

Клінічна фармакологія пеніцилінів

Д.В. Самарін, канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Якщо з позиції сьогодення спробувати назвати десять найважливіших відкриттів у медицині, які найбільшою мірою вплинули на подальший її розвиток, то, безперечно, одним з них буде відкриття антибіотиків і запровадження антибактеріальної терапії. Антибактеріальні препарати сприяли радикальному перегляду підходів до лікування, покращанню прогнозу пацієнтів при багатьох поширених захворюваннях, які до цього мали сумнівні шанси на одужання. Антибіотики виявилися одним з чинників, які сприяли подовженню тривалості життя людей.

Як відомо, першим антибіотиком був пеніцилін, який було виділено англійцем Александером Флемінгом у 1928 р., однак кількість отриманого препарату була мізерною, а перспективи його застосування здавалися сумнівними. Лише в 1940 р. було розгорнуто промислове виробництво, для створення якого значних зусиль доклали Ернст Чейн та Хауард Флорі, які разом з А. Флемінгом у 1945 р. отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини «за відкриття пеніциліну та його лікувального ефекту при багатьох інфекційних захворюваннях». Незважаючи на свою давню історію, пеніциліни досі залишаються одними з найважливіших препаратів, які є в арсеналі сучасної медицини.

В основі хімічної будови пеніцилінів є 6-амінопеніциланова кислота, яка в свою чергу складається з двох кілець — β-лактамного та тіазолідинового. Пеніциліни, які утворюються впродовж життєдіяльності грибів роду *Penicillium*, традиційно називають природними, ті ж, які утворюються шляхом хімічної модифікації вихідної молекули, приєднанням радикалів, отримали назву напівсинтетичних пеніцилінів.

На сьогодні пеніциліни відносять до групи β-лактамних антибіотиків, до якої також входять цефалоспорины, карбапенеми та монобактами.

Залежно від спектра активності пеніциліни можна розділити на декілька підгруп:

- природні пеніциліни: бензилпеніцилін та феноксиметилпеніцилін;
- пеніциліназостійкі антистафілококові пеніциліни: диклоксацилін, флуклоксацилін, метицилін, оксацилін;
- пеніциліни широкого спектра дії: ампіцилін, амоксицилін;
- антисиньогнійні пеніциліни:

* карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін);

- * уреїдопеніциліни (азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін);
- комбінація пеніцилінів з інгібіторами β-лактамаз: ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат.

Механізм дії (фармакодинаміка) пеніцилінів

Незважаючи на тривале вивчення, досі ще залишаються питання щодо точного описання механізму дії пеніцилінів.

Відомо, що основний напрямок ураження бактеріальної клітини пеніцилінами пов'язаний із порушенням синтезу пептидоглікану — головної складової клітинної стінки бактерій. Зокрема, вони зв'язуються з так званими пеніцилінзв'язувальними білками (ПЗБ), які входять до складу бактеріальної клітинної стінки. ПЗБ були ідентифіковані як структури бактеріальної клітини, з якими зв'язуються пеніциліни та інші антибіотики з групи β-лактамів, вони складають близько 1% мембранних білків. ПЗБ у бактеріальній клітині беруть участь у побудові пептидоглікану і за своїми функціями вони є карбоксипептидазами, ендопептидазами, транспептидазами. Згідно з номенклатурою ПЗБ позначаються арабськими цифрами від найважливішого — ПЗБ 1 до більш легких, відповідно до їхньої молекулярної маси, яку визначають під час електрофоретичного розділення в поліакриламідному гелі. Кількість ПЗБ є різною у різних видів мікроорганізмів. Так, наприклад, *E. coli* має щонайменше сім різних ПЗБ, а *S. aureus* — лише чотири. Кількість ПЗБ у певного мікроорганізму не еквівалентна клінічній ефективності пеніцилінів.

Летальні ефекти пеніцилінів на бактеріальні клітини переважно пов'язані зі зв'язуванням з ПЗБ 1, ПЗБ 2, ПЗБ 3. У той же час вважається, що зв'язування з ПЗБ з 4 по 6 практично не впливає на життєдіяльність бактерій.

Результатом дії пеніцилінів є порушення структури клітинної стінки, внаслідок чого цитоплазматична мембрана не може протидіяти осмотичному градієнту, утворюється сферопласт, який лопається як перерозтягнута повітряна кулька — бактеріальна клітина гине. Такий механізм дії характерний переважно по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів, які мають тонку клітинну стінку. У грампозитивних мікроорганізмів, зокрема грампозитивних коків, що мають товсту стінку, з пептидоглікану під впливом пеніцилінів вивільнюється ліпотьехоева кислота, яка активує аутоліз пептидоглікану.

Цікавим є спостереження, яке вказує на наявність у пеніцилінів здатності знищувати бактерії у разі застосування їх у концентраціях, істотно нижчих, ніж традиційні. Так, на моделі грампозитивних коків було показано, що вплив пеніцилінів у мінімальних концентраціях може приводити до загибелі бактерій, у той же час подальше підвищення концентрації зумовлює зниження антибіотичного ефекту, який відновлюється за ще більш високої концентрації препарату. Вважається, що пеніциліни в низьких концентраціях, зв'язуючись з певними ПЗБ, можуть активувати загибель бактеріальної клітини. Зв'язування інших ПЗБ за підвищення вмісту антибіотика справляє антагоністичний вплив, який долається у разі подальшого підвищення концентрації препарату.

Також описано явище тимчасової нечутливості бактеріальних клітин до дії пеніцилінів. У такому випадку під впливом антибіотиків на культуру бактерій відбувається загибель переважної більшості її представників, однак деякі мікроорганізми залишаються живими, ймовірність цієї ситуації складає 1 на 10^5 бактерій. Результати дослідження довели, що в цьому випадку механізм уникання дії антибіотиків не пов'язаний із формуванням справжньої резистентності. Так, у разі припинення впливу антибіотика нащадки цих клітин проростають, повторна дія антибіотика в тих самих концентраціях призводить до їхньої загибелі. Поясненням цього факту є те, що в певні короткі проміжки життя бактеріальної клітини переважна більшість молекул пептидоглікану є ковалентно зв'язаною і, завдяки чому вона захищена від руйнування пеніцилінами. Вплив пеніцилінів на такі бактеріальні клітини гальмує їхній поділ.

У грампозитивних коків було описано інший цікавий феномен, пов'язаний з тим, що розмноження деяких штамів пригнічується під впливом типових концентрацій пеніцилінів, але при цьому очікуваний бактерицидний ефект відсутній. Відмінність від справжніх механізмів формування резистентності полягає в тому, що у цих мікроорганізмів відбувається мутація генів, продукти яких активують процеси аутолізу пептидоглікану.

Фармакокінетика

Усі пеніциліни, за винятком амоксициліну та феноксиметилпеніциліну, руйнуються під впливом соляної кислоти шлункового соку. Також їх характеризує погана всмоктуваність при пероральному прийомі, що обумовлює використання лише парентерального шляху введення цих препаратів.

Пероральне застосування можливе лише для амоксициліну та феноксиметилпеніциліну. Серед цих двох препаратів для клінічного використання найоптимальнішим є амоксицилін, всмоктування якого складає близько 90% від прийнятої дози. Важливо, що його біодоступність не залежить від прийому їжі. Всмоктування ж феноксиметилпеніциліну складає близько 40–60% від прийнятої дози, прийом їжі гальмує абсорбцію, тому приймати феноксиметилпеніцилін краще натще. Також амоксициліну властивий значно ширший спектр активності, ніж феноксиметилпеніциліну.

Серед інгібіторів β -лактамаз найкраще всмоктується клавуланат (на 75%), прийом їжі сприяє його всмоктуванню, сульбактам всмоктується погано. Погана всмоктуваність сульбактаму була подолана шляхом створення сультаміциліну, який є ефіром ампіциліну і сульбактаму. Цей препарат характеризується гарним всмоктуванням, в організмі відбувається руйнування ефірного зв'язку з вивільненням діючих речовин.

Терапевтичні концентрації пеніцилінів створюються в легенях, нирках, слизовій оболонці травного тракту, кістках, плевральній, перитонеальній рідинах, органах репродуктивної системи. Вони погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, однак у разі розвитку запалення проникність ГЕБ підвищується. Переважна більшість пеніцилінів виділяється в незміненому вигляді із сечею; додатково біотрансформуються в печінці зазнають оксацилін та уреїдопеніциліни, їхні метаболіти виводяться з жовчю, тому в разі розвитку ниркової недостатності їхній метаболізм змінюється меншою мірою. Час напіввиведення складає в середньому одну годину (окрім пролонгованих форм пеніцилінів), що потребує частого парентерального введення препаратів.

Депо-препарати пеніцилінів — біциліни — складаються з бензилпеніцилін прокаїну та бензатин бензилпеніциліну, які повільно розщеплюючись, у місці введення створюють тривалі концентрації в крові. Ці концентрації є нижчими, ніж при введенні еквівалентних кількостей натрієвої або калієвої солі пеніциліну. Терапевтичні концентрації антибіотика можуть зберігатися в крові при введенні новокаїнової солі бензилпеніциліну протягом 18–24 год, а бензатин бензилпеніциліну — до 2–4 тиж. Враховуючи, що сироваткові концентрації, які досягаються при введенні цих препаратів, є невисокими, на сьогодні основною сферою використання пролонгованих форм пеніциліну є проведення антибіотикопрофілактики хворим з первинним та вторинним імунodefіцитом, ревматизмом, хронічним тонзилітом, сифілісом. Депо-пеніциліни можна вводити лише внутрішньом'язово, введення в судини може призвести до розвитку емболії.

Оптимальним фармакокінетичним профілем, який відповідає максимальній ефективності пеніцилінів, є тривале (постійне!) перевищення концентрацій антибіотика над мінімальною пригнічувальною концентрацією для даного збудника. Максимальні сироваткові рівні не впливають на клінічну ефективність препаратів.

Резистентність до пеніцилінів

Формування резистентності до пеніцилінів може бути пов'язано з реалізацією декількох механізмів. Найчастіше має місце продукція бактеріями ферментів, які руйнують пеніциліни (β -лактамаз), іноді резистентність виникає в зв'язку із відсутністю чутливих до пеніцилінів мішеней у бактеріальній клітині.

Продукція β -лактамаз може бути первинною, пов'язаною із наявністю гену в головній кільцевій молекулі ДНК бактеріальної клітини (бактеріальній хромосомі). Ці β -лактамази отримали назву хромосомних. Також може бути набута продукція β -лактамаз, пов'язана з наявністю додаткових елементів спадковості — плазмід. Якщо хромосомні β -лактамази притаманні окремим видам мікроорганізмів і передача представникам інших видів не характерна, то поширення плазмід може призводити до активної внутрішньовидової та міжвидової передачі резистентності.

На сьогодні існують дві класифікаційні системи для ідентифікації β -лактамаз. Перша з них передбачає визначення функціональної активності цих ферментів, вона виділяє чотири функціональні групи (1–4), у межах другої групи виділяють шість підгруп. Класифікація за молекулярною структурою передбачає виділення також чотирьох груп β -лактамаз (A, B, C, D). Ці класифікації частково перетинаються між собою, але не зовсім, зокрема у четвертій функціональній групі відсутній аналог у класифікації за молекулярною структурою.

Практичний лікар має знати, що не всі класи β-лактамаз ефективно інактивуються такими інгібіторами, як клавуланат, сульбактам, тазобактам. У деяких мікроорганізмів відзначається надмірна продукція β-лактамаз, яка дозволяє руйнувати навіть пеніциліни, стійкіші до впливу ферментів у нижчих концентраціях (наприклад, оксацилін і метицилін). Штами золотистого стафілокока з надмірною продукцією β-лактамаз відносять до групи метицилінорезистентних стафілококів (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — MRSA).

Іншим механізмом, який призводить до неможливості реалізації антибіотичного ефекту пеніцилінів, є зміни у структурі ПЗБ. Вони найкраще описані в золотистого стафілокока. Так, поява ПЗБ 2a веде до виникнення різновидів збудника, резистентних до усіх класів пеніцилінів, зокрема, MRSA та метицилінорезистентних *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Аналогічні механізми формування резистентності спостерігаються в стрептококів, зокрема пневмококів.

Побічні реакції

Загалом пеніциліни характеризуються низькою безпосередньою токсичністю, їхнє застосування дуже рідко супроводжується розвитком концентраційно-залежних побічних ефектів. У той же час у разі їх використання частіше виникають алергійні реакції.

Найважчим ускладненням терапії пеніцилінами є розвиток анафілактичних реакцій, які можуть призвести до загибелі хворого. Ризик їх розвитку становить близько 0,001%. Вважається, що у людей з алергією, зокрема, atopічним дерматитом і алергійним ринітом, відсутній підвищений ризик розвитку реакцій на пеніциліни.

Анафілактичні реакції, які не призводять до загибелі пацієнтів, спостерігаються після ін'єкцій бензилпеніциліну з частотою 1 на 1000 дорослих пацієнтів. Відносно часто (до 7% хворих) на фоні лікування пеніцилінами виникає шкірний висип. Також можливий розвиток інших реакцій гіперчутливості — сироваткової хвороби, висипки на шкірі, які здебільшого спостерігаються після введення пролонгованих форм пеніциліну.

Антибіотикасоційована діарея (псевдомембранозний коліт, *Clostridium difficile*-інфекція) може ускладнювати терапію будь-якими пеніцилінами, однак частіше вона виникає у разі перорального прийому ампіциліну.

Рідко виникають такі побічні явища, як нейтропенія, гемолітична анемія, які розвиваються за аутоімунним механізмом. У цьому випадку пеніциліни виступають як гаптени.

Дуже рідко можливий розвиток інтерстиціального нефриту, проявом якого може бути неолігурична ниркова недостатність, яка проявляється в зниженні кліренсу креатиніну, підвищенні сироваткових рівнів сечовини та креатиніну на фоні збереженого діурезу.

У пацієнтів, які отримували пеніцилін у дуже високих дозах, описано неврологічні ускладнення у вигляді головного болю, тремору, дратівливості які могли прогресувати з розвитком сопору, судом, коми.

Карбеніцилін та тикарцилін здатні порушувати функціональну активність тромбоцитів і тим самим призводити до розвитку геморагічних ускладнень.

Важливим є питання розвитку *перехресних реакцій на інші β-лактами* препарати у хворих з алергією до пеніцилінів. Вважається, що перехресна реактивність більш ймовірна між пеніцилінами та цефалоспоринами I покоління, в той же час

між пеніцилінами та цефалоспоринами II–III поколінь ризик розвитку перехресних реакцій менш ймовірний. Це пов'язано з тим, що у хворих з алергією до пеніцилінів, цефалоспорини I покоління призводять до вироблення антитіл (IgE) спрямованих переважно проти метаболітів β-лактамного кільця, тоді як відповідь проти цефалоспоринів II–III поколінь — проти компонентів бічних ланцюгів (радикалів).

Лікарські взаємодії

Найістотнішим аспектом взаємодії пеніцилінів з іншими препаратами, які необхідно враховувати під час проведення антибактеріальної терапії пеніцилінами, є хімічна інактивація аміноглікозидів *in vitro*. Існують поодинокі повідомлення, які вказують на можливість подібних взаємодій *in vivo*. Ампіцилін, оксацилін та пеніцилін можуть знижувати ефективність естрогенів.

Антибактеріальний спектр окремих груп пеніцилінів

Основною ознакою, яка має клінічне значення для виділення окремих підгруп серед пеніцилінів, є спектр їхньої активності.

Природні пеніциліни. Спектр активності природних пеніцилінів включає більшість аеробних грампозитивних та грамнегативних коків, деякі грампозитивні аеробні та анаеробні палички, спірохети. Незначною є активність по відношенню до грамнегативних аеробних та анаеробних паличок. До чутливих грампозитивних коків належать більшість видів стрептококів, пневмококів та деякі штами ентерококів. Так, *E. faecalis* зазвичай є чутливим, у той же час *E. faecium*, як правило, є резистентним. Чутливими грампозитивними паличками є *Actinomyces israelii*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*. До чутливих грамнегативних аеробних бактерій належать штами, які не продукують β-лактамази: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, деякі штами *Haemophilus*, *Bordetella pertussis*, *Eikenella corrodens*, *Legionella*, *Pasteurella multocida*, *Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*. Чутливими анаеробними бактеріями є представники родів *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*. Також ці препарати є активними по відношенню до *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Такі збудники, як *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*, резистентні до природних пеніцилінів.

На жаль, протягом великої кількості років інтенсивного використання пеніцилінів у багатьох представників клінічно значущих мікроорганізмів сформувалася набута резистентність до цих препаратів. Лікарів має насторожувати той факт, що вже у 1946 р., через п'ять років від початку використання пеніциліну, було виділено резистентний штам золотистого стафілокока. На сьогодні найбільше значення має збільшення кількості нечутливих до пеніцилінів штамів у стафілококів, менінгококів, пневмококів, гонококів, ентеробактерій. Тому основною сферою застосування природних пеніцилінів є лікування стрептококових інфекцій (скарлатина, ангіна, загострення хронічного тонзиліту, бешиха), сибірки, лептоспірозу, хвороби Лайма, сифілісу, анаеробних інфекцій (правець, газова гангрена), актиномікозу. Біциліни, які містять пролонговані форми пеніциліну, на сьогодні використовують з метою антибіотикопрофілактики.

Антистафілококові пеніциліни — диклоксацилін, флуклоксацилін, метицилін, оксацилін — ефективні проти мікроорганізмів, які продукують β-лактамази, що руйнують пеніциліни.

З них на сьогодні в Україні зареєстровано лише оксацилін. За своїм спектром активності антистафілококові пеніциліни відпо-відають природним пеніцилінам, однак за активністю по відно-шенню до інших, ніж золотистий стафілокок, бактерій поступа-ються ним. Важливе клінічне значення має класифікація штамів *Staphylococcus aureus* за чутливістю до пеніцилінів. Виділяють такі групи штамів золотистого стафілокока:

- PSSA (*penicillin susceptible Staphylococcus aureus*) — чутли-вий до пеніциліну золотистий стафілокок — позагоспітальні штами золотистого стафілокока, що, як видно із назви, збе-рігають чутливість до природних пеніцилінів. На сьогодні зустрічаються рідко;
- PRSA (*penicillin resistant Staphylococcus aureus*) — резистент-ний до пеніциліну золотистий стафілокок — типові, актуаль-ні збудники захворювань у людини, резистентні до всіх груп пеніцилінів, окрім антистафілококових;
- MRSA (*meticillin resistant Staphylococcus aureus*) — штами зо-лотистого стафілокока, що резистентні до усіх класів пеніцилінів, включаючи антистафілококові. Сам термін MRSA є історичним. Враховуючи, що метицилін вже не використовується в клініч-ній практиці, MRSA називають штами *Staphylococcus aureus*, в яких визначено стійкість до оксациліну або іншого препарату з групи антистафілококових пеніцилінів. Останніми роками встановлено, що група MRSA є неоднорідною за чутливістю до антибіотиків. Зокрема, спектр чутливості позагоспіталь-них мікроорганізмів та госпітальної флори істотно відрізня-ється між собою. Найчастіше причиною резистентності MRSA є поява у штаму золотистого стафілокока гену *mecA*, який в свою чергу входить до стафілококової касетної хромосоми (SCC*mec*). Експресія гену *mecA* призводить до появи ПЗБ2а, який погано зв'язується з усіма β-лактамами антибіотиками, що дозволяє бактерії уникати їхнього впливу. Наявність гену *mecA* і відповідно SCC*mec* у госпітальних штамів золотистого стафілокока є ознакою полірезистентності цього збудника, за якої мікроорганізм нечутливий не лише до β-лактамних антибіотиків, але й до багатьох інших класів антибактеріаль-них препаратів. Іншим, менш поширеним механізмом форму-вання MRSA є надмірна продукція β-лактамаз (див. вище). У цьому випадку в мікроорганізмі відсутній ген *mecA*, структура ПЗБ є незмінною, у цих бактерій найчастіше визначається резистентність до оксациліну, однак може бути збереженою чутливість до інших препаратів.

Пеніциліни широкого спектра дії (амінопеніциліни) — ампіцилін, амоксицилін — мають аміногрупу в альфа-позиції β-лактамного кільця, що дозволяє їм краще проникати крізь зовнішню мембрану грамнегативних бактерій. Тому, порівня-но з природними пеніцилінами, вони мають розширений у напрямку грамнегативних мікроорганізмів спектр активності. Так, вони можуть впливати на представників родини ентеро-бактерій (*Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Proteus*) та *Helicobacter pylori*, здатні діяти на представників роду *Haemophilus*. Вони є більш активними, ніж природні пеніциліни, по відношенню до *Listeria*. Руйнуються β-лактамазами.

Антипсевдомонозні пеніциліни. Антипсевдомонозні пені-циліни були створені для боротьби із синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*). За хімічною структурою антипсевдомо-нозні пеніциліни поділяються на карбоксипеніциліни (карбеніци-лін, тикарцилін) та уреїдопеніциліни (азлоцилін, піперацилін).

За активністю по відношенню до синьогнійної палички пре-парати цієї групи можна розташувати таким чином: піперацилін > азлоцилін = тикарцилін > карбеніцилін.

На жаль, швидке набуття синьогнійною паличкою резис-тентності до антибіотиків робить емпіричну клінічну ефектив-ність використання цих препаратів непередбачуваною. Також вони більш активні, ніж природні пеніциліни, по відношенню до інших грамнегативних збудників, впливаючи, зокрема, на ентеробактерії (*Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*). Однак вони руйнуються β-лактамазами, що зменшує їхні можливості щодо впливу на патогенні мікроорганізми. Препарати, комбіновані з інгібіто-рами β-лактамаз (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазо-бактам), активні по відношенню до анаеробів. Активність цих антибіотиків по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів не має клінічного значення.

Комбінація пеніцилін/інгібітор β-лактамаз. Як вже було зазначено вище, продукція β-лактамаз є основним механізмом уникання мікроорганізмами дії пеніцилінів. Для протидії цьому явищу були розроблені препарати, які поєднують в собі актив-ну діючу речовину (препарат з групи пеніцилінів) та інгібітор β-лактамаз. Інгібітори β-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазо-бактам) структурно подібні до пеніцилінів, зокрема вони мають β-лактаманне кільце. Власна антибактеріальна активність інгібіторів β-лактамаз є незначною, однак вони здатні ковалентно зв'язувати β-лактамази, тим самим інактивуючи їх. Це дозволяє діючій речовині реалізувати антибіотичний вплив. Ці препарати здатні діяти на представників роду *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, а також на анаеробів, таких, як *Bacteroides fragilis*, що син-тезують хромосомні β-лактамази класу А. Також вони ефективні проти мікроорганізмів з набутою продукцією β-лактамаз, таких, як PRSA, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*. Ці препарати не діють на збудни-ків, які мають резистентність до пеніцилінів, не пов'язану із про-дукцією β-лактамаз (зокрема, MRSA, *Streptococcus pneumoniae*). На жаль, на сьогодні часто спостерігається необґрунтоване призначення комбінованих препаратів пеніцилінів з інгібітора-ми β-лактамаз. Слід дотримуватися наступної тактики. Так, якщо раніше протягом останніх 3–6 міс пацієнт не отримував препара-ти з групи пеніцилінів, оптимальним є використання амоксици-ліну, в інших випадках доцільним є застосування амоксициліну в комбінації з інгібітором β-лактамаз.

Література

1. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри: Пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – 928 с.
2. Ласиця О.Л., Ласиця Т.С., Усова О.І. Сучасна антибіотикотерапія захворювань дитячого віку: Навчально-метод. посібник для педіатрів і лікарів заг. практики. – К.: Четверта хвиля, 2006. – 104 с.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [www. antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru) / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.
4. Яковлев В.П., Яковлев С.В., Александрова И.А. и др. / Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. Рациональная антимикробная фармакотерапия. – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.
5. Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases // Churhill Livingstone. – 1997. – 1821 p.
6. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious // Diseases Raven Lippincott. – 1995. – V. 1. – 1312 p.
7. Samaha-Kfoury J.N., Araj G. Recent developments in β lactamases and extended spectrum β lactamases // BMJ. – 2003. – V. 327. – P. 1209–1213.
8. San Joaquin V.H., Stull T.L. Antibacterial agents in pediatrics // Infectious Disease Clinics of North America. – 2000. – V. 14, № 2. – P. 26–31.