

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Василевский И.В.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
В ТАБЛИЦАХ И СХЕМАХ**

**(ОСНОВЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ)**

**(методическое пособие для студентов
педиатрического факультета, врачей-
педиатров, врачей общей практики,
инфекционистов)**

Минск 2012

Автор

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского
университета, эксперт комиссии
Министерства здравоохранения Республики Беларусь по
лекарственным средствам,
академик Белорусской академии экологической антропологии,
академик Белорусского научного общества аллергологов-иммунологов,
отличник здравоохранения Республики Беларусь
И.В.Василевский

Аннотация

В учебно-методическом пособии с позиции доказательной медицины представлены современные данные по клинической фармакологии антибактериальных лекарственных средств, применяемых, прежде всего, в амбулаторной педиатрической практике. Особое внимание уделено спектру действия антибиотиков, их фармакокинетике, взаимодействию друг с другом, специфике действия препаратов в зависимости от возраста, состояния макроорганизма. В конце учебно-методического пособия автор приводит наиболее значимые библиографические источники по рассматриваемым вопросам.

Методическое пособие предназначено для студентов педиатрического факультета, врачей-педиатров, врачей общей практики, инфекционистов.

Сведения об авторе: доктор медицинских наук, профессор Василевский И.В. - автор (соавтор) более 600 научных публикаций в Республике Беларусь и за рубежом, включая монографии, справочники, инструкции к применению, учебно-методические пособия, обзорные статьи в медицинских изданиях и другие инструктивные материалы по диагностике и лечению различных заболеваний у детей и подростков, 2 Патента на способ ранней диагностики бронхиальной астмы у детей и ювенильного ревматоидного артрита.

Антибиотики

(anti – против и bios – жизнь)

- Термин антибиотик предложен в 1942 году Ваксманом (S.A.Wachsmann).
- Это продукты жизнедеятельности (или их синтетические аналоги и гомологи) живых клеток (бактериальных, грибковых, растительного и животного происхождения), избирательно подавляющие функционирование других клеток – микроорганизмов, опухолевых и т.д. Эта группа включает сотни препаратов различной химической структуры, отличающихся спектром и механизмом действия, побочными эффектами и показаниями к применению. Существуют антибиотики с антибактериальной, противопротозойной, противогрибковой, противовирусной и противоопухолевой активностью [9,12,19].
- Антибиотики подразделяются на группы в соответствии, как правило, с химической структурой (бета-лактамы, макролиды, аминогликозиды и др). Высокая избирательность действия антибиотиков на микроорганизмы при их малой токсичности, вероятнее всего, связана с особенностями метаболизма микробных клеток, а также существенными различиями в скорости синтеза структурных компонентов клеток макро- и микроорганизмов. В процессе использования к антибиотикам может развиваться устойчивость микроорганизмов (особенно быстро по отношению к стрептомицину, рифамицину, медленно - к пенициллинам, тетрациклинам, левомицетину, редко - к полимиксинам). Возможно образование перекрестной резистентности (т.е. не только к используемому препарату, но и к антибиотикам, сходной структуры, например, ко всем тетрациклинам) [11,21,27].
- Несмотря на высокую избирательность действия, антибиотики вызывают ряд побочных эффектов: аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок), суперинфекции (дисбактериоз, ослабление иммунитета) и токсические явления (в т.ч. диспепсию, флебиты, нарушения функции печени и почек и др.).

Наличие высокой активности и низкой токсичности позволяет успешно использовать антибиотики в качестве средств для лечения различных инфекционных и опухолевых заболеваний.

Антибиотики (исторический аспект)

- Термин «антибиоз» был использован уже в 1899 г. Уордом (H.M.Ward) для описания явлений бактериального антагонизма.
- Л.Пастер и Ж.Жубер показали, что некоторые микробы задерживают рост бацилл сибирской язвы, В.А.Монассейн наблюдал в эксперименте антагонизм зеленой плесени и бактерий. А.Г.Полотебнев использовал зеленую плесень для лечения ран.
- А.Флеминг (1929) обнаружил на чашках Петри лизис колоний золотистого стафилококка вблизи колоний *Penicillium notatum*, но лишь Флори (H.W.Flory, 1941) выделил из культуры гриба стойкий препарат – **пенициллин**.
- В СССР пенициллин был получен в 1942 г. **Зинаидой Виссарионовной Ермольевой**.

Широкие массы врачей не всегда точно представляют себе понятие **Химиотерапия**. Многие из них не разграничивают четко и принципиально понятия **Химиотерапия** и **Фармакотерапия** [12,15,27].

Этот условный термин возник, чтобы как-то отделить антимикробную терапию (**химиотерапию**) от **фармакотерапии**.

В отличие от фармакотерапии, при которой речь идет о действии химических веществ на организм человека в целях регуляции его функций, в процессе химиотерапевтического воздействия участвуют **3 фактора**:

1. **Химиопрепарат**
2. **Микроб (или злокачественная клетка)**
3. **Макроорганизм**

Актуальность проблемы [7,13,14,27]

- Проблема улучшения результатов лечения воспалительных заболеваний у детей особенно остро встает сегодня, когда в условиях быстро пополняюще-

гося арсенала антибактериальных средств меняются спектр микроорганизмов и степень их чувствительности к препаратам.

- Адекватность этиотропной терапии так называемых малых инфекций в амбулаторной педиатрической практике во многом определяет качество лечения в целом и влияет на основные показатели лечебного учреждения.
- В условиях амбулаторной помощи благодаря рациональному выбору антибиотика сокращается продолжительность заболевания, снижаются вероятность рецидивирующего течения и частота госпитализаций.
- При лечении инфекционно-воспалительного заболевания в условиях стационара адекватная антибиотикотерапия предотвращает прогрессирование инфекции, развитие тяжелых гнойно-септических осложнений и сепсиса у детей, достоверно влияет на показатели летальности в детских отделениях интенсивной терапии, а также позволяет снизить расходы на лечение.
- Оптимизация антибактериальной терапии в педиатрии, применение более эффективных антимикробных препаратов и одновременно внедрение более щадящих и безопасных режимов лечения детей — эти задачи могут успешно решаться лишь в условиях тесного взаимодействия органов здравоохранения, специалистов в области антимикробной терапии с главными врачами, заведующими педиатрическими отделениями и врачами-педиатрами!!!

Классификация антимикробных препаратов [11,19,21]

1. Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, цефамицины, карбапенемы, монобактамы, ингибиторы бета-лактамаз, комбинированные препараты)
2. Макролиды
3. Аминогликозиды
4. Тетрациклины
5. Линкозамины
6. Гликопептиды
7. Рифамицины
8. Полимиксины
9. Ингибиторы ДНК-гиразы (хинолоны, фторхинолоны)

10. Сульфаниламиды (препараты короткого, среднего и длительного действия)
11. Нитрофураны
12. Нитромидазолы
13. Производные хиноксалина
14. Производные 8-оксихинолина
15. Производные диаминапиримаидина
16. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом
17. Другие антимикробные препараты
18. Противотуберкулезные средства
19. Противогрибковые средства

Механизм действия антибиотиков [7,9,11,12]

1. Ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизмов:
пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, полипептиды, фосфомицины.
2. Нарушающие функцию цитоплазматических мембран:
полимиксины, полиены.
3. Угнетающие синтез белка и нарушающие функции рибосом:
аминогликозиды, хлорамфениколы, макролиды, фузиданы, тетрациклины, линкозамиды, стрептограминны, оксазолидиноны.
4. Ингибиторы синтеза РНК на уровне РНК-полимеразы:
рифамицины, линкозамиды.
5. Ингибиторы синтеза РНК на уровне ДНК-матрицы:
актиномицины.
6. Ингибиторы синтеза ДНК на уровне ДНК-матрицы:
противоопухолевые антибиотики.
7. Ингибиторы ДНК-гиразы:
фторхинолоны.
8. Влияющие на метаболизм возбудителей:
сульфаниламиды, триметоприм, налидиксовая кислота, нитрофураны.

К БАКТЕРИЦИДНЫМ АБ относят препараты, обуславливающие гибель бактерий, в то время как **БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЕ АБ** вызывают только угнетение видимого роста микроорганизмов.

◆ Понятие бактерицидности и бактериостатичности относительно, поскольку ряд препаратов могут быть бактерицидными по отношению к одним микробам и бактериостатическими – по отношению к другим.

◆ В зависимости от дозы препараты некоторых групп могут являться бактериостатиками и цидными (например, современные макролиды, являясь бактериостатиками, в высоких дозах могут оказывать бактерицидный эффект) [2,13,19,25].

Бактерицидный тип действия

- ☉ пенициллины;
- ☉ цефалоспорины;
- ☉ карбапенемы;
- ☉ монобактамы;
- ☉ аминогликозиды ;
- ☉ полипептиды;
- ☉ рифамицины;
- ☉ фосфомицины;
- ☉ производные хинолоновых кислот;
- ☉ стрептограминны;
- ☉ оксазалидиноны.

Бактериостатический тип действия

- ☺ макролиды;
- ☺ тетрациклины;
- ☺ хлорамфениколы;
- ☺ линкозамины;
- ☺ кеталиды;
- ☺ фузиданы;
- ☺ сульфаниламиды.

β-лактамы антибиотики

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Монобактамы
- Карбапенемы

Фармакокинетическая характеристика антибактериальных препаратов

Проникновение антибактериальных средств в бронхиальный секрет [27]

Препарат	Способ применения	Проникновение в бронхиальный секрет, %
Азитромицин	внутри	100
Азлоциллин	в/в	80
Амикацин	в/м	18 – 50
Амоксициллин	внутри	6 – 40
Ампициллин	внутри	3
Доксициклин	внутри	18
Кларитромицин	внутри	440
Клиндамицин	внутри	61
Клоксациллин	внутри	15
Ломефлоксацин	внутри	190
Мезлоциллин	в/м	10 – 57
Мезлоциллин	в/в	7 – 8
Нетилмицин	в/м	22 – 36
Рокситромицин	внутри	24 – 102
Руфлоксацин	внутри	160
Спарфлоксацин	внутри	300
Спирамицин	внутри	220
Тобрамицин	в/м	140 – 230
Цефексим	внутри	36
Цефпиром	в/в	56
Цефуроксим	в/м	18
Ципрофлоксацин	внутри	170
Эритромицин	внутри	5 – 215
Фторхинолоны (офлоксацин, пефлоксацин)	внутри	50 - 100

Проникновение антибактериальных средств

через гематоэнцефалический барьер[15,27,30]

Хорошо, только Плохо, даже при Не

Хорошо	при воспалении	воспалении	проникают
Изониазид	Азтреонам	Азлоциллин	Линкомицин
Ко-тримаксазол	Амикацин	Гентамицин	Клиндамицин
Метронидазол	Ампициллин	Карбенициллин	Полимиксин В
Рифампицин	Амоксициллин	Кетоконазол	Амфотерицин Б
Сульфаниламиды	Ванкомицин	Ломефлоксацин	
Флуконазол	Доксициклин	Макролиды	
Хлорамфеникол	Имипенем	Нетилмицин	
Циклосерин	Канамицин	Норфлоксацин	
Этамбутол	Мезлоциллин	Стрептомицин	
Этионамид	Метициллин	Тобрамицин	
	Оксациллин		
	Офлоксацин		
	Пенициллин		
	Пефлоксацин		
	Пиперациллин		
	Тетрациклин		
	Цефалоспорины		
	Ципрофлоксацин		

Проникновение антибактериальных средств в желчь
(при отсутствии обструкции желчевыводящих путей)[27]

Очень хорошо	Хорошо	Умеренно	Плохо
Азитромицин	Азтреонам	Амоксициллин	Амикацин
Азлоциллин	Ампициллин	Карбенициллин	Ванкомицин
Доксициклин	Клиндамицин	Колистин	Гентамицин
Кларитромицин	Латамоксеф	Метициллин	Диклоксациллин
Мезлоциллин	Линкомицин	Метронидазол	Имипинем
Рифампицин	Офлоксацин	Цефалотин	Кетоконазол
Рокситромицин	Пенициллин	Цефокситин	Нетилмицин
Тетрациклин	Стрептомицин	Цефотаксим	Оксациллин

Ко-тримаксазол	Хлорамфеникол	Цефтазидим	Тобрамицин
Цефотиам	Цефазолин	Цефуроксим	Цефалексин
Цефтриаксон	Цефамандол		Цефтизоксим
Эритромицин	Цефаперазон		

Вопросы, возникающие у врача-педиатра

- Как лечить?
- Чем лечить?

Но сегодня не менее актуальным становится вопрос выбора не просто эффективного, но и наиболее щадящего режима терапии!!! [1,4,6,22]

Какие преимущества у пероральных антибиотиков ?

1. Современные пероральные антибиотики характеризуются наилучшим всасыванием в ЖКТ (75% и более).
2. Прием таких препаратов не снижает эффективность антибактериальной терапии.
3. Значительно повышается комплаенс (не надо стерильных условий, мед. персонала, шприцев, растворителя и т.д нет «страха перед уколами»).

Так можно ли предпочесть парентеральным антибиотикам пероральные ?

ДА, если это качественный и эффективный пероральный антибиотик!!!

Пероральная антибиотикотерапия [1,23,30]

- Для современных пероральных препаратов характерна высокая биодоступность, обеспечивающая сопоставимые с инъекционными формами концентрации антибактериального препарата в тканях и биологических жидкостях;
- разнообразные детские формы антибиотиков адаптированы к возрастным особенностям детей: для малышек имеются капли, сладкие сиропы или суспензии с фруктовыми и ягодными добавками, для подростков - таблетки или капсулы;

- современные макролиды, цефалоспорины 2-го поколения и амоксициллин/клавуланат проявляют высокую активность в том числе в отношении беталактамазопродуцирующих бактерий, устойчивых к традиционным антибиотикам пенициллинового ряда (пенициллин, ампициллин и др.);
- некоторые препараты обладают уникальными фармакокинетическими свойствами, что обеспечивает пролонгированный эффект и высокую эффективность при приеме один раз в день: из макролидов – азитромицин, пролонгированный кларитромицин – фромилид УНО (КРКА, Словения);
- лечение "вкусными антибиотиками" для приема внутрь не вызывает негативных реакций в отличие от болезненных инъекционных процедур и положительно влияет на настроение больного ребенка и его родителей, что создает благоприятную обстановку в окружении пациента и, несомненно, способствует скорейшему выздоровлению.
- Лечение современными пероральными антибиотиками целесообразно и с экономической точки зрения. Несмотря на то что стоимость современных антибиотиков выше, чем отечественных пенициллинов, многочисленные фармакоэкономические исследования показали, что лечить детей современными пероральными антибиотиками гораздо выгоднее благодаря их высокой эффективности, снижению частоты осложнений данного заболевания, а также уменьшению числа побочных действий, непосредственно связанных с инъекциями
- Устраняется необходимость в дополнительных лабораторных и рентгенологических исследованиях, снижается частота госпитализаций, повторных курсов антибиотикотерапии, уменьшаются затраты на шприцы и расходные материалы для инъекций, экономится рабочее время среднего медперсонала и т. д.

Парентеральная антибиотикотерапия [22,24]

Несмотря на преимущества пероральных форм антибиотиков, в некоторых ситуациях их применять нельзя. В этом случае препаратами выбора становятся инъекционные формы. Прежде всего показаниями для назначения инъекций антибиотиков в амбулаторной педиатрической практике являются:

- интоксикация с повышенным рвотным рефлексом у ребенка;
- тяжелое течение заболевания, отказ родителей от госпитализации,
- необходимость организации "стационара на дому";
- обычное течение заболевания при асоциальных условиях в семье,
- отсутствии уверенности в надлежащем уходе и комплаенсе (выполнение предписаний врача, связанных с приемом препарата).

Внутримышечное введение антибиотиков - очень важная, но крайне небезразличная процедура!!! [1]

- Дополнительный стресс негативно сказывается на состоянии ребенка.
- Негативные эмоциональные реакции развиваются не только у детей школьного возраста, но и у самых маленьких, причем именно в этой группе пациентов они выражены более значительно.
- Постоянное ожидание боли у маленького ребенка приводит к закреплению отрицательных эмоций в условно-рефлекторной памяти.

Несовместимы в одних растворах (шприце) следующие препараты [12]

- ☉ пенициллины с витаминами С, группы В, гентамицином
- ☉ ампициллин с гидрокортизоном
- ☉ карбенициллин с канамицином, гентамицином
- ☉ тетрациклины с сульфаниламидами, гидрокортизоном, солями кальция, содой
- ☉ **все антибиотики с гепарином!!!**

Лучшее правило: всегда вводить антибиотики РАЗДЕЛЬНО!!!

Ступенчатая антибиотикотерапия [2]

☉ Ступенчатой называют такой режим антибиотикотерапии, когда в процессе лечения одного и того же заболевания у одного и того же больного переход с более высокой ступени на более низкую означает упрощение в способе введения антибиотика. Основное требование — новый режим должен быть не менее эффективным, чем традиционный парентеральный!!!

☉ Эффективность ступенчатых режимов проверяется в ходе сравнительных рандомизированных исследований. Если устанавливается идентичность ступенчатых режимов, они рекомендуются для практического применения, что связано с рядом преимуществ (удобство для больного и персонала, экономия средств).

☉ Классическим примером ступенчатой терапии является продолжение курса лечения тем же антибиотиком, но в другой форме, например лечение пневмонии цефуроксимом внутримышечно 3-5 дней, далее цефуроксимом внутрь еще 5-7 дней.

☉ Ступенчатый режим антибиотикотерапии может быть применен как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара. Для детских стационаров такой режим особенно перспективен, так как является действительно щадящим.

☉ Одним из вариантов ступенчатой терапии для детей с внебольничной инфекцией, поступивших в стационар в тяжелом состоянии и нуждающихся в инфузионной терапии, может быть следующий режим:

при наличии венозного катетера антибиотик в первые 1-2 дня вводится внутривенно с последующим переходом на внутримышечное или, что предпочтительнее, сразу на пероральное введение. При пневмонии препаратом выбора, безусловно, будет цефалоспорин 2-го поколения (цефуроксим).

☉ Важные преимущества имеет еще одна модификация, получившая название ступенчатой последовательной терапии. Так, например, достаточно перспективен режим ступенчатой последовательной терапии на старте кларитромицином парентерально, затем по мере улучшения состояния пациента переход на прием препарата через рот. Данный режим подразуме-

вает не только изменение способа введения препарата, но и замену самого антибиотика препаратом другой группы (стартовый препарат – цефалоспорин парентерально, далее назначается макролид per os).

Для повышения эффективности лечения бактериальных инфекций необходимы следующие условия [7,9,14,19]

1. Точный диагноз, который позволяет определить наличие общего или локального воспаления, вызванного бактериальным агентом.
2. Определение предполагаемого возбудителя и обоснование применения тех или иных антибактериальных препаратов.
3. Взятие материала для бактериологического и иммунологического исследования, микробиологический мониторинг.
4. Выбор оптимального препарата в соответствии с инфекционно-воспалительным процессом, его локализацией и тяжестью.
5. Выбор оптимальной дозы (с учетом правил дозирования отдельных препаратов), кратности (исходя из функций почек или печени) и пути введения (с учетом тяжести состояния больного).
6. Учет особенностей фармакокинетики препаратов (биодоступность, распределение, проникновение через физиологические барьеры, концентрация в жидкостях и тканях организма, метаболизм, скорость выведения).
7. Использование препаратов с узким спектром действия для эмпирической терапии нетяжелых заболеваний; широкого спектра (комбинированная терапия) - при тяжелом течении.
8. Быстрая смена антибиотиков и коррекция схем лечения при необходимости (новые данные о возбудителях), выбор методов контроля за эффективностью и безопасностью терапии.

Критерии выбора антибактериальных средств [20]

- ▲ Отсутствие в анамнезе сведений об аллергических реакциях на данный препарат.

- ▲ Пригодность препарата для использования в детском возрасте (применение некоторых антибактериальных средств, например фторхинолонов и тетрациклинов, разрешено с учетом возрастных ограничений).
- ▲ Достаточное проникновение в легочную ткань и бронхиальный секрет.
- ▲ Приемлемый путь введения.
- ▲ Минимальное количество побочных эффектов.
- ▲ Оптимальное соотношение цена/эффективность.

**Клинико-лабораторные критерии достаточности
антибактериальной терапии [20]**

Препарат может быть отменен в случаях:

- 2-3 дня нормальной температуры
- отсутствие интоксикации
- стабильная гемодинамика (отсутствие артериальной гипотензии, тахикардии)
- частота дыхания не выше 20 в минуту
- положительная динамика основных симптомов заболевания (кашель, количество мокроты, хрипы в легких, болезненность живота и т.д.)

Препарат может быть отменен и в случаях:

- отсутствие гнойной мокроты (при бронхолегочных инфекциях), пиурии и лейкоцитурии при мочевой инфекции, состояние гнойной раны и т.д.
- положительная рентгенологическая динамика
- количество лейкоцитов в крови $< 9 \times 10^9 / \text{л}$
- количество палочкоядерных нейтрофилов менее 7 %

**Современные пероральные антибиотики для амбулаторной терапии
респираторных инфекций у детей [1,23,24]**

Группа	Подгруппа	Химическое Название	Торговое название детской пероральной формы
Бета-лактамы	Пенициллины	Феноксиметил-	Оспен

антибиотики - пенициллины		пенициллин	Фау-пенициллин
	Полусинтетические пенициллины	Оксациллин Ампициллин	Оксациллин Ампициллин
	"Защищенные" пенициллины - комбинированные с клавулановой кислотой	Амоксициллин/клавуланат или ко-амоксиклав	Амоксиклав Аугментин
	"Защищенные" пенициллины – комбинированные: ампициллин + сульбактам	Ампициллин/сульбактам	Уназин
Бета-лактамы антибиотики - цефалоспорины	Цефалоспорины 1-го поколения	Цефадроксил Цефалексин	Дурацеф Цефалексин
	Цефалоспорины 2-го поколения	Цефуроксим Цефаклор	Зиннат Цеклор
	Макролиды	Макролиды Эритромицин Азитромицин Рокситромицин Спиромицин Кларитромицин Мидекамицин	Эритромицин Сумамед Рулид Ровамицин Фромилид, Фромилид-УНО Макропен

Классификация пенициллинов [9,11,12]

1. Природные: а) бензилпенициллина Na и K соли и его пролонгированные формы – бензатинпенициллин (бициллин-1, ретарпен), прокаинпенициллин (бициллин-5); б) пероральные формы – феноксиметилпенициллин (оспен).

2. Полусинтетические: а) β -лактамазоустойчивые («антистафилококковые») – оксациллин, клоксациллин; б) аминопенициллины (широкого спектра действия) – ампициллин, амоксициллин, флемоксин солютаб; в)

«антипсевдомонадные» - карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (пиперациллин, азлоциллин, мезлоциллин), г) ингибиторзащищенные пенициллины.

Цефалоспорины [9,11,12]

- Бактерицидные
- Четыре поколения (генерации)
- Первых три поколения включают формы для приема внутрь
- Четвертое поколение – антибиотики группы резерва первой линии!!!

Смещение спектра активности цефалоспоринов (P.Periti, 1996)

	<u>Поколение цефалоспоринов</u>			
	1	2	3	4
Грам(+) микробы	++++	+++	+	++
Грам(-) микробы	+	++	+++	++++
Анаэробы	-	-/+	+	++

NB! Цефалоспорин предыдущего поколения не следует назначать, если ранее применялся препарат последующей генерации!!!

Макролиды [11,18,19,28]

	14 – членное лактонное кольцо	15 – членное лактонное кольцо	16 – членное лактонное кольцо
Природные	Новые полусинтетические производные	Азалиды содержат атом азота в 8 или 9 положении	Природные соединения
Эритромицин	Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Спирамицин Мидекамицин Джозамицин

Основная характеристика современных антибиотиков для амбулаторной терапии респираторных инфекций у детей (пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов)[8,15,19,21]

Спектр антибактериального действия (СД) 1 поколения пенициллинов

- **СД:** Streptococcus (в т.ч. пневмококки и энтерококки), Staphylococcus (исключая пенициллиназаобразующие), Neisseria, Listeria, Bacillus anthracis, Corinebacterium, спирохеты, анаэробы (спорообразующие клостридии, пептострептококки, фузобактерии), актиномицеты.
- До настоящего времени актуальны при лечении дифтерии и спирохетозов, стрептококковой инфекции, в т.ч. пневмонии (устойчивость стрептококков к пенициллинам нарастает медленно, исключение составляют полирезистентные энтерококки).

Спектр антибактериального действия (СД) 2 поколения пенициллинов

- **СД:** грам(+) флора, включая пенициллиназаобразующие Staphylococcus (кроме MRS).
- Используют исключительно для лечения стафилококковых инфекций (инфекции мягких тканей и костей, ЛОР-органов, стафил. энтероколит).

Спектр антибактериального действия (СД) 3 поколения пенициллинов

- **Широкий СД:** грам(-) флора (исключая НГОБ и КЭС-группу) и грам(+) флора (включая энтерококки, но исключая пенициллиназаобразующие Staphylococcus).
- Длительное широкое применение привело к формированию многих резистентных микроорганизмов. Однако до настоящего времени аминопенициллины остаются базовыми препаратами для лечения инфекций дыхательных путей (отит, синусит, пневмония).

Спектр антибактериального действия (СД) 4 поколения пенициллинов

- **СД:** преимущественно грам(-) флора.
- Практически утратили антипсевдомонадную активность.
- Используются при инфекциях мочевых путей.

Спектры антибактериального действия 1 поколения цефалоспоринов

- **Действуют на «домашнюю» грам(+) флору** (преимущественно на Staphylococcus, Streptococcus, Neisseriae – кроме энтерококков и MRS),

а также на некоторые грам(-) палочки (Salmonella, Shigella, некоторые штаммы E. coli и Proteus) и анаэробные кокки.

- Спектр действия такой же, как у «пенициллиназоустойчивых» пенициллинов (оксациллина). Назначают только в случае, если ранее не использовались пенициллины (т.к. полная перекрёстная резистентность с ними).
- Применяются при «домашней» грам(+) инфекции (патология респираторная и ЛОР-органов, кожи, условно чистые небольшие операции) при условии отсутствия повторных курсов АБТ в анамнезе.

Спектры антибактериального действия 2 поколения цефалоспоринов

- **СД:** грам(+) и грам(-) «домашняя» инфекция.
- Помимо спектра цефалоспоринов I включает β-лактамазапродуцирующие штаммы, резистентные к ним и пенициллинам.
- Используются для интраоперационной профилактики, для лечения внебольничных пневмоний нетяжелого течения, неосложненных инфекций мочевыводящих путей, инфекций малого таза.

Спектры антибактериального действия 3 поколения цефалоспоринов

- **Широкий СД,** включая грам(-) «госпитальную» инфекцию.
- В спектр включена КЭС-группа (в т.ч. β-лактамазапродуцирующие штаммы), многие анаэробы (в т.ч. отдельные штаммы V. fragilis). НГОб чувствительны только к цефтазидиму и цефоперазону.
- Применяются как стартовые АБ при тяжелой инфекции (гнояный менингит, перитонит, пневмония, сепсис) в условиях стационара. Не должны применяться при домашней инфекции и инфекции средней тяжести. Обладающие антипсевдомонадной активностью цефтазидим и цефоперазон более предпочтительны для лечения госпитальной инфекции.

Спектры антибактериального действия 4 поколения цефалоспоринов

- **Весьма широкий СД.** В отношении грам(-) «госпитальной» инфекции активность сравнима с карбапенемами и фторхинолонами.
- Практически нет хромосомной β-лактамазной перекрёстной устойчивости – действуют на многие проблемные грам(-) бактерии (НГОб, КЭС-группа). При неклостридиальной анаэробной инфекции (бактероиды) рекомендуют всё же комбинировать с метронидазолом.
- Применяются при отсутствии эффекта от проводимой в стационаре АБТ тяжелой инфекции на фоне дополнительных факторов риска (гипотрофия, нейтропения, ИВЛ, операция и др.).

PS. От I к IV поколению цефалоспоринов наблюдается смещение спектра антимикробной активности от грам(+) к грам(-) микробам, появляется антианаэробная активность.

- Пробелы в антибактериальном спектре. Цефалоспорины не активны в отношении MRS (как и все остальные β-лактамы АБ) и энтерококков, в отношении облигатных и факультативных внутриклеточных микроорганизмов: хламидий, риккетсий, легионелл, микоплазм.
- Цефалоспорин предыдущего поколения не следует назначать, если ранее применялся цефалоспорин последующей генерации.

Спектр антибактериального действия макролидов [3,15,16,18,28,29]

СД: преимущественно на грам(+) флору. Включает внутриклеточные возбудители инфекций – уреоплазмы, микоплазмы, хламидии. Действует на многие анаэробы и некоторые грам(-) бактерии (*Neisseria*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Legionella*, *B. pertussis*, *H. pylori*). Деление на группы не отражает различий в спектре активности. Обычно выделяют «старые» и «современные» макролиды. Используются при лечении инфекций ЛОР-органов, нижних дыхательных путей (типичные и атипичные пневмонии), урогенитальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей. Спирамицин применяется при токсоплазмозе, в т.ч. и у беременных для профилактики врожденного токсоплазмоза. Большой пробел в спектре действия – энтеробактерии. К нативным препаратам довольно быстро развивается резистентность.

Макролиды характеризуются высокой биодоступностью (могут применяться перорально) и низкой токсичностью. При значительном повышении дозы могут оказывать бактерицидное действие. Выражен постантибиотический эффект, что позволяет использовать ряд макролидов прерывистыми курсами [10,28].

На сегодняшний день крайне необходимым является внедрение в клиническую практику (прежде всего в педиатрии) при респираторных заболеваниях (осложненных бронхитах и пневмониях) современных макролидных антибиотиков, спектр антимикробной активности которых включает в себя большинство респираторных патогенов, в т.ч. и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы, уреоплазмы). Макролидные антибиотики способны создавать в очагах воспаления высокие концентрации, превышающие концентрацию антибиотика в сыворотке крови. Кроме того, макролиды не разрушаются β-лактамазами. Практически ценным является низкая токсичность макролидов, что позволяет использовать их в педиатрии для лечения детей всех возрастных групп. Макролиды высокоэффективны при пероральном применении, что особенно важно учитывать в детском возрасте. Новые макролиды лишены недостатков, присущих эритромицину. Они обладают удовлетворительными вкусовыми

качествами, особенно детские формы (суспензии и саше), реже вызывают побочные реакции, имеют лучшие фармакокинетические параметры. Высокая тропность новых макролидов к легочной ткани обуславливает эффективность их применения в терапии бронхолегочных заболеваний у детей и подростков [2,7,8,25].

Эритромицин как природный 14-членный макролид, включенный в стандарт РБ 2003г., имеет ряд недостатков: а) со стороны ЖКТ – вызывает боль или дискомфорт в животе, тошноту, рвоту, диарею, б) со стороны печени – транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, проявляющийся желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью, болью в животе, тошнотой, рвотой, в) со стороны ЦНС – головная боль, головокружение, нарушения слуха, г) важным недостатком являются аллергические реакции при приеме эритромицина (а число детей с аллергической настроенностью в Республике Беларусь резко возрастает).

Фармакологическая характеристика азитромицина (полусинтетического 15-членного макролида) напоминает эритромицин, но отличается от последнего тем, что в меньшей степени угнетает активность ферментов системы цитохрома P450 в печени. К сожалению, во многих странах мира отмечают увеличение резистентности микробов к азитромицину, что связано с очень широким использованием этого макролидного антибиотика в последнее десятилетие.

Таким образом, верификация патогенов хламидиально-микоплазменной природы в качестве этиологически значимых агентов при осложненных бронхитах и пневмонии у детей и подростков диктует необходимость назначения современных макролидных антибиотиков, из которых следует выделить природный 16-членный макролид – мидекамицин (детям старше 12 лет) и полусинтетический 16-членный макролид – мидекамицина ацетат (детям до 12 лет) с улучшенными фармакокинетическими свойствами (Макропен, производства фирмы КРКА, Словения). Указанный антибиотик обладает бактериостатическим действием в низких дозах, в больших – бактерицидным. Имеет широкий спектр действия, включающий грамположительные (продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), грамотрицательные, внутриклеточные микроорганизмы, устойчивые к эритромицину грамотрицательные палочки. Важнейшее свойство препарата – возможность использования его при аллергии к бета-лактамам антибиотикам. Современные макролиды также обладают иммуностимулирующими свойствами. Они повышают фагоцитарную активность, активность Т-киллеров, что оказывает дополнительный эффект при лечении инфекций дыхательных путей [25,29].

По последним литературным данным препаратами выбора для этиотропной терапии респираторного микоплазмоза у детей первых 8 лет жизни являются 16-членные макролидные антибиотики (Мидекамицин). Мидекамицин выпускается в двух лекарственных формах: 1) мидекамицин – таблетки по 400 мг; 2) мидекамицин ацетат – порошок для приготовления суспензии, содержащей 175 мг в 5 мл.

Мидекамицин быстро и достаточно полно абсорбируется в тканях, создавая высокие концентрации во внутренних органах, в частности миндалинах, бронхах и легких. Препарат быстро всасывается в кровь, достигая пиковой концентрации у детей в сыворотке крови через 1 ч после приема в дозе 10–30 мг/кг (0,76–2,3 мг/л). Связывание с белками плазмы составляет около 47%. Выводится препарат и его метаболиты в основном через печень (70%) и почки (10%). При этом мидекамицин ацетат (сироп) быстрее и полнее всасывается в желудочно – кишечном тракте по сравнению с мидекамицином в таблетках. Обе формы стабильны в кислой среде. Важным является то, что мидекамицин быстро проникает в ткани, особенно органов дыхания, достигая более высоких концентраций, чем в плазме. Концентрация мидекамицина в бронхиальном секрете в 31 раз превышает таковую в сыворотке крови. Содержание мидекамицина ацетата через 1 ч в мокроте выше в 2,5 раза по сравнению с сывороткой крови, через 2 ч в бронхиальном секрете в 6 раз выше, чем в сыворотке.

Профессор Н.А.Коровина с соавт. (Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра педиатрии, г.Москва) на основании собственного опыта указывают на высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость мидекамицина (Макропена) у детей, начиная с первых недель жизни. У детей с массой тела менее 30 кг мидекамицин назначают в виде суспензии. Режим дозирования зависит от тяжести заболевания. Так, при пневмонии мидекамицин целесообразно использовать в дозе 50 мг/кг/сутки (в 2–3 приема), тогда как при бронхитах и заболеваниях верхних дыхательных путей суточная доза составляет 20–40 мг/кг (в 2 приема). У детей с массой тела более 30 кг мидекамицин назначается по 400 мг 3 раза в сутки. Курс лечения мидекамицином хламидийно-микоплазменной инфекции рекомендуется до 14 дней.

Следует подчеркнуть, что в современных условиях макролиды с высокой эффективностью применяются при патологии верхних дыхательных путей у детей, занимая третье место по частоте использования среди всех классов антибиотиков, а в терапии ЛОР-органов конкурируют с пенициллинами [16,17]. Ведущие специалисты по детской отоларингологии России профессора Т.И.Гаращенко и М.Р.Богомильский [8] выделяют следующие основные преимущества использования макролидов при ЛОР-патологии:

1. Высокая степень накопления макролидов в лимфоидной ткани.
2. Эффективность (до 90%) у пациентов с тонзиллофарингитом.
3. Увеличение частоты выделения из миндалин (особенно при рецидивирующем тонзиллофарингите) микроорганизмов, продуцирующих В-лактамазы, способных разрушать пенициллины, цефалоспорины 1 поколения и высокая активность макролидов в отношении к причиннозначимым патогенам (*S.aureus*, *M.catarralis*).

4. Увеличение частоты атипичных возбудителей (*M. Pneumoniae*, *Chl. Pneumoniae*) в этиологии острых и рецидивирующих тонзиллофарингитов, аденоидитов (до 43%), недоступных для пенициллинов (в том числе защищенных), цефалоспоринов, аминогликозидов, линкозамидов.
5. Незначительное количество побочных эффектов по сравнению с антибиотиками других групп.
6. Отсутствие влияния на микрофлору кишечника и глотки.
7. Высокий диапазон безопасности.
8. Активность некоторых макролидов против *H. Influenzae*.
9. Высокая активность ЛС не только против неспецифических возбудителей заболеваний глотки, но и специфических, активность против анаэробов – возбудителей паратонзиллитов.
10. Иммуномодулирующий эффект.

Помимо мидекамицина (Макропена) из новых макролидов при лечении инфекций верхних дыхательных путей у детей, включая хламидийно-микоплазменной этиологии, широко рекомендуется кларитромицин (Фромилид, производства фирмы КРКА, Словения). Этот препарат обладает рядом выгодных преимуществ, выделяющих его среди других новых макролидов (азитромицина, рокситромицина) [3,10]. При приеме внутрь препарат хорошо абсорбируется в пищеварительном тракте. Кларитромицин (Фромилид) хорошо проникает в биологические жидкости и воспаленные ткани организма, где достигает концентраций, в 10 раз превышающих концентрацию в плазме крови, в миндалинах — в 331 раз, в клетках слизистой оболочки носа — в 27,5 раза, в воспалительном экссудате среднего уха — в 8,82 раза. Около 20% кларитромицина сразу же метаболизируется с образованием основного метаболита — 14-гидроксикларитромицина. После приема препарата в дозе 250 мг период полувыведения составляет 3–4 ч, в дозе 500 мг — 5–7 ч. Примерно 20–30% кларитромицина выводится с мочой в неизмененном виде, остальная часть — в виде метаболитов. Алгоритм применения фромилида у детей при хламидийной инфекции следующий [17].

Таблетки - проглатывают не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет обычно назначают по 250 мг каждые 12 ч. Продолжительность лечения — 7–14 дней. Детям до 12 лет назначают по 15 мг/кг в 2 приема. Доза не должна превышать 500 мг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза для детей составляет 1 г.

Суспензия: детям в возрасте до 12 лет назначают суспензию в суточной дозе 15 мг/кг в 2 приема, запивая водой. Суспензия содержит маленькие гранулы, которые не следует разжевывать. Для приема суспензии применяют шприц-дозатор. Один полный дозатор содержит 5 мл суспензии (125 мг

кларитромицина). После каждого применения дозатор следует промыть водой. В таблице приведены дозы, рекомендуемые для детей с учетом массы тела. Кратность приема — 2 раза в сутки. Продолжительность лечения — 7–14 дней.

Масса тела, кг	Количество на прием в мл (в объемах дозатора)	Разовая доза, мг
8	2,5 (1/2)	62,5
16	5 (1)	125
24	7,5 (1 1/2)	187,5
33	10 (2)	250

Ведущая специалист по рациональной антибиотикотерапии в детском возрасте профессор Н.В. Белобородова заключает, что кларитромицин обладает почти всеми характеристиками идеального антибиотика для лечения респираторных инфекций у детей: высокой биодоступностью при пероральном применении, высокой эффективностью при относительно низких дозах препарата, сбалансированной концентрацией в тканях и крови, высокой внутриклеточной концентрацией, высокой активностью основных метаболитов, широким спектром антибактериальной активности, включающей всех основных возбудителей инфекций дыхательных путей, и, наконец, безопасностью и хорошей переносимостью [3].

По эффективности кларитромицин не уступает не только другим макролидам, но также цефалоспорином 1 и 2 поколений, защищенным и незащищенным пенициллинам. Некоторые исследователи указывают, что по активности против стафилококков, пневмококков и гемофильной палочки кларитромицин может превосходить такие широко применяемые в лечении респираторных инфекций антибиотики, как рокситромицин, цефаклор и амоксициллин [16,17].

С позиций клинической фармакологии заслуживает большого внимания разработанная новая оригинальная лекарственная форма кларитромицина – фромилид УНО (КРКА, Словения). Фромилид УНО в Европе рекомендован для лечения инфекций дыхательных путей микробного происхождения, вызванных типичной и атипичной флорой у детей. Какие же свойства фромилида УНО заслуживают внимания?

Прежде всего – избирательность действия и безопасность применения. Под избирательным действием фромилида УНО понимают доказанную высокую активность препарата в отношении трех типичных (*Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*) и трех атипичных (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) микроорганизмов – наиболее распространенных возбудителей инфекций респираторного тракта, при сохранении жизнеспособности нормальной микрофлоры кишечника [10,17].

Ценным свойством и немаловажным преимуществом фромилида УНО перед другими макролидами является менее выраженное действие препарата на мотилиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта, что способствует снижению побочных проявлений (боль в животе, тошнота, рвота, нередко диарея), типичных для макролидов. Клиническая эффективность препарата определяется уникальными фармакокинетическими свойствами фромилида УНО. Ретардная форма обеспечивает пролонгированный антибактериальный и высокий терапевтический эффект в режиме дозирования 1 раз в сутки.

Использование фромилида УНО как пролонгированного по действию препарата per os оптимально для лечения в поликлинических условиях и это значительно повышает комплаенс. Прием препарата внутрь однократно в сутки в отличие от болезненных инъекций положительно влияет на психоэмоциональную сферу маленького пациента, что способствует более быстрому выздоровлению детей [22,30].

Следует подчеркнуть, что макролиды обладают хорошей переносимостью, у большинства из них выражен постантибиотический эффект. Отличительной особенностью макролидов является высокая способность накапливаться в очагах воспаления, длительный период полувыведения. Эффект макролидов еще более усиливается при сочетанном их применении с иммуномодулирующими средствами (вифероном, лейкинфероном, амиксином, циклофероном, нуклеинатом натрия, иммуналом и др.). В программе лечения детей с респираторным хламидиозом и микоплазмозом важное место занимает уменьшение проявлений мучительного кашля и по возможности ликвидация лимфаденопатии [4,6].

Дифференцированный подход к стартовому выбору антибиотика при респираторных инфекциях у детей в зависимости от локализации процесса [1]

Характер процесса	Обычный ребенок	Часто болеющий ребенок из группы риска
Фарингит, Тонзиллит	Пенициллины	Полусинтетические или "защищенные" пенициллины
Отит, синусит	Цефалоспорины 1-го поколения	"Защищенные" пенициллины
Бронхит	Макролиды	Азитромицин
Пневмония	Цефалоспорины 1-2-го поколения	Цефалоспорины 2-го поколения

Алгоритм выбора препарата при затяжном и рецидивирующем течении респираторных инфекций носоглотки и дыхательных путей у детей в зависимости от предшествующей антибиотикотерапии [1]

Предшествующий антибиотик	Фарингит, Тонзиллит	Отит, синусит
Оспен Фау-пенициллин	Полусинтетические или "защищенные" пенициллины	Полусинтетические или "защищенные" пенициллины
Оксациллин Ампициллин	Цефалоспорины 1-2-го поколения	Макролиды, цефалоспорины 1-го поколения или "защищенные" пенициллины
Амоксиклав Аугментин	Фузидин (Исключить грибы!)	Фузидин (Исключить грибы!)
Дурацеф Цефалексин	"Защищенные" пенициллины	"Защищенные" пенициллины
Зиннат Цеклор	Фузидин (Исключить грибы!)	Фузидин (Исключить грибы!)
Сумамед Рулид Эритромицин	Цефалоспорины 1-2-го поколения	"Защищенные" пенициллины

Предшествующий антибиотик	Бронхит	Пневмония
Оспен Фау-пенициллин	Макролиды	Цефалоспорины 1-2-го поколения
Оксациллин Ампициллин	Макролиды	Цефалоспорины 2-го поколения
Амоксиклав Аугментин	Макролиды	Макролиды или цефалоспорины 2-го поколения
Дурацеф Цефалексин	Макролиды	"Защищенные" пенициллины или цефалоспорины 2-го поколения
Зиннат Цеклор	Макролиды	Макролиды
Сумамед Рулид Эритромицин	"Защищенные" пенициллины	Цефалоспорины 2-го поколения или "защищенные" пенициллины

Тактика применения антибиотиков при нарушениях функции почек

[12,15,20]

Обычная дозировка Требуется коррекция дозировки Избегать назначения

Оксациллин	Пенициллины (большинство)	Цефалоридин
Цефалоспорины 3 поколения	Цефалоспорины 1-2 поколения	Аминогликозиды
Макролиды	Ко-тримоксазол	Тетрациклин
Линкозамиды	Хинолоны / фторхинолоны	Полимиксин
Доксициклин	5-фторцитозин	Ванкомицин
Хлорамфеникол		Нитрофураны
Нитроимидазолы		Налидиксовая кислота
Миконазол		

Тактика применения антибиотиков при нарушениях функции печени
[12,15,21]

Обычная дозировка	Требуется коррекция дозировки	Избегать назначения
Пенициллины	Цефалепарзон	Спирамицин
Цефалоспорины (большинство)	Монобактамы	Эритромицин
Карбапенемы	Макролиды (большинство)	Тетрациклины
Аминогликозиды	Моксифлоксацин	Нитрофурантоин
Фторхинолоны (большинство)	Линезолид	Сульфаниламиды
Линкозамиды	Нитроимидазолы	Ко-тримаксазол
Нитрофураны (большинство)	Хлорамфеникол	Рифампицин
Полимиксины	Флуконазол	Изониазид
Нистатин	Интраконазол	Амфотерицин В

Резюме

На основании вышеуказанного суммируем современные сведения по рациональной антибактериальной терапии в амбулаторной педиатрической практике!!!

Чего не делают антибиотики [20]

- не действуют на вирусы;
- не снижают температуру тела;

- не предотвращают развитие бактериальных осложнений.

Необоснованное применение антибиотиков [5]:

- ведет к росту резистентности у микрофлоры;
- приводит к нарушению нормальной микрофлоры организма;
- повышает риск развития нежелательных реакций;
- ведет к увеличению затрат на лечение.

Следует обратить внимание на то, что

В настоящее время большинство назначений антибиотиков у детей осуществляется в амбулаторной практике. При этом почти в 80% случаев показаниями для их использования являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей (острый средний отит, фарингит, ОРЗ и др.).

Принципы применения антибиотиков (АНТ) у детей [5,20,22,23,30]

1. Назначать АНТ у детей в амбулаторных условиях только при высоко вероятной или доказанной бактериальной природе заболевания, требующей обязательного проведения этиотропной терапии, т.к. в противном случае велика вероятность развития осложнений и неблагоприятных исходов.
2. Выбирать АНТ, по возможности, с учетом региональных данных о наиболее распространенных (вероятных) возбудителях и их резистентности к АНТ.
3. При выборе АНТ учитывать антибактериальную терапию (АБТ), которую ребенок получал в предшествующие 2-3 месяца, т.к. повышается риск носительства резистентной микрофлоры (*Str.pneumoniae*, *Haemoph.influenzae* и др.).
4. В амбулаторных условиях использовать пероральный способ применения АНТ. Парентеральное введение показано только в семьях высокого социального риска или при отказе от госпитализации.

5. Не применять в амбулаторной практике потенциально токсичные препараты (аминогликозиды, хлорамфеникол, фторхинолоны, сульфаниламиды).
6. При выборе АНТ учитывать возрастные ограничения (например, тетрациклины – с 8 лет, фторхинолоны – с 18 лет), т.к. последствия их применения в более раннем возрасте существенно нарушают здоровье детей.
7. Проводить коррекцию стартовой АБТ:
 - при отсутствии клинических признаков улучшения в течение 48-72 часов от начала терапии;
 - в более ранние сроки при нарастании тяжести заболевания;
 - при развитии тяжелых нежелательных реакций;
 - при уточнении возбудителя инфекции и его чувствительности к антибиотикам по результатам микробиологического исследования.
8. Отменять АНТ при появлении данных о том, что инфекция не является бактериальной, не ожидая завершения первоначально намеченного курса терапии.
9. При проведении коротких курсов АБТ не назначать АНТ вместе с антигистаминными или противогрибковыми препаратами, иммуномодуляторами, из-за отсутствия доказательств преимуществ их совместного назначения.
10. По возможности не использовать жаропонижающие средства вместе с АНТ, т.к. это может скрыть отсутствие антибактериального эффекта и задержать смену препарата.

Коррекция проводимой антибиотикотерапии [2,5,6,13,14]

Существующие подходы к коррекции проводимой антибиотикотерапии описываются двумя схемами:

1) Схема «деэскалации» (понижения): старт с использования АНТ широкого спектра и затем переход к использованию АНТ более узконаправленного спектра действия после получения результатов

антибиотикочувствительности возбудителя. **Деэскалационная терапия, как правило, используется в лечении тяжелых больных в условиях стационара!!!**

2) **Схема «эскалации» (нарастания):** когда при неэффективности проводимой терапии приходится переходить к использованию АНТ (или ком-бинации АНТ) с более широким спектром действия. **Эскалационная терапия возможна в лечении амбулаторных, среднетяжелых больных!!!**

Абсолютные показания к назначению АБТ у детей [19,20,22,24]:

- острый гнойный риносинусит;
- обострение хронического риносинусита;
- острый стрептококковый тонзиллит;
- острый средний отит (ОСО) у детей до 6 месяцев;
- паратонзиллит;
- эпиглотит;
- пневмония.

Дифференцированного подхода к назначению АБТ требуют:

- ОСО у детей старше 6 месяцев;
- обострение хронического тонзиллита.

Ошибки при назначении антибиотиков [13,20,21]

1. Применение антибиотиков при лихорадке, причина которой неясна.
2. Выбор для лечения антибиотика, который в данном случае неэффективен.
3. Слишком малые или слишком высокие дозы лекарства.
4. Применение антибиотика при инфекциях, при которых заранее нельзя ожидать эффекта.
5. неподходящая форма применения.
6. Продолжение лечения препаратом, в отношении которого развилась устойчивость.
7. Продолжение лечения, несмотря на появление токсических или аллергических реакций.

8. Длительное применение в качестве профилактики возможных инфекций.
9. Совместное (комбинированное) применение антибиотиков-антагонистов.
10. Антибиотикотерапия или антибиотикопрофилактика вместо показанного хирургического вмешательства.

Фармакодинамическое взаимодействие антибиотиков [12]

Антибиотики	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 Пенициллины	☺		++	+		++	+	++	+	++		
2 Цефалоспорины		☺	++	+		++ *	+	++	+	++		
3 Макролиды	++	++	☺		+	+		+		+		++
4 Тетрациклины	+	+		☺				+		+		
5 Хлорамфеникол			+		☺						T	
6 Аминогликозиды	++	++ *	+			☺	+	+	+	+	+	+
7 Фторхинолоны	+	+				+	☺	++		++		
8 Линкозамиды	++	++	+	+		+	++	☺				
9 Рифампицин	+	+				+			☺		+	
10 Нитроимидазолы	++	++	+	+		+	++			☺		+
11 Сульфаниламиды					T	+			+		☺	
12 Карбапенемы			++			+						☺

(++) – наиболее рациональные и часто используемые комбинации с хорошо документированным эффектом

(+) - комбинация рациональна при ряде показаний, но меньший опыт применения

(T) - опасное увеличение токсичности

* - возможно потенцирование нефротоксичности

Реакции лекарственных взаимодействий с пенициллинами, цефалоспоридами, макролидами

Антибиотики	Комментарий
Пенициллины	Антикоагулянты: повышение риска

<p>(бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, оксациллин)</p>	<p>кровотечений Тромболитические средства: повышение риска кровотечений НПВС: повышение риска кровотечений Антациды, слабительные, пища: снижение абсорбции пенициллинов Ингибиторы АПФ: гиперкалиемия (при использовании К соли бензилпенициллина) Аминогликозиды: при одновременном парентеральном введении – инактивация Бактериостатические антибактериальные средства (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины): снижение бактерицидного действия пенициллинов</p>
<p>Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин, амоксиклав)</p>	<p>Аллопуринол: увеличение частоты кожных высыпаний См. также раздел выше (Пенициллины)</p>
<p>Цефалоспорины (цефазолин, цефалексин, цефуроксим, цефексим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим)</p>	<p>Антациды и адсорбенты: снижение абсорбции оральных лекарственных форм Аминогликозиды: возможно усиление нефротоксичности Этакриновая кислота, фуросемид: усиление нефротоксичности Ацетилсалициловая кислота: возможно усиление риска кровотечения Антикоагулянты: потенцирование гипопротромбинемического эффекта Н-2-блокаторы: угнетение антибиотического эффекта</p>
<p>Макролиды эритромицин, кларитромицин, азитромицин)</p>	<p>Антиконвульсанты (карбамазепин): риск токсических реакций, усиление действия карбамазепина Транквилизаторы и снотворные (мидазолам, зопиклон): усиление седативного эффекта Теofilлин: риск токсических реакций Противоязвенные ЛС: увеличение риска токсичности Антикоагулянты: усиление эффекта Антикоагулянты оральные: усиление эффекта и повышение риска токсических реакций Противовирусные препараты: снижение абсорбции зидовудина Al и Mg-содержащие антациды: снижение абсорбции макролидов</p>

	<p>Дигоксин: повышение биодоступности дигоксина (за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой), повышение риска токсических реакций</p> <p>Линкозамиды: конкурентный механизм действия, возможно – ослабление эффекта</p>
--	--

Антибиотики при пневмонии новорожденных [26]

Форма пневмонии	Этиология	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Врожденная	Стрептококк группы В, реже стрептококк группы С и D	Амоксициллин или амоксициллин/клавулан.к-та + аминогликозид	Цефотаксим + аминогликозид
Ранняя, ассоциированная с ИВЛ (1-3 сутки жизни)	К. pneumoniae, листерии, стафилококки	Бензилпенициллин	Макролиды
	Бледная спирохета	Бензилпенициллин	Бензатина бензилпенициллин
Поздняя, ассоциированная с ИВЛ	P.aeruginosa, Serratia, К. pneumoniae, стафилококки, Candida	Цефтазидим или цефеперазон + аминогликозид Тикарциллин/клавулан.к-та + Тобрамицин	Карбопенемы, макролиды, Флуконазол, Ко-тримаксазол

Дозировки антибиотиков у новорожденных, мг/кг в сут. [26]

Масса тела,г	<1200		1200 - 2000		>2000		
	Возраст,нед		0-4	0-1	>1	0-1	>1
Бензилпенициллин, тыс.ЕД; в/м, в/в			50	50	75	75	100
Ампициллин в/м, в/в			50	50	75	75	100
Оксациллин в/м, в/в			50	50	100	75	150
Цефазолин в/м, в/в			40	40	40	40	60
Цефуросим в/м, в/в			50	50	60	60	80
Цефотаксим в/м, в/в			100	100	150	100	150
Цефтриаксон в/м, в/в			50	50	50	50	75
Цефтазидим в/м, в/в			100	100	150	150	150

Цефоперазон в/м, в/в	50	100	150	100	150
Эритромицин - per os (не примен. из-за риска пилоростеноза-В)	--	--	--	--	--
Клиндамицин в/м, в/в	10	10	15	15	20
Ванкомицин в/в	10-20	20-30	30-45	30	45
Амикацин в/м, в/в	7,5-10	10-15	15-20	20	30
Гентамицин в/м, в/в	2,5-3,5	3,5-5	3,5-5	5	7,5
Тобрамицин в/м, в/в	4-5	4-5	6-7,5	4-5	6-7,5
Нетилмицин в/м, в/в	2,5-3,5	5	7,5	5	7,5
Пиперациллин в/м, в/в	100	150	200	150	250
Тикарциллин/клавулан.к-та в/м, в/в	150	150	250	250	300
Имипинем в/м, в/в					
Метронидазол в/в, per os	25	40	40	40	60
Флуконазол в/в, per os	4	8	15	15	30
	1-2	1-2	1-2	2	2-3

Выбор стартового препарата при внебольничной пневмонии у детей [26]

Возраст, форма	Этиология	Стартовый препарат	Замена при неэффективности
1-6 мес, типичная (фебрильная, с инфильтративной или очаговой тенью)	E.coli, др. энтеро- бактерии, стафи- лококк, реже пневмококк и H.influenzae	<u>Перорально:</u> защищенный пенициллин <u>В/в, в/м:</u> ампи- циллин + окса- циллин, защищен-ный пенициллин или цефазолин + аминогликозид	<u>В/в, в/м:</u> Цефалоспорин 2-3 поколения, ванкомицин, карбопенемы
1-6 мес, атипич- ная (афебрильная с диффузными изменениями на рентгенограмме)	Chlamidia tracho- matis, реже P.carini, возможно M.hominis, U. urealyticum	<u>Перорально:</u> макролид	<u>Перорально:</u> ко-тримоксазол

6 мес-15 лет, типичная неосложненная (гомогенная тень на рентгенограмме)	Пневмококк (+ H.influenzae безкапсульный)	Амоксициллин Азитромицин (при непереносимости лактамов)	Амоксициллин + клавулан.к-та, цефалоспорин 1-2 поколения, линкомицин
6 мес-15 лет, атипичная (негомогенная тень на рентгенограмме)	Mycoplasma pneumoniae, C. pneumoniae	Азитромицин, макролид	Доксициклин (дети старше 8 лет)
6 мес-15 лет, осложненная (плеврит, деструкция)	Пневмококк, H.influenzae типа b, редко стрептококк	В/м, в/в: ампициллин или цефазолин До 5 лет – цефуросим, амоксициллин+клавул.к-та	Цефалоспорин 3 поколения

Дозировка антибиотиков и показания для лечения пневмоний у детей старше 1 мес [26]

Антибиотик	Дозы и пути введения	Кратность введения в сутки	Показания (этиология пневмонии)
Бензилпенициллин	В/м и в/в (натриевая соль) 100000 - 150000 ЕД/кг/сут	2-4	Пневмококковая, стрептококковая (гр.А)
Оксациллин	В/м, в/в: 100-150 мг/кг/сут	2-4	Стафилококковая (не МРЗС)
Амоксициллин	Per os: 50-100 мг/кг/сут	2-3	Спектр активности бензилпенициллина+
Ампициллин	В/в, в/м 50-100 мг/кг/сут	2-4	пневмонии, вызванные грамотрицательными бактериями (E.coli и др.)
Амоксициллин+клавулановая кислота	Per os: 40-90 мг/кг/сут по	2	Пневмонии, в т.ч. внутрибольничные,

	амоксициллину			вызванные резистентной к аминопеницилинам флорой, включая <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i> , стафилококк (не МРЗС), анаэробы.
Ампициллин+сульбактам	В/в: 90 мг/кг/сут	3		
	В\м и в/в: 100 мг на кг/сут	3		
	Перорально: 150 мг/кг/сут	2		Лечение пневмонии у детей, в течение последних 2-3 месяцев получавших антибиотики
Тикарциллин+ клавулановая кислота	В/в 300 мг (дети старше 3 мес), максимум 18 г	2-3		Пневмонии, вызванные псевдомонадами, <i>Serratia</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>B.fragilis</i> – кроме штаммов, вырабатывающих β-лактамазы класса С
Мидекамицин	Перорально: 40-50 мг/кг/сут	2-3		
Кларитромицин	Перорально: 15 мг/кг/сут	2		Атипичные пневмонии, вызванные микоплазмой, хламидиями. Типичные пневмонии при аллергии к пенициллину
Рокситромицин	6-8 мг/кг/сут	2		
Спирамицин	Перорально: 150000 ЕД/кг	2-3		
Эритромицин	Перорально: 40-50 мг/кг/сут	2-3		Легионеллезная пневмония
	В/в: 40 мг/кг/сут	4		
Азитромицин	Перорально: 5 дней по 10 мг/кг/сут (не более 500 мг/сут)	1		Те же показания, что и для других макролидов, а также пневмонии, вызванные <i>H.influenzae</i> ,

Цефазолин	В/в, в/м 100 мг/кг/сут	2-3	Пневмококковая, стафилококковая пневмония
Цефуроксим	В/в, в/м 50-100 мг/кг/сут	2-3	Инфекции кокками, H.influenzae, M.cata- rrhalis, в т.ч. устой- чивыми к ампи- и амоксициллину (продуценты β- лактамаз класса А)
Цефаклор	Перорально: 25 мг/кг/сут	2	Спектр тот же, но меньшая устойчиво- сть в отношении β- лактамаз класса А
Цефотаксим	В/в, в/м 50-100 мг/кг/сут	2	Пневмонии, вызван- ные H.influenzae, M.catarrhalis, в т.ч. устойчивые, а также у леченных ранее ан- тибиотиками боль- ных
Цефтриаксон	В/в, в/м 20-80 мг/кг/сут	1	Тот же спектр+пнев- мококк, стафило- кокк, устойчивые к пенициллинам. Эмпирическая тера- пия внутрибольнич- ной пневмонии
Цефтазидим	В/в, в/м 50-100 мг/кг/сут	2-3	Инфекции P.aerugi- nosa (слабо подав- ляет стрепто- и пневмококки)
Цефоперазон		2	
Меропенем	В/в 30-60 мг/кг/сут	3	Нозокомиальные пневмонии, вызван- ные резистентной флорой (в т.ч. псев- домонадами), стафи- лококком (не МРЗС), устойчивым пневмо- кокком
Доксициклин	Перорально: 5		Атипичная пневмо- ния (хламидия, ми-

	мг/кг/сут В/в медленно: 2,5 мг/кг/сут	2	коплазма), а также H.influenzae, M.cata- rrhalis, пневмокок- ком у детей старше 8 лет
Гентамицин Тобрамицин	В/в, в/м 5 мг/кг	1	Нозокомиальная пневмония, вызван- ная грамотрицат. бактериями и стафи- лококком (в комби- нации с лактамами)
Линкомицин Клиндамицин	В/в, в/м 30 мг/кг/сут	2	Кокковые, анаэроб- ные пневмонии
Ванкомицин	В/в 40 мг/кг/сут	?????	Инфекции, вызван- ные МРЗС стафило- кокком и резистент- ным пневмококком
Ко-тримоксазол	Перорально: по 20 мг/кг/сут по триме- топриму	3-4	Пневмоцистоз (пнев- мококки и H.influen- зае к препарату резистентны!!!)
Метронидазол	Перорально: 20 мг/кг/сут В/в: 25 мг/кг/сут	2 3	Анаэробная пневмония
Ципрофлоксацин (старше 18 лет)	Перорально: 0,5-1,0 г/сут В/в: 200-400 мг/сут	2	Нозокомиальные пневмонии, вызван- ные грамотриц.мик- рофлорой, в.т.ч. P.aeruginosa
Флуконазол	3-6 мг/кг/сут	1	Грибковые пораже- ния легких

Примечание: МРЗС – метициллинрезистентный

Оценка эффективности антибактериальной терапии пневмоний

[12,13,14,24]

Эффект терапии		
Полный	Частичный	Отсутствие эффекта
Падение температуры	Сохранение фебрильной	Сохранение лихорадки при ухудше-

ниже 38°C через 24–48 часов, при неосложненной и через 3–4 суток при осложненной пневмонии на фоне улучшения состояния и аппетита, уменьшения одышки. В эти сроки нет отрицательной динамики рентгенологической картины.	температуры через 24–48 часов при неосложненной и через 3–4 суток при осложненной пневмонии на фоне снижения степени токсикоза, уменьшения одышки, улучшения аппетита, при отсутствии отрицательной рентгенологической динамики. Наблюдается обычно при деструктивных пневмониях и/или метапневмоническом плеврите. Смены антибиотика не требует.	нии состояния и/или нарастании патологических изменений в легких или плевральной полости (увеличение объема выпота и его цитоза). При хламидиозе, пнев-оцистозе отмечается нарастание одышки и гипоксемии. Требуется смена антибиотика.
--	---	---

Критерии безопасности ЛС для беременных (FDA) [12,15]

Категория	Характеристика
A	На основании контролируемых испытаний установлено, что ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода как в 1 триместре, так и в поздние сроки беременности
B	Экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, входящие в эту группу, в 1 триместре беременности
C	Ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода
D	Назначение препаратов, входящих в эту группу, сопряжено с риском для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода
X	В связи с доказанным тератогенным действием (у животных и человека) препараты, входящие в эту группу, противопоказаны беременным и в период, предшествующий наступлению беременности. Риск, связанный с приемом препарата, значительно превышает пользу от его применения

Классификация antimicrobных препаратов по категориям безопасности применения у беременных по FDA [19,21]

Категория	Антимикробные препараты
A	Нет
B	Пенициллины, аминопенициллины, аминопенициллины и ингибиторы бета-лактамаз, цефалоспорины, меропенем, азтреонам,

	клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин
C	Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметоприм, ванкомицин, гентамицин, ко-тримоксазол, имипенем, сульфаниламиды
D	Тетрациклин, аминогликозиды (кроме гентамицина), сульфаниламиды (перед родами)
X	Нет

Трансплацентарный переход антибактериальных препаратов [27]

Препарат	Показатель прохождения через плаценту (%)
Амоксициллин	29,7
Ампициллин	28,3
Бензилпенициллин	10,2
Доксициклин	28,5
Карбенициллин	30,4
Клоксациллин	25,3
Латамоксеф	40,8
Линкомицин	28,5
Рифампицин	14,4
Спирамицин	13,4
Сульфаниламиды	87,3
Тетрациклин	26,5
Хлорамфеникол	30,6
Цефазолин	37,1
Цефалексин	29,7
Цефалотин	30,4
Цефаперазон	38,2
Эритромицин	18,3

Концентрация в грудном молоке матерей

и в крови новорожденных (мг/л)[27]

Препараты	Плазма матери	Грудное молоко	Плазма новорожденного
Ампициллин	20 -35	5 – 10	0,5 – 1
Бензилпенициллин	60 – 120	5 – 35	0,6 -1
Гентамицин	3 -8	1 -3	Нет данных
Изониазид	6 – 12	6 – 12	3 -6
Налидиксовая кислота	20 – 40	5 – 10	10 – 20
Нитрофурантоин	0,3 – 1,5	Следы	0 – Следы
Оксациллин	5 – 10	0	0
Рифампицин	5 – 15	2 – 5	0,5 – 2
Стрептомицин	20 – 30	10 – 30	0,02 – 0,6
Сульфаметоксазол	60 – 120	60 – 120	50 – 100
Хлорамфеникол	20 – 40	13 – 30	2 -5
Эритромицин	5 -20	20 - 50	10 – 20

Возможность применения антибактериальных препаратов во время беременности и лактации (указаны официальные данные фирм-производителей, иногда не совпадающие с другими источниками)(Да; Нет; С осторожностью)

Фармакологическая группа, активное вещество и/или название препарата, синонимы и аналоги	Беременность	Лактация
Антибиотики		
Азлоциллин	С осторожностью	С осторожностью
Амоксициллин	С осторожностью	С осторожностью
Амоксициллин + клавулановая кислота	С осторожностью	С осторожностью
Ампициллин сульбактам	Да	Да
Ампициллин	Да	Да
Бензилпенициллин	Да	Да
Карбенициллин	Да	Да
Клоксациллин	Да	Да
Оксациллин	Да	Да
Пиперациллин	Да	Да

Тикарциллин	С осторожностью	С осторожностью
Цефазолин	Да	Да
Цефалексин	Да	Да
Цефаклор	Да	Да
Цефуроксим	Да	Да
Цефиксим	Да	Да
Цефодизим	Да	Да
Цефоперазон	Да	Да
Цефотаксим	Да	Да
Цефтазидим	Да	Да
Цефтриаксон	Да	Да
Цефтибутен	Да	Да
Цефепим	Да	Да
Цефпиром	Нет	Нет
Имипинем	Да	Да
Меропенем	С осторожностью	Нет
Азтреонам	С осторожностью	С осторожностью
Амикацин	Нет	Да
Гентамицин	Нет	С осторожностью
Нетилмицин	С осторожностью	С осторожностью
Стрептомицин	С осторожностью	С осторожностью
Тобрамицин	С осторожностью	С осторожностью
Доксициклин	Нет	С осторожностью
Метациклин	Нет	С осторожностью
Тетрациклин	Нет	С осторожностью
Азитромицин	С осторожностью	С осторожностью
Диритромицин	С осторожностью	С осторожностью
Джозамицин	С осторожностью	С осторожностью
Кларитромицин	С осторожностью	С осторожностью
Мидекамицин	Да	Нет
Рокситромицин	Нет	Нет
Спирамицин	Да	Нет
Эритромицин + цинка ацетат (зинерит) — местно	Да	Да
Эритромицин	С осторожностью	С осторожностью

Рифампицин	Нет	Нет
Клиндамицин	Нет	Нет
Линкомицин	Нет	Нет
Хлорамфеникол	Нет	Нет
Ванкомицин	С осторожностью	Нет
Мупироцин — местно	Нет	Да
Фузафунгин — местно	Да	Да
Сульфаниламиды		
Монокомпонентные препараты	С осторожностью	Да
Ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаниламид)	Нет	Нет
Фторхинолоны		
Ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, эноксацин и др.	Нет	Нет
Хинолины		
Оксолиновая кислота	Нет	Нет
Нитроксолин	Нет — в 3-м триместре	Да
Производные нафтиридина		
Налидиксовая кислота	Нет — в 1-м триместре	Да
Пипемидиновая кислота	Нет — в 1-м и 3м триместрах	Да
Нитрофураны		
Нитрофурал (фурациллин) — местно	Да	Да
Нитрофурантоин	Да	Да
Нифурател	Нет	Нет
Фуразидин	Да	Да
Фуразолидон	Да	Да
Антипротозойные средства		
Метронидазол	Нет — в 1-м триместре	Да
Орнидазол	С осторожностью	Нет
Тинидазол	Нет — в 1-м триместре	Да
Хлорохин	Нет	Да
Противогрибковые средства		
Амфотерицин В	Да	Да
Гризеофульвин	Нет	Нет

Итраконазол	С осторожностью	С осторожностью
Кетоконазол	Нет	Нет
Клотримазол — местно	Нет— в 1-м триместре	Да
Миконазол — местно	С осторожностью	С осторожностью
Нистатин	Да	Да
Леворин	Нет	Нет
Тербинафин	С осторожностью	Нет
Флуконазол	Нет	Нет
Флуцитозин	Нет	Нет
Антивирусные средства		
Ацикловир	С осторожностью	С осторожностью
Ремантадин	С осторожностью	Да
Рибавирин	Нет	Нет

Список используемой литературы

1. Белобородова Н.В. К вопросу об инъекциях антибиотиков в практике участкового педиатра // Детский доктор, 1999.- Август.- С. 29 – 32.
2. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черненькая Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии: руководство для врачей.- М., 2000.- 193 с.
3. Белобородова Н.В. Кларитромицин в педиатрии: фокус на инфекции дыхательных путей // Consilium medicum, 2007.- Приложение.- Педиатрия.-№2.- С. 40 – 48.
4. Василевский И.В. Современные подходы к лечению хламидийно-микоплазменной инфекции у детей / Медицинские новости, 2008.- № 2.- С. 10 – 16.
5. Василевский И.В. Некоторые пути решения проблемы антибиотикорезистентности на современном этапе / Медицина, 2008.- № 1.- С. 92 – 97.
6. Василевский И.В. Реабилитация часто болеющих детей: учебно-метод. пособие.- Минск: БелМАПО, 2006.- 44 с.
7. Вялов С.С. Противомикробная терапия: алгоритмы выбора: Практическое руководство.- М., 2010.
8. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Шишмарева Е.В. Новые подходы к лечению обострений хронического тонзиллита у детей // Детские инфекции.- 2004.- № 1.- С. 24 – 27.
9. Гилберт Д.Н., Моллеринг С.Р., Элиопулос Д.М., Сэнд А.М. Стэнфордский справочник: антимикробная терапия.- М., ЭКСМО, 2009.- 288 с.

10. Гуров А.В. Пролонгированная форма кларитромицина в лечении острой гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов // Русский мед. журнал.- 2008.- № 22.- С. 1520 – 1524.
11. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: учебно-методическое пособие / М.К.Кевра и др.- Минск: БГМУ, 2009.- 64 с.
12. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г.Кукеса.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1056 с.
13. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине.- 2-е изд. / под ред. Ю.П.Шевченко, И.Н.Денисова, В.И.Кулакова, Р.М.Хайтова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.- 1242 с.
14. Клинические рекомендации: пульмонология / под ред. А.Г.Чучалина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 240 с.
15. Ключарева А.А., Голобородько Н.В., Оскирко А.Н., Комир В.В. Рациональная антибактериальная терапия (Пособие для практических врачей).- Минск: БелМАПО, 2003.- 60 с.
16. Ключников С.О., Болдырева В.П. Применение макролидов у детей в современных условиях // Русский мед. журнал.- 2007.- № 21.- С. 1552 – 1559.
17. Костромина В.П., Ярощук Л.Б. Фромилид-УНО – новая форма и новые возможности в лечении заболеваний органов дыхания у детей // Український пульмонологічний журнал.- 2006.- № 1.- С. 49 – 52.
18. Макролиды / под ред. Попковой М.Н., Верткина А.Л., Колобова С.В.- М.: Диалог-МГУ, 2000.- 108 с.
19. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова.- М., 2007.- 464 с.
20. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике (Практические рекомендации) / под ред. А.А.Баранова и Л.С.Страчунского // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2007.- № 3.- С. 200 – 210.
21. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / В.П.Яковлев. С.В.Яковлев и др.- М.: Литтерра, 2003.- 1008 с.
22. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний / под ред. А.А.Баранова, Н.Н.Володина, Г.А.Самсыгиной.- М.: Литера.- 2007.- Т. 1-2.
23. Российский национальный педиатрический формуляр / под ред. А.А.Баранова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 912 с.
24. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Том 1. «Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии» / под ред. Каганова С.Ю.- М.: Медпрактика-М.- 2002.- 512 с.

25. Синопальников А.И., Гучев И.А. Макролиды: современная концепция применения // Русский мед. журнал.- 2003.- № 2.- С. 88 – 92.
26. Таточенко В.К., Самсыгина Г.А., Синопальников А.И., Учайкин В.Ф. Пневмония (Клинические рекомендации) // Педиатрическая фармакология, 2006.- № 4.- С. 22 – 31.
27. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии.- М.: Медицина.- 1998.- 97 с.
28. MacLeon С.М. Macrolides in New Millenium.- Crete, 1998.- P. 34 – 35.
29. Periti P., Mazzei T. Clarithromycin : pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosage regimen // J.Chemother.- 1999.- Vol. 11.-№ 1.- P. 11 -27.
30. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27h ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.- 2006.- 992 p.