

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОГО
ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ»**

Виконав: здобувачка вищої освіти групи
226Ф КФм(1,6з)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Клінічна фармація

Крістіна ПЛАМІНСЬКА

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри клінічної фармакології та клінічної
фармації, к.мед.н., доцент Катерина ТКАЧЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри фармакології та фармакотерапії, д.фарм.н.,
професор Ярослава БУТКО

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Основною метою дослідження стала розробка клініко-фармацевтичних підходів до раціоналізації застосування лікарських засобів в умовах роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні для оптимізації роботи клінічного фармацевта.

Кваліфікаційна робота викладена на 72 сторінках комп'ютерного тексту, складається з вступу, 3-х розділів, висновків, списку використаних джерел, включає 10 таблиці, 5 рисунків, 1 схему, 57 джерел літератури та додатки.

Ключові слова: сепсис, септичний шок, новонароджений, антибактеріальні засоби, ефективність та безпека лікування

ANNOTATION

The main goal of the study was the development of clinical and pharmaceutical approaches to the rationalization of the use of medicines in the working conditions of the neonatal intensive care unit of the Mykolaiv Regional Children's Clinical Hospital to optimize the work of the clinical pharmacist.

The qualification work is presented on 72 pages of computer text, consists of an introduction, 3 chapters, conclusions, a list of sources used, includes 10 tables, 5 figures, 1 diagram, 57 sources of literature and appendices.

Key words: sepsis, septic shock, newborn, antibacterial agents, efficacy and safety treatment

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ У СВІТІ ТА УКРАЇНІ (огляд літератури).....	9
1.1. Особливості перебігу та клінічні прояви сепсису у новонароджених.....	9
1.2. Проблемні питання діагностики сепсису в новонароджених.....	20
1.3. Індивідуальне прогнозування і визначення тактики надання допомоги новонародженому.....	35
1.4. Основні концепції антибактеріальної терапії неонатального сепсису та гемодинамічна підтримка при септичному шоці.....	40
Висновки до розділу 1.....	54
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	57
РОЗДІЛ 3 ПІДХОДИ ДО РАЦІОНАЛЬНОГО ВИБОРУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ КНП «МИКОЛАЇВСЬКА ОБЛАСНА ДИТЯЧА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ» МОР м. МИКОЛАЇВ.....	58
3.1. Аналіз лікарських призначень в КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» МОР м. Миколаїв.....	58
3.2. Розробка підходів до раціонального застосування та шляхи корекції негативного впливу антибактеріальних засобів при сепсисі новонароджених.....	67
Висновки до розділу 3.....	70
ВИСНОВКИ.....	72
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	73
ДОДАТКИ.....	81

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБП	—	антибактеріальний препарат
АДЕ	—	побічні ефекти пов'язані із застосуванням антимікробних препаратів
АКН	—	низька абсолютна кількість нейтрофілів
АТ	—	артеріальний тиск
ВВС	—	врожені вади серця
ГКС	—	глюкокортикостероїди
ГА	—	гестаційний термін
ДР	—	дихальні рухи
ДІ	—	дворічний інтервал
ЗОЗ	—	заклад охорони здоров'я
IL-6, IL-6	—	інтерлейкін-6
IL-8, IL-8	—	інтерлейкін-8
IL-10, IL-10	—	інтерлейкін-10
КУО	—	колоніє утворюючі одиниці (мікроорганізмів)
ОГК	—	рентген органів грудної клітки
ПЛР	—	полімеразна ланцюгова реакція
ПР	—	побічні реакції
СБР, CRP, CrP	—	С-реактивний білок
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень
ANC	—	абсолютна кількість нейтрофілів
ALT	—	аланін-амінотрансфераза
AUC	—	площа під фармакокінетичною кривою
C _{max}	—	максимальна концентрація
C _{min}	—	мінімальна концентрація
CD-14	—	пресептин
CO ₂	—	двоокис вуглецю
DNI	—	дельта нейтрофільний індекс
DRESS	—	синдром медикаментозного висипання з еозинофілією та системними симптомами
CDC	—	центри з контролю та профілактики
EOS	—	сепсис з раннім початком
FiO ₂	—	фракція кисню, що видихається
GA	—	гестаційний термін
IgA	—	імуноглобулін А
I:T	—	співвідношення незрілих і загальних нейтрофілів

LLMIC	— країни з низьким рівнем доходу
LOS	— сепсис з пізнім початком
MPV	— середній об'єм тромбоцитів
MIC	— мінімальна інгібуюча концентрація
MDR	— бактерії, які резистентні до ≥ 3 класів антибіотиків
NK	— клітини-кілери
NLR	— нейтрофіли/лейкоцити
PaO ₂	— парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PLR	— тромбоцити/лімфоцити
PICU	— дитяча інтенсивна терапія
PCT	— прокальцитонін
PLR, NLR	— нейтрофіли/лейкоцити
Pro АДМ	— проадреномодулін
pH	— водневий показник
qSOFA (quick Sepsis Organ Failure Assessment)	— спрощена шкала оцінки органної недостатності при сепсисі
RDW	— ширина розподілу еритроцитів
SOFA, nSOFA (Sepsis Organ Failure Assessment)	— шкала оцінки органної недостатності при сепсисі
SAA	— сиворотковий амілоїд
TLR	— толл-подібний рецептор
T	— час
VIS	— вазоактивно-інотропний показник
WBC	— лейкоцити

ВСТУП

Актуальність теми. Актуальність надання ефективної медичної допомоги пацієнтам, що знаходяться в септичних станах з точки зору доказової медицини, актуальна та необхідна, особливо у воєнний час. Актуальність проблеми сепсису визначається його високою летальністю і непередбачуваністю виникнення [40]. Проблемою також є те, що відсутні єдині методи дослідження (діагностика), починаючи з II рівня надання медичної допомоги, схеми лікування з точки зору доказової медицини, а більшість наукових робіт присвячених цій темі, можливо розглядати лише в якості експертного заключення. Також однією з причин є проблема антибіотикорезистентності, через те, важливим є проведення мікробіологічного моніторингу, з метою виявлення мультирезистентних мікроорганізмів, та контроль споживання антимікробних препаратів в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ). Потрібна краща і точніша діагностика та заохочування інвестувати в дослідження та лікування сепсису. Вкрай необхідні більш інтегровані, інклюзивні та цілеспрямовані дослідження. Громадська освіта та підвищення обізнаності серед постачальників первинної медичної допомоги також мають вирішальне значення для покращення результатів сепсису [5].

Новонароджені складають групу, більш вразливу до сепсису. Знання факторів ризику та етіологічних агентів дозволяє краще підійти до новонародженого із сепсисом [11].

Мета і завдання дослідження. Підвищити ефективність лікування неонатального сепсису шляхом застосування антибактеріальних засобів в умовах роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» Миколаївської обласної ради.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Провести літературний огляд по проблемі інфекцій у новонароджених.
2. Проаналізувати фармацевтичний ринок України по проблемі застосування сучасних антибактеріальних засобів при неонатальному сепсисі.
3. Проаналізувати практику використання застосування антибактеріальних засобів в умовах роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» Миколаївської обласної ради.
4. Забезпечити інфекційний контроль та профілактику антибіотикорезистентності у новонароджених.
5. Розробити практичні рекомендації для лікарів щодо профілактики інфекцій у новонароджених.

Об'єкт дослідження: неонатальний сепсис та його фармакотерапія.

Предмет дослідження: своєчасна діагностика та початок лікування відповідно до міжнародних стандартів, корекція побічної дії, ефективність та безпека лікування.

Методи дослідження. Аналіз даних літератури та Інтернет-джерел: MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, Web of Science, Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, Scopus та Index Copernicus.

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи суттєво розширюють сучасні уявлення про перебіг сепсису у новонароджених. Оптимізовані підходи щодо вибору антибактеріальних засобів для покращення результатів терапії новонароджених з неонатальним сепсисом.

Елементи наукових досліджень. В роботі вперше проведено розробка рекомендацій для лікарів-анестезіологів щодо раціонального використання антимікробних засобів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» Миколаївської обласної ради з огляду на результати

мікробіологічних досліджень та наказів МОЗ.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати кваліфікаційної роботи були представлені та обговорювались на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (6-7 грудня 2023 р., м. Харків, НФаУ), що підтверджується публікацією тез доповідей (Додаток А).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 72 сторінці комп'ютерного тексту, складається з вступу, 3-х розділів, висновків, списку використаних джерел, ілюстрована 10 таблицями, 5 рисунками та 1 схемою. Бібліографічний покажчик включає 57 джерела, з яких 37 – іноземними мовами.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ У СВІТІ ТА УКРАЇНІ

(огляд літератури)

1.1. Особливості перебігу та клінічні прояви сепсису у новонароджених

В світі зареєстровано приблизно 1,3 мільйона випадків неонатального сепсису, причому смерть частіше трапляється у недоношених новонароджених і новонароджених з низькою вагою. Неонатальний сепсис є третьою основною причиною смертності новонароджених, що призводить до 203 000 смертей на рік [32]. Сепсис і септичний шок є головними глобальними проблемами охорони здоров'я [5, 40]. Сепсис є потенційно – смертельним захворюванням як у дорослих так і у дітей, та відповідно до статистичних даних летальність від сепсису за останні роки зростає. Останні опубліковані визначення педіатричного сепсису, тяжкого сепсису та септичного шоку у дітей базуються на Міжнародній консенсусній конференції з педіатричного сепсису 2005 року, де визначили критерії сепсису, а саме: гіпертермія ($>38,5^{\circ}\text{C}$) або гіпотермія ($<36^{\circ}\text{C}$); вікова тахікардія або брадикардія; тахіпное або потреба в ШВЛ; аномальна кількість лейкоцитів або $>10\%$ незрілих нейтрофілів. Педіатричні визначення залишаються, незважаючи на нові визначення та критерії для дорослих 2016 року (III Міжнародний консенсус по визначенню сепсису та септичного шоку Сепсис-3), де «сепсис» визначається як небезпечна для життя дисфункція органів спричинена нерегульованою реакцією організму на інфекцію, а «септичний шок» є наслідком сепсису з порушенням гемодинаміки та клітинною/метаболічною дисфункцією, пов'язаний з вищим ризиком смертності, на цьому консенсусі термін важкий сепсис виключений з вище прийнятої термінології сепсису [9].

Сепсис – це загрозлива для життя органна дисфункція, спричинена порушенням регуляції реакції організму на інфекцію [1, 39].

Згідно статті R. Gauer сепсис можна розділити на Грам (+) та Грам (-) (табл. 1.1) [36].

Таблиця 1.1

Класифікація сепсису [36]

Гр (+) екзотоксин (47%)	Гр (-) ендотоксин (62%)
Характеристика	
Білкова (кристалічна) речовина – фермент	Ліпополісахаридні комплекси
Нетривкий зв'язок з цитоплазмою	Тривкий зв'язок з цитоплазмою
Легка дифузія	Не дифундує
Висока токсичність	Помірна токсичність
Вибіркова дія	Загальна дія
Парентерально – антитоксин	Парентерально – антитіла, аглютиніни, опсоніни, лізини

Септичний шок – пов'язаний із сепсисом стан, який проявляється вищим ступенем вираженості циркуляторних, клітинних та метаболічних порушень, що потребують вазопресорної підтримки для досягнення значення середнього артеріального тиску (АТ) ≥ 65 мм рт. ст., а також збільшення рівня лактату в сироватці крові >2 ммоль/л після адекватної рідинної ресусцитації [1, 39, 40, 42]. Септичний шок у дітей попри наочні досягнення останніх років, лишається поширеним критичним станом, що нерідко закінчується летально [42]. Імовірність наростання летального наслідку визначається переважно розвитком полі органної недостатності або рефрактерних гемодинамічних порушень [42].

Сепсис, який виникає до 28 днів після народження, називається неонатальним сепсисом [8].

Неонатальний сепсис – це клінічний синдром із змінами гемодинаміки та іншими системними клінічними проявами, що є наслідком присутності патогенних мікроорганізмів (бактерій, вірусів або грибків) у звичайно стерильній рідині, такій як кров або спинномозкова рідина (ліквор) у перший місяць життя. Неонатальний сепсис є важливою причиною нейрокогнітивних ускладнень і неонатальної смертності [11, 41].

Неонатальний сепсис класифікують за часом виникнення на ранній і пізній [11, 41]. Загалом ранній неонатальний сепсис вважається, коли клінічний стан з'являється протягом перших 72 годин життя [11, 41]. Ранній неонатальний сепсис здебільшого має бактеріальну природу (у 84% випадків), у 12% – грибкову, а в 4% – вірусну і паразитарну [11, 41]. За даними Європейського центру контролю захворювань та профілактики, виникнення сепсису в новонароджених тісно пов'язане з масою тіла при народженні, гестаційним віком, а також із кольором шкіри [41]. Винятком є неонатальний сепсис, викликаний *Streptococcus agalactiae*, який, хоча має перинатальну етіологію, може виникнути протягом перших 7 днів життя.

Пізній неонатальний сепсис – це сепсис, який починається після 72 годин життя [11, 41]. Встановлено, що найтяжчий стан спостерігається в дітей з масою тіла 400-1500 г і гестаційним віком менше 30 тижнів [41].

Це розрізнення ґрунтується на різній етіології та патофізіології патогенів, які зазвичай виявляються до та після 72 годин [8].

Пізній неонатальний сепсис частіше зустрічається у немовлят з дуже низькою вагою при народженні з тривалою госпіталізацією у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) або у пізніх недоношених або доношених немовлят, які потребують тривалої госпіталізації. Частота принаймні одного першого позитивного посіву крові після 72 годин життя у недоношених новонароджених з дуже низькою вагою (вага при народженні ≤ 1500 г) коливається від 20% до 35% залежно від оцінюваної послуги [11].

Найважливішими факторами ризику пізнього неонатального сепсису є:

Недоношеність: у порівнянні з доношеними немовлятами недоношені немовлята мають нижчу продукцію прозапальних цитокінів, нижчу активацію природних клітин-кілерів (NK), знижений клітинно-опосередкований імунітет, знижений плацентарний перенос імуноглобулінів і нижчий рівень комплементу в сироватці крові.

Порушення природних бар'єрів: ураження та розриви шкіри та слизових оболонок можуть бути воротами для проникнення бактерій.

Довгострокові центральні катетери є входом для бактерій.

Інвазивні процедури:

інтубація трахеї: ризик сепсису зростає зі збільшенням кількості інтубацій новонародженого; випадкові екстубації, які потребують частоті реінтубації, є важливими причинами інфекції;

використання H₂-блокаторів: кислотність шлунка діє як бар'єр для розмноження та інвазії бактерій; використання H₂-блокаторів знижує захисний механізм і підвищує ризик бактеріальної інвазії;

тривале застосування емпіричної антибіотикотерапії: застосування емпіричної антибіотикотерапії раннього неонатального сепсису протягом більше п'яти днів збільшує частоту пізнього неонатального сепсису, особливо у відділеннях з обмеженим використанням грудного молока та надмірним призначенням цефалоспоринів третього покоління [11].

У 2016 році були проведені епідеміологічні дослідження, в яких автор С. Fleischmann зі співавторами хотіли показати реальну цифру поширеності сепсису, та дослідивши всі світові бази даних за 36-річний період, припустили, що глобальна оцінка захворюваності може становити 31,5 млн осіб для сепсису та 19,4 млн на рік, з потенційною летальністю в межах 5,3 млн випадків. Головною проблемою для більш коректного статистичного аналізу автори вважають відсутність глобальної стратегії у проведенні епідеміологічних досліджень з проблеми сепсису [12].

Робоча група консенсусу «Сепсис-3» визнала, що сепсис є синдромом без перевіреного стандартного діагностичного тесту. На даний час не існує

процесу введення в дію визначень сепсису та септичного шоку, ключового недоліку, який призвів до значних варіацій у зареєстрованих показниках захворюваності та смертності. Робоча група визначила, що існує важлива потреба в характеристиках, які можна ідентифікувати та виміряти в окремих пацієнтів, і прагнула забезпечити такі критерії, щоб забезпечити одноманітність. В ідеалі ці клінічні критерії мають ідентифікувати всі елементи сепсису (інфекцію, реакцію організму-господаря та дисфункцію органів). Крім того, має бути можливість перевірити достовірність цих критеріїв за допомогою доступних великих наборів клінічних даних. Також повинні бути доступні клінічні критерії [39], щоб надати практикуючим лікарям у позалікарняних умовах, у відділеннях невідкладної допомоги та лікарняних палатах можливість краще ідентифікувати пацієнтів із підозрою на інфекцію, яка може прогресувати до стану, що загрожує життю. Таке раннє розпізнавання особливо важливо, оскільки швидке лікування пацієнтів із сепсисом може покращити результати [10].

Всі причини виникнення сепсису на II рівні надання медичної допомоги можна поділити на акушерські та неакушерські, а також пологові та післяпологові, наведені у табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Основні причини інфікування при сепсисі

Причини		
Акушерські	До пологів	Після пологів
	Септичний аборт	Ендометрит
	Хоріоамніоніт	Ранова інфекція
Неакушерські	Інфекції сечовивідних шляхів	Інфекції сечовивідних шляхів
	Пневмонія	Пневмонія
	Апендицит	Захворювання шлунково – кишкового тракту

Основні збудники, що викликають акушерський сепсис:

грамнегативні (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* та інші ентеробактерії);

грампозитивні (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.);

облігатні анаероби (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Lactobacillus* spp.) [1].

Грамнегативні бактерії є важливою причиною неонатального сепсису в LLMIC (країнах з низьким рівнем доходу) [3]. Відповідно до інших проведених досліджень основною причиною неонатального сепсису (підтверджених культурально) у країнах з середнім та низьким рівнем доходу є *Klebsiella pneumoniae*, яка була основною причиною неонатального сепсису, а також були виявлені *Serratia marcescens*, *Klebsiella michiganensis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* complex [4].

Паразитарний сепсис у новонароджених належить до тяжкої форми сепсису в дітей, який спричиняє високий рівень летальності [38].

В науковому журналі автором Копча В.С. представлені сучасні погляди на проблему сепсису. Надана характеристика сепсису, як генералізоване ациклічне інфекційне захворювання бактерійної та/або грибової етіології, що розвивається в імунодефіцитному організмі з характерними патоморфологічними та патогістологічними змінами в органах та тканинах [2].

Цими поглядами спростовується синдромальна концепція сепсису.

У 2017 року групою дослідників Sepsis-3 для швидкої оцінки сепсису й тяжкості відповідних порушень замість SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) [5].

Клінічні прояви, як і ранній неонатальний сепсис, значно різноманітні і неспецифічні. Клінічні ознаки походять від різних систем і можуть бути згруповані таким чином: апное, утруднене дихання, ціаноз, тахікардія або

брадикардія, погана перфузія або шок, дратівливість, млявість, гіпотонія, судоми, здуття живота, блювота, харчова непереносимість, шлунковий залишок, гепатомегалія, жовтяниця нез'ясованої природи, нестабільність температури тіла, петехії або пурпура [13].

В оглядовій статті автором Korang S.K. та співавторами були представлені Критерії неонатального сепсису, які найчастіше використовуються в клінічних дослідженнях, базуються на комбінації клінічних і лабораторних параметрів та наведені у табл. 1.3 [8].

Таблиця 1.3

Клініко-лабораторні критерії сепсису [8]

Клінічні критерії	Лабораторні критерії
Здуття живота	WBC (лейкоцити)
Ураження шкіри та підшкірних покривів, такі як петехіальний висип, абсцеси, склерема	Співвідношення незрілих лейкоцитів до загального лейкоцитів
Серцево-судинні ознаки (тахікардія/брадикардія, гіпотензія, погана перфузія)	Кількість тромбоцитів
Респіраторні ознаки (апное, ціаноз, тахіпное, потреба в апараті штучної вентиляції легень, підвищена потреба в кисні)	С-реактивний білок
Аномальна температура (лихоманка або гіпотермія)	Метаболічний ацидоз
Ознаки центральної нервової системи (млявість, гіпотонія, судоми)	нейтропенія
Проблеми з годуванням	Аномальний фібриноген
	Гіперглікемія та гіпоглікемія

Синдром системної запальної відповіді (SIRS) – це посилена захисна реакція організму на шкідливий подразник (інфекція, травма, хірургічне втручання, гостре запалення, ішемія або реперфузія або злякисне

новоутворення), щоб локалізувати, а потім усунути ендогенне або екзогенне джерело інфекції. Він включає вивільнення реагентів гострої фази, які є прямими медіаторами поширених вегетативних, ендокринних, гематологічних та імунологічних змін у суб'єкта. Незважаючи на те, що ці механізми є захисними для організму, нерегульований цитокіновий шторм може спричинити масивний запальний каскад, що призведе до оборотної або необоротної дисфункції кінцевих органів і навіть смерті [15, 39].

Об'єктивно SIRS визначається проявом будь-яких двох із наведених нижче критеріїв: температура тіла вище 38 або нижче 36 градусів Цельсія; частота серцевих скорочень більше 90 ударів/хв; частота дихання більше 20 вдихів/хвилину або парціальний тиск CO_2 менше 32 мм рт. ст. [15, 39].

Автор Георгіянц М.А. зі співавторами у своїй статті представили граничне значення низки фізіологічних показників і лабораторних тестів наведені у табл. 1.4 [39].

Таблиця 1.4

Граничні значення фізіологічних показників і лабораторних тестів [39]

Вікова група	ЧСС (уд./хв.)		ЧД (за хв.)	Кількість лейкоцитів ($\cdot 10^9$ /мл)	Систолічний АТ (мм.рт.ст.)
	Тахікардія	Брадикардія			
0-7 діб	>180	<100	>50	>34	<65
7 діб – 1 міс.	>180	<100	>40	>19,5 або <5	<75
1 міс. – 1 рік	>180	<90	>34	>17,5 або <5	<100
2-5 років	>140	Не враховується	>22	>15,5 або <6	<94

Продовження таблиці 1.4

6-12 років	>130	Не враховується	>18	>13,5 або <4,5	<105
13-18 років	>110	Не враховується	>14	>11,0 або <4,5	<117

Кількість лейкоцитів більше 12000 або менше 4000/мікролітр або більше 10% незрілих форм або смуг [15, 39].

У педіатричній популяції визначення SIRS змінено на обов'язкову вимогу щодо аномальної кількості лейкоцитів або температури для встановлення діагнозу, оскільки аномальна частота серцевих скорочень і частота дихання частіше зустрічаються у дітей [15, 39].

Критерії SIRS для дорослих були змінені, щоб отримати педіатричні визначення. Відповідно до рекомендацій Sepsis-3 2017 року, сепсис у дорослих більше не базується на критеріях SIRS, а визначається як інфекція з дисфункцією принаймні одного органу. Хоча це може змінитися в майбутньому, визначення для педіатричної популяції залишається на основі критеріїв SIRS через слабкі докази. Фактори ризику дитячого сепсису включають: вік менше одного місяця, серйозну травму, хронічні медичні проблеми, імуносупресію, постійні пристрої та аномалії сечовивідних шляхів. Сепсис слід проводити в диференціальній діагностиці у дітей зі стійкими порушеннями життєво важливих функцій, таких як тахікардія, яку часто пропускають і пов'язують з іншими причинами. Гіпотонія є пізнім виявленням у дітей. На відміну від дорослих, раніше здорові діти можуть дуже добре компенсувати стани гіперперфузії і робити це протягом відносно тривалих періодів, що призводить до раптової декомпенсації. Хоча гіперглікемія, зміна психічного стану та високий рівень лактату не включені у визначення сепсису, вони вказують на його наявність, і їх слід враховувати під час обстеження пацієнта [5].

Було запропоновано користуватися шкалою SOFA (Sepsis Organ Failure Assessment) або qSOFA (quick SOFA) як спрощеною версією та первинним способом виявлення пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу хвороби [2, 40].

Однак, уже в 2018 році були опубліковані дослідження, що довели недостатню клінічну інформативність шкали SOFA та qSOFA.

У 2022 році I. Szic з співавторами запропонував оцінку моніторингу сепсису від 0 до 3: частота дихання, сатурація O₂, систолічний АТ, частота пульсу, ментальний статус, температура тіла [37].

Наріжним каменем при сепсисі є «системність» запальної відповіді у вигляді цитокінових порушень, автори відповідної концепції змушені визнавати етіологічними факторами практично всі збудники інфекційних захворювань, які закономірно мають перебіг із підвищенням активності цитокінів у сироватці крові. Не применшуючи значення цих компонентів запалення, варто звернути увагу на те, що не тільки віруси та найпростіші не спричиняють сепсис, але й усі небактеріємичні збудники (клостридії ботулізму та правця, бордетели кашлюка, дифтерійні палички, холерні вібріони тощо) не бувають етіологічними факторами цього захворювання, хоча й зумовлюють тяжкі системні реакції, що супроводжуються підвищенням рівня прозапальних цитокінів [2].

Упродовж багатьох років проведено багато фундаментальних та клінічних досліджень присвячених розвитку сепсису, однією з версій був «цитокіновий шторм».

В подальшому проведені дослідження, метою яких було застосування антицитокінової протизапальної терапії при сепсисі, проте вони спростували застосування цих препаратів для подавлення «цитокінового шторму» в лікуванні сепсису, проте терапія не забезпечила зниження летальності від нього.

В оглядовій статті Флейс Н. та співавторів опубліковані дані про проведені дослідження, метою яких було узагальнення шкали nSOFA для

смертності новонароджених, пов'язаної з інфекцією з пізнім початком. Інфекція з пізнім початком (>72 годин життя), включаючи бактеріємію, фунгемію або хірургічний перитоніт [6].

Бал nSOFA був пов'язаний із смертністю від пізніх інфекцій у недоношених немовлят на момент оцінки, як у сукупності, так і в кожному окремому випадку. Ці результати свідчать про те, що nSOFA може служити основою для консенсусного визначення сепсису в цій популяції [6]. Тобто, підрахунок балів шкали nSOFA відіграє важливу роль у прогнозуванні смертності дітей спричиненої неонатальним сепсисом.

Також імуносупресія є однією з основних причин септичної смерті. Імуносупресія, спричинена сепсисом, виникає внаслідок порушення імунного гомеостазу. Він характеризується вивільненням протизапальних цитокінів, аномальною загибеллю імунних ефektorних клітин, гіперпроліферацією імунних супресорних клітин і експресією імунних контрольних точок [7].

Було проведено огляд літератури, присвяченої імуносупресії, спричиненій сепсисом. Стан імунної відповіді під час сепсису є результатом взаємодії багатьох механізмів, включаючи цитокіни, загибель клітин і динаміку експресії клітинних біомаркерів. Моніторинг імунного статусу та проведення імуномодуючої терапії може покращити виживання пацієнтів із імуносупресією, викликану сепсисом. Розуміння гетерогенності сепсису, визначення динаміки різних фаз сепсису та застосування точної індивідуальної терапії є цілями майбутніх досліджень [7].

Спираючись на оглядову літературу присвячену сепсису, можна стверджувати, що в основі розвитку сепсису лежить системне генералізоване запалення, що викликане інфекційним агентом. Саме неконтрольований викид ендогенних медіаторів запалення та недостатність механізмів, які недопускають їх пошкоджуючу дію, є причинами поліорганної дисфункції. Програму новітньої діагностики та схему лікування представлено у Третій редакції міжнародної рекомендації по лікуванню сепсису важкого сепсису та септичного шоку (The third edition of «Surviving Sepsis Campaign: International

Guidelines for Management of Sever Sepsis and Septic Shock: 2012» appear in the February 2013) (SSC-2012) [14].

1.2. Проблемні питання діагностики сепсису в новонароджених

У 2017 році було створено педіатричний комітет із сепсису та Національну програму лікування сепсису у дітей. Одним з кроків було впровадження стандартизованого набору для діагностики педіатричного сепсису з усім необхідним обладнанням для дослідження та внутрішньовенним доступом до всіх відповідних відділень, щоб мінімізувати затримки та стандартизувати лікування [5].

На консенсусі «Сепсис-3», признали, що сепсис – це синдром без оптимальних критеріїв для проведення стандартного діагностичного тесту, або іншого процесу, який міг би підтвердити. Таким чином, більшість досліджень, використаних для встановлення доказів для цих настанов, посилалися на номенклатуру 2005 року, в якій тяжкий сепсис визначався як більший або рівний 2 віковим критеріям синдрому системної запальної відповіді (SIRS), а саме: підтверджену або підозрювану інвазивну інфекцію та серцево-судинну дисфункцію, гострий респіраторний дистрес-синдром, дисфункції несерцево-судинної системи та органів; а септичний шок визначався як підгрупа з серцево-судинною дисфункцією, яка включала гіпотензію, лікування вазоактивними препаратами або порушення перфузії. Проте, дослідження, які визначали сепсис як важку інфекцію, що призводить до небезпечної для життя дисфункції органів, були включені, навіть якщо критерії, використані для визначення сепсису, відхилялися від консенсусних визначень 2005 року [13].

Відповідно до даних опублікованих робочою групою відомо, що органна дисфункція може бути визначена, як важкий стан пацієнта, якщо кількість балів SOFA >2 , внаслідок дії інфекційного агента.

Багато різних типів дисфункції органів можуть бути присутніми у пацієнтів із сепсисом, але шість легко піддаються кількісній оцінці та можуть бути включені в більшість оцінок функцій органів, таких як послідовна оцінка органної недостатності (SOFA): з боку кровообігу - кількісно визначається наявністю артеріальної гіпотензії, потребою у вазопресорній підтримці, ознаками зміненої тканинної перфузії, підвищенням рівня лактату в крові; респіраторна - кількісно визначається зміною газообміну та часто потребою в респіраторній підтримці (інвазивній чи неінвазивній); з боку нирок - кількісно визначається підвищенням рівня креатиніну в крові та/або олігурією, іноді потрібна замісна ниркова терапія; гематологічна - кількісно визначається за низьким вмістом тромбоцитів; неврологічна недостатність - кількісно визначається зміненням психічним станом; печінкова - кількісно визначається підвищенням рівня білірубіну без ознак регіональної жовчної проблеми.

Шкала qSOFA включає в себе: підвищену частоту дихальних рухів до рівня >22 у хв; зміну свідомості (за шкалою Глазго <13 балів); зниження систолічного артеріального тиску до 100 мм рт.ст. та нижче [33, 40].

Шкали SOFA та qSOFA оцінюють 6 важливих життєвих показників. Шкала qSOFA спрощує оцінку стану хворого та містить 3 критерії: бали за шкалою Глазго, ступінь гіпертензії та частоту дихання, а SOFA ще враховує парціальний тиск кисню, число тромбоцитів, рівень білірубіну та креатиніну.

Незважаючи на опубліковані дослідження, в 2018 році, що довели недостатню клінічну інформативність шкали SOFA та qSOFA, вони не відмінені, а рекомендовані до використання лікарями нереанімаційних відділень для оцінки стану пацієнта. В разі присутності двох з трьох критеріїв шкали qSOFA це є показанням для переводу хворого до реанімаційного відділення. У 2022 році був представлений мета-аналіз, метою якого було визначення прогностичної точності шкал SOFA та qSOFA у смертності серед дітей з інфекцією. Висновком стало те, що шкала SOFA з

поправкою на вік є корисним інструментом для прогнозування смертності дітей із сепсисом/підозрою на сепсис [16, 40].

В оглядовій статті, автором Давидовою було представлено модифіковану для використання в акушерстві шкалу SOFA (табл. 1.5) та qSOFA (табл. 1.6) [1, 39, 40].

Таблиця 1.5

Модифікована для акушерства шкала SOFA

Параметр	Бали		
	0	1	2
Респірація $P_a O_2 / F_i O_2$	≥ 400	300-400	≤ 300
Коагуляція (рівень тромбоцитів)	≥ 150	100-150	< 100
Білірубін	≤ 20	20-32	> 32
Систолічний АТ, мм рт.ст.	≥ 70	< 70	Потрібні вазопресори
Центральна нервова система	Реакція	Реакція на голос	Реакція на біль
Рівень креатиніну	≤ 90	90-120	> 120

Таблиця 1.6

Модифікована для акушерства шкала qSOFA

Параметр	Бали	
	0	1
Систолічний АТ, мм рт.ст.	≥ 90	≤ 90
Частота дихальних рухів (ДР)	≤ 25 ДР/хв	≥ 25 ДР/хв
Зміна свідомості	Реагує	Не реагує

Наявність двох із трьох балів за шкалою qSOFA у пацієнтів із підозрою на інфекцію свідчить про високий ризик летального наслідку або тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії [1, 39, 40].

Також важливим є ранній систематичний скринінг для своєчасного розпізнавання сепсису. Так, на основі визначень Міжнародного консенсусу щодо педіатричного сепсису 2005 року, були розроблені критерії визначення

сепсису та важкого сепсису. За участі палатної медичної сестри та електронної системи сповіщень лікар отримував необхідну інформацію про життєвоважливі функції пацієнта реанімаційного відділення. Дана інформаційна система є цінним інструментом для забезпечення швидкого розпізнавання та лікування важкого сепсису. Ця двофазова система сповіщення сприяла міждисциплінарній співпраці в ранній діагностиці та лікуванні сепсису [17].

Виважений підхід до раннього виявлення ознак септичного процесу в перші дні життя новонародженої дитини, на основі оцінки існуючого ризику та вибору оптимальної тактики лікування пацієнта з раннім неонатальним сепсисом, на практиці допоможе реалізувати застосування калькулятора Kaiser Permanente [18].

Використання даного калькулятора покращує результат скринінгу та діагностику раннього неонатального сепсису порівняно з використанням рекомендацій керівництва Національного інституту охорони здоров'я та догляду з ризиком раннього неонатального сепсису. За результатами дослідження із залученням 4992 немовлят (повний обсяг даних доступний для аналізу у 3593 (71,9%) немовлят із гестаційним віком >34 тижні) дійшли висновків, що застосування калькулятора для раннього виявлення та оптимального ведення зменшило призначення антибіотиків новонародженим із ризиком розвитку раннього неонатального сепсису у 3 із 4 випадків і скоротило тривалість перебування немовлят у стаціонарі на понад 50%. Застосування калькулятора Kaiser Permanente дозволило не пропустити жодного випадку раннього неонатального сепсису в дітей з гестаційним віком >34 тижні, уникнути зайвих втручань порівняно з критеріями Національного інституту охорони здоров'я [19].

Мікробіологічна діагностика сепсису.

Діагностика неонатального сепсису складна, оскільки клінічні ознаки неспецифічні, а додаткові обстеження мають низьку точність. Постійне спостереження за пацієнтом, знання того, як враховувати клінічні ознаки та

спостереження за факторами ризику, є важливими для діагностичної підозри. При підозрі на неонатальний сепсис завжди збирайте зразки для бактеріологічного аналізу перед початком емпіричного лікування [11].

Клінічна картина новонародженого має вирішальне значення для підозри на неонатальний сепсис і, після результату гемокультури, є основною інформацією, яка визначає необхідність лікування. Новонародженому в хорошому загальному стані антибіотикотерапія буде показана тільки в тому випадку, якщо гемокультура буде позитивною, незалежно від результатів загального аналізу крові або С-реактивного білка. З іншого боку, новонароджений із клінічними ознаками захворювання не матиме показань для антибіотикотерапії, лише якщо гемокультура негативна та якщо у нього принаймні два послідовні низькі рівні С-реактивного білка з інтервалом у 24 години. У цій ситуації клініцист повинен враховувати, що ознаки захворювання неінфекційної бактеріальної етіології [11].

Виділення мікроорганізмів з крові (бактеріємія) є одним з можливих, але не обов'язкових проявів сепсису. Відсутність бактеріємії не виключає можливості розвитку септичного стану, за наявності загальноприйнятих критеріїв сепсису [19].

Культури крові, сечі та спинномозкової рідини залишаються «золотим» стандартом діагностики неонатального сепсису. Мазок за Грамом може забезпечити раннє виявлення грамнегативних або грампозитивних мікроорганізмів для попередньої ідентифікації. Достатнім об'ємом крові для виявлення мікроорганізмів вважається 1,0 мл (0,5 мл – для визначення анаеробної мікрофлори, 0,5 мл – для анаеробної мікрофлори) [19].

Зразки крові, що містять 1 мл крові, слід брати з двох окремих ділянок. Найбільш часто виявленим мікроорганізмом у пізньому неонатальному сепсисі є коагулазонегативний стафілокок, і відмінність між виявленням контамінуючого агента чи ні досягається шляхом позитивного результату посівів крові, зібраних у двох різних місцях. Позитивність обох

гемокультур свідчить про те, що збудником сепсису є коагулазонегативний стафілокок [11].

Впровадження автоматизованих систем, які виявляють наявність росту внаслідок виробництва CO₂ бактеріями, скоротило час для виявлення мікроорганізмів до 24–48 годин. Фактори, які можуть впливати на відновлення патогенів із крові, включають кількість отриманої крові, час збору та кількість зібраних зразків [20].

У новонароджених наявність низької або періодичної бактеріємії та прийом антимікробних препаратів матері під час пологів можуть знизити чутливість гемокультур. Затримка в ідентифікації збудника та тестуванні на чутливість до антибіотиків збільшує вплив антибіотиків широкого спектру дії, що може призвести до резистентності бактерій до антибіотиків і затримки цільової антимікробної терапії. Об'єм крові, відібраної для посівів, є найважливішим фактором, що впливає на виділення патогенів із гемокультур. Проте, збір оптимального об'єму крові може бути складним у надзвичайно недоношених немовлят, і повторна флеботомія може збільшити ризик необхідності переливання крові. Гемокультура об'ємом 1 мл, введена в педіатричні флакони з гемокультурою, мала чудову чутливість, навіть якщо організми були присутні в дуже низьких концентраціях (<4 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл) [20].

Традиційні методи гемокультури змінилися на автоматизований моніторинг гемокультури для виявлення бактеріального росту шляхом виявлення CO₂. Новіші тести включають швидку ідентифікацію організмів із позитивних культур за допомогою методів флуоресцентної гібридизації *in situ*. Молекулярну мікробіологічну діагностику за допомогою ПЛР на бактеріальні та грибові гени можна застосовувати безпосередньо до зразків крові. Мультиомна технологія дозволяє нам досліджувати геномну експресію, білок і метаболіти в масштабах геному для розробки діагностичних тестів і прогностичних моделей [20].

Систематичний огляд зробив висновок, що молекулярна діагностика має цінність як додаткові тести із загальною чутливістю 90% і специфічністю 96%. Молекулярні аналізи недоступні, можуть бути дорогими та мати скромну діагностичну точність. Отже, молекулярні аналізи не готові замінити гемокультури як еталонні стандарти, але корисні як допоміжні тести в діагностиці неонатального сепсису [20].

Гематологічні показники.

Під час діагностики раннього неонатального сепсису слід враховувати загальну кількість лейкоцитів та їх співвідношення. Хоча визначення загальної кількості лейкоцитів є більш чутливим методом за підрахунок тромбоцитів, проте воно залишається неспецифічним і має недостатню діагностичну цінність. Рекомендується виконувати забір крові для підрахунку лейкоцитів не раніше ніж за 6–12 год після народження, щоб уникнути хибних нормальних значень числа лейкоцитів [19].

Лейкоцити (<5000 або $\geq 20000/\text{мм}^3$), абсолютна кількість нейтрофілів (<1000 або $\geq 5000/\text{мм}^3$) і кількість незрілих/загальних нейтрофілів ($>0,2$), а також мазок периферичної крові (токсична грануляція, вакуолізація та тільця Доле) традиційно використовується для діагностики неонатального сепсису [20].

Кількість лейкоцитів (WBC).

Кількість лейкоцитів починається від 6000 до 30 000/ мм^3 в перший день життя і знижується до 5000–20 000 мм^3 пізніше. Кількість нейтрофілів має тенденцію бути нижчою на нижчому гестаційному терміні і досягає піку через 6–8 годин після народження. Клінічні стани, такі як гарячка у матері та гіпертонія, перинатальна асфіксія, синдром аспірації меконію, шлях пологів, внутрішньошлуночковий крововилив, гемоліз, пневмоторакс, судоми та навіть плач впливають на кількість нейтрофілів [20].

В огляді літератури автора Sharma та співавторів визначено, що лейкопенія (кількість лейкоцитів $<5000/\text{мм}^3$) має низьку чутливість (29%), але високу специфічність (91%) для діагностики неонатального

сепсису. Додаткові дослідження підкреслили, що лейкопенія є більшою прогностичною ознакою сепсису, ніж лейкоцитоз (лейкоцитів $>20\ 000/\text{мм}^3$) більше 4 годин [21]. Нейтрофілі/лімфоцити (NLR) від 1,24 до 6,76 і співвідношення тромбоцити/лімфоцити (PLR) від 57,7 до 94,05 можуть бути діагностичними ознаками неонатального сепсису.

Абсолютна кількість нейтрофілів (ANC).

Кількість нейтрофілів зазвичай оцінюють у новонароджених із передбачуваним сепсисом, але на них можуть впливати фактори ризику матері та дитини. Нейтропенія ($\text{ANC} < 1000/\text{мм}^3$ при ≥ 4 год) вважається більш специфічною для раннього початку неонатального сепсису на відміну від нейтрофілії ($\text{ANC} \geq 10\ 000/\text{мм}^3$). Однак при інтерпретації АКН необхідно враховувати гестаційний і постнатальний вік новонародженого, оскільки нижня межа АКН знижується з нижчим ГА. Крім того, аналіз 30 354 ОГК, отриманих у перші 72 години життя, показав, що ANC досягає піку пізніше у ранніх недоношених новонароджених < 28 тижнів вагітності порівняно з новонародженими ≥ 28 тижнів вагітності (24 години життя проти 6-8 годин відповідно). Середній об'єм нейтрофілів > 157 умовних одиниць мав чутливість і специфічність 79% і 82%, тоді як чутливість і специфічність СРБ становили 72% і 99% відповідно. У 141 новонародженого з неонатальним сепсисом граничний рівень дельта-нейтрофільного індексу (DNI) був розрахований як 4,6 з 85% чутливістю та 80%, тоді як СРБ мав 81% чутливість та 82% специфічність [22].

Співвідношення незрілих і загальних нейтрофілів (I:T).

Порівняно з іншими гематологічними маркерами співвідношення I:T може бути найбільш чутливим показником неонатального сепсису, але цей параметр також змінюється залежно від гестаційного та постнатального віку. У здорових новонароджених співвідношення I:T досягає піку 0,16 протягом перших 24 годин і поступово знижується протягом доби. Gandhi та ін. припускають, що співвідношення I:T $> 0,27$ у доношених новонароджених і

$>0,22$ у недоношених новонароджених свідчить на користь діагнозу неонатального сепсису [22].

Автор Murphy K. зі співавторами продемонстрували, що два нормальних співвідношення I:T, корельовані зі стерильною гемокультурою, мали максимальну NPV 100% [23].

Ширина розподілу еритроцитів.

Ширина розподілу еритроцитів (RDW) показує збільшення виробництва еритроцитів при запальних та інфекційних захворюваннях. Було показано, що підвищений RDW пов'язаний зі збільшенням смертності від сепсису як у дорослих, так і у новонароджених. У новонароджених RDW був значно вищим при сепсисі та серед тих, хто не пережив. Граничні рівні 16,3 і 19,5 мали чутливість (70-87%) і специфічність (66,1-81%) при неонатальному сепсисі та грамнегативних LOS відповідно [22].

Тромбоцитопенія.

Тромбоцитопенія асоціюється з неонатальним сепсисом. Об'єм тромбоцитів збільшується, будучи більш активними та пов'язаними з цитокінами та медіаторами запалення. Мета-аналіз, який включав 11 досліджень та 932 пацієнта, показав, що MPV був вищим при неонатальному сепсисі з граничним рівнем між 8,6-11,4 [22].

Лактат.

У практичній інструкції з міжнародної рекомендації щодо лікування септичного шоку та асоційованої із сепсисом дисфункції органів, автором Weiss S. L., та співавторами було розкрито питання щодо важливості значення клініко-лабораторного показника лактату в діагностиці сепсису [13].

Лактат – похідна молочної кислоти. Аналіз на лактат оцінює його вміст в крові, який в нормі дуже низький. Новонароджені – 1,1-6,7 ммоль/л, 3-10 днів – 1,1-4,4 ммоль/л, >10 днів – 1,1-2,8 ммоль/л, діти до 16 років – 1,1-2,2 ммоль/л [13].

При нестачі кисню в клітинах або порушеннях вироблення клітинної енергії мітохондріями цей показник підвищується. Тривале накопичення лактатів (молочної кислоти або її солей) призводить до лактацидозу, існує 2 механізми розвитку цього порушення:

лактацидоз А-типу розвивається внаслідок порушення захоплення кисню клітинами, при уповільненому кровообігу;

лактацидоз Б-типу розвивається за обмінних порушень, при підвищеній потребі тканин у кисні [13].

Рівень лактату в крові є цінним непрямим маркером тканинної гіперперфузії. Хоча підвищені рівні лактату не є специфічними, вони забезпечують кількісно рівень тканинної гіпоксії та можуть бути швидко отримані за допомогою тестів, доступних у багатьох закладах. У дорослих лактат у крові більше 2 ммоль/л тепер включено в оперативне визначення септичного шоку як ознаку клітинної/метаболічної дисфункції, а вимірювання лактату включено в пакет Hour-1 Sepsis Bundle з рекомендаціями щодо повторного вимірювання лактату якщо вихідне значення перевищує 2 ммоль/л. У дітей кілька обсерваційних досліджень продемонстрували зв'язок підвищених рівнів лактату в крові з несприятливими наслідками септичного шоку. Однак оптимальний поріг для визначення «гіперлактатемії» залишається неясним. У дослідженні PICU рівень смертності дітей з гіпотензією, які потребували вазопресорів з лактатом більше 2 ммоль/л, становив 32,0% порівняно з 16,1%, якщо лактат був менше або дорівнював 2 ммоль/л. Інші дослідження показали, що рівень лактату понад 4 ммоль/л постійно пов'язаний зі смертністю. Хоча на рівень лактату в крові можуть впливати умови забору крові (наприклад, використання джгута), було показано, що отримані вимірювання лактату в венозних і артеріальних судинах незалежно пов'язані зі смертністю дітей. В одному проспективному дослідженні у дітей нормалізація лактату протягом 2–4 годин після звернення була пов'язана зі зниженням ризику стійкої органної дисфункції (скоригований ОР, 0,47; 95% ДІ, 0,29–0,78). Однак

жодне РКД не перевіряло, чи первинне чи серійне вимірювання лактату в крові безпосередньо інформує про оцінку та/або лікування дітей. Тому рівні лактату слід інтерпретувати як частину більш комплексної оцінки клінічного статусу та перфузії [13].

Дослідження Scumalila Chaudhry мало на меті оцінити кореляцію між кліренсом лактату та рівнями лактату в крові з результатом неонатального сепсису. Дослідження виявило 37% (n=27) рівень смертності серед новонароджених із сепсисом, які мали вищий рівень лактату в крові та низький кліренс лактату через 6 годин після надходження в ясла. Таким чином, більш високі рівні лактату в сироватці крові та низький кліренс лактату (<10%) через 6 годин були значущими предикторами поганого результату у новонароджених із сепсисом (p-значення <0,05). Рівень лактату новонароджених, які не змогли вижити, становив $5,68 \pm 1,22$ порівняно з виписаними $4,11 \pm 1,14$ (p-значення, <0,05) [24].

Запальні біомаркери.

Були проведені широкі дослідження для визначення сурогатних тестів (наприклад, біомаркерів), які можуть точно та швидко відрізнити осіб з бактеріальними інфекціями від тих, хто має критичні захворювання з інших причин, і можуть стратифікувати пацієнтів відповідно до ризик несприятливих наслідків. При цьому ідеальний біомаркер сепсису міг би покращити лікування пацієнтів із сепсисом у трьох основних сферах: рання діагностика, стратифікація ризику та управління антибіотиками [25].

Категорією додаткових діагностичних тестів є біомаркери запалення, включаючи СРБ, прокальцитонін і цитокіни [20].

Внаслідок проведених досліджень було доведено, що РСТ (прокальцитонін) і CRP (С-реактивний білок) мав більшу інформаційну цінність для діагностики неонатального сепсису в LMIC (країни з низьким рівнем доходу), ніж ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів) та лейкоцити [26].

В оглядовій статті автором Давидовою Ю.В. було також зазначено, що пріоритетними ознаками акушерського сепсису (у вагітних/породіль) є температурна реакція, рівень С-реактивного білка та лактату. Вона також звернула увагу колег на відносно нові діагностичні біомаркери сепсису – прокальцитонін та пресепсин [1].

Цілі використання біомаркера сепсису узагальнено на рис. 1.2, вони є основними налаштуваннями, для яких біомаркери вивчаються та клінічно використовуються при сепсисі [25].

Прокальцитонін синтезується в моноцитах і гепатоцитах як прогормон кальцитоніну у відповідь на стимуляцію цитокінами. Після народження він збільшується до 2-4 постнатального дня. РСТ знижується інтерфероном- γ , цитокіном, який зазвичай виробляється при вірусних інфекціях. Таким чином, РСТ став багатообіцяючим біомаркером для діагностики бактеріальних інфекцій, який може бути корисним для розрізнення бактеріальної та вірусної етіології. Після впливу бактеріального ендотоксину рівні РСТ швидко зростають протягом 2–4 годин і досягають піку протягом 6-8 годин, що робить його більш чутливим маркером, ніж CRP, для ранньої діагностики неонатального сепсису. Це збільшення часто корелює з тяжкістю захворювання та смертністю. Однак при ранньому неонатальному сепсисі вимірювання РСТ при народженні спочатку можуть бути нормальними; серійне вимірювання РСТ у віці 24 години може бути більш корисним для ранньої діагностики. Крім того, серійні визначення РСТ дозволяють скоротити тривалість антибіотикотерапії у доношених і найближчих новонароджених з підозрою на ранній початок сепсису [20].

С-реактивний білок (СРБ) був найбільш вивченим біомаркером. Концентрації СРБ у сироватці крові підвищуються протягом 10-12 годин у відповідь на бактеріальні інфекції та досягають піку через 36-48 годин, з концентраціями, які корелюють із тяжкістю захворювання. Через затримку підйому це ненадійно для ранньої діагностики неонатального сепсису (низька чутливість). Крім того, інші неінфекційні захворювання матері та

новонародженого також можуть призвести до підвищених рівнів СРБ, що робить його неспецифічним біомаркером. Систематичний огляд біомаркерів неонатального сепсису прийшов до висновку, що серійні вимірювання СРБ через 24-48 годин після появи симптомів підвищують його чутливість і негативну прогностичну цінність і можуть бути корисними для моніторингу відповіді на лікування у інфікованих новонароджених, які отримують антибіотики. Це свідчить про те, що СРБ може бути більш корисним для виключення інфекції та припинення прийому антибіотиків після отримання серійних вимірювань [20].

Інтерлейкіни.

Інтерлейкін-6 відноситься до прозапальних цитокінів. Він продукується багатьма клітинами (моноцитами, макрофагами та ендотеліальними клітинами), його продукція відбувається під впливом різних біохімічних процесів, включаючи про запальні медіатори та ендотоксин. Виявлено зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та септичним процесом, а також виживанням. Незважаючи на певні особливості ІЛ-6 як маркера для діагностики та моніторингу сепсису (короткий період напіврозпаду, реагування на небактеріальні процеси).

ІЛ-6 підвищується одразу після контакту з патогенами та нормалізується через 24 години. ІЛ-6 має прозапальну дію, індукуючи вивільнення CRP, фібрoneктину та SAA з печінки, диференціацію Т-клітин і дозрівання В-клітин. ІЛ-6 досліджувався більше, ніж інші цитокіни, і було виявлено, що він підвищується у новонароджених із EOS та LOS, а різні граничні рівні між 18 і 300 пг/мл були зареєстровані в 31 дослідженні за участю 1448 новонароджених із сепсисом. Об'єднана чутливість і специфічність ІЛ-6 становили 88% і 82%, тоді як PLR і NLR становили 7,03 і 0,2 відповідно. Комбінація ІЛ-6 з іншими маркерами, такими як CRP, pro-ADM, PCT, показала кращу діагностичну точність [20].

Пресепсин (CD14) є специфічним і високоафінним рецепторним комплексом ліпополісахаридів і активує TLR до секреції прозапальних

цитокинів. Обидва мета-аналізи показали, що пресепсин був таким же точним, як PCT і CRP у діагностиці неонатального сепсису.

Грамнегативні інфекції призводять до підвищення рівня sCD14. Рівні пресепсину в пуповинній крові були оцінені у 288 недоношених немовлят із передчасним розривом плодових оболонок для EOS, і пороговий рівень ≥ 1370 пг/мл дав співвідношення шансів 12,6 (95% CL 2,5-28,1). Пресепсин, PCT, IL-6 та IL-8 порівнювали в діагностиці EOS, і було встановлено, що пресепсин є найточнішим біомаркером з 88,9% чутливістю та 85,7% специфічністю [20].

У систематичному огляді та мета-аналіз робочої групи з визначення педіатричного сепсису було оцінено понад 50 змінних і отримано оцінки в дослідженнях понад 150 000 пацієнтів із різних глобальних умов. Більшість досліджень, включених до цього огляду, описували особливості дітей із сепсисом, пов'язані з вищою смертністю. Було знайдено докази підвищення шансів смертності у хворих на сепсис із тяжкою гострою недостатністю харчування, хронічними захворюваннями, онкологічними захворюваннями, гіпотензією, застосуванням інотропів, ШВЛ, зниженням рівня свідомості та нижчими ГКС. Крім того, ми виявили значні відмінності в VIS, дефіциті лугів, рН, лактаті, тромбоцитах, фібриногені, сечовині, креатиніні, альбуміну, калії, АЛТ і прокальцитоніні між тими, хто не пережив і вижив. Ці висновки підтверджують використання наведених вище показників дисфункції органів як ознак сепсису та служать для розробки на основі даних переглянутих критеріїв педіатричного сепсису [27].

Цей систематичний огляд ретельно оцінював зв'язок окремих змінних із розвитком сепсису у дітей з інфекціями та ймовірністю смертності у дітей із сепсисом, важким сепсисом і септичним шоком. Включені дослідження проводилися в економічно різноманітних регіонах світу, популяціях з різними основними захворюваннями та різними визначеннями сепсису. Незважаючи на клінічну неоднорідність і обмежену кількість досліджень для деяких змінних, сильні зв'язки з цікавими результатами були помічені для

багатьох оцінюваних змінних, переважно відображаючи показники дисфункції органів і підтримуючи включення цих змінних на етап перевірки даних педіатричного дослідження. Робоча група з визначення [27].

При педіатричному сепсисі поєднання будь-яких двох із CRP, PCT та IL-6 може точно діагностувати гіперзапальний стан і підвищити діагностичну специфічність. Рання діагностика органної дисфункції вимагає комбінації PCT, IL-8 та IL-10 [28].

Сепсис у період новонародженості може призвести до кількох ускладнень, таких як поліорганна недостатність, церебральний крововилив, перивентрикулярна лейкомаляція, менінгіт і респіраторний дистрес-синдром. У тих, хто вижив, сепсис пов'язаний із серйозними довготривалими захворюваннями, такими як церебральний параліч, когнітивна та психомоторна затримка, порушення слуху та зору та бронхолегенева дисплазія. Більшість цих зв'язків базується на когортних дослідженнях спостереження і тому не робить різниці між причинно-наслідковим зв'язком і зв'язком. Залишається невизначеним, чи можливо запобігти цим подальшим наслідкам шляхом лікування неонатального сепсису за допомогою відповідної емпіричної схеми антибіотиків [8].

Було проведене дослідження, метою якого було адаптування та підтвердження педіатричної версії оцінки SOFA (qSOFA) у важкохворих дітей та оцінити визначення Сепсису-3 у пацієнтів із підтвердженою або підозрюваною інфекцією. Первинним результатом була внутрішньолікарняна смертність. Порівнювали щоденні показники qSOFA та додаткові показники дисфункції дитячих органів. Ефективність оцінювалася за площею під кривою. Потім оцінку qSOFA використовували для оцінки визначень сепсису-3 у підгрупі дітей із підтвердженою або підозрюваною інфекцією. В результаті оцінка qSOFA була адаптована та підтверджена за допомогою змінних, скоригованих за віком, у критично хворих дітей. Використовуючи оцінку qSOFA, визначення сепсису-3 оцінювали у дітей із підтвердженою або підозрюваною інфекцією. Це дослідження є першою на сьогоднішній день

оцінкою визначення сепсису-3 у критично хворих дітей. Використання цих визначень у дітей є можливим і показує багатообіцяючі результати [29, 40].

1.3. Індивідуальне прогнозування і визначення тактики надання допомоги новонародженому

Профілактика акушерського сепсису.

В оглядовій статті автора Давидової Ю.В. представлені основні критерії призначення антимікробних засобів при проведенні акушерських процедур. Для профілактики акушерського сепсису було виділено ряд акушерських процедур, за 15-60 хв до початку яких слід застосовувати внутрішньовенне введення антибіотиків. До таких процедур відносяться: плановий та екстрений кесарів розтин (профілактика проводиться перед розрізом, коли це можливо); накладання швів при розривах III ступеня; ручне видалення плаценти; застосування балонної тампонади матки [1].

Профілактика раннього неонатального сепсису, спричиненого *Streptococcus agalactiae*.

CDC рекомендує наступне для профілактики акушерського сепсису, викликаного *Streptococcus agalactiae*:

Універсальний скринінг (для всіх вагітних) стрептококової колонізації між 35 і 37 тижнями вагітності.

Під час пологів або в момент розриву плодової оболонки всім вагітним, колонізованим стрептококом, слід проводити хіміопрофілактику.

Жінкам з виявленням стрептококів у посівах сечі (у будь-якій концентрації) під час вагітності необхідно проводити хіміопрофілактику під час пологів.

Жінкам, які раніше мали дитину зі стрептококовою інфекцією, необхідно проводити хіміопрофілактику.

Якщо результати скринінгу невідомі, пацієнтка повинна отримати хіміопрофілактику в таких випадках: пологи на терміні вагітності менше 37

тижнів; час розриву мембрани >18 год; наявність гарячки під час пологів ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).

Для профілактики під час пологів рекомендується наступна антимікробна схема: кристалічний пеніцилін: 5000000 внутрішньовенних одиниць як навантажувальна доза та 2500000 внутрішньовенних одиниць кожні чотири години до пологів. Як терапію другої лінії можна застосовувати внутрішньовенне введення ампіциліну в навантажувальній дозі 2 г і 1 г внутрішньовенно кожні 4 години до пологів.

Заходи профілактики пізнього неонатального сепсису:

Миття рук або використання спиртового гелю: миття рук та/або використання спиртового гелю є найефективнішою мірою запобігання інфекціям. Під час роботи з хворим мікроорганізми переносяться руками. Слід наголосити на п'яти моментах гігієни рук, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Відповідні та чітко визначені пакети догляду з центральними внутрішньосудинними катетерами та ендотрахеальними трубками, за якими ретельно стежать, щоб зменшити забруднення.

Трофічне ентеральне харчування: ранній початок трофічного живлення стимулює шлунково-кишковий тракт, стимулюючи зрілість кишечника, запобігаючи атрофії ворсинок, а також зменшуючи транслокацію бактерій та інвазію через слизову оболонку кишечника.

Використання грудного молока: грудне молоко містить значні концентрації IgA та олігосахаридів, які надають йому протиінфекційних властивостей. Виключне використання грудного молока призводить до більш різноманітної мікробіоти кишечника, що призводить до меншої ймовірності інфекцій.

Пробіотики: хоча існують мета-аналізи, які показують, що пробіотики можуть бути корисними для запобігання пізнього неонатального сепсису, все ще залишається багато питань щодо їх рутинного використання. Дослідження проводилися з різними типами пробіотиків, різними

дозуваннями та дуже різним часом лікування, що ускладнює узагальнення результатів.

Лактоферин: існують суперечливі дослідження щодо ролі лактоферину як захисного фактора проти пізнього неонатального сепсису. Італійське спільне рандомізоване дослідження включало 472 немовлят з дуже низькою вагою при народженні: групу лактоферину з 153 пацієнтами, групу лактоферину та пробіотиків з 151 пацієнтом і групу плацебо (глюкоза 5%) з 168 пацієнтами, які отримували лікування від народження до 30 днів життя. Пізній сепсис був значно нижчим у групах, які отримували лактоферин. Однак нещодавно опубліковане спільне рандомізоване клінічне дослідження було проведено у Сполученому Королівстві за участю 2203 новонароджених із гестаційним віком <32 тижнів: 1099 у групі лактоферину до 34 тижнів скоригованого гестаційного віку та 1104 у контрольній групі, яка отримувала сахарозу. до 34 тижнів скоригованого віку. Не було суттєвої різниці в частоті пізнього сепсису. На даний момент показання до застосування лактоферину як профілактичного заходу для пізнього неонатального сепсису все ще оцінюються [30].

Антибіотики можуть рятувати життя, але водночас завдавати шкоди людині за допомогою багатьох механізмів, починаючи від прямого порушення функції клітин до порушення фізіологічного гомеостазу та навіть сприяючи розвитку нових захворювань [31]. Враховуючи можливу побічну дію антибактеріальних засобів лікар індивідуально підбирає тактику лікування.

Порушення мікробіому Фізіологічні зміни під час критичного захворювання та застосування антибіотиків спричиняють втрату комменсальної колонізації та збільшення потенційних патогенів у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, що призводить до підвищення сприйнятливості до інфекції. Ці зміни мікробіому, відомі як дисбактеріоз, можуть безпосередньо спричинити захворювання, наприклад, діарею та псевдомембранозний коліт, викликані *Clostridium difficile*, або призвести до

колонізації бактеріями MDR через збільшення генів стійкості до антибіотиків у мікробіомі. У довгостроковій перспективі дисбактеріоз може викликати прозапальні механізми, що сприяють наступним захворюванням, таким як астма та ожиріння [31].

Деякі антибіотики мають органотоксичні побічні ефекти, такі як нефро-, ото- та гепатотоксичність. Рівні антибіотиків у сироватці крові, які викликають залежну від дози токсичність для органів, як-от аміноглікозиди, глікопептиди та поліміксини, зазвичай підлягають терапевтичному моніторингу препаратів. Інші класи антибіотиків мають органоспецифічну токсичність, наприклад, на центральну нервову систему (бета-лактами, макроліди) або кістковий мозок (котримоксазол, лінезолід). Серед некритично хворих дорослих стаціонарних пацієнтів, які отримували антибіотики, в середньому 20% зазнали принаймні одного ADE, при цьому ризик зростає відповідно до більшої тривалості лікування. Серед педіатричних амбулаторних пацієнтів у Сполучених Штатах Америки щорічно відбувається близько 70 000 звернень до відділень невідкладної допомоги у зв'язку з антибіотиками, що становить 46% відвідувань відділень невідкладної допомоги з приводу ПР [31].

Згубний вплив антибіотиків на вроджену та адаптовану імунну реакцію вже давно визнано. У цих механізмах може відігравати роль спільне філогенетичне походження мітохондрій і бактерій, оскільки важливі ефектори вродженої імунної відповіді на патогенну інфекцію розташовані на поверхні мітохондрій. Антибіотики, які підходять для мітохондріальних носіїв, можуть порушувати активність ланцюга транспортування електронів у мітохондріях, тим самим, можливо, послаблюючи функцію імунних клітин. Однак важливість цих потенційних модуляцій імунної системи залишається не дослідженою у важкохворих пацієнтів, що вимагає подальших досліджень [31].

Ідіосинкратичні реакції.

Хоча залежні від дози побічні реакції на антибіотики можна передбачити, імуноопосередковані ідіосинкратичні реакції непередбачувані. Ці імунні реакції включають анафілаксію, еозинофільний шкірний висип, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та синдром медикаментозного висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). Згідно з ретроспективним дослідженням, у дітей більшість звернень до відділень невідкладної допомоги з антибіотикотерапії ADE були пов'язані з алергічними або ідіосинкразичними реакціями [31].

Через труднощі з отриманням зразків достатнього розміру у маленьких дітей не завжди можливо отримати значущі результати. Для вирішення цієї проблеми молекулярна діагностика розглядається як перспективний інструмент для покращення виявлення патогенів. У кількох дослідженнях мультиплексно-полімеразна ланцюгова реакція на додаток до звичайних посівів крові виявила більше відповідних патогенів, ніж лише посів крові, навіть у новонароджених при використанні мікрозразків крові (100 мкл) [31]. В даний час використовуються біомаркери для виявлення та подальшого спостереження за бактеріальними інфекціями у дітей: С-реактивний білок (CrP), прокальцитонін (PCT), кількість лейкоцитів і особливо в неонатології інтерлейкін 6 і 8 (IL-6, IL-8). Тут ми зосереджуємось на використанні PCT для скерування антибіотикотерапії. Прокальцитонін як біомаркер характеризується раннім першим піком у перебігу бактеріальної інфекції та тісним зв'язком із клінічним перебігом та розв'язанням інфекції. У високоякісних дослідженнях у дорослих використання алгоритмів під контролем PCT знизило як смертність, так і терапію антибіотиками у важкохворих пацієнтів [31].

Окрім антибіотикотерапії, підтримуюча терапія, спрямована на усунення загрозливої для життя дисфункції органів, спричиненої нерегульованою відповіддю організму на інфекцію, також є частиною догляду за новонародженими із сепсисом. Це включає підтримку дихання,

підтримку периферичної перфузії (внутрішньовенні рідини та інотропні препарати), фототерапію, температуру та регуляцію глюкози [8].

1.4. Основні концепції антибактеріальної терапії неонатального сепсису та гемодинамічна підтримка при септичному шоці

Основною медичною терапією при септичних станах є антимікробна терапія – направлена на основну причину сепсису [13].

Терапія сепсису та септичного шоку новонароджених має включати дії направлені одразу на два напрямки:

Етіологічна терапія – вплив на джерело інфекції, що включає системну антибактеріальну терапію, місцеву терапію, направлену на санацію первинного та метастатичного джерел інфекції, та корекцію біоценозу поверхонь тіла дитини, що контактує з навколишнім середовищем [13].

Патогенетична терапія – направлена на підтримку гомеостазу, включаючи порушення імунного реагування та органі порушення [13].

Антибіотики – це протимікробні препарати, що вбивають бактерії, або пригнічуючи їх ріст. Ранній початок антибіотикотерапії новонароджених із підозрою на сепсис знижує як смертність, так і захворюваність. Вибір використовуваного антибіотика часто є емпіричним і ґрунтується на кількох факторах, таких як вік початку захворювання, ймовірні патогени та моделі чутливості до антибіотиків [30].

Згідно III Міжнародного консенсусу та рекомендацій лікування сепсису та септичного шоку, опублікованого у 2016 році сформоване загальноприйняте положення антибіотикотерапії [10].

Загальне положення вибору антибактеріальної терапії при сепсисі/септичному шоці:

Вибір препаратів на початку терапії (до уточнення етіології захворювання) здійснюється емпірично, виходячи з можливих ймовірних потенційних збудників інфекції [10].

При цьому враховується який це сепсис: в залежності від часу виникнення – ранній або пізній; при пізньому сепсисі в залежності від умов розвитку – позагоспітальний або госпітальний; при госпітальному – враховується рівень резистентності нозокоміальних збудників згідно даних мікробіологічного моніторингу; при пізньому сепсисі враховується також локалізація первинного септичного джерела [10].

Вибір оптимальної стартової схеми антибіотикотерапії має здійснюватися з врахуванням ризику летальності для хворого: чим вища ймовірність несприятливого результату, тим більше є аргументів на користь призначення препаратів з найбільшою активністю та найменшою здатністю до збільшення вмісту ендотоксину в крові [10].

Внутрішньовенне застосування протимікробних препаратів має бути розпочато одразу після ідентифікації збудника та/або протягом першої години після появи перших симптомів сепсису/септичного шоку [10].

Вибір емпіричного антимікробного препарату має включати мінімум два класи АМП широкого спектру дії, направлена проти всіх ймовірних потенційних збудників, або ймовірний патоген [10].

Препаратами вибору переважно є антибіотики з бактерицидним типом дії, при чому перевага надається препаратам системної дії, тобто препаратам, що проникають через гематоенцефалічний бар'єр та інші біологічні бар'єри організму та створюючи достатню терапевтичну концентрацію в лікворі, та інших тканинах організму (кісткова, легенева та ін.) [10].

Препаратами вибору АМП з найменшою токсичністю, при цьому обов'язково враховується характер органних порушень в організмі хворого [10].

Вибір антибіотикотерапії передбачає деескалаційний принцип, який заснований на призначенні антибіотиків, що активні по відношенню до можливих потенційних збудників сепсису [10].

При мікробіологічному виявленні мікрофлори та її чутливості до антибіотиків лікування скориговують шляхом переходу на моно терапію, або

переходу на препарати більш вузького (ціленаправленого) спектру дії, або зміни препаратів [10].

У випадку, коли емпірично для лікування сепсису/септичного шоку використовувалась комбінована антимікробна терапія, рекомендована її деескалація, або припинення протягом перших кількох днів у відповідь на клінічне покращення стану пацієнта, шляхом переходу на монотерапію або переходу на препарати більш вузького (ціленаправленого) спектру дії [10].

Тривалість антибактеріальної терапії для більшості інфекцій, пов'язаних з сепсисом/септичним шоком [10].

Тривалість антимікробної терапії складає 7-10 днів, більш тривалі курси доцільні у хворих з повільною клінічною відповіддю на терапію; при наявності множинних недренованих вогнищ інфекції, з бактеріємією *S. Aureus*, бактеріємією викликаними внутрішньо лікарняними штамами, грибковими або вірусними інфекціями, або наявною нейтропенією, імуносупресією [10].

Рекомендована щоденна оцінка можливості деескалації антимікробної терапії у пацієнтів з сепсисом/септичним шоком [10].

Рівень прокальцитоніну в крові можна використовувати для оцінки тривалості антимікробної терапії у пацієнтів з сепсисом [10].

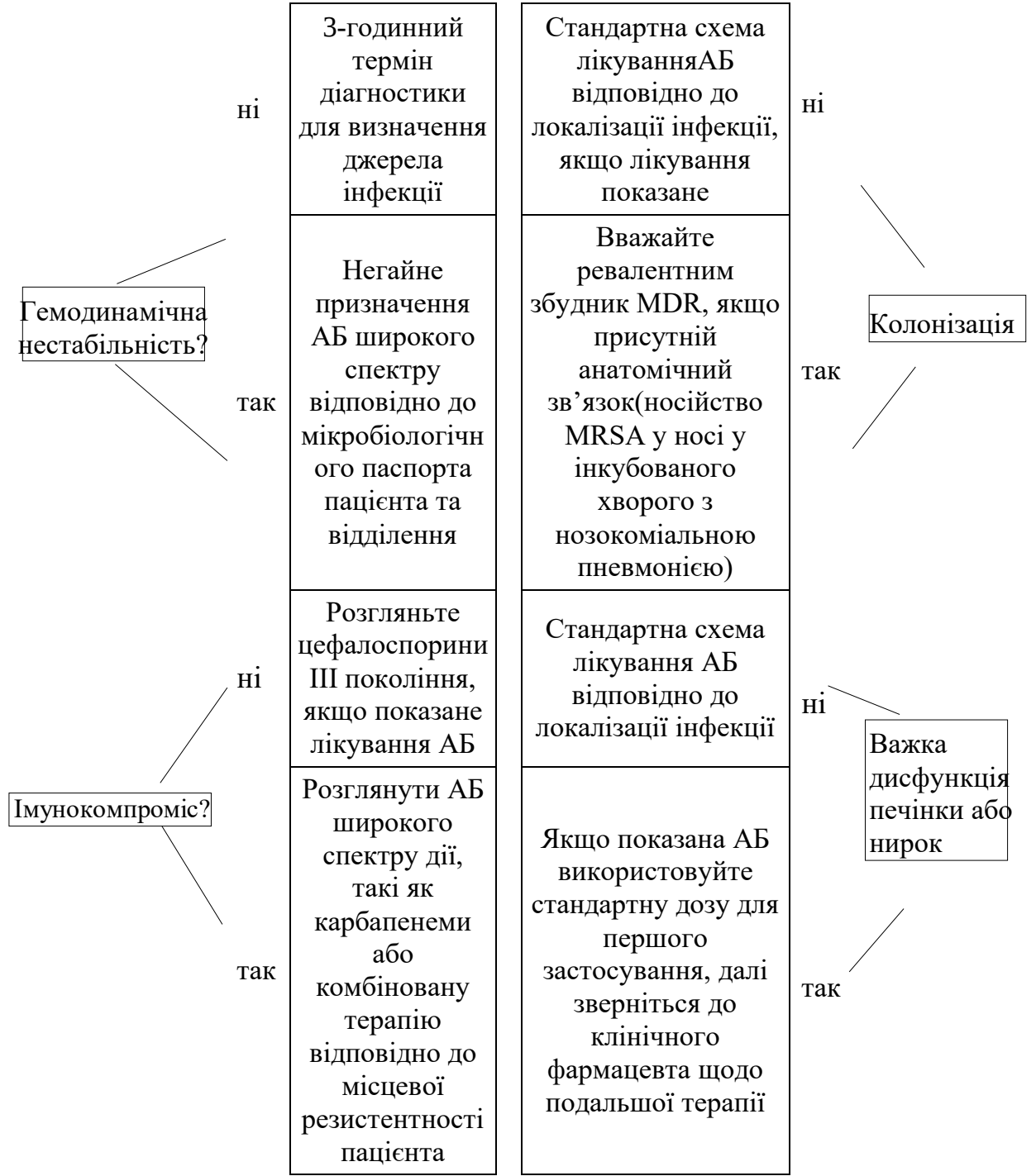
Автор Weiss S. L., та співавтори рекомендують початок емпіричної антимікробної терапії одним або декількома антимікробними препаратами, що охоплюють всіх можливих збудників. Коли патоген(и) і чутливість стануть доступними, ми рекомендуємо звужити охоплення емпіричною антимікробною терапією. Якщо збудника не виявлено, рекомендовано звужити або припинити емпіричну антимікробну терапію відповідно до клінічної картини, локалізації інфекції, факторів ризику організму-господаря та адекватності клінічного покращення в обговоренні з інфекційним захворюванням та/або порадою мікробіологічного експерта [13].

Згідно до Рекомендацій кампанії з виживання при сепсисі 2020 року, пропонують швидкий початок антимікробної терапії протягом першої години

після виявлення септичного шоку, але залишають 3 години відповідного обстеження у дітей з дисфункцією органів, пов’язаною із сепсисом, без шоку [31].

Автором Bruns N. зі співавторами надані 6 ключових запитань для допомоги лікарю у прийнятті рішення щодо антибіотикотерапії, вони наведені на схемі 1.4 [31].

Схема 1.4



Продовження схеми 1.4

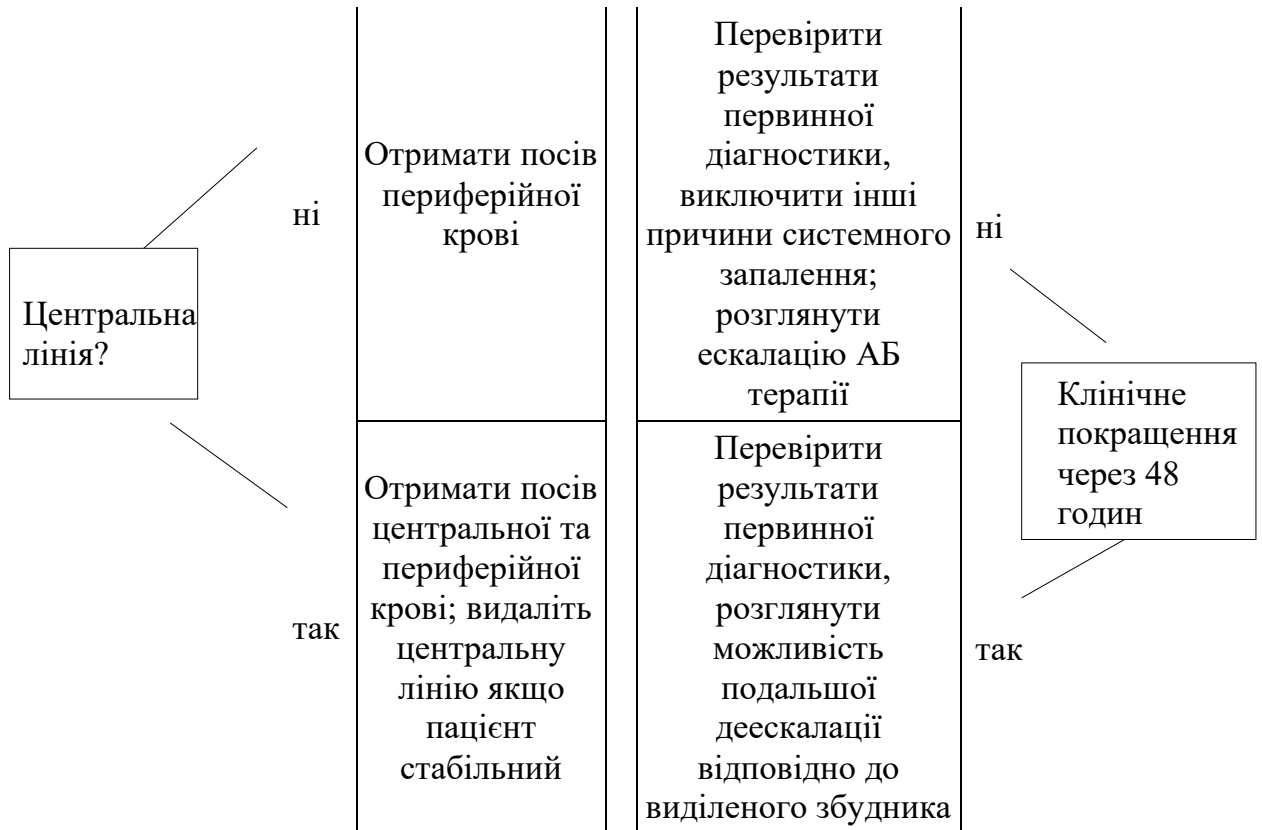


Рис. 1.4. Ключові питання, які допоможуть прийняти рішення щодо лікування антибіотиками у критично хворих дітей

Якщо було прийнято рішення на користь лікування антибіотиками – адекватне воно чи ні – для забезпечення ефективного лікування необхідно ввести відповідну дозу. Адекватність впливу антимікробного препарату в основному визначається об'ємом розподілу та кліренсом. Пацієнти з сепсисом знаходяться в групі ризику зміни фармакокінетики та фармакодинаміки через зміни об'єму розподілу, спричинені реанімацією рідини, капілярним витоком, збільшенням або зниженням ниркового кліренсу та низьким вмістом сироваткового альбуміну [31]. Кілька звітів підкреслюють роль підвищеного ниркового кліренсу для субтерапевтичного впливу антибіотиків із профілем виведення нирками, таких як глікопептиди, аміноглікозиди та бета-лактами. Терапевтичний моніторинг бета-лактамів не тільки допомагає уникнути токсичності для органів, але також може бути корисним інструментом для забезпечення адекватних концентрацій антимікробних агентів у плазмі [31].

Найбільш використовуваним препаратом першої лінії є бета-лактамний антибіотик (найчастіше ампіцилін, флуклоксацилін або пеніцилін) у поєднанні з аміноглікозидами (найчастіше гентаміцином). Однак спостерігалось збільшення використання альтернатив, таких як ванкоміцин і цефалоспорины, через підвищення лікарської стійкості серед найпоширеніших збудників (наприклад, коагулазонегативних стафілококів) [8].

Більшість спеціалістів рекомендують пеніцилін разом з аміноглікозидом для всіх випадків неонатального сепсису. Однак існують інші протоколи, у яких цефалоспорин або глікопептид використовуються як засіб першої лінії для лікування сепсису з пізнім початком. Рекомендації можуть відрізнятися через місцеву антибіотикорезистентність найпоширеніших збудників або через те, що емпірична схема має охоплювати поширені, але низьковірulentні коагулазонегативні стафілококи. При підозрі на стафілококову інфекцію слід розглянути призначення ванкоміцину [8].

При інфекціях викликаних грамнегативними збудниками з широким спектром резистентності до β – лактамів А. L. Shane зі співавторами [34] рекомендують призначати карбапенеми, наприклад меропенем.

В оглядовій статті автором Н. О. Савельєва – Кулик представлена антибіотикотерапія при підозрі на розвиток ранньої неонатальної інфекції згідно до рекомендацій NICE:

1. Використовувати внутрішньовенне введення бензилпеніциліну з гентаміцином як схему антибіотиків першого вибору для емпіричного лікування немовлят з підозрою на розвиток ранньої неонатальної інфекції, за винятком випадків, коли дані місцевого бактеріологічного моніторингу вказують на резистентність флори та необхідність застосування інших протимікробних засобів [43].

2. Призначати бензилпеніцилін у дозі 25 мг/кг маси тіла кожні 12 год. Розглянути можливість скорочення інтервалу дозування до кожних 8 год,

керуючись клінічною ситуацією (наприклад якщо дитина виглядає дуже хворою) [43].

3. Призначати гентаміцин у початковій дозі 5 мг/кг маси тіла (див. рекомендацію 5.4) [43].

4. Застосовуючи гентаміцин, слід пам'ятати, що: опис фармакологічних характеристик препарату рекомендує дозування 4–7 мг/кг/добу, введених одноразово; докази, розглянуті для рекомендацій, підтверджують початкову дозу 5 мг/кг маси тіла кожні 36 год (вводиться в одній дозі) [43].

5. Якщо вводиться друга доза гентаміцину (рекомендація 6.3), зазвичай часовий інтервал має становити 36 год. Скорочення часового інтервалу може бути обґрунтоване клінічною ситуацією, наприклад: якщо дитина виглядає надто хворою; за результатом бактеріального посіву виявлено грамнегативну флору [43].

7. Зафіксувати час: введення гентаміцину; відбору проб для терапевтичного моніторингу [43].

8. Регулярно переоцінювати клінічний стан та результати досліджень у дітей, які отримують антибіотики. Подумати, чи слід змінювати режим антибіотиків, беручи до уваги: клінічний стан дитини (наприклад, якщо поліпшення не відбувається); результати мікробіологічних досліджень; експертні мікробіологічні поради, включаючи дані бактеріологічного моніторингу закладу [43].

9. Якщо є мікробіологічні дані про грамнегативний бактеріальний сепсис, додати ще один антибіотик до режиму бензилпеніциліну та гентаміцину, який активний щодо грамнегативних бактерій (наприклад, цефотаксим). Якщо підтверджується грамнегативна інфекція, припинити застосування бензилпеніциліну [43].

10. Для немовлят із підозрою на пізню неонатальну інфекцію, які вже перебувають у відділенні новонароджених: призначати комбінацію антибіотиків вузького спектра дії (таких як внутрішньовенне введення флуक्локсациліну та гентаміцину) як лікування першої лінії; зважати

на місцеві дані про сприйнятливість та резистентність до антибіотиків (або національні дані, якщо місцеві дані недостатні) для вирішення, які антибіотики використовувати; призначати антибіотики, ефективні як проти грамнегативних, так і проти грампозитивних бактерій; при підозрі на некротизуючий ентероколіт також додатково застосовувати антибіотик, активний проти анаеробних бактерій (наприклад метронідазол) [43].

11. У лікуванні немовлят з підозрою на пізню неонатальну інфекцію, які поступили до лікарні після виписки додому, керуватися рекомендацією 7.12, викладеною у настанові NICE щодо ведення пацієнтів із сепсисом (2017).

12. При застосуванні гентаміцину див. рекомендації 15.1– 15.8 щодо терапевтичного моніторингу препарату [43].

У збірнику з антимікробного керівництва The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012 надана схема антибіотикотерапії представлена у табл.1.7 [35].

Таблиця 1.7

Схема антибіотикотерапії антимікробного керівництва The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy

Локалізація інфекції, хвороба, додаткові умови	Збудники, етіологія	Препарати	
		Вибору	Резерву
у новонароджених: ранній початок – 1 тиждень	Streptococcus agalactiae, E.coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., S. aureus (рідше); Listeria spp. (в США рідше)	ампіцилін, 25 мг/кг в/в кожні 8 годин + цефотаксим, 50 мг/кг в/в 2 рази/добу	ампіцилін + гентаміцин, 2,5 мг/кг в/в або ампіцилін + цефтріаксон, 50 мг/кг в/в 1 раз /добу

Продовження таблиці 1.7

у новонароджених: пізній початок – 2-4 тиждень	Streptococcus agalactiae, E.coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., S. aureus (рідше); Listeria spp. (в США рідше), H. snfluenzae, S. epidermidis	Ампіцилін, 25 мг/кг в/в кожні 6 годин + (цефотаксим, 50 мг/кг в/в кожні 8 годин або цефтріаксон, 75 мг/кг в/в 1 раз /добу	ампіцилін + гентаміцин, 2,5 мг/кг в/в кожні 8 годин. При мікробіологічно му підтвердженні S. Aureus додається ванкомицин
У дітей старше 1 місяця без нейтропенії	S.pneumonia, N.meningitidis, S.aureus, H. snfluenzae.	(цефотаксим 50 мг/кг кожні 8 годин, або цефтріаксон, 100 мг/кг в/в 1 раз /добу)+ ванкомицин 15 мг/кг в/в кожні 6 годин	азтреонам + лінезолідин

Автор Георгіянц М.А. зі співавторами у своїй статті надали рекомендації антимікробної терапії найбільш розповсюджених збудників септичного шоку (після отримання бактеріологічного дослідження або ПЛР), що наведені у табл. 1.8 [39].

Таблиця 1.8

**Схема антибактеріальної терапії найбільш розповсюджених
збудників септичного шоку**

Збудник	АБТ вибору	АБТ резерву
<i>S. aureus</i> MSSA	Цефазолін, цефалексін, цефуроксим, амоксицилін- клавулонат	Кліндаміцин, макроліди, фторхінолони, ванкоміцин, тейкопланин
<i>S. aureus</i> MRSA	Ванкоміцин	Тейкопланин, лінезолід, даптоміцин, цефтаролін, тайгециклін
<i>S.</i> <i>epidermidis</i>	Ванкоміцин+ріфампіцин	Ріфампіцин+триметоприм- сульфометоксазол, даптоміцин
<i>S.</i> <i>pneumoniae</i>	Цефалоспорины II-III покоління, амоксицилін-клав улонат	Фторхінолони, ванкоміцин, лінезолід
<i>N.</i> <i>meningitidis</i> ,	Цефотаксим, цефтріаксон	Хлорамфенікол, меропенем
<i>H. influenzae</i>	Цефотаксим,цефтріаксон, за нетяжких форм амоксицилін- клавулонат, оральні цефалоспорины II-III покоління	Фторхінолони, хлорамфенікол
<i>S. pyogenes</i>	Бензилпеніцилін, кліндаміцин	Цефазолін, цефалексин, макроліди
<i>Salmonella</i> <i>spp.</i>	Ципрофлоксацин	Цефотаксим, цефтріаксон, азітроміцин, хлорамфенікол

Продовження таблиці 1.8

E. coli	Цефтріаксон-сульбактам, цефоперазон/сульбактам+тобраміцин або левофлоксацин	Меропенем, іміпенем, тайгециклін+/-тобраміцин або фторхінолони
C. difficile	Метронідазол	Ванкоміцин
Shigella spp.	Фторхінолони, триметоприм- сульфаметоксазол	Азітроміцин, цефотаксим, цефтріаксон
Candida spp	Флуконазо	Ехінокандин
Acinetobacter spp.	Меропенем, іміпенем, ампіцилін-сульбактам, цефоперазон-сульбактам	Піперацилін/тазобактам+ коломіцин (форхінолон, аміноглікозид)
Leptospira	Бензилпеніцилін	Доксициклін,цефалоспорини III покоління
K. pneumoniae	Цефтріаксон-сульбактам, цефоперазон/сульбактам+тобраміцин або левофлоксацин	Меропенем, іміпенем, тайгециклін+/-тобраміцин або фторхінолони
Enterobacter	Цефтріаксон-сульбактам, Цефоперазон/сульбактам+тобраміцин або левофлоксацин	Меропенем, іміпенем, тайгециклін+/-тобраміцин або фторхінолони
P. aeruginosae	Цефтазидим, цефоперазон- сульбактам+ципрофлоксацин, або левофлоксацин, або тобраміцин	Меропенем, іміпенем, піперацилін/тазобактам+ коломіцин (форхінолон, аміноглікозид)
L. monocitogenes	Ампіцилін+гентаміцин	Бензилпеніцилін+ аміноглікозиди, триметоприм- сульфаметоксазол

У дітей без порушення імунітету та без високого ризику мультирезистентних патогенів ми пропонуємо відмовитися від рутинного

використання емпіричних кількох антимікробних препаратів, спрямованих проти того самого збудника, з метою синергії [13].

Сепсис може змінити фармакокінетику та фармакодинаміку протимікробних засобів. Тому дозування протимікробних препаратів має бути індивідуальним, щоб забезпечити ефективне та своєчасне лікування небезпечної для життя інфекції, водночас обмежуючи побічні ефекти ліків [13].

Приклади зміни фармакокінетики, пов'язаної з сепсисом і септичним шоком, включають збільшення об'єму розподілу в результаті інфузійної терапії та капілярного витоку, зниження антимікробного кліренсу в результаті зміненої перфузії ниркових і печінкових органів і дисфункції органів і вище. рівні незв'язаних препаратів через гіпоальбумінемію, що призводить до підвищення кліренсу. Порушення функції печінки порушує метаболізм ліпофільних антибіотиків і антибіотиків, що сильно зв'язуються з альбумінами, що призводить до накопичення препарату та його токсичності. При дисфункції нирок залежні від часу антибіотики, які виводяться нирками, наприклад бета-лактами, потребують меншої частоти дозування [13].

Трьома основними детермінантами антимікробної ефективності є: час, протягом якого концентрація препарату залишається вище мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) збудника ($T > \text{МІК}$) (антибіотики, що залежать від часу); співвідношення пікової концентрації до МІК ($C_{\text{max}}/\text{МІК}$) (антибіотики, що залежать від концентрації); відношення 24-годинної площі під кривою концентрація–час, поділене на МІС ($\text{AUC}_{24}/\text{МІС}$) (залежно від концентрації з антибіотиками, що залежать від часу). До основних класів часозалежних антибіотиків належать бета-лактами (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами) і лінкозаміди (кліндаміцин і лінкоміцин). Для амоксицилін-клавуланової кислоти поточні опубліковані режими дозування у критично хворих дітей можуть призвести до субтерапевтичних концентрацій у ранньому періоді сепсису через

підвищений нирковий кліренс. При сепсисі застосування безперервних або тривалих інфузій з навантажувальними дозами, на відміну від періодичного дозування, може призвести до покращення результатів у пацієнтів, які отримували бета-лактамі антибіотики [13]. Основні класи концентраційно-залежних антибіотиків включають аміноглікозиди та метронідазол. У деяких центрах концентрації препарату, виміряні протягом 60 хвилин до або після введення аміноглікозидів, використовуються для оцінки C_{min} і C_{max} , відповідно, і разом з МПК збудника можуть допомогти визначити відповідне дозування протимікробних препаратів. Антибіотики, що залежать від концентрації, можуть потребувати зміненої частоти дозування, щоб максимізувати знищення бактерій шляхом збереження $C_{max}/\text{МПК}$ [13].

Глікопептиди, оксазолідинони, фторхінолони, поліміксини, даптоміцин, азитроміцин і тайгециклін є прикладами залежних від концентрації антибіотиків, що залежать від часу. Для ванкоміцину це може означати вищі дози, але це супроводжується підвищеним ризиком токсичності. З цієї причини можна вважати безперервні інфузії ванкоміцину для досягнення оптимальних концентрацій у деяких пацієнтів. Для антибіотиків, що залежать від концентрації та залежать від часу, оптимізація дози передбачає коригування інтервалу дозування, а не введеної дози [13].

Було проведено два обсерваційних дослідження в якому продемонстрували зв'язок більш швидкого часу до антимікробної терапії зі зниженням смертності дітей із сепсисом [13].

Перше дослідження являло собою аналіз 130 дітей із сепсисом (смертність 12%), у тому числі 103 (79%) із септичним шоком, у якому нескоригований OR для смертності серед дітей, які отримували антимікробні препарати протягом 60 хвилин після виявлення сепсису, становив 0,60. (95% ДІ, 0,13–2,86). Друге дослідження було аналізом 1179 дітей, у тому числі 69% із септичним шоком, де завершення сепсисного пучка протягом 1 години після розпізнавання сепсису було пов'язане зі зниженням смертності (OR, 0,59; 95% ДІ, 0,38–0,93; $p=0,02$), однак початок застосування лише

протимікробних препаратів через 1 годину після розпізнавання не було пов'язано зі значним зниженням смертності (OR, 0,78; 95% ДІ, 0,55–1,12; $p=0,18$) [8]. Коли скориговані OR цих двох досліджень були об'єднані, було можливе зниження смертності (OR, 0,77; 95% ДІ, 0,55–1,08) [13].

Гемодинамічна підтримка при септичному шоці.

Традиційні погляди на гемодинамічні розлади при септичному шоці у дітей полягають у визнанні їх головним чинником гіповолемії [42]. В основі гемодинамічної підтримки лежить проведення інфузійної терапії, вона є дуже важливим лікувальним заходом при сепсисі новонародженого. Інфузійна терапія відновлює водний баланс в організмі новонародженого. Головним завданням інфузійної терапії є відновлення тканин, також інфузійна терапія сприяє нормалізації клітинного метаболізму, зниженню концентрації медіаторів системної запальної реакції та септичного шоку, зниження концентрації токсичних метаболітів та відновленню водного балансу.

Найбільш важливими показниками гемодинаміки, цільове значення яких важливо забезпечувати при інтенсивній терапії септичного шоку у дітей є серцевий викид, центральний венозний тиск, перфузійний тиск, частота серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск [42]. Найбільш важливими препаратами для корекції гемодинамічних розладів при септичному шоці у дітей є епінефрин, норепінефрін, добутамін, нітрати, інгібітори фосфодіестерази, левосимендан, вазопресин та допамін [42].

Згідно до рекомендацій NICE важливим в антибактеріальній терапії є терапевтичний моніторинг лікарських засобів для немовлят, які отримують гентаміцин:

Мінімальна концентрація

1. Призначаючи другу дозу гентаміцину, необхідно визначити мінімальну концентрацію гентаміцину в крові безпосередньо перед тим, як вводити наступну дозу. Враховувати мінімальну концентрацію, перш ніж призначати третю дозу гентаміцину [43].

2. Повторювати вимірювання мінімальних концентрацій безпосередньо перед кожним наступним призначенням гентаміцину або частіше, якщо це необхідно (наприклад за умов невизначеності щодо попередніх мінімальних концентрацій або стану функції нирок) [43].

3. Лікарняні служби повинні надавати медичним працівникам необхідну інформацію щодо концентрації гентаміцину в крові для вчасного прийняття рішення про наступне дозування препарату [43].

4. Відрегулювати інтервал дозування гентаміцину, маючи на меті досягнення мінімальних концентрацій $<2\text{мг/л}$. Якщо курс гентаміцину становить більше 3 доз, прагнути мінімальної концентрації [43].

5. Не призупиняти призначення наступної дози гентаміцину через затримку інформації щодо мінімальної концентрації препарату в крові, якщо у дитини відсутні ознаки порушення функції нирок (наприклад підвищена концентрація сечовини або креатиніну в сироватці крові або анурія) [43].

Пікова концентрація

1. Розглянути можливість вимірювання пікових концентрацій гентаміцину в крові у деяких немовлят, зокрема: діти з набряками; макросомія (маса тіла при народженні більше 4,5 кг); незадовільна реакція на лікування; підтверджена грамнегативна інфекція.

2. При визначенні пікових концентрацій гентаміцину в крові вимірювання проводять через 1 год після початку прийому гентаміцину.

3. Якщо у дитини є грамнегативна або стафілококова інфекція, розглянути можливість підвищення дози гентаміцину, якщо пікова концентрація [43].

Висновки до розділу 1

Літературний огляд неонатального сепсису включає вивчення епідеміології, клінічних проявів та методів діагностики на різних рівнях надання медичної допомоги. Також досліджуються фактори ризику, стратегії антибактеріальної терапії та профілактики, враховуючи актуальні наукові

відкриття, та стандарти медичної допомоги. Особлива увага приділяється імунологічним механізмам розвитку неонатального сепсису та вивченням лабораторних показників. Встановлено, що сам процес взаємодії макроорганізму та інфекційного агента набагато складніший ніж був раніше. Оскільки відповідь організму на патоген є багатогранним, та до кінця не вивченим. Виходячи з цієї позиції сепсис розглядається не тільки як прогресуюче системне запалення, а як загрозливий життю стан з розвитком поліорганної недостатності. Інструментом для постановки діагнозу в реанімаційних відділеннях служить шкала SOFA, а в інших відділеннях спрощена шкала – Quick SOFA, в основі якої лежать основні, доступні клінічні параметри, що не потребують лабораторного виміру гемостатичних показників. Важливим в діагностиці є мікробіологічні дослідження та експрес-методи маркерів запалення таких, як прокальцитонін, пресептин та С-реактивний білок.

Поліорганна недостатність при сепсисі вказує на те, що кілька органів та систем організму починають неефективно функціонувати внаслідок дії інфекційного патогену та системної запальної відповіді. Особливості поліорганної недостатності при сепсисі включають дихальну недостатність, при якій розвивається ардентна або гіпоксемічна недостатність через пошкодження легеневої тканини або зниження функції дихальних м'язів; кардіоваскулярну дисфункцію, що призводить до гіпотензії та недостатності кровообігу; нефрологічну дисфункцію, що призводить до набряків, ацидозу та наростанні інтоксикації; гепатобіліарну дисфункцію, яка веде до порушення інактивації токсинів; гематологічні порушення, що можуть викликати коагуляційні проблеми або кровотечі; неврологічні ускладнення – втрата свідомості, аноксія мозку та іншв неврологічні проблеми.

Антимікробна терапія для неонатального сепсису зазвичай враховує ризики і специфічні особливості новонароджених. Лікування необхідно починати уже в першу годину встановлення діагнозу. Емпірична антибіотикотерапія починається з амінопеніцилінів та аміноглікозидів, дана

комбінація перекриває широкий спектр мікроорганізмів. За можливості, перед введенням першої дози антимікробного препарату необхідно провести забір біоматеріалу для бактеріологічного дослідження. Після виявлення інфекційного патогена, лікар проводить деескалацію антимікробного препарату, враховуючи дані локального мікробіологічного моніторингу відділення та лікарні.

Неонатальний сепсис є великою соціально–економічною проблемою, оскільки має високу летальність, великий ризик інвалідизації, високі фінансові затрати на лікування та діагностику.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нормативно-правова база: накази МОЗ України, Державний реєстр лікарських засобів України [46]. Наказ МОЗ від 03.08.2021 року №1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення» [47]. Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» [48], Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898 «Про порядок здійснення фармаконагляду» [49], Наказ МОЗ України від 18.05.2022 року № 822 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика» [51], Класифікація AWaRe2021 [50].

Рекомендації NICE є основними міжнародними Алгоритмами надання медичної допомоги пацієнтам з сепсисом неонатального періоду в Україні. Вони розроблені Національним інститутом охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2021, Велика Британія) [44, 45] з метою запобігання бактеріальним інфекціям у здорових немовлят віком до 28 днів включно, лікування вагітних із ризиком інфікування, а також догляду за новонародженими та недоношеними віком до 28 днів включно з передбачуваною або підтвердженою бактеріальною інфекцією.

Аналіз історій хвороб пацієнтів.

Дане дослідження полягало у вивченні практики призначення антимікробних препаратів згідно до Класифікації антибіотиків BOOZ AWaRe: груп доступу (Access), спостереження (Watch) та резерву (Reserve), що застосовувались з метою лікування неонатального сепсису у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та недоношених [50].

РОЗДІЛ 3

ПІДХОДИ ДО РАЦІОНАЛЬНОГО ВИБОРУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ КНП «МИКОЛАЇВСЬКА ОБЛАСНА ДИТЯЧА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ» МОР м. МИКОЛАЇВ

3.1. Аналіз лікарських призначень в КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» МОР м. Миколаїв

Опрацьовано 48 історій хвороб з діагнозом неонатальний сепсис, вибірка використання антимікробних препаратів представлена у ДОДАТКУА. При проведенні аналізу враховувались анамнестичні дані, преморбідний фон дитини, лабораторно – інструментальні методи дослідження та наявність інвазивних медичних девайсів (центральный катетер, трахеобронхіальна трубка, гастродуоденальний зонд тощо). Статистичне оброблення одержаних даних проводилося за допомогою електронних таблиць «Excel 2007» (Microsoft, США). Отримані дані систематизовані та використані у кваліфікаційній роботі.

Під час перевірки історій хвороб було проведено аналіз етіологічного спектру сепсису, що представлено на рис. 3.1.



Рис. 3.1 Аналіз етіологічного спектру сепсису

Відповідно до проведеного дослідження, 47% клінічних випадків сепсису – не уточненої етіології.

Для проведення аналізу призначення антибактеріальної терапії у випадках неонатального сепсису пацієнти були поділені на групи відповідно до маси тіла при народженні, гестаційного віку та супутньої вродженої патології, дані наведені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Маса тіла при народженні	Гестаційний вік	2019	2020	2021	2022	2023
Всього:		19	7	4	9	9
999 г та менше	менше 29 тижнів	7	3	2	2	0
1000 - 1499г	31 – 29 тижнів	2	1	0	1	5
1500 - 2499	32 - 37 тиждень	10	3	2	6	4
З них померло:		7	5	2	4	5
999 г та менше	менше 29 тижнів	4	3	2	2	0
1000 - 1499г	31 – 29 тижнів	2	1	0	0	5
1500 - 2499	32 - 37 тиждень	7	1	0	2	0

Виділено 3 групи пацієнтів:

І група (N=14), 2 група (N=9), 3 група (N=25) діти з 1500-2500. Кожна група була поділена на підгрупи: А (І, ІІ, ІІІ) – діти з вродженими вадами при народженні (вроджені вади серця, шлунково–кишкового тракту, сечостатевої системи, центральної нервової системи); Б (І, ІІ, ІІІ) – діти без вроджених вад.

В залежності від несприятливого преморбідного фону (низька маса тіла, вроджені вади розвитку) середня тривалість ліжка/днів становила: І група – 44 ліжка/день; ІІ група 59 ліжка/день; ІІІ група – 46 ліжка/день.

Згідно до проведеного аналізу, ранній неонатальний сепсис склав 31 клінічний випадок, пізній – 17, дані наведені у табл. 3.2, відсоткове співвідношення раннього та пізнього сепсису представлені на рис. 3.2.

Таблиця 3.2

**Час надходження пацієнтів до стаціонару, з моменту встановлення
попереднього діагнозу сепсис**

День надходження у ВІТН	Сепсис Ранній/пізній	2019	2020	2021	2022	2023
Всього:		19	7	4	9	9
< 24 год	Ранній	12	4	3	5	7
> 24 год	Пізній	7	3	1	4	2
Померло з них:		7	5	2	4	5
< 24 год	Ранній	6	4	2	4	3
> 24 год	Пізній	1	1	0	0	2

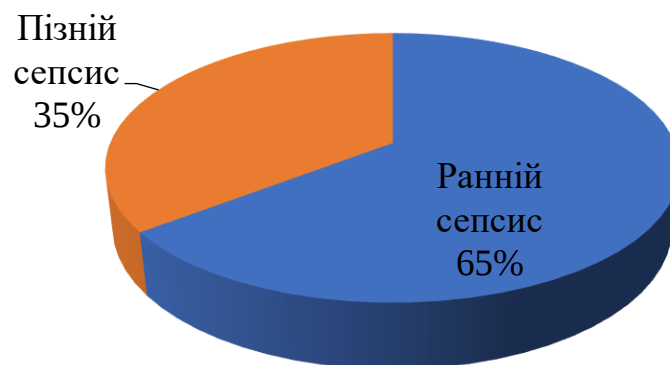


Рис. 3.2. Відсоткове співвідношення часу виникнення сепсису

У 85% основні ознаки сепсису проявилися упродовж 24 годин від народження (в середньому 6 годин).

У пацієнтів з сепсисом були наявні різноманітні клінічні прояви інфекції: гемодинамічні порушення, дихальні розлади та гіпербілірубінемія. Гемодинамічні порушення поєднувалися з дихальними розладами.

Структура клінічних проявів у новонароджених за проаналізованими даними: гемодинамічні порушення – 99%; гемодинамічні порушення та дихальні розлади – 98%; дихальні розлади (транзиторне тахіпное та вроджена пневмонія рентгенологічно підтверджена у 37 випадках) – 60%; гіпербілірубінемія – 30%; вегето-вісцеральні порушення – 10%; гіпертермія в першу добу – 20%; запальні зміни в лабораторних аналізах без зміни стану дитини – 70%; асфіксія в пологах, внутрішньоутробна гіпоксія – 90%.

Групам пацієнтів I та II А та I, II Б на II рівні за важкістю стану надавалась киснева підтримка, з подальшим переведенням на ШВЛ (98%), гастродуоденальний зонд (98%), сечові катетери (90%) та катетер центральної лінії у 100%. У групі I А та II А інвазивні втручання у проводились 100% випадків.

Після проведення оцінки мікробіологічних досліджень визначено, що з 72 мікробіологічних досліджень було лише 27 позитивних, та у 45 дослідженнях був відсутній ріст мікроорганізмів. Підтверджена бактеріальна інфекція була лише у 25 пацієнтів, що становить 38%. Біологічним матеріалом були: кров, аспірат з трахеї, мазок з черевної порожнини, наружних полових органів, мазок з очей, сеча. Серед виділених культур були: *Klebsiella pneumonia* (3 випадки); *Acinetobacter baumannii* (3); Коагулазонегативний *St. spp.* (1); Коагулазопозитивний *St. spp.*(1); *Enterobacteriaceae spp.* (1); *E.coli* (2); *Candida albicans* (3); *St. Aureus* (3); *St. Pneumoniae* (2); *Listeria spp.* (1); *Citrobacter freundii*(1); *St. epidermidis* (3); *Pseudomonas aeruginosa* (3). Відсоткове співвідношення виділених культур мікроорганізмів представлено на рис. 3.3.

Більшість позитивних результатів було в змивів з трахеобронхіального дерева хворих, що знаходиться на ШВЛ, на 7-10 добу перебування в стаціонарі. Виділялась Гр (-) флора *Klebsiella pneumonia* та *Acinetobacter baumannii*. Саме ці мікроорганізми є полірезистентними, та потребують особливого епідеміологічного нагляду. Слід відмітити, що емпіричне призначення антимікробної терапії амінопеніцилінами (ампіцилін та ампіцилін/сульбактам) на II рівні надання медичної допомоги в тому числі з профілактичною метою має відбуватися після забору біологічного матеріалу згідно до Наказу МОЗ №1513 [48], оскільки набраний на вступі, до стаціонару, бактеріологічний аналіз не є інформативним.

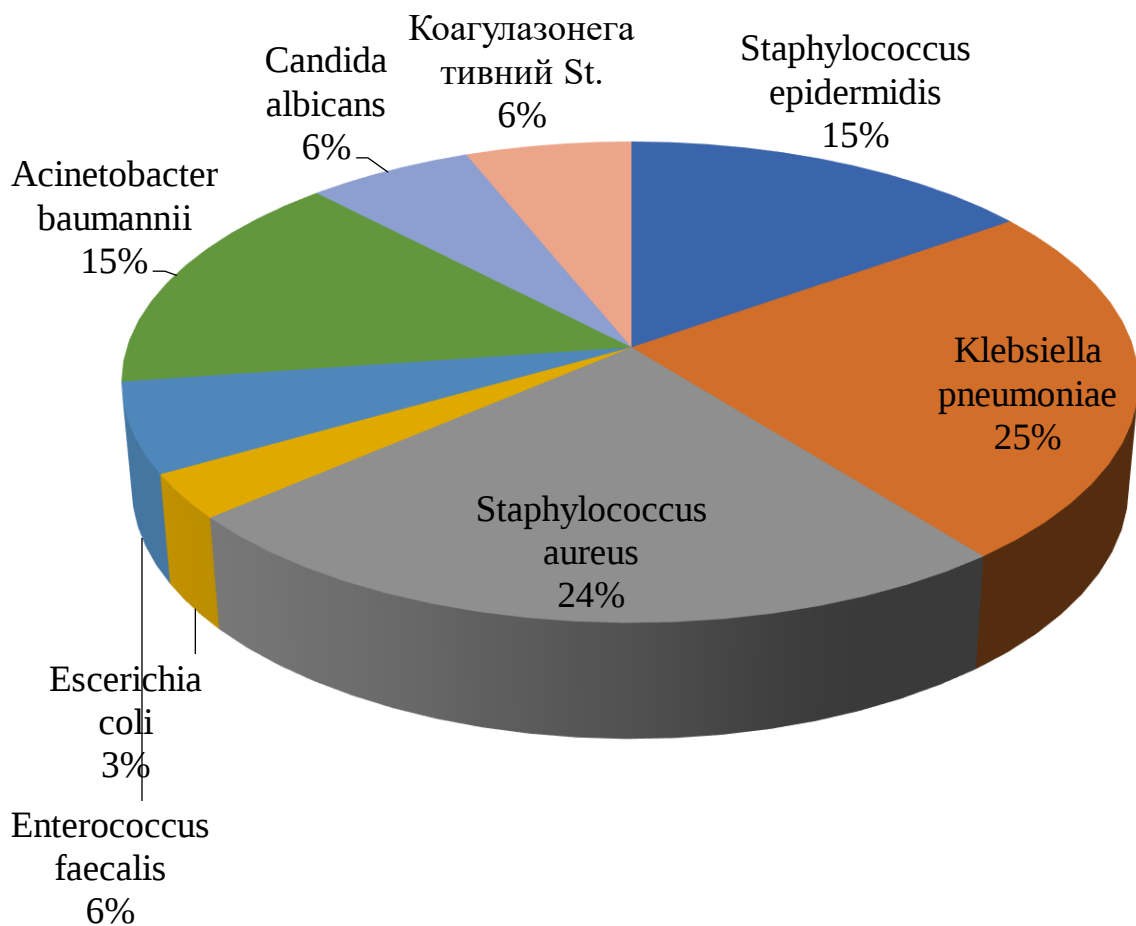


Рис. 3.3 Мікробіологічний моніторинг неонатального сепсису

В антибактеріальній терапії неонатального сепсису важливо враховувати фізіологічні особливості новонароджених та недоношених, такі як гестаційний вік, масу тіла при народженні, фізіологічну недостатність

імунної системи, оскільки це може вплинути на фармакокінетику та фармакодинаміку дії препаратів.

Важливе значення в управлінні антибактеріальною терапією є забезпечення адекватної гідратаційної терапії та моніторинг лабораторних показників (креатиніну, С-реактивний білок). Основні аспекти раціональної антибіотикотерапії включають вибір антибіотика з урахуванням чутливості мікроорганізмів, дозування, тривалість курсу та можливі побічні ефекти.

Емпірична антибіотикотерапія починалась в пологовому будинку, через наявність факторів ризику з боку матері, та клінічних проявів інфекції. В групі I A (N=9); II A (N =4) процент призначень АБТ склав 100%, в групі III A(N=3) – 100%, група в групі I Б (N=5); II Б (N=5) складала 100%, III Б (N=22) – 80%. У всіх випадках до призначення емпіричної антибіотикотерапії не було проведено мікробіологічних досліджень, в зв'язку з важкістю стану дитини та необхідністю надання екстренної медичної допомоги.

Частота споживання антимікробних препаратів за групами, за результатами аналізу 48 історій хвороб наведена на рис. 3.4.

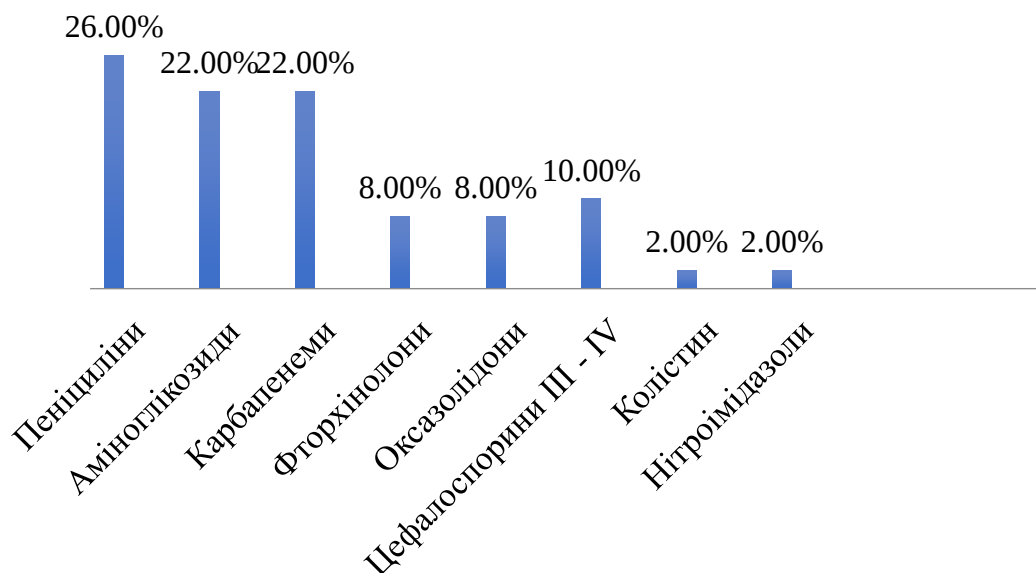


Рис. 3.4 Частота споживання антимікробних препаратів за групами

Групу пеніцилінів представили амінопеніциліни: (ампіцилін; інгібітор захищений ампіцилін/сульбактам) та уреїдопеніцилін (піперацилін/

тазобактам). Аміноглікозид (амікацин); Карбапенеми (Меропенем, та інгібітор–захищений Іміпенем/циластатин); Фторхінолон (Левовфлоксацин); Оксазолідон (Лінезолідин); Цефалоспорины (Цефотаксим та інгібітор–захищений Цефоперазон/сульбактам); Нітроїмідазоли (Метронідазол); Колістин, відсоткове співвідношення наведене на рис. 3.5.



Рис. 3.5 Антимікробні препарати, що використовувались для лікування неонатального сепсису

Відповідно до затвердженої стандартної операційної процедури з «Адміністрування антимікробних препаратів» (Додаток Б) в КНП «МОДКЛ» МОР дані препарати відносяться до груп преавторизації: груп доступу (Access) - ампіцилін/сульбактам; спостереження (Watch) - піперацилін/тазобактам, амікацин; резерву (Reserve) - цефоперазон/сульбактам, меропенем, лінезолідин, левофлоксацин, колістин.

У відділенні реанімації новонароджених та недоношених, антибактеріальна терапія у 80% призначалась в першу годину встановлення діагнозу сепсис, у 20% в перші 3 години. Емпірична терапія починалась з групи доступу ампіцилін та ампіцилін/сульбактам та складала 98%.

Враховуючи клінічні прояви та лабораторні дані ампіцилін/сульбактам застосовувався в комбінації з амікацином. При врахуванні акушерського анамнезу, вроджених вад розвитку та коморбідного стану у 3 випадках в групах I A та II A емпірична АБ терапія починалась групи спостереження: цефотаксиму, цефепім та з групи резерву: цефоперазон/сульбактам, меропенему. При наявності клінічних ознак SIRS, даних клініко-лабораторних показників здійснювалась ескалація антибактеріальної терапії на АБ більш широкого спектру дії з групи резерву – меропенем, лінезолід, піперацилін/тазобактам. При позитивних виділених культурах Гр(-) флори *Pseudomonas aeruginosa* додавався Колістин. По життєвим показам використовувався левофлоксацин (4 випадки), в зв'язку з відсутністю чутливості до інших груп АМП. При передбачуваній анаеробній інфекції (оперативні втручання в зв'язку з вродженими вадами та ускладненими станами захворювання) у 6 випадках додавався метронідазол.

В 3 клінічних випадках при виділенні збудника *St. Aureus*, примінявся оксазолідон – лінезолід, деескалація не проводилась, оскільки була підтверджена чутливість мікроорганізму до даного препарату, був позитивний терапевтичний ефект враховуючи клініко-лабораторні показники (прокальцитонін та С – реактивний білок).

Вибір, дозування та кратність введення АБ проводилась відповідно до ваги дитини, тяжкості клінічного стану, гестаційного віку, супутньої патології та з врахуванням сумісності лікарських засобів та можливих побічних дій. Введення антимікробних препаратів відповідало їх фармакокінетиці: дозозалежний аміноглікозид вводився один раз/добу, добова доза, а часозалежні цефепім та меропенем у вигляді тривалої інфузії через інфузомат. Терапевтичний моніторинг антимікробних препаратів не проводився.

Комбінована АБ терапія включала в себе комбінацію: амінопеніцилінів+аміноглікозидами (призначення на 2-3-4-добу); карбапенеми + аміноглікозидами, цефалоспорины + нітроімідазоли,

цефалоспорины + аміноглікозиди, фторхінолони + аміноглікозиди. Ефект, при таких комбінаціях нижчий, ніж ефект від взятого окремого найбільш активного препарату (антагонізм) [48].

Призначення антибактеріальних препаратів груп резерву (С) у 2022 та 2023 році реанімаційному здійснювався виключно шляхом проведення преавторизації, відповідно до вимог наказу [48].

Кількість курсів антибіотикотерапії варіювалася від 2 до 9 курсів. Велика кількість курсів АБТ призначається у хворого групи І А. Дитина знаходилась в край важкому стані, інфекція не відповідала на початкове лікування, та був наявний дистрес-синдром, важка поліорганна недостатність, наявна імуносупресія. Ідентифікувати збудника в конкретному випадку не вдалося.

Патогенетична терапія індивідуальна для кожного клінічного випадку, основними напрямками якої є підтримка гомеостазу, що проводилась у пацієнтів всіх дослідних груп та склала 98%. Імунотерапія проводилась у пацієнтів з лейкопенією груп І А, І Б та ІІ Б групи. Препаратом вибору був імуноглобулін людини (G). Дана терапія показала гарний терапевтичний ефект.

Також в якості патогенетичної терапії застосовувались – фізіологічний розчин, колоїди у дозі 10-40 мл/кг, 10-30% розчин глюкози, корекція гіпоглікемії (100% клінічних випадків), та гіпокальціємії (за необх. гіпокаліємії).

В групах І А та ІІ А інфузія простагландину до виключення протоково-залежних захворювань серця.

При розвитку септичного шоку рефрактерного до рідини в групах ІІІ А/Б та ІІ Б (15 випадків) застосовувалась інфузія з дофаміном 5-10 мг/кг/хв + добутамін, вимірювався рівень насиченого гемоглобіну. У 13 пацієнтів груп ІІ А/Б та ІІІ А використовувався епінефрин 0,05-0,3 мкг/кг/хв.

При розвитку септичного рефрактерний шоку до рідини та дофаміну, який спостерігався у 10 клінічних випадках груп І А/Б та ІІ Б, застосовувався

епінефрин 0,05-0,3 мкг/кг/хв, та у 10 випадках гідрокортизон 1 мг/мл.

У 5% випадків були відмічені та зафіксовані в історії хвороби незначні алергічні реакції від використання антибактеріального препарату цефалоспоринового ряду. В 10% випадках у пацієнтів II та III груп спостерігалось підвищення лабораторних показників (печінкових, ниркових проб), під час проведення терапії фторхіолоном та групою нітроїмідазолів).

3.2. Розробка підходів до раціонального застосування та шляхи корекції негативного впливу антибактеріальних засобів при сепсисі новонароджених.

Дослідження раціонального застосування антибактеріальних засобів у лікуванні сепсису новонароджених важливе для забезпечення ефективності та мінімізації негативного впливу та розвитку резистентності мікроорганізмів.

На основі Наказів МОЗ та Стандартів медичної допомоги в КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» МОР, розроблені та впроваджені підходи щодо раціонального застосування АМП та запобіганню поширення резистентних штамів мікроорганізмів. Програма з раціонального використання (Додаток В), «Адміністрування призначення антимікробних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», та «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика» (Додаток Г).

Метою Програми з раціонального застосування антимікробних, антифунгальних та протівірусних препаратів з лікувальною та профілактичною метою є оптимізування призначення АМП для максимально ефективного лікування, в тому числі: з профілактичною метою в периопераційному періоді; запобігання небажаним наслідкам розвитку стійкості до протимікробних препаратів та побічних реакцій; зниження захворюваності та смертності від інфекцій; зменшення вживання та зниження витрат на придбання антибіотиків; розроблення локальних Стандартів

медичної допомоги, щодо раціонального використання антибіотиків та оптимізації периопераційної антибіотикопрофілактики; оптимізування вибору антибіотиків і тривалості терапії при інфекціях; упровадження моніторингу використання антибактеріальних препаратів, оцінка та/або моніторинг результатів. Клінічний фармацевт керує та вдосконалює процеси застосування антибіотиків: проводить проспективний аналіз-аудит антибактеріальної терапії, що супроводжується пропозиціями щодо оптимізації застосування лікарських засобів; видає допуск до призначення резервних антибіотиків; контролює проведення перегляду лікарем через 48-72 години після початку емпіричної антибактеріальної терапії, аналізуючи її ефективність та, за потреби, корегує призначення після отримання лабораторних показників, зокрема результатів бактеріального посіву.

Адміністрування антимікробних препаратів (АМП) встановлює загальні вимоги до їх призначення в лікарні з метою попередження і зниження поширеності інфекційних хвороб та колонізації, викликаних мікроорганізмами із антимікробною резистентністю [47]. Процедура застосовується медичним персоналом лікарні при призначенні, розподіленні, закупівлі та прийомі АМП, з дотриманням Стандарту медичної допомоги «Раціональне використання антибактеріальних та антифунгальних препаратів» [53].

В стандартній операційній процедурі з «Адміністрування призначення антимікробних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» затверджений перелік антибактеріальних препаратів, що дозволені до застосування в лікарні.

Головною метою програми з Адміністрування антибактеріальних препаратів є:

оптимізувати застосування АМП для максимально ефективного лікування та профілактики інфекцій;

запобігати небажаним наслідкам розвитку стійкості до протимікробних препаратів та побічних реакцій;

знизити захворюваність і смертність від інфекцій та стійкість до протимікробних препаратів;

зменшити вживання та знизити витрати на придбання антибіотиків;

розробити локальні Стандарти медичної допомоги, щодо раціонального використання антибіотиків та оптимізації периопераційної антибіотикопрофілактики;

оптимізувати вибір антибіотиків і тривалість терапії при інфекціях;

упровадити моніторинг використання антибактеріальних препаратів, оцінювати та/або вимірювати процес і результати.

Клінічний фармацевт керує та вдосконалює процеси застосування антибіотиків; проводить проспективний аналіз—аудит антибактеріальної терапії експертом із застосування антибіотиків, що супроводжується пропозиціями щодо оптимізації застосування лікарських засобів; видає допуск до призначення антибіотиків групам резерву; контролює проведення перегляду лікарем через 48-72 години після початку емпіричної антибактеріальної терапії, аналізуючи її ефективність та за потреби корегує призначення після доступу клінічних та лабораторних показників, зокрема результатів бактеріального посіву.

Визначення преавторизації призначення кожного АМП здійснюється шляхом віднесення його до однієї з трьох груп:

група А (група доступу) – АМП, які лікар може призначити самостійно для лікування і профілактики інфекційних захворювань у відповідності до затверджених в ЗОЗ протоколів або алгоритмів лікування;

група В (група спостереження) – АМП, призначення яких має бути погоджено клінічним фармацевтом, в тому числі шляхом впровадження в лікарні нових клінічних протоколів емпіричної АМП-терапії;

група С (група резерву) – резервні АМП, призначення яких має бути узгоджено із клінічним фармацевтом, шляхом заповнення форми преавторизації АМП групи резерву [48, 50].

Периопераційна антибіотикопрофілактика в лікарні проводиться згідно до наказу МОЗ України від 18.05.2022 року № 822 [51]. Стандартною операційною процедурою по лікарні затверджені режими та вибір АБ для проведення антибіотикопрофілактики.

Згідно до наказу МОЗ України від 27.12.2006 року № 898 «Про порядок здійснення фармаконагляду» [49] клінічним фармацевтом здійснюється фармаконагляд за побічними діями лікарських засобів.

В лікарні працює сектор з гігієни рук, в склад якого входить координатор та інструктор. Відповідно до чинного законодавства впроваджено в роботу вимоги поводження з медичними відходами.

Всі ці підходи направлені на запобігання поширення резистентності мікроорганізмів в лікарні.

Висновки до розділу 3

1. Аналіз лікарських призначень відділення інтенсивної терапії новонароджених та недоношених з діагнозом сепсис, в КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня», був проведений з врахуванням динаміки клінічних показників, результатів лабораторних досліджень.

2. Емпірична антибактеріальна терапія призначалась в першу годину виявлення основних ознак системної запальної відповіді, вже на II рівні надання медичної допомоги. Препаратом вибору був препарат доступу (Access) Ампіцилін/сульбактам. На 2-3-4 день додавався препарат спостереження (Watch) аміноглікозид – амікацин.

3. Враховуючи динаміку клінічного стану пацієнта, результатів лабораторних показників, при ускладненні клініки, погіршення лабораторних показників, призначались препарати резерву (Reserve): меропенем, лінезолідин, левофлоксацин. У випадках бактеріологічно підтвердженої колонізації *Pseudomonas aeruginosa*, була проведена деескалаційна терапія з призначенням інгаляційного АБ Колістин. Перегляд терапії був письмово обґрунтованим.

4. Бактеріологічні дослідження не показали високої інформативності, оскільки емпірична антибіотикотерапія призначалась на II етапі надання медичної допомоги. Патогенетична терапія проводилась відповідно до міжнародних рекомендації NICE, та була індивідуальною для кожного клінічного випадку, основним завданням якої була підтримка гемодинаміки, яка проводилась у пацієнтів всіх дослідних груп.

5. Основним підходом для запобігання антибіотикорезистентності є раціональне застосування антимікробних препаратів. В КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» згідно до чинних наказів МОЗ та Стандартів медичної допомоги було розроблено та впроваджено Програму з адміністрування антимікробних препаратів, проводиться мікробіологічний моніторинг за полірезистентними мікроорганізмами.

6. Проводиться контроль призначення та споживання антимікробних препаратів. Периопераційна антибіотико-профілактика проводиться згідно до режимів, затверджених чинним наказом МОЗ.

7. Дані підходи сприяють ефективному використанню антимікробних препаратів, що веде до зменшення ризику розвитку антибіотикорезистентності.

ВИСНОВКИ

1. Неонатальний сепсис продовжує залишатися важливою причиною смертності новонароджених як в Україні так і у всьому світі. Проведене дослідження у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та недоношених КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» МОР показало, що смертність від неонатального сепсису складає 50%.

2. Основним лікуванням неонатального сепсису є антибактеріальна терапія – емпірична або терапія, що спрямована на збудника підтвердженого мікробіологічно. Після виявлення збудників і отримання відомостей про їх резистентність, а також з урахуванням локусів інфекції, обираються найбільш відповідні антимікробні препарати (тривалість лікування варіюється від 7 до 21 днів).

3. Згідно нашого проведеного дослідження більшість збудників неонатального сепсису – це грам негативна флора, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*. Тож у якості емпіричної терапії першої лінії рекомендують використовувати пеніциліни та аміноглікозиди (тривалість лікування залежить від збудника та клінічних проявів). Вибір антимікробної терапії визначають на підставі місцевих епідеміологічних даних та особливостей клінічного перебігу інфекції.

4. Стратегії запобігання нозокоміальним інфекціям включають покращення гігієни рук персоналу, оптимізацію штату та екологічного дизайну неонатальних відділень, ранній початок годування грудним молоком, ретельний догляд за шкірою, обмежене використання інвазивних пристроїв, уніфіковані практики (стандартизація процесів) використання внутрішньосудинних катетерів.

5. В КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» МОР, працює відділ інфекційного контролю, клінічним фармацевтом відділу проводиться моніторинг споживання та тривалості використання антимікробних препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Давидова Ю.В. Ефективна антибіотикотерапія в лікуванні акушерського сепсису. Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія». 2019. № 4 (36). С.3-5.
2. Копча В.С. Сучасні погляди на проблему сепсису. Науковий журнал «Infusion & Chemotherapy». Оглядова стаття (3) 2020. С. 18 – 26. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3-18-26.
3. Wen S.C.H., Ezure Y., Rolley L., Spurling G., Lau C.L. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2021 Sep 28;18(9):e1003787. doi: 10.1371/journal.pmed.1003787. PMID: 34582466; PMCID: PMC8478175.
4. Sands K., Carvalho M.J., Portal E., Thomson K., Dyer C.; BARNARDS Group; Walsh T.R. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. Nat Microbiol. 2021 Apr;6(4):512-523. doi: 10.1038/s41564-021-00870-7. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33782558; PMCID: PMC8007471.
5. Labib A. Sepsis Care Pathway 2019. Qatar Med J. 2019 Nov 7;2019(2):4. doi: 10.5339/qmj.2019.qccc.4. PMID: 31763206; PMCID: PMC6851952.
6. Fleiss N., Coggins S.A., Lewis A.N., Zeigler A., Cooksey K.E. Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants With Late-Onset Infection. JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518. PMID: 33538825; PMCID: PMC7862993.
7. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H., Zhang H.C., Cai Q.L. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. Mil Med Res. 2022 Oct 9;9(1):56. doi: 10.1186/s40779-022-00422-y.

8. Korang S.K., Safi S., Nava C., Gordon A., Gupta M. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 17;5(5):CD013837. doi: 10.1002/14651858.CD013837.pub2.
9. Miranda M., Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations. *Curr Pediatr Rep*. 2023;11(2):29-39. doi: 10.1007/s40124-023-00286-3. Epub 2023 May 9. PMID: 37252329; PMCID: PMC10169116.
10. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801-810.
11. Procianoy R.S., Silveira R.C. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1(Suppl 1):80-86. doi: 10.1016/j.jped.2019.10.004. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31747556; PMCID: PMC9432313.
12. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. et al. International forum of acute care trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis — current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193 (3):259-272.66. Fleischmann C., Thomas-Rueddel D.O., Hartmann M. et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113 (10):159-166.
13. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.S.D, Flori H.R., Inwald D.P. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(Suppl 1):10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6. PMID: 32030529; PMCID: PMC7095013.
14. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941.

15. Chakraborty R.K., Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. 2023 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31613449.
16. Wang Z., He Y, Zhang X., Luo Z. Prognostic accuracy of SOFA and qSOFA for mortality among children with infection: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2023 Mar;93(4):763-771. doi: 10.1038/s41390-022-02213-6. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35902704.
17. Oddiri U., Propper G., Brill P., Reid B., Giarraputo D., Milana C. Early Identification of Severe Sepsis in Pediatric Patients Using an Electronic Alert System. *Hosp Pediatr.* 2023 Feb 1;13(2):174-182. doi: 10.1542/hpeds.2022-006587. PMID: 36695040.
18. Goel N. et al. (2020). Screening for early onset neonatal sepsis: NICE guideline based practice versus projected application of the Kaiser Permanente sepsis risk calculator in the UK population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 105: F118-F122. doi 10.1136/archdischild#2018#316777. URL: <https://fn.bmj.com/content/105/2/118>.
19. Kiselyova M.M., Potsiurko O.V., Komar A.V., Kamut N.V. (2021). Reliable and questionable diagnostic criteria for earlyonset sepsis. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2(86): 6874. doi 10.15574/PP.2021.86.68
20. Celik I.H., Hanna M., Canpolat F.E., Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res.* 2022 Jan;91(2):337-350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34728808; PMCID: PMC8818018.
21. Sharma D., Farahbakhsh N., Shastri S. & Sharma P. Біомаркери для діагностики неонатального сепсису: огляд літератури. *J Matern Fetal Neonatal Med* 31, 1646–1659 (2018). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
22. Gandhi P. & Kondekar S. Огляд різних гематологічних параметрів і біомаркерів, що використовуються для діагностики неонатального сепсису. *ЭМЖ Hematol.* 2019; 7 [1]: 85-92. DOI/10.33590/emjhematol/10313792. <https://doi.org/10.33590/emjhematol/10313792>.

23. Murphy K. & Weiner J. Використання підрахунку лейкоцитів в оцінці раннього неонатального сепсису. *Pediatr Infect Dis J* 31, 16–19 (2012). [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Chaudhry S., Haroon F., Irfan Waheed K.A., Victor G., Shahzad M., Fatima B. Blood Lactate Levels And Lactate Clearance As Predictors Of Mortality In Neonatal Sepsis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022 Jul-Sep;34(3):438-441. doi: 10.55519/JAMC-03-9087. PMID: 36377152.
25. Downes K. J., Fitzgerald J. C., Weiss S. L. Журнал клінічної мікробіології «Користь прокальцитоніну як біомаркера сепсису у дітей» том. 58, № 7 2020. С. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.01851-19>
26. Rees C.A., Lim J., Westbrook A.L., El Helou R., Schmid A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *BMJ Paediatr Open*. 2023 Jan;7(1):e001627. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001627. PMID: 36649385; PMCID: PMC9835957.
27. Menon K., Schlapbach L.J., Akech S., Argent A., Biban P.; Pediatric Sepsis Definition Taskforce of the Society of Critical Care Medicine. Criteria for Pediatric Sepsis-A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *сепсису Crit Care Med*. 2022 Jan 1;50(1):21-36. doi: 10.1097/CCM.0000000000005294. PMID: 34612847; PMCID: PMC8670345.
28. Zeng G., Chen D., Zhou R., Zhao X., Ye C., Tao H., Sheng W., Wu Y. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Clin Lab Anal*. 2022 Jul;36(7):e24505. doi: 10.1002/jcla.24505. Epub 2022 May 27. PMID: 35622931; PMCID: PMC9279984.
29. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017 Oct 2;171(10):e172352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28783810; PMCID: PMC6583375.

30. Kommalur A., Baddadka V., Devadas S., Kariyappa M., Dakshayani B. Decreasing antibiotic over-use by implementation of an antibiotic stewardship programme in preterm neonates in resource limited settings - a quality improvement initiative. *Paediatr Int Child Health*. 2021 May;41(2):103-111. doi: 10.1080/20469047.2021.1886545. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724171.
31. Bruns N., Dohna-Schwake C., Антибіотики у критично хворих дітей – наративний огляд різних аспектів раціонального підходу. *Pediatr Res* 91, 440–446 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01878-9>.
32. Attia Hussein Mahmoud H., Parekh R., Dhandibhotla S., Sai T., Pradhan A. Insight Into Neonatal Sepsis: An Overview. *Cureus*. 2023 Sep 19;15(9):e45530. doi: 10.7759/cureus.45530. PMID: 37868444; PMCID: PMC10585949.
33. Vincent J.L. Sepsis and infection: Two words that should not be confused. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Mar 9;10:1156732. doi: 10.3389/fmed.2023.1156732. PMID: 36968843; PMCID: PMC10033658.
34. Shane A.L., Sanchez P. J., Stoll B. J., Neonatalsepsis // Published Online. 2017. April 20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4).
35. SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2012 SPIRAL; Author: Gilbert D.; ISBN: 9781930808713; Publisher: Rittenhouse Books Distributors Inc; Volume: 1; Edition: 42. Textbook p.151-152.
36. Gauer R., Forbes D., Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020 Apr 1;101(7):409-418. PMID: 32227831.
37. Srzić I., Neseck Adam V., Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW ^[1]_[SEP]IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat*. 2022 Jun;61(Suppl 1):67-72. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.11. PMID: 36304809; PMCID: PMC9536156.
38. Khanes G.S., Kuzmin L.V., Denisenco L.I., Tarasenko A.P. et al (2021). Experience in the treatment of early neonatal parasitic sepsis in the maternity hospital. *Paediatric Surgery. Ukraine*. 1(70):90 – 93; doi 10.15574/PS.2021.70.90.

39. Георгіянц, М. А., Жовнір, В. А., Корсунов, В. А., Дмитрієв Д. В., Постернак Г. І. (2017). Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та інтенсивної терапії Септичний шок у дітей (проект). PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE, (3(80), 11–24. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(80\).2017.109469](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(80).2017.109469).
40. Shapoval, S. D., SmirnovaD. A., & Belinska, V. O. (2020). Проблемні питання діагностики сепсису (огляд літератури та діагностика). Modern MedicalTechnology,(3), 60-63. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.10).
41. Сімонсен К.А., Андерсон-Беррі А.Л., Делер С.Ф., Девіс Х.Д. Ранній неонатальний сепсис. Clin Microbiol Rev. 2014 Jan; 27 (1): 21-47. [Безкоштовна стаття РМС] [PubMed].
42. Георгіянц М. и Корсунов В. (2018). Гемодинамічна підтримка при септичному шоці у дітей. Питання для обговорення з врахуванням консенсуса. Швидка медична допомога (4.91), 15–23. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.4.91.2018.137850>.
43. Савельєва – Кулик Н.О. Антибіотикотерапія неонатальних інфекцій: NICE – 2021 [електронна публікація] 2021. С.1-7.
44. National Institute for Health and Care Excellence (2021) Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. NICE guideline [NG195]. Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-205721-antibiotikoterapiya-neonatalnih-infektsij-nice-2021).
45. National Institute for Health and Care Excellence (2021) Postnatal care. NICE guideline [NG194]. Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-205721-antibiotikoterapiya-neonatalnih-infektsij-nice-2021).
46. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>

47. Наказ МОЗ від 03.08.2021 року №1614 "Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/зкладах надання соціальних послуг/ соціального захисту населення" [Електронний ресурс]. Режим доступу:<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1318-21#Text>.

48. Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513 "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою»" [Електронний ресурс]. Режим доступу:<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metoju>.

49. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898 «Про порядок здійснення фармаконагляду» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07#Text>.

50. Класифікація AWaRe2021 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.

51. Наказ МОЗ України від 18.05.2022 року № 822 "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика»"[Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/mtd/parenteralna-peryoperaczijna-antybiotykoprofilaktyka>.

52. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.

53. Наказ МОЗ від 03.08.2021 року №1614 "Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/зкладах надання соціальних послуг/ соціального захисту населення" [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1318-21#Text>.

54. Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023-1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-80-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metoju>.

55. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898 «Про порядок здійснення фармаконагляду» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07#Text>.

56. Класифікація AWaRe2021 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.

57. Наказ МОЗ України від 18.05.2022 року № 822 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/mtd/parenteralna-peryoperaczijna-antybiotyko-profilaktyk>.

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



Цим засвідчується, що

**Пламінська К.В.,
Жулай Т.С.,
Андрєєва О.О.**

**Науковий керівник:
Ткаченко К.М.**

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

СЕРТИФІКАТ

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.
м. Харків,
Україна

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

Продовження додатку А

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

- Якщо з'являються симптоми ураження ШКТ (біль, печія і т.д.) необхідно терміново звернутись до лікаря;
- Всі НПЗЗ можуть знижувати дію антигіпертензивних препаратів. Під час застосування НПЗЗ необхідно постійно контролювати артеріальний тиск та звернутись по допомогу до лікаря, якщо звичні дози антигіпертензивних засобів не тримають артеріальний тиск у межах норми.
- Всі НПЗЗ можуть сприяти прогресуванню хронічної серцевої недостатності. При появі та посиленні симптомів хронічної серцевої недостатності (набряки на кінцівках, задишка) пацієнтам необхідно звернутись до лікаря.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ В ПРАКТИЦІ ФАРМАЦЕВТА КЛІНІЧНОГО

Пламінська К.В., Жулай Т.С., Андрєєва О.О.

Науковий керівник: Ткаченко К.М.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

t.kateryna.13@gmail.com

Вступ. Актуальність надання ефективної медичної допомоги пацієнтам, що знаходяться в септичних станах з точки зору доказової медицини, актуальна та необхідна, особливо у воєнний час. Найбільш обговорюваним питанням на міжнародних консенсусах та конгресах, які присвячені неонатальному сепсису, є висока летальність від цього захворювання як в Україні, так і в світі. Кількість летальних випадків можна запобігти, враховуючи те, що сепсис має особливий та критичний по часу клінічний перебіг, який на ранніх стадіях значною мірою піддається лікуванню. Необхідно визнати те, що хоч сам сепсис не завжди можна спрогнозувати, його несприятливі наслідки можна пом'якшити завдяки ранній діагностиці та при своєчасно розпочатому лікуванні.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування неонатального сепсису шляхом застосування антибактеріальних засобів в умовах роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених та недоношених дітей комунального некомерційного підприємства Миколаївської обласної дитячої клінічної лікарні Миколаївської обласної ради.

Матеріали та методи. Аналіз даних літератури та Інтернет-джерел: MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, Web of Science, Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, Scopus та Index Copernicus.

Результати дослідження. Проведено аналіз медичних карт стаціонарних хворих (історій хвороб) з діагнозом сепсис за період 2021 – 2023 роки. Враховуючи імунологічні та фізіологічні особливості новонароджених, індивідуально визначалася стратегія лікування. Оцінювали параметри: клінічних та лабораторних показників, вибір антимікробного препарату, тривалість лікування, вибір оптимальних доз, оцінка ефективності антимікробних препаратів різних груп та їх комбінацій з урахуванням видів інфекційних патогенів та антимікробної чутливості.

Висновки. Сепсис є соціально-економічною проблемою, має високу летальність, високий ризик інвалідності, що має негативні економічні наслідки для країни. Поглиблене розуміння сучасних механізмів розвитку сепсису дозволить більш ефективно проводити діагностику та лікування септичних станів, що своєю чергою зменшить смертність і негативні наслідки після перенесеного сепсису у дітей.

Додаток Б

Клінічний випадок	Терапія АМП	Переведений в неонатальне відділення (так/ні)	Доза г/МО/ОД	Кратність введення на добу	Тривалість призн. дні	Перегляд ч/з 48-72 год
1	2	3	4	5	6	7
1	Ампіцилін/сульбактам		0,09	2	8	так
	Амікацин		0,04	1	6	
	Меропенем		0,05	3	7	так
	Лінезолідин		0,024	3	7	
	Флуконазол	так	0,015	1	3	
2	Ампіцилін/сульбактам		0,135	2	3,5	так
	Амікацин		0,053	1	7	
	Цефоперазон/сульбактам		0,14	2	8	
	Флуконазол	так	0,022	1	2	
3	Ампіцилін/сульбактам	з неонат у ВІТН	0,064	3	8	так
	Ампіцилін/сульбактам		0,07	3	3	так
	Меропенем		0,08	3	11	так
	Лінезолідин		0,02	3	9	
	Мікафунгін (Мікамін)	так	0,02	1	9	
	Меропенем	з неонат у ВІТН	0,08	3	14	
5	Цефоперазон/сульбактам		0,07	2	6	так
	Метронідазол		3,5 мл	3	5	
	Левофлоксацин		0,015	2	7	так
	Лінезолід					

6	Ампіцилін/сульб		0,045	2	4	так
	Цефоперазон/сульба		0,044	2	5	
	там					
	Цефоперазон/сульба		0,054	2	4	
	там					
	Цефоперазон/сульба	так	0,055	2	2	
	там					
	Амікацин		0,02	1	9	
7	Ампіцилін/сульб	так	0,085	2	1	так
	Іміпенем/циластатин		0,035	3	4	так
	Меропенем		0,1	3	1	так
	Амікацин		0,035	1	4	
	Лінезолідин		0,025	3	2	так
	Піперацилін/тазоб		0,23	3	21	
	там					
	Колістин		0,06	3	21	
	Азітроміцин ПО		0,023	1	11	
	Меропенем		0,12	3	7	так
	Флуконазол	так	0,12	1	2	
8	Ампіцилін/сульбактам		0,06	2	5	так
	Цефоперазон/сульба		0,06	2	3	так
	там					
	Меропенем		0,032	3	6	так
	Лінезолідин (разом з меропенемом)	так	0,016	3	2	
9	Ампіцилін/сульбактам	так	0,06	2	3	Так
		з неонат у ВІН				
	Меропенем		0,03	3	5	
	Лінезолідин		0,01	3	5	так
	Левовфлоксацин		0,01	2	7	так
	Піперацилін/тазоба		0,1	3	7	
	там					
10	Цефотаксим		0,092	2	3	так

	Цефотаксим		0,09	2	3	
	Метронідазол		0,028	1	7	
	Флуконазол		0,012	1	3	
	Колістин		0,04	3	3	так
	Колістин		0,05	3	16	
	Мікамін		0,008	1	1	
	Мікамін		0,02	1	14	
	Лінезолід		0,018	3	3	
	Лінезолід	так	0,02	3	13	
11	Ампіцилін/сульбактам	так	0,09	2	7	
12	Ампіцилін/сульбактам		0,13	2	3	так
	Меропенем		0,13	3	9	
	Амікацин		0,03	1	2	
	Амікацин		0,05	1	5	
	Амікацин		0,08	1	4	
13	Ампіцилін/сульбактам		0,065	2	14	
	Амікацин		0,025	1	9	
	Меропенем	так	0,035	3	1	
14	Ампіцилін/сульбактам		0,055	2	4	
	Цефоперазон/сульбактам	так	0,06	2	9	
15	Ампіцилін/сульбактам		0,065	2	3	
	Меропенем	так	0,07	2	12	
16	Ампіцилін/сульбактам		0,105	2	1,5	так
	Меропенем		0,11	2	4	Так
	Меропенем		0,12	2	2	Так
	Меропенем		0,12	3	13	Так
	Меропенем		0,128	3	1	Так

	Меропенем		0,135	3	2	Так
	Лінезолідин		0,03	3	15	так
	Лінезолідин		0,032	3	1	Так
	Лінезолідин	так	0,033	3	2	
17	Ампіцилін/сульбактам		0,17	2	4	так
	Меропенем	так	0,13	3	6	
18	Ампіцилін/сульбактам		0,08	2	15	так
	Амікацин	так	0,03	1	14	
	Меропенем	так	0,08	3	2,5	
19	Цефоперазон/сульбактам	так	0,1	2	11,5	
	Амікацин		0,038	1	9	
20	Ампіцилін/сульбактам		0,66	1	1	
	Ампіцилін/сульбактам		0,7	2	10	
	Амікацин		0,027	1	9	
21	Ампіцилін/сульбактам		0,1	2	8,5	Так
	Амікацин		0,04	2	6	
	Меропенем		0,054	3	3	Так
	Меропенем		0,056	3	2	
	Флуконазол	так	0,017	1	2	
22	Ампіцилін/сульбактам		0,14	2	2,5	Так
	Амікацин		0,56	1		
	Цефоперазон/сульбактам		0,075	2	6	Так
	Лінезолідин		0,04	3	8	
	Піперацилін/тазобактам		0,38	3	4	Так
	Меропенем	так	0,09	3	3,3	
23	Ампіцилін/сульбактам	так	0,056	2	2	так

	Ампіцилін/сульбактам		0,06	2	3	
	Амікацин		0,022	1	7	
	Цефоперазон/сульбактам		0,06	2	2	
24	Ампіцилін/сульбактам		0,13	2	1,5	Так
	Цефоперазон/сульбактам		0,15	2	7	так
	Амікацин		0,055	1	7	так
	Лінезолідин		0,036	3	9	Так
	Лінезолідин		0,04	3	9	
	Меропенем	так	0,145	3	5	
	Меропенем		0,15	3	3	
	Меропенем		0,16	3	9	
25	Ампіцилін/сульбактам	так	0,11	2	3	Так
	Меропенем		0,12	2	6	Так
	Меропенем		0,11	3	4	
	Колістин		0,05	3	4	
	Колістин		0,06	3	4	
26	Ампіцилін/сульбактам		0,13	2	7	Так
	Амікацин		0,05	1	13	
	Амікацин		0,055	1	6	Так
	Цефотаксим		0,18	3	6	Так
	Цефотаксим		0,185	3	12	Так
	Колістин		0,06	3	7	
	Лінезолідин	так	0,038	3	7	
27	Меропенем		0,115	2	7	
	Амікацин	так	0,06	1	5	
28	Ампіцилін/сульбактам	так	0,09	2	1,5	
	Амікацин		0,038	1	1	

29	Ампіцилін/сульбактам	так	0,08	2	6,5	так
	Амікацин		0,038	1	8	
	Меропенем		0,065	3	4	
30	Цефоперазон/сульбактам		0,13	2	4	так
	Меропенем		0,13	2	3	
	Меропенем		0,13	3	12	
	Колістин	так	0,08	3	15	
31	Ампіцилін/сульбактам		0,044	2	1	так
	Меропенем		0,025	2	15	так
	Меропенем	так	0,025	3	2	
32	Ампіцилін/сульбактам		0,05	1	3	так
	Цефоперазон/сульбактам		0,05	2	11	так
	Піперацилін/тазобактам	так	0,14	3	7	
33	Ампіцилін/сульбактам	так	0,11	2	8	
	Амікацин		0,045	1	3	
	Амікацин		0,05	1	4	
34	Ампісульбін		0,1	2	10	
	Амікацин		0,04	1	9	
35	Амікацин		0,26	1	8	
	Ампісульбін		0,65	2	9	так
	Меропенем		0,055	3	2	
	Меропенем		0,07	3	8	так
	Меропенем		0,075	3	10	
	Колістин		0,045	3	30	так
	Колістин		0,06	3	10	так
	Піперацилін/тазобактам		0,22	3	22	

	Піперацилін/тазобактам		0,025	3	14	
	Мікафунгін (Мікамін)		0,07	1	20	
36	Амікацин		0,25	1	11	
	Ампіцилін/сульбактам		0,6	2	8,5	так
	Меропенем		0,03	3	11	так
	Левовфлоксацин		0,016	2	7	
37	Ампіцилін/сульбактам	так	0,16	1	1	так
	Амікацин		0,065	1	8	
	Цефоперазон/сульбактам		0,17	2	8	
38	Ампіцилін/сульбактам		0,56	2	1,5	так
	Амікацин		0,27	1	8	так
	Метронідазол		0,011	1	9	
	Меропенем	так	0,06	3	9,5	
39	Ампіцилін/сульбактам		0,05	2	4	так
	Амікацин		0,024	1	5	
	Амікацин		0,02	1	6	так
	Меропенем		0,027	2	1	Так
	Меропенем		0,054	2	1	Так
	Меропенем		0,055	2	5	Так
	Меропенем		0,06	2	3	Так
	Метронідазол		0,01	1	1	Так
	Метронідазол	так	0,02	1	3	
40	Меропенем		0,12	3	5	так
	Амікацин		0,06	1	4	
	Левовфлоксацин		0,042	2	6	так
	Метронідазол		0,06	1	6	
	Азітроміцин ПО		0,01	1	4	так

	Азітроміцин ПО	так	0,04	1	2	
41	Ампіцилін/сульбактам		0,122	1	1	так
	Цефоперазон/сульбактам	так	0,12	2	7,5	
42	Ампіцилін/сульбактам		0,275	1	1	так
	Ампіцилін/сульбактам		0,14	2	8	так
	Цефепім		0,15	2	2	
	Амікацин	так	0,55	1	9	
43	Цефоперазон/сульбактам		0,52	2	5,5	
44	Ампіцилін/сульбактам		0,075	2	11,5	
	Амікацин	так	0,035	1	8	
45	Меропенем		0,135	2	7	
	Амікацин	так	0,05	1	6	
46	Цефоперазон/сульбактам		0,12	2	9	Так
	Цефоперазон/сульбактам		0,11	2	12	
	Метронідазол		0,18	3	7	
	Колістин		0,06	3	18	так
	Мікафунгін (Мікамін)		0,01	1	3	
	Меропенем		0,01	3	19	
47	Ампіцилін/сульбактам		0,05	2	4,5	так
	Амікацин		0,024	1	3	
	Цефоперазон/сульбактам		0,05	2	6	
	Цефоперазон/сульбактам	так	0,14	2	6	
48	Ампіцилін/сульбактам		0,01	2	6,5	так
	Амікацин		0,04	1	10	
	Меропенем	так	0,11	3	10	

Продовження додатку Б

КНП «МОДКЛ» МОР	Стандартна операційна процедура (СОП)	Номер: СОП-ІК-2
Адміністрування призначення антимікробних та антифунгальних, протівірусних препаратів з лікувальною та профілактичною метою		Дата введення в дію: 21.06.2022
		Номер перегляду: 11.08.2023
Розроблено: К.В. Пламінська – Фармацевт відділу інфекційного контролю Погоджено: І.С. Ткаченко - заступник головного лікаря Т.М. Кузнецова – головна медична сестра Г.М. Бецько - епідеміолог		Затверджую: Головний лікар КНП «МОДКЛ» МОР _____ О.Ю.Пліткін

1. Мета:

1.1. Адміністрування антимікробних препаратів (далі – АМП) встановлює загальні вимоги до їх призначення в лікарні з метою попередження і зниження поширеності інфекційних хвороб та колонізації, викликаних мікроорганізмами із антимікробною резистентністю.

2. Застосування:

2.1. Процедура застосовується медичним персоналом лікарні при призначенні, розподіленні, закупівлі та прийомі АМП, з дотриманням Стандарту медичної допомоги «Рациональне використання антибактеріальних та антифунгальних препаратів».

3. Умовні скорочення:

ПЕ – парентеральна лікарська форма;

ПО – пероральна лікарська форма;

ІН – інгаляційна лікарська форма;

ЦНС – центральна нервова система;

АМП – антимікробний препарат;

ВАП – вентилятор-асоційована пневмонія;

ІПНМД – інфекційні хвороби, пов'язані із наданням медичної допомоги;

ВАЛІТ – відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії;

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;

ІОХВ – інфекція області хірургічного втручання;

MRSA – метицилін (оксацилін)-резистентний S.aureus;

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація;

КДІ – інфекційні захворювання викликані *C. Difficile*;

ДМВ – для місцевого використання (мазь, краплі в очі, тощо);

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр.

4. Відповідальність: відповідальними за виконання цієї інструкції є адміністрація, у структурних відділеннях лікарні – відділ з інфекційного контролю та керівники структурних підрозділів.

5. Преавторизація антимікробних препаратів (далі - АМП):

Визначення преавторизації призначення кожного АМП здійснюється шляхом віднесення його до однієї з трьох груп:

1) **група А (група доступу)** - АМП, які лікар лікарні може призначити самостійно для лікування і профілактики інфекційних захворювань у відповідності до затверджених в ЗОЗ протоколів або алгоритмів лікування;

2) **група В (група спостереження)** - АМП, призначення яких має бути погоджено клінічним провізором ВІК, в тому числі шляхом впровадження в МОДКЛ нових клінічних протоколів емпіричної АМП-терапії;

3) **група С (група резерву)** - резервні АМП, призначення яких має бути узгоджено із клінічним провізором, шляхом заповнення форми преавторизації АМП групи резерву.
(Додаток додається)

Форма преавторизації АМП групи резерву може бути відсрочена у випадку відсутності фармацевта клінічного ВІК (неробочий час) та в разі необхідності невідкладного призначення антибактеріальних лікарських засобів групи резерву протягом 24 годин пацієнту, який перебуває у відділеннях ВАЛІТ, ВІТН та відділенні онкогематології за життєвими показаннями, про що є відповідний запис консилиуму лікарів у складі не менше трьох фахівців різних спеціальностей, з наступним обов'язковим проведенням проспективного фармацевтичного консультування.

6. Антимікробні, антифунгальні та противірусні препарати дозволені до використання в МОДКЛ:

Антимікробний препарат/група преавторизації	Лік. форма	Область застосування	Примітки/режими дозування в педіатрії
1	2	3	4
Пеніциліни			
Бензилпеніцилін (А)	ПЕ	Активний по відношенню до Гр (+) бактерій, пневмококів, менінгоків, β - гемолітичного стрептококу групи А, спирохет, дифтерійної палички, Гр (+)	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Неактивний по

		аеробів та анаеробів. Показання: інфекції викликані стрептококами та їх наслідками (тонзилофарингіт, скарлатина, бешиха (рожисте запалення), а також цілорічна профілактика ревматизму; менінгококова інфекція; сифіліс; лептоспіроз; клещовий бореліоз; газова гангрена; актиномікоз; профілактика бактеріального ендокардиту перед стоматологічними процедурами.	відношенню до пеніциліназопозитивних стафілококів та Гр (–) бактерій. Бензилпеніцилін створює депо для підтримки невеликої терапевтичної концентрації на протязі тривалого часу. Може бути замінений іншими антимікробними лікарськими засобами
			Бензилпеніциліну натрієва сіль: ПЕ (в/м, в/в) 100 000 – 500 000 Од/кг 4-6 р/добу Вікові обмеження: -
Амінопеніциліни			
Ампіцилін (А)	ПЕ	Активний по відношенню Гр (+) та Гр (-) бактерій; Кислотостійкий, але інактивується пеніциліназами продукуючими такими мікроорганізмами як: <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , ентеробактерії та псевдомонади. Застосовується при: інфекціях сечовивідних шляхів викликаних <i>E. coli</i> ; інфекційних захворюваннях викликаних стрептококами групи А, блідою трипонемою; тонзиліті; запаленні середнього вуха; синуситі; основні збудники яких <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenza</i> ; в якості засобу ступеневої терапії після використання бензилпеніциліну, ампіциліну.	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів
			Ампіцилін ПЕ (в/в) 100 – 200 мг/кг 4р/добу Вікові обмеження: ---
Амоксицилін (А)	ПО	Активний по відношенню Гр (+) та Гр(-) бактерій; Кислотостійкий, але інактивується пеніциліназами продукуючими такими мікроорганізмами як: <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Enterococcus</i> spp.,	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Має вищу (у 2-3 рази) біодоступність ніж ампіцилін ПО, та

		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>, ентеробактерії та псевдомонади. Застосовується при: інфекціях сечовивідних шляхів викликаних <i>E. coli</i>; інфекційних захворюваннях викликаних стрептококами групи А, блідою трипонемою; тонзиліті; запаленні середнього вуха; синуситі; основні збудники яких <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>; в якості засобу ступеневої терапії після використання бензилпеніциліну, ампіциліну.	створює більшу концентрацію АМП в плазмі крові та тканинах. Амоксицилін ПО 20 – 90 мг/кг 2-3 р/добу Вікові обмеження:---
Ампіцилін/сульбактам (А)	ПЕ	Застосовується при: інфекціях верхніх та нижніх дихальних шляхів, у тому числі синусит, середній отит, епіглотит та бактеріальна пневмонія; інфекціях сечових шляхів та пієлонефрит; абдомінальних інфекціях, у тому числі перитоніті, холециститі, ендометриті та запаленні органів таза; бактеріальній септицемії; інфекціях шкіри, м'яких тканин, кісток та суглобів; гонококовій інфекції; запаленні легень, пов'язаних із наданням медичної допомоги (окрім ВАП); інфекційних захворюваннях викликаних <i>Acinetobacter</i> spp.; периопераційній АМП – профілактиці.	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Ампіцилін/сульбактам ПЕ (в/в) 150 мг/кг 3-4 р/добу Вікові обмеження: ---

Амоксицилін/ клавуланат (А)	ПЕ; ПО	Активний по відношенню до Гр (-) та Гр (+) бактерій, до стійких <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. catarrhalis</i> , а також <i>S. aureus</i> (чутливий до метициліну штами стафілококів), анаеробів, в т.ч. <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides melaninogenicus</i> . Застосовується при: захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів; анаеробних інфекціях; ангіні Венсана; плевриті; абсцесі легень; абсцесах; флегмоні; укусах тварин; періопераційній АМП – профілактиці; в якості засобу ступеневої терапії після використання цефтріаксону, цефотаксиму.	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Є препаратом вибору при анаеробній інфекції Амоксицилін/клавуланат ПО 20-90 мг/кг(по амоксициліну) 2-3 р/добу ПЕ (в/в): до 3 міс – 60 мг/кг (маса тіла < 4 кг); Після 3 міс – 90 - 120 мг/кг(не більше 4800 мг) 3-4 р/добу (до 3х міс – 2-3 р/добу)
Піперацилін/ тазобактам (В)	ПЕ	Ативний по відношенню Гр (+) та Гр (-) бактерій; <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , та інших полірезистентних Гр (-) бактерій, в тому числі анаеробних(в т.ч. <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides melaninogenicus</i> , а також деяких штамів <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i> та <i>Acinetobacter spp.</i> Застосовується при: ІПНМД поза ВАЛПТ; інфекціях шкіри і м'яких тканин; абдомінальних інфекціях; бронхолегеневих інфекціях; інфекціях сечовидільної системи; інфекційних захворюваннях викликаних <i>P. aeruginosa</i>	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Є препаратом вибору при анаеробній інфекції Піперацилін/тазобактам: ПЕ (в/в) 90- 112,5 мг/кг 3-4 р/добу Вікові обмеження:у дітей до 2х років застосовується по життєвим показам, коли користь перевищує ризик
Цефалоспорины			
Цефазолін (А)	ПЕ	Активний по відношенню Гр (+) коків: стрептококів групи А, пневмококів (не резистентних до пеніциліні), стафілококів (в тому числі продукуючі β - лактамазу (окрім MRSA). Застосовується при інфекціях: ЛОР-органів- (фарингіт, середній отит, синусит, ангіна, бронхіт, плеврит, пневмонія); сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит, епідидиміт,	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Неактивні по відношенню <i>E. coli</i> та <i>Proteus mirabilis</i> ; Препарат вибору при сепсисі та ендокардиті викликаних MSSA та групою зеленящих стрептококів;

		ендометрит, вульвовагініт); шкіри та м'яких тканин (фурункульоз, абсцес, флегмона, піодермія, лімфаденіт); кісткової тканини і суглобів (остеомиєліт); інфекційний ендокардит; періопераційна АМП - профілактика	Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр; Цефазолін: ПЕ (в/в) 20 -100 мг/кг 3-4 р/добу Вікові обмеження: у дітей до 1місяця застосовується по життєвим показам, коли користь перевищує ризик
Цефалексин (А)	ПО	Активний по відношенню Гр (+) коків: стрептококу групи А, пневмококів (не резистентних до пеніцилінів), стафілококів (в тому числі продукуючі β - лактамазу (окрім MRSA)). Застосовується при: нетяжких (неускладнених) інфекціях ЛОР-органів і дихальних шляхів (фарингіт, середній отит, синусит, ангіна, бронхіт, плеврит, пневмонія); сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит, епідидиміт, ендометрит, вульвовагініт); шкіри та м'яких тканин (фурункульоз, абсцес, флегмона, піодермія, лімфаденіт); кісткової тканини і суглобів (остеомиєліт); в якості засобу ступеневої терапії після використання цефазоліну, цефотаксиму	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Цефалексин ПО 25-50 мг/кг 2-4 р/добу (для дітей з масою тіла < 40 кг); При тяжкому перебігу захворювання дозу можна подвоїти. При лікуванні гострого середнього отиту рекомендована доза 75- 100 мг/кг 2-4 р/добу Вікові обмеження: застосовується з 1го року життя
Цефуроксим (В)	ПЕ	Активний по відношенню Гр (+) та Гр (-) бактерій, (в т.ч. стійких до ампіциліну: H.influenzae, M. catarrhalis, E.coli, Shigella, Salmonella). Застосовується при: поза госпітальних інфекціях дихальних шляхів(отит, тонзиліт, синусит, пневмонія, плеврит); інфекціях сечовивідних шляхів викликаних H. influenzae, E.coli; фасціїт; лаймська хвороба (бореліоз); періопераційна АМП – профілактика	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Неактивний по відношенню до ентерококів, лістерій, P. aeruginosa, Serratia, Citrobacter, Acinetobacter; Цефуроксим ПЕ: 30 – 40 мг/кг 3р/добу

Цефотаксим (В)	ПЕ	Активний по відношенню Гр (+) та Гр (-) аеробних бактерій: <i>H. influenzae</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i>. Антибіотик вибору при: тяжкій негоспітальній пневмонії; інфекції сечовивідних шляхів, негоспітальних абдомінальних інфекційних захворюваннях, ІПНМД поза ВАЛІТ; інфекційних захворюваннях ЦНС; сепсисі будь-якого ступеню тяжкості (в тому числі у новонароджених); при інфекціях кісток і суглобів: остеомієліті, септичному артриті; нетяжкому пієлонефриті.	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Препарат вибору серед цефалоспоринів III покоління для використання у новонароджених По відношенню до Гр (+) коків поступаються цефалоспорином I-II покоління Цефотаксим ПЕ (в/в): 50 – 100 мг/кг 3-4 р/добу; Вікові обмеження:-
Цефтріаксон (С)	ПЕ	Активний по відношенню Гр (+) та Гр (-) аеробних бактерій: <i>H. influenzae</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i>; Високоактивний проти Пневмо-, стрепто - та стафілококів. Застосовується при: гострому дивертикуліті будь-якого ступеню тяжкості (в комбінації з метронідазолом); негоспітальному сепсисі з невідомого вогнища (в комбінації з амікацином або гентаміцином); при сепсисі з відомим вогнищем; при менінгіті; при інфекціях нижніх дихальних шляхів; при черевному тифі; при інтраабдомінальних інфекціях (в комбінації з метронідазолом); при інфекціях шкіри і м'яких тканин (в комбінації з метронідазолом); при інфекціях сечовивідних шляхів (в комбінації з амікацином); при черевному тифі; гонококових уrogenітальних і орофарингеальних інфекціях (в комбінації з азитроміцином); ендодфальміті внаслідок ендогенної інфекції (в комбінації з ендовітреальним введенням ванкоміцину і цефтазидиму і внутрішньовенним введенням ванкоміцину); гострому	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Проникає через ГЕБ; Несумісний з препаратами кальцію при одночасному парентеральному введенні. По відношенню до Гр (+) коків поступаються цефалоспорином I-II покоління Неактивний проти ентерококів Емпіричний (стартовий) при менінгококовій бактеріємії, інфекціях сечовивідної системи у дітей перших місяців життя Альтернативний антибіотик у дітей при тяжкій негоспітальній

		пієлонефриті (лише в дуже тяжких випадках – в комбінації з гентаміцином або амікацином); гострому бактеріальному менінгіті (у новонароджених – в комбінації з гентаміцином/амікацином; нозокоміальній пневмонії (з можливим доданням антибіотику, активного по відношенню до <i>P. aeruginosa</i>, та/або ванкоміцину); ускладнених інтраабдомінальних інфекціях, в тому числі піогенному абсцесі печінки, гострому апендициті (в комбінації з метронідазолом; некротизуючому фасциїті (в комбінації з метронідазолом з можливим доданням ванкоміцину); у дітей – при гонококовому кон'юнктивіті новонароджених; при інфекціях кісток і суглобів: остеомієліті, септичному артриті; гострій інвазивній бактеріальній діареї/дізентерії; при нетяжкому пієлонефриті.	пневмонії (за відсутності ефекту від антибіотиків вибору протягом 48–72 годин); сепсисі (в тому числі у новонароджених); Цефтріаксон ПЕ (в/в): Новонароджені (до 2 тижнів): 20-50 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Добова доза не має перевищувати 50 мг/кг маси тіла Новонароджені та діти віком від 15 днів до 12 років: 20-80 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Дітям із масою тіла понад 50 кг призначати дози для дорослих. Внутрішньовенні дози 50 мг/кг або вищі слід вводити шляхом інфузії упродовж принаймні 30 хвилин. Вікові обмеження: протипоказаний для застосування новонародженим віком ≤ 28 днів; Загальна добова доза для дітей не має перевищувати 2 г
Цефтазидим (В)	ПЕ	Активний по відношенню Гр (-) полірезистентної флори. Високоактивний проти <i>P. aeruginosa</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. Застосовується при важких госпітальних інфекціях викликаних полірезистентною Гр (-) флорою, особливо у пацієнтів, що отримували масивну АБ терапію.	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Препарат вибору при муковісцидозі Цефтазидим є препаратом резерву серед цефалоспоринів III покоління, через його активну дію по

			відношенню до P. aeruginosa Неактивний проти ентерококів Цефтазидим ПЕ (в/в): 30 – 150 мг/кг (не більше 6 мг), до 2 міс. – 25 – 60 мг/кг 2-3 р/добу Вікові обмеження: -
Цефіксим (В)	ПО	Активний по відношенню Гр (+) та Гр (-) аеробних бактерій: H.influanzae, E. coli, Klebsiella pneumonia, Proteus spp. Enterobacteriaceae.; Застосовується при: негоспітальних інфекціях сечовивідних шляхів(гострий пієлонефрит, цистит); хвороба Лайма (бореліоз); дизентерії викликаній sonnei; ієрсиніозі; кампілобактеріоз; колієнтеритах; загостренні ХОЗЛ; риносинуситі	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Низька антипневмокока активність на відміну від цефтріаксону, що лімітує застосування при респіраторних інфекційних захворюваннях Неактивний проти ентерококів Вікові обмеження: з 6 місяців
Цефдінір (В)	ПО	Активний по відношенню Гр (+) та Гр (-) бактерій. Застосовується при легких та помірних інфекціях у дітей: негоспітальна пневмонія, спричинена Haemophilus influenzae (включаючи штами, що продукують β-лактамазу), Streptococcus pneumoniae (лише пеніцилінчутливі штами) та Moraxella catarrhalis (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); загострення хронічного бронхіту, спричинене Haemophilus influenzae (включаючи штами, що продукують β-лактамазу), Haemophilus parainfluenzae (включаючи штами, що продукують β-лактамазу), Streptococcus pneumoniae (лише пеніцилінчутливі штами) та Moraxella catarrhalis (включаючи штами, що продукують	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Неактивний проти ентерококів Вікові обмеження: Режим дозування встановлюється індивідуально залежно від віку, маси тіла (від 18 кг), функції нирок пацієнта, а також від ступеня тяжкості інфекції.

		β-лактамазу); гострий гайморит, спричинений <i>Haemophilus influenzae</i> (включаючи штами, що продукують β-лактамазу), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (лише пеніцилінчутливі штами) та <i>Moraxella catarrhalis</i> (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); фарингіт/тонзиліт, спричинений <i>Streptococcus pyogenes</i>; неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені <i>Staphylococcus aureus</i> (включаючи штами, що продукують β-лактамазу) та <i>Streptococcus pyogenes</i>; гострий бактеріальний середній отит, спричинений <i>Haemophilus influenzae</i> (включаючи штами, що продукують β-лактамазу), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (лише пеніцилінчутливі штами) та <i>Moraxella catarrhalis</i> (включаючи штами, що продукують β-лактамазу).	
Цефепім (В)	ПЕ	Активний по відношенню Гр (+) та Гр (-) аеробних бактерій, в т.ч. <i>Enterobacteriaceae</i> та <i>P. Aeruginosa</i>; Показання: пневмонія; інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит; інфекції шкіри та підшкірної клітковини; септицемія; емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою; бактеріальний менінгіт; ІПНМД поза ВАЛІТ; муковісцидоз	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Неактивний проти ентерококів Можлива комбінація з аміноглікозидами Цефепім ПЕ(в/в): 100 – 150 мг/кг 2-3 р/добу Вікові обмеження: не рекомендовано для дітей віком до 2 міс.
Цефоперазон/сульбактам (С)	ПЕ	Активний по відношенню Гр (+), Гр (-) бактерій ІПНМД у ВАЛІТ, гострий деструктивний панкреатит, інфекційні захворювання викликані <i>Acinetobacter spp.</i>	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів На відміну від інших цефалоспоринових діє на <i>B. fragilis</i>, що дозволяє при інфекціях черевної порожнини та малого тазу

			використовувати в якості монотерапії. Особливостями є: на синьогнійну паличку діє слабше за цефтазидим; має подвійний шлях виведення – із сечею та жовчю (основний), тому при нирковій недостатності не потрібно коригування дози; гірше проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому він не рекомендований для лікування менінгіту! Неактивний проти ентерококів 40 – 160 мг/кг 2-4 р/добу (до 1 міс – 2 р /добу)
Цефтазидим/авібактам (С)	ПЕ	Активний щодо Гр (-) бактерій в т.ч. полірезистентних; Показання: ускладнені внутрішньочеревні інфекції; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; госпітальна пневмонія в т.ч. ВАП: нозокоміальні інфекції	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Вікові обмеження: застосовується з 3х місяців
Цефтріаксон/сульбактам (С)	ПЕ	Активний щодо Гр(+) (аеробів); Гр (-) (аеробів) та анаеробів. Показання: інфекції нижніх відділів дихальних шляхів; гострий бактеріальний отит середнього вуха; інфекції м'яких тканин, шкіри; інфекції нирок і сечовивідних шляхів; інфекції кісток, суглобів; септицемія; інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і травного тракту); менінгіт	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Цефтріаксон/сульбактам ПЕ (в/в): 20-80 мг/кг (по цефтріаксону) 1-2 р/добу Вікові обмеження: Загальна добова доза для дітей не має перевищувати 2 г (у перерахуванні на цефтріаксон)
Цефепім/сульбактам (С)	ПЕ	Активний щодо Гр (+) коки, Гр (+) палички, Гр(-) аероби, Гр (-) анаероби; Високоактивний щодо Acinetobacter spp. Застосування: інфекції дихальних шляхів	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів

		(включаючи пневмонію, в тому числі госпітальну, спричинену полірезистентними збудниками, аспіраційну пневмонію, пневмонію при проведенні ШВЛ, бронхіт, гнійний бронхіт, емпієма легень, абсцес легень); інфекції черевної порожнини (включаючи перитоніт, холецистит, холангіт, інфікований панкреонекроз, панкреатогенний абсцес, профілактика інфікування панкреонекрозу); інфекції позачеревної клітковини (паранефрит); гнійно-запальні захворювання у проктології— парапроктит; інфекції сечовивідних шляхів (пієлонефрит, абсцес нирки, апостематозний нефрит, цистит); септицемія; бактеріальний менінгіт; інфекції шкіри і м'яких тканин (абсцеси, флегмони, інфіковані рани, виразки, інфіковані нориці, гангрена кінцівок; лікування гнійно-септичних ускладнень при сиптомокомплексі діабетичної стопи); інфекції кісток і суглобів (включаючи бактеріальний артрит, остеомієліт); запальні захворювання малого таза, ендометрити, гонорея; інфекції сечостатевої системи у чоловіків— простатит, орхіт, епідидиміт; лікування інфікованих опіків; емпірична терапія фебрильної нейтропенії.	
Карбапенеми			

Іміпенем/циластатин (С)	ПЕ	Активний щодо Гр(+) та Гр(-) аеробних/анаеробних бактерій; Препарат резерву для лікування інфекцій викликаних полірезистентною Гр(-) флорою, в т.ч. <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P.aeruginos</i>	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Не показан для лікування менінгіту; Вікові обмеження: заборонений для дітей до 3 міс. життя
Меропенем (С)	ПЕ	Активний щодо Гр(+) та Гр(-) аеробних/анаеробних бактерій; Препарат резерву для лікування інфекцій викликаних полірезистентною Гр(-) флорою, в т.ч. <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i> ; Застосовується при: гострому бактеріальному менінгіті у новонароджених; ІПНМД у ВАЛІТ; тяжкому сепсисі; інфекційних захворюваннях викликаних продуцентами β -лактамаз розширеного спектру; тяжких ускладнених інтраабдомінальних інфекціях: гострому холециститі і холангіті, деструктивному панкреатиті, піогенному абсцесі печінки; гострому апендициті; фебрильній нейтропенії у хворих групи високого ризику (можливо в комбінації з амікацином та/або ванкомицином)	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Показан для лікування менінгіту; Меропенем ПЕ (в/в): 30-60мг/кг 3 р/добу; Вікові обмеження: заборонений для дітей до 3 міс. життя.
Доріпенем (С)	ПЕ	Застосування: ВАП; абдомінальні інфекційні захворювання; тяжкий сепсис; інфекційні захворювання викликані <i>P. Aeruginosa</i>	Володіє найвищою активністю серед карбапенемів по відношенню до <i>P. aeruginosa</i> та більш низьким потенціалом розвитку резистентності.

Ертапенем (С)	ПЕ	Застосування: Тяжкі негоспітальні інфекційні захворювання: абдомінальні інфекції, перитоніт; шкіри і м'яких тканин; органів малого тазу; сечовивідних шляхів; ІПНМД поза ВАЛІТ: пневмонія, ІОХВ, сепсис, периопераційна АМП-профілактика при наявності високого ризику післяопераційних ускладнень, що зумовлені резистентною флорою	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Ертапенем ПЕ: 30 не більше 1г); 2 р/добу (з 13 років – 1р/добу). Карбапенем 1-ї лінії при тяжкому сепсисі (негоспітальному і пов'язаному із наданням медичної допомоги) та за відсутності ризику Р. aeruginosa
Монобактами			
Азтреонам (С)	ПЕ	Активний щодо гонококів, менінгококів, кишкова паличка, сальмонел, шигел, клебсієла, протей, цитробактерії. Високоактивний щодо синьогнійної палички. Застосовують як резервний препарат при: сепсисі; ендокардиті; менінгіті; перитоніті; нозокоміальній пневмонії; абсцесі легегь; емпіємі плеври; інфекції ШКТ; жовчновивідних шляхів; інфекціях нирок та урогенітальних сфері; інфекціях кісток, шкіри та м'яких тканин; при інфікованих опіках та ранах, в тому числі у хворих з пониженим імунітетом	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Азтреонам ПЕ(в/в): До 2 років – 90-120 мг/кг; з 2х років – 150-200 мг/кг 3-4 р/добу При його використанні не відмічено алергічних реакцій у пацієнтів з гіперчутливістю до пеніцилінів, але описані рідкі випадки перехресної алергії з цефтазидимом. Вікові обмеження: з 9 місяців
Аміноглікозиди			
Тобраміцин (А)	ПЕ	Активні щодо Гр(-) бактерій, а також на стафілокок, Р. aeruginosa. Системне застосування аміноглікозидів у дітей показано як частина комбінованої терапії при важких інфекціях резистентних до інших препаратів: нозокоміальна пневмонія; ускладнені інфекції	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Не проникає через ГСБ Не активний щодо MRSA, стрето-, пневмококи. Не проникають

		сечовивідних шляхів; перитоніт; сепсис; ендокардит; лістеріоз; туляремія; бруцельоз; чума; муковісцидоз - інгаляції; кон'юнктивіт, блефарит – очні краплі	через ГСБ; В порівнянні з гентаміцином менш нефротоксичний і більш активний по відношенню до <i>P. aeruginosa</i> (за відсутності механізмів резистентності до аміноглікозидів); не активний щодо ентерококів. Не застосовується для стартової монотерапії позалікарняних респіраторних інфекцій. Побічні дії ото – та нефро-токсичність. Оскільки більшість побічних ефектів дозо залежні – необхідно не допускати перевищення добової дози препарата та тривалості препарата. Тобраміцин ПЕ: 3-5 мг/кг 1-2 р/добу (рекомендовано однократне введення добової дози) Вікові обмеження: від 2міс – ПЕ; інгаляційно – з 6 років
Амікацин (В)	ПЕ	Активні щодо Гр(-) бактерій, а також на стафілокок, <i>P.aeruginosa</i> . Системне застосування аміноглікозидів у дітей показано як частина комбінованої терапії при важких інфекціях Антибіотик вибору у дітей при тяжкому гострому пієлонефриті (лише в дужетяжких випадках – в комбінації з цефотаксимомабо	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Не проникає через ГСБ Амікацин ПЕ: 10-20 мг/кг 1-2 р/добу Бактерицидна дія

		цефтріаксоном); фебрильній нейтропенії у хворих групи високого ризику (з можливою комбінацією з піперациліном/тазобактамомі/або ванкоміцином); при сепсисі: з невідомого вогнища (в комбінації з цефотаксимом або цефтріаксоном), з вогнища в сечовивідних шляхах (в комбінації з цефотаксимом або цефтріаксоном); Альтернативний антибіотик при фебрильній нейтропенії у хворих високого ризику (можливо в комбінації з меропенемом та/або ванкоміцином).	аміноглікозидів в тканинах дозозалежна. Вони мають тривалу постантибіотичну дію, через це рекомендовано однократне введення всієї добової дози. Це створює високий пік концентрації АМП в крові та тканинах. Вікові обмеження: заборонений до 6 років.
Гентаміцин (А)	ПЕ	Антибіотик вибору у дітей при бактеріальному кон'юнктивіті, тяжкому гострому пієлонефриті (лише у вкрай тяжких хворих – в комбінації з цефотаксимом або цефтріаксоном – при тяжкій негоспітальній пневмонії (в комбінації з ампіциліном, амоксициліном, або бензилпеніциліном; у ВІЛ- позитивних і у віці менше 1 р. – також з ко- тримоксазолом); сепсисі у новонароджених і дітей (в комбінації з ампіциліном або бензилпеніциліном); гострому бактеріальному менінгіті у новонароджених (в комбінації з ампіциліном, цефотаксимом або цефтріаксоном); ускладнених інтраабдомінальних інфекціях; ускладненому тяжкому гострому недоїданні Альтернативний антибіотик у дорослих і дітей віком >12 років при гонококових урогенітальних інфекціях (в комбінації з азитроміцином – для повторного лікування у випадку клінічної невдачі); у дорослих і дітей при антибіотикопрофілактиці при урологічних втручаннях. Периопераційна АМП – профілактика	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Звичайна добова доза гентаміцину: -новонароджені та діти до 1 року 2-5 мг/кг маси тіла; -від 1 до 5 років – 1,5 – 3 мг/мл маси тіла; - від 6 до 14 років – 3 мг/мл маси тіла розподілені
Макроліди			
Еритроміцин (А)	ПЕ	В комбінованій терапії тяжкої негоспітальної пневмонії	Входить до Національного

Кларитроміцин (А)	ПЕ і ПО	В комбінованій терапії тяжкої негоспітальної пневмонії, в схемах ерадикації <i>H. pylori</i> , в комбінованій терапії інфекційних захворювань органів малого тазу, захворювання викликані хламідіями і мікоплазмами. Альтернативний антибіотик при фарингіті	переліку основних лікарських засобів Суттєва різниця в антимікробній активності серед макролідів відсутня. Високий рівень стійкості пневмококів лімітує використання еритроміцину, кларитроміцину і азитроміцину при респіраторних інфекційних захворюваннях.
Азитроміцин (А)	ПЕ і ПО	Альтернативний антибіотик при холері; черевному тифі; у дітей віком >12 років – при гонококовій урогенітальній і орофарингеальній інфекції (в комбінації з цефтріаксоном); при урогенітальних інфекціях, які передаються статевим шляхом і викликані <i>Chlamydia trachomatis</i> (в тому числі при вагітності); у дорослих – при тропічній фрамбезії (невенеричному сифілісі); гонококовому кон'юнктивіті (в комбінації з цефтріаксоном); у дітей – при хламідійному кон'юнктивіті новонароджених. Альтернативний антибіотик у дітей при гострій інвазивній бактеріальній діареї/ дізентерії; у дітей віком >12 років – при гонококовій урогенітальній і орофарингеальній інфекції (в комбінації з цефіксимом); при повторному лікуванні гонококової урогенітальної інфекції у випадку клінічної невдачі (в комбінації з гентаміцином або спектіноміцином)	Азитроміцин ПО: 10 – 20 мг/кг 1 р/добу Вікові обмеження: ПО заборонений у дітей до 6 міс. ПЕ: 10 (<500 мг) 2 р/добу Вікові обмеження: ПЕ заборонений у дітей до 16 років
Лінкозаміди			
Лінкоміцин (В)	ПЕ і ПО	Активні по відношенню Гр (+) коків (пневмо-, стрепто-, стафілококів, включаючи пеніциліназопозитивні); Гр (+) та Гр (-) анаероби, включаючи бактероїди. Застосовуються в комбінованій терапії ускладненої негоспітальної пневмонії, захворювання стафілококової етіології, інфекційні захворювання шкіри ім'яких тканин (в тому числі некротизуючі), інфекційні	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Не проникають через ГЄБ Не активні по відношенню до <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> та інших Гр (-) аеробних бактерій Препарати вибору при захворюваннях

		захворювання кісток і суглобів. При важких інфекціях лінкозаміди необхідно комбінувати з АМП, що діють на Гр(-) флору.	викликаних метицилін (оксацилін)- чутливими <i>S. aureus</i> у пацієнтів із непереносимістю □-лактамів. ПО: 30-60 мг/кг 2-3 р/добу; ПЕ: 10-20 мг/кг 3 р/добу Вікові обмеження: заборонений до 2 років
Кліндаміцин (А)	ПЕ; ПО	Активні по відношенню Гр (+) коків (пневмо-, стрепто-, стафілококів, включаючи пеніциліназопозитивні); Гр (+) та Гр(-) анаероби, включаючи бактероїди. Рекомендовано використовувати як препарат резерву при анаеробній інфекції або при алергії на β- лактами. На відміну від лінкоміцину активний по відношенню до гарднерел, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , токсоплазм, пневмоцист, малярійних плазмодіїв; Показання: інфекції нижніх відділів дихальних шляхів; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; органів малого тазу; тропічна малярія; токсоплазмоз; периопераційна АМП–профілактика. При важких інфекціях лінкозаміди необхідно комбінувати з АМП, що діють на Гр(-) флору	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Не проникають через ГЄБ; ПО: 8-25 мг/кг 3-4 р/добу; ПЕ: 20-40 мг/кг 3-4 р/добу Вікові обмеження: заборонений у віці до 3х років. Кліндаміцин має більш виражену антистафілокову активність (у 2-10 разів вища ніж у лінкоміцину). Має високий ризик розвитку псевдомембранозно го коліту на відміну від лінкоміцину На відміну від лінкоміцину, кліндоміцин у 3-4 рази краще всмоктується при per os, та на 10-20 % краще проникає через кісткову тканину, плевральну, перитонеальну та синовіальну рідину.
Глікопептиди і ліпопептиди			
Ванкоміцин (В)	ПЕ	Використовують для лікування	Входить до

		важких інфекцій викликаних Гр(+) коками, включаючи MRSA, стійкі до пеніциліну пневмококи, а також ентерококи (включаючи E. faecium). Антибіотик вибору при: ендофталмїті (в комбінації з цефтазидимом, а у разі ендогенної інфекції – ще й з цефтріаксоном); при тяжких інтраабдомінальних інфекціях, які викликані Clostridioides difficile; при псевдомембранозному коліті викликаному Clostridioides difficile; некротизуючому фасциїті (додається до комбінації піперациліну/тазобактаму та кліндаміцину, або цефтріаксону та метронідазолу); фебрильній нейтропенії у пацієнтів групи високого ризику (додається до комбінації піперациліну/тазобактаму та амікацину); за наявності факторів ризику MRSA додається до комбінованої антимікробної терапії при нозокоміальній пневмонії і сепсисі з вогнищем у шкірі і м'яких тканинах; альтернативний антибіотик при фебрильній нейтропенії у хворих групи високого ризику (в комбінації з меропенемом і можливим доданням амікацину); інфекціях кісток і суглобів: остеомієліті, септичному артриті; нетяжких інфекціях, які викликані Clostridioides difficile; периопераційна АМП – профілактика	Національного переліку основних лікарських засобів Зниження чутливості MRSA до ванкоміцину лімітує ефективне його використання, особливо при ендокардиті, менінгіті і пневмонії. Дозволено застосування ванкоміцину у випадках MRSA з МІК ≤ 1 мкг/мл, при більш високих МІК необхідно використовувати АМП інших класів. Ванкоміцин ПЕ: 10 мг/кг маси тіла кожні 6 годин. Розчин слід вводити протягом не менше 60 хвилин. Вікові обмеження:--
Даптоміцин (С)	ПЕ	Ангіогенні інфекції викликані MRSA, в тому числі викликані штамми зі зниженою чутливістю до ванкоміцину (МІК > 1 мкг/мл), ускладнені інфекційні захворювання шкіри і м'яких тканин, інфекційний ендокардит трикуспідального клапану або із задокументованою стафілококовою етіологією, інфекція м'яких тканин із залученням імпланту суглобу та/або кістки	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів
Оксазолідінони			

Лінезолід (С)	ПЕ і ПО	Активний щодо Гр(+) коків, в т.ч. MRSA, резистентні до пеніциліну пневмококи та резистентні до ванкоміцину ентерококи: E. faecalis, E. Faecium. Альтернативний антибіотик при інфекціях шкіри і м'яких тканин та ін., викликаних MRSA, у хворих з підвищеною чутливістю до ванкоміцину, з тяжким ураженням нирок; стафілококових і ентерококових інфекціях, коли збудники нечутливі до ванкоміцину; Застосування: нозокоміальна пневмонія викликана MRSA та MSSA або Streptococcus pneumoniae; позагоспітальна пневмонія викликана Streptococcus pneumonia включаючи полірезистентні штами; бактеріємія; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; ентерококові інфекції, викликані Enterococcus faecium та Enterococcus faecalis, що резистентні до ванкоміцину; комбінованій терапії ВАП, ІПНМД шкіри і м'яких тканин	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Посилює вазопресорний ефект симпатоміметиків (допаміну, псевдоефедрину, фенилпропаноламіну). ПЕ: 40 мг/кг 3 р/добу Вікові обмеження:--
Рифаміцини			
Рифампіцин (В)	ПО	У складі комбінованої терапії лепри, туберкульозу	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Ризик лікарської взаємодії
Тетрацикліни			
Доксициклін (А)	ПЕ і ПО	В комбінованій терапії інфекційних захворювань органів малого тазу, захворювання спричинені хламідіями і Мікоплазмами, H.pylori, ієрсиній, бартонел, лістерій, кампілобактера, холерного вібріону, рикетсій, бруцел, Borrelia burgdorferi	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Препарат вибору при холері Доксициклін ПО: 4 або 4 мг/кг в 1 на добу, далі 2 мг/кг 1-2 р/добу; дія на холерний вібріон: діти >12 років 2-4 мг/кг однією дозою;

			дорослі – 300 мг однією дозою (за міжн.рекоменд.)
Гліцилцикліни			
Тигециклін (С)	ПЕ	Активний по відношенню Гр(+) та Гр(-) бактерій, включаючи полірезистентні штами стафілококів: золотистого (MRSA), епідермального (MRSE), метицилін – резистентних ентерококів (VRE), пеніцилін - резистентних <i>S.pneumoniae</i> (PRP), ентеробактерій, продукуючих β-лактамази широкого спектру дії. Має активність щодо <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , стійкі до карбапенемів. Застосовують при ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин, ускладнених інтраабдоміальних інфекціях, позагоспітальній ускладненій пневмонії	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Не активний щодо <i>P.aeruginosa</i> При захворюваннях викликаних продуцентами карбапенемаз ефективність в комбінованій терапії вище. Тигециклін ПЕ: 8-11 років – 2,4 мг/кг; 12-17 років – 100 мг 2 р/добу; Вікові обмеження: дозволений з 8 років
Поліміксини			
Колістин (С)	ІН; ПЕ	У вигляді аерозолі використовують для лікування інфекцій дихальних шляхів, викликаних синьогнійною паличкою, в тому числі полірезистентними штамми (при муковісцидозі) у дітей старше 6 років. В комбінованій терапії ВАП з ризиком полірезистентних збудників, а також при захворюваннях спричинених <i>Acinetobacter spp.</i> та <i>P. aeruginosa</i> стійких до інших АМП. Компонент комбінованої антибактеріальної терапії тяжких інвазивних інфекцій (як то у хворих на сепсис і септичний шок), які передбачувано викликані множинно-резистентними збудниками (нозокоміальні інфекції; інфекції у хворих, які в недавньому минулому отримували багато курсів антибіотиків, тощо)	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Не активний по відношенню <i>S.aureus</i> , <i>B.cereacia</i> . Колістин викликає ураження нирок частіше за поліміксин В. У хворих з ураженнями нирок необхідна корекція дози. Кращий за поліміксин в лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів.

Поліміксин «В» (С)	ПЕ	ІПНМД викликані полірезистентними грамнегативними бактеріями, насамперед <i>Acinetobacter</i> spp. і <i>P. aeruginosa</i> , а також <i>E. coli</i> і <i>Klebsiella</i> spp. стійких до карбапенемів Компонент комбінованої антибактеріальної терапії тяжких інвазивних інфекцій (сепсис і септичний шок), які передбачувано викликані множинно-резистентними збудниками (нозокоміальні інфекції; інфекції у хворих, які в недавньому минулому отримували багато курсів антибіотиків, тощо)	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Поліміксин В зазвичай краще, аніж колістин (завинятком інфекцій сечовивідних шляхів).
Фторхінолони			
Ципрофлоксацин (С) Для відділення АПВ (В)	ПЕ і ПО	Високоактивні щодо Гр(-) флори в т.ч. <i>P. aeruginosa</i> , мікоплазм, хламідій, легіонел, шигел, кампілобактера, нейсерій, бацил сибірської язви. Гр(-) коків; системне застосування в педіатрії можливе лише по життєвим показанням при важких госпітальних інфекціях дихальних шляхів, включаючи синегнійну паличку при муковісцидозі (виключення пневмококова пневмонія), септицемія, менінгіт, інфекції сечовивідних шляхів, токсична дизентерія, тиф, муковісцидоз, сибірська язва.	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Не проникає через ГСБ Недостатня антипневмок. активність. Ципрофлоксацин можна застосовувати дітям як препарат другої та третьої лінії (резерв) для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту, спричинених <i>Escherichia coli</i> (у клінічних дослідженнях вік дітей, які одержували лікування, становив від 1 до 17 років), а також для лікування легеневих ускладнень, спричинених <i>Pseudomonas</i>

			aeruginosa у дітей з муковісцидозом (у клінічних дослідженнях вік дітей, які одержували лікування, становив від 5 до 17 років). Ципрофлоксацин ПО: 30 – 40 мг/кг 2 р/добу ПЕ: 20 – 30 мг/кг (не більше 1200мг) 2 р/добу Вікові обмеження: до 18 років застосовують по окремим показам: муковісцидоз, сибірська язва)
Офлоксацин (В)	ПЕ, ПО, ДМВ	Антибіотик вибору при бактеріальному кон'юнктивіті; кератиті	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів При інфекціях очей призначається у виглядіочних крапель
Левовфлоксацин (С)	ПЕ; ПО	Високоактивні по відношенню до Гр(+) флори та внутрішньоклітинних збудників.	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів. Використання у педіатрії лише по життєвим показанням, через високий ризик розвитку порушення росту хрящової тканини (ювенільний артрит), ризик розвитку стійкості основних патогенів, ризик нейротоксичних ефектів (судороги, епілептиформних нападів). ПЕ і ПО
Моксифлоксацин (С)	ПЕ; ПО	Високоактивні по відношенню до Гр (+) флори та внутрішньоклітинних збудників, а також анаеробів.	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів

			Використання у педіатрії лише по життєвим показанням , через високий ризик розвитку порушення росту хрящової тканини (ювенільний артрит), ризик розвитку стійкості основних патогенів, ризик нейротоксичних ефектів (судороги, епілептиформних нападів)
Нітроїмідазоли			
Метронідазол (A)	ПЕ і ПО	Показання: анаеробні інфекції, включаючи правець, претоніт, абсцес мозку, некротизуюча пневмонія, псевдомембранозний коліт, переопераційна АМП - профілактика (в комбінації з іншими АМП), лікування трихомонадного вагініту, амебіаза та лямбліозу.	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Добре проникає через ГЕП. Метронідазол ПО 20-40 мг/кг 2-4 р/добу. ПЕ: 22,5 мг/кг 3 р/добу. Вікові обмеження:---
Орнідазол (A)	ПЕ	Альтернативний метронідазолу антибіотик для лікування інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Вікові обмеження: з 3-х років
Комбіновані антибактеріальні засоби			

Триметопрім / сульфаметоксазол (ко-тримоксазол 5:1)(А)	ПО	Активний по відношенню лістерій, нокардій, легіонел, <i>C. Trachomatis</i> , <i>S. Maltophilia</i> , <i>V.серасіа</i> , позагоспітального MRSA. Препарат вибору при пневмоцистній пневмонії (<i>P. jiroveci</i>), токсоплазмозі	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Триметопрім / сульфаметоксазол ПЕ: 36-120 мг/кг 2-4 р/добу Вікові обмеження: заборонений дітям до 6 тижнів
Нітрофурани			
Нітрофурантоїн (А) Фуразидин (А) Фуразидин калію (А) Фуразолідон (А)	ПО	Активні по відношенню Гр(+) та Гр(-) бактерій, та деякі найпростіші та гриби. Негоспітальні інфекційні захворювання нижніх сечовивідних шляхів (окрім пієлонефриту, через недостатню проникність у ниркову тканину), в комбінованій терапії ІПНМД сечовивідних шляхів Фуразолідон погано всмоктується з ШКТ, тому його використовують лише при кишкових інфекціях (кампілобактерного ентериту) та лямбліозу	Не входить до Національного переліку основних лікарських засобів Не активний по відношенню MRSA, анаеробів, синегнійної палички). Не викликають дисбактеріоз. Створюють високу концентрацію в сечі Вікові обмеження: Нітрофурантоїн з 12 років; Фуразидин: з 3-х років Фуразолідон: з 1-го року життя
Амфеніколи			
Хлорамфенікол (А)	ПО	Активний щодо багатьох грампозитивних та грамнегативних бактерій: <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella flexneri</i> spp., <i>Shigella boydii</i> spp., <i>Shigella sonnei</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., (у тому числі <i>Salmonella typhi</i>), діє на <i>Streptococcus</i> spp. (у тому числі на <i>Streptococcus pneumoniae</i>), <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , ряд штамів <i>Proteus</i> spp., на деякі штами <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; активний відносно <i>Rickettsia</i> spp., <i>Treponema</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp. (у тому числі <i>Chlamydia trachomatis</i>), збудників гнійних інфекцій, черевного тифу, дизентерії, менінгококової інфекції, бруцел, рикетсій, хламідій, спірохет. Не діє	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Стійкість мікроорганізмів розвивається повільно. Вікові обмеження: з 3-х років ПО: від 3 до 8 років 125 мг, від 8 років 250 мг 3-4 р/добу. Препарат малоактивний відносно кислотостійких бактерій,

		на <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , на патогенні найпростіші та на гриби. Активний відносно штамів бактерій, стійких до пеніциліну, тетрациклінів, сульфаніламідів	синьогнійної палички, клостридій та найпростіших
Дерматологічні антиінфекційні засоби для місцевого застосування			
Мупіроцин	ДМВ	Назальна мазь для ерадикації носіїв MRSA у медичних працівників або у пацієнтів перед оперативним втручанням. Активний щодо: MRSA <i>E.coli</i> , <i>H. influenzae</i> . Антибіотик вибору у дорослих і дітей при локалізованому небульозному імпетиго, фолікуліту, фурункульозу.	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів
Інші АМП			
Фосфоміцин (С)	ПО/ПЕ	Дія: бактерицидна Гр(+) та Гр (-) бактерії кишкова паличка, протей, клебсієлла, ентеро-, цитробактер, синегнійна паличка Використання: гострий цистит, уретрит	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Створює високу концентрацію в сироватці крові та сечі, у тканини проникає пагано. ПО: 2г 1р/добу ПЕ: 200 – 400 мг/кг Вікові обмеження: ПО з 5 років; ПЕ:-
Антифунгальні препарати – азоли			
Флуконазол (В)	ПЕ і ПО	Активні по відношенню до грибів роду <i>Candida</i> , диморфних грибів (Гістоплазма), бластоміцети, кокцидин, криптококи, дерматоміцети, лікування інвазивного кандидозу, грибкового ураження ЦНС, криптококовий менінгіт, грибкові ураження очей, нашкірні/підшкірні мікози слизових оболонок, глибокі мікози, кокцидіоїдоз	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Добре проникає у ЦНС, створює високу концентрацію в сечі, проникає через гематофтальмологічний бар'єр Діти від народження до 27 днів: доношені новонароджені віком від 0 до 14 днів: دوزи, аналогічні зазначеним вище для дітей віком від 28 днів до 11 років слід застосовувати кожні

			72 години. Не слід перевищувати максимальну дозу, що становить 12мг/кг кожні 72години. Доношені новонароджені віком від 15 до 27днів: дози, аналогічні зазначеним вище для дітей віком від 28днів до 11років слід застосовувати кожні 48 годин. Не слід перевищувати максимальну дозу, що становить 12мг/кг кожні 48годин. Діти віком від 12років 6-12 мг/кг
Вориконазол (С)	ПЕ і ПО	Активний по відношенню <i>Aspergillus spp.</i> , та полі резистентних форм	Препарат вибору при аспергильозі, альтернативний препарат при інвазивному кандидозі
Ітраконазол (С)	ПО (розчин)		В якості препарату ступеневої терапії для завершення повного курсу лікування аспергільозу після прийому вориконазолу
Антифунгальні препарати – ехінокандіни			
Анідулафунгін (С) Каспофунгін (С) Мікафунгін (С)	ПЕ	Активні по відношенню <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>C. Crusei</i> . Лікування глибоких мікозів; при документальному підтвердженні стійкості <i>Candida spp.</i> до флуконазолу або виявлення <i>C. crusei</i>	Не входять до Національного переліку основних лікарських засобів Анідулафунгін ПЕ: новонароджені 1,5 мг/кг 1р/добу; від 1 міс – 2 років 1,5 мг/кг/добу; від 2 – 17років 1,5 мг/кг/добу. Застосування в педіатрії лише у

			випадку коли користь перевищує ризик! Мікафунгін ПЕ: Новонароджені 10 мг/кг/добу; від 1 міс – 2 років 1-4 мг/кг/добу; від 2 – 17 років 1-4 мг/кг/добу. Застосування в педіатрії (до 1 року життя) лише у випадку коли користь перевищує ризик! Каспофунгін ПЕ: новонароджені 25 мг/м² 1 р/добу; для дітей старше 3-х місяців (!) по 50 мг/м² /добу; від 7 - 17 років: навантажувальна доза 70 мг/м² /добу; підтримуюча: 50 мг/м² /добу. Заборонений у дітей до 3х місяців
Противірусні препарати			
Озельтамівір (С)	ПО	Лікування та профілактика грипу	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Вікові обмеження: лікування - з 1 року; профілактика - з 12 років
Ацикловір (В)	ПЕ, ПО, ДМВ	Захворювання викликані вірусами герпесу, в тому числі інфекційні захворювання ЦНС (енцефаліт, менінгіт, менінгоенцефаліт)	Форми ДМВ та ПО входять до Національного переліку основних лікарських засобів Вікові обмеження: --
Валацикловір (С)	ПО	Захворювання викликані вірусом простого герпесу або варіцелазостер вірусом	Входить до Національного переліку основних лікарських засобів Вікові обмеження: з 12 років

7. ПОВ'ЯЗАНІ ДОКУМЕНТИ, ІНСТРУКЦІЇ, ІНШІ СОПи:

7.1. Стандарт медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою у КМП МОДКЛ»

8. ПОСИЛАННЯ НА ЗАКОНОДАВСТВО, ЛІТЕРАТУРУ

8.1. Наказ МОЗ від 23.08.2023 року №1513 СТАНДАРТ медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».

8.2. Повний перелік антимікробних засобів знаходиться за посиланням:
<https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>

Додаток В

КНП «МОДКЛ» МОР	Стандартна операційна процедура (СОП)	Номер: СОП-ІК-1
Програма з раціонального застосування антимікробних, антифунгальних та противірусних препаратів з лікувальною та профілактичною метою		Дата введення в дію: 21.06.2022
		Номер перегляду: 11.08.2023
Розроблено: К.В. Пламінська – клінічний фармацевт Погоджено: І.С. Ткаченко - заступник головного лікаря Т.М. Кузнецова – головна медична сестра Г.М. Бецько - епідеміолог		Затверджую: Головний лікар КНП «МОДКЛ» МОР _____ О.Ю.Пліткін

1. Загальні положення

1.1. Мета процедури

Підвищити ефективність і раціональність використання в Миколаївській обласній дитячій клінічній лікарні (далі — МОДКЛ) антибактеріальних, та антифунгальних препаратів (далі- АМП), через стандартизацію та оптимізацію процесів їх призначення за профілактичними та лікувальними показаннями.

1.2. Застосування:

Процедуру застосовує весь медичний персонал у всіх структурних підрозділах МОДКЛ.

Дана процедура не поширюється на вимоги до призначення парентеральної періопераційної антибіотикопрофілактики і антимікобактеріальної терапії

1.3. Аббревіатури, визначення, терміни

Антибіотики (антибактеріальні препарати) — це хімічні речовини, що мають здатність вибірково пригнічувати зростання (розмноження) або викликати руйнування (лізис) мікробних клітин (бактерій).

Антибіотикорезистентність — зниження чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів, що розвивається у відповідь на нераціональне застосування антибіотиків резерву, внаслідок чого останні стають неефективними.

Антибіотикочутливість — чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

Емпірична антибактеріальна терапія — стартова антибактеріальна терапія, спрямована на найбільш імовірний збудник інфекції.

Антибіотикопрофілактика (запобіжна терапія) — раннє, перед розрізом шкіри, призначення оперованому хворому антибіотиків для того, щоб бактерицидна концентрація антибіотика в тканинах і порожнинах, що мають ризик розвитку післяопераційної інфекції, створювалася до мікробної контамінації та підтримувалася до кінця операції;

АБ - антибіотик

АМП- антимікробні препарати

АТ — антибіотикотерапія

МАМР- множинна резистентність мікроорганізмів до АМП.

2. Основні елементи й цілі програми управління АМП

2.1 Цілі програми: оптимізувати застосування АМП для максимально ефективного лікування та профілактики інфекцій; запобігати небажаним наслідкам — розвитку стійкості до протимікробних препаратів та побічних реакцій; знизити захворюваність і смертність від інфекцій та стійкість до протимікробних препаратів; зменшити вживання та знизити витрати на придбання антибіотиків; розробити локальні Стандарти медичної допомоги, щодо раціонального використання антибіотиків та оптимізації периопераційної антибіотикопрофілактики; оптимізувати вибір антибіотиків і тривалість терапії при інфекціях; упровадити моніторинг використання антибактеріальних препаратів, оцінювати та/або вимірювати процес і результати.

2.2. Основні елементи програми: клінічний провізор керує та вдосконалює процеси застосування антибіотиків; проводить проспективний аналіз — аудит антибактеріальної терапії експертом із застосування антибіотиків, що супроводжується пропозиціями щодо оптимізації застосування лікарських засобів; видає допуск до призначення резервних антибіотиків; контролює проведення перегляду лікарем через 48-72 години після початку емпіричної антибактеріальної терапії, аналізуючи її ефективність та за потреби корегує призначення після доступу клінічних та лабораторних показників, зокрема результатів бактеріального посіву

3. Раціональне застосування АМП

3.1. У лікарні антибактеріальні препарати застосовують із лікувальною та профілактичною метою, відповідно до локальних та міжнародних клінічних протоколів

та Стандарту медичної допомоги з «Рационального застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною і профілактичною метою».

3.2. Медичний персонал лікарні має дотримуватись та керуватись у своїй роботі цих Стандартів та протоколів лікування.

3.3. Клінічний провізор: організовує процеси, контролює призначення та застосування антибактеріальних препаратів у лікувальних та профілактичних цілях відповідно до клінічних посібників та рекомендацій; проводить перспективний аудит призначення АМП та аналізує результати антибактеріальної терапії й формує зворотний зв'язок із лікарями; знайомить медичний персонал передових практик використання антибіотиків і питань запобігання розвитку стійкості мікроорганізмів до них; розглядає можливість призначати резервні групи антибіотиків індивідуально для кожного конкретного пацієнта й за необхідності надає допуск; щорічно формує перелік антибактеріальних препаратів для профілактичного й лікувального використання; керує створенням та переглядом протоколів щодо профілактичного й лікувального застосування антибактеріальних препаратів у лікарні; інформує лікарів про раціональне використання протимікробних препаратів і забезпечує контроль належного їх застосування; проводить моніторинг дозування препаратів для завершення або продовження курсу лікування протимікробними препаратами; рекомендує вибір медикаментозних препаратів за відсутності показань до використання протимікробних препаратів під час лікування захворювань, що не потребують їх застосування; представляє лікарям і спеціалістам у галузі охорони здоров'я, які вводять ліки в організм пацієнту або іншим способом впливають на використання лікарських засобів, свіжу інформацію про протимікробні лікарські засоби; ефективно контролює ресурси й застосування протимікробних препаратів.

3.4. Епідеміолог: відстежує й повідомляє про тенденції щодо мікроорганізмів із множинною лікарською стійкістю (МАМР); бере участь у навчанні лікарів щодо застосування антибіотиків; долучається до розробки інструкцій, локальних протоколів, програм, процедур із рационального застосування антибіотиків та оптимізації антибіотикопрофілактики; бере участь в аудиті, аналізі та звітності щодо застосування антибіотиків; щоквартально надає звіт щодо чутливості до антибіотиків на рівні лікарні.

3.5. Завідувачі відділень, лікарі: застосовують АМП із лікувальною та профілактичною метою, відповідно до Локальних клінічних протоколів та Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною і профілактичною метою у МОДКЛ»; при виборі призначення АМП дотримуються СОПів з Рационального призначення АМП та Парентеральної періопераційної антибіотикопрофілактики; заповнюють Форму преавторизації при

призначенні АМП групи резерву; забезпечити заповнення форми – бланку щодо замовлення АМП в аптечному пункті лікарні. Заповнені бланки надавати старшим сестрам медичним відділень для формування накладних – вимог; беруть активну участь у програмі й підтримують її діяльність; виправдано й раціонально застосовують антимікробні препарати та поліпшують їх застосування.

3.6 Медична сестра аптечного пункту лікарні: забезпечує правильність відпуску АМП та антифунгальних; щомісяця надає клінічному фармацевту ВІК залишки антимікробних АМП та антифунгальних препаратів; приймає участь в розробці Локального формуляра антимікробних та антифунгальних препаратів по лікарні.

3.7. Середній медичний персонал: забезпечують правильний забір біологічних зразків перед початком прийому АМП; відстежують, оцінюють та повідомляють про зміни у стані пацієнта; дотримуються правил одержання АМП з аптеки лікарні.

3.8. Лабораторія: проводить дослідження доставлених проб біологічного матеріалу з лікарні; забезпечує доступність результатів (з обов'язковим зазначенням кількості ізолятів, стійких до АМП).

3.9. Пацієнти та члени їхніх сімей: проходять навчання з раціонального застосування антибактеріальних препаратів за потреби.

4. Моніторинг пацієнта з антибіотикотерапією та механізм нагляду й контролю раціонального застосування антибактеріальних препаратів

4.1. Стратифікація пацієнтів з інфекційними захворюваннями із врахуванням ризику наявності мікроорганізмів з антимікробною резистентністю (МAMP) та інвазивного кандидозу.

Вибір емпіричного режиму антибіотикотерапії має враховувати типи/ групи пацієнтів з інфекційними захворюваннями та ризик наявності мікроорганізмів з множинною резистентністю.

4.2. Механізм нагляду та контролю раціонального застосування антибактеріальних препаратів складається з чотирьох елементів.

«Емпіричний» протимікробний препарат:

Лікар, через 48—72 год після початку прийому антибіотика оцінює його загальний стан, температуру тіла та інші клінічні показники згідно з клінічним протоколом лікування конкретного захворювання.

Не пізніше ніж через 72 год після початку антибактеріальної терапії лікар проводить аналіз ефективності антибіотика— повторно обирає антибіотик після доступу до клінічних та лабораторних даних, зокрема результатів бактеріального посіву. Обов'язковим є запис до історії хвороби стаціонарного хворого.

Аналіз ефективності оцінюють за чотирма ключовими запитаннями:

- 1) Чи піддається інфекція лікуванню антибіотиками?
- 2) Чи приймає пацієнт раціональну антибіотикотерапію (коректність дози та способу введення антибіотика)?
- 3) Чи можна застосовувати ефективніший антибіотик для лікування інфекції?
- 4) Як довго пацієнт має приймати антибіотик?

За відсутності позитивного клінічного ефекту у пацієнта лікар корегує антибіотикотерапію, з обов'язковою відміткою в історії хвороби.

Рішення про припинення антибіотикотерапії лікар приймає на підставі нормалізації температури тіла, регресу основних симптомів і позитивної динаміки основних лабораторних показників, зокрема зниження лейкоцитозу, С-реактивного білка, СОЕ, прокальцитоніну тощо, з обов'язковою відміткою в історії хвороби.

Тривалість антибіотикотерапії залежить від нозології, тяжкості інфекції згідно з протоколами лікування захворювання.

4.2. Допуск до призначення резервних антибіотиків видає клінічний фармацевт лікарні у відповідності із формою преавторизації заповненої лікарем.

4.3. Загальні правила. Наявність та інформативність записів в медичній документації щодо обґрунтування призначення, аналізу/перегляду/корекції призначеного АМП, із зазначенням одного з наступного: «Ескалація» (посилення АТ); «Продовження» (АТ залишена без змін); «Деескалація» (послаблення); «Припинення» (відміна); «Заміна в/в на per os» (перехід на пероральний прийом одного і того ж АМП, в тому числі в межах групи АМП).

4.4. Примірня схема переведення пацієнта з парентеральної (внутрішньовенної) на ентеральну лікарську форму антибактеріального препарату.

Попередньо призначений антибактеріальний препарат у парентеральній (внутрішньовенній) лікарській формі	Рекомендований антибактеріальний препарат в ентеральній лікарській формі
ампіцилін чи амоксицилін	Амоксицилін
бензилпеніцилін	Амоксицилін
цефтриаксон	амоксицилін/клавуланова кислота або цефіксим
цефотаксим	амоксицилін/клавуланова кислота або цефалексин
цефазолін	Цефалексин
азитроміцин	азитроміцин або рокситроміцин
klarитроміцин	Кларитроміцин
кліндаміцин	кліндаміцин або лінкоміцин
лінкоміцин	кліндаміцин або лінкоміцин

доксидиклін	Доксидиклін
левофлорсадин	Левифлорсадин
ципрофлорсадин	Цифрофлорсадин
лінезолід	Лінезолід
метронідазол	Метронідазол
сульфаметоксазол/триметоприм	сульфаметоксазол/триметоприм
флуконазол	Флуконазол

4.5. Взаємодія антимікробних препаратів:

1) синергізм: потенціювання – ефект, що перевищує суму ефектів препаратів, вхідних до комбінації, та не досягається шляхом збільшення дози одного з них ($1+1=3$); сумація – ефект дорівнює сумі дії кожного з препаратів, вхідних до комбінації ($1+1=2$);

2) індиференція: ефект від комбінації не відрізняється від ефекту будь-якого зі складових комбінацію препаратів, що застосовуються окремо ($1+1=1$);

3) антагонізм: ефект, що досягається при поєднанні, нижчий, ніж ефект від взятого окремо найбільш активного препарату ($1+1=0,75$).

Примірна схема взаємодії антибактеріальних препаратів

Механізм дії	Група	Препарати	Взаємодія
Порушення синтезу клітинної стінки	I	Пеніциліни Цефалоспорины Монобактами Карбапенеми Глікопептиди Фосфоміцин	1+1=2 (АБ I гр+ АБ I гр); 1+1=3 (АБ I гр+ АБ II гр); 1+1=0,75 (АБ I гр+ АБ III гр);
Порушення структури та функції ендоплазматичної мембрани	II	Поліміксини Полієни	1+1=2 (АБ II гр+ АБ IIIа гр); 1+1=0,75 (АБ II гр+ АБ III б гр);
Порушення синтезу нуклеїнових кислот	III а	Хінолони Фторхінолони Нітрофурані Нітроімідазоли Ріфампіцин	1+1=2 (АБ IIIа гр+ АБ IIIб гр); 1+1=1 (АБ IIIа гр+ АБ III а гр);
Порушення синтезу білка	III б	Амінрглікозиди Тетрацикліни Хлорамфенікол Еритроміцин Кліндаміцин Мупіроцин	1+1=0,75 (АБ IIIб гр+ АБ IIIб гр);

При спільному призначенні різних антибіотиків із I групи виникає синергізм на кшталт сумачії (1+1=2). Препарати I групи можна комбінувати з препаратами II групи, при цьому відбувається потенціювання їх ефектів (1+1=3), але не можна поєднувати з препаратами III групи, які порушують розподіл мікробних клітин.

Лікарські засоби I групи діють лише під час мітозу. Однак деякі антибіотики з III групи мають бактерицидну дію на ряд мікроорганізмів (наприклад, таким чином еритроміцин впливає на коринебактерії, бордетелі, а левоміцетин – на гемофільну паличку типу В). В цьому випадку антибіотики з I групи доцільно комбінувати з антибіотиками з III групи.

Антибіотики II групи можна комбінувати один з одним і з препаратами I та III груп. Однак усі вони високотоксичні, тому часто відбувається сумачія не лише бажаного ефекту, а й побічного.

Антибіотики III групи можна комбінувати один з одним, якщо вони впливають на різні субодиниці рибосом; при цьому відбувається сумачія ефектів (1+1=2). В іншому випадку виникає індиференція (1+1=1) або антагонізм (1+1=0,75).

Синергічний ефект виникає зазвичай при поєднанні двох АБ бактерицидної дії, двох бактериостатичних препаратів, бактериостатичного антибіотика з бактерицидним, що порушує функцію цитоплазматичної мембрани. Антагонізм можливий при поєднанні АБ, що порушує синтез мікробної стінки з бактериостатичним препаратом.

5. Відстеження й моніторинг програми з використання протимікробних препаратів

5.1. Моніторинг процесу передбачає: оцінювання відповідності до чинних принципів та «Стандарту медичної допомоги «Рационального застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» щодо застосування антибіотиків. Щоквартально ВІК проводить аудит медичних карт пацієнтів, які приймали

антибіотики, отримує та оцінює зразки мікробіологічних культур; збирає та аналізує дані мікробіологічного моніторингу; проводить розрахунок індексу резистентності до АМП.

5.2. Моніторинг застосування антибіотиків передбачає оцінювання: тривалості лікування антибіотиками (Length of therapy LOT) — кількості днів, упродовж яких пацієнт приймає антибіотики, незалежно від кількості днів прийому інших лікарських засобів; кількості днів терапії антибіотиками (Days of Therapy DOT) — кількості днів, упродовж яких пацієнт отримує антибіотик, незалежно від дози, відносно ліжка-днів¹.

Моніторинг застосування антибіотиків проводить постійно **клінічний провізор** за формою.

5.3. Антибіотикограма. Один раз на пів року ВІК проводить аналіз і готує звіт про сукупну чутливість до антибіотиків на рівні лікарні.

6. Ключові показники, аудит та контроль якості.

Моніторинг та оцінювання роботи із застосування протимікробних препаратів.

6.1 Один раз на пів року ВІК проводить аналіз і готує звіт про сукупну чутливість до антибіотиків на рівні лікарні.

6.2 Щороку до 01 березня року, що слідує, ВІК складає Паспорти індикаторів якості медичної допомоги:

6.2.1 Відсоток пацієнтів, яким призначено АМП групи доступу (бажаний рівень значення індикатора – не менше 60 %);

6.2.2 Відсоток пацієнтів, яким призначено АМП групи спостереження;

Бажаний рівень значення індикатора – не менше 40 %;

6.2.3 Відсоток пацієнтів, яким призначено АМП групи резерву; бажаний рівень значення індикатора: 2023 -2024 роки не більше 5%; 2025 рік і далі не більше 1%;

6.2.4 Відсоток пацієнтів, яким АМП призначено після забору зразку біологічного матеріалу для проведення бактеріологічного дослідження; бажаний рівень значення індикатора: 100%;

6.2.5 Загальні показники індексу резистентності до АМП по лікарні;

6.2.6 Проводить ретроспективний аудит відповідності призначення АМП- терапії (5-10% медичних карт стаціонарних хворих форми № 003/о);

6.2.7 Здійснює аналіз проведеного ретроспективного аудиту в довільній формі;

6.2.8 Надсилає до Центру профілактики та контролю захворювань по Миколаївській області інформацію, про спожиті АМП групи резерву та річний індекс резистентності бактерій групи ECASST;

6.2.9 Проводить ознайомлення (обговорення) з лікарями про результати досліджень з адміністрування антимікробних препаратів у вигляді нарад;

6.2.10 Проводить посилений епідеміологічний нагляд за протимікробною резистентністю мікроорганізмів, що спричиняють гнійно – запальні інфекції ран у поранених внаслідок бойових дій, щоквартально надсилають звіт до ОЦКПХ.

7. ПОВ'ЯЗАНІ ДОКУМЕНТИ, ІНСТРУКЦІЇ, ІНШІ СОП

7.1. СОП з адміністрування антимікробних препаратів (ААМП).

7.2. Стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».

8. ПОСИЛАННЯ НА ЗАКОНОДАВСТВО, ЛІТЕРАТУРУ

8.1. Наказ МОЗ від 03.08.2021 року №1614 «Про порядок впровадження профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу у стаціонарних умовах».

8.2 Наказ МОЗ від 23.08.2023 №1513 СТАНДАРТ медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».

Додаток Г

КНП «МОДКЛ» МОР	Стандартна операційна процедура (СОП)	Номер: СОП-ІК-3
Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика при проведенні оперативних втручань		Дата введення в дію: 21.06.2022
		Номер перегляду: 11.08.2023
Розроблено: К.В. Пламінська –фармацевт відділу інфекційного контролю Погоджено: І.С. Ткаченко - заступник головного лікаря Т.М. Кузнецова – головна медична сестра Г.М. Бецько - епідеміолог		Затверджую: Головний лікар КНП «МОДКЛ» МОР О.Ю.Пліткін

1.МЕТА:

Попередження розвитку інфекцій області хірургічного втручання в післяопераційному періоді, а також зменшення вартості і тривалості лікування пацієнтів в стаціонарі. Забезпечення надання якісної, ефективної допомоги пацієнтам, які потребують проведення хірургічних втручань. Забезпечення епідеміологічного благополуччя працівників лікарні та пацієнтів.

2. АБРЕВІАТУРИ, ВИЗНАЧЕННЯ ТА ТЕРМІНИ:

ESBL – β-лактамази розширеного спектру дії;

ESKAPE – група бактерій, до якої входять *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*;

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація;

MRSA – метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*;

MSSA – метицилін-чутливий *Staphylococcus aureus*; $T_{1/2}$ – період напіввиведення лікарського засобу;

VRE – ванкомицин-резистентний *Enterococcus spp*;

АЛЗ – антибактеріальний лікарський засіб;

AMP – антимікробна резистентність;

ВІК – відділ з інфекційного контролю;

ЗОЗ – заклад охорони здоров'я;

ІОХВ – інфекція області хірургічного втручання;

МАМР – мікроорганізми з антимікробною резистентністю;

СОП – стандартна операційна процедура;

ТЛМ – терапевтичний лікарський моніторинг;

ПАП- периопераційна антибіотикопрофілактика.

3. ВИКОНАВЦІ: лікарі, середній медичний персонал.

3.1 Контроль за виконанням: завідувач відділення, старша м/с, клінічний фармацевт.

4. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ:

Цей СОП встановлює загальні вимоги до проведення парентеральної периопераційної антибіотикопрофілактики (далі – антибіотикопрофілактика) у відділеннях хірургічного профілю лікарні.

5. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ, ЦІЛІ ТА ВИМОГИ ДО ПЕРИОПЕРАЦІЙНОЇ АНТИБІОТИКОПРОФІЛАКТИКИ:

5.1 Одним з компонентів високоякісної хірургічної допомоги та ефективним підходом до зниження частоти ІОХВ, поряд з удосконаленням хірургічної техніки та дотриманням правил асептики й антисептики, є периопераційна антибіотикопрофілактика (ПАП).

Периопераційна антибіотикопрофілактика входить до Стандартів надання медичної допомоги. Профілактичним застосуванням антибіотиків є їх призначення хворому до мікробної контамінації операційної рани або розвитку раневої інфекції, а також при наявності ознак контамінації та інфекції, коли методом лікування є хірургічне втручання, а призначення антибіотика має на меті зниження до мінімуму ризику розвитку ІОХВ. Метою антибіотикопрофілактики є створення терапевтичних (бактерицидних) концентрацій антибіотика в тканинах, які піддаються бактеріальній контамінації під час операції – від розрізу до закриття рани.

5.2 Ціль антибіотикопрофілактики – досягнення такої величини плазмової та тканинної концентрації АМП, яка значно перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію щодо найбільш ймовірних мікроорганізмів, які контамінують тканини ділянки оперативного доступу, до здійснення хірургічного розрізу, а також підтримка цієї концентрації протягом всього часу оперативного втручання. Заборонено введення АМП з метою антибіотикопрофілактики після здійснення хірургічного розрізу, оскільки така практика сприяє розвитку ІОХВ.

5.3 Вимоги до антибіотикопрофілактики:

Напередодні проведення планових операцій у пацієнтів з групи ризику розвитку ІОХВ та пацієнтів перед ортопедичними і судинними втручаннями

обов'язковим є скринінг, з метою виявлення колонізації (носіїства) MSSA/MRSA шляхом проведення бактеріологічного дослідження біологічного зразка з носа.

В разі виявлення у пацієнта колонізації (носіїства) MRSA, з метою ерадикації необхідно проводити інстиляцію 2% мупіроцинової мазі у носові ходи, починаючи ерадикацію за 48-72 годин до початку оперативного втручання; двічі на добу з інтервалом 12 годин; загальна тривалість ерадикації - 5 діб. Напередодні оперативного втручання пацієнт приймає душ із використанням хлоргексидинової губки або обробляє шкіру всього тіла 2% розчином хлоргексидину шляхом протирання (з наступним миттям тіла в душі).

Взяття біологічних зразків у пацієнтів на виявлення колонізації (носіїства) MSSA/MRSA під час проведення невідкладних і ургентних оперативних втручань проводиться обов'язково за наявності не менше ніж однієї з таких умов:

- 1) перебування на стаціонарному лікуванні, в тому числі в установах/ закладах соціального захисту населення/охорони здоров'я довготривалого перебування, протягом більше 3 місяців;
- 2) необхідності проведення реоперації;
- 3) необхідності проведення черезсудинної імплантації штучних матеріалів з використанням інфраінгвінального/феморального судинного доступу.

Результати обстеження таких пацієнтів слід враховувати за необхідності проведення терапії антибактеріальними лікарськими засобами (далі – антибіотикотерапія) в післяопераційному періоді та під час організації заходів з профілактики інфекцій та інфекційного контролю.

Перед призначенням АМП обов'язково необхідно зібрати в пацієнта або у його родичів детальний алергологічний анамнез і ретельно перевірити попередні медичні записи щодо наявності в минулому тяжких алергічних реакцій на введення будь яких лікарських засобів. За наявності в анамнезі пацієнта ознак гіперчутливості негайного типу та/або тяжкої алергічної реакції на введення АМП необхідно отримати консультацію лікаря-алерголога.

Заборонено призначення β -лактамних АМП в разі наявності у пацієнта в анамнезі тяжкої алергічної реакції.

У випадку більшості оперативних втручань з метою антибіотикопрофілактики АМП слід вводити одноразово. Для досягнення бактерицидної тканинної концентрації АМП в плазмі крові і в тканинах ділянки оперативного втручання, АЛЗ необхідно вводити пацієнту в проміжку за 30-60 хвилин до здійснення хірургічного розрізу (за винятком ванкомицину та ін'єкційних фторхінолонів, які слід розпочати вводити пацієнту в проміжку часу 100-120 хвилин до здійснення хірургічного розрізу). У випадку, якщо

передбачається накладення джгутів/турнікетів на кінцівки, необхідно ввести повну дозу АЛЗ перед накладенням джгута/турнікета.

Інтраопераційне додаткове введення АМП з коротким періодом напіввиведення ($T_{1/2} < 2$ годин), слід проводити (за умови відсутності ниркової недостатності):

1) якщо тривалість хірургічного втручання перевищує два періоди напіввиведення для АЛЗ, який використовується з метою проведення антибіотикопрофілактики (час оперативного втручання $> 2T_{1/2}$);

2) значної затримки часу між введенням АМП і здійсненням хірургічного розрізу (за винятком ванкоміцину та аміноглікозидів);

3) тривалої або значної інтраопераційної крововтрати ($> 20-30$ мл/кг маси тіла), у випадку інтраопераційної крововтрати об'ємом > 25 мл/кг маси тіла слід ввести додаткову повну дозу АМП (відповідно до дози, яка була введена передопераційно) після проведення рідинної ресусцитації (за винятком гентаміцину – необхідно ввести половину передопераційної дози).

4) якщо наявні інші чинники, які зменшують $T_{1/2}$ (наприклад, опіки великої площі тіла);

5) використання апарату штучного кровообігу/екстракорпоральної мембранної оксигенації.

Необхідно інтраопераційно дотримуватись однакових проміжків часу між введенням окремих підтримувальних доз АМП з метою антибіотикопрофілактики.

Тривалість антибіотикопрофілактики не має перевищувати тривалості оперативного втручання. Проте існують виключення.

Подовження тривалості антибіотикопрофілактики довше ніж 24 годин від початку введення першої дози АМП у випадках:

1) лікування встановленого інфекційного захворювання (проводиться антибіотикотерапія);

2) профілактики розвитку інфекційного ускладнення в місці встановлення імплантата, за умови близького розташування черезшкірних дренажів.

Подовження тривалості антибіотикопрофілактики до 72 годин від початку введення першої дози АМП у випадках:

1) інтраопераційної зміни класу рани (розлиття кишкового вмісту в операційну рану або потрапляння гною в операційну рану), з наступним припиненням і переходом на антибіотикотерапію або з повною відміною АМП;

2) оперативні втручання на відкритому серці;

3) трансплантація органів і тканин;

4) ендопротезування суглобів.

Вибір АМП та режими введення

Вибір антимікробного препарату, режими введення і дозування здійснюється відповідно до локалізації ділянки тіла, на якій проводиться оперативне втручання, характеру оперативного втручання та можливості додаткової контамінації операційної рани.

6. КОНЦЕПЦІЯ АНТИБІОТИКОПРОФІЛАКТИКИ:

6.1 Своєчасність введення антибіотика. Антибактеріальна профілактика найефективніша, коли антибіотики застосовують внутрішньовенно в період від 30 до 60 хвилин до розрізу шкіри (при використанні ванкоміцину – за 2 години до розрізу). Це дозволяє досягти бактерицидної концентрації препарату в тканинах і сироватці крові в момент розтину шкіри та знизити ризик інфекційних ускладнень.

6.2 Вибір оптимального антибіотика для періопераційної профілактики визначається відповідно до Режиму з періопераційної профілактики затвердженому Стандартом. Антибіотик повинен володіти ефективністю щодо ймовірних збудників раневої інфекції, найчастіше це грамм (+) флора, у першу чергу стафілококи; повинен мати достатній період напіввиведення для підтримання бактерицидної концентрації в зоні операційного поля протягом хірургічного втручання та перших годин після нього; бути сумісним з лікарськими засобами, які використовуються під час оперативного втручання; володіти високою проникністю у тканини в зоні операційного втручання; мати мінімальні побічні ефекти та добре переноситись пацієнтом.

6.3 В разі надання невідкладної хірургічної допомоги по життєвим показниках, можливе застосування антимікробного препарату широкого спектру дії групи доступу або резерву, що не включені в Стандарт медичної допомоги з періопераційної антибіотикопрофілактики в лікарні.

7. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ: проводиться заступником головного лікаря з медичної роботи, та визначеними особами у відповідності з планом роботи по лікарні.

8. ПОВ'ЯЗАНІ ДОКУМЕНТИ, ІНСТРУКЦІЇ, ІНШІ СОПІ:

8.1. СОП «Адміністрування антимікробних препаратів».

8.2. СОП «Програма з раціонального застосування антимікробних, антифунгальних, та противірусних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».

9. ПОСИЛАННЯ НА ЗАКОНОДАВСТВО, ЛІТЕРАТУРУ:

9.1. Наказ МОЗ від 20.05.2022р. № 822 Стандарт медичної допомоги «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика».

Режими парентеральної периопераційної антибіотикопрофілактики в КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» МОР

Спеціалізація структурного підрозділу та тип операційного втручання	Рекомендований режим периопераційної АМП-профілактики	Високий ризик розвитку MRSA інфекції* чи алергічної реакції**
Нейрохірургія (краніотомія; ламінектомія, шунтування шлуночків, імплантація інтратекальної помпи; використання трансфеноїдального доступу)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) Дозу цефазоліну слід повторно вводити інтраопераційно кожні 4 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну
Щелепно-лицева хірургія (ортогнатична хірургія, імплантація)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) Дозу цефазоліну слід повторно вводити інтраопераційно кожні 4 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г на добу) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну

Щелепно-лицева хірургія (оперативні втручання із використанням черезшкірного доступу без залучення ротової порожнини)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) чи Дорослі: цефутоксим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г)	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). Дозу кліндаміцину** слід повторно вводити інтраопераційно кожні 8 год до 24 год.
	Дозу цефазоліну (цефутоксиму) слід повторно вводити інтраопераційно кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год.	чи Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефутоксиму)
Щелепно-лицева хірургія (оперативні втручання із використанням черезшкірного доступу та із залученням ротової порожнини)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) + Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <12 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну слід повторно вводити інтраопераційно кожні 4 год. Дозу метронідазолу слід повторно вводити кожні 12 год до 24 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). Дозу кліндаміцину** слід повторно вводити інтраопераційно кожні 8 год до 24 год. чи Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з
Щелепно-лицева хірургія (внутрішньопорожнинні втручання після травми кісток лицевого черепа та проникнення до синусів)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) + Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну слід повторно вводити інтраопераційно кожні 4 год. Дозу метронідазолу варто повторювати кожні 12 год до 24 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). Дозу кліндаміцину** слід повторно вводити інтраопераційно кожні 8 год до 24 год. чи Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з

		концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуросиму)
Щелепно-лицева хірургія (процедури із залученням черезшкірного доступу та з одночасним залученням ротової порожнини; реконструктивна хірургія з використанням внутрішньої фіксації та протезування)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) чи Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) + (додатково) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг). Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному періоді кожні 8 год до 24 год. Дозу метронідазолу варто повторювати кожні 12 год до 24 год.	
Хірургія в ділянці голови та шиї/оториноларингологія (не передбачається розріз, крізь слизову оболонку ротоглотки, носоглотки, гортані; диссекція тканин в ділянці шиї без ознак наявної інфекції)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) чи Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин*/* 1 г в/в
Хірургія в ділянці голови та шиї/оториноларингологія (передбачається розріз, крізь слизову оболонку ротоглотки, носоглотки, гортані)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) чи Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) + (додатково) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну	Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуросиму)

	(цефуроксиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год	
Хірургія в ділянці голови та шиї/оториноларингологія (тонзилектомія; тиреоїдектомія без диссекції і лімфаденектомії; аденоїдектомія; тимпаностомія; назальна септопластика; ендоскопічні втручання в ділянці синусів)	Проведення АМП-профілактики не показано.	
Офтальмологія	Безпосередньо перед здійсненням хірургічного розрізу, необхідно прикласти стерильний тампон з 5% розчином полівінілпіролідон-йоду до краю кон'юнктиви в ділянці носослізних проток протягом 2 хв та протерти ним шкіру в периорбітальній ділянці. Варто використовувати стерильний 0,05% розчин хлоргексидину біглюконату протягом 5 хв, якщо пацієнт має алергію на йод.	
Офтальмологія Чисті екстраокулярні втручання (з залученням кон'юнктиви, прямих та косих м'язів ока; усунення ентропіуму та ектропіуму)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год	Дорослі: кліндаміцин*/** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). *варто замінити цефазолін кліндаміцином у випадку наявності ризику розвитку MRSA інфекції
Офтальмологія Дакріоцисториностомія	Очні краплі з хлорамфеніколом 0,5% Очні краплі варто використовувати 4 рази на добу протягом 7 діб.	-

Офтальмологія Інтраокулярні втручання в ділянці передньої камери ока	Інтракамеральна ін'єкція розчину цефазоліну 1 мг/ 0,1 мл наприкінці хірургічного втручання + очні краплі з хлорамфеніколом 0,5% чи (за умови, що застосування хлорамфеніколу протипоказане) Очні краплі з тобраміцином 0,3% Очні краплі варто використовувати 4 рази на добу протягом 7 діб.	Інтракамеральна ін'єкція розчину моксифлоксацину ^{*/**} 0,5% наприкінці хірургічного втручання. Не варто використовувати інтракамеральну ін'єкцію ванкоміцину ^{*/**} , оскільки існує ризик розвитку геморагічного оклюзивного ретинального васкуліту.
Офтальмологія Інтравітреальні втручання (усунення розшарування сітківки)	Субкон'юнктивальна ін'єкція розчину цефтазидиму 2,25 мг/ 0,1 мл наприкінці хірургічного втручання + Очні краплі з хлорамфеніколом 0,5% чи (за умови, що застосування хлорамфеніколу протипоказане) очні краплі з тобраміцином 0,3% Очні краплі варто використовувати 4 рази на добу протягом 7 діб	
Торакальна хірургія (торакотомія; пневмонектомія; лобектомія; резекція легені)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) чи Дорослі: цефуроксим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) чи Дорослі: ампіцилін/сульбактам 2 г по ампіциліну Діти: <12 років – 50мг/кг (не більше 2 г) по ампіциліну + (додатково) (за умови наявності емпієми чи абсцесу та ймовірної присутності анаеробної мікрофлори) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну (цефуроксиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год, починаючи, через 4 год після першої передопераційної дози. Дозу метронідазолу варто двічі	Дорослі: кліндаміцин ^{**} 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин ^{*/**} 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв) + (додатково) (за умови наявності емпієми чи абсцесу та ймовірної присутності анаеробної

	повторити з інтервалом 12 год, починаючи, через 6 год після першої передопераційної дози. Дозу ампіциліну/сульбактаму варто інтраопераційно повторити через кожні 2 год.	мікрофлори) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу метронідазолу варто двічі повторити з інтервалом 12 год, починаючи, через 6 год після першої передопераційної дози. Дозу кліндаміцину** слід повторно вводити інтраопераційно кожні 8 год до 24 год. *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуросиму) Дозу ванкоміцину*/** варто двічі повторити з інтервалом 12 год, починаючи, через 8 год після першої передопераційної дози.
Торакальна хірургія (декортикація; плевректомія)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) + (додатково) (за умови наявності емпієми чи абсцесу та ймовірної присутності анаеробної мікрофлори) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). + (додатково) (за умови наявності емпієми чи абсцесу та ймовірної присутності анаеробної мікрофлори) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15

		мг/кг (не більше 500 мг) Дозу метронідазолу варто двічі повторити з інтервалом 12 год, починаючи, через 6 год після першої передопераційної дози. *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуросиму)
Торакальна хірургія (відеоасистоване торакоскопічне втручання; мастектомія; реконструкція молочної залози (включаючи імплантацію); біопсія; реоперація протягом 6 тижнів; редукція молочної залози; мікродохектомія)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: ампіцилін/сульбактам 2 г по ампіциліну Діти: <12 років – 50мг/кг (не більше 2 г) по ампіциліну Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год. Дозу ампіциліну/сульбактаму варто інтраопераційно повторити через кожні 2 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин*** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну (ампіциліну/сульбактаму).
Торакальна хірургія (сегментарна резекція молочної залози; висічення рубцевої тканини; ревізія неінфікованих чистих ран)	Проведення АМП-профілактики не показано.	

Кардіохірургія (втручання з використанням АШК)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: цефуроксим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефуроксиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин**/ 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуроксиму). **/ванкоміцин варто додатково ввести через 12 год після першої передопераційної дози. + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг
--	---	---

Кардіохірургія (вальвулопластика з торакотомією)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год.	Дорослі: ванкоміцин ^{*/**} 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуросиму). **ванкоміцин варто додатково ввести через 12 год після першої передопераційної дози
Кардіохірургія (черезкатетерна імплантація аортального клапана)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи	Дорослі: ванкоміцин ^{*/**} 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину
	Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) + (додатково) (залежно від госпітальної епідеміології) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному	<5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. *ванкоміцин додається до

	періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год.	цефазоліну (цефуроскиму). **ванкоміцин варто додатково ввести через 12 год після першої передопераційної дози.
Кардіохірургія (вальвулопластика; імплантація септального оклюдера для пацієнтів високого ризику: персистенція феморального катетера >6 год; наявність ендокардиту в анамнезі; попередня спроба імплантації септального оклюдера)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: ванкоміцин*** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуроскиму). + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг.
Кардіохірургія (імплантація кардіовертера-дефібрилятора)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: цефуроским 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефуроскиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: ванкоміцин** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 2 г) чи Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг) + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг.

Судинна хірургія (реконструктивні втручання в ділянці абдомінальної аорти; імплантація графтів /стентів; використання інфраінгвінального/фemorального доступу)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) чи Дорослі: цефуоксим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефуоксиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуоксиму). **ванкоміцин варто додатково ввести через 12 год після першої передопераційної дози.
Судинна хірургія (ампутація після ішемічного некрозу)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) чи Дорослі: цефуоксим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) + (додатково) (за умови високого ризику розвитку інфекції, яка спричинена анаеробами) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну (цефуоксиму) варто інтраопераційно повторити через	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не

	кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год. Дозу метронідазолу варто додатково ввести через 12 год після першої передопераційної дози	більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5 мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10 мг/хв). + (додатково) (за умови високого ризику розвитку інфекції, яка спричинена анаеробами) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуросиму). **ванкоміцин варто додатково ввести через 12 год після першої передопераційної дози. Дозу метронідазолу варто додатково ввести через 12 год після першої передопераційної дози
Судинна хірургія (Ревізія артеріовенозного протезу графту; імплантація штучних матеріалів (графт))	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30 мг/кг (не більше 100 мг/кг/добу) чи Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50 мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15 мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18 мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин*** 1 г в/в Діти: 15 мг/кг (не

		більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуроксиму).
Абдомінальна хірургія (лапаротомія з наступним проникненням до порожнини ШКТ; лапаротомія без наступного проникнення до порожнини ШКТ у пацієнтів з ожирінням, кишковою непрохідністю, гіпоацидними станами, з гіпомоторикою ШКТ, з шлунковими анастомозами, з резекцією шлунку; спленектомія; абдомінопластика; герніорафія з/без імплантації сітчастих ендопротезів)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) Дозу цефазоліну (цефуроксиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). + (додатково) (за умови наявності: високого ризику розвитку інфекції, яка спричинена анаеробами) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуроксиму).

Абдомінальна хірургія (втручання в ділянці жовчовивідних проток, включаючи лапароскопію)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) чи Дорослі: ампіцилін/сульбактам 2 г по ампіциліну Діти: <12 років – 50мг/кг (не більше 2 г) по ампіциліну Дозу цефазоліну (цефуроксиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год. Дозу ампіциліну/сульбактаму варто інтраопераційно повторити через кожні 2 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). + (додатково) (за умови високого ризику розвитку інфекції, яка спричинена анаеробами) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуроксиму).
--	---	--

Абдомінальна хірургія (лапаротомія та втручання в ділянці тонкої кишки; виведення ентеростоми; лапаротомія та колоректальна хірургія; (резекція; анастомоз); втручання в ділянці підшлункової залози (некроектомія; операція Уіпла); резекція печінки; діагностична лапаротомія; адгезіолізис; апендектомія (включаючи лапароскопію); ендоскопічна тонкогolgкова аспірація під ультрасонографічним контролем)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: ампіцилін/сульбактам 2 г по ампіциліну Діти: <12 років – 50мг/кг (не більше 2 г) по ампіциліну + (додатково) (за умови високого ризику розвитку інфекції, яка спричинена анаеробами; при кишковій непрохідності) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) чи Дорослі: ертапенем 1 г Діти: <12 років – 15мг/кг (не більше 1 г) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год. Дозу ампіциліну/сульбактаму варто інтраопераційно повторити через кожні 2 год	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин***/ 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). + (додатково) (за умови високого ризику розвитку інфекції, яка спричинена анаеробами) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) чи Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуросиму).
---	---	--

Абдомінальна хірургія (Черезшкірна ендоскопічна єбностомія)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну (цефуроксиму).
Абдомінальна хірургія (Ендоскопічна холангіопанкреатографі я у біліарним сепсисом, псевдокістою, обструкцією проток)	Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. чи Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/ добу) + (додатково) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. + Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) + (додатково) Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв).

		чи Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну.
Абдомінальна хірургія (ендоскопія, гастроскопія, ректороманоскопія, колоноскопія, дилатація стравоходу, склеротерапія)	Проведення АМП-профілактики не показано	
Акушерство та гінекологія (лапаротомія, гістеректомія, втручання в ділянці піхви, оперативні переривання вагітності у пізніх термінах)	Дорослі: цефазолін < 120 кг 2 г в/в, ≥ 120 кг 3 г в/в Діти: 30 мг/кг (не більше 100 мг/кг/ добу) чи Дорослі: ампіцилін/сульбактам 1,5-3 г по ампіциліну в/в Діти: <12 років – 50 мг/кг (не більше 2 г) по ампіциліну + (один з трьох) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. чи Дорослі: метронідазол 500 мг в/в чи Дорослі: тинідазол 2 г per os за 12 годин до оперативного втручання Діти: до 12 років з профілактичною метою не застосовують	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин**/ 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси

	Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год. Дозу ампіциліну/сульбактаму варто інтраопераційно повторити через кожні 6-8 год.	тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. *ванкоміцин додається до цефазоліну.
Урологія (лапаротомія та лапароскопія із залученням сечових шляхів; наявність обструкції сечовивідних шляхів; імплантація штучних матеріалів; наявність простатектомія)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. чи (за умови передбачуваного проникнення до просвіту ШКТ) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг чи (за умови передбачуваного проникнення до просвіту ШКТ) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) *ванкоміцин додається до цефазоліну.
Урологія (простатектомія)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: ванкоміцин*/** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв).

		+ (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. *ванкоміцин додається до цефазоліну
Урологія (ендоскопічне видалення каменів; проведення літотрипсії у пацієнтів з високим ризиком інфекції; септичний шок чи наявність післяопераційної інфекції; трансуретральна біопсія простати)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: ванкоміцин**/ 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). + (додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. *ванкоміцин додається до цефазоліну
Урологія (хірургічне видалення каменів; трансуретральна резекція простати; імплантація стентів; уретероскопія; проведення ретроградної пієлограми)	Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг чи (якщо гентаміцин протипоказаний) Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг. чи (якщо гентаміцин протипоказаний) Дорослі: 800/160 мг сульфаметоксазол/триметоприм мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-12 років – 400/80 мг + (додатково) Дорослі: ванкоміцин**/

		1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну
Урологія (оперативні втручання без залучення сечовивідних шляхів та без інфекції: діагностична цистоскопія; вазектомія, лікування варикоцеле)	Проведення АМП-профілактики не показано.	
Ортопедія та травматологія (первинне тотальне колінного чи кульшового суглобу)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин**/ 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну

Ортопедія та травматологія (ревізія / реоперація)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: цефутоксим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефутоксиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну
Ортопедія та травматологія (артроскопія)	Проведення АМП-профілактики не показано (за виключенням імплантації штучних матеріалів).	
Ортопедія та травматологія (внутрішня та зовнішня фіксація кісток та металоостеосинтез; спінальна хірургія; імплантація штучних матеріалів)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: цефутоксим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефутоксиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв) чи Дорослі: ванкоміцин** 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити

		протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). *ванкоміцин додається до цефазоліну
Ортопедія та травматологія (ампутація кінцівок)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30мг/кг (не більше 100мг/кг/добу) чи Дорослі: цефуроксим 1,5 г Діти: <10 років – 50мг/кг (не більше 1,5 г) + (додатково) (за умови тривалої ішемії кінцівки) Дорослі: метронідазол 500 мг в/в Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну (цефуруксиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год, а у післяопераційному періоді необхідно ввести дві дози з інтервалом 8 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в з концентрацією розчину <18мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв). чи Дорослі: ванкоміцин**/ 1 г в/в Діти: 15мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в з концентрацією розчину <5мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10мг/хв). +(додатково) Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років - 3 мг/кг; 3-5 років - 1,5-3 мг/кг *ванкоміцин додається до цефазоліну
Ортопедія та травматологія (втручання на кисті без імплантації штучних матеріалів; неінфіковані рани)	Проведення АМП-профілактики не показано	
В разі надання невідкладної хірургічної допомоги по життєвим показам, можливе застосування антимікробного препарату широкого спектру дії групи доступу або резерву, що не включені в Стандарт медичної допомоги з периопераційної антибіотикопрофілактики в лікарні.		

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Клінічна фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації

Ігор КІРЕЄВ

«12» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Крістіни ПЛАМІНСЬКОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Клініко-фармацевтичні аспекти раціонального підходу до лікування неонатального сепсису»
керівник кваліфікаційної роботи: Катерина ТКАЧЕНКО, к.мед.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2023 року № 242
2. Строк подання здобувачкою вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: сепсис, септичний шок, новонароджений, антибактеріальні засоби, ефективність та безпека лікування.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
провести літературний огляд по проблемі інфекцій у новонароджених, проаналізувати фармацевтичний ринок України по проблемі застосування сучасних антибактеріальних засобів при неонатальному сепсисі, проаналізувати практику використання застосування антибактеріальних засобів в умовах роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» Миколаївської обласної ради, забезпечити інфекційний контроль та профілактику антибіотикорезистентності у новонароджених, розробити практичні рекомендації для лікарів щодо профілактики інфекцій у новонароджених.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 10, рисунків – 5, схем – 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Катерина ТКАЧЕНКО, к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	12.09.2023 р.	12.09.2023 р.
2	Катерина ТКАЧЕНКО, к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	12.09.2023 р.	12.09.2023 р.
3	Катерина ТКАЧЕНКО, к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	12.09.2023 р.	12.09.2023 р.

7. Дата видачі завдання: «12» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Пошук літературних джерел та їх аналіз	вересень 2023 р.	виконано
2.	Підготовка літературного огляду	вересень-жовтень 2023 р.	виконано
3.	Визначення методології проведення дослідження	вересень-жовтень 2023 р.	виконано
4.	Аналіз лікарських призначень	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
5.	Проведення статистичного аналізу отриманих результатів	листопад 2023 р.	виконано
6.	Підготовка практичних рекомендацій для працівників охорони здоров'я	листопад-грудень 2023 р.	виконано
7.	Оформлення кваліфікаційної роботи	грудень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

_____Крістіна ПЛАМІНСЬКА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____Катерина ТКАЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Пламінська Крістіна Вікторівна	Клініко-фармацевтичні аспекти раціонального підходу до лікування неонатального сепсису	Clinical and pharmaceutical aspects of a rational approach to the treatment of neonatal sepsis	доц. Ткаченко К. М.	проф. Бутко Я. О.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій



О.І. Набока



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 124421 від « 22 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Плагіатської Крістини Вікторівни, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти раціонального підходу до лікування неонатального сепсису / Clinical and pharmaceutical aspects of a rational approach to the treatment of neonatal sepsis», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копії).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

21%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Крістіни ПЛАМІНСЬКОЇ

**на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти раціонального підходу до
лікування неонатального сепсису».**

Актуальність теми. Актуальність надання ефективної медичної допомоги пацієнтам, що знаходяться в септичних станах з точки зору доказової медицини, актуальна та необхідна, особливо у воєнний час.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати кваліфікаційної роботи дозволяють допомогти лікарям, клінічним фармацевтам і організаторам охорони здоров'я протидіяти проблемі антибіотикорезистентності у новонароджених. Результати кваліфікаційної роботи були представлені та обговорювались на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (6-7 грудня 2023 р., м. Харків, НФаУ), що підтверджується публікацією тез доповіді.

Оцінка роботи. У процесі виконання кваліфікаційної роботи здобувачка Крістіна ПЛАМІНСЬКА опанувала навички роботи з науковою літературою, закріпила теоретичні знання та опанувала практичні аспекти лікування неонатального сепсису, оптимізувала підходи щодо вибору антибактеріальних засобів для покращення результатів терапії новонароджених з неонатальним сепсисом, розробила практичні рекомендації для лікарів щодо профілактики інфекцій у новонароджених. Кваліфікаційна робота може бути високо оціненою.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. За актуальністю, структурою, глибиною та обсягом наукових досліджень

кваліфікаційна робота здобувачки вищої освіти 2 курсу спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Крістіни ПЛАМІНСЬКОЇ «Клініко-фармацевтичні аспекти раціонального підходу до лікування неонатального сепсису» відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути надана до захисту до Екзаменаційної комісії.

Науковий керівник

Катерина ТКАЧЕНКО

«05» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація**

Крістіни ПЛАМІНСЬКОЇ

**на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти раціонального підходу до
лікування неонатального сепсису».**

Актуальність теми. Найбільш обговорюваним питанням на міжнародних консенсусах та конгресах, які присвячені неонатальному сепсису, є висока летальність від цього захворювання як в Україні, так і в світі. Кількість летальних випадків можна запобігти, враховуючи те, що сепсис має особливий та критичний по часу клінічний перебіг, який на ранніх стадіях значною мірою піддається лікуванню. Необхідно визнати те, що хоч сам сепсис не завжди можна спрогнозувати, його несприятливі наслідки можна пом'якшити завдяки ранній діагностиці та при своєчасно розпочатому лікуванні.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота складена відповідно до вимог «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті ПОЛ А2.2-32-025». Містить передбачені розділи, зміст викладено логічно та послідовно, включає ілюстрації, в тому числі таблиці та рисунки, висновки сформульовані відповідно до поставлених завдань, базуються на результатах дослідження, список використаних джерел представлений сучасною науковою і навчальною літературою, в тому числі іноземною мовою.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автор кваліфікаційної роботи пропонує конкретні шляхи удосконалення теоретичного і практичного підґрунтя для надання клінічним фармацевтом практичних рекомендацій для лікарів щодо застосування антибактеріальних засобів в умовах роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Комунального

некомерційного підприємства «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» Миколаївської обласної ради.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Отримані результати у представленій роботі, висновки та практичні рекомендації базуються на достатній кількості даних, отриманих в ході дослідження, ретельному їх аналізі та обмірковуванні. Результати кваліфікаційної роботи були представлені та обговорювались на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (6-7 грудня 2023 р., м. Харків, НФаУ), що підтверджується публікацією тез доповіді.

Недоліки роботи. В роботі присутні стилістичні та орфографічні помилки, є зауваження до оформлення окремих літературних посилань, що не впливає на зміст та значущість і загальне позитивне враження.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт в НФаУ та може бути рекомендована до захисту.

Рецензент _____

професор Ярослава БУТКО

«08» грудня 2023 р.

МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №20

Засідання кафедри _____ клінічної фармакології та клінічної фармації _____

м. Харків

«11» грудня 2023 р.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії
випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Клініко-фармацевтичні аспекти
раціонального підходу до лікування неонатального сепсису» / «Clinical and
pharmaceutical aspects of a rational approach to the treatment of neonatal sepsis»**
здобувачки вищої освіти 2 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація,
освітня програма – Клінічна фармація, заочна форма здобуття освіти, НФаУ 2024 року
випуску

Пламінської Крістини Вікторівни

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної
фармакології та клінічної фармації, к.мед.н.,
доцент Ткаченко К.М.

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та
фармакотерапії, д.фарм.н., професор Бутко Я.О.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

Зав. кафедри, проф. І.В. Кіреєв; проф. К.Г. Щокіна; доц. Н.П. Безугла;
доц. С.В. Місюрьова; доц. І.А. Отрішко; доц. К.М. Ткаченко;
доц. О.С. Попов; ас. К.В. Ветрова.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу здобувачки вищої
освіти

Пламінської Крістини Вікторівни

прізвище, ім'я та по батькові

на тему: **«Клініко-фармацевтичні аспекти раціонального підходу до лікування
неонатального сепсису» / «Clinical and pharmaceutical aspects of a rational approach to
the treatment of neonatal sepsis»**

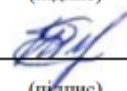
Завідувач кафедри



(підпис)

Ігор КІРЕЄВ

Секретар



(підпис)

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Крістіна ПЛАМІНСЬКА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Клінічна фармація на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти раціонального підходу до лікування неонатального сепсису».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Крістіна ПЛАМІНСЬКА виконала кваліфікаційну роботу згідно запланованих термінів та змісту: підготовлено огляд літератури, дані, наведені в роботі, отримані, проаналізовані та оброблені особисто автором, розроблено підходи до раціонального застосування антибактеріальних препаратів для новонароджених та практичні рекомендації для лікарів щодо профілактики інфекцій у новонароджених». За структурою та змістом кваліфікаційна робота виконана на високому рівні відповідно до визначених вимог та рекомендується до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Катерина ТКАЧЕНКО

«05» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Крістіна ПЛАМІНСЬКА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації _____

Ігор КІРЕЄВ

«11» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« ____ » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____/Оксана МІЩЕНКО/