

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія в дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія

Клінічні настанови

Проект до обговорення

Продовження. Початок у № 2, 4, 6 / 2013

Представники родини *Enterobacteriaceae*

Високу природну активність щодо цих збудників мають амоксицилін / клавуланова кислота, цефалоспорины III-IV покоління, карбапенеми, фторхінолони.

Антибіотики, які призначають для емпіричного лікування хворих на НП, поділяють на препарати вибору та альтернативні. Після встановлення діагнозу НП розпочинають лікування препаратами вибору, а за неможливості їх призначення (відсутності, непереносимості чи використанні впродовж останніх 3 міс з будь-яких причин) або неефективності протягом 48-72 год терапії (критерії наведені далі) – альтернативними препаратами.

Для проведення емпіричної АБТ слід використовувати антибіотики, які мають:

- направлений спектр антимікробної дії – високу активність щодо основних імовірних збудників НП;
- оптимальний профіль безпеки (низьку частоту розвитку побічних ефектів);
- можливість створювати високі концентрації в тканинах і біологічних рідинах органів дихання;
- оптимальне співвідношення «вартість/ефективність»;
- зручність у застосуванні, що сприяє дотриманню хворим відповідного режиму лікування (комплаєнс).

Комплаєнс особливо важливий в амбулаторному лікуванні соціально активних хворих, оскільки вони часто можуть порушувати режим прийому ліків. Комплаєнс значною мірою залежить від необхідної частоти прийому лікарського препарату протягом доби, а також від тривалості курсу лікування. У таких випадках перевагу надають лікарським засобам, які призначаються 1-2 рази на добу (наприклад, препарат амоксициліну / клавуланової кислоти, що приймають 2 р/добу) та/або короткими курсами (наприклад, азитроміцин).

Режими застосування антибіотиків для лікування хворих на НП наведені в таблиці 9.

2.9.2. Лікування хворих на НП в амбулаторних умовах

Діагностичний мінімум. Окрім збору анамнезу та фізикального обстеження, діагностичний мінімум повинен включати дослідження, що дозволяють встановити діагноз НП та вирішити питання про тяжкість перебігу і необхідність госпіталізації пацієнта. До них належать:

- рентгенографія органів грудної клітки у двох проєкціях;
- загальний аналіз крові.

Діагноз НП може бути встановлений на основі клінічної картини захворювання і даних фізикального обстеження без проведення рентгенологічного дослідження. Однак рентгенографія органів грудної клітки доцільна для оцінки тяжкості перебігу захворювання, наявності ускладнень і вирішення питання про госпіталізацію.

Рутинна мікробіологічна діагностика НП в амбулаторній практиці є недостатньо інформативною і суттєво не впливає на вибір антибактеріального препарату (категорія доказів В).

У хворих на НП I групи адекватний клінічний ефект можливий за умови перорального прийому (категорія доказів С) антибактеріального препарату (монотерапія) (табл. 10). Як засіб вибору рекомендують амоксицилін (категорія доказів D) (призначати амоксицилін перорально недоцільно через його низьку біодоступність) або макролід (азитроміцин, кларитроміцин, спіраміцин). In vitro амоксицилін не переважає весь спектр потенційних патогенів, проте, за даними контрольованих клінічних досліджень, достовірних відмінностей в ефективності лікування амоксициліном або макролідним антибіотиком не виявлено (категорія доказів А).

За неможливості прийому хворим препарат вибору призначають альтернативний засіб – респіраторний фторхінолон III-IV покоління (категорія доказів D).

У випадку неефективності амоксициліну через 48-72 год лікування як альтернативний препарат призначають макролід або доксициклін (категорія доказів D). Це зумовлено їх високою активністю щодо атипичних збудників, які можуть бути найбільш ймовірною причиною невдалого лікування амоксициліном. У випадку неефективності стартової антибіотикотерапії макролідом альтернативним препаратом

може бути амоксицилін або ж фторхінолон III-IV покоління. Можливою причиною неефективності лікування макролідом може бути наявність резистентних до цієї групи антибіотиків штамів пневмокока або захворювання, викликане грамнегативними збудниками.

У хворих II групи (табл. 10) виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального прийому антибіотика (категорія доказів С). Однак, оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів (у тому числі тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору рекомендують захищений амінопеніцилін (амоксицилін / клавуланова кислота) або цефалоспорин II покоління (цефуроксиму аксетил) (категорія доказів D). Альтернативною терапією може бути застосування фторхінолону III-IV покоління. За неможливості перорального прийому препарату або низького комплаєнсу призначають парентеральний антибіотик – цефалоспорин III покоління (краще цефтриаксон внутрішньом'язово, який можна застосовувати 1 р/добу). У хворих II групи відсутність ефекту у випадку лікування препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є атипичні збудники. Тому на другому етапі антибіотикотерапії слід додати макролід до β -лактаму або ж замість такої комбінованої терапії призначити монотерапію фторхінолоном III-IV покоління (категорія доказів D).

2.9.2.1. Парентеральне введення антибіотиків в амбулаторних умовах

Антибіотики для парентерального введення у хворих на НП в амбулаторних умовах не мають доведених переваг перед антибактеріальними препаратами для перорального застосування. Вони повинні використовуватися лише в поодиноких випадках (наприклад, за передбачуваного низького комплаєнсу у разі прийому пероральних препаратів, відмови чи неможливості своєчасної госпіталізації). У таких ситуаціях переважно використовують цефтриаксон внутрішньом'язово (категорія доказів D).

2.9.2.2. Критерії ефективності антибактеріальної терапії

Оцінку ефективності АБТ препаратом першого ряду необхідно обов'язково проводити через 48-72 год від початку лікування (повторний огляд хворого). Доцільним є контакт із пацієнтом по телефону на 2-й день від початку лікування.

Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зменшення вираженості інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. Якщо на початку лікування в пацієнта були відсутні ці прояви захворювання, слід орієнтуватися на його загальний стан та показники загального клінічного аналізу крові (кількість лейкоцитів, ШОЕ). За наявності позитивної динаміки наведених показників призначену АБТ продовжують. Якщо в пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або ж симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним, антибактеріальний засіб замінити на альтернативний антибіотик (табл. 9) і повторно визначити доцільність госпіталізації (категорія доказів D).

2.9.2.3. Тривалість антибактеріальної терапії

У пацієнтів з легким перебігом НП АБТ може бути завершена після досягнення нормалізації температури тіла протягом 3-5 днів. У таких випадках тривалість лікування звичай становить

Укладачі

Юрій Іванович Фещенко, академік НАМН України, д.м.н., професор
Олександр Ярославович Дзюблик, д.м.н., професор
Ярослав Олександрович Дзюблик, к.м.н.
Тетяна Олексіївна Перцева, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
Юрій Михайлович Мостовий, д.м.н., професор
Олександр Олександрович Мухін, к.м.н.
Максим Миколайович Пилипенко, к.м.н.
Сергій Сергійович Сімонов, к.м.н.
Ростислав Євгенович Сухін, к.м.н.
Ігор Порфирійович Шлапак, д.м.н., професор
Валерія Валеріївна Дмитриченко

Таблиця 9. Основні антимікробні засоби, які використовують у лікуванні дорослих, хворих на НП

Препарат	Шлях введення	Доза та кратність введення
Природні пеніциліни		
Бензилпеніцилін	в/в, в/м	1 000 000-3 000 000 ОД з інтервалом 4 год
Амінопеніциліни		
Ампіцилін	в/в, в/м	0,5-1 г з інтервалом 6 год
Амоксицилін	per os	0,5-1 г з інтервалом 8 год
Амоксицилін / клавуланова кислота	в/в per os	1,2 г з інтервалом 6-8 год 1 г з інтервалом 12 год
Ампіцилін/сульбактам	в/в, в/м	1,5-3 г з інтервалом 6-8 год
Пеніциліни, стійкі до дії пеніцилінази		
Оксацилін	в/в, в/м, per os	2 г з інтервалом 4-6 год
Цефалоспорины I покоління		
Цефазолін	в/в, в/м	1-2 г з інтервалом 8-12 год
Цефалоспорины II покоління		
Цефуроксиму аксетил	per os	0,5 г з інтервалом 12 год
Цефалоспорины III покоління		
Цефоперазон	в/в, в/м	1-2 г з інтервалом 8-12 год
Цефотаксим	в/в, в/м	1-2 г з інтервалом 8-12 год
Цефтріаксон	в/в, в/м	1-2 г з інтервалом 24 год
Цефтазидим	в/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
Цефалоспорины IV покоління		
Цефепім	в/в	2 г з інтервалом 12 год
Карбапенеми		
Меропенем	в/в, в/м	1 г з інтервалом 8 год
Іміпенем/циластатин	в/в	0,5-1 г з інтервалом 6-8 год
Ертапенем	в/в, в/м	1 г з інтервалом 24 год
Доріпенем	в/в	0,5 г з інтервалом 8 год
Монобактами		
Азтреонам	в/в, в/м	2 г з інтервалом 8 год
Аміноглікозиди		
Гентаміцин	в/в	3-5 мг/кг з інтервалом 24 год
Тобраміцин	в/в	5 мг/кг з інтервалом 24 год
Нетилміцин	в/в	4-6 мг/кг з інтервалом 24 год
Амікацин	в/в	15 мг/кг з інтервалом 24 год
Макроліди		
Азитроміцин	в/в	0,5 г з інтервалом 24 год
	per os	0,5 г з інтервалом 24 год протягом 3 днів
	per os	2,0 г одноразово
Кларитроміцин	per os, в/в	0,5 г з інтервалом 12 год
Спіраміцин	в/в, per os	1 500 000-3 000 000 МО з інтервалом 8-12 год
Джозаміцин	per os	0,5 г з інтервалом 12 год
Еритроміцин	в/в, per os	0,5 г з інтервалом 6 год
Фторхінолони II покоління		
Ципрофлоксацин	в/в per os	0,4 г з інтервалом 12 год 0,5 г з інтервалом 12 год
Офлоксацин	в/в, per os	0,4 г з інтервалом 12 год
Фторхінолони III покоління		
Левофлоксацин	в/в, per os	0,5 г з інтервалом 12-24 год
Фторхінолони IV покоління		
Моксифлоксацин	в/в, per os	0,4 г з інтервалом 24 год
Геміфлоксацин	per os	0,320 г з інтервалом 24 год
Гатифлоксацин	per os	0,4 г з інтервалом 24 год
Препарати різних груп		
Ванкоміцин	в/в	1 г з інтервалом 12 год
Рифампіцин	в/в per os	0,5 г з інтервалом 12 год 0,6-0,9 г з інтервалом 24 год
Лінезолід	в/в, per os	0,6 г з інтервалом 12 год
Кліндаміцин	в/в, в/м, per os	0,45-0,6 г з інтервалом 6-8 год

7 днів (категорія доказів С). У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, що свідчать про мікоплазму або хламідію етіологію НП, тривалість АБТ становить у середньому 10-14 днів (категорія доказів С). Якщо позитивного ефекту від лікування досягнуто, у ці терміни заміна антибіотика недоцільна.

За легкого перебігу захворювання є можливість застосування коротких курсів (3-5 днів) деяких антибіотиків (азитроміцину, респіраторних фторхінолонів). Водночас слід відмітити, що короткий курс АБТ доцільно застосовувати тільки в пацієнтів із неускладненим перебігом НП. Короткі курси можуть бути недостатньо ефективними в пацієнтів похилого віку, осіб із хронічними супутніми захворюваннями, у разі повільної клінічної відповіді на лікування, а також у випадках НП, викликаної такими збудниками, як *S. aureus*, *P. aeruginosa*.

2.9.2.4. Критерії достатності АБТ хворих на НП

- Температура тіла <37,5 °С
- Відсутність симптомів інтоксикації
- Відсутність ознак дихальної недостатності (частота дихання <20 за 1 хв)
- Відсутність гнійного мокротиння
- Кількість лейкоцитів в крові менше 10×10^9 /л, нейтрофільних гранулоцитів – <80%, юних форм – <6%
- Відсутність негативної динаміки за даними рентгенологічного дослідження

Продовження АБТ або її корекція за умови збереження окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак захворювання не завжди доцільне (табл. 11).

У більшості випадків ці симптоми НП зникають самостійно або під впливом симптоматичного лікування. Тривалий субфебрилітет не є ознакою бактеріальної інфекції, а частіше слугує проявом постінфекційної астеної хворого (категорія доказів D).

Рентгенологічна динаміка більш повільна, ніж клінічна, тому дані контрольованого рентгенологічного дослідження легень не можуть бути беззаперечним критерієм для визначення тривалості АБТ (категорія доказів D). Лише в 60% пацієнтів віком до 50 років із НП без супутніх захворювань зворотний розвиток рентгеноморфологічних змін у легенях відбувається

впродовж перших 4 тиж. Однак у випадку тривалої наявності клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики НП потрібно проводити диференційну діагностику з такими захворюваннями, як емпієма плеври, рак легень, туберкульоз, застійна серцева недостатність тощо.

2.9.3. Лікування хворих на НП в умовах стаціонару

Діагностичний мінімум. Крім збору анамнезу та фізикального обстеження, діагностичний мінімум повинен включати дослідження, що дозволяють встановити діагноз НП і вирішити питання про тяжкість перебігу й місце лікування пацієнта (терапевтичне відділення або ВІТ). До них належать (категорія доказів В і С):

- рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях;
- загальний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові – рівень сечовини, креатиніну та електролітів, активність печінкових ферментів;
- пульсоксиметрія;
- мікробіологічна діагностика:
 - мікроскопія пофарбованих за Грамом мазків мокротиння;
 - бактеріологічне дослідження мокротиння з метою виділення збудника та визначення його чутливості до антибіотиків;
 - бактеріологічне дослідження крові.

Допоміжним методом дослідження у пацієнтів із середньотяжким перебігом НП може бути пульсоксиметрія. Пульсоксиметр повинен входити до стандарту оснащення відділення, що приймає пацієнтів з гострими захворюваннями дихальної системи. Значення $SpO_2 < 90\%$ є критерієм важкого перебігу НП і показанням для проведення оксигенотерапії, а за необхідності – і респіраторної підтримки. У разі важкого перебігу НП доцільно досліджувати гази артеріальної крові (PaO_2 , $PaCO_2$), що допомагають точніше визначитися з необхідністю проведення хворому респіраторної підтримки (в режимі неінвазивної вентиляції або інтубації трахеї та ШВЛ) (категорія доказів А).

Електрокардіографічне дослідження показане всім хворим з ішемічною хворобою серця в анамнезі, скаргами на біль за грудиною або симптомами гострої серцево-судинної недостатності.

Як допоміжні дослідження можуть бути також рекомендовані експрес-тести на наявність пневмококової або легіонельозної антигенурії. За наявності плеврального випоту проводять плевральну пункцію та виконують цитологічне, біохімічне і мікробіологічне дослідження плевральної рідини.

2.9.3.1. Критерії важкого перебігу НП і необхідності лікування пацієнта у ВІТ

Перед госпіталізацією пацієнта з НП до стаціонару необхідно перш за все оцінити тяжкість його стану і вирішити питання про місце лікування (відділення загального профілю або ВІТ).

Слід дотримуватися такого визначення пневмонії з тяжким перебігом: це особлива форма захворювання різної етіології, що проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками важкого сепсису чи септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом і потребує проведення інтенсивної терапії.

Рекомендують виділяти малі та великі критерії важкого перебігу пневмонії.

Малі критерії важкого перебігу пневмонії:

- частота дихання ≥ 30 за 1 хв;
- порушення свідомості;
- $SpO_2 < 90\%$ (за даними пульсоксиметрії), $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.;
- систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск < 60 мм рт. ст.;
- двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт;
- швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях – збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50% протягом найближчих 2 діб;
- гостра ниркова недостатність (кількість сечі < 80 мл за 4 год або рівень креатиніну в сироватці крові $> 0,18$ ммоль/л або концентрація азоту сечовини (сечовина (ммоль/л) / 2,14) > 7 ммоль/л, а також тромбозитопенія $< 100\ 000$, лейкопенія < 4000 та гіпотермія < 36 °С за відсутності хронічної ниркової недостатності).

Великі критерії важкого перебігу пневмонії:

- потреба в проведенні механічної вентиляції (штучної та допоміжної вентиляції легень з допомогою механічного респіратора);
- септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів.

Про тяжкий перебіг пневмонії свідчить наявність у хворого не менше трьох малих або одного великого критерію, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального наслідку. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у ВІТ.

Хворим I та II груп, госпіталізованим за соціальними обставинами, призначають відповідну пероральну АБТ (табл. 10) (категорія доказів В).

Госпіталізованим у терапевтичне відділення хворим III групи необхідно призначати комбіновану антибіотикотерапію з парентеральним введенням переважно захищеного амінопеніциліну (амоксцилін / клавуланова кислота, ампіцилін / сульбактам) або цефалоспорино II-III покоління (цефуроксим, цефотаксим, цефтріаксон) у поєднанні з макролідом (введенням переважно ентеральним шляхом) (категорія доказів В і С). За відсутності порушень всмоктування в травному тракті макролід приймають перорально (табл. 12). За неможливості прийому хворим препарату вибору слід призначити фторхінолон III-IV покоління (монотерапію).

У хворих цієї групи відсутність ефекту в разі лікування препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП можуть бути грамнегативні ентеробактерії, які продукують β -лактамази розширеного спектра дії – інактиватори цих груп антибіотиків. У зв'язку з цим на другому етапі антибіотикотерапії слід продовжити фторхінолоном III-IV покоління або ж поєднанням карбапенему (ертапенему) із макролідом (per os) (категорія доказів D).

Хворим IV групи слід негайно призначити АБТ, оскільки відстрочування призначення антибіотика більш ніж на 4 год достовірно підвищує ризик смерті таких пацієнтів.

Для лікування хворих IV групи, які не мають факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, рекомендують внутрішньовенно вводити захищений амінопеніцилін (амоксцилін / клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефотаксим, цефтріаксон), або карбапенем (не активний щодо синьогнійної палички) у поєднанні з макролідом (категорія доказів В і С). Як альтернативну терапію пропонують комбінацію фторхінолону III-IV покоління з β -лактамом (табл. 12).

Для лікування хворих цієї групи з наявністю факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно призначити внутрішньовенно антипсевдомонадний цефалоспорин III-IV покоління (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом \pm ципрофлоксацином \pm левофлоксацином (категорія доказів В і С). Як альтернативна терапія в найбільш важкого контингенту пропонуються карбапенем (іміпенем, меропенем, дорипенем) у поєднанні з макролідом (за наявності факторів ризику інфікування *Legionella* spp.).

У випадку легіонельозної пневмонії ефективним є поєднання макроліду з рифампіцином, альтернативною терапією є фторхінолон III-IV покоління.

Таблиця 10. АБТ хворих на НП в амбулаторних умовах

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
I група (НП легкого перебігу в осіб без супутньої патології і тих, хто не приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксицилін або макролід*	Пероральний прийом: макролід або доксицилін, або фторхінолон III-IV покоління за неефективності амінопеніциліну; амінопеніцилін або фторхінолон III-IV покоління за неефективності макроліду
II група (НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією та/або тих, хто приймав за останні 3 міс антибактеріальні препарати)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , родина <i>Enterobacteriaceae</i> , респіраторні віруси	Пероральний прийом: амоксицилін / клавуланова кислота або цефуроксиму аксетил	Пероральний прийом: додати до β -лактаму макролід або проводити монотерапію фторхінолоном III-IV покоління

Примітка. *Макроліди є препаратами вибору за підозри на атипичну етіологію захворювання (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*). Слід надавати перевагу найбільш дослідженим у випадку НП макролідам із покращеними фармакокінетичними властивостями (азитроміцину, кларитроміцину) або сприятливим профілем безпеки та мінімальною частотою лікарських взаємодій (азитроміцину, кларитроміцину або джозаміцину, спіраміцину).

Таблиця 11. Клінічні ознаки та стани, що не є показанням для продовження АБТ або її модифікації

Клінічна ознака	Пояснення
Стійкий субфебрилітет (температура тіла в межах 37,0-37,5 °С)	За відсутності інших ознак бактеріальної інфекції може бути проявом неінфекційного запалення, постінфекційної астеної (вегетативної дисфункції), медикаментозної лихоманки
Збереження залишкових змін на рентгенограмі (інфільтрація, посилення легеневого малюнка)	Можуть зберігатися протягом 1-2 міс та більше після перенесеної пневмонії
Сухий кашель	Може зберігатися протягом 1-2 міс після перенесеної пневмонії, особливо в курців та пацієнтів з ХОЗЛ
Збереження хрипів під час аускультатії	Сухі хрипи можуть зберігатися протягом 3-4 тиж і більше після перенесеної пневмонії і свідчать про природний перебіг захворювання (локальний ендобронхіт або пневмосклероз на місці фокуса запалення)
Збільшення ШОЕ	Неспецифічний показник, не є ознакою лише бактеріальної інфекції
Слабкість, що зберігається, пітливість	Прояви постінфекційної астеної

Таблиця 12. Антибактеріальна терапія хворих на НП в умовах стаціонару

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
III група (госпіталізовані в терапевтичне відділення з середньотяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипичні збудники, грамнегативні ентеробактерії, респіраторні віруси	Парентеральне застосування (в/м, в/в): амінопеніцилін (переважно захищений) + макролід (per os) або цефалоспорин III покоління + макролід (per os) або карбапенем (неактивний щодо синьогнійної палички ертапенем) + макролід (per os)	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III-IV покоління
IV група (госпіталізовані у ВІТ з тяжким перебігом НП)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Pseudomonas</i> spp., полімікробні асоціації	Внутрішньовенне застосування: захищений амінопеніцилін + макролід або цефалоспорин III покоління + макролід	Внутрішньовенне застосування: фторхінолон III-IV покоління + β -лактам
		За підозри на <i>P. aeruginosa</i> внутрішньовенне застосування: цефалоспорин III-IV покоління (активний щодо синьогнійної палички) \pm аміноглікозид \pm ципрофлоксацин \pm левофлоксацин	Внутрішньовенне застосування: (іміпенем, меропенем, дорипенем) + аміноглікозид \pm макролід