

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ОПТИМАЛЬНОЕ ДОЗИРОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Сиддиков О.А.¹, Нуралиева Р.М.².

¹Сиддиков Олим Абдуллаевич - ассистент;

²Нуралиева Рано Матъякубовна – ассистент,

кафедра клинической фармакологии,

Самаркандский государственный медицинский институт,

г. Самарканд, Республика Узбекистан

Аннотация: пневмония относится к числу наиболее распространенных и актуальных заболеваний человека, занимая 4-е место в структуре смертности. Риск возникновения пневмонии зависит от возраста, пола и сопутствующей патологии. С возрастом риск возникновения пневмонии закономерно повышается. При развитии внебольничной пневмонии (ВП) основную роль играют микроорганизмы, поэтому при лечении пневмонии огромную роль играют антибактериальные препараты. Одной из основных проблем при проведении антибактериальной терапии является антибиотикорезистентность микроорганизмов. Необоснованное назначение антибактериальных средств, как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара, может достигать 50%. Устойчивость микроорганизмов, ранее считавшаяся актуальной только для стационаров, в последние годы становится все более значимой в популяции.

Ключевые слова: ВП, антимикробные препараты, антибактериальная терапия, антибиотики, антибиотикорезистентность, β -лактамы, макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны.

УДК 615.281.9

Актуальность. Еще 10–15 лет тому назад казалось, что медицина способна справиться практически с любой тяжелой инфекцией, потому что в арсенале медиков было достаточно большое количество антибиотиков. Однако на сегодняшний день сложившаяся ситуация с антибиотикорезистентностью приводит в замешательство клиницистов, так как ставит под сомнение эффективность и дальнейшую жизнеспособность большинства антибиотиков. Это означает, что в ближайшие 10–12 лет мы не получим принципиально новых антибиотиков и должны постараться сохранить те, которые есть на сегодняшний день [1].

При внебольничных пневмониях наиболее часто возбудителями выступают *Streptococcus pneumoniae* (30-95%), *Mycoplasma pneumoniae* (9-30%), *Haemophilus influenzae* (5-18%), *Chlamydia pneumoniae* (2-8%),

Legionella pneumophila (2-10%), *Staphylococcus aureus* (<5%), *Moraxella catarrhalis* (1-2%), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (<5%). В 20-30% случаев этиологию пневмоний установить не удастся. Таким образом, наиболее вероятные этиологические факторы внебольничных пневмоний – пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), внутриклеточные возбудители и гемофильная палочка [4,8,15]. *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* встречаются существенно реже. Они вызывают ВП у лиц старших возрастных групп, отягощенных сопутствующей патологией, а также у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). *Staphylococcus aureus* — один из редких возбудителей ВП, но в последнее время он привлекает повышенное внимание, что обусловлено распространением во внебольничных условиях метициллин-резистентных штаммов (MRSA). *Legionella* spp. относится к категории редко встречаемых, но весьма серьезных возбудителей инфекций респираторного тракта. По данным разных авторов, отдельные виды микроорганизмов рода *Legionella* являются причиной пневмонии в 0,6–16,2% случаев заболевания. Представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae* и др.), а также *Pseudomonas aeruginosa* редко являются возбудителями ВП. Они вызывают заболевание при длительном приеме системных ГК, алкоголизме, частых повторных курсах антибактериальной терапии на фоне муковисцидоза или бронхоэктазов. В целом *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila* оказываются возбудителями ВП в 20% случаев. При этом *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* сами по себе редко вызывают пневмонию тяжелого течения. Большинство случаев заболевания хламидийной и микоплазменной этиологии протекают легко и не требуют госпитализации.

В последние годы резко возросло число данных, подтверждающих роль вирусов в этиологии ВП. Среди пневмотропных вирусов преобладают вирус гриппа и риновирус. Реже отмечают участие респираторного синцитиального вируса, коронавируса, бокавируса человека [12]. В период эпидемии (пандемии) вирусных инфекции возрастает роль вирусно-бактериальных ассоциаций (чаще всего обнаруживают стафилакокки), а также условно-патогенных микроорганизмов. При вирусно-бактериальных пневмониях респираторные вирусы играют этиологическую роль лишь в начальном периоде болезни: основным этиологическим фактором, определяющим клиническую картину, тяжесть течения и исход заболевания, остается бактериальная микрофлора [9, 14].

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей ВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов [12, 15].

Так как при развитии пневмонии основную роль играют микроорганизмы, поэтому при лечении пневмонии первоначальное значение имеют антибактериальные препараты. Одной из основных

проблем при проведении антибактериальной терапии является – антибиотикорезистентность микроорганизмов. Проблема резистентности во многом обусловлена широким, часто бесконтрольным и нерациональным использованием антимикробных средств. Необоснованное назначение антибактериальных средств, как в амбулаторной практике, так и в стационаре по самым скромным подсчетам может достигать 50%. Устойчивость микроорганизмов, ранее считавшаяся актуальной только для стационаров, в последние годы становится все более значимой в популяции [14].

Приобретенная устойчивость возбудителей ВП к наиболее часто назначаемым антибиотикам представляет серьезную проблему при выборе эмпирической терапии. Структура антибиотикорезистентности существенно зависит от региона. Возможным объяснением этому может быть локальная политика применения антибиотиков. В связи с этим универсальные рекомендации по антибактериальной терапии ВП у взрослых должны модифицироваться с учетом региональных особенностей антибиотикорезистентности [12].

Основная часть. Выбор эмпирического режима антибактериальной терапии основывается на следующих факторах: локализации инфекции, определяющей наиболее вероятных возбудителей, и наличии у пациента факторов риска инфицирования антибиотико-резистентными возбудителями.

Несмотря на прогрессирующую резистентность основных возбудителей инфекций дыхательного тракта, стартовой терапией внебольничной пневмонии у пациентов без сопутствующих заболеваний и без факторов риска резистентности являются макролиды (азитромицин) (доказательства высокого уровня, I). При наличии сопутствующих заболеваний и использовании антимикробной терапии в течение предыдущих 3 месяцев рекомендуются респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин 750 мг) (доказательства высокого уровня, I) или β -лактамы + макролид (доказательства высокого уровня, I), а также высокая доза амоксициллина (1 г 3 р/сут) или амоксициллина/клавуланата (2 г 2 р/сут); как альтернатива макролидам — цефтриаксон, цефуроксим (500 мг 2 р/сут); доксициклин (доказательства среднего уровня, II). В случае риска *P. aeruginosae* используются антипневмококковые, антисинегнойные β -лактамы (пиперациллин + тазобактам, цефепим, имипенем или меропенем), либо ципрофлоксацин или левофлоксацин (750 мг дозы), либо β -лактамы плюс аминогликозиды в комбинации с азитромицином, либо β -лактамы + аминогликозиды и респираторные фторхинолоны. Макролиды включены в схемы терапий внебольничной пневмонии не только из-за спектра действия, но и по причине иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов [12, 8, 10].

Для стационарной терапии внебольничной пневмонии рекомендуются респираторные фторхинолоны или β -лактамы: цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин, в некоторых случаях эртапенем – в комбинации с макролидом или доксициклином в качестве альтернативы макролидам.

При нетяжелой ВП эксперты рекомендуют парентеральное применение ингибиторзащищенных аминопенициллинов (амоксициллин + клавулановая кислота, амоксициллин + сульбактам), цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или эртапенема. Согласно результатам ряда проспективных и ретроспективных исследований, наличие в стартовом режиме терапии антибиотика, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания больного в стационаре. Это обстоятельство делает оправданным применение β -лактамных антибиотиков в комбинации с макролидами [12, 13, 14].

Альтернативой комбинированной терапии (β -лактамы \pm макролид) может быть монотерапия фторхинолоном. Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин) характеризуются слабой антипневмококковой активностью, описаны случаи неэффективности терапии ВП, вызванной *S. pneumoniae*. Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение следует отдавать «респираторным» фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин), которые вводятся внутривенно. Имеются данные контролируемых исследований о сравнимой со стандартным режимом терапии (комбинация β -лактамного антибиотика и макролида), эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами при тяжелой ВП. Однако подобные исследования немногочисленны, поэтому более надежной является их комбинация с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Через 2–4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии. При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7 дней. При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии. Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии или ВП, вызванной энтеробактериями и *P. aeruginosa* (не менее 14 дней), а при наличии внелегочных очагов инфекции продолжительность лечения определяется индивидуально. При легионеллезной пневмонии обычно достаточно 7–14-дневного курса терапии, но при осложненном течении, внелегочных очагах инфекции и медленном ответе длительность лечения определяется индивидуально [12, 6, 15].

При ведении госпитализированных больных ВП особое значение имеет ступенчатый режим введения антимикробных препаратов, предполагающий двухэтапное применение антибиотиков: начало лечения с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной антибактериальной терапии, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения антибиотика появляется в среднем через 2–3 дня после начала лечения. Для ступенчатой терапии используют следующие антибиотики: амоксициллин + клавулановая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, эритромицин [12].

С целью преодоления устойчивости штаммов пневмококка рекомендовано у пациентов с факторами риска резистентности увеличить суточную дозу амоксициллина до 3 г (по 1 г каждые 8 ч), амоксициллина/клавуланата (амоксиклав) до 3–4 г (по амоксициллину); целесообразно назначение антибиотиков из группы макролидов, в частности 14- и 15-членных; возможно назначение парентеральных цефалоспоринов III поколения – цефтриаксона в дозе 2 г/сут.

В рекомендациях по лечению респираторных инфекций важное место занимает амоксициллин/клавуланат (амоксиклав, аугментин), который успешно используется в клинической практике на протяжении почти 40 лет.

К препаратам второго выбора относятся антипневмококковые фторхинолоны – моксифлоксацин (400 мг/сут), левофлоксацин (750–1000 мг/сут), так как к ним практически не развивается устойчивость среди респираторных патогенов. Однако, учитывая широкий спектр действия, предпочтительно их применение у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями или с тяжелой сопутствующей патологией.

Согласно результатам метанализа, среди пациентов, принимавших амоксициллин/клавулановую кислоту (амоксиклав) по 2000/ 125 мг 2 раза в сутки, терапия была успешной в 94,4% случаев, в то время как в группах сравнения — в 82,9%. Из всех случаев идентификации резистентного к пенициллину *St. pneumoniae* (15 различных штаммов с МПК 4–8 мг/л) указанный препарат был эффективен в 96,2% случаев; в 96% — при негоспитальной пневмонии, в 95,8% — при остром бактериальном риносинусите, в 100% — при бактериальном обострении ХОЗЛ [5].

Согласно результатам многочисленных клинических исследований нежелательные явления при применении «защищенных»

аминопенициллинов развиваются относительно редко (в 8–14% случаев), в большинстве случаев являясь дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены препарата [7].

Выводы. Таким образом, для повышения эффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и предупреждения развития устойчивости к антибактериальным препаратам необходимо соблюдение следующих условий:

1) антибактериальная терапия ВП у взрослых должна модифицироваться с учетом региональных особенностей антибиотикорезистентности;

2) эмпирическая антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии должна основываться на результатах региональных эпидемиологических (или фармакоэпидемиологических) исследований или на информации из литературы, инструкций, протоколов;

3) перед проведением антибактериальной терапии необходимо проведение микробиологических исследований мокроты (бактериологический посев) и определение чувствительности выявленных микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

4) при снижении восприимчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам эффективность фармакотерапии повышают комбинируя антибактериальные препараты или увеличивая их дозу.

Список литературы

1. Бердникова Н.Г. и др. Пути оптимизации антимикробной терапии при лечении заболеваний органов дыхания // Медицинский совет, 2017. № 5.
2. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. / под ред. В.С. Моисеева, А.И. Мартынова, Н.А. Мухина. 3-е изд., перераб. и доп. М., 2018. Т. 1. 960 с.
3. Гадаев А.Г. Ички касалликлар. Т., 2019. 804 с.
4. Дерюшкин В.Г. и др. Выбор антибиотика при внебольничной пневмонии- результаты опроса врачей и анализ реальной амбулаторной практики // Качественная клиническая практика, 2019. № 4.
5. Дзюблик А.Я., Дзюблик Я.А. Антибиотикорезистентность при лечении бактериальных респираторных инфекций и пути ее преодоления //Український медичний часопис, 2014. № 1. С. 47-51.
6. Зайцев А.А., Макаревич А.М. Как долго лечить пациентов с внебольничной пневмонией? в фокусе—короткие курсы антимикробной терапии // Медицинский совет, 2017. № 11.
7. Зайцев А.А. Эпидемиология и фармакотерапия инфекций нижних дыхательных путей: место "защищенных" аминопенициллинов // МС, 2018. № 15.

8. Клиническая фармакология: учебник / Кукес В.Г. [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. М., 2017. 1024 с.
9. *Маколкин В.И.* Внутренние болезни: учебник / В.И. Маколкин. С.И. Овчаренко. В.А. Сулимов. 6-е изд., перераб. и доп. М., 2017. 768 с.
10. *Михайлов И.Б.* Клиническая фармакология (Учебник для студентов медицинских вузов). 5-е изд., перераб. и доп. СПб., 2013. 588 с.
11. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. Т. 2. 544 с.
12. *Фесенко О.В. и др.* Рациональная антибактериальная терапия респираторных инфекций в реальной практике // Доктор. Ру, 2020. Т. 19. № 5. С. 67-73.
13. *Яковлев С.В.* Рациональная антимикробная терапия: руководство для практикующих врачей / под ред. С.В. Яковлева. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2015. 1040 с..
14. *Нуралиева Р.М., Тураев Х.Н., Сиддиков О.А.* Эффективность применения ланторола в трехкомпонентной антихеликобактерной терапии с использованием прополиса // Вопросы науки и образования, 2020. № 37 (121).
15. *Нуралиева Р.М., Сиддиков О.А., Тураев Х.Н.* Оценка эффективности традиционной антихеликобактерной фармакотерапии при дополнительном использовании прополиса // Вестник науки и образования, 2020. № 10-3 (88).
16. *Тураев Х.Н., Абдурахмонов И.Р.* Влияние будесонида на качество жизни пациентов с бронхиальным обструктивным синдромом. Вопросы науки и образования. № 7 (132), 2021. С. 19-29.
17. *Aliberti S. et al.* Individualizing duration of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2017. Т. 45. С. 191-201.