

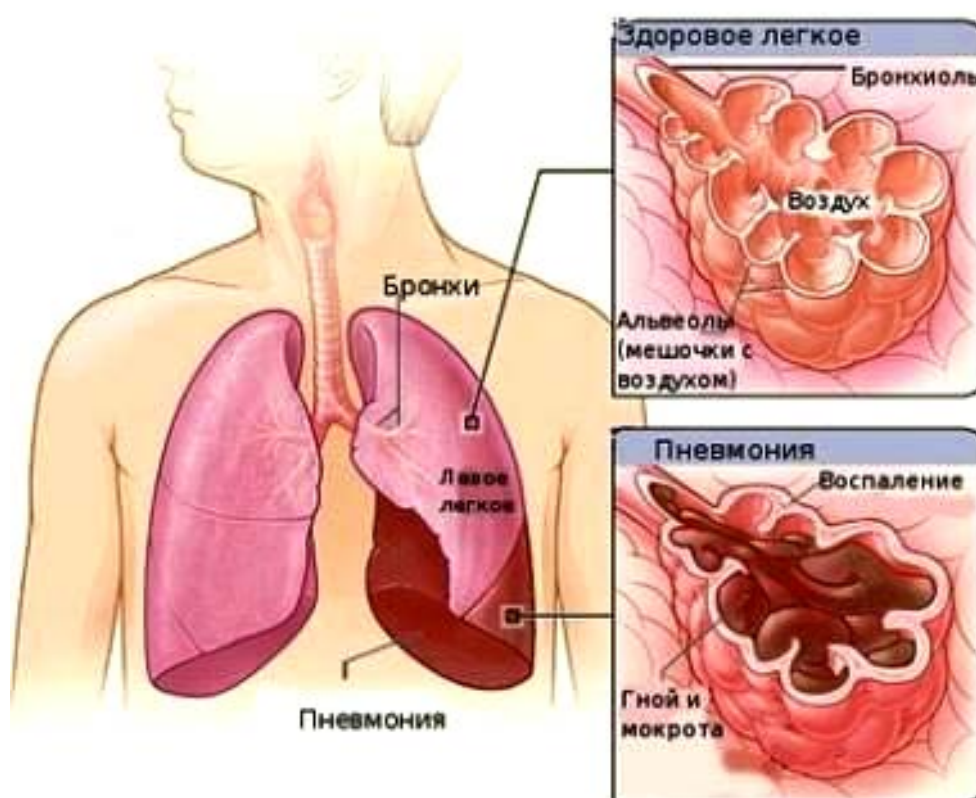
Запорізький державний медичний університет

Білай І.М., Разнатовська О.М., Резніченко Ю.Г.

Навчальний посібник

# КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ ПРИ ПНЕВМОНІЯХ

(для провізорів-інтернів та студентів вищих медичних  
навчальних закладів)



Запоріжжя, 2014

**Автори:**

Білай І.М. – д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету;

Разнатовска О.М. – доцент кафедри фтізіатрії та пульмонології Запорізького державного медичного університету;

Резніченко Ю.Г. – професор кафедри госпитальної педіатрії Запорізького державного медичного університету;

**Рецензенти:** Доктор медичних наук., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології  
Крайдашенко Олег Вікторович ;

Доктор фармацевтичних наук., професор, завідувач кафедри фармакогнозії, технології ліків та фармацевтичної хімії  
Мазулін Олександр Владіленович

Посібник розглянутий і затверджений на методичному засіданні кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації

(протокол № 3 від "18" жовтня 2013 р.);

на засіданні циклової методичної комісії з фармацевтичних дисциплін Запорізького Державного медичного університету

(протокол № 2 від "21" жовтня 2013 р.);

на засіданні центральної методичної ради Запорізького державного медичного університету

(протокол № 5 \_ від " \_15\_" \_\_травня\_2014\_ р.).

## Вступ

Серед актуальних проблем сучасної медицини слід виділити діагностику і лікування хворих з захворюваннями органів дихання. Пневмонія займає одне з головних місць серед усіх видів легеневої патології у стаціонарах загальної лікувальної мережі. В даний час пневмонії розглядаються як клінічно манифестуючі гострі інфекції легеневої тканини, об'єктивною ознакою яких є пневмонічні інфільтрація [1,8,9,10,15,17].

Для провізорів-інтернів і студентів медичних Вузів недостатньо матеріалу для вивчення клінічної фармації легеневої патології. Цей навчальний посібник допоможе провізорам-інтернам і студентам більш глибоко вивчити етіологію, патогенез, раціональну фармакотерапію захворювань органів дихання, побічні ефекти, взаємодія, фармакокінетику та фармакодинаміку основних груп препаратів, які застосовуються при пневмоніях.

Пневмонія - це група різних по етіології (переважно бактеріальної), патогенезу і морфології локалізованих гострих інфекційно-запальних процесів легень з переважним залученням паренхіми легень, формуванням внутрішньоальвеолярною запальної ексудації і вираженими в різному ступені лихоманкою і інтоксикацією.

Епідеміологія пневмоній на сучасному етапі характеризується тенденцією до росту захворюваності, ускладнень і летальних випадків у всьому світі [12].

У структурі причин смерті в усьому світі пневмонії займають 4-8 місце, а серед інфекційних хвороб - 1 місце [3,4]. Летальність при неускладненій пневмонії становить 2-5%, а при ускладненій підвищується до 10%. Основними причинами летальності при пневмонії є гостра дихальна

недостатність, інфекційно-токсичний (септичний) шок, набряк легенів («шоковий легке»), вторинний гнійний менінгіт, гостра серцева недостатність.

Серед хворих на пневмонію переважають чоловіки: 52-56% хворих, тоді як жінки - 44-48% [3]. Частота пневмоній збільшується з віком: пацієнти у віці 40-59 років становлять 38,4-55,7% хворих, у віковій групі старше 60 років становить 20-44 на 1000 населення на рік [8,9]. Тривалість тимчасової втрати працездатності становить в середньому 25,6 дня [13], а середня кількість ліжко-днів у пацієнтів старше 60 років становить 21 [14]. За даними літератури, захворюваність на пневмонію у соціально благополучних осіб у віці до 50 років становить 10-13 осіб на 1000 населення [5,6]. У терапевтичних відділеннях число хворих на пневмонію складає 10-15%. В період епідемій грипу переносить пневмонію 10-60% осіб, хворих на грип. Захворюваність позалікарняної пневмонією (ВП) у осіб молодого та середнього віку становить 1-12%, збільшуючись до 25-50% у старшій віковій групі [7,11,16]. Летальність цієї групи хворих становить 10-33%, а при ускладнених бактеріємією пневмоніях - до 50%.

Патоморфоз пневмонії в сучасних умовах: підвищилася частота атипових пневмоній, у кожного третього хворого відзначається її затяжний перебіг, якість діагностики пневмонії залишається невисоким.

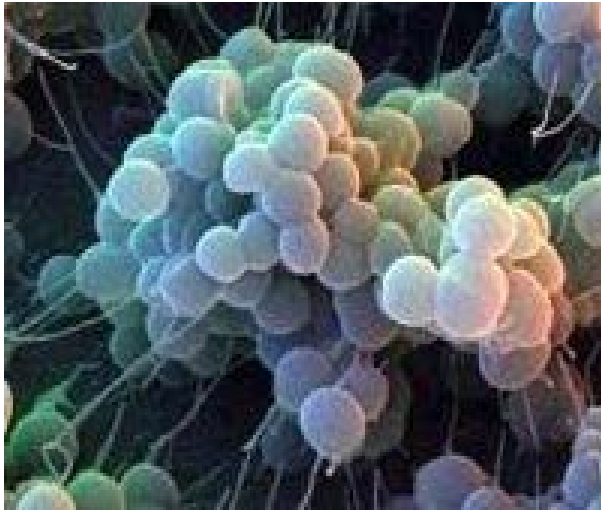
## 1. Етіологія пневмоній

Більшість пневмоній має інфекційне походження (табл. 1) [18,19]: домінуючими внеклеточними збудниками пневмонії є пневмокок (30-60%) і гемофільна паличка (15-18%), роль якої зростає у курців і хворих хронічними неспецифічними захворюваннями легень. З внутрішньоклітинних збудників виявляються такі як, мікоплазма (10-20%), легионелла (2-10 %), ще рідше причиною виникнення пневмонії є віруси (до 10 %). У розвитку амбулаторних, аспіраційних пневмоній мають важливе значення умовно-

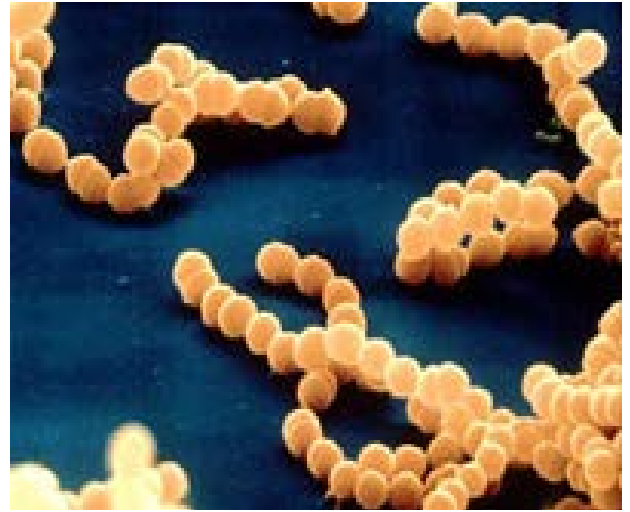
патогенні мікроби: золотистий стафілокок, пневмокок та грамнегативні бактерії. У генезі ВП головну роль мають кишкові грамнегативні бацили (10-30%), золотистий стафілокок (10-30% ), синьогнійна паличка (8-23 %), клебсієли (12 %). У 30-40 % випадків пневмонії її етіологія не встановлюється. При цьому, клебсієла, гемофільна паличка і гноєтворні коки викликають затяжний перебіг пневмоній.

### Основні збудники пневмоній

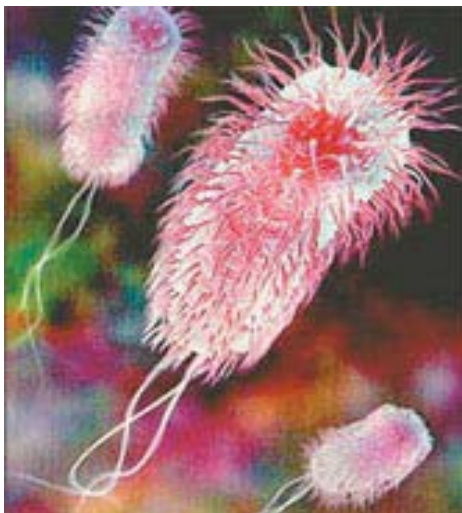
<b>Пневмонія</b>	<b>Возбудники</b>
Долева пневмонія	пневмококк
Абсцедилуюча пневмонія	стафілококк, бактероїди
Аспираційна пневмонія	Гр- мікроби: асоціації анаеробів (домінують) з аеробами - пептострептококк, бактероїди, анаеробний стрептококк, фузобактерії
Постаспіраційна пневмонія	стафілококк
Пневмонія на фоні ХНЗЛ или муковісцедозу	гемофільна паличка, іноді пневмококк
Госпитальна пневмонія без предшествуючого лікувння антибіотиками	стафілококк, клебсієлла, бактероїди
Госпітальна пневмонія на фоні попереднього лікування антибіотиками	стафілококк, протей, клебсієлла
Пневмонія у літніх алкоголіків	гемофільна паличка, клебсієлла
Пневмонія у хворих, інфікованих ВІЧ з атипичною клінічною картиною	пнефмоцисти, цитомегаловіруси, простий герпес
Пневмонія у хворих, інфіцированими ВІЧ при наявності клінічної картини бактеріальної пневмонії	Гр- аеробы, пневмококк
Пневмонія у літніх людей	клебсієлла, протей, E.coli



**Пневмококк**



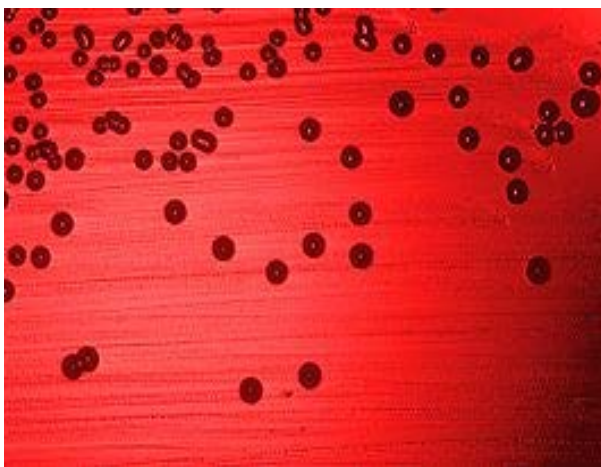
**Стрептококк**



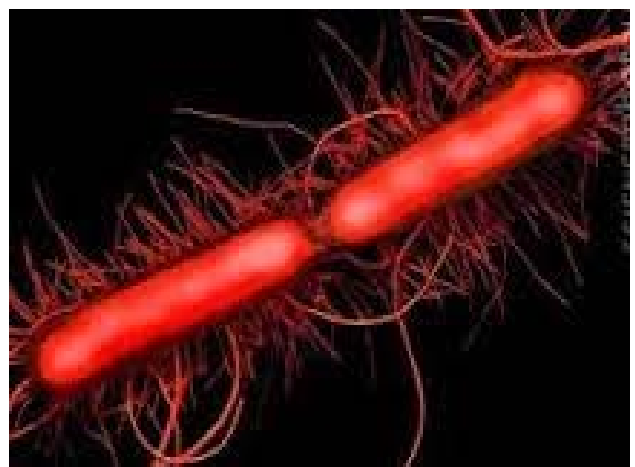
**Кишечная палочка**



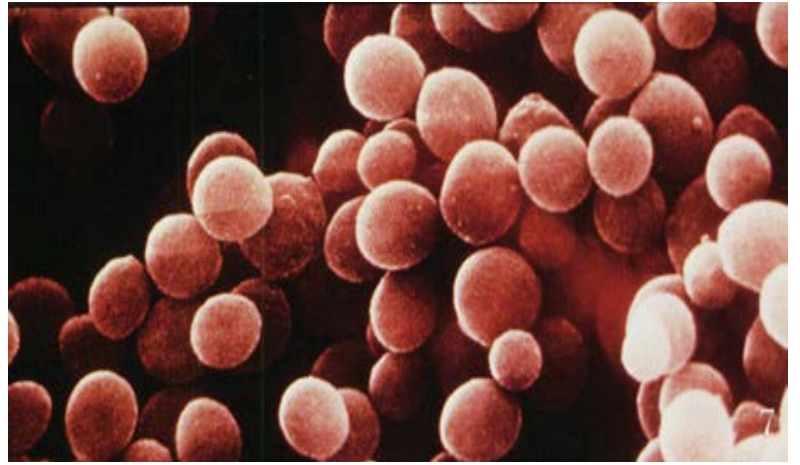
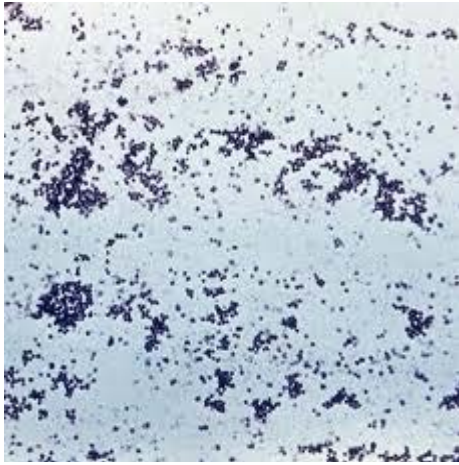
**Энтеробактерии**



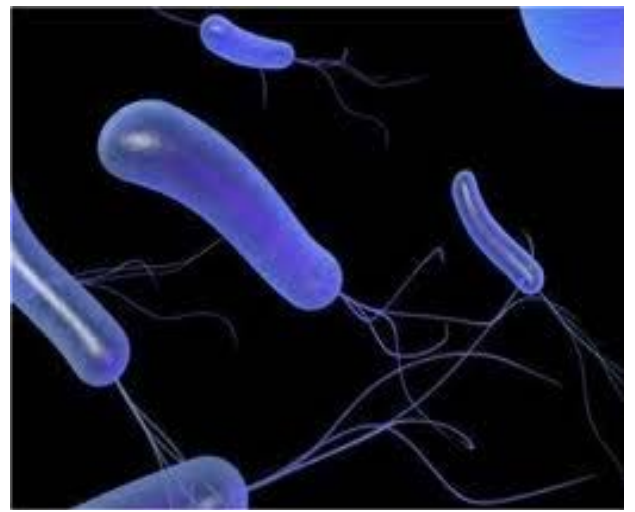
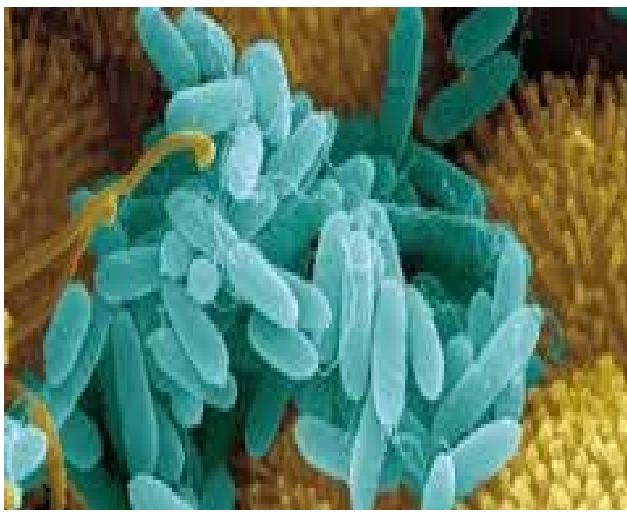
**Гемофильная палочка**



**Протей**



**Стафилококк**



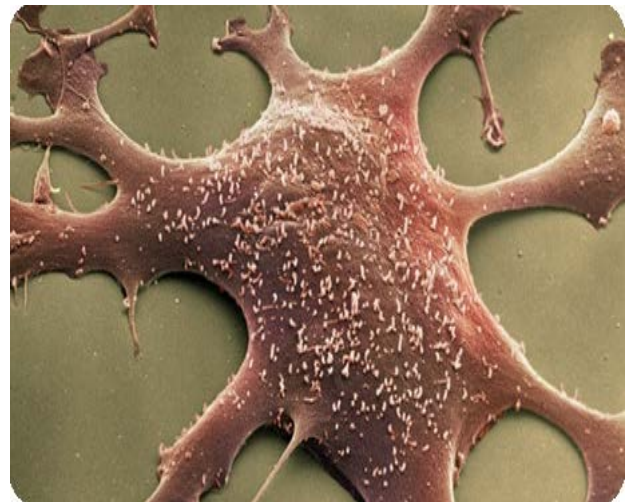
**Синегнойная палочка**



**Клебсиелла**



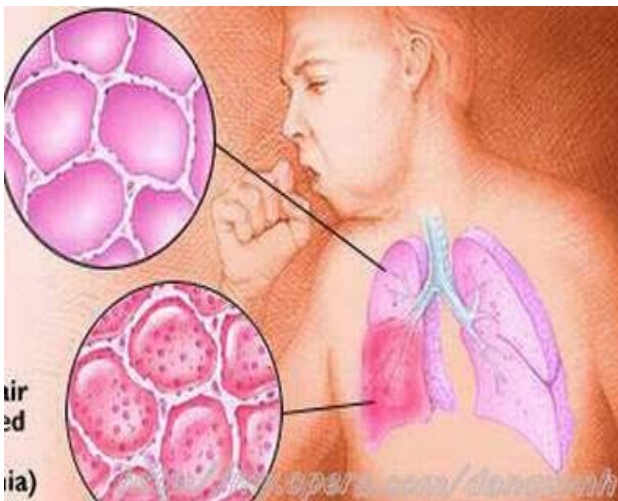
**Легионелла**



**Микоплазма**

Мікробний спектр пневмонії носить сезонний характер. Так, пневмококова пневмонія частіше буває взимку, легионелльозна пневмонія - влітку, пневмонія, викликаний гемофільної паличкою, зустрічається з однаковою частотою у будь-який час року. Враховуючи віковий спектр, встановлено, що у молодих осіб пневмонія найчастіше викликається монокультурою, у літніх - асоціаціями мікробів (комбінація грамнегативної і грампозитивної флори).

## 2. Патогенез пневмоній





Розвиток пневмонії знаходиться в прямій залежності від стану макроорганізму (в першу чергу його імунологічної реактивності) і агресивних властивостей мікробного збудника [20].

Для розвитку пневмонії необхідно не тільки наявність інфекції (бактерії і віруси часто «живуть» на слизовій рота і дихальних шляхів, не викликаючи при цьому хвороби легенів), але і несприятливих факторів. У нормі легенева паренхіма стерильна. Механізми захисту макроорганізму наступні:

- фільтрація повітря в носових ходах і носоглотці внаслідок турбулентного струму струменя повітря (на аденоїдної тканини носоглотки осідають важкі частки) або прилипання частинок до слизової верхніх дихальних шляхів;

- наявність IgA в секреті слизової верхніх дихальних шляхів, що підвищує фагоцитоз мікробів;

- нормальна бактеріальна флора ротоглотки, має низьку вірулентність і пригнічує ріст інших патогенних мікробів;

- наявність механічного бар'єру в нижніх дихальних шляхах (гортань, надгортанный рефлекс);

- поділ бронхів нижче трахеї викликає турбуленцію воздухотока з наступним відкладенням частинок на слизовій бронхів;

- мукоциліарний кліренс - безперервний шар слизу (містить секреторні Ig) від респіраторних бронхіол до центральних дихальних шляхів. Цей шар весь час рухається від периферії до центру внаслідок погодженого скорочення в'їчастого епітелію;

- кашель, допомагає видаляти слиз і частинки великого діаметру;

- альвеолярна захист (неспецифічний фагоцитоз поліморфноядерних лейкоцитів, фактори макрофагів, дія Т-, В-лімфоцитів).

Додатковими факторами, що призводять до розвитку пневмонії, є гіпоксія, ацидоз, набряк легенів, азотемія, зниження харчування, використання глюкокортикостероїдів і цитостатиків, механічна обструкція дихальних шляхів, набутий імунodefіцит та висока вірулентність мікроба, що дозволяє йому «піти» від місцевої легеневої захисту.

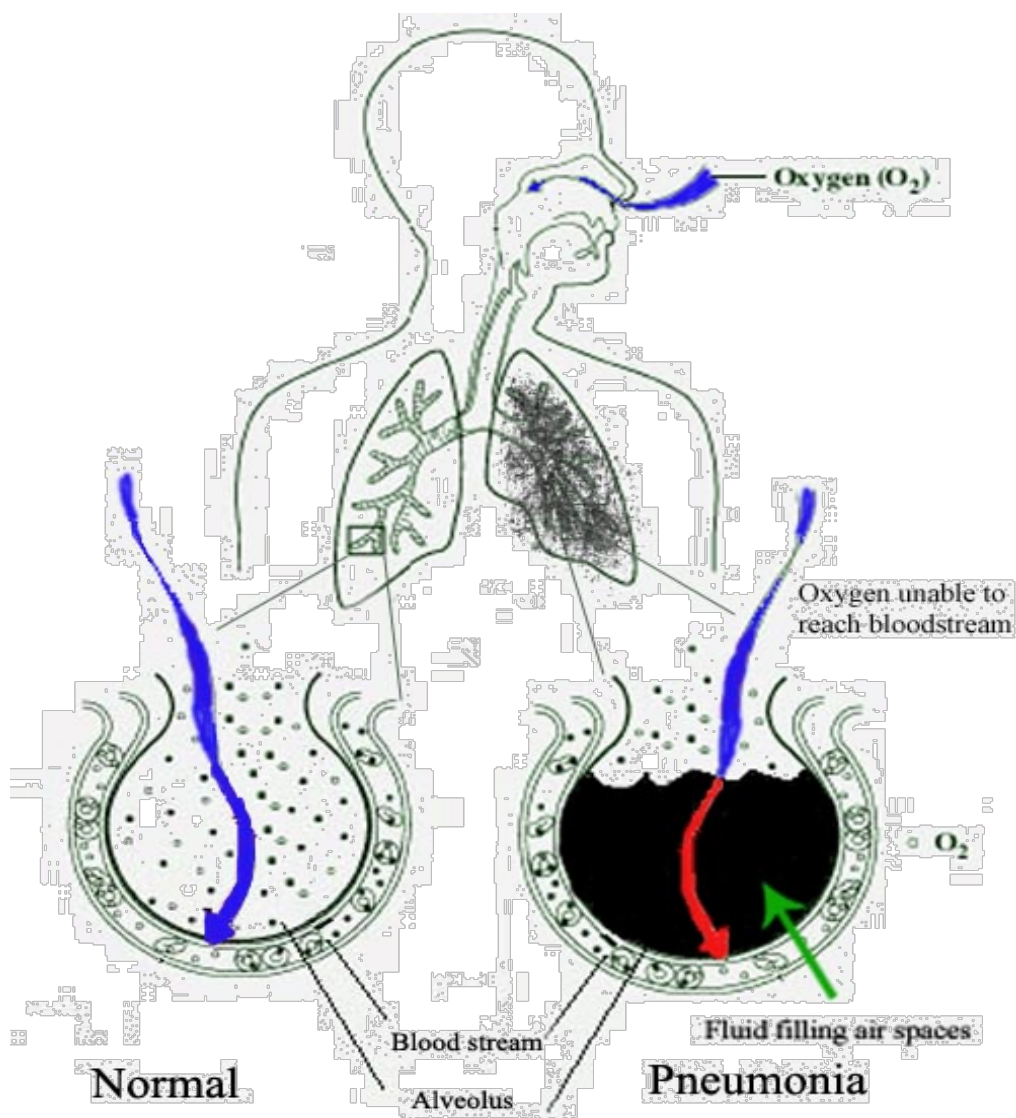
Мікроорганізми можуть потрапляти в легені різними шляхами:

1. Бронхогенний. В його основі лежить «прорив» місцевої захисту верхніх дихальних шляхів (надходження бактерій з екзо - і ендогенних джерел) з ураженням бронхів та легеневої тканини. Так розвивається бронхопневмонія. Для розвитку пайової ураження необхідна попередня сенсibiliзація (екзогенною інфекцією) макроорганізму, а охолодження відіграє роль фактора дозволяє.

2. Аспіраційний. Така пневмонія розвивається у дітей і в людей похилого віку у зв'язку з масивним потраплянням у дихальні шляхи частинок їжі або інфікованої слизу з носоглотки внаслідок порушення мукоциліарний очищення дрібних бронхів або наявності факторів, що привертають до аспірації.

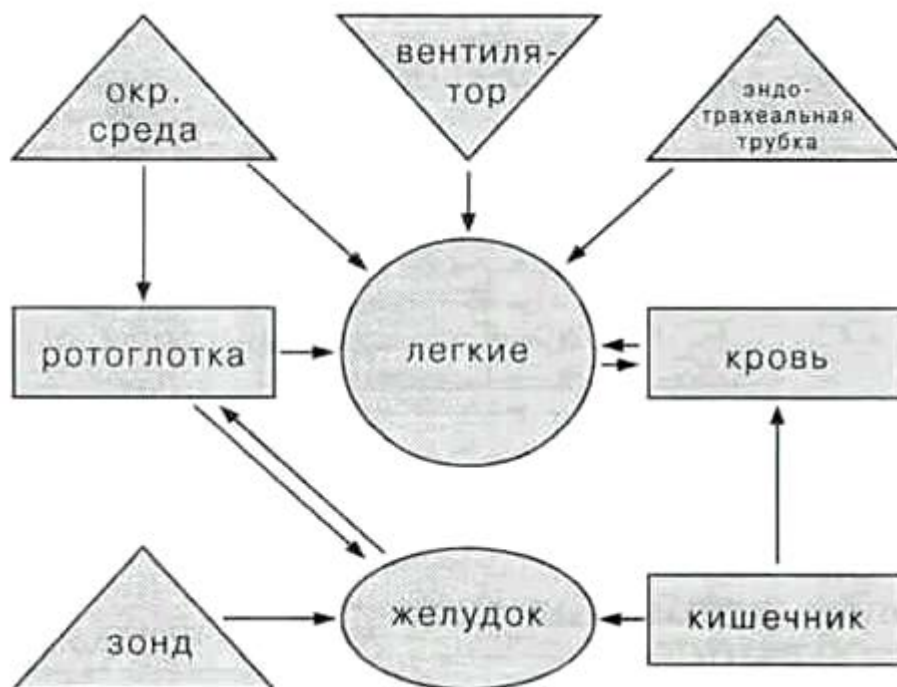
3. Гиповентиляционный (застійний). Даний тип пневмонії виникає при кардіогенному, венозному полнокровии судин легень внаслідок зниження пропульсивної здатності міокарда, порушень гемодинаміки або застою і інтерстиціального набряку легенів, порушення відтоку. Така пневмонія частіше розвивається при мітральних вадах серця або його миогенной дилатації, інфаркті міокарда, тривалої миготливої аритмії. Як правило, ці пневмонії з'являються поступово, протікають мляво, залежать від вираженості серцевої недостатності та наявності внутрішньолікарняної інфекції.

4. Гематогенний (ендогенний). Цей варіант виникає при бактеріальній або септичній емболізації легені. Він припускає наявність емболіческих частинок, що потрапляють в капілярне русло легень, і подальший розвиток паренхіматозної інфекції. Така пневмонія виникає при тромбофлебіті або флеботромбозі ніг або пристінкового тромби у дилатованном правому шлуночку на фоні миготливої аритмії. Інфаркт-пневмонія у важкого хворого може мати і суто тромбогенний генез. Гематогенними є і вторинні пневмони на тлі септикопемії.



Але основний шлях надходження інфекції - бронхогенний (інгальційний і аспіраційний). Захисні механізми органів дихання включають

мукоциліарний апарат, фагоцитарну активність нейтрофілів, специфічна імунна відповідь (Т-, В-лімфоцити, иммуноглобулини А і G), біологічно активні речовини, альвеолярні макрофаги, сурфактант і ін.



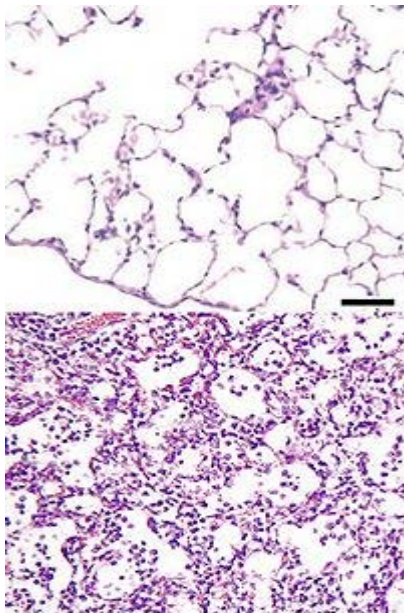
При крупозній пневмонії збудники захворювання потрапляють безпосередньо в альвеоли, надаючи на них різке токсичну дію. В результаті місцевого подразнення розвивається серозний запальний набряк з посиленням розмноженням мікроорганізмів, розташованих по периферії набряку. Характерною є швидкість утворення випоту, великий вміст у ньому фібрину, що значно ускладнює фагоцитоз мікробів нейтрофілами і забезпечує масивність ураження легеневої тканини. Для крупозної пневмонії характерно мале ураження бронхів, які залишаються прохідними.

При вогнищевих пневмоніях у зоні запалення під дією мікробного екзотоксину відбувається швидке утворення вогнища некрозу і обмеження ділянки запалення від навколишньої тканини. У більшості випадків початковий запальний процес розвивається в бронхах. Вогнища мають

невеликі розміри, займаючи ацинус або часточку, але іноді зливаються, утворюючи великі вогнища і можуть захоплювати цілу частку.

Мікоплазмові і вірусні пневмонії характеризуються переважно інтерстиціальними змінами, коли відзначаються набряк і інфільтративно-проліферативні зміни в міжальвеолярних і межлобулярних перегородках, перибронхіальної та периваскулярної тканини.

### 3. Патологічна анатомія пневмоній



Морфологічні зміни при пневмоніях, визначаються видом збудника і відповідною реакцією макроорганізму

Мікроскопічним морфологічним проявом бронхопневмонії є ураження малих бронхіол і оточуючих їх альвеол з наявністю ексудату. Може бути також деструкція бронхіол і альвеолярних перегородок.

Сусідні з зоною запалення альвеоли злегка набряклі і застійні. Морфологічні прояви інтерстиціальної пневмонії - наявність запалення в альвеолярних перегородках, сильне повнокров'я легень; альвеоли можуть бути чистими або містити рідкий ексудат, гіалінові мембрани.

У розвитку часткової пневмонії (ураження частки може бути анатомічним і функціональним) виділяють чотири стадії:

1. застою (застій у легневих капілярах),
2. червоної гепатизації (вхід багатою білками рідини всередину альвеол),

3. сірої гепатизації (деяке зниження набряку, поява фібрину, злипання альвеол),

4. дозволу.

Полисахаридная капсула мікроба є головним фактором патогенності, знижує фагоцитоз альвеолярних макрофагів і гранулоцитів.

Зміни патоморфології пневмонії залежать від виду збудника та реактивності макроорганізму. Так, пневмокок і гемофільна паличка не утворюють екзотоксин, ось чому при цих пневмоніях не виражений альтернативний компонент запалення. Стафілококи і стрептококи виділяють екзотоксин, тому для них характерні вогнища деструкції легеневої тканини. При мікоплазмовій пневмонії ексудативний компонент виражений слабо, а запальна реакція локалізована в проміжній тканині, в стінках бронхіол, альвеолярних перегородок (картина інтерстиціальної пневмонії).

Хворих з пневмонією можна розділити на дві групи в залежності від того, на якому фоні вона розвинулася на неускладненому або ускладненому.

У першу групу входять молоді особи, які раніше були здоровими. У більшості випадків пневмонія у них викликана пневмококком.

Другу групу формують особи, які мають наступний комплекс факторів або захворювань:

- порушення, що впливають на нормальну функцію верхніх дихальних шляхів і (або) езофагогастральную інтеграцію, що сприяє проникненню мікробів і (або) хімічних іритантів в нижні дихальні шляхи: первинні неврологічні захворювання з порушенням функції n.cranialis; стану з втратою свідомості (алкогольне сп'яніння, великі дози снодійних, наркоз з тривалою інтубацією, епілепсія, травма, інсульт);

- захворювання ШЛУНКОВО-кишкового тракту (ахалазія стравоходу, рак стравоходу або його стриктура, гастроєзофагеальний рефлюкс з

аспірацією кшлудочного вмісту з стравохідної грижею або без неї, порушення відтоку з шлунку);

- захворювання легень або грудної клітки, що знижують ефективність місцевого захисту легень (хронічні обструктивні захворювання легень, рак легень, особливо нерозпізнаний, бронхоектази, муковісцидоз, вірусна інфекція нижніх дихальних шляхів; кіфосколіоз, переломи ребер); вроджена гіпоплазія легень і неповноцінність мукоциліарного апарату. Нерідко після перенесеної пневмонії настає декомпенсація хронічних захворювань легень;

- інфекція синусів;

- загальні ослабляють стану: хронічний алкоголізм (зниження ковтального рефлексу, епізодична масивна аспірація флори верхніх дихальних шляхів, при цьому пневмонія часто носить деструктивний характер), уремія, цукровий діабет, застійна серцева недостатність, старечий вік. Так, при старінні організму в кістково-м'язовій та дихальній системах відбуваються дистрофічні та атрофічні процеси, підвищується частота гастроєзофагеального рефлюксу, що розвиваються емфізема легенів, дегідратація організму, порушується бронхіальна прохідність, знижуються маса тіла і об'єм адаптаційних реакцій, у тому числі здатність до очищення дихальних шляхів від слизу (кашльовий рефлекс). Все це сприяє розвитку пневмонії;

- хвороби, що пригнічують імунну резистентність макроорганізму: патологія крові (лейкемія, лімфома, апластична анемія); попередня терапія імунодепресантами (глюкокортикостероїди, цитостатики, рентгенівське опромінення при раку) і антибіотиками; злоякісні пухлини, колагенози, цукровий діабет; зловживання наркотиками; вроджений та набутий імунодефіцит; гомосексуалізм. Всі ці фактори зумовлюють своєрідність» клінічної картини пневмонії при імуннодефіцитах, змінюючи перебіг

пневмонії. Це часто змушує підозрювати наявність незвичайного або агресивного збудника;

- вплив холоду (пошкоджує локальні механізми захисту дихальних шляхів);

- подорожі (потяги, літаки, вокзали, готелі);

- контакт із птахами або гризунами.

#### 4. Класифікація пневмоній [6,11,15]

По етіології:

1. бактеріальні (із зазначенням збудника);

2. вірусні (із зазначенням збудника);

3. орнітозные;

4. риккетсіозные;

5. мікоплазмові;

6. грибкові (із зазначенням виду);

7. змішані;

8. алергічні, інфекційно-алергічні;

9. невстановленої етіології.

По патогенезу:

1. первинна (у раніше здорових осіб),

2. вторинна,

3. як ускладнення інших захворювань.



За клініко-рентгенологічним даними:

1. паренхіматозна (часткова, крупозна, вогнищева),
2. інтерстиціальна.

З ускладнень:

1. ускладнена,
2. неускладнена.

За течією:

1. гостра,
  - 1.1. первинні:

- перенхиматозна: крупозна, часткова, плевропневмонія (пневмокок);
- інтерстиціальна (віруси, мікоплазма, пневмоцисти);
- бронхопневмонія (бактерії, вірусно-бактеріальні асоціації);

- 1.2. вторинні:

- бронхопневмонія (загострення хронічного бронхіту, аспіраційні, гіпостатических, післяопераційні, септичні, імунодефіцитні), (пневмокок, стафілокок, ентеробактерії, стрептокок, анаеробні бактерії);

2. затяжна (більше 4 тижнів)

3. рецидивуюча;

4. хронічна.

По локалізації і протяжності:

1. односторонні;
2. двосторонні (1 і 2 з крупозные, вогнищеві;)

По тяжкості:

1. вкрай важкі;
2. важкі;
3. середньої тяжкості;
4. легкі і абортівні.

Також пневмонії класифікують наступним чином:

1. первинна, типова (амбулаторна або негоспітальна);
2. вторинна (госпітальна, аспіраційна);
3. при порушеннях імунітету;
4. атипова.

З практичної точки зору розрізняють:

1. внутрибольничную (нозокомиальную);
2. внебольничную (амбулаторну) пневмонію.

Виділяють чотири категорії осіб з позаликарняної пневмонією:

1. Особи віком 60 років і без супутніх захворювань. Як правило, вони не вимагають стаціонарного лікування. У половині випадків збудник пневмонії ідентифікується.

2. Особи старше 60 років, які мають супутні хвороби, але не потребують стаціонарного лікування. У половині випадків збудник не ідентифікується. Найчастіше причиною розвитку пневмонії у них є віруси, гемофільна паличка, Гр - аероби.

3. Особи, які потребують стаціонарного лікування, з супутніми захворюваннями. Вони зазвичай мають полимикробну флору в нижніх дихальних шляхах. Збудником пневмонії частіше є респіраторні віруси, гемофільна паличка, золотистий стафілокок, Гр - аероби, рідше - моракселла катаралис і легіонела.

4. Пацієнти з тяжкою пневмонією, що вимагають лікування в реанімаційних відділеннях. У половини з них збудник пневмонії не визначається.

Ускладнення пневмонії

1. Легеневі ускладнення:

- реактивний плеврит (внаслідок обструкції лімфатичних ходів і венозного дренажу) парапневмонический (на висоті пневмонії) і метапневмонический;

- емпієма плеври (проникнення піогенною інфекції в олегневих просторів);

- некротизирующая пневмонія з абсцедуванням (деструкція легеневої тканини з накопиченням «уламків» в зоні запалення), обумовлена анаеробної або Гр - інфекцією;

- бронхообструктивний синдром;
- масивний колапс або набряк легенів;
- гострий респіраторний дистрес-синдром у дорослих (ОРДСВ);
- гіпоксемія з гострою дихальною недостатністю (гостре порушення функції зовнішнього дихання, характеризується недостатнім забезпеченням організму киснем і виведенням вуглекислого газу).

2. Позалегеневі ускладнення (бактеріальні внаслідок виходу бактерій в кров'яне русло і відсіву мікробів в інші органи):

- сепсис з інфекційно-токсичним шоком (обумовлений вивільненням ендотоксину та ліпополісахаридів з бактеріальної клітини), частіше зустрічається при Гр - і пневмококової інфекції;

- ДВЗ-синдром;
- інфекційно-алергічний міокардит;
- бактеріальний ендокардит;
- перикардит;
- вогнищевий нефрит і гостра ниркова недостатність;
- вторинний гнійний менінгіт;
- гепатит;
- артрит;
- тромбофлебіт;
- отит;
- повільне дозвіл пневмонії;
- гострий і підгострий легеневе серце.

## 5. Клінічні прояви пневмоній

Клінічну картину визначають:

- місце інфікування (вдома або в стаціонарі);
- вік хворого та основні перенесені хвороби;
- вид і прояви (типові або нетипові);
- локалізація пневмонії рентгенологічні дані.

Основними клінічними синдромами пневмонії є:

- інтоксикаційний,
- загальних запальних змін,
- уражень легеневої тканини,
- залучення інших органів та систем.

Кардинальні симптоми пневмонії наступні:

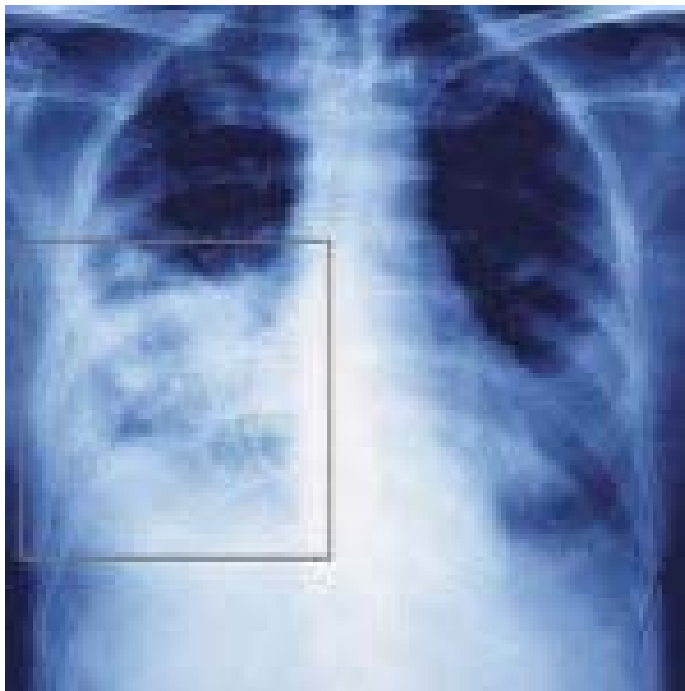
- кашель (сухий, продуктивний),
- болі у грудній клітці;
- озноб;
- лихоманка;
- поява або посилення задишки напруги; звучні, хрипи, вологі хрипи над зоною ураження.

Іноді нереспіраторные симптоми можуть домінувати і маскувати діагноз пневмонії. Респіраторні симптоми при пневмонії можуть варіювати, але класичні включають кашель майже у всіх хворих, зміна характеру дихання у 2/3, плевральні болі у 60 % , поява мокротиння у 50 % і

кровохаркання у 15 % хворих. На ранніх стадіях пневмонії мокротиння зазвичай в'язка, убога або її може взагалі не бути при атипової пневмонії.

Запідозрити вид збудника можна за характерними особливостями клінічної картини.

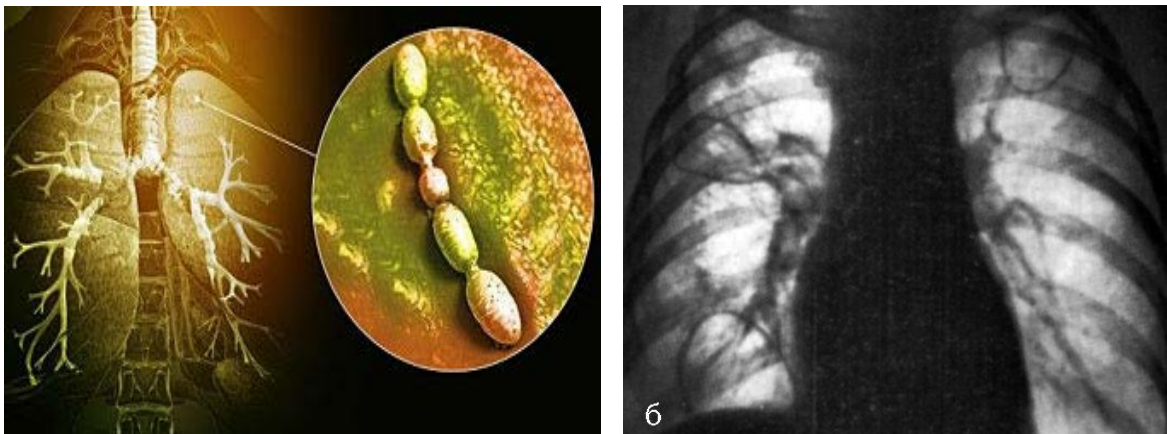
При пневмококовій пневмонії вогнища запалення частіше локалізуються в нижніх частках легень, а тяжкість стану може змінюватися від мінімальних скарг до ознак, схожих з симптомами крупозній пневмонії. Препарати пеніцилінового ряду протягом 1-2 днів у більшості хворих викликають зниження температури та інтоксикації. Рентгенологічна картина: наявність однорідного гомогенного затемнення, найчастіше, з чіткими кордонами, іноді наявність випоту, потовщення плеври, обсяг кореня легені на стороні ураження збільшений.



При стафілокової пневмонії у тканини легень утворюється велика кількість деструктивних вогнищ, в яких починається гнійне розплавлення. Протягом - блискавичний, гострий і затяжний. Блискавичні форми

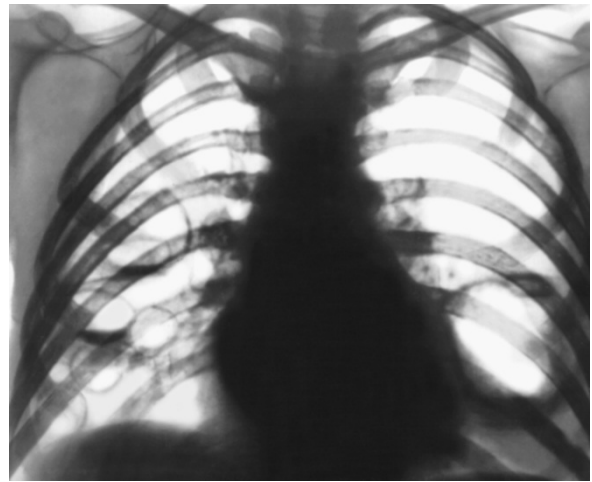
проявляються інфекційно-токсичним (септичний) шоком з бурхливо наростаючою інтоксикацією, серцево-судинної і дихальної недостатністю. Смерть настає протягом 3-5 днів. У більшості хворих має місце гострий перебіг, тривалістю до 2 місяців. Затяжний перебіг характеризується млявою динамікою протягом 2-4 місяців, але закінчується при правильному лікуванні одужанням.

Хронічний перебіг стафілококової пневмонії завершується формуванням хронічного абсцесу або емпієми плеври. Характеризується високою схильністю пневмонического фокуса до абсцедуванням і утворення порожнин. Летальність при стафілококової пневмонії у дорослих сягає 37%. Як правило, односторонний характер, локалізується навколо бронхів і чітко пов'язаний з ними (панбронхит з обширним ураженням бронхів. При проведенні рентгенографії виявляють велику кількість вогнищ запалення, частіше двостороннього, з помітними тенденціями до розпаду легеневої тканини;



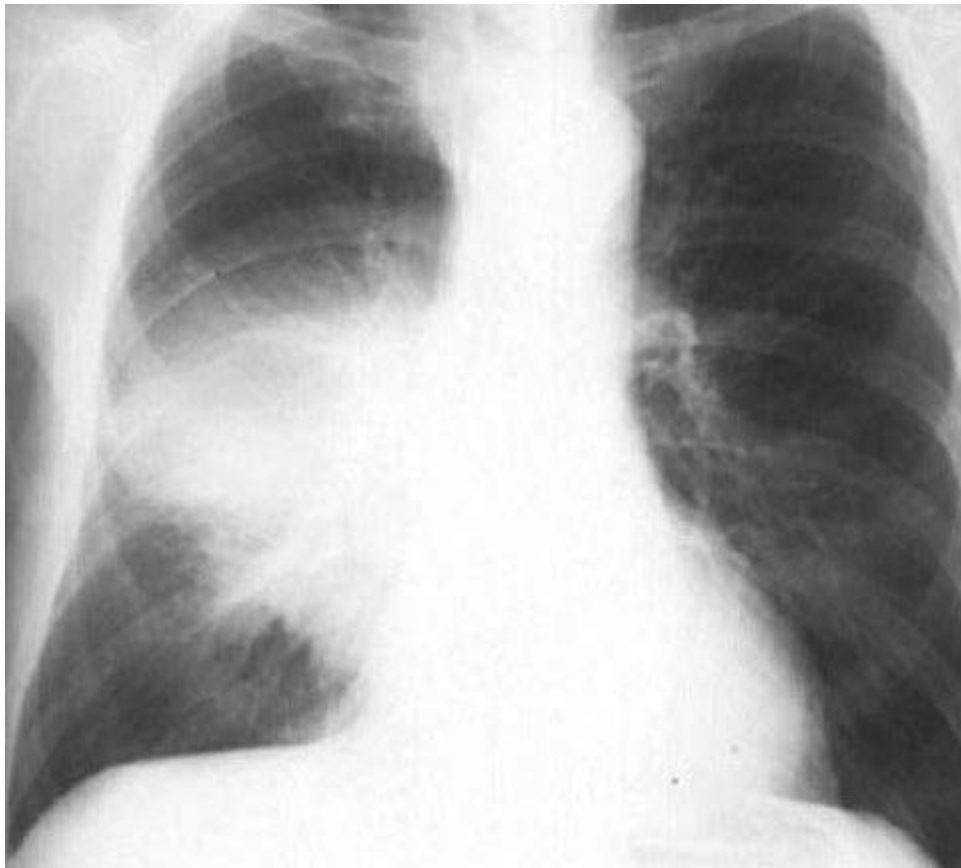
Стрептококова пневмонія зустрічається в основному в період епідемічних спалахів грипу, ГРЗ. Починається звичайно гостро з ознобу, іноді - серії ознобом, підвищення температури, кашель, спочатку сухий, потім з мокротою, в мокроті можуть бути прожилки крові. Відзначаються задишка, симптоми інтоксикації, ціаноз. У 50-70% випадків буває плеврит і

нерідко розвивається емпієма плеври. В осередках ураження рано розвивається некроз легеневої тканини, тому рано з'являється гнійна мокрота, може сформуватися абсцес легені. На рентгенографічних знімках - множинні розсіяні запальні вогнища, схильні до злиття і розпаду з утворенням тонкостінних порожнин.



Легионелльозна пневмонія: характерна висока вразливість осіб, які постійно користуються кондиціонерами в зонах з теплим, вологим кліматом, або наявність факторів (хворі знаходяться на гемодіалізі, довгостроково перебувають у лікарні, страждають на ХОЗЛ, діабетом, алкоголізмом або раком, є зниження імунітету). Частіше хворіють дорослі (максимальна захворюваність відзначається в 40-60 років). Зазвичай починається з продромального періоду - в цьому випадку у хворого не вдається виявити ознаки ГРВІ або застуди, але виявляється нездужання, сильні болі в м'язах, головні болі, і лише на 3-4 день хвороби різко піднімається температура і з'являється кашель. Легионелла резистентна до пеніцилінів.





Пневмонії, викликані грамнегативними бактеріями, у переважній більшості випадків стають причиною розвитку внутрішньолікарняних інфекцій легенів. Як правило, у більшій частини хворих з Гр - пневмонією є сприятливі фактори (сприяють ослаблення місцевої протиінфекційної легеневої захисту):

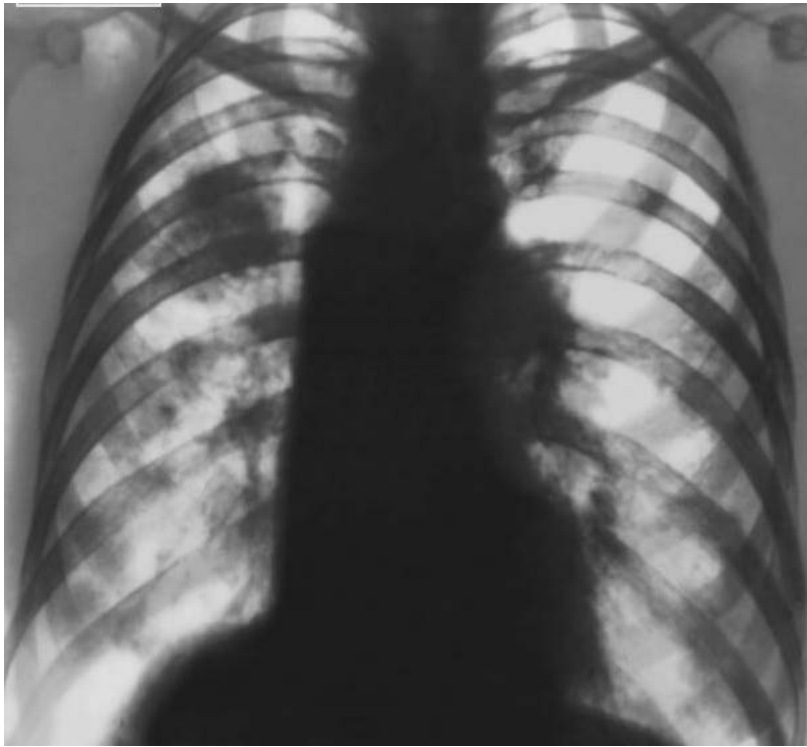
- зміни флори верхніх дихальних шляхів,
- недостатність мукоциліарного очищення, неефективний кашель,
- широке і необґрунтоване використання антибіотиків широкого спектру дії,
- нейром'язова слабкість,
- болю внаслідок травми або операцій,
- інтубація трахеї або погано оброблена апаратура для ШВЛ,

- порушення білої крові,
- наявність супутніх захворювань.

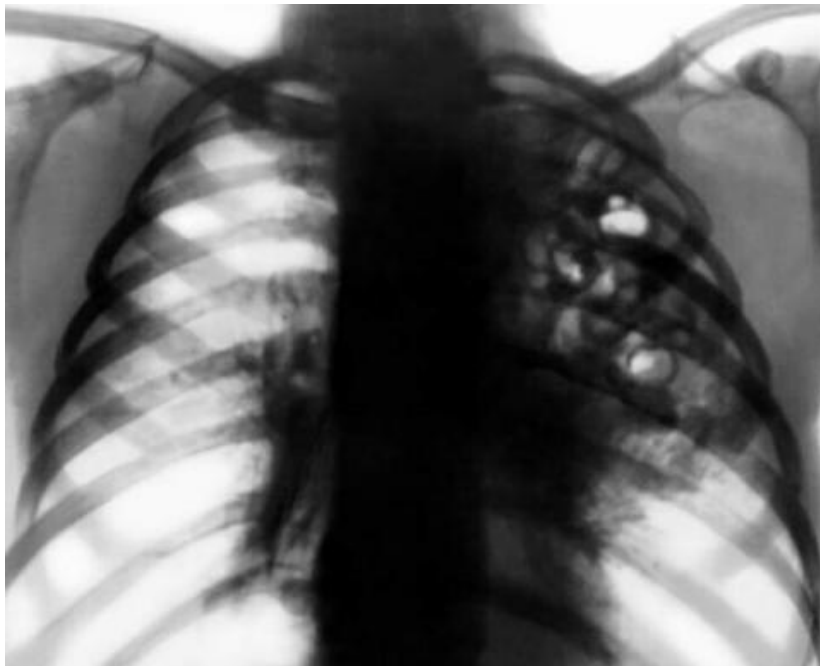
Здорові особи рідко мають Гр - аероби у верхніх дихальних шляхах, а якщо вони і є, то транзиторні. У важких ослаблених хворих йде колонізація цими мікробами дихальних шляхів, особливо в умовах стаціонару. Гр - пневмонія не має специфічних патологічних симптомів, вона є некротизующою. Більшість хворих хворіють на цю пневмонією в умовах лікарні, коли мікроби проникають через дихальні шляхи.

В силу дії комплексу вищезгаданих факторів місцеві запальні явища затушовуються (особливо на тлі лікування глюкокортикостероїдами і імунодепресантами), відзначаються кашель, виділення мокротиння, лихоманка, плевральні болі, тахікардія і тахіпноє.

Початок пневмонії, як правило, непомітне, з поступовим прогресуванням ущільнення або некрозу. Відносно постійними симптомами є помірна задишка, періодичні підвищення температури тіла («свічкою»), рідше можуть бути гостра дихальна недостатність (що вимагає проведення ШВЛ), порушення психічного статусу, різка тахікардія, прояви ДВЗ-синдрому і інфекційно-токсичного шоку різної вираженості. Клінічні дані мало чим відрізняються від таких при інших пневмоніях. Так, при огляді можна виявити ознаки ущільнення легеневої тканини, зміни характеру везикулярного дихання, сухі і вологі хрипи. Часто визначається у цих хворих лейкопенія сприяє затримці рентгенологічних проявів пневмонії в її ранній період розвитку. Пізніше з'являються «строкаті» рентгенологічні інфільтрати (звичайно в нижніх частках і нерідко двосторонні) часто прогресують, незважаючи на лікування антибіотиками. Це призводить до масивної інфільтрації легеневої тканини і нерідко до розвитку великих абсцесів. Клінічне дозвіл Гр - пневмонії повільне.



Пневмонія, викликана клебсиелл (Гр - пневмонія), що виникає зазвичай на тлі значного ослаблення активності імунної системи організму у хворих на цукровий діабет або осіб, що страждають алкоголізмом. Характерними особливостями такої пневмонії стають різке початок серед повного благополуччя з вираженим підвищенням температури, ознобом, кашлем з рясним відділенням мокроті (в'язкої, желеподібною з запахом «пригорілого м'яса» і з прожилками крові, по вигляду нагадує «смородинове желе»), задишкою. В мокроті міститься велика кількість капсульних паличок. Процес часто локалізується у верхній частці або носить полилобарний характер. Запальні інфільтрати зливаються і швидко утворюють велике поле поразки з картиною опеченення, як при крупозній пневмонії. Рентгенологічно тінь ураженої частки різко позначена, обсяг її збільшено; вже в перший день хвороби можливі розпад і розплавлення легеневої тканини з утворенням порожнин або тонкостінних кіст. Формування гострого абсцесу часто закінчується в перші 3-4 дні хвороби.



Пневмонія, викликана гемофільної паличкою Пфейффера (Гр-): частіше розвивається у молодому віці і у осіб з вираженим пригніченням імунітету або у хворих старше 50 років, що страждають ХНЗЛ, бронхоектазами, бронхогенним рак, пухлини системи крові, хронічний алкоголізм, цукровий діабет. Переважне ураження нижніх часток легенів. Початок поступове, після ознобу виникають частіше субфебрильна лихоманка, біль у боці, постійний кашель з виділенням слизисто-гнійної мокроти і задишка. Загальний стан хворого різко погіршується, особливо при часткових і сегментарних ураженнях.

Анаеробна пневмонія викликається Гр+ та Гр - флорою, їх комбінацією (пептострептококи, фузобактерії, бактероїди, анаеробний стрептокок), аеробами або анаеробами (або їх комбінацією), але анаероби відіграють провідну роль. Ця мікрофлора часто “мешкає” у порожнині рота, на мигдалинах і яснах. В силу тяжкості аспіровані бактерії надходять найчастіше в задні сегменти верхніх і в апікальні сегменти нижніх часток легені, викликаючи нагноєння, абсцес за рахунок виділення протеолітичних

ферментів цими бактеріями. Така ендогенна аспірація є, ймовірно, причиною виникнення більшості Гр - пневмоній.

Клінічна картина даної пневмонії може бути різним, що обумовлено полімикробністю. Є чотири синдрому анаеробної плевропульмогенної інфекції: пневмоніт, некротизуюча пневмонія, абсцес легенів, емпієма плеври.

Анаеробна пневмонія (пневмоніт без некрозу) починається зазвичай через кілька днів після епізоду аспірації. Характерні лихоманка неправильного типу з повторними ознобами і подальшим профузним потім, болі в грудях, кашель спочатку сухий, потім в половині випадків з виділенням невеликої обсягу смердючої мокроти, вона може бути і кров'янистої; відзначається також зниження маси тіла хворого.

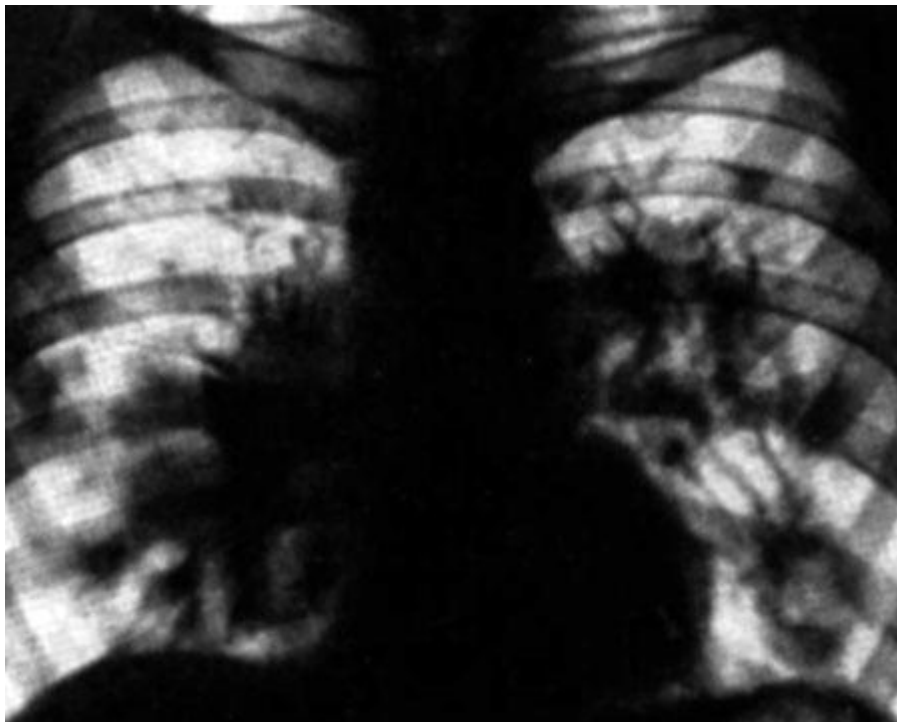
Некротизуюча пневмонія, абсцес легенів, емпієма зазвичай розвиваються протягом другого тижня хвороби. Якщо формується некротизуюча анаеробна пневмонія, то симптоми ураження органів дихання більш виражені і існують більш тривалий час до їх прояву. Мокротиння багато, в'язка, часто з неприємним запахом на тлі приголомшливих ознобом.

Рентгенологічні дані в легенях варіюють від нерегулярних «хмаринок» до ущільнення частки або декількох часток (частіше нижніх, при пневмоните без некрозу). При розвитку некротизуючої пневмонії осередки її рано піддаються некрозу з утворенням мікроабсцеси різного калібру і кількості, які, зливаючись між собою в зоні ущільнення, можуть сформувати порожнину. Прорив мікроабсцеси в плевру приводить до розвитку емпієми. Плевральний випіт, часто осумкований.

Вірусна пневмонія. Важливе значення для розвитку вірусної пневмонії мають імунний статус, вік хворого, час року, наявність захворювань серед

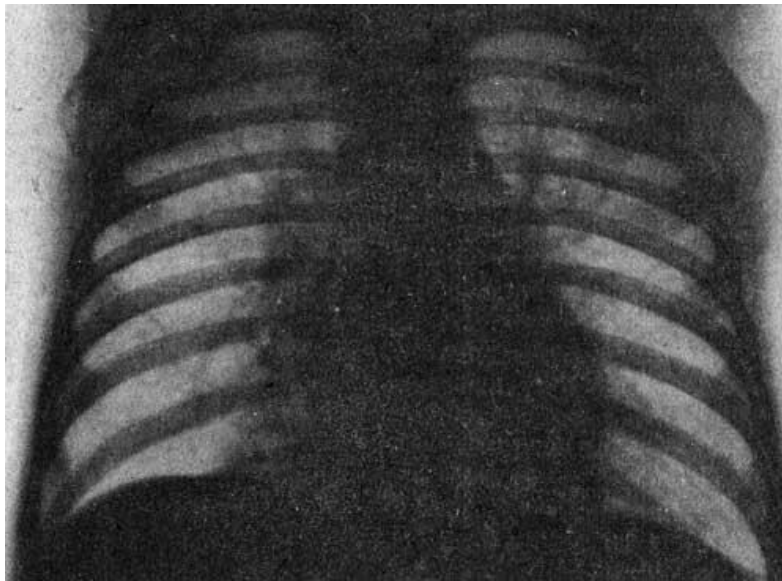
інших членів сім'ї, епідемічна обстановка, скупченість. Найбільш частими збудниками вірусної пневмонії є herpes zoster, вірус грипу, аденовіруси, цитомегаловіруси.

Вірусні пневмонії як самостійні захворювання зустрічаються рідко і можуть констатуватися лише в перші 1-3 дні хвороби, у більш пізні терміни запалення легеневої тканини буває пов'язане з приєднанням бактеріальної інфекції і повинно розглядатися як вірусно-бактерійна. Для самостійного вірусного ураження органів дихання характерні інтерстиціальні зміни, вірусно-бактеріальні пневмонії протікають у вигляді вогнищового запального процесу.



Аденовірусна пневмонія може бути спорадичною, але частіше носить епідемічний характер з більш частою захворюваністю у закритих колективах. Така пневмонія зазвичай неважка і завжди пов'язана з ураженням верхніх дихальних шляхів (фарингіт, фарингокон'юнктивит). Пневмонія починається непомітно з головного болю, повторних познабливань, лихоманка не перевищує 38 °С і тримається 2-5 днів. У половини хворих відзначаються симптоми риніту; часто є гіперемія м'якого піднебіння, болю в горлі,

кон'юнктивіти, охриплість голосу. Майже у кожного хворого з'являються сухий, нападаподібний кашель (або з відділенням невеликої кількості слизово-гнійного мокротиння), за грудинний біль. Рентгенологічно аденовірусна пневмонія протікає як мікоплазменна: переважають інтерстиціальні ураження нижніх часток легенів. В периферичній крові, як правило, число лейкоцитів не змінюється, а лейкоцитоз з'являється при бактеріальних ускладненнях.



Грипозні пневмонії характеризуються переважанням ознак токсикозу: гіпертермія, сильний головний біль, біль в очних яблуках, ломота у всьому тілі, загальна розбитість, слабкість, запаморочення, нудота, блювання, порушення свідомості і навіть маячня. З першого дня хвороби є ознаки ураження верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, нежить, сухий нападаподібний, часом болісний кашель, біль у грудній клітці. Ураження легень часто носить геморагічний характер, що пов'язано з токсичною дією вірусної інфекції на судини легені.

Приєднання бактеріальної інфекції викликає погіршення стану хворого: дуже характерно поява другої хвилі лихоманки, з'являються виразні клінічні ознаки пневмонії, розвивається тахипное, ознаки бронхіальної обструкції, наростає дихальна недостатність.

Як особлива форма грипозної пневмонії виділяється геморагічна пневмонія, що закінчується смертю хворих на 2-3 добу хвороби. З першого дня хвороби з'являється серозно-геморрагічне-ська мокротиння, відзначається висока температура, швидко наростають задишка і ціаноз. Задишка у більшості хворих не відповідає розмірам ураження легень. Це пов'язано з поширеним бронхітом (навіть бронхіолітом) і вираженими порушеннями дифузійної здатності альвеолярно-капілярної мембрани в результаті її геморагічного набряку. Рентгенологічно на фоні посилення, деформації, сітчастий легеневого малюнка виявляються вогнищева, сегментарна або часткова нерівномірна інфільтрація легеневої тканини.



Парагрипозна пневмонія спочатку протікає як гостре респіраторне захворювання. Для парагрипу характерна незначна інтоксикація, субфебрильна температура. З приєднанням пневмонії температура підвищується до 38-39°C, наростають прояви інтоксикації. При парагрипі дуже характерно втягнення в процес гортані; ларингіт може виявитися провідним симптомом ураження верхніх дихальних шляхів.



Микоплазменная пневмонія дуже рідко зустрічається у віці старше 45 років. Микоплазменная пневмонія викликається особливим збудником, мають властивості бактерій і вірусів. Є невідповідність між вираженим астеничним синдромом і лихоманкою. Вона тримається 7-12 днів і носить інтермітуючий характер; іноді можуть бути повторні підвищення температури тіла 1-3 дні, після цього зазначається її нормалізація до вечора і протягом кількох днів (іноді субфебрилітет тримається до 1 місяця). При рентгенологічному дослідженні - інтерстиціальні зміни і неоднорідні негомогенні інфільтрати в легенях без чітких меж.

У початковий період пневмонії з'являються і позалегеневі симптоми: виражений диспептичний синдром; шкірний висип, еритема різної форми; збільшення лімфовузлів шиї або кон'юнктивіт. Через кілька днів ранні симптоми зникають і у хворого залишаються постійна, невелика лихоманка тримається 3-7 днів) та пароксизмальний сухий кашель. Кашель, хрипи і пневмонічні вогнища проходять через 7-10 днів. Нерідко виникає друга хвиля лихоманки (через 6-10 днів) внаслідок повторного утворення вогнищ пневмонії.



На рентгеновському знімку легень виявляється сегментарна інфільтрація: різноманітні, мінливі, “облаковідні” інфільтрати, розкидані

звичайно в нижніх частках легень і нерідко з двох боків, але без зменшення об'єму органа.

Кіль-пневмонія викликається грамнегативною паличкою з групи ентеробактерій. Захворювання розвивається у хворих на діабет, алкоголіків, при онкологічних захворюваннях, порушеннях кровообігу, при нирковій недостатності, у хворих, ослаблених іншими інфекційними захворюваннями. Пневмонія частіше починається поступово, локалізується переважно в нижніх частках. Іноді хвороба розвивається гостро, навіть блискавично, і її першим симптомом може бути колапс. На рентгенограмах визначаються зливні вогнища інфільтрації, іноді - порожнини абсцесу. Причиною хвороби можуть бути особливі - капсульні - форми, що володіють більш високою вірулентністю. Клініка і перебіг гострої пневмонії при цьому нагадує класичні форми крупозної пневмонії, спричиненої пневмококами, однак частіше уражаються обидва легенів.

Типова пневмонія характеризується різким підйомом температури, кашель з рясним виділенням гнійної мокроти і в деяких випадках плевральної болю. При дослідженні: вкорочення перкуторного звуку, жорстке дихання, посилена бронхофонія, посилене голосове тремтіння, спочатку сухі, а потім вологі, крепитируючі хрипи, затемнення на рентгенограмі. Таку пневмонію викликають *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Частіше викликається пневмококом, рідше - гемофільною паличкою і клебсиелл, золотистим стафілококом. Характерні гострий початок з гарячки та одноразовим ознобом, продуктивний кашель (із слизово-гнійною мокротою, може бути і «іржава» мокротиння, в якій при фарбуванні за Грамом багато поліморфноядерних нейтрофілів), плевральні болю, вологі

хрипи і крепітація, фізикальні та рентгенологічні ознаки ущільнення легеневої тканини (нерідко частки), лейкоцитоз з частим токсичною гранулоцитозом.

Атипова пневмонія характеризується поступовим початком, сухим, непродуктивним кашлем, переважанням в клінічній картині другорядних симптомів - головного болю, міалгії, біль і першіння в горлі, слабкість і нездужання при мінімальних змін на рентгенограмі. Цей тип пневмонії викликають як правило *Mycoplasma pneumoniae* (микоплазменная пневмонія), *Legionella pneumophila* (легионелльозна пневмонія), *Chlamydia pneumoniae* (хламідійна пневмонія), *Pneumocystis jirovecii* (пневмоцистна пневмонія).

Включає різні по етіології пневмонії, частіше зустрічаються в молодому віці, у раніше здорових осіб. Протягом її більш легке, ніж типової пневмонії. Атипова пневмонія є, як правило, рентгенологічно інтерстиціальної і погано виявляється рутинними тестами. Її симптоматика мало схожа на симптоматику амбулаторної пневмонії (викликається звичайними патогенами): початок повільне, кашель непродуктивний, є інфекція верхніх дихальних шляхів і системні симптоми (головний біль, міалгія, артралгія, шкірний висип), хрипи розкидані і ущільнення легеневої тканини нечасте.

Системні скарги виражені більше, ніж респіраторні. Не виявляється бактеріальний патоген. Ця первинно-атипова пневмонія характеризується слабо вираженим ексудативним компонентом запалення і переважним розвитком запального процесу в проміжній тканині. Іноді все ж з'являються двосторонні «плямисті» інфільтрати, частіше без плеврального випоту.

Дана пневмонія найчастіше викликається внутрішньоклітинними патогенами (мікоплазмою, вірусами, легіонел), у зв'язку з чим, вони

недоступні для антибіотиків, які не проникають всередину клітини. Тому і відзначається поганий ефект від пеніцилінів та цефалоспоринів і, хороший - від  $\beta$ -лактамних антибіотиків (макролідів та тетрациклінів). У разі спорадичного захворювання дозволяється пневмонія без залишкових явищ. З віком частота атипівних пневмоній знижується.

Гостра пневмонія - гостре запальне захворювання легень інфекційної природи з переважним обов'язковим ураженням респіраторних відділів (альвеол і термінальних бронхіол). Захворюваність на гостру пневмонію залишається високою: у групі неспецифічних захворювань легень. На її частку припадає 29,3% випадків, а в структурі загальної захворюваності вона в середньому складає 0,33%. Гостра пневмонія нерідко буває самостійним захворюванням - первинна пневмонія, але ще частіше як ускладнення інших патологічних процесів (захворювання серцево-судинної системи, пухлини, інфекційні хвороби, травми, бронхолегеневі хвороби, хронічний бронхіт, бронхіальна астма та ін) - вторинна пневмонія.

Затяжна пневмонія частіше є вторинною або гіпостатической природи. Діагноз затяжної пневмонії ставлять, якщо не знаходять причини тривалого і поганого дозволу пневмонії, що найчастіше пов'язано з поганим дренажем з запальних ділянок. У цих випадках клінічне видужання не збігається з морфологічним.

Пневмонія, «рефрактерна до антибіотиків»

Причини її розвитку:

- неправильний прийом ліків, наявність особливо вірулентного мікроба (як при некротизуючій пневмонії);

- супутні захворювання;
- суперінфекція (поствірусная, пневмококова пневмонія);
- помилковий первинний діагноз.

Рецидивуюча пневмонія. Для неї характерно хвилеподібний перебіг - повторення двох і більше «нападів» пневмонії протягом декількох тижнів (нове загострення починається на тлі ще не закінчився старого загострення).

Найчастіше вона зумовлена повторними інфарктами легкого і рідше:

- локальної обструкцією дихальних шляхів (бронхогенним раком);
- бронхоектазами (якщо пневмонія повторюється на одній стороні);
- муковісцидозом;
- порушеннями імунітету;
- бронхолегеневої секвестрацією;
- повторюваними аспираціями запального вмісту придаткових пазух носа;
- аномаліями розвитку;
- активацією латентного туберкульозу;
- неадекватним лікуванням антибіотиками.

Хронічна пневмонія - це локалізований патологічний процес (паренхіматозна інфільтрація), що виникає в результаті не разрешившейся повністю пневмонії (частіше в середній частці).

Найбільш часті збудники - гриби (*Actinomyces*, *Nocardia*) та мікобактерії. До повторних спалахів запалення в одному і тому ж ділянці

бронхолегеневої тканини також можуть призвести бронхоектази, гіпоплазії та порушення бронхіальної прохідності на тлі раку легені, рідше туберкульозу та легеневої форми лімфогранулематозу. Клінічно проявляється повторними спалахами запалення (в склеротичних зміненому легкому), верифіцированного рентгенологічно.

Поворотна пневмонія характеризується наявністю у хворого двох і більше «пневмонических атак» нетуберкульозної етіології. При цьому, є рентгенологічні докази дозволу попередньої пневмонії. Якщо пневмонія виникає в одній і тієї ж частини легені, то в ній може бути патологія. Якщо ж пневмонія виникає в різних ділянках або різних легенів, то це свідчить про наявну генералізованої патології (дифузні бронхоектази, муковісцидоз, хронічні обструктивні захворювання легенів, бронхіальна астма, позалегеневої рак, цукровий діабет, застоїнвля серцева недостатність, хронічний синусит з постійним постназальним затеканием) або про наявність предрасполагающего фону для розвитку пневмонії (алкоголізм, патологія стравоходу, сприяє аспірації).

Пневмонія у хворих похилого віку має мізерну симптоматику. Домінують Гр - мікроби. Може бути і атиповий перебіг пневмонії у літніх. Наявність супутніх захворювань змушує йти на комбінацію антибіотиків (ряд антибіотиків не показаний для літніх) з іншими прийнятими ліками, що різко підвищує ризик небажаних взаємодій.

На клінічну картину пневмонії у літніх впливають вікові зміни легенів, грудної клітки та дихальної мускулатури, які порушують вентиляцію і мукоциліарний кліренс, кашльовий рефлекс, кровообіг в легенях і знижують імунітет. В цих умовах пневмонія часто набуває нетипове протягом і супроводжується нехарактерною симптоматикою.

На виникнення і перебіг цієї пневмонії важливий вплив чинять часті супутні, обтяжливі хвороби, схуднення і вірусна інфекція (особливо грип). Збудниками даної пневмонії частіше є Гр - бактерії і стафілокок.

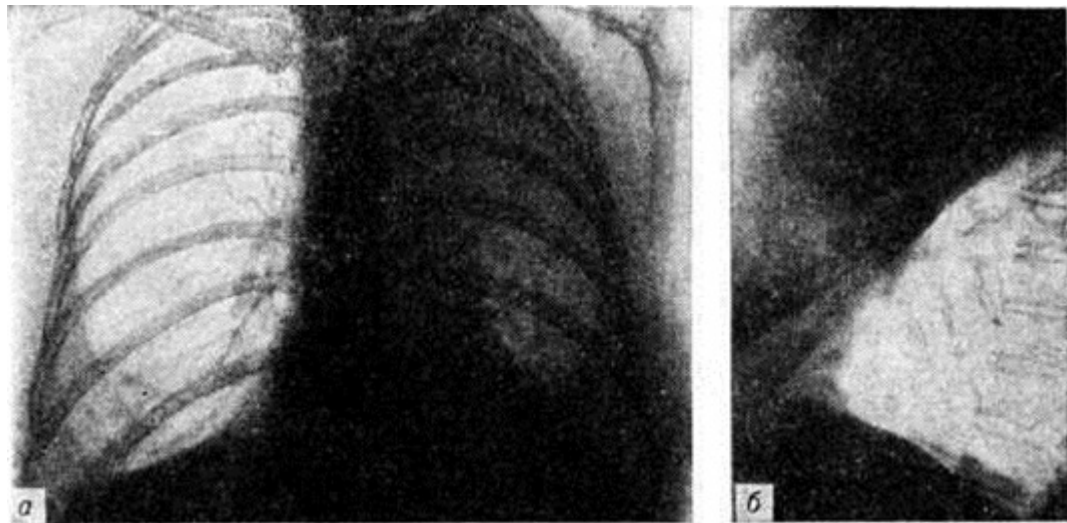
Пневмонія у літніх характеризується поступовим початком з підвищенням температури до субфебрильних цифр, причому не відразу й у меншій частині хворих. Відзначаються ціаноз обличчя, губ, тахікардія, поверхневе і прискорене дихання або задишка в спокої з роздуванням крил носа, порушення сну і апетиту.

Пневмонія у хворих з імунодефіцитним станом. Причин появи легеневого інфільтрату у хворих з імунодефіцитним станом може бути багато (інфекційні та неінфекційні).

Імунодефіцит різко підвищує ризик розвитку опортуністичної інфекції. Типові збудники цієї пневмонії синьогнійна паличка, сімейство ентеробактера, кишкова паличка, клебсієла, *Serratia marcescens*. Досить часто пневмонія у цих хворих викликають Гр - бактерії, протозойна інфекція, гриби, хламідія, легионелла і цитомегаловірус, вірус простого герпесу. Гр - пневмонія, як правило, є результатом аспірації ротоглоточної інфекції. Зростання числа таких пневмоній обумовлений прогресом в лікуванні дуже важких хворих і подовженням термінів їх життя; використанням антибіотиків широкого спектру дії і невиправданими госпіталізаціями.

Крупозна пневмонія. Клінічна картина обумовлена розвитком гострої дихальної недостатності на фоні важкого перебігу або появою гострого ускладнення гострого респіраторного дистрес-синдрому у дорослих. Причиною гострої дихальної недостатності є рестриктивні порушення вентиляції, пов'язані з скороченням дихальної поверхні (колапс, ателектаз), обструкцією бронхів мокротою, слабкість дихальної мускулатури,

порушенням легеневого кровотоку, транспорту крові і кисню до альвеолокапиллярної мембрани та обміну газів через неї.



Вогнищева пневмонія (бронхопневмонія). Найчастіше в ролі збудників осередкової пневмонії виступають пневмококи, стафілококи, мікоплазми, клебсієли, різноманітні умовно-патогенні мікроорганізми, які у великих кількостях мешкають на епітелії верхніх дихальних шляхів.

Для бронхопневмонії характерна вторинність (виникає на тлі ГРЗ, гострого бронхіту, грипу або ускладнює перебіг, наявність важких супутніх хвороб легенів і серця). Захворюванню часто передують гостра вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів. Запальний процес в більшості випадків починається в бронхах з подальшим переходом на альвеолярну тканину. Тому ранніми симптомами осередкової пневмонії є підвищення температури.

Початок поступовий. Підвищення температури тримається до 5 днів, що не говорить про неефективність терапії антибіотиками або появи ускладнень. Супроводжується наполегливою кашель із слизово-гнійною мокротою.

Пневмонія у алкоголіків тісно примикає до анаеробної пневмонії і зазвичай носить деструктивний характер. Висока летальність при даній



пневмонії обумовлена тривалим перебуванням хворого в положенні лежачи на спині (це стимулює застійні процеси в легенях) і порушеннями нейротрофической функції. Швидко прогресує ЛСН з подальшим переходом в набряк легенів. Тому в більшості випадків летальність настає протягом перших трьох днів лікування.

Для цієї пневмонії характерні:

- прояви фактора взаємного обтяження;
- наявність супутнього ураження верхніх дихальних шляхів (фарингіт) та хронічного бронхіту;
- мізерні скарги (можуть бути тільки підвищення температури тіла і загальна інтоксикація; кашель може бути відсутнім або бути незначним)
- мізерна фізикальна симптоматика (при аускультатії легень може прослуховуватися тільки везикулярне дихання).

В цілому хронічний алкоголізм маскує розвиток пневмонії і поява її ускладнень. При даному варіанті пневмонії часто розвиваються ускладнення: деструкція, ексудативний плеврит, затяжний перебіг. Пневмонія - одна з головних причин смерті при алкогольному делірії.

Позалікарняна пневмонія - гостре інфекційне захворювання, яке виникло в позалікарняних умовах, або в перші 48 годин (2 доби) з моменту госпіталізації. Проявляється симптомами інфекційного ураження нижніх відділів дихальних шляхів (кашель, виділення мокротиння, задишка, біль у грудній клітці, пропасниця) і рентгенологічними ознаками «свіжих» вогнищевих та інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи [7,11,21,22,23].

Внутрішньолікарняна (нозокоміальна) пневмонія зазвичай розвивається через дві доби після надходження в стаціонар у хворих, які не піддавалися медичним маніпуляціям (після операції, інтубації) і (або) раніше приймали антибіотики широкого спектру дії, антациди (що знижують рН порожнини рота) і (або) які страждають на ХОЗЛ, цукровий діабет, алкоголізм. Важливим фактором розвитку даної пневмонії є ослаблення місцевої та загальної резистентності макроорганізму, особливо в осіб літнього віку. Протягом пневмонії зазвичай важкий [16].

Симптоми нозокомиальної пневмонії не виявляються не в момент надходження хворого в лікарню, ні в перші три дні перебування в ній. Зазвичай діагностована внутрішньолікарняна пневмонія - це лише «верхівка айсберга», оскільки в більшості випадків вона в силу різних причин не діагностується; мала атипова клінічна картина внаслідок прийому цитостатиків (або антибіотиків) або інфекція в організмі, яку важко виділити.

Ознаки внутрішньолікарняної пневмонії звичайні: поява або посилення задишки, кашлю з гнійною мокротою, лихоманки на тлі утворення інфільтратів в легенях (в одній або двох нижніх частках) з нерідким формуванням некрозу і абсцесу легені (як результат Гр - й анаеробної інфекції). Якщо рентгенологічно виявляються множинні тіні, периферичні і дискретні (вузлуваті), то вони мають гематогенний характер. В крові відзначають лейкоцитоз та гіпоксемію.

Внутрішньолікарняна пневмонія зазвичай зустрічається у осіб з тяжким перебігом соматичних захворювань (рак, травма, кома, операції на грудній клітці або верхніх відділах живота, ШВЛ, вік старше 70 років).

Причинами виникнення нозокомиальної пневмонії є:

- аспірація ендогенного інфікованого носоглоточного секрету (частіше);

- інгаляція бактерій з інфікованою апаратури (ендотрахеальні трубки, катетери, шлунково-носові зонди);

- гематогенне поширення інфекції з вогнищ поза грудної клітини.

Виділяють три послідовних етапи розвитку цієї пневмонії:

- колонізацію носоглотки аеробними Гр - мікробами, який різко посилюється у госпіталізованих хворих, хронічних хворих або у тих, хто раніше вже приймав антибіотики широкого спектру дії (сприяють цій колонізації). Початковим механізмом у розвитку ротоглоточної колонізації є прилипання бактерій до залозистим клітинам і взаємодія мікробного фактора з мікроорганізмом (протеази слини, секреторний IgA, мукоциліарний кліренс);

- підвищення ризику мікробної аспірації назофарингеального або езофагеального секрету;

- імунні або механічні дефекти в місцевій, легеневої захисту у госпіталізованих хворих.

Ідіопатична інтерстиціальна пневмонія - інтерстиціальні захворювання легень невідомої етіології, які об'єднують схожі клінічні особливості. Вони класифікуються 6 гістологічних підтипів і вони характеризуються різним ступенем запальної реакції і фіброзу і супроводжуються задишкою і типовими змінами при рентгенографії. Діагноз встановлюється при аналізі даних анамнезу, фізикального обстеження, результатів променевих досліджень, досліджень функції легень і біопсії легені. Визначено 6 гістологічних підтипів ідіопатичною інтерстиціальної пневмонії (ІІП), зазначених у порядку убавання частоти: звичайна інтерстиціальна пневмонія (ЗІП), відома клінічно як ідіопатичний фіброз легень; неспецифічна інтерстиціальна пневмонія; облітеруючий бронхіоліт з організующоюся

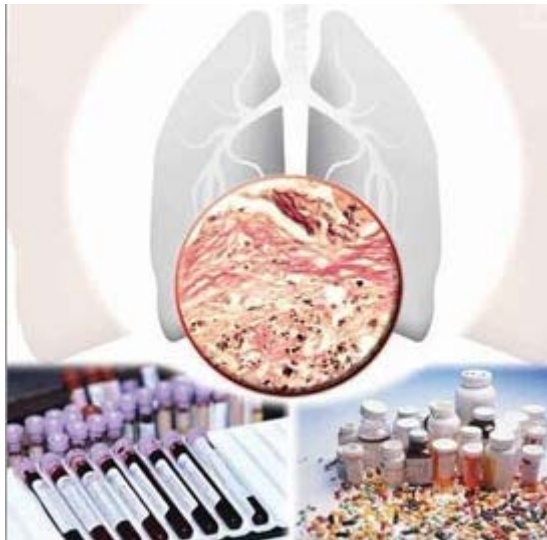
пневмонією; респіраторний бронхіоліт, асоційований з інтерстиціальним захворюванням легень РБАНЗЛ; десквамативна інтерстиціальна пневмонія гостра інтерстиціальна пневмонія. Ці підтипи ідіопатичною інтерстиціальної пневмонії характеризуються різної ступенем інтерстиціального запалення і фіброзу і всі призводять до розвитку задишки; дифузних змін на рентгенограмі органів грудної клітини, зазвичай у вигляді посилення легеневого малюнка, і характеризуються запаленням та/або фіброзом при гістологічному дослідженні.



Для пневмоцистної пневмонії характерна клініка інтерстиціального запалення легеневої тканини: непродуктивний кашель протягом декількох тижнів, виражена задишка (у 100% хворих) і симптоми наростаючої дихальної недостатності, а також бідність фізикальних проявів і особливості рентгенологічних змін. Рентгенологічні прояви на початку захворювання можуть бути відсутні, а потім виявляється прикореневе зниження пневматизацію легеневої тканини та посилення інтерстиціального малюнка. Більш ніж у половині випадків виявляються білатеральні облаковидні інфільтрати (симптом «метелика»), а в розпалі захворювання - рясні вогнищеві тіні («ватяну» легке), що вимагають диференціальної діагностики

з дисемінованим туберкульозом. До 20% пневмоцистних пневмоній можуть протікати без чіткої рентгенологічної картини. Типовим є невідповідність тяжкої дихальної недостатності і помірних рентгенологічних змін.

## 6. Фармакотерапія пневмоній



Лікування пневмонії переслідує три мети: вибір антибіотика, корекцію патології макроорганізму та загальнозміцнювальну терапію. У легких випадках пневмонії хворий може лікуватися амбулаторно оральними та парентеральними антибіотиками.

Госпіталізуються хворі з важко протікає пневмонією, коли є:

- ураження декількох часток,
- гнійний характер ураження,
- висока інтоксикація і лихоманка,
- гіпоксемія,
- диспное (ЧД більше 30 в хвилину),
- виражена гостра дихальна недостатність,

- порушення свідомості,
- зневоднення,
- високий ризик летальності;
- з пневмонією, що виникла на тлі похилого віку (понад 65 років), схуднення, високою можливістю аспірації або важких супутніх захворювань, які супроводжуються імунodefіцитним станом, або при глюкокортикостероїдної залежності;
- якщо нещодавно проводилась антибіотикотерапія;
- при неможливості адекватного амбулаторного лікування за соціальними показаннями: хворий живе один (не може себе обслуговувати), немає допомоги родичів;
- з серйозними лабораторними відхиленнями (наприклад, лейкоцитоз більше  $30 \times 10^9/\text{л}$ ).

Постільний режим призначається в період лихоманки та інтоксикації, а вже через 3 дні після зниження температури тіла переходять до полупостельного режиму.

У гарячковий період хворий повинен багато пити (фруктові соки, мінеральна вода, вітамінні настої) - до 2 л на добу, обмежувати вживання солі і приймати великі дози вітамінів (С, В, А), а також НПЗЗ для полегшення плевральних болю і зниження високої температури.

Куріння і вживання алкоголю під час лікування забороняються. Важким хворим додатково призначають інгаляції кисню. Якщо хворий не може підтримувати  $\text{pO}_2$  більше 60 мм рт. ст. (на тлі киснетерапії або без неї), йому необхідна ШВЛ. Остання може знадобитися деяким важким хворим кілька днів, поки вони не відчують себе краще. Найнебезпечніший період пневмонії - перші 3-4 дні після госпіталізації.

Якщо хворий добре переносить пневмонію лихоманку (не більше 39 °C), то її не слід знижувати (при лихоманці активуються захисні сили макроорганізму, мікроб стає «доступніше» дії антибіотиків і макрофагів). Хворим похилого віку з важкими супутніми хворобами легень і серця необхідна нормалізація температури тіла, так як лихоманка, збільшуючи навантаження на ці органи, сприяє їх функціональній декомпенсації.

## 7. Антибактеріальні препарати

Антибіотики - речовини, що синтезуються деякими грибами і мікроорганізмами, здатні в дуже малих концентраціях перешкоджати розвитку інших видів мікроорганізмів. Сама назва походить від латинського *anti* - проти і *bios* - життя. Великий розмах останнім часом набули дослідження з хімічної модифікації природно утворених антибіотиків. Це дає можливість мати цінних у практичному відношенні напівсинтетичні препарати антибіотиків.

### Історичні дані

У 30-х роках минулого століття хімічним, синтетичним шляхом були отримані сульфаміди, серед яких червоний стрептоцид (пронтозил) був першим ефективним препаратом, який терапевтичну дію при важких стрептококових інфекціях. Вперше стрептококову дію стрептоциду в досліджах на тваринах виявив у 1934 році німецький бактеріолог Р. Догмарк. У 1935 році було показано, що пронтозил в організмі тварини розщеплюється з утворенням високоактивного аміда сульфанилової кислоти і токсичного триамінобензола, не володіє антибактеріальною активністю.

У 1937 році в нашій країні був синтезований сульфідин - з'єднання структурно близьке пронтозилу. Надалі цей препарат поступився місцем більш ефективним сульфамидним сполук, таким, як норсульфазол, етазол, фталазол та ін.:

Відкриття сульфамідних препаратів і застосування їх в медичній практиці склали відому епоху в хіміотерапії багатьох інфекційних, раніше важковиліковних захворювань, у тому числі таких як сепсису, менінгіту, пневмонії, бешихового запалення, гонореї та деяких ін. Однак найбільший інтерес для медицини все ж представляють різні біологічно активні речовини, отримані біосинтетическим шляхом, тобто сполуки, що утворюються в процесі життєдіяльності різноманітних мікроорганізмів.

У 1870 році Д. Сандерсон звернув увагу на те, що в середовищі, що містить цвіль (пенициллиум), не розвиваються бактерії. Незважаючи на те, що він дав неправильне тлумачення спостережуваного явища, це повідомлення стимулювало Д. Лістера провести у 1871-1872 рр. серію дослідів, в яких він переконливо довів здатність цвілевого гриба пригнічувати ріст бактерій. Лістер навіть намагався використати свої спостереження в офіційній клінічній практиці.

У 1871 р. Манассеин В.А., а в 1872 р. Полотебнов А.Г. показали, що гриби з роду пенициллиум здатні затримувати в умовах *in vivo* розвиток збудників ряду шкірних захворювань людини. Через 3 роки англійський біолог Т. Хексли спостерігав антибактеріальний ефект продуктів життєдіяльності деяких грибів роду пенициллиума. А в 1896 р. Б. Гоци з культуральної рідини пенициллиум виділив кристалічне з'єднання - микофеноловую кислоту, ефективно переважну зростання бактерій сибірської виразки.

В 1910-1913 роках Блек і Асберг вперше виділили з гриба роду *Penicillium* пеницилловую кислоту, що мала антимікробними властивостями. У 1929 році А. Флемінгом був відкритий новий препарат пеніцилін, який лише в 1940 році вдалося виділити в кристалічному вигляді. Це нове і дуже ефективне хіміотерапевтичне засіб було отримано в результаті життєдіяльності мікроорганізму, тобто біосинтетическим шляхом. З



отриманням пеніциліну як препарату виник новий напрям у науці - вчення про антибіотики.

Вперше в медичну практику термін антибіотик ввів в 1942 р. З.Ваксман. Незважаючи на недосконалість цього терміна (антибіотик - в перекладі означає проти життя), його неможливо в даний час оскаржувати або замінити іншими. Антибіотики, на відміну від деяких інших продуктів життєдіяльності, характеризуються двома основними ознаками:

1. На відміну від органічних кислот, спиртів і їм подібних сполук антибіотики володіють високою біологічною активністю по відношенню до чутливих організмів; антибіотичні навіть будучи в дуже низьких концентраціях 0,000001 г/мл має чітко виражену бактерицидну дію щодо чутливих до нього бактерій. По-друге, характерною особливістю антибіотичних речовин є вибірковість їхньої дії. Кожен антибіотик проявляє свою біологічну дію лише по відношенню до певних організмів або групам організмів, не надаючи при цьому помітного ефекту на інші форми живих істот.

2. Антибіотичні речовини в процесі розвитку їх продуцентів можуть виділятися і накопичуватися у навколишньому організм середовищі, вони перебувають у вигляді летких продуктів або ж концентруються всередині клітин та звільняються від них в результаті екстракції або при руйнуванні клітин. До антибіотиків відносять також сполуки, що утворюються при змішаному (біологічному та хімічному) тип синтезу, в яких до основної структури речовини, отриманого в процесі біосинтезу, шляхом хімічного перетворення приєднується певне угруповання (деякі форми пеніцилінів, цефаллоспоринов та ін).

3. Утворення антибіотиків - це спадково закріплена особливість метаболізму організмів даного біоценологічного співтовариства. На прояв цієї особливості істотний вплив справляють умови культивування

мікроорганізмів, якщо про них йде мова. Якщо під метаболітами розуміти всі продукти обміну речовин (метаболізму), то і антибіотики можна вважати метаболітами.

4. Антибіотики - не проміжні продукти обміну речовин організмів, а кінцеві продукти обміну, що накопичуються всередині клітини або виділяються в навколишнє середовище. Утворення антибіотичних речовин мікроорганізмами є лише однією з форм мікробного антагонізму.

5. З общебиологической точки зору, біосинтез антибіотиків принципово не відрізняється від освіти інших продуктів обміну.

#### 7.1. Класифікація антибактеріальних препаратів

За способом отримання:

1. природні;
2. синтетичні;
3. напівсинтетичні.

По спрямованості дії:

1. антибактеріальні;
2. протигрибкові;
3. протипухлинні.

За механізмом дії:

1. інгібітори синтезу клітинної стінки мікроорганізму (пеніциліни, цефалоспорини, ванкоміцин, тейкопланін та ін);

2. антибіотики, що порушують молекулярну організацію, функції клітинних мембран (поліміксин, ністатин, леворин, амфотерицин та ін);

3. антибіотики, що пригнічують синтез білка і нуклеїнових кислот (інгібітори синтезу нуклеїнових кислот володіють не тільки антимікробної, але і цитостатичної активністю) зокрема, інгібітори синтезу білка на рівні рибосом (хлорамфенікол, тетрациклін, макроліди, лінкоміцин, аміноглікозиди) і інгібітори РНК-полімерази (рифампіцин) і ін.

За хімічною будовою [32]:

1. Бета-лактамі антибіотики (основа -  $\beta$ -лактаміне кільце):

- пеніциліни (група антибіотиків, молекула яких містить 6-амінопеницилланову кислоту, що складається з двох кілець - тiazолідонового і  $\beta$ -лактаміного):

- биосинтетические (пеніцилін G - бензилпеніцилін),

- амінопеніциліни (амоксицилін, ампіцилін, бекампіцилін),

- напівсинтетичні пеніциліни (оксацилін, метицилін, клоксацилін, диклоксацилін, флуклоксацилін), мають стійкість до мікробних  $\beta$ -лактамаз (в першу чергу, стафілококових);

2. цефалоспорини - це природні і напівсинтетичні антибіотики, отримані на основі 7-аминоцефалоспоринової кислоти і містять цефемове (також  $\beta$ -лактаміне) кільце:

- 1-го покоління: цепорін, цефалотин, цефалексин;

- 2-го покоління:- цефазолін (кефзол), цефамезин, цефамандол (мандол);

- 3-го покоління:- цефуроксим (кетоцеф), цефотаксим (клафоран), цефуроксим аксетил (зиннат), цефтріаксон (лонгацеф), цефтазидим (фортум);

- 4-го покоління:- цефепім, цефпиром (цефром, кейтен) та інші.

3. монобактами - азтреонам (азактам, небактам);

4. карбопенемы - меропенем (меронем) і иміпінем. Іміпінем застосовують тільки в комбінації зі специфічним інгібітором ниркової дегідропептидази циластатином - иміпінем/циластатин (тієнам);

5. аміноглікозиди (містять аміносахара, сполучені глікозидного зв'язком з іншою частиною молекули). До них відносяться: стрептоміцин, гентаміцин (гарамицин), канаміцин, неоміцин, мономіцин, сізоміцин, тобраміцин (тобра) і напівсинтетичні аміноглікозиди - спектиномицин, амікацин (амікин), нетилміцин (нетиллин);

6. тетрацикліни (основу молекули становить поліфункціональне гидронафтаценовое з'єднання):

- природні - тетрациклін, окситетрациклін (клинимицин),

- напівсинтетичні - метациклин, хлортетрин, доксициклін (вібраміцин), міноциклін, ролитетрациклин;

7. макроліди (містять у своїй молекулі макроциклічне лактоное кільце, пов'язане з одним або кількома вуглеводними залишками). До них відносяться: еритроміцин, олеандоміцин, рокситромицин (рулід) азитроміцин (сумамед), кларитроміцин (коаліціада), спіраміцин, диритромицин;

8. линкозамиды - до них відносяться: лінкоміцин і кліндаміцин;

9. глікопептиди ( в своїй молекулі містять заміщені пептидні з'єднання). До них відносяться: ванкоміцин (ванкацин, диатрацин), тейкопланін (таргоцид), даптомицин;

10. поліпептиди ( в своїй молекулі містять залишки поліпептидних сполук). До них відносяться: граміцидин, поліміксини М і В, бацитрацин, колістин;

11. полиены ( в своїй молекулі містять кілька спряжених подвійних зв'язків). До них відносяться: амфотерицин В, ністатин, леворин, натаміцин;

12. антрациклинновыє антибіотики. До них відносяться протипухлинні антибіотики - доксорубіцин, карміноміціна, рубоміцін, акларубіцин.

Антибіотики, що продукуються мікроорганізмами, відносяться до ряду Eubacteriales класифікують на наступні групи:

- Продукуються представниками роду *Pseudomonas*, це в першу чергу піоціанін - от *Ps. Aeruginosa* і вискозін - від *Ps. Viscosa*.

- Продукуються представниками родів *Micrococcus*, *Pteptococcus*, *Diplococcus*, *Chromobacterium*, *Esherichia* і *Proteus*, це такі, як:

- Низин - від *Ptr. Lactis*; дипломіцин - від *Diplococcus X-5*; продиогиозин - від *Chromobacterium prodigiosum* (*Perratia marcescens*); колиформин - від *E. Coli* і група пролактинов - від *Pr. Vulgaris*.

- Що продукуються бактеріями роду *Bacillus*, такі, як: група граміцидинів - від *Bac. brevis*; сублітин - від *Bac. Subtilis*; група полі-миксинолів - від *Bac. Polymixa* і полістатин - від неідентифікованою спорової аеробної палички.

- Антибіотики, що утворюються мікроорганізмами, що належать до роду *Actinomycetes*, наприклад: стрептоміцин - від *Act. streptomycin*;

- тетрацикліни - від *Act. aureofaciens*; новобіотин - від *Act. Spheroides* і

- актиномицини - *Act. Antibiotycus*.

- Антибіотики, що утворюються недосконалими грибами, наприклад: пеніцилін - *Penic. Chrysogenum*; гризеофульфин - від *Penic. Griseofecium* і трихотетин - *Trihotecium roseum*.

- Антибіотики, що утворюються грибами, относящими до класу базидіоміцетів і аскоміцетів, це такі, як: термофиллин - від базидіоміцетів; лензитин - від *Lenzites sepiaria* і Хетомин - від *Chaetomium* (аскоміцетів).

- Антибіотики, що продукуються лишайниками, водоростями і нижчими рослинами, наприклад: усниновая кислота (біан) - від лишайників і хлореллин - від *Chlorella vulgaris*.

- Антибіотики, утворені вищими рослинами, такі, як: аліцин - від *Allium sativum*; рафанін - від *Raphanus* і фитоалексини: пизантин, фазеолин, що містяться в квасолі.

- Антибіотики тваринного походження, такі, як: лізоцим, екмолін, круцин і інтерферон.

Залежно від типу впливу на мікробну клітину:

1. бактерицидні;
2. бактеріостатичні.

За спектром дії:

1. препарати широкого спектра дії;
2. препарати вузького спектру дії.

За спектром протимікробної дії:

1. Препарати, що діють переважно на грампозитивні та грамнегативні коки (стафілококи, стрептококи, менінгококи, гонококи), деякі грампозитивні мікроорганізми (коринебактерії, клостридії). До цих препаратів належать пеніцилін, біцилін, феноксиметилпеніцилін, пенициллиназоустойчивые пеніциліни (оксацилін, метицилін), цефалоспорини 1-го покоління, макроліди, ванкоміцин, лінкоміцин.

2. Антибіотики широкого спектра дії, активні щодо грампозитивних і грамнегативних паличок: хлорамфенікол, тетрацилін, аміноглікозиди, напівсинтетичні пеніциліни широкого спектру дії (ампіцилін, азлоциліном та ін) і цефалоспорины 2-го покоління.

3. Антибіотики з переважною активністю щодо грамнегативних паличок (поліміксини, цефалоспорины 3-го покоління).

4. Протитуберкульозні антибіотики (стрептоміцин, рифампіцин, флоримицин).

5. Протигрибкові антибіотики (ністатин, леворин, гризеофульвін, амфотерицин В, кетоконазол, анкотил, дифлюкан та ін).

Вищеперелічені властивості в основному і диктують вибір антибіотика для лікування інфекційного хворого. При цьому обов'язково враховуються фармакодинаміка і фармакокінетика препарату, індивідуальні особливості хворого (вік, стан імунітету, супутні захворювання та ін).

### Пеніциліни

Використовуються в лікуванні хворих на пневмонію пеніциліни можуть мати вузький (бензилпеніцилін) і широкий спектри дії (ампіцилін, карбеніцилін та комбіновані препарати - амоксиклав, уназін). До пеніцилінів вузького спектру дії чутливі пневмокок, стрептокок, стафілокок та інші мікроби. Механізм лікарської стійкості до пеніциліну пов'язаний з виробленням мікробами ферменту (пеніцилінази), що руйнує антибіотик. Зазвичай для оральної терапії пневмонії використовується амоксиклав (комбінація амоксицикліна з клавуланової кислоти) або уназін (комбінація ампіциліну з сульфбактамом). Амоксиклав добре всмоктується і проникає в легені. Це забезпечує досить високий рівень антибіотик в мокроті, який значно перевищує мінімальну концентрацію, необхідну для інгібіції пневмокока, моракселлы катаралис і чутливої гемофільної палички.

Амоксиклав приймають 2 рази на день під час їжі, щоб зменшити його вплив на ШКТ.

## Цефалоспорины

Цефалоспоринами називається група напівсинтетичних антибіотиків, структурно схожих на бензилпеніцилін і діють бактерицидно. Цефалоспоринами 1-2-3 покоління є відповідно цефалексин, цефазолін; цефуроксим, цефаклор, цефотетан; цефтазидим, цефтриаксон. Спектр дії цефалоспоринів: Гр+: стафілококи, стрептококи, пневмокок і збудник дифтерії; Гр-: E.coli, протей, клебсиелла. Загальними для пеніциліну і цефалоспоринів є наявність бета-лактамного кільця в структурі; механізм антибактеріальної дії; близький спектр дії; нерідка перехресна алергенність і резистентність.

Оральні цефалоспорины 1 покоління добре всмоктуються і викликають мало побічних ефектів. Але вони - не найкращий засіб при інфекції дихальних шляхів (слабо діють проти гемофільної палички), якщо не доведена роль стрептококової інфекції. Тільки 5-10 % антибіотика проникає у бронхіальний секрет. Це визначає рівень адекватного впливу на пневмокок, але не на гемофільную паличку. Оральні цефалоспорины 2 покоління (цефаклор, цефуроксим) і 3 покоління (цефіксим) мають високу активність проти стрептококів і гемофільної палички і відносно резистентні до дії бета-лактамаз мікробів.

Цефалоспорины делять на чотири покоління, що відрізняються між собою за спектром антимікробної дії:

1. Перше покоління: цефазолін, цефалотин, цефалоридин - препарати для парентерального введення; цефрадин, цефалексин, цефадроксил - препарати для прийому всередину.



2. Друге покоління: цефамандол, цефокситин, цефотетан, цефметазол, цефуроксим - для парентерального застосування; цефуроксим аксетил, цефаклор - для прийому всередину.

3. Третє покоління: цефотаксим, цефоперазон, цефтріаксон, цефтизоксим, цефтазидим, цефодизим, цефменоксим, цефіксим, цефоперазон, цефсулодин, цефтазидим. цефпирамид, цефпимазол - для парентерального застосування: цефтибутен, цефетамет пивоксил, цефподоксиму проксетил, цефдинир, цефіксим, цефпрозид - для перорального застосування.

Четверте покоління: цефпиром і цефепім.

### Сульфаніламід

Сульфаніламід - ко-тримаксозол (бісептол, бактрим) добре проникає в легені і мокроту, має хорошу активність проти частих респіраторних патогенів, включаючи бета-лактамазопродукуючі. Однак цей препарат часто викликає шлунково-кишкову непереносимість, висип, пригнічення функції кісткового мозку, особливо у осіб старше 60 років. В даний час ко-тримаксозол використовують не часто, а якщо й використовують, то тільки при легкій пневмонії.

### Макроліди

До макролідних антибіотиків відносять натуральні (еритроміцин, олеандоміцин); напівсинтетичні (рокситромицин, кларитромицин); азаліди (азитромицин). Макроліди інгібують синтез білка в бактеріальній клітині. Спектр дії макролідів такий, як у бензилпеніциліну, але вони додатково

діють на внутрішньоклітинні патогени (мікоплазму, легіонели і рикетсії), на які не діють пеніциліни та цефалоспорини.

Еритроміцин часто викликає ураження ШКТ: зазвичай нудота і блювання, а у високих дозах і подразнення шлунка. Більш ефективні нові макроліди (азитроміцин, рокситромицин і особливо кларитроміцин, що володіє більшою активністю). Вони краще всмоктуються і діють проти гемофільної палички, мають тривалий період напіввиведення; накопичуються в значних кількостях в тканині легенів; постантибіотичний ефект зберігається ще 3-4 дні, що дозволяє призначати їх короткими (5 днів) курсами; шлунково-кишкові порушення зустрічаються рідше, ніж в еритроміцину.

В даний час нові макроліди є альтернативою еритроміцину, якщо хворий його не переносить. Макроліди зазвичай використовуються при пеніцилінрезистентних стафілококових інфекціях, алергії до пеніциліну, мікоплазменної, легионеллезної і рикетсиозної інфекції. При позалікарняних пневмоніях макроліди можуть бути антибіотиком першої лінії.

### Лінкоміцин

Лінкоміцин (не будучи макролідом) має бактеріостатичну спектр дії, схожим на спектр дії еритроміцину.

### Тетрацикліни

Тетрацикліни в даний час використовуються в основному для лікування хворих з атипovими пневмоніями з-за розвитку до них мікробної резистентності. Тетрацикліни діють на бактеріальні рибосоми, блокуючи синтез бактеріального білка. Доксидиклін добре проникає в легені

(альвеолярні макрофаги), лейкоцити і, отже, ефективний проти внутрішньоклітинних патогенів (наприклад, легіонелла).

Значною проблемою є наявність токсичності у тетрациклінів. Так, тетрацикліни часто викликають у хворих на шлунково-кишкові порушення (можливо, внаслідок впливу на флору кишечника), сприяють розвитку кандидозу та пошкодження печінки і нирок, особливо у літніх людей. Нераціонально починати лікування хворих амбулаторної пневмонією з тетрациклінів. Вони є антибіотиками тільки третьої лінії лікування пневмонії, так як діють бактеріостатично на пневмокок, легіонели, мікоплазму. Крім того, 1/3 пневмококів нечутлива до тетрациклінів.

### Аміноглікозиди

Аміноглікозидами є стрептоміцин, гентаміцин, тобраміцин та амікацин. Аміноглікозиди погано проникають у легеневу тканину, їх активність знижується при гнійних процесах. Крім того, вони володіють високою токсичністю (особливо у немолодих), нерідко до них розвивається резистентність мікробів. У чутливих мікробів ці антибіотики інгібують синтез білка бактеріальними рибосомами. У великих дозах вони діють бактерицидно, а в середніх - бактеріостатично на туберкульозну паличку, Гр - флору (синьогнійну паличку, клебсіеллу; мала активність щодо гемофільної палички) і стафілококи.

В амбулаторних умовах лікарі нерідко в якості антибіотика першої лінії при лікуванні хворих на пневмонію призначають гентаміцин (внаслідок дешевизни і дворазового введення). Але такий підхід неправильний, тому що найбільш частим збудником амбулаторної пневмонії є пневмокок, тому препаратом початкової терапії буде бензилпеніцилін. Гентаміцин діє в основному на Гр - мікрофлору. Тому він показаний тільки у випадках інфекції, яка раніше не піддавалася лікуванню цефалоспоринами. Крім того,

ця тактика невиправдана, оскільки в даний час різко зросла захворюваність на туберкульоз та кожного четвертого хворого на пневмонію (особливо верхнедолевої) необхідна пробна антибіотикотерапія, а туберкулостатичних антибіотики затушовують картину туберкульозу і утруднює його діагностику.

### Фторхінолони

Фторхінолони мають високу активність *in vitro* проти Гр - мікробів (гемофільна паличка, моракселла катаралис, кишкова і синьогнійна палички, легіонелла). Дію фторхінолонів на пневмокок недостатнє, але це компенсується їх високою концентрацією в легенях. Все це не дозволяє застосовувати фторхінолони в якості антибіотиків першої лінії при амбулаторної пневмонії. Активність фторхінолонів проти анаеробів низька.

Фторхінолони добре всмоктуються після перорального прийому з піком концентрації у сироватці таким же, як і при внутрішньовенному введенні препарату. Фторхінолони мають порівняно великий період напіввиведення, що забезпечує їх прийом 1 або 2 рази в день. Фторхінолони проникають у легеневу тканину, епітелій бронхів і накопичується всередині клітин, забезпечуючи високу концентрацію. Все це робить їх відмінним препаратом для орального прийому.

Фторхінолони іноді використовуються для лікування хворих інфекціями, викликаними синьогнійною паличкою, при Гр - нозокоміальної пневмонії і загостреннях ХОЗЛ. Вони є антибіотиками другої лінії при інфекції, зумовленої гемофільної паличкою, резистентної до ампіциліну; використовуються при неефективному попередньому лікуванні амоксиклавом або для лікування хворих на туберкульоз, резистентним до специфічних препаратів. Новий фторхінолон - спарфлоксацин (може

прийматися раз на добу) має високу активність і проти пневмокока, діючи на всі респіраторні патогени.

## 7.2. Клінічна фармакологія антибактеріальних засобів

Принципи раціональної антибіотикотерапії:

1. Ідентифікація збудника та вивчення його антибіотикограми.
2. Вибір оптимального препарату з урахуванням:
  - а) фармакокінетики і фармакодинаміки препарату:
  - б) особливостей макроорганізму

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

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

Фторхінолони добре всмоктуються після перорального прийому з піком концентрації у сироватці таким же, як і при внутрішньовенному введенні препарату. Фторхінолони мають порівняно великий період напіввиведення, що забезпечує їх прийом 1 або 2 рази в день. Фторхінолони проникають у легеневу тканину, епітелій бронхів і накопичується всередині клітин, забезпечуючи високу концентрацію. Все це робить їх відмінним препаратом для орального прийому.

Предполагаемые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<b>Возраст 1–6 месяцев</b>		
Атипичные возбудители (при этом температура тела <38 °С): хламидии (часто), пневмоцисты (редко), микоплазмы (редко)	Макролиды (рокситромицин)	Котримоксазол
Типичные возбудители (температура тела >38 °С, одышка, токсикоз): кишечная флора ( <i>E. coli</i> и др.) редко — стафилококки, <i>Moraxella catarrhalis</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота (амоксиклав, аугментин)	Цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, зинанат, зинацеф)
<b>Возраст 6 месяцев – 6 лет</b>		
Атипичные возбудители (редко): микоплазмы	Макролиды	Доксициклин
Типичные возбудители (часто): пневмококк, в том числе в сочетании с <i>H. influenzae</i> типа b	Амоксициллин Макролиды	Амоксициллин + клавулановая кислота (амоксиклав, аугментин) Цефалоспорины
<b>Возраст 7–15 лет</b>		
Атипичные возбудители (часто): микоплазмы	Макролиды	Доксициклин

3. Введення оптимальних доз препарату з оптимальною частотою. Середня терапевтична концентрація (СТК), як правило, у 2-5 разів повинна перевищувати мінімально переважну концентрацію (МПК). МПК - це та концентрація антибіотика, яка *in vitro* пригнічує ріст виділеного штаму збудника. МПК повинна бути в межах 0,0X - 0,00X мкг/л і нижче. СТК залежить від виду збудника, його локалізації, тяжкості захворювання. Підтримання СТК на певному рівні забезпечується кратністю введення антибіотика протягом доби з урахуванням періода напіввиведення. Шлях введення

визначається біодоступністю антибіотика, тяжкістю захворювання, локалізацією патологічного процесу. Для більшості антибактеріальних препаратів ефект залежить від рівня концентрації і часу підтримування стабільної концентрації в крові. Рівень препарату в крові не повинен істотно коливатися протягом доби. Для ряду препаратів (аміноглікозидів) існує постантибіотичний період. Їх ефект залежить не від рівня стабільної концентрації, а піковою. Тому добову дозу потрібно вводити в один прийом, що підвищує терапевтичний ефект і зменшує нефротоксичність.

4. Усунення причин, що перешкоджають ефективній антибіотикотерапії (дренування локального вогнища інфекції, видалення стороннього тіла).

5. Тривалість лікування до досягнення очевидного одужання, і ще 3 доби, щоб уникнути рецидиву інфекції.

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

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

8. Антибіотикотерапію проводити переважно одним препаратом (монотерапія).

Призначення антибіотиків при пневмонії

Основа лікування пневмонії - антибіотики, які пригнічують збудника, забезпечують абортивний перебіг пневмонії з обмеженням зони ураження і швидке зниження інтоксикації. Антибіотики діють на мікроб, але не на морфологію пневмонії. Ефективність антибіотикотерапії залежить від обґрунтованості показань до її призначенням, своєчасного початку лікування, раціонального вибору препарату, підбору оптимальної добової і курсової доз.

Запорукою правильного вибору антибіотика є своєчасний етіологічний діагноз пневмонії (виявлення збудника та визначення його чутливості до антибіотиків). У цьому варіанті лікування хворих на пневмонію не представляє великих труднощів. Вибір антибіотика для емпіричного лікування пневмонії залежить від того, який мікроб підозрюється у розвитку пневмонії. Частіше призначають антибіотик широкого спектру дії як препарат першої лінії, що нівелює можливі помилки в інтерпретації причини виникнення пневмонії.

При призначенні антибіотиків слід враховувати:

- ступінь тяжкості захворювання,
- спектр і типоколонія дії препарату (бактерицидну або бактеріостатичну), токсичність;
- швидкість розвитку стійкості до антибіотиків мікробів,
- можливість створення достатніх доз в крові і легеневої тканини (доза і частота введення антибіотика повинні бути сумірні з інтенсивністю патологічного процесу),
- протипоказання та алергологічний анамнез.

При проведенні початкової антибіотикотерапії необхідно враховувати наявність супутніх захворювань у хворого - ХОЗЛ, цукровий діабет, імуносупресивні стани при лейкозах і лімфогранулематоз, хронічний алкоголізм, а також похилий вік, бо при цьому знижується етіологічна роль



пневмокока, а підвищується роль гемофільної палички, Гр - флори (синьогнійної та кишкової паличок, бактероїдів).

Загальні положення антибіотикотерапії наступні. При різних збудників пневмоній немає єдиної схеми лікування. Загальним правилом антибіотикотерапії пневмоній є проведення цілеспрямованої монотерапії при ранній постановці етіологічного діагнозу. Лікування антибіотиками починають відразу, не чекаючи результатів мікробіологічних аналізів, а орієнтуючись на забарвлення за Грамом мазка мокротиння та сукупність даних анамнезу, клінічних, рентгенологічних та лабораторних змін. Так, якщо в мазку видно Гр<sup>+</sup> диплококи - це швидше за все пневмокок (препарати вибору - бензилпеніцилін, ампіцилін або макроліди), якщо Гр - флора або короткі палички - клебсієла або гемофільна паличка і рідше кишкова паличка. Спочатку необхідно вирішити питання про проведення монотерапії антибіотиками або їх комбінацією з урахуванням резистентності флори. При отриманні бактеріологічних даних проводиться коригування схеми лікування.

#### Тривалість лікування антибіотиками

Час лікування антибіотиками залежить від тяжкості пневмонії (при среднетяжелой і важкої пневмонії становить відповідно 7-10 і 20 і більше днів), виду патогена (позаклітинний - 7 днів, внутрішньоклітинний - 14 днів) і стану макроорганізму (у иммуноскомпрометированих хворих лікування триває більше 3 тижнів). Дуже важливо обмежити термін антибіотикотерапії, так як зайва тривалість курсу веде до сенсibiliзації хворого і створює ризик суперінфекції.

При пневмококовій пневмонії тривалість антибіотикотерапії складає 5 діб після нормалізації температури тіла (за умови нормалізації лейкоцитарної формули), але не менше 5 днів. Якщо пневмонія спричинена легіонелами, то лікування антибіотиками триває 21 день, якщо ентеробактеріями і

синьогнійною паличкою - від 21 до 42 діб. При стафілококової пневмонії лікування триває 21 день і більше, а при формуванні абсцесу легені - 42-56 днів (причому через 5 діб після нормалізації температури антибіотик призначають всередину). В цілому наведені терміни лікування антибіотиками не слід сприймати як обов'язкові. Тривала антибіотикотерапія не потрібна, шкідлива хворому загрожує розвитком лікарської хвороби.

Хворому, яким раніше вводили антибіотики внутрішньовенно, через 24 год після нормалізації температури можна перейти на їх оральний прийом. Іноді оральна антибіотикотерапія може замінювати парентеральну, якщо вона забезпечує порівнянні концентрації препарату в сироватці крові або коли високі рівні антибіотика не потрібні. Якщо отримано позитивну відповідь на введення безпечного антибіотика вузького спектру дії (наприклад, пеніциліну), то немає необхідності у зміні антибіотика. Зазвичай хворі перестають лихоманити через 3 дні після лікування антибіотиком. Їх скасовують через 5 днів стійкої нормалізації температури тіла і лейкоцитарної формули. Якщо ж хворий доставлений в стаціонар з нормальною картиною крові, відсутністю фізикальних даних, але рентгенологічно в легенях зберігається інфільтрація, то продовжують антибіотикотерапію ще 5-6 днів.

Якщо немає клінічного ефекту від антибіотиків протягом 3 днів, то переглядають його дозу, шлях введення (перехід з внутрішньом'язового на внутрішньовенний) або замінюють на антибіотик другого ряду (здатний подавити збудника, резистентного до антибіотика), орієнтуючись на повторний аналіз мокротиння на мікрофлору та чутливість до антибіотика.

#### Фактори ефективності антибіотиків при пневмонії

- етіологічна діагностика захворювання, клінічна діагностика нозологічних форм інфекційного захворювання, виділення збудника хвороби з подальшим визначенням його чутливості до антибіотиків;

- вибір найбільш активного і в той же час найменш токсичного для конкретного хворого препарату;
- визначення оптимальної дози антибіотика, методу його введення для створення концентрації у вогнищі інфекції;
- знання та врахування можливих побічних реакцій на антибіотик;
- застосування за показаннями комбінації препаратів з метою розширення спектру їх дії та/або посилення протимікробної ефекту.

До призначення антибіотика третього ряду (здатного придушити рідкісні етіологічні мікроби, що залишилися за спектром дії попередньої терапії) вдаються у випадках, коли мікроб резистентен до обох раніше застосовувалися антибіотиків.

Якщо у хворого на пневмонію виявилися неефективними антибіотики, які впливають на позаклітинний патоген, дають антибіотики, активно діючі на внутрішньоклітинні патогени. У важких хворих комбінують антибіотики, активні у відношенні поза - і внутрішньоклітинних патогенів. Зазвичай, якщо хворий на пневмонію раніше отримував ампіцилін, то пізніше можна давати амоксиклав, фторхінолони або цефалоспорини 2-3-го покоління.

Критеріями ефективності антибіотикотерапії є:

- поліпшення в першу чергу клінічної симптоматики (зниження температури тіла, інтоксикації і гнойности мокротиння, поліпшення загального стану і динаміки аускультативно даних),
- нормалізація лейкоцитарної формули і рентгенологічної картини.

Ефект антибіотикотерапії зазвичай оцінюється через 2-3 дні після початку проведеного лікування.

Хворі, сенсibilізовані до пеніциліну, як правило, мають підвищену чутливість до всіх напівсинтетичним пеніцилінів і навіть до цефалоспоринів 1-го покоління. Підвищення кількості еозинофілів більше 6 % є сигналом небезпечної алергізації. Антибіотик слід замінити іншим з урахуванням перехресної чутливості (наприклад, бензилпеніцилін на еритроміцин) або скасувати, перейти на прийом ко-тримаксозола (бісептола). При наявності алергії до бензилпеніциліну (він сильний екзоаллерген), дають цефалоспоринони 2-3 покоління або еритроміцин. При сімейної схильності до алергічних реакцій не слід застосовувати всі пеніциліни (як найбільш алергоопасные). Краще призначити цефалоспоринони 2-3 покоління. При супутніх пневмонії алергічних синдромах показаний прийом преднізолону коротким курсом (10-15 мг) протягом 2 тижнів.

Рекомендації по застосуванню антибіотиків (АБ):

1. АБ не діють на віруси.
2. АБ не запобігають бактеріальних ускладнень у пацієнтів з вірусними інфекціями.
3. АБ, як правило, не пригнічують імунітет. Ряд препаратів, такі як макроліди, що володіють імуномодулюючими властивостями і здатні стимулювати певні ланки імунної реакції.
4. АБ не слід міняти кожні 6-7 днів, що часто практикується з-за небезпеки розвитку резистентності. Як правило, зміна їх не виправдана клінічними показаннями. Підставою для заміни АБ є:
  - клінічна неефективність, про яку при гострих інфекціях можна судити через 48-72 години терапії;

- розвиток небажаних реакцій, у зв'язку з чим необхідно відмінити препарат;

- висока потенційна токсичність АБ, що обмежує його тривале застосування (аміноглікозиди, левоміцетин).

У всіх інших випадках АБ слід застосовувати до одужання, яке характеризується клінічними показниками.

5. Пацієнтам з тяжкими інфекціями слід відразу призначати найбільш ефективні препарати. Лікаря більше повинна хвилювати проблема надання швидкої та дієвої допомоги у даній конкретній момент, так як затримка з призначенням по-справжньому ефективних препаратів, застосування АБ з високим рівнем лікарської стійкості є невиправданим експериментом на виживаність, що призводять до виснаження захисних сил організму, можуть закінчитися розвитком поліорганної недостатності, при якій результат захворювання не залежить від призначення найпотужніших АБ.

6. Не існує алергії на АБ взагалі, тому до них ставляться більш 20 різних структурних класів препаратів. Завжди можна підібрати антибактеріальний препарат тієї чи іншої групи.

7. АБ не слід призначати разом з антигістамінними препаратами, оскільки останні не запобігають сенсibiliзації, розвитку алергічної реакції, а лише послаблюють її прояви.

8. АБ не рекомендується застосовувати разом з ністатином, тому кандидоз є однією з форм дисбактеріозу, а ефективність ністатину у пацієнтів без імунодефіциту не доведена. Використання антигістамінних та протигрибкових препаратів у комбінації з АБ веде до поліпрагмазії і необґрунтованим економічних витрат.

Вибір оптимального АБ та шляхи його введення залежить від його біоусвояємості:

1. АБ з біоусвоюемостью більше 60%: левоміцетин, тетрацикліни (міноциклін і доксициклін), энтеральные форми цефалоспоринів, амінопеніциліни (амоксицилін, талампициллин, бакампіциллин, пивампициллин), рифамицины, фузидин та інші. При можливості слід якомога раніше переходити на ентеральної шлях введення цих препаратів. Висока біоусвоюемость забезпечує близькість доз ентерального і парентерального введення АБ; мінімальну небезпеку появи небажаних ефектів з боку кишечника (диспепсія, дисбактеріоз); позитивний економічний ефект.

2. АБ з біоусвоюемостью більше 30%: феноксиметилпеніцилін, изоксазолпенициллины, амидинопенициллины (пивамдиноциллин, бакамдиноциллин, ацидоциллин), ампіцилін, карбоксипенициллины (карфециллин, кариндациллин), макроліди, тетрацикліни (тетрациклін, окситетрациклін, метациклин), линкозамиды та ін. Ці препарати, як правило, не створюють високі концентрації в тканинах і рідинах макроорганізму, тому їх краще використовувати при дуже високій чутливості до них інфекційного агента; при неважкої форми захворювання.

3. АБ з біоусвоюемостью менше 30%: аміноглікозидні і гликопептидные препарати, поліміксини, полиены, уреїдопеніциліни, карбопенемы, монобактами, ін'єкційні форми цефалоспоринів та інші. При прийомі цих препаратів всередину можна розраховувати тільки на місцевий ефект.

Ступенева терапія (step-down therapy) - це двоетапне застосування АБ з переходом з парентерального на непарентеральний (як правило пероральний) шлях введення в можливо більш короткі терміни з урахуванням клінічного стану пацієнта. Основна ідея ступінчастою терапії полягає у скороченні тривалості парентерального введення АБ, що може

привести до значного зменшення вартості лікування, скорочення терміну перебування в стаціонарі при збереженні високої клінічної ефективності терапії.

### Комбінації антибіотиків при пневмонії

Як правило, комбінувати антибіотики при лікуванні хворих звичайної пневмонією не слід, так як взаємодія між антибіотиками йде на різних рівнях, що сприяє збільшенню їх токсичної дії і селекції резистентних мікробів. Етіотропна монотерапія пневмонії набагато ефективніше і економічно вигідніше.

Показаннями до комбінації антибіотиків є:

тяжкий перебіг пневмонії (особливо вторинної), яке вимагає негайного лікування без встановлення етіологічного діагнозу;|

підозра на змішану інфекцію (частіше Гр - аероби та анаероби);|

інфекція на тлі різкого пригнічення імунітету (наприклад, рак, лімфогранулематоз, використання цитостатиків);|

небезпека швидкого розвитку резистентності при призначенні одного антибіотика;|

пневмонія спричинена комбінацією мікробів, яка не входить в межі спектру дії жодного з наявних у розпорядженні антибіотиків.)|

Раціональною є комбінація АБ, переважна Гр+ та Гр - флору (наприклад, пеніциліни + аміноглікозиди або цефалоспорини + аміноглікозиди). Комбінація бактерицидних (вбивають бактерій - пеніцилін, цефалоспорини) і бактеріостатичних антибіотиків (пригнічують ріст і розмноження бактерій - тетрацикліни) нераціональна, так як бактеріостатичний антибіотик гальмує розмноження мікробів і тим самим порушує дію бактерицидних антибіотиків, які ефективно діють на

розмножуються мікроби. Комбінація» бензилпеніциліну з ко-тримаксозолом (бісептол) також недоцільна, оскільки при цьому знижується ефективність дії пеніциліну.

АБ призначають внутрішньо або парентерально залежно від тяжкості пневмонії і виду патогена. Більша частина хворих з легкою і среднетяжелою пневмонією можуть лікуватися оральними антибіотиками, але лікар повинен знати спектр їх дії, фармакокінетику та побічні ефекти.

### 7.3. Фармакодинаміка та фармакокінетика антибактеріальних препаратів

Концентрації антибіотиків в сироватці крові і рідинах організму людини повинні співвідноситися з двома основними підходами. Перший з них полягає в фармакокінетичною оцінці препаратів.

Побудова фармакокінетичних і фармакодинамічних моделей ефективності АБ спирається на вивчення 2-х параметрів:

- МІК;
- концентрація, що запобігає мутації.

Концентрація, що запобігає мутації - найнижча концентрація антибактеріальних препаратів, яка здатна запобігти відбір будь-яких мутують мікроорганізмів в дуже великому иноклиуме. Зазвичай концентрація, запобігає мутації, в 4-10 разів перевищує рівень МІК для цього мікроорганізму.

Для характеристики фармакокінетики АБ використовують такі параметри:

- максимальна концентрація препарату в крові ( $C_{max}$ );



- площа під фармакокінетичною кривою «концентрація - час» (AUC - area under curve);

- час, протягом якого концентрація антибактеріальних препаратів перевищує величину МІК для певного збудника ( $T > \text{МІК}$ ).

Найбільш важливі параметри фармакокінетики АБ:

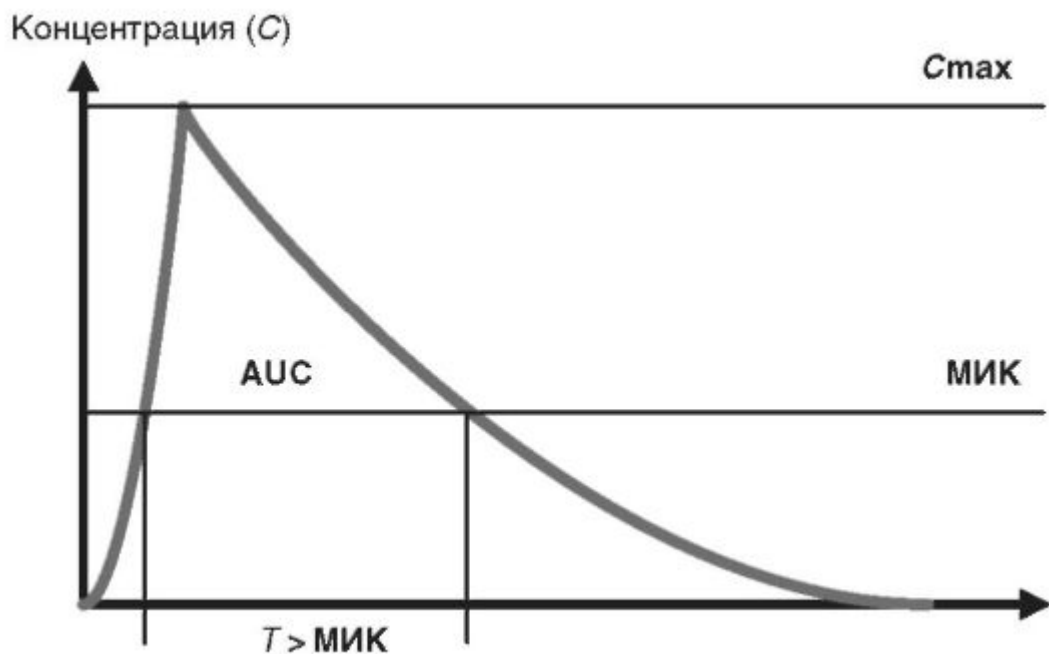
- вираженість бактерицидної/бактеріостатичної ефекту антибактеріальних препаратів *in vitro* або *in vivo*;

- частота ерадикації збудника;

- ступінь клінічної ефективності (частота одужання пацієнта);

- позитивна динаміка симптомів і т.д.

На фармакокінетику АБ впливають їх фізико-хімічні властивості, шляхи введення, ступінь зв'язку з білками, метаболізм та екскреція. Фізико-хімічні властивості АБ часто бувають визначальними для фармакокінетики.



Зв'язування АБ з білками не обмежується сироваткою крові, воно відбувається також в інтерстиціальній рідині, в запальному ексудаті і в

цитоплазмі клітин (зв'язування з білками субклітинних структур, хроматином лейкоцитів та іншими клітинними компонентами).

Ступінь іонізації антибіотика так само має велике значення для фармакокінетики. Неионизированные з'єднання (наприклад, макроліди) краще проникають через ліпідні мембрани, в той час як для хорошого надходження в тканини і накопичення сполук з високим ступенем іонізації (аміноглікозиди і  $\beta$ -лактамі антибіотики) потрібне кисле середовище.

Таким чином, визначаючи рівні препаратів в організмі, можна встановити характер всмоктування, розподілу, проникнення у тканини, метаболічної деградації і екскреції антибіотиків. При другому підході використовуються рівні концентрацій антибіотиків у крові для модифікації дозування антибіотиків з метою досягнення максимальної терапевтичної ефективності та усунення

#### Антибактеріальні засоби: механізми дії (Harrison)

Препарат	Мишень	Механизм действия	Основные механизмы устойчивости
Бета-лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины)	Клеточная стенка	Подавление образования пептидных мостиков (транспептидирования) в клеточной стенке	1. Инактивация $\beta$ -лактамазами. 2. Изменение мишени (утрата сродства к препаратам пенициллинсвязывающими белками). 3. Снижение проницаемости наружной мембраны грамотрицательных бактерий (изменение поринов)
Ванкомицин	Клеточная	Подавление	Изменение мишени

	стенка	образования связей между субъединицами пептидогликанов	(замещение концевых аминокислотного остатка в боковом пептиде субъединиц пептидогликанов)
Бацитрацин	Клеточная стенка	Нарушение синтеза пептидогликанов (подавление кругооборота липидных переносчиков субъединиц пептидогликанов)	Не установлены
Макролиды (эритромицин)	Синтез белков	Связывание с 50S-субъединицами рибосом	1. Изменение мишени (метилирование рРНК). 2. Инактивация. 3. Снижение проницаемости бактериальных клеток
Линкозамиды (клиндамицин)	Синтез белков	Связывание с 50S-субъединицами рибосом	Изменение мишени (метилирование рРНК)
Хлорамфеникол	Синтез белков	Связывание с 50S-субъединицами рибосом	Инактивация хлорамфеникол-ацетилтрансферазой
Тетрациклины	Синтез белков	Связывание с 30S-субъединицами рибосом	1. Уменьшение накопления в бактериальной клетке (активное выведение). 2. Изменение мишени
Аминогликозиды (гентамицин)	Синтез белков	Связывание с 30S-субъединицами рибосом	Инактивация ферментами, модифицирующими аминогликозиды
Мупиноцин	Синтез белков	Подавление	Изменение мишени

		активности изолейцил-тРНК- синтетазы	(мутация или приобретение нового гена, обуславливающие нечувствительность фермента)
Сульфаниламиды и триметоприм	Метаболизм	Конкурентное подавление активности ферментов, катализирующих две стадии синтеза фолиевой кислоты	Обычно изменение мишени (мутации, обуславливающие нечувствительность дигидрофолатредукта зы при устойчивости к триметоприму или дигидроптероатсинта зы при устойчивости к сульфаниламидам)
Рифампицин	Синтез ДНК	Подавление активности РНК- полимеразы	Изменение мишени (мутация гена РНК- полимеразы)
Метронидазол	Синтез ДНК	Образование неустойчивых активных соединений в анаэробной цепи переноса электронов с последующим повреждением ДНК	Не установлены
Фторхинолоны (ципрофлоксацин)	Синтез ДНК	Подавление активности А- субъединицы ДНК-гиразы	1. Изменение мишени (мутация гена ДНК- гиразы).  2. Уменьшение накопления в бактериальной клетке (активное выведение)
Новобиоцин	Синтез ДНК	Подавление активности В- субъединицы ДНК-гиразы	Не установлены
Полимиксины (полимиксин В)	Наружная и цитоплазматиче ская мембраны	Повышение проницаемости мембран	Не установлены

Грамицидин	Наружная и цитоплазматическая мембраны	Образование каналов в мембранах	Не установлены
------------	--	---------------------------------	----------------

В останні роки розроблені методи оцінки адекватності терапії та вибору режиму дозування препаратів на підставі моделювання параметрів фармакокінетики/фармакодинаміки АБ [24,26]. Застосування подібних методик дозволяє збільшити ефективність лікування, знизити терміни перебування в стаціонарі, зменшити смертність хворих з важкими неспецифічними інфекціями.

З урахуванням даних моделювання фармакодинаміки виділяють основні групи АБП:

1. Препарати вибору для емпіричного (при невідомому збуднику) призначення цефтріаксон, лінкоміцин, еритроміцин, ципрофлоксацин.

2. Препарати вибору для терапії при відомому (при встановленому культуральному дослідженні) збудника ванкоміцин, цефепім, тієнам, меронем, рифампіцин, цефтріаксон, лінкоміцин.

3. Препарати, застосування яких в стаціонарі небажано, так як ці кошти мають недостатньо високими показниками ефективності: коамоксицилін, ампіцилін, доксициклін, гентаміцин, оксацилін, цефоперазон, цефтазидим, амікацин.

Оптимізація фармакодинаміки антибактеріальних препаратів (режими дозування) [33]

Дуже серйозною проблемою на сьогодні є лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до одному або декільком АБ. Найбільш підходящим способом боротьби з такими інфекціями є оптимізація застосування АБ. Як правило, для емпіричної терапії найбільш тяжких

випадках застосовуються препарати широкого спектру, що зберігають активність проти більшості полірезистентних збудників

Ідеальною стратегією при виборі режиму дозування антибіотиків є підхід, що дозволяє домогтися експозиції, необхідної для знищення певних фармакокінетичних параметрів щодо мінімально переважної концентрації (МПК): час перевищення МПК ( $T > \text{МПК}$ ), відношення площі під фармакокінетичною кривою (ППК) до МПК (ППК/МПК), відношення максимальних концентрацій антибіотика  $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ . Для АБ, що характеризуються концентраційно залежним ефектом (аміноглікозиди і фторхінолони), найбільш точний прогноз їх ефективності може бути отриманий при аналізі таких фармакокінетичних показників, як ППК/МПК і  $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ . Доведено, що максимальна антимікробна ефективність спостерігається проти грамнегативних бактерій при досягненні значень ППК/МПК 80-125 або  $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$  в межах 8-10.

Протимікробна активність  $\beta$ -лактамів (пеніцилінів і цефалоспоринів), концентраційно незалежна і визначається насамперед часом, протягом якого концентрація препарату в крові перевищує МПК ( $T > \text{МПК}$ ).

Встановлено, що пролонгована інфузія ( $\sim 3$  год) дозволяє домогтися поліпшення фармакодинамічних параметрів карбопенемов.

#### Фармакокінетика напівсинтетичних пеніцилінів [34]

Препарати цієї групи діють бактерицидно. Пеніциліни володіють низьким рівнем токсичності, що дозволяє використовувати широкий діапазон дозувань. Слід відзначити високу алергогенність пеніцилінів і наявність перехресної алергії між ними.

Напівсинтетичні пеніциліни по спектру дії відповідає бензилпеніциліну, проте поступається йому за активністю відносно більшості

мікроорганізмів. Ізоксазолилпенициллины активні щодо грампозитивних коків, чутливих і стійких до бензилпеніциліну.

Основною особливістю фармакокінетики числі пеніциліназостійких пеніцилінів (як і інших представників пенициллинових антибіотиків) є їх швидке виведення з організму хворого (період напіввиведення-0,5-1 ч, тим не менш більш повільне, ніж у бензилпеніциліну), що обумовлює необхідність їх частого введення, особливо при тяжкому перебігу захворювання (кожні 4-6 год). Препарати добре всмоктуються при парентеральному введенні, виявляються в ефективних концентраціях в тканинах печінки, нирок, легенів, в ексудатах порожнин, кісткової і м'язової тканинах та ін. Пік концентрації в крові антибіотиків при парентеральному введенні (внутрішньовенному та внутрішньом'язовому) перевищує спостережуваний при їх пероральному застосуванні (у 3-4 рази). У новонароджених та недоношених дітей рівні концентрацій изоксазолилов в крові істотно вище виявляються у дорослих хворих. Так, пік концентрації оксациліну після внутрішньом'язового введення в дозі 250 мг становить 14-15 мкг/мл, у новонароджених після внутрішньом'язового введення 20 мг/кг на добу досягає 45-50 мкг/мл. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) изоксазолилов у дорослих в залежності від способу введення коливається в межах 0,5-1 год, у новонароджених - 1,5-1,8 ч. Виводяться изоксазолиловые пеніциліни з організму хворого переважно нирками.

#### Фармакокінетика цефалоспоринів III і IV покоління [35,36,37,38]

Цефалоспорини мають широкий спектр антимікробної дії, бактерицидний механізм дії, низький рівень токсичності. Крім того, вони неактивні щодо ентерококів. В залежності від спектру антимікробної активності розрізняють цефалоспорини першого, другого, третього і четвертого поколінь. Кожне наступне покоління відрізняється від

попереднього більш широким спектром антимікробної дії і більшою стійкістю до  $\beta$ -лактамаз. Крім того, цефалоспорины прийнято розділяти на пероральні і парентеральні. Виділяють також препарати з переважною активності: наприклад, цефалоспорины з антисинегнойной активністю.

Препарати третього покоління мають особливо високу активність щодо бактерій з сем. Enterobacteriaceae, включаючи госпітальні множенноустойчивые штами. Стосовно  $\Gamma^+$  коків, особливо стафілококів, їх активність дещо нижче, ніж у цефалоспоринів першого - другого поколінь. Перевагами цефалоспоринів третього покоління є активність щодо деяких типових госпітальних патогенів і велика стійкість до дії бета-лактамаз, недоліком - незначна антистафілококовий активність. Четверте покоління характеризуються більш широким спектром антибактеріальної активності, ніж цефалоспорины третього покоління. Високоактивні щодо більшості  $P^-$  бактерій, у тому числі продукують  $\beta$ -лактамази. Цефалоспорины четвертого покоління стабільні по відношенню до дії різних  $\beta$ -лактамаз. Дуже важливим є виявлення фармакокінетики цефалоспоринів останніх поколінь.

Цефалоспорины добре всмоктуються при внутрішньом'язовому введенні [26]. Більшість цефалоспоринів погано всмоктується з травного тракту. Однак частина препаратів абсорбується досить добре і тому може вводиться перорально. Біодоступність останніх - від 40-95%. Вони накопичуються в крові у бактерицидних концентраціях, що і забезпечує необхідний фармакотерапевтичний ефект. Концентрація в тканинах і рідинах становить від 30 до 70%, всередину клітини препарати не проникають. У крові цефалоспорины частково зв'язуються з білками плазми.

Проникність через фізіологічні бар'єри і через гематоенцефалічний бар'єр має наступні особливості:

- препарати I покоління - не проникають;
- II покоління - помірно при запаленні;



- III-IV покоління - добре проникають при запаленні (за винятком цефоперазону)

Трансплацентарний перехід становить від 20 до 40%. Препарати цефалоспоринів не метаболізуються в організмі, за винятком цефотаксиму, який перетворюється в активний метаболіт дезацетилцефотаксим. Більшість цефалоспоринових антибіотиків виводяться нирками (фільтрація і секрецією), окремі препарати переважно з жовчю в кишечник (цефоперазон, цефтріаксон). Період напіввиведення-1-2 години, за винятком цефтибутена, цефиксима (4 год), цефтріаксону (8 годин). Цефалоспорини характеризуються доброю переносимістю. Найбільш частими небажаними явищами при застосуванні цефалоспоринів є алергічні реакції (2-3%), і хоча їх частота суттєво менше порівняно з пеніцилінами. Необхідно пам'ятати, що приблизно у 10% хворих з гіперчутливістю на пеніциліни можливий розвиток перехресної реакції до цефалоспоринів. З інших небажаних реакцій слід зазначити місцеву болючість при внутрішньом'язовому введенні цефалоспоринів. Можливо введення з лідокаїном для зменшення хворобливості. При внутрішньовенному введенні рідко спостерігається розвиток флебітів (менше 1%), для зменшення ризику їх розвитку необхідно повільне введення протягом 2-4 хв. Реакції з боку шлунково-кишкового тракту спостерігаються рідко (близько 2%), частіше при застосуванні пероральних препаратів. Парентеральні цефалоспорини, екскретуюючися з жовчю (цефоперазон, цефтріаксон), більшою мірою викликають діарею.

Цефпиром і цефепім погано всмоктуються з шлунково-кишкового тракту і тому застосовуються тільки парентерально - внутрішньовенно або внутрішньом'язово. При внутрішньом'язовому введенні обидва препарати характеризуються високою біодоступністю [26,27]. При внутрішньовенному введенні в крові швидко досягаються високі концентрації, які потім знижуються біекспоненціально з періодом полураспределения близько 0,3 годин. Період напіввиведення цефепіма і цефпирома не залежить від дози і

тривалості застосування і становить близько 2 годин. Антибіотики виявляються в крові в терапевтичних концентраціях протягом 12 годин, що є обґрунтуванням для їхнього застосування 2 рази на добу. Через 12 годин після в/в введення в дозі 1 і 2 р сироваткові концентрації цефпирому становлять 1 і 2,5 мг/л, що вище значень МПК для більшості чутливих грамнегативних і грампозитивних бактерій, за винятком *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* і *Enterococcus spp.* [13,14,16]. Цефепім і цефпиром володіють схожими фармакокінетичними параметрами (табл. 4). Обидва препарату в незначній мірі метаболізують в організмі і в незміненому вигляді виводяться з сечею. Нирковий кліренс становить 80-70% від загального кліренсу.

Цефепім і цефпиром незначною мірою зв'язуються з білками плазми та добре проникає у рідини і тканини організму, причому концентрації препаратів у тканинах легенів, шкірі і м'яких тканинах, асцитичної рідини перевищують МПК основних збудників цих інфекцій. Цефпиром і цефепім характеризуються хорошою переносимістю навіть при лікуванні важких хворих.

Таким чином, оптимальним режимом введення цефалоспоринів є той, який дозволяє як можна довше підтримувати концентрацію антибіотика у вогнищі інфекції вище МПК для відповідного мікроорганізму; у випадку з утрудненого дифузійного переносу досягти цього вдається створенням високих пікових концентрацій антибіотика в крові («заброс» антибіотика в інфекційний вогнище) [28].

#### Фармакокінетика аміноглікозидних антибіотиків

Фармакокінетичні властивості - вони погано всмоктуються при прийомі всередину і місцевого застосування (не більше 2% від прийнятої дози). Застосовуються при системних інфекціях тільки парентерально,

внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) цієї групи антибіотиків становить 1,5 - 3 ч. Добре розподіляються в тканинах та рідинах організму хворого; виводяться нирками шляхом клубочкової фільтрації. При порушенні видільної функції нирок накопичуються в організмі хворого з подовженням періоду напіввиведення [29,30].

Фармакокінетика гентаміцину та інших аміноглікозидів є дозозависимою [31]. Збільшення введеної дози препаратів супроводжується пропорційним зростанням їх рівня в крові. Для аміноглікозидів характерною є варіабельність фармакокінетичних показників.

При введенні однакової дози потенційно токсичні рівні в крові (10 - 14 мкг/мл) для природних аміноглікозидів можуть бути виявлені в середньому у 10% хворих, концентрації нижче необхідних для адекватної терапії (2-3 мкг/мл), особливо при виділенні помірно чутливих збудників (МПК 1-2 мкг/мл), виявляються у 25% хворих і більше.

В умовах кількісного визначення антибіотикочувствительности (з встановленням значення МПК) можливий прогноз ефективності обраного режиму гентамицинотерапії. Він проводиться шляхом встановлення оптимального співвідношення між відомим значенням  $S_{max}$  (8 мкг/мл при стандартній дозі антибіотика) та МПК для виділеного збудника (2 мкг/мл). Величина цього співвідношення, що забезпечує швидкий бактерицидний ефект, повинна бути не менше 4 ( $S_{max} / \text{МПК}$ ). При виділенні збудників зі значенням МПК 3,2 - 6,4 мкг/мл це співвідношення становить  $8/3,2 - 2,5$  або  $8/6,4 - 1,2$ , т. е. в цих умовах лікування може бути неефективним.

Гентаміцин практично не зв'язується білками сироватки крові (0 - 25%). Зв'язування гентаміцину та інших аміноглікозидів, з білками зростає при зниженні концентрації двовалентних іонів (кальцію і магнію). Гентаміцин добре розподіляється в тканинах і рідинах хворого. Концентрація препарату у плевральній, синовіальній, перикардіальній, асцитичній рідині становить

близько 50% від виявленої у сироватці крові; в перитонеальному ексудаті при бактеріальному перитоніті - 70% від рівня в крові. Концентрація гентаміцину у бронхіальному секреті становить лише 25 - 40% від досягається в крові, однак рівень препарату знижується повільно.

Гентаміцин, як і інші аміноглікозиди, накопичується в тканинах нирок (переважно в кірковому шарі) у кількостях, які складають 40% загального вмісту в тканинах і рідинах організму. Концентрація антибіотика в кірковому шарі може в 100 і більше разів перевищувати обнаруживаемую у сироватці крові; в мозковій речовині та сосочках нирок концентрації менше, ніж в корі, препарат виявляється в тканинах нирок протягом 25 - 30 днів після останньої ін'єкції. З інших особливостей фармакокінетики гентаміцину слід відзначити його проникнення в порожнину внутрішнього вуха. Екскретується з організму шляхом клубочкової фільтрації в активній формі. Нирковий кліренс антибіотика становить 60 мл/хв. Протягом перших двох днів виділяється 40% введеної дози, протягом наступних днів - 85%, що може свідчити про наявність внепочечних механізмів екскреції.

#### Побічні ефекти антибіотиків

Виділяють 3 основні групи побічних реакцій при прийомі АБ:

1. Алергічні реакції являють собою найбільш часте прояв побічної дії антибіотиків. Ці реакції спостерігаються при застосуванні практично всіх АБ. Однак найбільш часто вони виникають при застосуванні АБ пеніцилінової групи. Проявляється це не тільки в висипки і свербінні, але і в набряклості, здатної перейти в набряк Квінке з летальним результатом.

2. Токсичні реакції характерні для багатьох груп АБ, аміноглікозиди (стрептоміцин, неоміцин, мономіцин) володіють відносно високою токсичністю, такі антибіотики, як хлорамфенікол, групи ванкоміцину - ристоміцина і деякі інші проявляють токсичну дію на окремі органи, наприклад, зір, слух і т.п., макроліди виявляють гепатоксическое дію.

3. Ускладнення, пов'язані зі специфічним антимікробну дію АБ, відбуваються в результаті порушення рівноважних екосистем організму людини, з цим пов'язано в першу чергу поява дисбактеріозів та порушення вітамінного балансу організму, виникнення вторинних інфекцій, спричинених резистентними до антибіотиків формами збудників захворювань.

В цілях зменшення великої кількості серйозних побічних реакцій, що викликаються антибіотичними речовинами, необхідно суворо дотримуватися виправдали себе основні принципи раціонального застосування антибіотиків, а також своєчасно замінювати препарати, що володіють токсичною дією, менш токсичними. В основі раціональної та безпечної антибіотикотерапії лежить всебічний облік властивостей антибіотичних речовин, що застосовуються на практиці, особливостей мікроорганізму, що викликає захворювання, і організму хворого.

Основний шлях попередження побічної дії АБ пов'язаний з практичним застосуванням раціональної антибіотикотерапії, яка визначається трьома основними факторами:

1. вибір препарату з урахуванням його фармакологічних властивостей і спектра дії;
2. виділенням, ідентифікацією та визначенням чутливості бактеріальної флори до антибіотика;
3. виявленням або попередженням підвищеної чутливості хворих до обраного антибіотика.

В ході тривалого антибіотиколечення хворих пневмонією нерідко відзначаються пригнічення імунітету, розвивається дисбактеріоз і суперінфекція - порушення нормального складу мікрофлори рота і кишечника (наприклад, після курсу тетрациклінів) з подальшою інвазією

інших бактерій та грибів, що призводять до хвороби порожнини рота і діареї. Після скасування АБ часто активується умовно-патогенна мікрофлора.

При лікуванні пневмонії у вагітних виключаються ліки, що діють токсично на плід. АБ вибору: пеніцилін та цефалоспорини. Небезпечно застосування тетрациклінів (викликають гепатотоксична дія і порушують розвиток скелета плода), аміноглікозидів (виявляють ототоксичну дію на плід), левоміцетину, ко-тримаксозола (із-за високої токсичності).

При лікуванні пневмонії у літніх людей необхідно враховувати поліморбидність (наявність 5-6 супутніх захворювань), зниження функції нирок (через них переважно виділяються антибіотики) і можливостей реабілітації. Тому лікування пневмонії у них повинно бути гранично простим. Одночасно з АБ (з урахуванням побічних явищ) дається мінімум ліків (1-2). При супутніх захворюваннях печінки не показані тетрацикліни (через гепатотоксичність), при нирковій недостатності - аміноглікозиди.

Збудниками пневмонії у літніх часто є Гр - мікрофлора, стійка до впливу ряду антибіотиків, тому їм частіше призначають бета-лактамазостабільні цефалоспорини, амоксилав (або уназін), фторхінолони або макроліди (краще рокситромицин по 150 мг 2 рази на день). При тяжкому перебігу пневмонії (особливо на тлі ХОЗЛ, алкоголізму та імунодефіциту) цим хворим вводять парентерально АБ широкого спектру дії. Традиційні пеніциліни і ампіцилін у літніх не можуть розглядатися в якості АБ вибору.

З метою профілактики пневмонії хворим на ГРЗ не слід призначати антибіотики, так як при цьому у них різко знижується локальна імунна захист дихальних шляхів. Крім того, антибіотики на віруси не діють, а присутність антибіотика в організмі (особливо в недостатніх концентраціях) нерідко стимулює розвиток стійких мікробів.

## 8. Протикашльова терапія [45]

Кашель - симптом, що приносить фізичний і психологічний дискомфорт, порушує сон і істотно знижує якість життя пацієнта. Кашель - це рефлекторний акт, який виникає у відповідь на подразнення верхніх дихальних шляхів, бронхів. Афферентна частина рефлекторної дуги кашльового рефлексу представлена специфічними рецепторами слизової гортані і бронхів. Центр кашльового рефлексу розташований в довгастому мозку, а еферентна частина становить дихальні м'язи. Кашель є захисним механізмом, який сприяє видаленню з дихальних шляхів надлишкового секрету бронхіальних залоз, а також сторонніх тел. В деяких випадках кашель буває не продуктивним або не виконує захисних функцій, але виснажує хворого, порушуючи його відпочинок і сон. У таких випадках використовуються протикашльові засоби, які зменшують інтенсивність і частоту кашлю.

Частий хронічний виснажливий кашель може призводити до підвищення внутрішньогрудного тиску, емфізemi легенів, формування легеневого серця. Лікування при кашлі слід починати з моменту втрати його фізіологічної доцільності. Мало - або непродуктивний кашель необхідно усувати за допомогою лікарських засобів одночасно з терапією, спрямованої на основне захворювання, що дозволяє досягти помітного поліпшення самопочуття пацієнта та перебігу захворювання.

### 8.1. Класифікація протикашльових засобів:

1. Протикашльові засоби центрального механізму дії (пригнічують центральні ланки кашльового рефлексу, локалізовані в довгастому мозку).

1.1. Наркотичні аналгетики - кодеїну фосфат (тільки в комплексних препаратах кодтерпін та ін).

1.2. Ненаркотичні протикашльові засоби - глауцина гідрохлорид (глаувент), окселадина цитрат (пакселадин, тусупрекс).

2. Кошти периферичного типу дії - либексин, левопронт (леводропропиозин).

8.2. Фармакодинаміка та фармакокінетика протикашльових засобів [39,42,43,44]

Кодеїну фосфат безпосередньо пригнічує кашльовий центр, також має анальгезивну, антидиарейну дію, що обумовлена стимуляцією рецепторів у різних відділах ЦНС і периферичних тканинах. Окселадина цитрат пригнічує кашльовий центр, робить деякий стимулюючий вплив на функцію зовнішнього дихання. Кодеїну фосфат швидко всмоктується, зв'язок з білками плазми незначний, піддається біотрансформації в печінці, 10 % - шляхом деметилування, перетворення в морфін. Період напіввиведення 2,5-4 ч. Препарат екскретується нирками: 5-15 % у вигляді кодеїну і 10 % у вигляді морфіну і його метаболітів. Анальгезуючий і властива протикашльова ефекти розвиваються через 30-60 хв після ентерального введення, блокада кашльового рефлексу триває 4-6 ч.

Глауцина гідрохлорид - алкалоїд з рослини мачок жовтий, пригнічує кашльовий центр, полегшує дихання, знімає симптоми задухи. Препарат володіє незначною  $\alpha$ -адреноблокуючим ефектом і може знижувати артеріальний тиск. Либексин - протикашльову, спазмолітичну, протизапальну, місцево-анестезуючий засіб. Препарат блокує периферичні ланки кашльового рефлексу. Глауцина гідрохлорид добре всмоктується в травному тракті. Біотрансформація відзначена в печінці. Екстретирується нирками у вигляді метаболітів і в незміненому вигляді.

Левопронт - протикашльовий засіб з переважним периферичним дією, знижує чутливість рецепторів дихальних шляхів.



Відхаркувальні засоби рефлекторного типу дії (корінь алтея і ін) подразнюють рецептори шлунка, рефлекторно збільшують секрецію бронхіальних залоз, підвищують активність миготливого епітелію, посилюють скорочення м'язів бронхів, розріджує мокротиння, проявляють протимікробну дію.

Препарати алтея і подорожника відзначено також обволікаючу властивість, у термопсису - стимуляція дихального центру, у солодки - репаративний ефект.

Ферментні препарати трипсину, розриваючи пептидні зв'язки, які порушують структуру білків, розплавляють некротичні тканини, секрет, нитки фібрину. Дезоксирибонуклеаза змінює фізико-хімічні властивості мукополісахаридів, в результаті чого зменшуються в'язкість і еластичність мокротиння. Ацетилцистеїн розщеплює дисульфідні зв'язки між мукопротеиновими комплексами слизу, знижує в'язкість і еластичність бронхіального секрету і синтез глікопротеїнів в епітелії бронхів. Препарат також має антиоксидантну, кардіопротекторну, дезінтоксикаційну (при отруєнні парацетамолом) властивостями.

Бромгексин і амброксол також змінюють фізико-хімічні властивості мокротиння. Відхаркувальну дію у амброксолу (метаболіту бромгексину) виражено сильніше, ніж у бромгексину. Їх відносять до мукорегуляторам, так як ці препарати збільшують вміст сурфактанту в легенях внаслідок блокування розпаду і посилення синтезу і секреції сурфактанту в альвеолярних пневмоцитах II типу. Вони збільшують мукоциліарний транспорт (опосередковано внаслідок підвищення вмісту сурфактанту), секрецію глікопротеїнів, відновлюють вміст серозного і слизового компонентів мокротиння.

Окселадина цитрат добре всмоктується, максимальна концентрація в крові визначається через 4-6 год, після чого висока концентрація

підтримується на протязі 4 ч. Відзначено також хороше всмоктування либексина і левопронта, мукалтину, сухого екстракту термопсису, корінь алтеї в мікстурі, натрію гідрокарбонату, калію йодиду та комбінованих лікарських засобів. Застосування кристалічного трипсину, дезоксирибонуклеази пульмонології передбачає тільки їх місцеву дію в інгаляціях.

Ацетилцистеїн при прийомі всередину добре абсорбується, однак біодоступність низька - не більше 10 % (при першому проходженні через печінку препарат дезацетилюється з утворенням цистеїну) [41]. Максимальна концентрація в крові досягається через 1-3 ч. Зв'язування з білками плазми становить близько 50 %. Препарат проникає через плацентарний бар'єр. Виводиться в основному нирками у вигляді неактивних метаболітів (неорганічні сульфати, диацетилцистеїн), незначна частина екскретується в незміненому вигляді кишечником.

Карбоцистеїн швидко всмоктується при прийомі всередину, активно метаболізується при першому проходженні через печінку. Максимальна концентрація в крові відмічається через 2 год після перорального прийому. Період напіввиведення близько 2 ч. В крові, печінки концентрація визначається до 24 год з моменту введення, тобто більше, ніж в інших органах і тканинах. Виводиться препарат з сечею, переважно в незміненому вигляді.

Амброксол [40] достатньо повно всмоктується при будь-яких шляхах введення (всередину, інгаляційно, парентерально). У печінці піддається біотрансформації, утворюючи дибромантраниловою кислоту і глюкуронові кон'югати. У вигляді розчинних метаболітів на 90 % екскретується сечею в незміненому вигляді виводиться лише 5 %. Період напіввиведення збільшується при нирковій недостатності.

Бромгексин протягом 30 хв після прийому всередину практично повністю (99 %) всмоктується. Біодоступність становить 80 % внаслідок ефекту «першого проходження» через печінку. У плазмі зв'язується з білками. Проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, накопичується у жировій тканині, печінці, нирках, менше в серці і м'язовій тканині. У печінці піддається деметилюванню і окислення. Частина утворюються метаболітів зберігає активність (один із метаболітів - амброксол). Період напіввиведення - 1 год, однак кінцевий період напіввиведення може спостерігатися через 1,5 год. Внаслідок повільної зворотної дифузії з тканин екстретирується нирками. При тяжкій нирковій недостатності кліренс бромгексину знижується. При тривалому застосуванні препарат кумулює.

#### Побічні дії:

У кодеїну фосфату відзначені звикання, лікарська залежність, пригнічення дихання, гіпотензія, атонія кишечника і сечового міхура, брадикардія, аритмія, алергічні реакції. При введенні глауцина гідрохлориду можливо виникнення гіпотензії. Либексин може викликати оніміння, сухість слизової оболонки порожнини рота і горла. У левопронта відзначені печія, підвищена стомлюваність, запаморочення, сонливість, запаморочення, головний біль, тахікардія.

Всі рослинні протикашльові засоби, натрію гідрокарбонат, калію йодид можуть викликати диспепсичні розлади і алергічні реакції; після застосування калію йодиду можливі прояви йодизму.

При використанні кристалічного трипсину і дезоксирибонуклеази для інгаляції можливі алергічні реакції, місцевоподразнюючу дію, тому після інгаляції необхідно полоскати ротову порожнину. Після застосування ацетилцистеїну іноді відзначають печію, нудоту, блювоту, діарею, головний біль, стоматит, шум у вухах, алергічні реакції, артеріальну гіпотензію,

бронхоспазм (у осіб з гіперактивністю бронхів), шкірний висип і свербіж, тахікардію.

Карбоцистеїн може викликати гастралгію, нудоту, шлунково-кишкові порушення, алергічні реакції.

Побічні явища бромгексину - шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, диспепсія, загострення виразкової хвороби), підвищення активності амінотрансфераз, алергічні шкірні реакції, висипання, невротичний набряк.

Амброксол іноді викликає болі в животі, нудоту, запор, алергічні реакції (шкірні висипання, задуха, набряк обличчя, лихоманку). Вкрай рідко відзначають сухість у роті і дихальних шляхах, гіперсаливацію, збільшення носової секреції, дизурию.

Слід зазначити, що протикашльові препарати часто застосовують у поєднанні з відхаркувальними в тому випадку, якщо частий кашель погіршує стан хворих. При призначенні зазначених препаратів слід брати до уваги можливість розвитку побічних ефектів і диференційовано підходити до їх призначення в залежності від етапів змагання.

#### Протикашльові засоби центральної дії (наркотичні)

1. Метилморфин (кодеїн): Каффетин, Кодипронт, Кодтерпін, Неокодион, Паракодамол, Солпадеїн. Виражено зменшує збудливість кашльового центру. Одночасно пригнічує дихальний центр, що веде до зменшення вентиляції. Може викликати сонливість, запори. При тривалому прийнятті здатні викликати звикання і лікарську залежність. Протипоказано в період вагітності та дітям до 2 років. Не рекомендується поєднувати з алкоголем, снодійними, анальгетиками, психотропними.

2. Декстрометорфан: Акодин, Атусин, Робитуссин, Колдрекс-найт, Гриппекс, Колдран, Мукодекс, Туссин плюс. Здатність пригнічувати

дихальний центр, викликати заповори, зміщення значно менше, ніж у кодеїну. Протипоказано в період вагітності та дітям до 2 років. Не можна поєднувати з алкоголем, снодійними, аналгетиками, психотропними (виражене пригнічення ЦНС, дихання), амідароном (підвищується токсичність).

#### Протикашльові засоби центральної дії (ненаркотичні)

1. Глауцина гідрохлорид: Глаувент, Бронхолитин. Пригнічує кашльовий центр, але не впливає на дихальний центр і моторику кишечника, не викликає звикання і пристрасті. Надає гіпотензивну та спазмолітичну дію. При застосуванні можливо зниження артеріального тиску, запаморочення. Може застосовуватися перед сном для профілактики нічного кашлю. Призначається потім їжі. Не рекомендується особам із зниженим АТ.

2. Окселадин: Тусупрекс, Пакселадин. Синтетичне протикашльовий засіб, що вибірково діє на кашльовий центр. При застосуванні рідкісних лікувальних можливі нудота, блювання, сонливість.

3. Бутамірату цитрат: Синекод, Дигідрогеноцитратпісля. Протикашльовий засіб, що вибірково діє на кашльовий центр. Має помірно виражену відхаркувальну та протизапальну дію, зменшує опір дихальних шляхів, покращує показники функції зовнішнього дихання. Приймають перед їдою. У рідкісних випадках при застосуванні можливі нудота, діарея, запаморочення. Не рекомендується на першому плані триместрі вагітності, у період лактації. Дітям старше 3 років можна призначати сироп, старше 12 років - таблетки.

#### Протикашльові засоби периферичної дії (ненаркотичні)

Преноксдіазин: Либексин, Глибексин . Синтетичний властива протикашльова препарат комбінованої дії. Незначно гальмує кашльовий

центр, не пригнічуючи дихання. Надає місцевоанестезуючу, пряму спазмолітичну дію, знижує збудливість периферичних рецепторів, перешкоджає перспективного розвитку бронхоспазму. Таблетки слід ковтати не розжовуючи (у протилежному випадку можливе оніміння, нечутливість слизової порожнини rta). При вагітності слід призначати з особливою обережністю.

## 9. Відхаркувальні засоби

Відхаркувальні засоби - препарати, які призначаються при вологому кашлі при запалення легенів. Вологий кашель може бути з слизистогнойной, гнійної мокротою на фоні задишки.

### 9.1. Класифікація відхаркувальних засобів

#### 1. Секретомоторные відхаркувальні засоби (регидранты).

1.1. Відхаркувальні засоби рефлекторної дії - екстракт трави мишатніка візаві, корінь алтеї, мукалтин.

1.2. Відхаркувальні засоби резорбтивної типу дій, натрію гідрокарбонат, калію йодид.

#### 2. Муколітики (відхаркувальні засоби прямої дії).

2.1. Протеолітичні ферменти - трипсину кристалічний, дезоксирибонуклеаза.

2.2. Синтетичні муколітики - N-ацетилцистеїн (АЦЦ), карбоцистеїн (мукопронт).

2.3. Стимулятори синтезу сурфактанту - бромгексин (преноксдиазин), амброксол (лазолван).

2.4. Замінники сурфактанту - альвеофакт, сукрим.

## 9.2. Фармакодинаміка та фармакокінетика відхаркувальних засобів

### Відхаркувальні засоби рефлекторної дії

1. Терпингідрат: Колдрекс. Стимулює рецептори шлунка, підвищує ефективність кашльового рефлексу.

### Відхаркувальні засоби рефлекторної дії рослинного походження

1. Трава термопсису - стимулює рецептори шлунка, підвищує ефективність кашльового рефлексу. Стимулює блювотний і дихальний центри.

2. Гвайфенезин: Туссин, Колдрекс, Колдрекс-крім того, Бросолін, Бронхотуссин. Стимулює рецептори шлунка, підвищує ефективність кашльового рефлексу, покращує коливань війок миготливого епітелію бронхів. Знижує в'язкість мокротиння, полегшує його відходження. Не слід приймати особам з захворюваннями шлунка.

3. Корінь солодки: Грудний еліксир, Збір грудний, Екстракт солодкового кореня сухий, густий. Має відхаркувальну, протизапальну, антиалергічну дію, підвищує неспецифічну резистентність організму.

4. Корінь алтея: Мукалтин; Екстракт алтейного кореня сухий; сироп алтейний; Збір грудний № 1, 2, 3; Суха мікстура від кашлю для дітей. Має відхаркувальну, протизапальну дію. Зменшує в'язкість мокротиння та полегшує його відходження.

### Ефірні масла, лікарських рослин

1. Лист евкаліпта: Пектуссін, Эваменол, Эвкабал. Мають відхаркувальну, протизапальну, слабку антисептичну дію. Зменшують в'язкість мокротиння і полегшують його відходження.

2. Трава чебрецю: Бронхикум, Екстракт рідкий, Пертусин.

3. Пагони багна болотного: Ледин

4. Корінь оману: Пектосол

5. Інші рослини - Трава материнки, Трава фіалки, Лист шавлії, листя м'яти перцевої, Нирки соснові.

Відхаркувальні засоби резорбтивного (прямої) дії

1. Натрію йодид. Виділяються бронхами, збільшують бронхіальну секрецію, розріджують бронхіальний секрет.

2. Калію йодид.

3. Натрію гідрокарбонат.

10. Імунотропні препарати

10.1. Класифікація і механізм дії імунотропних препаратів

На сьогодні існують різні класифікації імунотропних препаратів, які розподіляють [45,46]:

1. за характером впливу на імунну систему;

2. за походженням і хімічним складом;

3. за механізмом дії.

Класифікація імунотропних препаратів за характером впливу на імунну систему (Хайтов Р.М., Б.В. Пінєгін, 2000)

1. імуномодулятори;

2. імунокоректори;

3. імуностимулятори;

4. імунодепресанти.



Класифікація імунотропних препаратів за походженням і хімічним складом (Т.П. Маркова):

№ п/п	Группы	Препараты
<b>I</b>	<b>Препараты бактериального происхождения</b>	
	Лизаты микроорганизмов	бронхо-мунал, ИРС-19, имудон, солкоурувак, Флонивин-БС, сальмозан, продигиозан, пирогенал
	Синтетические препараты	ликопид
<b>II</b>	<b>Препараты растительного происхождения</b>	элеутерококк, китайский лимонник, жень-шень, боярышник, левзея, эхинацея, иммунал
<b>III</b>	<b>Мед и продукты пчеловодства</b>	Прополис, маточное молочко
<b>IV</b>	<b>Гормоны, цитокины и медиаторы</b>	
<b>1</b>	<b>Препараты тимуса</b>	
	Природного происхождения	тактивин, тималин;
	Синтетические препараты	тимоген, имунофан
<b>2</b>	<b>Препараты костного мозга</b>	
	Природного происхождения	миелопид
	Синтетические препараты	серамил
<b>3</b>	<b>Интерфероны</b>	
	Природного происхождения	интерферон лейкоцитарный, лейкинферон
	Рекомбинантные препараты	реальдерон, лаферон, реаферон, интрон А, виферон
<b>4</b>	<b>Индукторы интерферона</b>	
	Природного происхождения	рогасин, мегасин, кагоцел, ридостин, ларифан
	Синтетические препараты	циклоферон, амиксин, полудан, полигуацил
<b>5</b>	<b>Интерлейкины</b>	беталейкин, ронколейкин
<b>6</b>	<b>Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы</b>	лейкомакс, граноцит, нейпоген, лейкоцитарный трансфер-фактор
<b>7</b>	<b>Факторы некроза опухоли</b>	пентоксифилин, трентал
<b>V</b>	<b>Препараты полиэтиленпиперазина</b>	полиоксидоний
<b>VI</b>	<b>Препараты нуклеиновых кислот</b>	

<b>№ п/п</b>	<b>Группы</b>	<b>Препараты</b>
	Природного происхождения	нуклеинат натрия, зимозан, нуклеинат, деринат
	Синтетические препараты	метилурацил, пентоксил
<b>VII</b>	<b>Сульфонопиримидиновые производные</b>	диуцифон
<b>VIII</b>	<b>Производные имидазола</b>	левамизол
<b>IX</b>	<b>Производные аминоталгидразида</b>	галавит
<b>X</b>	<b>Иммуноглобулины</b>	иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин для в/в введения (био-вен, моноглобин), октогамм, цитотект, интраглобин
	Специфические иммуноглобулины	против токсоплазмы, цитомегаловируса, вирусов герпеса 1-6 типов, уреоплазмы, микоплазмы, гепатита В
<b>XI</b>	<b>Моноклональные антитела</b>	Ат против IgE (omalizumab, ксолар), Ат к TNF- $\alpha$ (infliximab римекейд), Ат к рецептору В-лф (мабтера), Ат к фактору роста сосудов (герцептин)
<b>XII</b>	<b>Иммунодепрессанты</b>	циклоспорин, антилимфоцитарный глобулин, тимодепрессин

## 10.2. Імуномодулятори

Імуномодулятори - це лікарські засоби, які імунотропної активністю, які в терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи (ефективну імунну захист) або внаслідок безпосереднього впливу препарату на функціональну активність клітин імунної захисту, або в результаті змін взаємодії імунокомпетентних клітин або їх продуктів.

Рівні дії імуномодуляторів:

- вплив на процеси проліферації та диференціювання клітин-попередників;

- вплив на транспорт клітин з первинних до вторинних лімфоїдних органів, з лімфоїдних органів у кров та з крові у тканини;

- вплив на процеси розпізнавання агента та його презентації, на процеси активації та клональної селекції;

- вплив на функціональну активність імунокомпетентних клітин, на продукцію і секрецію ними цитокінів;

- вплив на експресію рецепторів, у тому числі і цитокінових, і на шляху передачі сигналів від рецептора до ядра клітин, на транскрипційні фактори.

Класифікація імуномодуляторів за походженням (Хайтов Р.М., Б.В. Пінегін, 2003)

Група	Подгрупа	Название	Состав
Микробные	Естественные	Рибомунил	Рибосомы бактерий
		Бронхомунал	Лизаты бактерий
		Имудон	Лизаты бактерий
		ИРС-19	Лизаты бактерий
	Полусинтетические	Ликопид	Глюкозаминилмурамил дипептид
Тимические	Естественные	Тактивин	Пептиды из тимуса крупного рогатого скота
		Тималин	То же
		Тимостимулин	Экстракт из тимуса крупного рогатого скота
	Синтетические	Тимоген	Глютимил-триптофан
		Бестим	$\gamma$ - глютимин-триптофан
		Имунофан	Арг-асп-лиз-вал-тир-арг
Костно-мозговые	Естественные	Миелопид	Комплекс из 5-ти пептидов
	Синтетические	Серамил	Лей-вал-цис-тир-про-гли
Цитокины	Естественные	Лейкинферон	Комплекс естественных цитокинов
		Суперлимф	
	Рекомбинантные	Ронколейкин	Интерлейкин-2
		Беталейкин	Интерлейкин-1в
		Лейкомакс	Колониестимулирующий

Группа	Подгруппа	Название	Состав
		Нейпоген	фактор
Нуклеиновые кислоты	Естественные	Натрия нуклеинат	Смесь неклуеновых кислот из дрожжей
		Деринат	ДНК из малок осетровых рыб
	Синтетические	Полудан	Комплекс полиадениловой и полиуредиловой кислот
Растительные		Иммунал	Сок эхинацеи пурпурной
Химически чистые	Низкомолекулярные	Левамизол	Фенилимидотиазол
		Диуцифон	Диаминодифенилсульфон с метилурацилом
		Галавит	Производные фталгидрозида
		Гепон	Олигопептид из 14 аминокислот
		Глутоксим	Бис-(г L-глутамил)- L-цистеин-бис-глицин динатриевая кислота
		Аллоферон	Олигопептид из 13 аминок-т
	Высокомолекулярные	Полиоксидоний	Производное полиэтиленпиперазина

Механізми дії імуномодуляторів:

- Мікробні: основна мішень дії - фагоцити (посилення фагоцитозу, внутрішньоклітинного киллинга бактерій, індукція прозапальних цитокінів).
- Тимические: основна мішень - Т-лімфоцити (підвищення функціональної активності Т-клітин, стимуляція диференціювання попередників Т-клітин).
- Цитокіни: плейотропна дія: підвищення активності фагоцитів, стимуляція лейкопоеза, стимуляція диференціювання попередників, експресія рецепторів до ІЛ-2 та ін.

- Нуклеїнові кислоти: стимуляція проліферації Т - і В-ліфоцитів, процесів регенерації і репарації; виражене інтерфероніндуцируюче дію.

- Хімічиски чисті: володіють плейотропним дією

Основні принципи застосування імуномодуляторів:

1. призначають у комплексній терапії;
2. раннє призначення імуномодуляторів - з першого дня застосування етіотропного препарату;
3. для імуномодуляторів, діючих на фагоцитарну ланку імунітету, підставою для призначення є клінічна картина;
4. можна застосовувати у вигляді монотерапії при проведенні імунореабілітаційних заходів, у тому числі при неповному видужанні після перенесеного інфекційного захворювання;
5. наявність пониження якого-небудь параметра імунітету, виявленого при иммунодиагностическом дослідженні у практично здорової людини, не обов'язково є підставою для призначення йому імуномодельючої терапії.

### 10.3. Імунокоректори

Засоби і дії, які мають иммуотропной активністю, які нормалізують конкретне порушене тієї чи іншої ланки імунної системи (Т-, В - клітинної ланки, фагоцитозу, системи комплементу), зменшують надмірно підвищені показники або підвищують знижені. Таким чином, імунокоректори - це імуномодулятори «точкового» дії, які мають виключно ізольоване вплив на конкретну функцію імунокомпетентних клітин. Тому, критеріями для

призначення імунокоригуючих препаратів завжди повинні бути імунологічними - наявність порушень у відповідних ланках імунітету.

#### Класифікація імунокоректорів (G.W. Hadden)

<b>Влияющие преимущественно на:</b>			
<b>клеточное звено (NK-клетки, Т-киллеры)</b>	<b>гуморальное звено (В-лимфоциты, Ig)</b>	<b>макрофагально-моноцитарное звено</b>	<b>интерфероновый статус</b>
Галавит Иммуномакс Тималин Имунофан Глутоксим	Иммуноглобулины Интерфероны и их индукторы Бактериальные иммунопрепараты (рибомунил, бронхомунал) Галавит	Иммуномакс Галавит Полиоксидоний Нуклеинат Деринат Глутоксим Ликопид	Препараты интерферона (лаферон, виферон, лаферобион, др.) Индукторы интерферона (амиксин, лавомакс, циклоферон, кагоцел, протекфлазид) Галавит Ликопид

Фагоцити виступають мішенями для препаратів бактеріального походження. При цьому, посилення синтезу макрофагів призводить до посилення синтезу практично всіх цитокінів, у результаті чого відбувається посилення функціональної активності факторів як клітинного, так і гуморального імунітету. Така зміна в імунній системі відбувається від периферії до центру.

Основними мішенями для препаратів тимического походження виступаю Т-лімфоцити. При цьому активується проліферація та диференціювання Т-клітин шляхом посилення продукції ІІ-2, і впливають на синтез TNF- $\alpha$ , яким притаманне плейотропна дія на різні компоненти імунної

системи, що викликає зміни їх функціональної активності. Така зміна в імунній системі відбувається від центру до периферії.

Мієлопід здатний діяти в обох напрямках.

Основні принципи імунокорекції:

1. У гострий період захворювання застосовуються препарати замісної терапії: готові фактори імунної системи - цитокіни, імуноглобуліни, інтерферони, глютоксим.

2. Застосування імунотропних препаратів (індуктори інтерферону, тимические препарати, імуномодулятори) показано в період затухаючого загострення або ремісії захворювання.

#### 10.4. Імуностимулятори

В клінічних проявах туберкульозу домінують порушення клітинної ланки імунітету, тому найчастіше призначають клітинні імуностимулятори - це засоби, які підсилюють імунну відповідь (лікарські препарати, харчові добавки, ад'юванти і інші різні агенти біологічної або хімічної природи, що стимулюють імунні процеси).

Зазвичай необхідність стимулювання імунної відповіді виникає при розвитку імунної недостатності, яка супроводжується пригніченням функціональної активності ефекторних клітин імунної захисту.

Класифікація імуностимуляторів (Воробйов О.О.)

Група		Подгрупа	
І	Бактериального происхождения	1	Вакцины (BCG, CP)
		2	Микробные липополисахариды грамотрицательных бактерий (продигиозан, пирогенал)
		3	Низкомолекулярные иммунокорректоры

<b>II</b>	<b>Животного происхождения</b>	<b>1</b>	Препараты тимуса, костного мозга (тималин, тактивин, тимоген, вилозен, миелопид и др.)
		<b>2</b>	Интерфероны ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )
		<b>3</b>	Интерлейкины
<b>III</b>	<b>Растительного происхождения</b>	<b>1</b>	Дрожжевые липополисахариды (зимозан, декстрины, глюканы)
<b>IV</b>	<b>Синтетические</b>	<b>1</b>	Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота, диуцифон)
		<b>2</b>	Производные имидазола (левамизол, дибазол)
		<b>3</b>	Микроэлементы (соединения меди, цинка и др.)
<b>V</b>	<b>Регуляторные пептиды</b> (тафцин, доларгин)		
<b>VI</b>	<b>Другие иммуноактивные медицинские препараты</b> (витамины, адаптогены)		

Стимуляція імунної відповіді може бути:

1. активна (специфічна, неспецифічна);
2. пасивна (специфічна, неспецифічна).

Активна стимуляція імунної відповіді заснована на впливі призначених препаратів на ту чи іншу ланку імунної системи, пасивна (або замісна імунотерапія) - на введення готових клітинних або гуморальних факторів імунного захисту (специфічних імуноглобулінів, інтерферонів, інтерлейкінів). Специфічна стимуляція імунної відповіді спрямована на підвищення імунітету до антигенів конкретних збудників, а неспецифічна - на той же ефект через стимуляцію загальної реактивності імунної системи за допомогою неспецифічних медичних препаратів.

Активна специфічна стимуляція імунної відповіді реалізується шляхом введення вакцин та анатоксинів, а неспецифічна - шляхом використання ад'ювантів (протитуберкульозної вакцини та ін), і певних природних речовин (пірогенал, продигіозона та ін) і синтезованих сполук.



Специфічна пасивна стимуляція імунної відповіді реалізується шляхом застосування специфічних антитіл (в тому числі моноклональних) і плазми, а неспецифічна -  $\gamma$ -глобуліну, лимфоконцентрата, трансплантація кісткового мозку, аlogenних препаратів [67].

### 10.5. Імунодепресанти

Імунодепресанти - засоби, що пригнічують імунну відповідь (лікарські препарати, які мають иммуотропністю або неспецифічним впливом, а також різні агенти біологічної або хімічної природи, які пригнічують імунні процеси).

Основна мета призначення імунодепресантів - це затримка процесів проліферації, диференціювання та активації лімфоцитів при небажаному або надмірному імунній відповіді. Імуносупресивну їх дія проявляється у пригніченні проліферації Т - і В-лімфоцитів, гальмуванням синтезу антитіл і цитокінів. Класичними представниками цієї групи є цитостатики (азатиоприн, метотриксан, вінкрисин і ін). Основний недолік цих препаратів - це відсутність ізольованої дії, в результаті чого пошкоджуються найбільш чутливі клітини кісткового мозку і тонкого кишечника.

До антибактеріальних препаратів з імуносупресивний дією відносяться сиролімум (рапамицин) і дактіноміцин.

До протизапальним препаратом, що володіють імуносупресивний дією, відносяться глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон) і нестероїдні протизапальні. Дія цих препаратів засновано на значному обмеженні таких проявів запалення, як набряк, міграцію гранулоцитів та моноцитів у вогнище запалення, і одночасно призводить до зниження протиінфекційного імунітету.

Класифікація імунодепресантів (Воробйов О.О.)

Група		Подгрупа	
I	Глюкокортикоїди (преднизолон, дексаметазон)		
II	Цитостатики	1	Антиметаболиты: 1. Антагонисты пурина; 2. Антагонисты пиримидина; 3. Антагонисты аминокислот; 4. Антагонисты фолиевой кислоты.
		2	Алкилирующие вещества
		3	Антибиотики
		4	Алкалоиды
		5	Ферменты и ингибиторы ферментов

Імуносупресивну дію глюкокортикоїдів виявляється також у тому, що вони:

1. пригнічують функціональну активність клітин запалення, знижуючи антибактеріальну активність фагоцитів;

2. виступають фізіологічними регуляторами імунної відповіді на різних його стадіях: реїркуляції лімфоцитів, адгезії клітин до ендотелію, активації лімфоцитів на антигенпрезентуючих клітин, секреції цитокінів та експресії цитокінових рецепторів;

3. пригнічують продукцію медіаторів запалення.

Імуносупресивна дія цитостатиків реалізується такими механізмами, як:

1. інгібіція синтезу простагландинів (при гострому запаленні);

2. попередження проникнення і активації прозапальних лейкоцитів (при хронічному запаленні).

Імуносупресивний дією володіють також антитіла проти лімфоцитів, що проявляється в ізольованому пригніченні клітинної імунної відповіді (гіперчутливість уповільненого типу) при збереженні антитілоутворення.

11. Фармацевтична опіка при застосуванні лікарських засобів при пневмоніях [47,48]

«Фармацевтична опіка» - відповідальність провізора і фармацевта перед конкретним пацієнтом за результат фармакотерапії. Фармацевтична опіка передбачає провізора спільно з лікарем в активну діяльність по забезпеченню здоров'я і запобігання захворюваності населення. На провізора очолюється обов'язок забезпечити хворого не тільки якісними лікарськими засобами і виробами медичного призначення, але і сприяти їх раціональному застосуванню. За даними ВООЗ, близько 10% госпіталізацій пов'язано з неправильним призначенням ліків. Іноді, на жаль, неправильне призначення і застосування лікарських препаратів може стати причиною важких, іноді летальних ускладнень. Безпечне і ефективне застосування ліків багато в чому залежить від скоординованої діяльності лікаря та провізора. В світлі концепції відповідального самолікування роль провізора зростає.

Фармацевтична опіка включає наступні рекомендації і консультації для пацієнта:

1. Вибір оптимальної лікарської форми та шляху введення ЛП;
2. Правила використання різноманітних лікарських форм;
3. Особливості індивідуального дозування;
4. Особливості взаємодії даного лікарського препарату з іншими препаратами;

5. Особливості взаємодії даного лікарського препарату з їжею, нікотинном, алкоголем;
6. Про час доби, оптимальному для прийому даного препарату;
7. Про можливість несприятливого впливу ліків на функції органів і систем людини;
8. Про умови зберігання.

Фармацевтична опіка при застосуванні протикашльових препаратів

Протикашльові препарати не призначають при підвищеній бронхіальній секреції, рясному відділенні мокротиння.

Протикашльові препарати, що містять кодеїн, декстрометорфан, бутамірат, не рекомендується застосовувати дітям до 2-х років, в період вагітності і лактації.

Протикашльові препарати, що містять кодеїн, декстрометорфан, бутамірат, при прийомі великих доз або вживанні протягом тривалого часу можуть призводити до пригнічення ЦНС та дихання.

Препарати, що містять окселадин, бутамірат і особливо декстрометорфан, можуть викликати млявість, сонливість, запаморочення. Ці препарати не рекомендується застосовувати водіям та особам інших професій, які потребують підвищеної уваги.

Препарати, що містять окселадин, бутамірат, декстрометорфан і особливо кодеїн, не слід поєднувати з алкоголем з-за високого ризику пригнічення ЦНС та дихання.

При прийомі великих доз препарати, які містять бутамірат, можуть викликати блювоту, діарею, зниження артеріального тиску, а в особливо важких випадках - виражене пригнічення ЦНС.

Препарати, що містять глауцина гідрохлорид, при застосуванні у дітей можуть приводити до зниження артеріального тиску.

Таблетки либексина слід ковтати не розжовуючи, інакше можливо оніміння, втрата чутливості слизової рота і глотки.

При прийомі либексина може спостерігатися сухість у роті та глотці. Прийом либексина не рекомендується особам з низьким артеріальним тиском.

Фармацевтична опіка при застосуванні відхаркувальних препаратів

Відхаркувальні не можна поєднувати з препаратами, що гальмують кашльовий рефлекс (кодеїн, тусупрекс, глауцин і т.д.) і з гистамінолітиками, сгущаючими мокротиння (димедрол, піпольфен та ін).

При прийомі відхаркувальних не слід призначати препарати, зневоднюючі організм хворого (сечогінні, проносні тощо).

Відхаркувальні препарати рефлекторної дії (термопсис, терпингідрат, істод, алтей, лікорін) при перевищенні дози можуть викликати блювоту, протипоказані при захворюваннях шлунка (гастрит, виразкова хвороба).

Відхаркувальні препарати слід запивати великою лужним питтям. Рекомендується випивати додатково до фізіологічної норми 1,5-2 л рідини для компенсації фізіологічних втрат.

Не рекомендується призначати відхаркувальні лежачим хворим.

Клінічний ефект відхаркувальних засобів, як правило, відзначається не раніше 6-7 дня лікування.

У перші 2-3 дні прийому відхаркувальних препаратів кашель і виділення мокротиння можуть посилитися: ці явища свідчать про ефективність препарату (а не навпаки).

При передозуванні або тривалому прийомі препаратів, що містять йодиди (калію йодид, натрію йодид) можливо виникнення йодизму: риніт, кропив'янка, набряк Квінке; можливі явища гіпертиреозу - тахікардія, тремор, підвищена збудливість, безсоння, діарея (у осіб старше 40 років).

Препарати, що містять йодиди (калію йодид, натрію йодид), протипоказані при вагітності, гострих запальних процесах, захворюваннях щитовидної залози.

При наявності гострого запального процесу переважні відхаркувальні препарати рослинного походження.

Рослинні відвари та настої (солодка, корінь алтея, мати-й-мачуха, аніс, фенхель, чебрець) роблять не тільки відхаркувальну дію, але і сприяють регенерації пошкодженої слизової бронхів за рахунок містяться мікроелементів, вітамінів та біогенних стимуляторів.

#### Фармацевтична опіка при застосуванні муколітичних препаратів

Бромгексин і амброксол можуть підвищувати активність трансаміназ печінки. Бромгексин і амброксол несумісні з лужними розчинами, з препаратами, що містять кодеїн, з холінолітиками. Бромгексин не призначають дітям до 3 років

Амброксол збільшує проникнення антибіотиків у бронхіальний секрет і слизову оболонку бронхів. Амброксол протипоказаний у першому триместрі вагітності.

Лікування ацетилцистеїном слід починати з невеликих доз (100-200 мг), так як ефект великих доз буває непередбачуваним і може призводити до вираженої гіперсекреції. Ацетилцистеїн може викликати легеневі кровотечі, порушувати функцію печінки і нирок, у хворих на бронхіальну астму - провокувати бронхоспазм. Ацетилцистеїн протипоказаний у першому триместрі вагітності, в подальшому застосовується тільки за суворими показаннями під контролем лікаря.

При пероральному прийомі ацетилцистеїну антибіотики слід приймати через дві години після його прийому.

Карбоцистеїн не рекомендується призначати особам з ерозивно-виразковими ураженнями шлунково-кишкового тракту.

Месна категорично протипоказана у всіх ситуаціях, що ускладнюють відхаркування (бронхоспазм, хворий ослаблений і ін), оскільки при цьому рідка мокрота стікає вниз і викликає обтурацію (закупорку) дрібних бронхів з розвитком ателектазів і дихальної недостатності.

При прийомі месны в інгаляціях можливі кашель і бронхоспазм.

Аміноглікозидні антибіотики значно знижують активність месны.

## Литература

1. Замотаев И. П. Острые пневмонии // Болезни органов дыхания. // Под. ред. Н.Г. Палеева. – М.: Медицина, 1989 – Т. 2. С. 17–102.
2. Крылов А. А., Шацкая Е. Г. Анализ летальных исходов и пути улучшения диагностики и лечения острых пневмоний. // Клин. мед. – 1995. – № 2. – С. 26–9.
3. Variffi F, Sanduzzi A, Ponticiella A. Epidemiology of lower respiratory tract infections. J of Chemoth 1995;7(4):263–76.
4. Синопальников, А. И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: рук. для врачей / А. И. Синопальников, Р. С. Козлов. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. 352 с.
5. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead [et al.] // European Respiratory Journal. 2005. Vol. 26. P. 1138–1180.
6. Пульмонология / под ред. Н. Буна [и др.]; пер. с англ. под ред. С. И. Овчаренко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. 144 с.
7. Гучев, И. А. Современные руководства по ведению внебольничной пневмонии у взрослых: путь к единому стандарту / И. А. Гучев, А. И. Синопальников // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Т. 10, № 4. С. 305–321.
8. Дворецкий Л. И. Пневмонии. Диагностика, лечение, геронтологические аспекты. // Рус. мед. журнал. – 1996. – Т. 4. – № 11. С. 684–94.
9. Ноников В. Е., Зубков М. Н., Гутицидзе Е. Н. Этиология острой пневмонии у лиц пожилого и старческого возраста. // Тер.архив. – 1990. – № 3. – С. 30–4.
10. Пневмония / Информационный бюллетень ВОЗ. 2009. № 331. – 3 с.
11. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5, № 3. С. 198–224.



12. Tan, T. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* / T. Tan [et al.] // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110, № 1. P. 1–6.
13. Lee, G. E. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications / G. E. Lee [et al.] // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126, № 2. P. 204–213.
14. Mandell, L. A. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults / L. A. Mandell [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. 2007. Vol. 44. P. s27–s72.
15. Чучалин А. Г. Пневмония: актуальная проблема современной медицины. // *Materia Medica*. –1995. – № 4 (8). – С. 5–10.
16. Sheld WM, Mandell GL. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. *Rev Inf. Dis.* 1991;13(Suppl.9):743–51.
17. Гогин Е. Е., Тихомиров Е. С. Острые пневмонии. // *Диагностика и лечение внутренних болезней*. / Под ред. Е.В. Гембицкого. – М.: Медицина, 1991. – Т. 2. – С. 30–90.
18. Покровский В. И., Прозоровский С. В., Малеев В. В. и др. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. – М.: Медицина, 1995. – 272 С.
19. Вишнякова Л. А, Путов Н. В. Этиология острых пневмоний. // *Тер. архив*. – 1990. – № 3. – С. 15–18.
20. Mokshagundam SL, Minocha A. Etiopathogenesis and management of pneumonia. *Compr ther* 1995;21(8):413–20.
21. Fernandez, E. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community-Acquired Pneumonia Impact Study / E. Fernandez // *BMC Geriatrics*. 2010. Vol. 10, № 1. P. 1–21.
22. Gupta, S. K. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia / S. K. Gupta, G. A. Sarosi // *The Medical Clinics of North America*. 2001. Vol. 85, № 6. P. 1349–1365.

23. Halm, E. A. Management of community-acquired pneumonia / E. A. Halm, A. S. Tierstein // *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347, № 25. P. 2039–2045.
24. Навашин С.П., Навашин П.С. Фармакокинетические показатели антибиотиков и их значение при разработке схем антибактериальной терапии, прогнозе эффективности // *Антибиотики и химиотерапия*. – 1993, Т.38, №10-11, С.26-34.
25. Навашин С.М. Современное состояние науки об антибиотиках и перспективы её развития // *Антибиотики и химиотерапия*. – 1992, Т.32, №9, С.38-43.
26. Яковлев С.В. Современное значение цефалоспоринов в стационаре. // *Рос.Мед.Журн., Антибиотики*. – 2005, Т.13, №10, С.25-29.
27. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Цефпиром - антибиотик группы цефалоспоринов четвертого поколения. // *Антибиотики и химиотерапия*. – 1996, Т.41, №1, С.27 – 37.
28. Камнев Ю.В. Новые режимы введения цефалоспоринов и аминогликозидов: связь фармакодинамики и фармакокинетики // *Антибиотики и химиотерапия*. – 1992, Т.37, №2, С.44-49.
29. Навашин С.М., Фомина И.П., Сазыкин Ю.О. Антибиотики группы аминогликозидов. М.: Медицина, 1977, С.5-29, 94-103.
30. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982, С.214-227, 248-270.
31. Фомина И.П. Современные аминогликозиды: значение в инфекционной патологии. Особенности действия. // *РМЖ, Антибиотики*. – 1997, Т 5, № 21, с.47-56.
32. Заплишный В.Н., Губанова Н.Я. Доценко С.П., Заводнов В.С. Избранные лекции по курсу химической экологии: (учебное пособие). - Краснодар, 2009. – 152 с.

33. Яковлев В.С. Оптимизация фармакодинамики антимикробных средств: стратегия режима дозирования меропенема. // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005, Т.7, №2, С.54-56.
34. Навашин. С.М., Навашин П.С. Полусинтетические пенициллины: значение в современной антибиотикотерапии инфекций. // Антибиотики и химиотерапия. – 1993, Т.38, №12, С. 21-26.
35. Яковлев С.В. Клиническая фармакология цефалоспоринов IV поколения. // Рос.Мед.Журн., Антибиотики. Инфекция. – 1998, Т6, № 22, с.
36. Rybak M. The pharmacokinetic profile of a new generation of parenteral cephalosporin. // Am. J. Med. – 1996, Vol. 100 (Suppl. 6A), P.39-44/
37. Van der Auwera P, Santella PJ. Pharmacokinetics of cefepime: a review. // J. Antimicrob. Chemother. – 1993, Vol. 32 (Suppl. B), P.103-116/
38. Craig WA. The pharmacokinetics of ceftazidime: rationale for a twelve-hour dosing regimen. // Scand. J. Infect. Dis. – 1993, Vol. 91, P. 33-40/
39. Игнатъева Е.П., Макарова О.В., Поникав В.Е. Современные отхаркивающие средства. В мире лекарств, N 1, 1998, с. 10-13.
40. Bianchi M. et al. Ambroxol inhibits interleucine 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cell. Agents and Actions, vol. 31, 3/4.
41. Ziment I. Acetylcysteine: a drug with an interesting past and a future. Respiration, 1986, 50 suppl 1; 20-30/
42. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике. // РМЖ, 2004, т.12, №1.
43. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. // М.: Алтус, 1999. – 70 с.
44. Замотаев И.П. Клиническая фармакология противокашлевых средств и тактика их применения. // Москва, 1983.

- 45.Вилковыский Ф. А., Верткин А. Л., Городецкий В. В., Силина Е. Г. Клиническая фармакология кашля // Международный медицинский журнал.- 1997.- № 3.- С. 41-45.
- 46.Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы [Текст ] / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – С. Пб.: Гиппократ, 1992. – 255 с.
- 47.Вінслейд Н. Е., Стренд Л. М., Пагслі Д. А. Практичні функції, необхідні для здійснення фармацевтичної опіки // Pharmacotherapy.- 1996.- № 16 (5).- Р. 889-898.
- 48.Мельников А. Фармацевт и самолечение // Аптечный рынок.- 1998.- № 2.- С. 36-37.