 г, тазобактаму натрію, еквівалентно тазобактаму 0,5 г;

**Форма випуску.** Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Комбінації пеніцилінів у тому числі з інгібіторами  $\beta$ -лактамаз.

**Фармакологічні властивості.** Комбінований антибактеріальний препарат, який містить піперацилін – напівсинтетичний антибіотик широкого спектру дії і тазобактам – інгібітор більшості  $\beta$ -лактамаз.

**Фармакодинаміка.** Механізм дії піперациліну натрію зумовлений інгібуванням синтезу стінки клітини, препарат проявляє бактерицидну активність. Тазобактам натрію є інгібітор  $\beta$ -лактамаз Річмойда Сайкеса III класу: пеніцилінази та цефалоспорінази. Тазобактам в рекомендованих дозах не стимулює хромосоми  $\beta$ -лактамази.

Присутність тазобактама значно розширює спектр дії піперациліна. До піперациліну/тазобактаму чутлива більшість штамів мікроорганізмів які продукують  $\beta$ -лактамази і є стійкими до піперациліну. Препарат активний у відношенні широкого спектру бактерій: чутливі (аеробні грампозитивні бактерії) – *Brevibacterium* spp., *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium* spp., *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus* spp., *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum*, *Lactococcus lactis cremoris*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus aureus*, метицилін-чутливі, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus* spp. (coagulase negative), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus*  $\beta$ -негемолітичні групи A, *Streptococcus beta* гемолітичні групи D, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus milleri*,

Streptococcus milleri-group, Streptococcus mitis, Streptococcus morbillorum, Streptococcus oralis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus sanguis, Streptococcus viridans, Streptococcus viridans group, Streptococcus spp.; чутливі (аеробні грамнегативні бактерії) – Acinetobacter anitratus, Acinetobacter lwoffii, Aeromonas sobria, Alcaligenens spp., Branhamella catarrhalis, Burkholderia cepacia, Citrobacter diversus, Citrobacter farmeri, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Citrobacter spp., Eikenella corrodens, Enterobacter agglomerans, Enterobacter cloacae, Enterobacter spp., Escherichia coli, Escherichia hermannii, Escherichia vulneris, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus spp., Klebsiella ornithinolytica, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella spp., Morganella morganii, Pasteurella multocida, Proteus, indole positive, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus spp., Providencia stuartii, Providencia species, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas putida, Pseudomonas spp., Salmonella arizonae, Salmonella species, Serratia liquefaciens, Serratia marcescens, Serratia odorifera, Serratia spp., Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei; чутливі (анаеробні грампозитивні бактерії) – Bifidobacterium spp., Clostridium bifermentans, Clostridium butyricum, Clostridium cadaveris, Clostridium clostridiforme, Clostridium difficile, Clostridium hastiforme, Clostridium limosum, Clostridium perfringens, Clostridium ramosum, Clostridium tertium, Clostridium spp., Eubacterium aerofaciens, Eubacterium lentum, Eubacterium spp., Peptococcus asaccharolyticus, Peptococcus spp., Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus prevotii, Peptostreptococcus species; чутливі (анаеробні грамнегативні бактерії) – Bacteroides caccae, Bacteroides capillosus, Bacteroides distasonis, Bacteroides fragilis, Bacteroides fragilis group, Bacteroides ovatus, Bacteroides putredinis, Bacteroides stercoris, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides ureolyticus, Bacteroides vulgatus, Bacteroides spp., Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Fusobacterium spp., Porphyromonas asaccharolytica, Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas species, Prevotella bivia, Prevotella disiens, Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Prevotella oralis, Prevotella spp.; з проміжною чутливістю (аеробні грампозитивні бактерії) – Enterococcus avium, Enterococcus faecium, Propionibacterium acnes; з проміжною чутливістю (аеробні грамнегативні

бактерії) – *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas stutzeri*, *Stenotrophomonas maltophilia*; стійкі (аеробні грампозитивні бактерії) – *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus aureus* (methicillin resistant), *Staphylococcus coagulase negative* (methicillin resistant).

**Фармакокінетика.** Всі показники фармакокінетики при роздільному та сумісному застосуванні піперациліну та тазобактаму були однотипні.

**Адсорбція.** Після в/в введення пікова концентрація піперациліну та тазобактаму в плазмі виникає негайно. Після введення 4 г піперациліну натрію пікова концентрація в плазмі становить 298 мкг/мл. Після введення 500 мг тазобактаму натрію пікова концентрація в плазмі – 34 мкг/мл.

**Всмоктування.** Максимальна концентрація в плазмі ( $C_{max}$ ) досягається відразу ж після в/в ін'єкції.

**Розподілення.** Зв'язування з протеїнами властиве як для піперациліну так і для тазобактаму і дорівнює приблизно 30 %. Піперацилін та тазобактам вільно розповсюджуються, зокрема в легенях, жіночих репродуктивних органах (матка, яєчники, фаллопієві труби), жовчному міхурі, жовчі, слизовій оболонці кишечника, інтерстиціальній рідині. Розподілення піперациліну та тазобактаму в цереброспінальну рідину є низьким у випадку відсутності запалення оболонок мозку.

**Метаболізм.** Піперацилін метаболізується до дезетилового метаболіту, який проявляє антимікробну активність. Тазобактам метаболізується до одиничного метаболіту, що проявляє фармакологічну та антибактеріальну активність.

**Виведення.** Час напіввиведення піперациліну та тазобактаму з плазми складає від 0,7 год до 1,2 год. Піперацилін та тазобактам виводяться через нирки за допомогою гломерулярної фільтрації та тубулярної секреції. Піперацилін виводиться швидко, оскільки є необхідним лікарським засобом. 68 % дози виводиться з сечею. Тазобактам та його метаболіти виводяться в основному (на 80 %) через нирки. Період напіврозпаду ( $T_{1/2}$ ) у здорових добровольців склад Зоперцин пор. фл. 4.5 г. №1ає від 36 хв. до 72 хв.

**У пацієнтів з цирозом печінки період напіврозпаду ( $T_{1/2}$ ) піперациліну зростає на 25 % та тазобактаму – на 8 %.**

**Показання для застосування.** Інфекції середньої тяжкості, спричинені чутливими до препарату штамами: інфекції нижніх дихальних шляхів; інфекції сечовидільної системи; інфекції шкіри і м'яких тканин (абсцес, інфіковані

трофічні виразки); інфекційно-запальні захворювання тазу чи післяпологові інфекції (в т. ч. ендометрит); апендицит ускладнений розривом апендикса, перитонітом і/або абсцедуванням); септицемія.

**Спосіб застосування та дози.** Спосіб та дозу визначають індивідуально в кожному конкретному випадку залежно від перебігу та локалізації інфекції. Застосовується тільки в/в повільно струминно або краплинно. Для дорослих і дітей старше 12 років середня добова доза складає 4,5 г кожні 8 годин.

Тривалість лікування складає від 7 до 10 днів. Рекомендована тривалість застосування препарату при госпітальній пневмонії від 7 до 14 днів. В інших умовах терапія ведеться залежно від важкості інфекції, клінічного та бактеріологічного прогресу та ефективності лікування.

Для приготування розчину для в/м введення як розчинник використовують 0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин декстрази, стерильну воду для ін'єкцій. Для внутрішньовенного введення струминно вміст флакону, що містить 4,5 г препарату, розводять в 20 мл одного із вищезгаданих розчинів. Струшують до повного розчинення. Речовина розчиняється повністю, не залишаючи ніякого нерозподіленого залишку. Дозу слід вводити протягом 3 – 5 хвилин. Для в/в введення краплино вміст флакону, що містить 4,5 г препарату, розводять в 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, далі одержаний розчин розчиняють в 50 мл одного з вказаних розчинів, або в 5 % розчині декстрази у воді, або в суміші 5 % розчину декстрази і 0,9 % натрію хлориду. Струшують до повного розчинення. Речовина розчиняється повністю, не залишаючи ніякого нерозподіленого залишку. Дозу слід вводити протягом 30 хвилин.

**Побічна дія.** З боку травного тракту – діарея, запор, нудота, блювання. З боку ЦНС – тривога, занепокоєння, безсоння, головний біль, у поодиноких випадках можливі тремор, конвульсії, запаморочення. З боку серцево-судинної системи – підвищення артеріального тиску, набряки, біль в грудях, у поодиноких випадках можливі гіпотензія, тахікардія, аритмія. Алергічні реакції – висипання, свербіж. З боку респіраторної системи – задишка.

**Протипоказання.** Препарат протипоказаний хворим з алергічними реакціями на будь-які пеніциліни, цефалоспорини чи інгібітори  $\beta$ -лактамази.

**Передозування.** препарат відноситься до пеніцилінової групи і може бути причиною нервово-м'язової збудженості чи конвульсій, внаслідок внутрішньовенного введення великої дози (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю). В цих випадках терапія симптоматична. Висока концентрація

піперациліну та тазобактаму може бути знижена за допомогою гемодіалізу. Специфічного антидоту немає.

**Особливості застосування.** При застосуванні препаратів пеніцилінової групи спостерігались серйозні реакції гіперчутливості препаратів, що вимагали негайної медичної допомоги з застосуванням епінефрину, кисню, в/в введення стероїдів та інтубації дихальних шляхів. У разі виникнення важкої персистуючої діареї необхідно враховувати можливість розвитку псевдомембранозного ентероколіту, викликаного агресивним штамом *Clostridium difficile* (NAP1/027), виражена токсичність якого, ймовірно, пов'язана з підвищеним виробленням токсинів А і В. У разі виникнення даного ускладнення необхідно відмінити препарат і призначити перорально тейкопланін або ванкоміцин.

**Вагітність і лактація.** Під час вагітності препарат можна застосовувати лише в тих випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для плода. У незначних концентраціях виділяється з грудним молоком, тому застосувати препарат у жінок, які годують груддю можливо лише в тих випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для дитини, або припинити годування груддю.

В період лікування не вживати алкоголь. Здатність безпосередньо впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами досі не встановлена. У разі виникнення побічних реакцій – див. “Побічна дія” (запаморечення, конвульсії і інше) слід утриматись від керування автотранспортом або іншими механізмами.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Одночасне застосування препарату з гепарином може викликати порушення системи коагуляції крові. Одночасне застосування з тобраміцином зменшує площу під кривою ”концентрація-час” на 11 %, нирковий кліренс – на 32 %. Одночасне застосування ванкуроніуму разом з тазобактамом призводить до пролонгації нейромускулярної блокади. Препарат не змішують з іншими лікарськими засобами в шприці чи інфузійному флаконі, оскільки їх сумісність не доведено. Може застосовуватись одночасно з іншими антибіотиками, але лікарські засоби повинні вводитись окремо.

## ТЕЙКОПЛАНІН

**Загальна характеристика: міжнародна назва:** тейкопланін;

**основні фізико-хімічні властивості:** пориста, майже білого кольору (слонової кістки), гомогенна маса;

**склад:** 1 флакон містить тейкопланіну 200 мг або 400 мг.

**Форма випуску.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Глікопептидні антибіотики.

**Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Тейкопланін є глікопептидним антибіотиком системної дії, продуктом ферментації *Asinoplanes teichomyceticus*, який має бактерицидну активність проти аеробних та анаеробних грампозитивних бактерій. Тейкопланін інгібує ріст чутливих мікроорганізмів за рахунок втручання в біосинтез мембран клітин у місцях, відмінних від місць дії бета-лактамних антибіотиків. Тести *in vitro* підтверджують, що тейкопланін є активним проти стафілококів (включаючи резистентні до метициліну та інших бета-лактамних антибіотиків штамів), стрептококів, ентерококів, дифтероїдів і клостридій, включаючи *Clostridium difficile*. Тейкопланін не викликає бактеріальної резистентності та перехресної резистентності *in vitro* з пеніцилінами, цефалоспоринами, макролідами, тетрациклінами, хлорамфеніколом, аміноглікозидами та рифампіцином. Деяка перехресна резистентність ентерококів спостерігалася між тейкопланіном і ванкоміцином.

Препарат є активним проти таких грампозитивних аеробів: паличкоподібних бактерій, лістерій, родококів/еритрококів, стафілококів – золотистого та незолотистого (у 5-15%), стрептококів, у тому числі *St. pneumoniae*; анаеробів: клостридій, пептострептококів, еубактерій, *Propionibacterium asnes*. До стійких до тейкопланіну мікроорганізмів належать грампозитивні аероби, такі як актиноміцети, еризипелотрикс, гетероферментативні лактобацили, *Leuconostoc*, *Nocardia asteroides*, *Pediococcus*; а також грамнегативні аероби, такі як коки; бацили та інші мікроорганізми: хламідії, мікобактерії, мікоплазми, рикетсії, трепонеми.

**Фармакокінетика.** Тейкопланін може застосовуватися лише парентерально, оскільки не всмоктується після перорального прийому. Після в/м введення препарату у разовій дозі 3-6 мг/кг біодоступність становить 90-94 %. Профіль

концентрації препарату у сироватці крові після внутрішньовенного введення характеризується двостадійним розподілом зі швидкою та тривалою фазами і становить приблизно 0,3-3 год; період напіввиведення – від 70 до 100 год. Такий тривалий період напіввиведення дозволяє застосовувати препарат 1 раз на добу. Концентрація препарату у сироватці крові через 5 хв після разової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 3 або 6 мг/кг у здорових осіб становить відповідно 53,4 та 111,8 мг/л.

Тейкопланін легко проникає в шкіру, міокард, легеневу тканину; плевральну, синовіальну та перитонеальну рідину, кістки та досягає максимальних концентрацій, які порівняні з такими у сироватці крові після в/м ін'єкції. Тейкопланін проникає в лейкоцити та підвищує їх антибактеріальну активність. До цереброспинальної рідини, еритроцитів і жирів тейкопланін практично не надходить.

Приблизно 90-95% тейкопланіну зв'язується з білками сироватки крові. При парентеральному застосуванні діюча речовина метаболізується лише на 3% (на сьогодні не ідентифіковано жодного метаболіту тейкопланіну); приблизно 80% прийнятої дози виводиться із сечею у незміненому вигляді за 16 діб. У осіб з нормальною функцією нирок тейкопланін практично повністю виводиться у незміненій формі із сечею. При нирковій недостатності тейкопланін виводиться повільніше, спостерігається порушення співвідношення між періодом напіввиведення та кліренсом креатиніну. В осіб похилого віку внаслідок погіршення функції нирок тейкопланін виводиться повільніше.

**Показання для застосування.** Тейкопланін застосовується для лікування тяжких інфекцій, спричинених чутливими до нього грампозитивними бактеріями, особливо – *Staphylococcus aureus*, включаючи також штами, резистентні до метициліну та цефалоспоринів; дихальних шляхів; сечових шляхів (верхніх та нижніх); шкіри та м'яких тканин; кісток і суглобів; сепсис / септицемії; ендокардитів; перитоніту, пов'язаного з безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом.

**Спосіб застосування та дози.** Тейкопланін вводиться парентерально: в/в - болюсно (шляхом швидкої (3-5 хв) ін'єкції або інфузійно (30 хв), в/м або внутрішньоперитонеально.

Спосіб приготування розчину: видаліть повністю вміст ампули з розчинником шприцем і повільно введіть до флакона з діючою речовиною. Обережно качайте флакон між долонями, доки порошок повністю не розчиниться.

Уникайте утворення бульбашок! Якщо виникне піна, залиште флакон у вертикальному положенні доти, доки вона не зникне. Отриманий таким чином готовий ізотонічний (рН 7,5) розчин може зберігатися не більше 48 год при кімнатній температурі та 7 діб - при 4° С. Готовий розчин можна вводити ін'єкційно або розводити 0,9% розчином натрію хлориду, розчином на основі лактату натрію (Рінгер-лактату, Гартмана). Після розведення у таких розчинах препарат можна зберігати не більше 24 год при кімнатній температурі, або 7 діб - при 4° С; 5% розчином глюкози; розчином 0,18% натрію хлориду та 4% глюкози (приготовлений таким чином розчин може зберігатися протягом 24 год); розчином для перитонеального діалізу - 1,36% або 3,86% глюкози (приготовлений таким чином розчин може зберігатися протягом 24 год при 4° С). Тейкопланін зберігає свою стабільність протягом 48 год при 37° С у складі розчинів для перитонеального діалізу, які містять інсулін або гепарин.

Дозування для дорослих з нормальною функцією нирок. Доза призначається залежно від тяжкості захворювання: 6 мг/кг (приблизно 400 мг) в/в разово призначають у перший день. Надалі – 6 мг/кг (приблизно 400 мг) в/в або в/м або 3 мг/кг (200 мг) в/в або в/м призначають 1 раз на добу. Більш високі дози та в/в спосіб введення є переважним при тяжких інфекціях. Пацієнтам з більшою, ніж 85 кг вагою тіла, препарат призначають у дозі 6 мг/кг. При дуже тяжких інфекціях, що загрожують життю (сепсис, ендокардит, інфекції кісток і суглобів, тяжкі пневмонії, складні інфекції), призначають тейкопланін у початковій дозі 6 мг/кг (приблизно 400 мг), двічі на добу протягом 1-4 днів з подальшим переходом на підтримуючу добову дозу 6 мг/кг в/в або в/м.

Більшість пацієнтів досягає клінічного ефекту при лікуванні протягом 48 -72 год. Загальна тривалість лікування залежить від типу, тяжкості інфекції та індивідуальних особливостей організму пацієнта. У разі ендокардиту або остеомієліту застосовують не менше 3 тижнів.

**Побічна дія.** Добре переноситься пацієнтами, але можуть виникати місцеві реакції (біль, флебіти, підшкірні абсцеси), алергічні реакції (висипи на шкірі, еритема, свербіж, пропасниця, бронхоспазм або анафілаксія). Крім того, може виникати підвищення активності ферментів (трансамінази та/або лужної фосфатази), транзиторне підвищення сироваткового креатиніну, еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, можливі нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, астенія, набряки, дискомфорт у грудній клітині, тахікардія, підвищення вмісту сечової кислоти у сироватці крові,

активності амілази. Аудиометричні тести, які виконувались у декількох суб'єктів перед і після застосування препарату, не виявили значущих змін, мав місце лише одиничний випадок зниження слуху у пацієнта із синдромом Дауна. Спостерігались ізольовані випадки вестибулярних і слухових порушень у пацієнтів, які паралельно отримували гентаміцин і фуросемід.

**Протипоказання.** Протипоказаний пацієнтам з наявністю гіперчутливості до глікопептидних антибіотиків; при вагітності та грудному вигодовуванні немовлят; новонародженим.

**Передозування.** Тейкопланін не видаляється з циркулюючої крові гемодіалізом. При передозуванні призначають симптоматичну терапію.

**Особливості застосування.** Рекомендується проводити моніторинг сироваткової концентрації тейкопланіну та перевірку слуху у пацієнтів з нирковою недостатністю, гіпоакузією та при тривалому застосуванні препарату, при одночасному застосуванні нейротоксичних або нефротоксичних препаратів. Призначають з обережністю пацієнтам з алергією на ванкоміцин. При тривалому застосуванні тейкопланіну рекомендується регулярно контролювати стан периферичної крові, функціональну активність нирок та печінки.

Вагітність і період лактації. Препарат протипоказаний при вагітності та грудному вигодовуванні немовлят доти, доки очікуваний ефект від лікування не перевищуватиме можливий ризик його застосування.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Рекомендується моніторувати сироваточну концентрацію препарату у пацієнтів, які паралельно отримують нейротоксичні або нефротоксичні препарати (аміноглікозиди, цефалоспорини, поліміксин В, колістин, амфотеріцин, циклоспорин, цисплатин, фуросемід, етакринову кислоту).

## ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТАМ

Склад:

*діючі речовини:* цефоперазон, сульбактам;

1 флакон містить цефоперазону натрію 500 мг, сульбактаму натрію 500 мг;

1 флакон містить цефоперазону натрію 1 г, сульбактаму натрію 1 г.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Бета-лактамі антибіотики цефалоспоринової групи.

Клінічні характеристики.

**Показання:** інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів); холецистит, холангіт, перитоніт та інші інфекції черевної порожнини; інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів); септицемія; менінгіт; інфекції шкіри і м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; запальні захворювання малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів і пеніцилінів.

Спосіб застосування та дози.

Перед введенням препарату слід провести шкірну пробу на переносимість.

Загальна доза (г)	Еквівалент цефоперазон + сульбактам (г)	Об'єм розчинника	Максимальна кінцева концентрація (мг/мл)
1	0,5 + 0,5	3,4	125 + 125
2	1 + 1	6,7	125 + 125

*Дорослі.* Звичайна доза становить 2 - 4 г на добу, яка вводиться в/в та в/м рівними дозами кожні 12 годин. При тяжких або резистентних інфекціях добову дозу можна підвищити до 8 г, яка вводиться рівними дозами кожні 12 годин. Максимальна добова доза становить 8 г.

*Внутрішньовенне застосування.* Для краплинної інфузії вміст кожного флакона, що містить цефоперазон і сульбактам, слід розчинити у відповідній кількості 5 % розчину декстрози у воді, 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій, а потім перед застосуванням розвести до 20 мл аналогічним розчином з подальшим введенням протягом 15 - 60 хв.

Препарат сумісний з водою для ін'єкцій, 5 % розчином декстрози в 0,225 % сольовому розчині та 5 % декстрозою в нормальному сольовому розчині у концентраціях від 10 мг цефоперазону та 10 мг сульбактаму на 1 мл і до 125 мг цефоперазону та 125 мг сульбактаму на 1 мл.

Розчин Рінгера лактату є прийнятним розчином для розведення при внутрішньовенній інфузії, але не для первинного розведення. Для в/в ін'єкції вміст флакона розводиться так, як описано вище, та вводиться протягом щонайменше 3 хв.

*Внутрішньом'язове застосування.* Лідокаїну хлорид є прийнятним розчином для розведення при в/м застосуванні, але не для первинного розведення.

### **Побічні реакції.**

*Серцево-судинна система:* артеріальна гіпотензія, васкуліт.

*Травний тракт:* діарея, нудота, блювання, псевдомембранозний коліт.

*Шкірні реакції:* макулопапульозні висипи, кропив'янка, свербіж, синдром Стівенса–Джонсона; розвиток зазначених реакцій найбільш імовірний у пацієнтів з наявністю алергії, зокрема на пеніциліни в анамнезі.

*Система крові:* лейкопенія; спостерігалися випадки незначного зменшення кількості нейтрофілів. Як і щодо інших бета-лактамних антибіотиків, при тривалому застосуванні можливий розвиток оборотної нейтропенії. У деяких осіб у ході лікування може виявитися позитивний прямий тест Кумбса. Може спостерігатися зниження рівня гемоглобіну або гематокриту, випадки еозинофілії, тромбоцитопенії і гіпопротромбінемії.

*Сечовидільна система:* гематурія.

*Інші прояви:* головний біль, гарячка, біль у місці ін'єкції, посмикування м'язів, анафілактична реакція (зокрема шок).

*Центральна нервова система:* цефоперазон може суттєво знижувати запас концентрації альбуміну, при лікуванні новонароджених із жовтяницею може підвищити ризик розвитку білірубінової енцефалопатії.

*Зміни лабораторних показників:* відмічалось мінливе підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази в білірубіну.

*Місцеві реакції:* препарат добре переноситься при в/м введенні. Зрідка може відмічатися біль у місці ін'єкції. Як і щодо інших цефалоспоринів і пеніцилінів, при введенні препарату через внутрішньовенний катетер у деяких пацієнтів може розвинутися флебіт у місці інфузії.

**Передозування.** Передозування препарату може спричинити посилення побічних ефектів. Слід брати до уваги, що високі концентрації бета-лактамних антибіотиків у спинномозковій рідині можуть спричинювати неврологічні реакції, зокрема судоми. Оскільки цефоперазон і сульбактам виділяються із

системи циркуляції шляхом гемодіалізу, ця процедура може посилювати елімінацію препарату з організму у випадку передозування у пацієнтів з порушенням функції нирок. Специфічний антидот не існує. Терапія симптоматична.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Цефоперазон і сульбактам проникають крізь плацентарний бар'єр. Однак всебічних досліджень з відповідним контролем у вагітних жінок не проводилося. Препарат можна застосовувати під час вагітності лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. В грудне молоко виділяється невелика частина введеної дози препарату, тому під час лікування слід припинити годування груддю.

**Особливості застосування.** З обережністю призначають препарат пацієнтам у виснаженому стані при мальабсорбції та які вживають алкоголь через високий ризик виникнення кровотечі. При виникненні суперінфекції повинно бути призначене відповідне лікування. Існують повідомлення про розвиток тяжких, а інколи і фатальних анафілактичних реакцій у пацієнтів, які отримували терапію бета-лактамами або цефалоспоринами. Виникнення таких реакцій більш імовірно в осіб з відомою гіперчутливістю до багатьох алергенів в анамнезі. При розвитку алергічних реакцій необхідно негайно відмінити препарат та призначити відповідне лікування. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного застосування невідкладної терапії, зокрема введення адреналіну. За показаннями можливо застосування оксигенотерапії, внутрішньовенного введення кортикостероїдів, забезпечення прохідності дихальних шляхів, включаючи інтубацію.

Як і при застосуванні інших антибіотиків, лікування цефоперазоном у деяких пацієнтів може призводити до розвитку дефіциту вітаміну К. Механізм цього явища пов'язаний, ймовірно, з пригніченням кишкової мікрофлори, що в нормі синтезує даний вітамін. Таким чином, група ризику включає пацієнтів з обмеженим харчуванням, порушенням всмоктування (наприклад, при фіброзі жовчного міхура) та осіб, що тривалий час перебувають на парентеральному (в/в) харчуванні. У таких пацієнтів треба контролювати протромбіновий час. Аналогічний контроль слід здійснювати у пацієнтів, що отримують терапію антикоагулянтами. У зазначених випадках слід призначити прийом екзогенного вітаміну К.

При застосуванні як цефоперазону, так і сульбактаму спостерігалось подовження терміну напівжиття, зниження загального кліренсу та збільшення об'єму розподілу порівняно з даними, отриманими у здорових добровольців молодого віку. Фармакокінетика сульбактаму прямо корелювала з рівнем функцій нирок, а фармакокінетика цефоперазону добре корелювала з порушеннями функцій печінки.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Вплив малоїмовірний.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При вживанні алкоголю під час курсу лікування та протягом 5 днів після лікування цефоперазоном відмічалися такі реакції, як почервоніння обличчя, пітливість, головний біль, тахікардія. Аналогічні реакції спостерігались і при застосуванні інших цефалоспоринів. Пацієнтам слід бути обережними при вживанні алкогольних напоїв при застосуванні препарату. При використанні штучного харчування (перорального або парентального) розчини, що містять етанол, застосовувати не слід.

**Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Цефоперазон натрію являє собою напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик широкого спектра дії. Сульбактам натрію є похідним базового пеніцилінового ядра. Цефоперазон діє шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду стінки бактеріальної клітини. Сульбактам діє як інгібітор бета-лактамаз, відновлюючи тим самим активність цефоперазону щодо штамів, які виробляють бета-лактамазу.

*Фармакокінетика.* Середня концентрація в сироватці крові, отримана через 30 хв після внутрішньовенного введення 1 г цефоперазону, становить 114 мкг/мл. Середня концентрація в сироватці крові, отримана через 15 хв після внутрішньовенного введення 500 мг і 1000 мг сульбактаму, становить 21 - 40 мкг/мл і 48 - 88 мкг/мл відповідно. Середні значення максимальних концентрацій цефоперазону та сульбактаму після введення 2 г цефоперазону/сульбактаму (1 г цефоперазону, 1 г сульбактаму) внутрішньовенно протягом 5 хв становлять 130,2 мкг/мл і 236,8 мкг/мл. Це свідчить про більший об'єм розподілу сульбактаму ( $V_d=18 - 27,6$  л) порівняно з розподілом цефоперазону ( $V_d = 10,2 - 11,3$  л). Зв'язування з білками плазми крові цефоперазону становить 82 - 93 %, сульбактаму – 38 %. Значної кількості метаболітів цефоперазону в сечу не виявлено. Середні періоди напіввиведення в сироватці цефоперазону і сульбактаму становлять

приблизно 2 години і 1 годину. Цефоперазон виводиться, головним чином, з жовчю. Близько 75 - 85 % сульбактаму виводиться з сечею протягом перших 8 годин після введення.

Фармацевтичні характеристики:

*основні фізико-хімічні властивості:* білий кристалічний порошок.

**Несумісність.** Розчини цефоперазону та сульбактаму й аміноглікозидів не слід безпосередньо змішувати, оскільки між ними існує фізична несумісність. Якщо комбінована терапія препаратом та аміноглікозидами необхідна, слід застосовувати їх послідовну роздільну краплинну інфузію із застосуванням окремої вторинної внутрішньовенної трубкової системи, при цьому первинна внутрішньовенна трубкова система повинна бути ретельно промита відповідним розчином у перерві між інфузіями зазначених препаратів. Також доцільно, щоб протягом доби інтервали між введеннями препарату й аміноглікозидів були по можливості якнайтривалішими.

Первинне розведення розчином Рінгера лактату не рекомендовано, оскільки ця суміш є несумісною. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дозволяє уникнути несумісності при подальшому розведенні розчином Рінгера лактату. При подальшому розведенні слід застосовувати двоетапний процес, при якому стерильна вода для ін'єкцій в подальшому розводиться розчином Рінгера лактату до концентрації сульбактаму 5 мг/мл (використовується розведення 2 мл первинного розчину в 50 мл або 4 мл первинного розчину в 100 мл розчину Рінгера лактату). Первинне розведення 2 % розчином лідокаїну не рекомендовано, оскільки ця суміш є несумісною. Однак застосування двоетапного процесу розведення, при якому первинним розчинником є вода для ін'єкцій, дозволяє уникнути несумісності при подальшому розведенні 2 % розчином лідокаїну хлориду. Для досягнення концентрацій цефоперазону 250 мг/мл або вище при подальшому розведенні слід застосовувати двоетапний процес, при якому стерильна вода для ін'єкцій у подальшому розводиться 2 % розчином лідокаїну для отримання розчину, що містить до 250 мг цефоперазону та 125 мг сульбактаму на 1 мл приблизно в 0,5 % розчині лідокаїну хлориду.

Препарат фізично несумісний з аміфостином, філграстимом, лабеталолом, меперидином, нікардипіном, ондансетроном, перфеназином, петидином, прометазином, сарграостином, вінорелбіном.

## Д О Д А Т О К 2

### ТАБЛИЦЯ СИНОНІМІВ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ\*

<i>Міжнародна назва</i>	<i>Торгові назви</i>
<b>ПЕНІЦИЛІНИ</b>	
Азлоцилін	Азлоциліну натрієва сіль, Секуропен
Амоксицилін	Амін, Амоксикар, Амоксилат, Амоксилат-250, Амоксицилін, Амоксицилін 1000 Стада Міжнародний, Амоксицилін 250 Стада Міжнародний, Амоксицилін-Ра-тіофарм, Амоксицилін-Ратіофарм 250 ТС, Амоксицилін-Тева, Амоксон, Амотид, Апо-Амокси, Атоксилін, Гоноформ, Грамокс А, Грамокс Д, Грюнамокс, Данемокс, Куксацилін, Оспамокс, Раноксил, Тайсил, Упсамокс, Флемоксин солютаб, Хіконцил, Е-мокс
Амоксицилін/клавуланат	Амоклавін, Амоксиклав, Аунментин, Клавоцин, Клавунат, Курам, Моксиклав, Флемоклав солютаб
Ампіцилін	Ампік, Ампірекс, Ампіцилін, Ампіцилін Іннотек, Ампіцилін-Тева, Ампіциліну натрієва сіль, Ампіциліну тригідрат, Ампіциліну три гідрат-Дарниця, Амплітал, Апо-Ампі, Зетсил, Декапен, Кампіцилін, Месцилін, Пенодил, Пентарцин, Пентрексил, Росцилін, Стандацилін, Упсампі, Хельм-Ампіцилін, Епікоцилін
Ампіцилін/оксацилін	Ампіокс, Оксамп
Ампіцилін/сульбактам (Сультаміцилін)	Ампісид, Сулацилін, Уназин
Бензатин бензилпеніцилін	Біцилін-1, Ретарпен, Екстенцилін
Бензатин бензилпеніцилін / бензилпеніцилін / бензилпеніцилін прокаїн	Біцилін-3, Дицилін-3

<i>Міжнародна назва</i>	<i>Торгові назви</i>
Бензатин бензилпеніцилін / бензилпеніцилін прокаїн	Біцилін-5, Дицилін-5
Бензилпеніцилін	Бензилпеніциліну натрієва сіль, Бензилпеніциліну калієва сіль, Бензилпеніциліну натрієва сіль кристалічна, Пеніцилін G натрієва сіль, Пеніцилін-Тева
Бензилпеніцилін прокаїн	Бензилпеніциліну новокаїнова сіль, Прокаїн пеніцилін G3 Мега
Карбеніцилін	Карбеніциліну натрієва сіль
Оксацилін	Оксациліну натрієва сіль, Простафлін
Піперацилін	Піперацилін, Піпракс, Піпрацил, Піцилін
Піперацилін/тазобактам	Тазоцин
Тикарцилін/клавуланат	Тиментин
Феноксиметилпеніцилін	V-Пеніцилін Словакофарма, Кліацил, Мегацилін орал, Оспен, Оспен 750, Пеніцилін-Фау, Феноксиметилпеніцилін
<b>ЦЕФАЛОСПОРИНИ</b>	
Цефадроксил	Бідроксил, Дурацеф, Ібідроксил, Лайдроксил, Цедрокс, Цефрадур
Цефазолін	Анцеф, Атралцеф, Вулмізолін, Золфін,Інтразолін, Іфізол, Кефзол, Лізолін, Оризолін, Прозолін, Рефлін, Тотацеф, Цезолін, Цефазолін, Цефазолін натрію, Цефазолін Нікомед, Цефазолін-Тева, Цефамезин, Цефаприм, Цефзолін, Цефоприд, Цефазоліну натрієва сіль
Цефаклор	Альфацет, Верцеф, Терацеф, Цек, Цеклор, Цеклор МА, Цефаклор Стада Міднародний, Цефтор
Цефепім	Максипім

<i>Міжнародна назва</i>	<i>Торгові назви</i>
Цефалексин	Апо-Цефалекс, Кефлекс, Клорцеф, Оспексин, Палітрекс, Піасан, Прилекс, Пролексин, Солексин, Споридекс, Торласпорин, Улекс, Фелексин, Цефадар, Цефаклен, Цефалексин, Цефалексин-Ратіофарм, Цефалексин-Тева
Цефіксин	Цефспан
Цефоперазон	Дардум, Лоризон, Медоцеф, Цефобід
Цефотаксим	Байотакс, Інтрацксим, Кефотекс, Клафоран, Клафотаксим, Ліфоран, Спірозин, Таксим, Талцеф, Халтекс, Цефабол, Цефантрал, Цефосин, Цефотаксим, Цефотаксим натрія, Цефотаксим-М.Д., Цефотам
Цефтазидим	Амжецефт, Кефадим, Міроцеф, Тазицеф, Фортум, Цефазид
Цефтибутен	Цедекс
Цефтріаксон	Бетаспорина, Іфіцеф, КМП-Цефтріаксону натрієва сіль, Лендацин, Лонгацеф, Офрамакс, Роцефін, Тороцеф, Форцеф, Цефаксон, Цефатрин, Цефтріабол, Цефтріаксону натрієва сіль
Цефуроксим	Аксетин, Зинацеф, Йокель, Кетоцеф, Кефурокс, Мальтисеф, Суперо, Уцефаксим, Цефоген, Цефуроксим натрію
Цефуроксим аксетил	Зиннат
<b>КАРБАПЕНЕМИ</b>	
Іміпенем/циластатин	Примаксин, Тіенам
Меропенем	Меронем
<b>МАКРОЛІДИ</b>	
Азитроміцин	Азивок, Азимед, Азитроміцин, Азитроцин, Зимакс, Зитромакс, Сумамед, Зетамакс
Джазаміцин	Вільпрафен

<i>Міжнародна назва</i>	<i>Торгові назви</i>
Кларитроміцин	Клацид, Клацид СР, Фромілід
Мідекаміцин, Мідекаміцину ацетат	Макропен
Рокситроміцин	БД-Рокс, Роксибід, Роксид, Роксимізан, Роксitem, Рокситроміцин Лек, Рулід
Спіраміцин	Роваміцин
Еритроміцин	Грюнаміцин, Ілзон, Еритроміцин, Еритроміцин-Ра-тіофарм, Еритроміцин-Тева, Еритроміцину стеарат, Еритроміцину фосфат, Ерміцед, Макротусин
<b>ХІНОЛОНИ/ФТОРХІНОЛОНИ</b>	
Налідиксова кислота	Невіграмон, Неграм
Оксолінова кислота	Грамурин, Діоксацин
Піпемідова кислота	Палін, Пімідель, Піпегал, Уропідім, Уротрактин
Левофлоксацин	Леваквін, Таванік, Лефлок
Ломефлоксацин	Лофлокс, Максаквін
Моксифлоксацин	Авелокс
Норфлоксацин	Анквін, Бактинор, Гіраблок, Квінолокс, Локсон 400, Негафлокс, Ноліцин, Норбактин, Норилет, Нормакс, Нороксин, Норфлоксацин, Ренор, Софазин, Спектрама, Ютибід
Офлоксацин	Глауфос, Заноцин, Кирил, Офлін, Офло, Офлоксин 200, Таривід, Уросин
Пефлоксацин	Абактал, Пелокс-400, Перти, Перфлокс, Пефлацин, Пефлацине, Пефlobід, Пефлоксацин, Пефлоксацину мезилат, Юнікпеф
Ципрофлоксацин	Квінтор, Тацип, Цепрова, Цефобак, Циплокс, Ципринол, Ципробай, Ципробід, Ципровін 250, Ципролет, Ципрофлоксацину гідрохлорид, Ципроцинал, Цифлоксинал, Цифран

<i>Міжнародна назва</i>	<i>Торгові назви</i>
<b>ГЛІКОПЕПТИДИ</b>	
Ванкоміцин	Ванколед, Ванкоміцин, Ванкоміцин Квалімед, Ванкоцин, Ванміксан, Едицин
Тейкопланін	Таргоцид
<b>ЛІНКОЗАМІДИ</b>	
Кліндаміцин	Далацин, Далацин Т, Далацин Ц, Далацин Ц фосфат, Кліміцин, Кліндаміцин, Кліндафер
Лінкоміцин	КМП-Лінкоміцин, Лінкоміцину гідро хлорид, Лінкоцин, Медогліцин, Нелорен
<b>АМІНОГЛІКОЗИДИ</b>	
Амікацин	Амікацин, Амікацину сульфат, Амікін, Амікозит, Аміцин, Лікацин, Мікацин, Селеміцин, Фарциклін, Хемацин
Гентаміцин	Амгент, Гараміцин, Гентамісин, Гентаміцин, Гентаміцин К Леркен, Гентаміцин сульфат, Гентаміцин-Ратіофарм, Гентаміцин-Тева, Гентина, Генцин
Канаміцин	Канаміцину моно сульфат, Канаміцину сульфат
Неоміцин	Неоміцину сульфат
Нетилміцин	Нетроміцин
Стрептоміцин	Стрептоміцин, Стрептоміцину сульфат, Стрептоміцин-хлоркальцієвий комплекс
<b>ТЕТРАЦИКЛІНИ</b>	
Доксициклін	Апо-Докси, Бассадо, Вібраміцин, Довіцин, Доксал, Доксибене, Доксибене М, Доксилан, Доксициклін, Доксициклін 100 Стада Міжнародний, Доксициклін 200 Стада Міжнародний, Доксициклін-Нікомед, Доксицикліну гідрохлорид, Доксицикліну гіклат, Докст, Моноклін, Ново-Доксилін, Тетрадокс, Етидоксин, Юнідокс Солютаб

<i>Міжнародна назва</i>	<i>Торгові назви</i>
Тетрациклін	Тетрациклін, Тетрациклін-Тева, Тетрацикліну гідрохлорид
<b>СУЛЬФАНІЛАМІДИ</b>	
Сульфагуанідин	Сультгін
Сульфадіазин	Сульфазин
Сульфадиметоксин	Сульфадиметоксин, Сульфадиметоксин-Дарниця
Сульфадимідин	Сульфадимезин
Сульфакарбамід	Уросульфан
Сульфален	Сульфален, Сульфален-меглюмін
«Сульфаніламід»	Стрептоцид
Фталілсульфатіазол	Фталазол
<b>КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ СУЛЬФАНІЛАМІДІВ З ТРИМЕТОПРИМОМ</b>	
Сульфаметоксазол / три- метоприм (Ко-тримок- сазол)	Апо-Сульфатрім, Бактрим, Бактрим форте, Берлоцид 240, Берлоцид 480, Берлоцид 960, Бікотрім, Бісептол, Бісутрім, Ген-Ультразол, Гросептол, Дуосептол, Ко-Тримоксазол, Ко-тримоксазол 480, Ко-тримоксазол-ICN, Ко-тримоксазол-Акри, Ко-тримоксазол-Ривофарм, Ко-тримоксазол-Тева, Ко-тримоксазол, Котріфарм 480, Ново-Тримел, Ориприм, Ранкотрім, Септрин, Септрин-Форте, Сулотрим, Суметролін, ТМС 480, Трім, Трімезол
Сульфаметрол / триметоприм	Лідаприм
Сульфамонетоксин / триметоприм	Сульфатон
<b>НІТРОФУРАНИ</b>	
Нітрофурантоїн	Апо- Нітрофурантоїн, Фурадонін, Макродантин
Ніфуроксазид	Лекор

<i>Міжнародна назва</i>	<i>Торгові назви</i>
Фуразидин	Фурагін
Фуразолідон	Фуразолідон
<b>ПРЕПАРАТИ ІНШИХ ГРУП</b>	
Діоксидин	Діоксидин
Лінезолід	Зивокс
Нітроксолін	5-Нітрокс, 5-НОК, Нітроксолін
Рифампіцин	Бенеміцин, Р-Цин, Римактан, Римпацин, Римпін, Рисима, Рифадин, Рифамор, Рифампіцин, Рифампіцин-М.Дж, Рифарен, Тибініл, Тибіцин, Еремфат 600
Спектиноміцин	Кірин, Тогоплюс, Тробіцин
Фосфоміцин трометал	Монурал
Фузидієва кислота	Диетаноламіну фузидат, Фузидієва кислота, Фузидин-натрій, Фуцидин
Хлорамфенікол	Левоміцетин, Левоміцетин стеарат, Левоміцетину сукцинат розчинний, Левоміцетину сукцинату натрієва сіль, Левоміцетин-Дарниця

\*Наведено за Яковлевою О.О. та спів., 2010.

## Л І Т Е Р А Т У Р А

1. **Антибіотикотерапія майбутнього** // Ліки України. – 2008. – № 4. – С. 134-135.
2. **Анализ причин материнской смертности** / Руководство для врачей / Под редакцией профессора А.П. Милованова. – М.: МДВ, 2008. – 228 с.
3. **Глумчер Ф.С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения** // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8 (14). – С. 3-8.
4. **Медведь В.І. Особливості антибактеріальної терапії під час вагітності** // Електронний ресурс доступний за адресою: <http://m-l.com.ua/?aid=327>
5. **Медведь В.І. Теорія і практика застосування ліків під час вагітності: тривожна дисгармонія** // Вісник фармакології та фармації. – 2001. - № 7-8. – С. 27-31.
6. **Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии**: Рук. Для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова, А.Г. Антонов и др.; под. Общей редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М.: Литтера, 2005; 1152 с. – (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. Для практикующих врачей: Т.9).
7. **Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство** / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. И перер. – М.: ООО «Медицинское образовательное агентство», 2010. – 352 с.
8. **Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве** / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство, 2006. – 448 с.

9. **Тактика вибору антибіотиків: Навчальний посібник** / Яковлева О.О., Бактіміров В.В., Семененко І.Ф. та інші.; за ред.. проф.. О.О. Яковлевої. Видання 2-е. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 200 с.
10. **Усенко Л.В. Современные подходы к рациональной антибиотикотерапии в условиях ОРВИ** / Методические рекомендации. Днепропетровск, 2002.
11. **Этюды критической медицины** / А.П. Зильбер. – М. : МЕДпресс, 2006. – 568 с.
12. **Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L. OBSTETRICS: Normal and Problem Pregnancies.** – New York: Churchill Livingstone, 2002, - P. 539-606.