

Дніпровський державний медичний університет
Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр» на тему :
« Порівняльний аналіз безпечності використання різних груп
антибактеріальних засобів у дітей »

Виконала : студентка денної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

ПІБ : ЕРРАХХАЛІ УМАЙМА

Керівник : ПІБ : КАЙДАШ СВІТЛАНА ПЕТРІВНА

Рецензент : д.мед.н., проф. ОПРИШКО В.І.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 10 від «13» травня 2026 р.
Завідувач кафедри
Левих А.Е.

Захищено на засіданні ЕК №__1__
протокол № 2 від «12» червня 2026 р.
Оцінка __відмінно__ / 180 / __В__
Голова ЕК
к.фарм.н., доц. Антон ЛЄВИХ

Дніпро – 2026

Зміст

Перелік умовних позначень	4
Вступ	5
Актуальність теми	5
Мета і завдання дослідження	5
Об'єкт і предмет дослідження	5
Методи дослідження	5
Новизна та значення одержаних результатів	6
Структура роботи	6
Анотація (Summary)	7-8
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ПЕДІАТРІЇ	9
1.1. Поняття безпечності лікарських засобів у дітей	9
1.2. Особливості фармакокінетики і фармакодинаміки антибіотиків у дитячому віці	11
1.3. Загальні принципи застосування антибактеріальних засобів у педіатри	13
РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ГРУП АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ (Механізм дії, показання, побічні ефекти, вікові обмеження)	15
2.1. Бета-лактамі антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини)	16
2.2. Макроліди	17
2.3. Аміноглікозиди	18
2.4. Фторхінолони	19
2.5. Тетрацикліни	20
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ БЕЗПЕЧНОСТІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ У ДІТЕЙ	22
3.1. Побічні реакції антибактеріальних препаратів у дитячому віці	22
3.2. Порівняння токсичності різних груп (гепато, нефро-, ототоксичність, хондротоксичність, вплив на кістки та зуби, вплив на кишковий мікробіом)	23

3.3. Безпечні групи антибіотиків для різних вікових груп дітей	27
3.4. Групи антибіотиків, що обмежень або заборонені для застосування, у дітей	28
РОЗДІЛ 4. РОЛЬ ФАРМАЦЕВТА У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ БЕЗПЕЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ	29
4.1. Фармацевтична опіка при відпуску антибіотиків дітям	29
4.2. Профілактика, побічних реакцій та помилок застосування	30
4.3. Раціональне використання антибіотиків та боротьба з резистентністю	32
ВИСНОВКИ	34
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	35-39

Перелік умовних позначень

МІК	мінімальна інгібуюча концентрація
ДПС	Дозволу на продаж лікарського засобу
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
BRaVO	Benefit–Risk Assessment for Off label use
C _{max}	Максимальна концентрація
AUC	Крива плазмова концентрація
AWaRe	Access, Watch, Reserve
ВООЗ	Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я
ASP	Antimicrobial Stewardship Programs

Вступ

Актуальність теми. Антибактеріальні препарати широко застосовуються в педіатрії для лікування інфекційних захворювань. Проте застосування антибіотиків у дітей має свою специфіку через патогенетичні особливості організму та збільшене ризику виникнення побічних реакцій. При цьому антибактеріальні препарати різних класів можуть привести до пошкодження функцій печінки, нирок, слуху, процесу формування кісткової тканини та відчуження мікробами кишечника. Таким чином, порівняльний аналіз безпеки антибіотиків у дітей є необхідним для обґрунтування раціонального та результативного лікування.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є аналіз безпечності застосування різних груп антибактеріальних засобів у дітей.

Завдання дослідження:

1. опис основних класів антибіотиків, що застосовують у дітей
2. дослідження токсичності та побічних ефектів різних груп антибактеріальних засобів, що застосовують у дітей
3. визначення найбільш безпечних груп антибактеріальних засобів для дітей різного віку.

Об'єкт і предмет дослідження

Об'єкт дослідження: антибактеріальні лікарські засоби, що застосовуються в педіатричній практиці.

Предмет дослідження: особливості безпеки застосування антибіотиків у дітей, частота та типи побічних реакцій, а також принципи раціонального використання антибактеріальних препаратів у педіатрії.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань було застосовано метод інформаційного пошуку та аналітико-порівняльний метод. Основним способом роботи став аналіз доступних інформаційних ресурсів бібліотеки та мережі Інтернет, зокрема медичної бази даних PubMed за останні п'ять років. Під час пошуку підбирали ключові слова відповідно до теми дослідження безпеки застосування антибіотиків у дітей (safety of antibiotics,

antibiotics in pediatry, the side effects of antibiotics), що дозволило знайти необхідні наукові джерела. Отримана інформація стала основою для підготовки та написання кваліфікаційної роботи.

Новизна та практичне значення одержаних результатів. Практичне значення роботи полягає у визначенні найбільш безпечних груп антибактеріальних засобів для дітей різного віку та підвищенні ролі раціональної антибіотикотерапії у педіатричній практиці.

Структура роботи. Кваліфікаційна робота має 39 сторінок, складається зі вступу, чотирьох розділів, анотації, містить 1 малюнок, 2 таблиці, 1 схему, висновки та список використаних джерел.

Апробація результатів дослідження. Результати кваліфікаційної роботи представлені у якості тез на XXVI науковій медичній конференції студентів та молодих учених « Новини і перспективи медичної науки », 25 травня 2026, м. Дніпро.

Анотація

У кваліфікаційній роботі розглядається актуальна проблема безпечності застосування антибактеріальних препаратів у педіатричній практиці. Використання антибіотиків у дітей потребує особливої обережності через вікові особливості організму та підвищений ризик розвитку побічних реакцій.

Проведено порівняльний аналіз основних груп антибактеріальних засобів, що застосовуються у дитячому віці, зокрема бета-лактамів, макролідів, аміноглікозидів, фторхінолонів і тетрациклінів. Особливу увагу приділено токсичності препаратів, включаючи нефро-, гепато- та ототоксичність, а також їх вплив на розвиток кісткової тканини й мікробіом кишечника.

У роботі визначено найбільш безпечні антибіотики для різних вікових категорій дітей та підкреслено важливість раціонального вибору антибактеріальних препаратів. Особливу роль у цьому процесі відіграє правильне дозування, дотримання клінічних рекомендацій та фармаконагляд, що сприяє зниженню ризику побічних реакцій і забезпеченню ефективного та безпечного лікування.

Ключові слова: антибактеріальні засоби, педіатрична фармакотерапія, діти, безпека лікарських препаратів, побічні дії, фармакокінетика, фармакодинаміка, раціональна антибіотикотерапія.

Summary

This thesis examines the pressing issue of the safety of using antibacterial drugs in pediatric practice. The use of antibiotics in children requires particular caution due to the age-related characteristics of the body and the increased risk of adverse reactions.

A comparative analysis was conducted of the main groups of antibacterial agents used in children, specifically beta-lactams, macrolides, aminoglycosides, fluoroquinolones, and tetracyclines. Particular attention was paid to drug toxicity, including nephrotoxicity, hepatotoxicity, and ototoxicity, as well as their impact on bone development and the gut microbiome.

The study identified the safest antibiotics for different age groups of children and emphasized the importance of rational selection of antibacterial agents. Correct dosing, adherence to clinical guidelines, and pharmacovigilance play a key role in this process, helping to reduce the risk of adverse reactions and ensure effective and safe treatment.

Keywords : antibacterial agents, pediatric pharmacotherapy, children, drug safety, side effects, pharmacokinetics, pharmacodynamics, rational antibiotic therapy.

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ПЕДІАТРІЇ

1.1. Поняття безпечності лікарських засобів у дітей

Фармакотерапія для дітей молодшого віку залежить від безпеки ліків. Її можна описати як комплекс заходів, спрямованих на забезпечення сприятливого співвідношення користі та ризику при застосуванні препарату з урахуванням специфічних фізіологічних, розвивальних та клінічних характеристик дитини. На відміну від дорослих, діти, які складаються з кількох вікових груп — новонароджених, немовлят, дітей і підлітків, — мають швидко змінювані біологічні характеристики. Ця зміна значно впливає на реакцію на медикаментозне лікування та вимагає особливого підходу до лікування [1,2].

Однією з основних проблем педіатричної фармакотерапії є те, що багато препаратів, включаючи деякі антибіотики, спочатку були розроблені та випробувані на дорослих. Тому пряме застосування даних досліджень дорослих до дитячої популяції може призвести до помилок у дозуванні, неефективності або підвищеного ризику побічних ефектів препаратів. Вікові відмінності в механізмах всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення ліків роблять неминучим проведення спеціальних досліджень у дітей для забезпечення безпечного та ефективного застосування лікування [3,4].

Крім того, використання ліків без ДПС (без дозволу на продаж лікарського засобу) залишається особливо поширеним у педіатрії. У багатьох випадках клініцисти вимушені призначати ліки на основі обмежених наукових даних або рекомендацій експертів. Така практика, хоча іноді необхідна для забезпечення адекватного терапевтичного лікування, може бути пов'язана з підвищеним ризиком побічних ефектів ліків та помилок у призначенні. З цієї причини були запропоновані структуровані підходи до оцінки співвідношення користі та ризику, такі як методологічна рамка BRAvO (Benefit–Risk Assessment for Off-label use), щоб допомогти клініцистам приймати обґрунтовані терапевтичні рішення в ситуаціях, коли педіатричних даних недостатньо [5].

У сфері антибіотиків також необхідно враховувати низку специфічних питань безпеки. Деякі антибіотики мають вузький терапевтичний індекс, що означає, що різниця між ефективною терапевтичною та токсичною дозою є відносно невеликою. Наприклад, аміноглікозиди та ванкоміцин можуть спричиняти нефротоксичність або ототоксичність, особливо у новонароджених та немовлят. У таких ситуаціях терапевтичний моніторинг концентрацій у плазмі крові (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) є важливим інструментом для оптимізації безпеки та ефективності лікування [6].

Крім того, тривале або неналежне використання антибіотиків широкого спектра дії може мати негативні наслідки як для окремої людини, так і для суспільства в цілому, серед них : порушення мікрофлори кишечника, підвищення ризику опортуністичних інфекцій, таких як інфекції, спричинені *Clostridioides difficile*, а також селекції мультирезистентних бактерій. Сьогодні ці явища є серйозною проблемою для охорони здоров'я в усьому світі [2,7].

У цьому контексті педіатричні системи фармаконагляду відіграють вирішальну роль. Вони дозволяють виявляти рідкісні або відстрочені побічні ефекти, які не завжди виявляються під час клінічних випробувань перед виведенням ліків на ринок. Крім того, залучення мультидисциплінарних команд, до складу яких входять лікарі, фармацевти та фахівці з інфекційних хвороб, сприяє підвищенню безпеки призначення ліків та зменшенню ризиків, пов'язаних із застосуванням антибіотиків у дітей [8].

Нарешті, програми антимікробного управління, також відомі як програми раціонального використання антибіотиків, відіграють важливу роль у просуванні більш розумного використання антибіотиків у дітей. Їх основною метою є зменшення побічних ефектів лікування та запобігання розвитку резистентності бактерій. З цієї причини ці програми базуються на оптимізації деяких основних аспектів призначення ліків, таких як вибір антибіотика, адаптація дозування, відповідна тривалість лікування та спосіб введення [7,9]. Отже, безпека антибіотиків у дітей не обмежується уникненням негайних шкідливих ефектів, а

також охоплює захист громадського здоров'я та терапевтичну ефективність антибіотиків у довгостроковій перспективі.

1.2. Фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики

Оптимізація антибіотикотерапії в педіатрії базується на глибокому розумінні фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) особливостей, притаманних різним етапам розвитку дитини. Фізіологічні зміни, що відбуваються між народженням і підлітковим віком, сильно впливають на те, як антибіотики засвоюються, розподіляються, метаболізуються та виводяться з організму [3,4].

Фармакокінетика антибіотиків у дітей

Абсорбція. Абсорбція лікарських засобів, що вводяться перорально, може значно відрізнятись у новонароджених та немовлят. Більш високий рН шлунку, ще незріла моторика шлунково-кишкового тракту та поступове дозрівання кишкових транспортерів можуть змінювати біодоступність деяких антибіотиків. Ці фактори можуть призводити до значних коливань системної експозиції лікарських засобів, особливо протягом перших місяців життя [3].

Розподіл. У дитини грудного віку частка води в організмі може досягати 70–80 % від маси тіла, що значно перевищує показник у дорослих. Ця фізіологічна особливість призводить до збільшення об'єму розподілу гідрофільних антибіотиків, таких як β -лактами та аміноглікозиди. Отже, для досягнення адекватних терапевтичних концентрацій у плазмі крові можуть бути необхідні вищі дози, виражені в мг/кг [6].

Крім того, зниження зв'язування ліків з білками плазми крові у новонароджених може збільшити вільну фракцію ліків, тобто фармакологічно активну фракцію. Ця зміна може вплинути як на ефективність, так і на токсичність антибіотикотерапії.

Метаболізм. Печінковий метаболізм ліків залежить головним чином від ферментативної активності системи цитохрому P450. У новонароджених ці ферменти ще незрілі, і їхня активність поступово зростає протягом перших

місяців і років життя. Це поступове дозрівання може призвести до подовження періоду напіввиведення деяких антибіотиків, що вимагає специфічного коригування дозування для уникнення токсичного накопичення [4].

Виведення. Нирки відіграють важливу роль у виведенні багатьох антибіотиків. У новонароджених клубочкова фільтрація та каналцева секреція ще не досягли зрілості і досягають рівня, близького до дорослого, приблизно у віці від одного до двох років. Отже, дозування антибіотиків, що виводяться переважно нирками, має бути адаптоване до віку та функції нирок дитини, щоб уникнути накопичення лікарського засобу [3,4].

У деяких клінічних ситуаціях, зокрема у дітей, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, на фармакокінетику антибіотиків можуть впливати й інші фактори. Септичний шок, підвищення ниркового кліренсу, екстракорпоральне лікування або зміни об'єму розподілу можуть призвести до недостатніх концентрацій у плазмі крові, незважаючи на введення стандартних доз. У таких ситуаціях використання популяційних фармакокінетичних моделей та методів терапевтичного дозування дозволяє індивідуалізувати лікування та підвищити його ефективність [6].

Фармакодинаміка антибіотиків у дітей

Зазвичай розрізняють три основні фармакодинамічні профілі :

Часозалежні антибіотики. Часозалежні антибіотики, такі як β -лактами, проявляють свою бактерицидну дію, коли концентрація препарату залишається вищою за мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) протягом достатньої частини інтервалу між прийомами. Оптимізація терапії часто базується на роздільному введенні доз або на тривалих інфузіях з метою підтримання ефективних концентрацій протягом достатнього періоду часу [10].

Антибіотики, залежні від концентрації. Ефективність антибіотиків, залежних від концентрації, зокрема аміноглікозидів, корелює з максимальною концентрацією, досягнутою відносно МІК (співвідношення $C_{max}/MİK$). У цьому випадку прийом високої дози один раз на день може

підвищити бактерицидну ефективність, одночасно знижуючи ризик кумулятивної токсичності [6].

Експозиційно-залежні антибіотики. Для деяких класів антибіотиків, таких як фторхінолони та макроліди, ефективність пов'язана з загальною експозицією препарату, що виражається співвідношенням площі під кривою плазмових концентрацій та МІК (AUC/МІК). Досягнення цих фармакодинамічних цілей є необхідним для запобігання терапевтичній неефективності та обмеження розвитку бактеріальної резистентності [10].

1.3. Загальні принципи раціональної антибіотикотерапії в педіатрії

Раціональне використання антибіотиків є основним принципом лікування інфекцій у дітей. Міжнародні рекомендації виділяють кілька основних принципів, спрямованих на оптимізацію терапевтичної ефективності та обмеження ризиків, пов'язаних із застосуванням антибіотиків [7,9].

На першому етапі, антибіотики повинні призначатися лише у випадках, коли існування бактеріальної інфекції є ймовірним або підтвердженим. Їх використання при вірусних інфекціях, зокрема при неускладнених гострих респіраторних інфекціях, як правило, є невиправданим і сприяє підвищенню резистентності бактерій.

На другому етапі, вибір антибіотика повинен базуватися на кількох факторах, зокрема на найбільш імовірному збуднику, тяжкості інфекції, віці дитини та місцевих даних щодо резистентності бактерій. За можливості слід віддавати перевагу антибіотикам вузького спектра дії, щоб зменшити неселективний тиск на бактеріальну флору [9].

Згодом, дозування має бути індивідуально підібране відповідно до ваги тіла, віку та функції нирок дитини. Недостатня доза може призвести до неефективності лікування та сприяти розвитку антибіотикорезистентності, тоді як надмірна доза може збільшити ризик побічних ефектів.

Крім того, останні наукові дані свідчать про те, що коротший термін лікування може бути ефективним при деяких педіатричних інфекціях, особливо

у дітей з нормальним імунітетом. Такий підхід дозволяє зменшити непотрібне вживання антибіотиків, зберігаючи при цьому терапевтичну ефективність [7].

У підсумку, клінічна та мікробіологічна переоцінка критерії ефективності антибіотикотерапії через 48–72 години є важливим етапом лікування. Ця переоцінка дозволяє адаптувати лікування відповідно до мікробіологічних результатів, зменшити спектр дії антибіотика від широкого спектру дії до вузького, або перейти від внутрішньовенного до перорального введення, коли клінічний стан дитини поліпшується.

РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ГРУП АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Одним із головних фундаментів сучасної терапії є антибіотики. Вони класифікуються за хімічною структурою та механізмом дії, виділяють: бета лактами (пеніциліни, цефалоспорини), макроліди, аміноглікозиди, фторхінолони та тетрацикліни є одними з класів, які найчастіше використовуються в клінічній практиці. Кожна група має свій власний механізм дії, антибактеріальний спектр, клінічні ознаки та профіль переносимості. Ці фармакологічні відмінності є важливими для призначення, особливо в педіатрії, де безпека та вікові обмеження відіграють вирішальну роль [11-14].

Крім того, зростаюча поява бактеріальної резистентності вимагає раціонального та розумного використання цих молекул, інтегрованого в сучасний підхід до управління антибіотиками [12,17].

На рисунку 1 показано найбільш часто використовувані антибіотики у дітей, щоб краще зрозуміти структуру призначення антибактеріальних препаратів у педіатричній практиці.

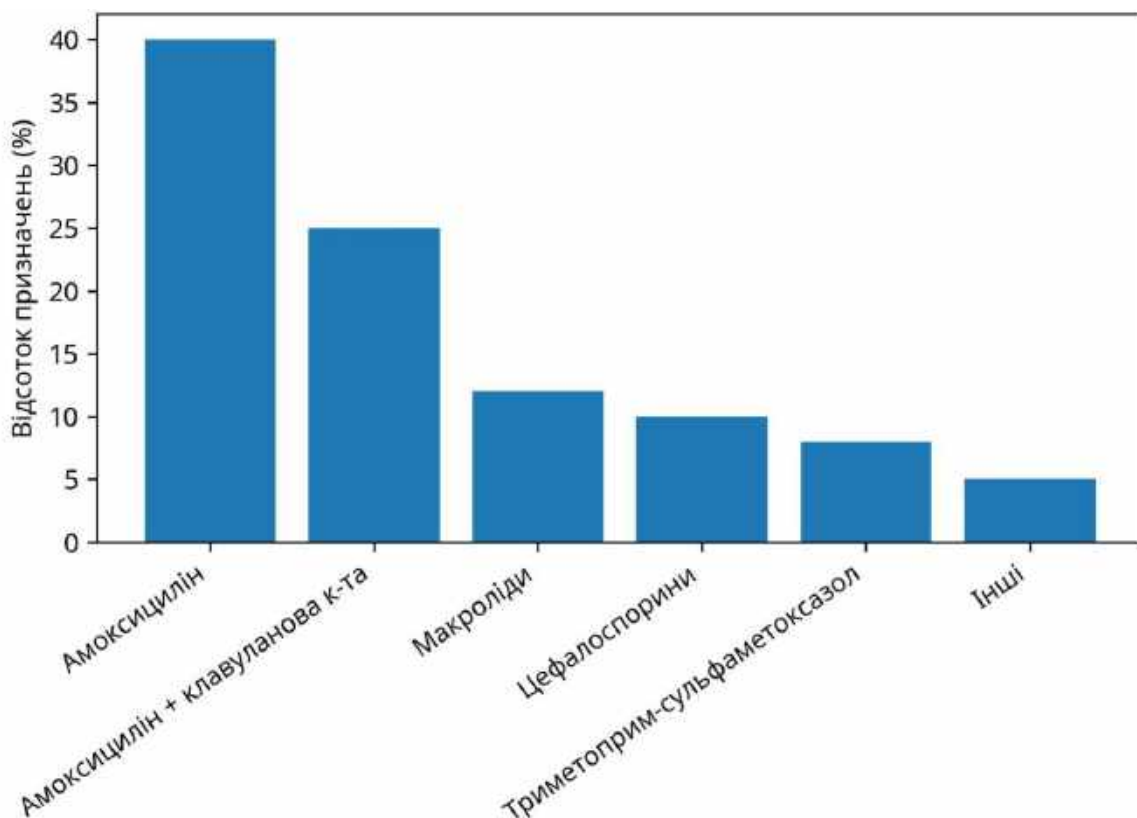


Рис 1. Найбільш використовувані антибіотики у дітей, (%) [19]

2.1. Бета-лактами антибіотики

Найчастіше в клінічній практиці використовуються β -лактамі антибіотики: велика група бактерицидних препаратів, до якої належать пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми та монобактами. Всі вони об'єднані наявністю β -лактамного кільця та діють шляхом запобігання утворенню клітинної стінки бактерій через зв'язування з пеніцилін зв'язуючими білками. Пеніциліни особливо ефективні проти багатьох грампозитивних бактерій, тоді як цефалоспорини мають ширший спектр дії, включаючи деякі грамнегативні бактерії. Вони залишаються препаратами першої лінії для лікування:

- Респіраторних інфекцій,
- Інфекцій сечовивідних шляхів,
- Інфекцій шкіри та деяких системних інфекцій.

Бета-лактами характеризуються помірною пероральною біодоступністю, гарним розподілом у тканинах та виведенням переважно нирками у незміненому вигляді; їх період напіввиведення короткий, а антибактеріальна активність залежить від часу; відносно сприятливий профіль переносимості пояснює їх часте використання в педіатрії. Однак алергічні реакції залишаються значною клінічною проблемою, починаючи від незначних шкірних симптомів і закінчуючи тяжкими анафілактичними реакціями [11,12]. Окрім алергічних реакцій, β -лактамі антибіотики можуть спричиняти порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея), дисбіоз кишечника, кандидози, а також гематологічні порушення (лейкопенія, тромбоцитопенія), підвищення рівня печінкових ферментів, а також можливі реакції гіперчутливості уповільненого типу [20,25].

Крім того, присутність бактерій, що продукують β -лактамазу, прогресивно знижує ефективність бета-лактамічних антибіотиків, що вимагає використання інгібіторів ферментів бета-лактамаз (клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам) або молекул нового покоління. Додатково, до механізмів резистентності належать також зміна мішеней дії антибіотиків та активне

виведення препаратів із бактеріальної клітини за допомогою ефлюкських насосів. Таким чином, хоча β -лактами вважаються ефективними та безпечними, вони створюють терапевтичні труднощі через зростання резистентності [12,17].

2.2. Макроліди

Макроліди — це антибіотики, що містять у своїй молекулі макроциклічне лактонне кільце, пов'язане з вуглеводневими залишками. До макролідів належать: еритроміцин, азитроміцин та кларитроміцин, які відрізняються за тривалістю дії та фармакокінетичними властивостями. Вони пригнічують синтез бактеріального білка шляхом зв'язування з 50S рибосомною субодиницею, що призводить переважно до бактеріостатичного ефекту, хоча в певних клінічних ситуаціях макроліди можуть проявляти і бактерицидну активність.

Завдяки своїм фармакокінетичним властивостям, макроліди ефективні проти внутрішньоклітинних патогенів та мають добру пероральну біодоступність та високий рівень проникнення, особливо в легенях та внутрішньоклітинних структурах. У клінічній практиці макроліди застосовуються незалежно від віку пацієнту, вони відіграють важливу роль у лікуванні респіраторних інфекцій, особливо при підозрі на атипичну етіологію (мікоплазма, хламідії). Їхня роль також є вирішальною для пацієнтів з алергією на β -лактами. З точки зору безпеки, макроліди загалом добре переносяться дітьми. Однак їхня здатність подовжувати інтервал QT вимагає особливої обережності у пацієнтів з факторами ризику серцевих захворювань. Крім того, їхня лікарська взаємодія, особливо через цитохром P450 а також помірна гепатотоксичність (зокрема холестаза), вимагають ретельної оцінки супутнього лікування [14].

У контексті підвищеної резистентності деяких респіраторних бактерій їх використання має залишатися раціональним та відповідати чинним рекомендаціям [12,14].

2.3. Аміноглікозиди

Аміноглікозиди — це група бактерицидних антибіотиків широкого спектра дії. У межах цієї групи виділяють такі препарати: гентаміцин, амікацин, тобраміцин та стрептоміцин, які переважно ефективні проти грамнегативних бактерій. Їх механізм дії ґрунтується на незворотному зв'язуванні з 30S рибосомною субодиницею, що призводить до неправильного зчитування матричної РНК і синтезу нефункціональних білків. Це забезпечує швидку, концентраційно-залежну бактерицидну активність, роблячи аміноглікозиди високоефективними проти аеробних грамнегативних бацил і незамінними у лікуванні серйозних інфекцій, однак їх використання обмежене їх потенційною токсичністю.

Фармакокінетично аміноглікозиди погано всмоктуються з шлунково-кишкового тракту та застосовуються переважно парентерально. Вони не метаболізуються та виводяться у незміненому вигляді нирками, що пояснює їх нефротоксичність. Основними побічними ефектами є нефротоксичність та ототоксичність, які викликають особливе занепокоєння у новонароджених, функція нирок яких ще незріла. Необхідно контролювати фармакологічну терапію шляхом моніторингу концентрацій у плазмі, щоб оптимізувати співвідношення користі та ризику [14]. Отже, аміноглікозиди потребують обережного та персоналізованого підходу при застосуванні.

У неонатологічній практиці аміноглікозиди широко застосовуються для лікування тяжких системних інфекцій, зокрема сепсису, однак їх використання потребує ретельного моніторингу функції нирок і концентрації препарату в крові.

2.4. Фторхінолони

До родини фторованих хінолонів належать синтетичні бактерицидні антибіотики, відомі як фторхінолони. Вони відрізняють за спектром дії та поколінням, їх представники: ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин та моксифлоксацин. Ці молекули діють шляхом пригнічення ферментів ДНК-гірази та топоізомерази IV, які необхідні для реплікації та транскрипції бактеріальної

ДНК, забезпечуючи таким чином швидку бактерицидну активність проти широкого спектру грампозитивних та грамнегативних бактерій [12,13].

Особливості фторхінолонів включають високу біодоступність, високий рівень проникнення в тканини та тривалий період напіввиведення. Незважаючи на їхню ефективність, використання фторхінолонів має деякі обмеження. Серед найчастіших побічних ефектів – тендінопатії, неврологічні розлади та ризик подовження інтервалу QT. Експериментальні дослідження також показали потенційний ризик пошкодження хряща у дітей, що обмежує їх використання ситуаціями, коли немає безпечнішої альтернативи [13]. Крім того, їх неналежне використання сприяє появі резистентності. У дітей фторхінолони застосовуються лише за життєвими показаннями при тяжких інфекціях, спричинених мультирезистентними грамнегативними бактеріями, або при неефективності інших антибіотиків.

2.5. Тетрацикліни

До родини тетрациклінів належать тетрациклін, доксициклін та міноциклін, які відрізняються за тривалістю дії та переносимістю.

Тетрациклін – це бактериостатичний антибіотик широкого спектру дії, він оборотно зв'язується з 30S рибосомною субодиницею, пригнічуючи синтез білка. При пероральному застосуванні тетрациклін добре всмоктується, але його абсорбція знижується при прийомі кальцію, заліза та магнію через утворення хелатних комплексів. Атипові бактерії та деякі специфічні інфекції, такі як тяжкі форми акне або деякі зоонози, належать до його широкого спектру дії. Однак через ризик постійного забарвлення зубів та перешкоджанню росту кісток, застосування тетрациклінів протипоказане дітям віком до 8 років. Деякі сучасні дослідження показують, що ризик ураження зубів може зберігатися до 12-річного віку, що пов'язано з тривалим процесом мінералізації зубної емалі. Зокрема, ретроспективне дослідження продемонструвало підвищений ризик стоматологічних аномалій після застосування тетрациклінів у дітей [15,16,33]. Спорідненість тетрациклінів з кальцієм, призводить до їх відкладення в

тканинах, які розвиваються, що пояснює цей механізм. Незважаючи на ці обмеження, розробка нових поколінь тетрациклінів спрямована на обхід певних механізмів бактеріальної резистентності, демонструючи постійну еволюцію цього класу препаратів [16].

Різні групи антибіотиків відрізняються за механізмами дії, терапевтичним застосуванням та безпекою, зокрема щодо дітей. Кожна група має свої переваги та обмеження : вибір лікування залежить від клінічної ситуації та індивідуальних особливостей пацієнта. Однак їх застосування пов'язане з ризиками, оскільки може спричинити різні, іноді значні, побічні ефекти. Отже, обдумане та розумне використання антибіотиків є надзвичайно важливим для збереження їх ефективності та одночасного зменшення ускладнень і резистентності бактерій.

РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ БЕЗПЕКИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ У ДІТЕЙ

3.1. Побічні ефекти антибіотиків у педіатрії

Антибіотики є одними з найчастіше призначуваних ліків дітям і також є важливою причиною побічних ефектів ліків у педіатрії. Дослідження показують, що серед госпіталізованих пацієнтів приблизно 20–21 % антибіотикотерапій пов'язані з принаймні одним побічним ефектом, що іноді вимагає додаткових обстежень, зміни терапії або додаткової медичної консультації. Побічні реакції антибіотиків у педіатрії можна класифікувати на дозозалежні (токсичні), алергічні, ідіосинкратичні та віддалені ефекти, пов'язані з порушенням мікробіоти кишечника та імунної відповіді [20].

Нещодавній систематичний огляд помірних та тяжких побічних реакцій у госпіталізованих дітей показує, що шкірні реакції (екзантема, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз) є найчастішими серйозними проявами. Найчастіше до цього призводять антибіотики класів пеніцилінів, цефалоспоринів та сульфаніламідів [21].

Небажані побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, диспепсії, такі як нудота, блювання та діарея, часто пов'язані з порушенням нормальної кишкової мікрофлори та стимуляцією моторики кишечника, що особливо характерно для макролідів. Дані фармаконагляду показують, що приблизно третина повідомлень про побічні ефекти у дітей, пов'язаних із цими молекулами, стосується розладів травлення, а в деяких рідкісних випадках — ускладнень, таких як шлункові кровотечі [22].

Крім негайних побічних ефектів, кілька обсерваційних досліджень виявили потенційний зв'язок між ранньою експозицією антибіотиків і деякими довгостроковими наслідками для здоров'я дитини. Метааналізи показують, що існує зв'язок між астмою, алергічними захворюваннями, ожирінням і імунними розладами, особливо в перші роки життя [23,24]. Ці спостереження підкреслюють важливість обережного та раціонального використання антибіотиків у педіатрії.

3.2 Порівняння токсичності різних груп антибіотиків

Гепатотоксичність та нефротоксичність. Токсичність для печінки та нирок є серйозною проблемою при застосуванні антибіотиків у дітей. Дослідження, проведені у госпіталізованих педіатричних пацієнтів, показують, що ураження нирок та гепатобіліарної системи належать до найчастіших категорій побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням антибіотиків [20]. Особливо це стосується деяких класів антибіотиків: аміноглікозиди їх нефротоксичність пов'язана з їх накопиченням у клітинах проксимальних каналців нирок, що призводить до клітинного ушкодження та порушення функції нирок, також ванкоміцин може спричиняти нефротоксичність, особливо під час тривалого лікування, прийому високих доз або за наявності таких факторів ризику, як попередня ниркова недостатність, дегідратація, тривала терапія, високі дози та одночасне застосування інших нефротоксичних препаратів [25]. Деякі β -лактами у комбінації з бета-лактамазами (клавулановою кислотою), можуть спричиняти гепатотоксичність. Хоча нещодавно введені антибіотики, здається, мають більш сприятливий профіль ниркової токсичності, наявні дані все ще є обмеженими і потребують постійного фармакологічного нагляду.

Ототоксичність та хондротоксичність. Амінозиди також відомі своєю дозозалежною ототоксичністю, яка може проявлятися у вигляді ураження кохлеарного або вестибулярного апарату, особливо під час тривалого лікування або високої кумулятивної експозиції. Механізм ототоксичності пов'язаний з утворенням реактивних форм кисню та ушкодженням волоскових клітин внутрішнього вуха [20,25]. Фторхінолони, зі свого боку, викликають занепокоєння щодо їхнього потенційного впливу на опорно-руховий апарат (хондротоксичність). Експериментальні дослідження на тваринах виявили токсичність для суглобового хряща, що призвело до обмеження їхнього застосування у дітей. Згідно з сучасними рекомендаціями, фторхінолони зазвичай протипоказані дітям віком до 18 років через ризик ураження хрящової

тканини, однак у виняткових випадках (наприклад, при тяжких інфекціях або муковісцидозі) їх застосування можливе під суворим медичним контролем [28].

Недавній метааналіз показує, що опорно-рухові побічні ефекти виникають приблизно у 0,76 % дітей, які лікуються фторхінолонами, причому ризик приблизно удвічі вищий, ніж у контрольних групах [26]. Однак ці ефекти, як правило, є оборотними та тимчасовими, але все ж виправдовують обмежене застосування.

Вплив на зуби та кістки. Тетрацикліни пов'язані з постійною зміною кольору емалі зубів, якщо їх прийом відбувається під час періоду кальцифікації зубів, зазвичай до восьмирічного віку (за деякими дослідженнями — до 12 років, оскільки процес мінералізації постійних зубів може тривати довше) [33]. Цей ефект обумовлений здатністю тетрациклінів утворювати хелатні комплекси з кальцієм та включатися у структуру кісток і зубів.

Тетрацикліни також можуть спричиняти фоточутливість шкіри. З цієї причини тетрацикліни, як правило, протипоказані маленьким дітям, за винятком деяких особливих клінічних ситуацій, коли терапевтична користь явно переважає ризики, наприклад, при інфекціях, спричинених рикетсіями, або деяких рідкісних захворюваннях [27].

Вплив на мікробіоту кишечника. Антибіотики також можуть спричиняти значні порушення мікробіоти кишечника, особливо у немовлят і маленьких дітей, мікрофлора яких ще не дозріла. Найбільш виражений негативний вплив на мікробіоту кишечника мають антибіотики широкого спектра дії, зокрема β -лактамі, особливо амоксициліну/клавуланату, макроліди, фторхінолони, тетрацикліни та кліндаміцин, які можуть спричиняти зниження різноманіття мікрофлори та дисбіоз [28–31]. Кілька досліджень показали, що лікування антибіотиками, особливо макролідами, призводить до зменшення різноманітності кишкових бактерій, а також до зменшення кількості корисних бактерій, таких як *Bifidobacterium* і *Bacteroides*, що супроводжується збільшенням кількості деяких опортуністичних бактерій, що належать до групи *Proteobacteria* [28,29]. Порушення мікробіоти особливо виражені, коли вплив

відбувається в неонатальному періоді або в перші роки життя, і можуть зберігатися протягом декількох років [24,30]. Ці мікробіологічні зміни пов'язують з різними довгостроковими наслідками, зокрема з підвищенням ризику розвитку астми, ожиріння та аутоімунних захворювань [23,24,31].

Слід зазначити що тривалість відновлення кишкової мікробіоти після антибіотикотерапії варіює від кількох тижнів до кількох місяців і визначається спектром дії та фармакологічними властивостями антибіотика.

Основні токсичні ефекти різних груп антибіотиків у педіатричній практиці представлені у таблиці 1.

Група антибіотиків	Представники	Основні токсичні ефекти	Особливості у дітей
Аміноглікозиди	Гентаміцин, амікацин	Нефротоксичність, ототоксичність	Ризик зростає при високих дозах, тривалому лікуванні та кумуляції препарату
Глікопептиди	Ванкоміцин	Нефротоксичність, Ототоксичність, синдром «червоного чоловіка»	Підвищений ризик при одночасному застосуванні з іншими нефротоксичними препаратами
В-лактамі антибіотики	Амоксицилін, бензилпеніцилін, цефтріаксон, імipенем	Можлива нефротоксичність (у деяких препаратів),	Зазвичай мають відносно безпечний профіль, але потребують

		Алергічні реакції, порушення мікробіоти кишківника, нейротоксичність (рідко)	моніторингу функції нирок
Фторхінолони	Ципрофлоксацин, левофлоксацин	Хондротоксичність, порушення опорно-рухового апарату Нейротоксичність, фототоксичність, подовження інтервалу QT	Використання обмежене через можливий вплив на хрящову тканину
Тетрацикліни	Тетрациклін доксидоксиклін	Постійна зміна кольору емалі зубів, фоточутливість, Гепатотоксичність (рідко), диспепсія	Протипоказані дітям до 8 (12) років
Макроліди	Азитроміцин кларитроміцин	Подовження інтервалу QT, гепатотоксичність, лікарські взаємодії	Можуть зменшувати різноманіття кишкових бактерій

Таблиця 1. Основні токсичні ефекти різних груп антибіотиків у педіатричній практиці

3.3 Безпечні групи антибіотиків для різних вікових груп дітей

Оцінка безпеки антибіотиків завжди повинна проводитися з урахуванням співвідношення користі та ризику, оскільки вона залежить від багатьох факторів, таких як клінічні показання, доза, тривалість лікування та індивідуальні особливості пацієнта. Однак, згідно з сучасними науковими даними, **β -лактами** з широким спектром дії, зокрема **пеніциліни** та деякі **цефалоспорини**, загалом мають сприятливий профіль переносимості в педіатрії та часто є препаратами першого вибору для лікування багатьох інфекцій, що поширюються в громаді [32].

Згідно з міжнародними рекомендаціями, слід скорочувати тривалість лікування антибіотиками, обмежувати використання препаратів широкого спектру дії та підбирати дозу залежно від маси тіла та ниркової функції пацієнта. Ці заходи значно сприяють зниженню ризику побічних ефектів та виникненню резистентності бактерій [20,32].

Безпечність антибіотиків значною мірою залежить від віку дитини, що обумовлено особливостями фармакокінетики та незрілістю органів і систем.

- **У новонароджених (0–28 днів)** : перевага надається пеніцилінам та цефалоспоринам, оскільки вони мають добре вивчений профіль безпеки та мінімальний ризик токсичності. Слід уникати аміноглікозидів без моніторингу через ризик нефро- та ототоксичності [20].

- **У немовлят (1 місяць – 1 рік)** : β -лактами залишаються препаратами першої лінії, тоді як макроліди застосовуються при алергії або атипових інфекціях. У цьому віці особливо важливо враховувати дозування відповідно до маси тіла та функції нирок [14].

- **У дітей віком від (1 до 12 років)** : більшість β -лактамів і макролідів вважаються безпечними. Однак тетрацикліни слід уникати до 8 (або 12) років, а фторхінолони застосовуються лише у виняткових випадках [15,26].

- **У підлітків (12–18 років)** : спектр дозволених антибіотиків ширший, однак необхідно зберігати обережність щодо препаратів із потенційною токсичністю, зокрема фторхінолонів [26].

3.4. Групи антибіотиків, що обмежені або забронені для застосування у дітей

Деякі класи антибіотиків обмежуються або застосовуються з обережністю в педіатрії через їх потенційні побічні ефекти.

Фторхінолони зазвичай не застосовують у дітей через потенційний ризик токсичного впливу на хрящі та опорно-руховий апарат до 18 років. Тому їх використання обмежується конкретними ситуаціями, такими як тяжкі інфекції, спричинені мультирезистентними бактеріями, або певні загострення легневих захворювань у пацієнтів із муковісцидозом.

Тетрацикліни також обмежуються у дітей віком до восьми (12) років через ризик постійного забарвлення емалі зубів та впливу на ріст кісток [26,27].

Інші старіші антибіотики, такі як хлорамфенікол, особливо небезпечний у новонароджених через ризик розвитку « сірого синдрому », що пов'язано з незрілістю ферментних систем печінки, тому його застосування протипоказане у новонароджених і обмежене у дітей раннього віку, за винятком життєво небезпечних інфекцій [20].

Основні побічні ефекти та обмеження, пов'язані з застосуванням різних груп антибіотиків у дітей підсумовано у таблиці 2.

Груп антибіотики	Основні токсичні ефекти	Обмеження в педіатрії
Бета-лактами	Алергічні реакції, шкірний висип, анафілаксія порушення кишкової мікробіоти	Ризик алергії, але загалом безпечно
Макроліди	Розлади травлення, подовження інтервалу QT	Обережно у пацієнтів із факторами ризику серцевих захворювань

Аміноглікозиди	Нефротоксичність Ототоксичність	Високий ризик у новонароджених
Фторхінолони	Тендинопатії, хондротоксичність, неврологічні розлади, подовження інтервалу QT (ризик аритмії)	Обмежене застосування у дітей до 18 років
Тетрацикліни	Забарвлення емалі зубів, затримка росту кісток	Протипоказано дітям віком до 8 (12) років

Таблиця 2. Порівняння побічних ефектів та обмежень застосування антибіотиків у дітей

У цьому контексті рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) підкреслюють, що більшість поширених педіатричних інфекцій слід лікувати антибіотиками, що належать до групи **Access** класифікації **AWaRe** (Access, Watch, Reserve), яка включає антибіотики «першої лінії», такі як (амоксицилін, пеніциліни та деякі цефалоспорини), тоді як антибіотики групи **Watch** включає (макроліди, фторхінолони та цефалоспорини третього покоління), або **Reserve** включає антибіотики «останнього резерву», такі як колістин, лінезолід і карбапенеми та повинні бути зарезервовані для конкретних показань з метою обмеження антимікробної резистентності. Сучасний підхід до антибіотикотерапії передбачає впровадження програм раціонального використання антибіотиків (antibiotic stewardship), спрямованих на оптимізацію вибору препарату, дози та тривалості лікування з метою підвищення ефективності терапії та зниження ризику резистентності [32]. Отже, складність безпечного застосування антибіотиків у дітей потребує комплексного підходу до фармакотерапії. У цьому контексті важливу роль відіграє фармацевт, який бере участь у забезпеченні раціонального та безпечного застосування антибактеріальних препаратів.

РОЗДІЛ 4. РОЛЬ ФАРМАЦЕВТА У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ БЕЗПЕЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

4.1. Фармацевтична опіка при відпуску антибіотиків дітям

Фармацевт відіграє важливу роль у лікуванні бактеріальних інфекцій у педіатричній практиці, оскільки забезпечує ефективне та безпечне застосування антибактеріальних засобів. З огляду на фізіологічні та фармакокінетичні особливості дитячого організму, відпуск антибіотиків не обмежується лише видачею лікарського засобу, а є частиною комплексного підходу до фармацевтичної допомоги, спрямованого на оптимізацію ефективності та безпеки лікування. У закладах охорони здоров'я активна участь клінічного фармацевта в роботі мультидисциплінарних команд сприяє підвищенню якості фармакотерапії. Кілька досліджень показали, що залучення фармацевта до програм антимікробного стюардшипу сприяє скороченню тривалості госпіталізації, позапланових повторних госпіталізацій та витрат, пов'язаних з антибіотикотерапією [34]. Крім того, освітні заходи, що проводяться фармацевтами серед лікарів, які виписують рецепти, дозволяють поліпшити практику виписування рецептів, зменшити кількість антибіотиків, що призначаються пацієнтам, та скоротити тривалість лікування [35]. У повсякденній практиці фармацевтична допомога при відпуску антибіотиків дітям включає кілька основних заходів. Фармацевт повинен, зокрема, перевірити відповідність рецепта чинним терапевтичним рекомендаціям, переконатися, що вибір антибіотика є відповідним для клінічного показання, а дозування відповідає віку, масі тіла та нирковій функції дитини. Крім того, терапевтична освіта для батьків також є важливим елементом роботи аптек. Дослідження довели, що індивідуальні консультації значно допомагають батькам зрозуміти правильне застосування антибіотиків, зокрема щодо приготування суспензій, дотримання тривалості лікування та важливості не використовувати старі антибіотики для лікування інших інфекцій [36]. Такий підхід сприяє кращій прихильності пацієнтів та їхніх батьків до призначеної терапії одночасно зменшуючи ризик помилок під час домашнього застосування антибіотиків.

4.2. Профілактика, побічних реакцій та помилок застосування

Антибіотики є однією з головних причин побічних ефектів лікарських засобів у дітей. Однак значна частина цих побічних ефектів є потенційно запобіжними, зокрема коли рецепти переглядаються та контролюються спеціалізованими медичними працівниками [37,48]. У цьому контексті фармацевт займає стратегічну позицію для запобігання ризикам, пов'язаним із застосуванням антибіотиків. Перед видачею ліків він проводить фармацевтичний аналіз рецепта, що включає перевірку показань, антибактеріального спектру, призначеної дози, способу введення, фармацевтичної форми та тривалості лікування відповідно до педіатричних рекомендацій [35,39]. Однією з головних проблем у педіатрії є помилки в дозуванні, які трапляються частіше, ніж у дорослих, через необхідність адаптувати дози до маси тіла або поверхні тіла. Ці помилки можуть призвести до недостатньої терапевтичної експозиції або, навпаки, до підвищеного ризику токсичності (див. схема 1). Фармацевти сприяють зменшенню цього ризику, систематично перевіряючи розрахунки дозування та адаптуючи дози відповідно до клінічних параметрів дитини, зокрема функції нирок [37,40].

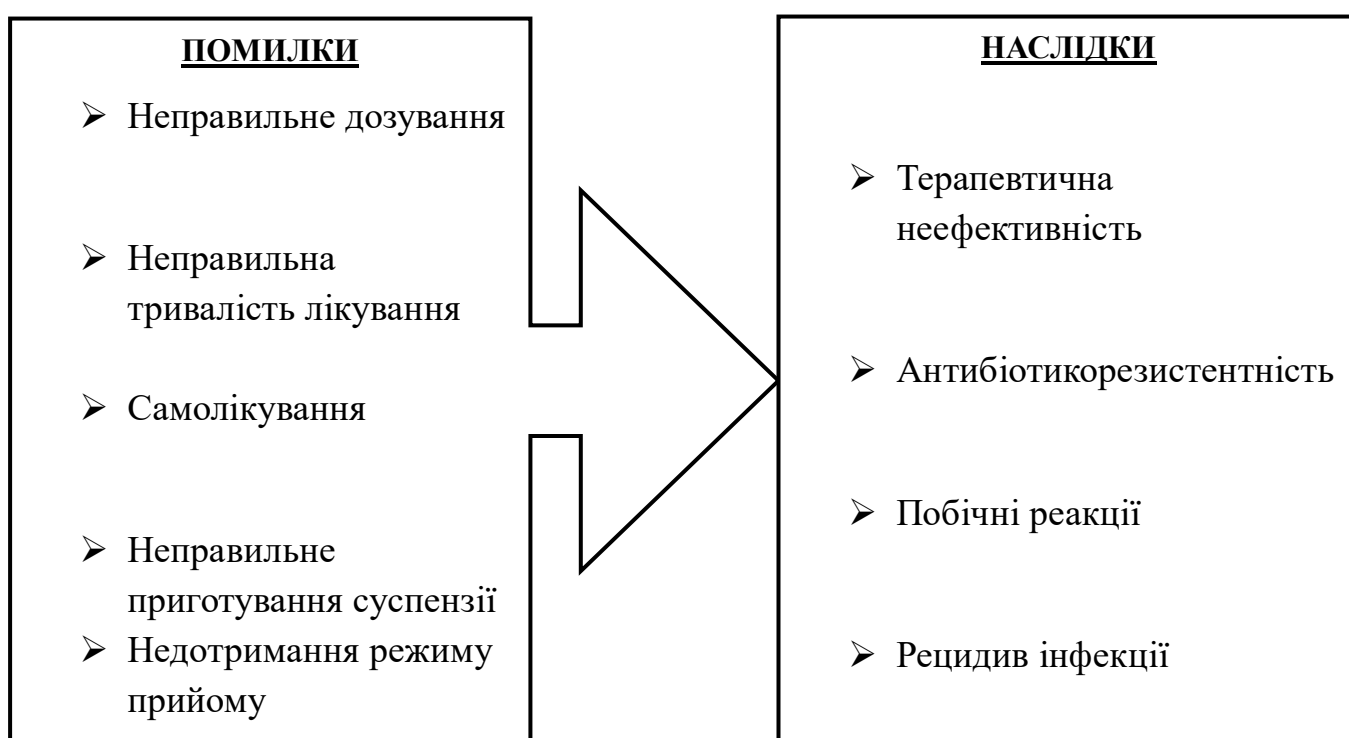


Схема 1. *Основні помилки застосування антибіотиків у дітей та їх можливі наслідки*

Крім того, збір інформації про алергію в анамнезі, вже спостережувані побічні ефекти, а також можливі взаємодії між лікарськими засобами є необхідним етапом для запобігання виникненню небажаних явищ. У цьому контексті фармацевт також відіграє важливу роль в інформуванні та підвищенні обізнаності батьків про ранні ознаки побічних ефектів, таких як алергічні реакції, тяжкі розлади травлення або певні шкірні прояви. Своєчасне виявлення таких симптомів сприяє ранньому зверненню за медичною допомогою та зменшенню ризику ускладнень [41]. У деяких лікарняних умовах, зокрема у відділеннях неонатології, програми раціонального використання антибіотиків під керівництвом фармацевтів дозволили значно зменшити непотрібне застосування антибіотиків у новонароджених з підозрою на ранню неонатальну інфекцію, одночасно забезпечуючи клінічну безпеку пацієнтів [42].

4.3. Раціональне використання антибіотиків та боротьба з резистентністю

Раціональне використання антибіотиків сьогодні є важливим питанням охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я підкреслює, що резистентність до антимікробних препаратів є однією з найсерйозніших загроз для сучасної медицини. У педіатрії кілька досліджень показують, що значна частина призначень антибіотиків може бути недоцільною або недостатньо обґрунтованою, особливо у випадку респіраторних інфекцій вірусного походження [43,44]. У цьому контексті фармацевти відіграють важливу роль у впровадженні та розвитку програм раціонального використання антибіотиків, також відомих як програми антимікробного стюардшипу (Antimicrobial Stewardship Programs, ASP). Ці заходи базуються на різних методах, спрямованих на забезпечення більш адекватного використання антибіотиків. Серед вжитих заходів можна відзначити оцінку рецептів з наданням зворотного зв'язку лікарям,

які їх виписують, розробку протоколів лікування, заохочення використання антибіотиків з обмеженим спектром дії, коли це можливо, та зміну тривалості лікування на основі наявних наукових даних [39,45]. Дослідження показують, що втручання, які здійснюють фармацевти, дозволяють зменшити загальне споживання антибіотиків, а також використання молекул широкого спектра дії, одночасно покращуючи дотримання терапевтичних рекомендацій [34,46]. У відділеннях інтенсивної терапії для дітей ці заходи також сприяють зниженню частоти інфекцій, спричинених мультирезистентними бактеріями [47]. В аптеці фармацевт також виконує ключову функцію в освіті та інформуванні пацієнтів і населення. Інформаційно-просвітницькі заходи сприяють покращенню розуміння громадськістю правильного використання антибіотиків, обмеженню самолікування та сприяють дотриманню призначеного лікування [48]. Інноваційні освітні програми, які використовують інтерактивні та партисипативні техніки, довели себе ефективними в покращенні дітей і їхніх родин у використанні антибіотиків. У цій ситуації фармацевти відіграють важливу роль у підтримці розумного та відповідального застосування антибіотиків ; це захищає пацієнтів і зменшує ризик розвитку резистентності до антимікробних засобів.

ВИСНОВКИ

У роботі розібрано застосування основних груп антибіотиків у дітей та безпека їх використання у лікуванні бактеріальних інфекцій.

Результати дослідження показали, що антибіотики ефективно лікують інфекції, але їх слід застосовувати з обережністю у дітей. Бета-лактамі антибіотики, які добре переносяться та широко використовуються, були визнані найбільш безпечними для дітей. Хоча макроліди, не завдають шкоди травній системі, тому, також досить безпечні.

Водночас деякі групи мають певні обмеження. Фторхінолони не рекомендуються дітям молодшого віку через можливий вплив на розвиток хрящової тканини, а тетрацикліни не рекомендуються через ризик ураження зубів та кісткової тканини. Враховуючи потенційну токсичність аміноглікозидів для органу слуху та нирок, необхідно проводити контроль критеріїв безпеки у динаміці.

Крім того, дослідження показують, що побічні ефекти, пов'язані з антибіотиками, включають алергії, проблеми з травленням і зміни мікрофлори кишечника. Дослідження показало, що правильний вибір антибіотика залежить від віку дитини та потенційних ризиків, щоб лікування було ефективним і безпечним.

СПИСОК ДЖЕРЕЛ

1. Romandini A, et al. Antibiotic resistance in pediatric infections. *Antibiotics*. 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040393>
2. Dona D, et al. Pediatric antimicrobial stewardship. *Ital J Pediatr*. 2025. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02112-6>
3. Gijssen M, et al. Pharmacokinetics of antibiotics in pediatric intensive care. *Antibiotics*. 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101182>
4. Velarde-Salcedo R, et al. Model-informed precision dosing of antimicrobial drugs in pediatrics. *Eur J Pediatr*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05103-z>
5. Van Der Zanden T, et al. Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children. *Clin Pharmacol Ther*. 2021. <https://doi.org/10.1002/cpt.2336>
6. Albanell-Fernández M, et al. Population pharmacokinetic models of vancomycin and aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2025. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01459-z>
7. Muratore E, et al. Antimicrobial stewardship interventions in pediatric oncology. *J Clin Med*. 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35956160/>
8. Parzianello A, et al. Improving drug safety in pediatric patients through pharmacovigilance. *Pharmaceuticals*. 2024. <https://doi.org/10.3390/ph17010106>
9. Nicolini G, et al. Management of pediatric infections and antibiotic use. *Ital J Pediatr*. 2025. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-01994-w>
10. Bulman Z, et al. Precision antibiotic therapy. *Lancet Microbe*. 2022. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00121-5](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00121-5)
11. Mora-Ochomogo M, Lohans C. β -Lactam antibiotic targets and resistance mechanisms : from covalent inhibitors to substrates. *RSC Med Chem*. 2021 ;12(10) :1623–1639. <https://doi.org/10.1039/d1md00200g>
12. Baran A, Kwiatkowska A, Potocki L. Antibiotics and bacterial resistance—A short story of an endless arms race. *Int J Mol Sci*. 2023 ;24(6) :5777. <https://doi.org/10.3390/ijms24065777>

13. Lungu I, Moldovan O, Biriş V, Rusu A. Fluoroquinolones hybrid molecules as promising antibacterial agents in the fight against antibacterial resistance. *Pharmaceutics*. 2022 ;14(8) :1749. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081749>
14. Ishak A, Mazonakis N, Spernovasilis N, Akinosoglou K, Tsioutis C. Bactericidal versus bacteriostatic antibacterials : clinical significance, differences and synergistic potential in clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2024 ;80(1) :1–17. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae380>
15. Rusu A, Buta E. The development of third-generation tetracycline antibiotics and new perspectives. *Pharmaceutics*. 2021 ;13(12) :2085. <https://doi.org/10.3390/molecules30102126>
16. LaPlante KL, Dhand A, Wright K, Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Ann Med*. 2022 ;54(1) :1686–1700. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2085881>
17. Gajić I, Tomić N, Luković B, et al. A comprehensive overview of antibacterial agents for combating multidrug-resistant bacteria : the current landscape, development, future opportunities, and challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2025 ;14(3) :221. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14030221>
18. Gajić I, Kekić D, Janković M, et al. Nature’s arsenal : uncovering antibacterial agents against antimicrobial resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2025 ;14(3) :253. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14030253>
19. Hersh AL, et al. Outpatient antibiotic prescribing for pediatric infections. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003693>
20. Same RG, et al. Antibiotic-associated adverse events in hospitalized children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa173>
21. Ramos S, et al. Moderate and serious adverse reactions to antimicrobials among hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol*. 2024. <https://doi.org/10.1111/bcp.16153>
22. Wang Z, et al. Gastrointestinal safety of oral macrolides in pediatric patients. *Pediatr Res*. 2025. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04312-6>

23. Duong Q, et al. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children. *J Infect*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.005>
24. Baeringsdottir B, et al. Infant antibiotic exposure and later childhood infections and asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2025. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000004867>
25. Stathopoulos P, et al. Nephrotoxicity of new antibiotics : systematic review. *Toxics*. 2025. <https://doi.org/10.3390/toxics13070606>
26. Li S, et al. Safety of quinolones in children : systematic review and meta-analysis. *Pediatr Drugs*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00513-2>
27. Romandini A, et al. Antibiotic resistance in pediatric infections. *Antibiotics*. 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040393>
28. McDonnell L, et al. Antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children. *Gut Microbes*. 2021. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1870402>
29. Ainonen S, et al. Antibiotics at birth and later gut microbiota changes. *Pediatr Res*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01494-7>
30. Uzan-Yulzari A, et al. Neonatal antibiotic exposure and microbiome development. *Nat Commun*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20495-4>
31. Fishbein S, et al. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00933-y>
32. Dona' D, et al. Antibiotic treatment of pediatric infections and WHO AWaRe recommendations. *eClinicalMedicine*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103437>
33. Kim SJ, Kim EH, Lee MJ, Shin JH, Lim SM, Jung IK, et al. Risk of dental abnormalities after tetracycline exposure in children: a retrospective, population-based study in Korea, 2003–2015. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Dec 15;9 (Suppl 2):ofac492.1769. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9752629/>
34. Alcantara T, et al. Quality indicators influenced by clinical pharmacist services. *Res Social Adm Pharm*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2023.07.003>

35. Abbas J, Al-Metwali B. Pharmacist behavioral intervention on antibiotic prescribing in pediatric wards. *F1000Research*. 2023. <https://doi.org/10.12688/f1000research.132579.1>
36. Aika I, Enato E. Educational interventions for pediatric caregivers regarding antibiotics. *J Pharm Policy Pract*. 2023. <https://doi.org/10.1186/s40545-023-00578-5>
37. D'Errico S, et al. Medication errors in pediatrics. *Front Med*. 2022. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.814100>
38. Khan Z, et al. Evaluation of adverse drug reactions in pediatric patients. *Front Pharmacol*. 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.786182>
39. Unni J, et al. Clinical pharmacist-led antibiotic stewardship interventions in children. *Am J Infect Control*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2023.11.010>
40. Tansuwannarat P, et al. Medication errors in pediatric patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2022. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S363638>
41. Lambert M, et al. Pharmacists combating antimicrobial resistance. *Res Social Adm Pharm*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2024.04.006>
42. Yao Y, et al. Clinical pharmacist interventions in neonatal antibiotic therapy. *Acta Paediatr*. 2025. <https://doi.org/10.1111/apa.70070>
43. Butler A, et al. Inappropriate outpatient pediatric antibiotic prescriptions and adverse events. *JAMA Netw Open*. 2022. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14153>
44. Schiaffino F, et al. Antibiotic use and stewardship practices in pediatric populations. *Clin Infect Dis*. 2022. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac500>
45. Manice C, et al. Prospective audit and feedback in pediatric antimicrobial stewardship. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023. <https://doi.org/10.1093/jpids/piad112>
46. Hassan A, et al. Pharmacist-led antibiotic interventions in infectious diseases. *J Pharm Policy Pract*. 2025. <https://doi.org/10.1080/20523211.2025.2450017>
47. Liberati C, et al. Antimicrobial stewardship in pediatric intensive care units. *Antibiotics*. 2025. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14020130>

48. Darweesh O, et al. Knowledge and practices of parents regarding antibiotic use in children. *Antibiotics*. 2025. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14040376>