

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ:

МЕСТО «ЗАЩИЩЕННЫХ» АМИНОПЕНИЦИЛЛИНОВ

Публикация посвящена роли «защищенных» аминопенициллинов в терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. Приводятся данные об актуальности ИНДП, этиологии ВП и инфекционного обострения ХОБЛ, фармакологические характеристики амоксициллина/клавуланата, позволяющие ему занимать лидирующие позиции в режимах антибиотикотерапии данных заболеваний. Представлены современные представления о направлениях антимикробной терапии ВП и ее осложнений (абсцесс легкого, эмпиема плевры). Рассмотрены показания к антибактериальной терапии обострений хронического бронхита/ХОБЛ, представлены режимы лечения с учетом современных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких, антибактериальная терапия, «защищенные» аминопенициллины.

A.A. ZAITSEV, Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow
EPIDEMIOLOGY AND PHARMACOTHERAPY OF LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS: ROLE OF INHIBITOR-PROTECTED AMINOPENICILLINS

The article is devoted to the role of inhibitor-protected aminopenicillins in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract. Data are provided on the relevance of LRTIs, the aetiology of CAP and infectious exacerbations of COPD, the pharmacological characteristics of amoxicillin /clavulanate, which allowed it to occupy a leading role in the antibiotic therapy regimens of these diseases. The paper presented modern ideas about the directions of antimicrobial therapy of CAP and its complications (lung abscess, pleural empyema). It considered the antibacterial therapy indications for exacerbations of chronic bronchitis /COPD, and presented the treatment regimens with due account for the current clinical guidelines.

Keywords: community-acquired pneumonia, exacerbation of chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease, antibacterial therapy, inhibitor-protected aminopenicillins.

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека и до настоящего времени занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Согласно данным отчета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ряду основных причин смерти мужчин и женщин в странах со средним уровнем дохода респираторные инфекции занимают 3-е место, уступая только ишемической болезни сердца и цереброваскулярным заболеваниям [1]. А среди всех инфекционных процессов ИНДП и грипп являются самой частой причиной летальных исходов.

Помимо всего прочего, современное общество несет огромные затраты в связи с внебольничными ИДП [2]. Например, только в США ежегодный экономический ущерб (включая стоимость лечения и годы жизни, утраченные в результате инвалидности: общее количество лет потенциальной жизни, потерянных в результате преждевременной смерти, и лет, утраченных в результате инвалидности, потерю рабочих дней) составляет более 110 млрд. долларов США, в Великобритании ущерб только от ВП в стационарах достигает 500 млн фунтов стерлингов [2, 3].

Среди внебольничных инфекций нижних дыхательных путей доминируют инфекционные обострения хро-

нического бронхита/хронической обструктивной болезни легких – только в США ежегодно от 20 до 30 млн пациентов обращаются к врачам по этому поводу [4]. Что же касается внебольничной пневмонии, то, например, в тех же США каждый год диагностируется 4–5 млн случаев заболевания, из которых от 600 000 до 1 000 000 пациентов требуют госпитализации, а в 45 000–60 000 случаев констатируется смерть непосредственно от пневмонии или ее осложнений [5]. Доступные данные по заболеваемости ВП в странах Евросоюза свидетельствуют о том, что ежегодно общее число взрослых больных ВП в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек. В России официальная статистика учитывает 400–500 тыс. больных ВП в год. Например, в 2015 г. уровень заболеваемости ВП в Российской Федерации составил 337,77 на 100 000 населения, а в 2016 г. – 418,18, у детей до 17 лет в 2015 г. – 600,08 на 100 000 населения, в 2016 г. – 688,81. В то же время результаты отдельных эпидемиологических исследований и расчетные данные позволяют предположить, что реальная заболеваемость ВП в России составляет 14–15%, а общее число больных ежегодно превышает 1 500 000 человек [6]. И конечно, стоит упомянуть, что в отдельных группах (организованные коллективы) заболеваемость ВП более высокая. Так, по доступным данным

известно, что заболеваемость пневмонией среди военнослужащих по призыву Минобороны составляет 30–40%, а военнослужащих по контракту 4–5% [7, 8].

Основными возбудителями внебольничных ИНДП являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, атипичные микроорганизмы (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), а также *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и в редких случаях *Pseudomonas aeruginosa*. Пневмококк до настоящего времени остается одним из наиболее актуальных микроорганизмов (30–50% случаев ВП). Роль гемофильной палочки и энтеробактерий возрастает у больных с сопутствующими заболеваниями, пациентов старших возрастных групп [6–8].

С учетом вышеперечисленных микроорганизмов в лечении внебольничных ИНДП применяются бета-лактамы, макролиды и «респираторные» фторхинолоны, и у каждой из перечисленных групп антимикробных препаратов есть свои достоинства и недостатки [9]. В последние годы актуальной проблемой является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к β-лактамам антибиотикам и значительный рост устойчивости к макролидам [10]. Согласно российским данным, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину, цефалоспорином III поколения и эритромицину в 2011–2012 гг. составил 3,8%, 2,8%, и 15,4% соответственно [19]. В другом исследовании частота выявления штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к амоксициллину, азитромицину и кларитромицину, составила 8,1%, 43,2% и 43,2%, соответственно [11].

В случае гемофильной палочки *H. influenzae* основные опасения связаны с ростом устойчивости к аминопенициллинам вследствие продукции β-лактамаз, гидролизующих данные препараты. В России уровень устойчивости к аминопенициллинам составляет 10% нечувствительных изолятов, тогда как к амоксициллину/клавуланату чувствительны 99,1% изолятов [6].

Статистика потребления антимикробных препаратов при ИНДП, например в странах Европы, свидетельствует о преимущественном применении именно «защищенных» аминопенициллинов как в амбулаторной, так и стационарной практике

В данном контексте необходимо отметить, что статистика потребления антимикробных препаратов при ИНДП, например в странах Европы, свидетельствует о преимущественном применении именно «защищенных» аминопенициллинов как в амбулаторной, так и стационарной практике [12]. Напротив, РФ по данным фармакоэпидемиологических исследований в стационарах наблюдается иная ситуация, свидетельствующая о широком применении цефалоспоринов 3-го поколения [13, 14], тогда как доля «защищенных» аминопенициллинов не превышает 5–10%. Безусловно, что столь незначительное применение «защищенных» аминопенициллинов в стационарной практике лечения ИДП в РФ связан с

рядом экономических проблем: огромное количество недорогих генерических препаратов цефалоспоринового ряда на российском фармацевтическом рынке, которым отдается приоритет при закупках антимикробных препаратов лечебными учреждениями; нередко сложившаяся практика преимущественно внутримышечного, а не внутривенного применения антибиотиков и мн. др. [2, 13].

Согласно результатам многочисленных клинических исследований нежелательные явления при применении «защищенных» аминопенициллинов развиваются относительно редко (в 8–14% случаев), в большинстве случаев являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены препарата

Однако в практической деятельности существует целый ряд клинических ситуаций, требующих приоритетного назначения именно «защищенных» пенициллинов [15]. Касаясь важного момента, свидетельствующего о ренессансе бета-лактамов, вследствие появления «ингибиторзащищенных» аминопенициллинов, позволяющих успешно преодолевать некоторые механизмы резистентности микроорганизмов, стоит упомянуть исторические аспекты данной проблемы. Так, еще до начала клинического применения пенициллина медицина столкнулась с проблемой устойчивости к нему микроорганизмов. И первое сообщение об обнаружении штамма *Escherichia coli*, резистентного к пенициллину, вообще датируется 1940 г., то есть еще до начала клинического применения препарата [16]. Было установлено, что причиной устойчивости явилось способность бактерии образовывать ферменты, разрушающие структуру антибиотика. Впоследствии эти ферменты были отнесены к большому классу β-лактамаз, гидролизующих антибактериальные препараты, имеющие в своей структуре β-лактамное кольцо. К настоящему времени известно более 350 β-лактамаз, которые классифицированы на 4 молекулярных класса [17]. Идея о том, что β-лактамные структуры могут ингибировать продуцируемые микроорганизмами β-лактамазы, воплотилась в жизнь в начале 70-х годов прошлого века, когда был получен первый ингибитор β-лактамаз – клавулановая кислота. Все ингибиторы имеют в своей структуре β-лактамное кольцо, что обуславливает возможность образования стабильного комплекса между ингибитором и β-лактамазой бактерий, что приводит к необратимому подавлению активности фермента и тем самым предотвращает инактивацию антибиотика.

В результате сочетания с клавулановой кислотой аминопенициллины восстановили свою природную активность в отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, стафилококков, гонококков, неспорообразующих анаэробов [15]. Помимо этого, спектр антимикробной активности амоксициллина /клавуланата расширился за счет действия на ряд грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella* spp. и др.).

Популярность амоксициллина/клавуланата в лечении ИНДП обусловлена его бактерицидной активностью в

Таблица 1. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов

Группа	Режим терапии
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП ≥2 дней	Амоксициллин внутрь или Макролид внутрь ^{1,2}
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП ≥2 дней	Амоксициллин/клавуланат внутрь или Респираторный фторхинолон ³ внутрь или Цефдиторен внутрь

¹ Макролиды являются препаратами выбора при непереносимости β-лактамов, при доказанной «атипичной» этиологии ВП (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) или подозрении на нее. Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин).

² В районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения альтернативных режимов терапии (респираторные фторхинолоны).

³ Левофлоксацин, моксифлоксацин.

отношении типичных возбудителей ВП (*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*), однако как и все β-лактамы препарат не обладает какой-либо активностью в отношении «атипичных» микроорганизмов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*).

Важным свойством «защищенных» аминопенициллинов является хороший профиль безопасности. Так, согласно результатам многочисленных клинических исследований нежелательные явления при применении антибиотика развиваются относительно редко (в 8–14% случаев), в большинстве случаев являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены препарата [18]. Среди них чаще всего фигурируют диарея, тошнота, кожная сыпь и транзиторное повышение трансаминаз. В настоящее время имеются данные об отсутствии неблагоприятного действия амоксициллина/клавуланата на плод, вследствие чего препарат возможно применять в период беременности [19].

Наличие лекарственных форм для приема внутрь и внутривенного введения позволяет с успехом использовать амоксициллин/клавуланат для ступенчатой терапии¹.

В настоящее время практическому врачу доступны лекарственные формы амоксициллина/клавуланата с повышенным содержанием амоксициллина и сниженным содержанием клавулановой кислоты (875/125 мг и 1000/62,5 мг), что обеспечивает высокую антипневмококковую активность препарата и лучшую переносимость лечения. Кроме этого, указанные формы позволяют принимать антибиотик 2 раза в сутки, что существенно повышает комплаентность терапии [20].

¹ Ступенчатая антибиотикотерапия предполагает 2-этапное применение антибиотиков: начало лечения с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная ее идея заключается в уменьшении длительности парентеральной терапии, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности [14].

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Амоксициллину/клавуланату отведено значительное место в современных схемах антибиотикотерапии ВП у взрослых [6–8, 15]. Безусловно, что приоритетной ситуацией, оправдывающей назначение «защищенных» аминопенициллинов, служит предполагаемое участие в этиологии заболевания возбудителей, способных к продукции β-лактамаз [15]. Если речь идет о нетяжелой ВП, то роль в этиологической структуре заболевания *H. influenzae*, *S. aureus* и грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе штаммов продуцирующих β-лактамазы, возрастает у пациентов старших возрастных групп в случае наличия сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, заболевания печени, дистрофия) [6–8, 15]. Именно у такого рода пациентов препаратами выбора являются «ингибиторозащищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) для перорального применения (табл. 1).

Парентеральное применение «защищенных» аминопенициллинов, наряду с цефалоспорином III поколения, бензилпенициллином и ампициллином, рекомендовано у пациентов со среднетяжелым течением ВП, госпитализированных в отделения общего профиля (терапевтическое, пульмонологическое) (табл. 2) [6–8, 15]. При стабилизации состояния пациента² возможен переход на таблетированные формы препарата (ступенчатая терапия). В этом отношении применение амоксициллина/клавуланата является наиболее оптимальным вариантом (наличие двух лекарственных форм), обеспечивающим необходимую преемственность лечения.

Таблица 2. Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре

Группа	Антибактериальная терапия
Пациенты с ВП нетяжелого течения (лечение в условиях терапевтического/пульмонологического отделения)	Амоксициллин/клавуланат в/в Цефтриаксон в/в, в/м Цефотаксим в/в, в/м Ампициллин в/в, в/м или «Респираторный» фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в (в режиме ступенчатой терапии)

В случае тяжелой пневмонии (лечение в условиях ОРИТ) у больных без факторов риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*, предполагаемой аспирации в стартовом режиме используются ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), цефепим, цефтаролин или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для

² нормальная температура тела (<37,5°C) при двух измерениях с интервалом 8 ч; уменьшение одышки; положительная динамика других симптомов заболевания; отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте; согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение.

Таблица 3. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП [6]

Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹ и аспирации
Амоксициллин/клавуланат, цефтаролин, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + ванкомицин в/в или линезолид в/в ²
Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в ³ или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ³ в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ⁴ в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться осельтамивир ⁵ внутрь или занамивир ингаляционно

внутривенного введения (табл. 3) [6–8]. Альтернативным режимом эмпирической антибиотикотерапии тяжелой ВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

При развитии ВП у пациентов с гриппом наиболее предпочтительны именно «ингибиторозащищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) или цефтаролин в силу их более высокой антистафилококковой активности [21].

И в целом ряде иных клинических ситуаций назначение «защищенных» аминопенициллинов является наиболее оправданным. Так, у больных, страдающих алкоголизмом в развитии заболевания, большое значение имеют грамотрицательные микроорганизмы (*K. pneumoniae*), что предполагает назначение амоксициллина/клавуланата [15]. Развитие аспирационной пневмонии у пожилых на фоне дисфагии или дисмоторики ЖКТ также предполагает приоритетное назначение «защищенных» аминопенициллинов. Амоксициллин/клавуланат применяется для лечения пневмонии у лиц, проживающих в домах престарелых [15]. У молодых лиц, имеющих факторы риска [22], включая

дефицит массы тела, предшествующий прием антимикробных препаратов, использование «защищенных» аминопенициллинов также является приоритетным.

АБСЦЕСС ЛЕГКОГО

Более чем в половине случаев возникновение абсцесса легкого обусловлено анаэробными микроорганизмами – *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., в остальных случаях выделяют ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов (в первую очередь *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*, существенно меньшее значение имеют *S. aureus*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* (табл. 4).

В качестве препаратов выбора для стартовой эмпирической терапии абсцесса легкого рекомендуют «ингибиторозащищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) либо цефоперазон/сульбактам (табл. 5) [15, 23]. Альтернативой является использование карбапенемов, других ингибиторозащищенных пенициллинов (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) либо комбинации клиндамицина с аминогликозидами. Длительность терапии при абсцессе легкого определяется индивидуально, но, как правило, составляет не менее 3–4 недель.

ЭМПИЕМА ПЛЕВРЫ

За возникновение острой, постпневмонической эмпиемы плевры ответственны: *S. aureus* (от 7 до 15% случаев заболевания), *S. pneumoniae* выделяется у 5–7% больных, несколько реже встречается *H. influenzae*. Напротив, в этиологии подострой/хронической эмпиемы плевры ведущую роль занимают грамотрицательные бактерии (15–32%) и анаэробы (5–19%). Нередки случаи обнаружения (20–25%) микробных ассоциаций, прежде всего, анаэробов и аэробов, представленных грамотрицательными бактериями. В стартовой терапии эмпиемы плевры используются «защищенные» b-лактамы, цефалоспорины

Таблица 4. Этиология абсцесса легкого

Абсцесс легкого: этиология	
~ 50% Анаэробы <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp. (редко <i>Bacteroides fragilis</i>)	~ 50% Анаэробы + аэробы <i>Klebsiella</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i>

Таблица 5. Антибактериальная терапия абсцесса легкого [27]

Препараты выбора	Альтернатива
Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам Цефоперазон/сульбактам	Карбапенемы Тикарциллин/клавуланат Пиперациллин/тазобактам Клиндамицин + Амингликозид

Таблица 6. Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и направления антибактериальной терапии [2]

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефиксим
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> пенициллин-резистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> пенициллин-резистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i> Энтеробактерии, грам-	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> пенициллин-резистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i> , энтеробактерии, грам- <i>P.aeruginosa</i> **	Левифлоксацин, ципрофлоксацин и др. препараты с антисинегной активностью

* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год)

** Предикторы инфекции *P.aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год), ОФВ₁ < 30%, выделение *P.aeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели), бронхоэктазы

III поколения в комбинации с клиндамицином, карбапенемы и пр. [6, 8, 15].

В случае острой парапневмонической эмпиемы плевры целесообразна стартовая терапия с использованием амоксициллина/клавуланата, цефалоспоринов III-IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим). Альтернативой является применение цефоперазона/сульбактама, пиперациллина/тазобактама, эртрапенема или «респираторных» фторхинолонов [6, 8, 15]. При подостром/хроническом течении эмпиемы препаратами выбора также являются «защищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам), эртрапенем, альтернативная терапия – цефалоспорины III-IV поколений в комбинации с метронидазолом или клиндамицином (или линкомицином), а также применение карбапенемов (имипенем, меропенем) [6, 8, 15].

Как правило, без хирургического вмешательства невозможно добиться излечения пациента, и в большинстве случаев требуется торакотомическое дренирование, реже применяется торакоскопия и декортикация.

ОБОСТРЕНИЕ ХБ/ХОБЛ

Классическими признаками, характеризующими обострение ХБ/ХОБЛ, являются: появление или усиление

одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гноистости мокроты [24]. Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них – как II тип, одного – как III тип обострения заболевания. Очевидно, назначение антибактериальных препаратов оправданно у пациентов с I типом обострения ХБ/ХОБЛ, так как в данном случае наиболее вероятна инфекционная природа обострения. Кроме того, показаниями к назначению антимикробной терапии является II тип обострения ХБ/ХОБЛ (при наличии гнойной мокроты), а также тяжелое обострение заболевания, требующее госпитализации.

В настоящее время весьма перспективным является внедрение в клиническую практику (в том числе на амбулаторном этапе) определения концентрации в крови биологических маркеров воспалительного ответа [25]. Например, повышение уровня С-реактивного белка более 30 мг/л при обострении ХБ/ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции и требует назначения антибиотика. При выборе антибактериального препарата следует руководствоваться подходом, основанным на рубрикации пациентов, переносящих инфекционное обострение заболевания, на группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антимикробной терапии (табл. 2) [26]. Так, следует выделять больных с наличием факторов риска выявления микроорганизмов, обладающих механизмами резистентности³ и без таковых, кроме того, отдельную группу составляют пациенты с крайне тяжелым течением заболевания (ОФВ₁ < 30%), имеющие факторы риска синегнойной инфекции.

Антибиотиками выбора у пациентов без факторов риска являются амоксициллин, «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефиксим (табл. 6).

Повышение уровня С-реактивного белка более 30 мг/л при обострении ХБ/ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции и требует назначения антибиотика

У больных с обострением ХБ/ХОБЛ при наличии факторов риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ≥ 2 в год), а также у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ менее 50% от должного) рекомендуется применение «ингибиторозащищенных» аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат) или «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) [26]. Данный подход основывается на результатах ряда исследований, показавших перспективность применения амоксициллина/клавуланата и «респираторных» фторхинолонов, по сравнению с макролидами по влиянию как на время регресса симптомов обострения ХБ/ХОБЛ, так и на продолжительность безрецидивного периода.

³ Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год)

Таким образом, «защищенные» аминопенициллины на сегодняшний день занимают существенное место в режимах антибиотикотерапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей и являются одними из наиболее широко применяемых антимикробных препаратов как в амбулаторной практике, так и в стационаре. В целом

ряде клинических ситуаций при ИНДП, включая пожилой возраст, сопутствующие заболевания и пр., их применение является приоритетным.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization. Geneva, Switzerland.
- Зайцев А.А., Клочков О.И., Синопальников А.И. Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара (фармакоэкономический анализ). *Клиницист*, 2007, 4: 22-28. /Zaitsev AA, Klochkov OI, Sinopalnikov AI. Treatment of community-acquired pneumonia in military personnel in hospital environment (pharmacoeconomic analysis). *Klinitsist*, 2007, 4: 22-28
- Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. Treatment cost of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther*, 1999, 21: 576-591.
- Anzueto A. Acute exacerbation of chronic bronchitis. *J Crit Illness*, 1999, 14(Suppl): S27-S33.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: S27-72.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у взрослых. Проект, 2018. Доступно на: [http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2775/Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults](http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2775/Clinical%20guidelines%20for%20the%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20community-acquired%20pneumonia%20in%20adults). Project, 2018. Available at: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2775>.
- Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И., Крюков Е.В., Харитонов М.Ю., Чернов С.А., Макаревич А.М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. *Военно-медицинский журнал*, 2016, 337(3): 4-14. /Ovchinnikov YuV, Zaitsev AA, Sinopalnikov AI, Kryukov EV, Kharitonov MYu, Chernov SA, Makarevich AM. Community-acquired pneumonia in military personnel: strategies for management and antimicrobial therapy. *Voенно-Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, 337 (3): 4-14.
- Кучмин А.Н., Акимкин В.Г., Синопальников А.И., Зайцев А.А., Жоголев С.Д., Черкашин Д.В. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ. Методические указания. Москва, 2010. /Kuchmin AN, Akimkin VG, Sinopalnikov AI, Zaitsev AA, Zhogolev SD, Cherkashin DV. Diagnosis, treatment and prevention of community-acquired pneumonia in the military personnel of the Ministry of Defense of the Russian Federation. Methodical instructions. Moscow, 2010.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека*, 2006, 16: 11. /Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Clinical efficacy and safety of step-down monotherapy with azithromycin in patients with community-acquired pneumonia in the hospital environment. *Pharmateca*, 2006, 16: 11.
- Отчет по проекту ЦЕРБЕРУС. Смоленск: НИИАХ, 2014. /Report on the CERBERUS project. Smolensk: NIIAH, 2014
- Biedenbach D, Badal R, Huang M, et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infect Dis Ther*, 2016, 5(3): 405.
- Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(2): 408-12.
- Зайцев А.А., Чуднова Е.В., Клочков О.И. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в военных лечебно-профилактических учреждениях. *Военно-медицинский журнал*, 2007, 328(8): 29-35. /Zaitsev AA, Chudnova EV, Klochkov OI. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in the military medical institutions. *Voенно-Meditsinskiy Zhurnal*, 2007, 328 (8): 29-35.
- Рачина С.А., Зайцев А.А. Фармакоэпидемиологические исследования антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Руководство для врачей «Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение». М., 2008: 254-271. /Rachina SA, Zaitsev AA. Pharmaco-epidemiological studies of antibacterial drugs for community-acquired respiratory infections. A guide for practitioners "Community-acquired respiratory tract infections: diagnosis and treatment." M., 2008: 254-271.
- Зайцев А.А., Колобанова Е.В., Синопальников А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: место «защищенных» аминопенициллинов. *Лечащий врач*, 2008, 5: 75-79. /Zaitsev AA, Kolobanova EV, Sinopalnikov AI. Community-acquired respiratory tract infections: a role of inhibitor-protected aminopenicillins. *Lechashchiy Vrach*, 2008, 5: 75-79.
- Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 1940, 373: 837.
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ренессанса бета-лактамов. *РМЖ*, 2007, 15: 24. /Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. Inhibitor-protected aminopenicillins: the Renaissance era of beta-lactams. *RMJ*, 2007, 15:24
- Neu HC, Wilson, APR. Gruneberg RN. Amoxycillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J Chemother*, 1993, 5: 67-93.
- Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R. Et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58(3): 298-302.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2008, 10(1): 50-59. /Sinopalnikov, AI, Zaitsev AA. Compliance of patients with respiratory tract infections. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2008, 10 (1): 50-59.
- Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(H1N1/09): практические рекомендации. *Военно-медицинский журнал*, 2016, 337(3): 39-46. /Zaitsev AA, Schegolev AV. Diagnosis and treatment of severe influenza A (H1N1/09) virus-induced lung injury: practical guidelines. *Voенно-Meditsinskiy Zhurnal*, 2016, 337 (3): 39-46.
- Теницкий А.Ф., Скипин М.В., Зайцев А.А. Внебольничная пневмония у лиц с повышенным риском возникновения заболевания. *Военно-медицинский журнал*, 2004, 6: 61. /Tenitsky AF, Skipin MV, Zaitsev AA. Community-acquired pneumonia in individuals with an increased risk of disease. *Voенно-Meditsinskiy Zhurnal*, 2004, 6: 61.
- Зайцев А.А., Миронов М.Б., Макаревич А.В., Синопальников А.И. Абсцесс легкого. *Лечащий врач*, 2008, 8: 14-18. /Zaitsev AA, Mironov MB, Makarevich AV, Sinopalnikov AI. Lung abscess. *Lechashchiy Vrach*, 2008, 8: 14-18.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 1987, 106: 196-204.
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*, 2014, 16(11): 36-41. /Zaitsev AA, Ovchinnikov YuV, Kondratieva TV. Biological inflammatory markers in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*, 2014, 16 (11): 36-41.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*, 2009, 10: 45-49. /Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Modern views of the pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchiy Vrach*, 2009, 10: 45-49.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Зайцев Андрей Алексеевич – д.м.н., профессор, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва