

Антибактериальная терапия: вопросы, которые ставит COVID-19, и реальная клиническая практика

А.А. Визель[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

И.Ю. Визель, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Пандемия COVID-19 в разные периоды сопровождалась назначением различных лекарственных средств. Назначение антибактериальных препаратов расценивалось по-разному, и даже термин «пневмония» был предметом обсуждения. Частота применения антибиотиков в период пандемии широко варьировала в разных странах с общей тенденцией к избыточному назначению. По мнению большинства исследований, в ранний период этой вирусной инфекции показаний к антибактериальной терапии не было, тогда как позднее, при присоединении бактериального процесса, важен рациональный выбор препарата с учетом потенциальной резистентности возбудителя, включая выработку β-лактамаз. В актуальной версии методических рекомендаций по COVID-19 тема бактериальных инфекций тщательно обработана. Четко прописано, что антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции. С одной стороны, отмечено, что большинство пациентов с COVID-19 не нуждаются в антибактериальной терапии, а с другой – для пациентов с признаками бактериальной инфекции, не нуждающихся в госпитализации, препаратом выбора является амоксициллин или амоксициллин + клавулановая кислота, при этом данная комбинация одобрена и для госпитализированных пациентов. Анализ литературы показал, что амоксициллин/клавуланат остается высокоэффективным антибиотиком для стартовой терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. В условиях импортозамещения создание эффективных, безопасных и доступных по цене отечественных дженериков, имеющих терапевтическую эквивалентность с оригинальными препаратами, является существенным достижением российской фармацевтической науки и индустрии. В данном обзоре дается оценка эффективности и безопасности применения антибиотиков в период пандемии, а также места амоксициллина/клавуланата в современной клинической практике.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, пандемия, амоксициллин/клавуланат, диспергируемые формы, внебольничные инфекции дыхательных путей

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю. Антибактериальная терапия: вопросы, которые ставит COVID-19, и реальная клиническая практика. *Медицинский совет*. 2023;17(4):43–49. <https://doi.org/10.21518/ms2023-041>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antibacterial therapy: questions posed by COVID-19 and real clinical practice

Alexander A. Vazel[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vazel, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic was accompanied at different times by the prescription of various drugs. The prescription of antibacterial drugs was regarded differently, and even the term “pneumonia” was the subject of discussion. The frequency of antibiotic use during the pandemic varied widely across countries, with a general trend towards overprescribing. According to most studies, in the early period of this viral infection, there were no indications for antibiotic therapy, while later, when a bacterial process is attached, a rational choice of the drug is important, taking into account the potential resistance of the pathogen, including the production of beta-lactamase. In the current version of the guidelines on COVID-19, the topic of bacterial infections has been carefully worked out. It is clearly stated that antibiotic therapy is prescribed only if there are convincing signs of a bacterial infection. On the one hand, it was noted that most patients with COVID-19 do not need antibiotic therapy, and on the other hand, for patients who do not need hospitalization with signs of a bacterial infection, amoxicillin and amoxicillin/clavulanate are the drugs of choice. The latter combination is also approved for hospitalized patients. Literature analysis has shown that amoxicillin/clavulanate remains a highly effective antibiotic for the initial treatment of community-acquired respiratory tract infections. In the conditions of import substitution, the creation of effective and safe, affordable domestic generics that have therapeutic equivalence with original drugs is a significant achievement of the Russian pharmaceutical science and industry. This review assesses the efficacy and safety of antibiotic use during a pandemic, as well as the place of amoxicillin/clavulanate in modern clinical practice.

Keywords: antibiotic therapy, pandemic, amoxicillin/clavulanate, dispersible forms, community-acquired respiratory tract infections

For citation: Vazel A.A., Vazel I.Yu. Antibacterial therapy: questions posed by COVID-19 and real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-041>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные инфекции нижних дыхательных путей и в частности внебольничная пневмония (ВП) являются проблемой, актуальность которой остается высокой, не снижается со временем и приобретает все новые аспекты для обсуждения и дискуссий. В настоящее время существуют важные причины для обращения к теме пневмонии – это утверждение Минздравом России последней версии клинических рекомендаций по ВП [1] и наличие временных методических рекомендаций по COVID-19 [2], которые обсуждают вопросы как диагностики, так и рациональной антибиотикотерапии. Работа врачей разных специальностей с пациентами с COVID-19 показала, что медицинские работники переоценивают значимость применения антибиотиков при выявлении изменений на компьютерной томографии, которые рентгенолог описывал как инфильтрацию или консолидацию. Справедливости ради отметим, что ранние версии временных методических рекомендаций по COVID-19 отражали традиционный подход к лечению вирусной инфекции, которая была направлена на предупреждение присоединения бактериального поражения. Это была экстраполяция опыта лечения гриппа на новую коронавирусную инфекцию. Было реальное опасение того, что если не успеть применить антибиотик на упреждение, то возникнет угроза для жизни пациента. Интересен факт того периода, выявленный педиатрами: детям антибиотики назначали реже, чем взрослым. Частота их назначений увеличивалась в 1,45 раза на каждые 10 лет возраста [3]. Однако после обретения первичного не слишком удачного опыта концепция рекомендаций изменилась. Развитие процесса, именуемого чаще всего вирусной пневмонией, стали называть вирусной интерстициопатией с синдромом гиперкоагуляции. Это требовало нового подхода, в котором применение антибиотиков смещалось на поздние сроки заболевания при условии подтвержденного присоединения бактериальной инфекции (гнойность мокроты, лейкоцитоз, высокие значения С-реактивного белка, пресепсина и прокальцитонина) [4]. Сложность и неоднозначность трактовки лучевой картины привела и к искажениям эпидемиологической картины в зависимости от того, как шифровали каждый случай и какая доля из них приходилась на пневмонию. Страх перед бактериальным осложнением приводил к тому, что частота назначения антибиотиков не снижалась. Проведенное в первые 5 мес. пандемии исследование 395 пациентов показало неэффективность раннего назначения фторхинолонов при COVID-19: среди умерших левофлоксацин получали 45,8%, а среди выздоровевших – только 8,1%. Более того, рано получавшие антибиотики имели худший прогноз [5]. Распространенность использования антибиотиков среди пациентов с подозрением на пневмонию и с подтвержденным диагнозом COVID-19, поступивших в медицинские учреждения Сьерра-Леоне, была высокой и не соответствовала национальным рекомендациям и рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ведению пациентов. Пациентам с подозрением на COVID-19 в 61% случаев были

назначены антибиотики, включая амоксициллина клавулат (амоксициллин + клавулановая кислота – АКК) [6].

В отличие от многих стран, в Сингапуре только 6,2% пациентов получали антибиотики в первые 7 дней от начала симптомов COVID-19, чаще всего АКК – 51%. Назначение было обоснованным в 60,8% случаев. Исследователи отметили, что в двух центрах Сингапура, несмотря на низкую распространенность использования антибиотиков среди пациентов с подтвержденным диагнозом и подозрением на COVID-19, была значительной доля ненадлежащего использования антибиотиков, когда бактериальные инфекции были маловероятными [7].

Британские исследователи, проанализировавшие данные 2 млн жителей северо-запада Лондона, описали парадоксальную картину в первые месяцы пандемии. Несмотря на общее сокращение объема назначений АКК – антибиотика широкого спектра действия – количество назначений пациентам в возрасте 50 лет и старше с февраля по апрель 2020 г. увеличилось на 70,1%. В течение 14 дней после положительного теста на SARS-CoV-2 в 34,9% случаев назначали амоксициллин и в 27,4% – доксициклин [8].

В актуальной версии методических рекомендаций по COVID-19 тема бактериальных инфекций тщательно проработана в отношении возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, усилением микробиологического мониторинга циркулирующих штаммов актуальных возбудителей инфекций, в том числе *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.* (MRSA, MRSE – метициллин-резистентный золотистый стафилококк *S. aureus* и *S. epidermidis*) с определением резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Четко прописано, что антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции: повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз выше $12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышения числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%. С одной стороны, отмечено, что большинство пациентов с COVID-19 не нуждаются в антибактериальной терапии, а с другой – для пациентов, не нуждающихся в госпитализации с признаками бактериальной инфекции, препаратами выбора являются амоксициллин и АКК. Последняя комбинация одобрена и для госпитализированных пациентов [2]. Такой подход полностью совпадает с федеральными клиническими рекомендациями по ВП [1]. Важным аспектом эмпирического назначения антибиотиков пациентам с COVID-19 являются данные о характере бактериальной флоры. Как показала группа отечественных ученых, наиболее частым этиологическим агентом ВП бактериальной природы являлись плазмокоагулирующие стафилококки (*S. aureus*), которые были обнаружены у 30 (9,9%) пациентов. Только у двух пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 был изолирован *S. pneumoniae*. Из представителей семейства Enterobacteriaceae наиболее часто обнаруживали *Escherichia coli* и *K. pneumoniae*, от пациентов с лабораторно

подтвержденным COVID-19 ($p < 0,05$) – преимущественно *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [9]. К сожалению, согласно результатам проведенного в Смоленске анкетирования, было выявлено, что большинству профильных специалистов данные по локальной эпидемиологии антимикробной резистентности на регулярной основе были доступны менее чем в 30% случаев [10].

Проблема нерационального применения антибиотиков и их назначения при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ) отмечалась и до пандемии COVID-19. В США было проанализировано более 64 млн назначений антибиотиков, и среди них 10 млн были при ОРЗ. В этой работе было отмечено, что чернокожие пациенты с ОРЗ чаще получали антибактериальную терапию, а вероятность назначения антибиотика увеличивалась, если у врача и пациента совпадал цвет кожи [11]. Чрезмерное использование противомикробных препаратов способствует развитию устойчивости к антибиотикам. Эта тема была тщательно проработана сотрудниками Колледжа американских врачей в отношении разных нозологий. Они рекомендовали назначать антибиотики при ВП минимум на 5 дней. Продление терапии после 5-дневного курса антибиотикотерапии должно основываться на проверенных критериях клинической стабильности, которые включают в себя разрешение отклонений от нормы основных показателей жизнедеятельности, способность принимать пищу и нормальное мышление [12]. Для оптимизации назначения антибиотиков были разработаны электронные алгоритмы оценки адекватности назначения, выбора антибиотика и продолжительности лечения, которые продемонстрировали 100% чувствительности и 95,3% специфичности для выявления неадекватного антибактериального лечения [13]. В ретроспективном обсервационном исследовании назначения антибиотиков в соответствии с национальными стандартами в трех больницах Китая при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), остром бронхите и ВП был отмечен рост частоты правильного назначения препаратов за исключением взрослых пациентов с ОРВИ [14].

АМОКСИЦИЛЛИНА КЛАВУЛАНАТ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Учитывая перечисленные факты и положения клинических и методических рекомендаций, мы остановились на анализе данных именно по ингибиторозащищенному аминопенициллину – АКК, чувствительность к которому патогенов, вызывающих ВП, в России составляет 96,7% [1]. Как отмечал академик А.Г. Чучалин и др., широкий спектр действия, включая большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, с минимальным риском резистентности в сочетании с достижением высоких концентраций в крови и мокроте, низкой токсичностью и возможностью проведения ступенчатой терапии позволяет использовать АКК в качестве препарата выбора для эмпирической терапии инфекций нижних дыхательных путей [15].

Данные последних лет мы предварим коротким историческим экскурсом. Эру антибиотикотерапии открыл пенициллин в 1942 г., за что его создатели были удостоены Нобелевской премии. Но уже в 1967 г. было отмечено снижение чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину. Резистентность к нему нарастала по мере расширения применения. Появление штаммов других микроорганизмов, способных продуцировать β-лактамазы, привели к тому, что значимость β-лактамных антибиотиков стала снижаться. Амоксициллин (amoxicillin) был создан в 1972 г. учеными компании Beecham Research Laboratories, а в 1978 г. была создана комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты (клавуланата калия). В России препарат появился в 1998 г. Преимущества перед ампициллином по фармакокинетике и фармакодинамике и возможность перорального назначения, в отличие от существовавших на тот момент цефалоспоринов, определили выбор компонентов для создания этого комбинированного препарата [15]. Как показали последующие исследования, АКК превосходил макролиды по уровню эрадикации возбудителя в случаях, вызванных *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, а по уровню эрадикации *Moraxella catarrhalis* препараты были сопоставимы [16]. Лекарственная форма совершенствовалась по мере накопления опыта применения, и доля клавулановой кислоты была снижена от соотношения 250 + 125 мг до 875 + 125 мг.

В 2013 г. немецкие исследователи отмечали высокую эффективность АКК при бактериальных обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), проявляющуюся существенным увеличением времени до следующего обострения [17]. Исследователи из Нидерландов показали эффективность и безопасность ингаляционной формы АКК у пациентов с бактериальными обострениями ХОБЛ [18]. Отечественные авторы, опубликовавшие аналитический обзор по применению АКК при инфекциях нижних дыхательных путей, отмечали также, что высокий профиль безопасности, возможность применения у беременных женщин являются его неоспоримыми преимуществами, и в ближайшей перспективе защищенные пенициллины, вероятнее всего, останутся препаратами первой линии у большинства пациентов с респираторной инфекцией [19].

Результаты исследования, проведенного в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко, показали, что при лечении пневмонии у пациентов старше 60 лет клиническая эффективность АКК составила 94%, а цефалоспоринов III поколения – 83,7%. Авторы рекомендовали АКК в качестве препарата для стартовой терапии ВП у госпитализированных пациентов старших возрастных групп [20]. Отечественные авторы отмечали, что широкое применение цефалоспоринов III генерации должно быть ограничено в связи с высоким риском развития *Clostridioides difficile* (ранее – *Clostridium difficile*) ассоциированной диареи [21].

Эффективность и безопасность АКК подтверждается исследованиями, проведенными в различных странах. Так, в 2015 г. в Кот-д'Ивуаре самым назначаемым антибиотиком при ВП был АКК (42,3% случаев), однако в 80,64% он

был назначен в сочетании с нетилмицином, и авторы констатировали, что уровень соответствия национальным рекомендациям был низким – 3,6% [22]. В 2017 г. в Дании отмечалась высокая частота назначения АКК. При обострениях ХОБЛ АКК применяли в 86% случаев и у каждого 7-го пациента с пневмонией. Вероятность назначения антибиотика увеличивалась с возрастом пациентов [23]. В том же году во Франции при анализе 387 назначений АКК из 32 больниц обоснованное назначение АКК было констатировано в 75% случаев ВП. Был отмечен факт, что старшие врачи назначали препарат на меньшие сроки, тогда как средняя продолжительность лечения у взрослых составила 11,1 дня [24]. По данным на 2022 г. в Кении АКК был наиболее часто назначаемым препаратом в Национальной больнице Кении (17%), тогда как в других госпиталях доминировал цефтриаксон. В этой стране только в 27% случаев проводилось выделение микробных культур. Авторы в заключение отметили необходимость в разработке программ рационального использования противомикробных препаратов, адаптированных к условиям региона [25].

В 2018 г. в Испании было показано, что в условиях оказания первой медицинской помощи для лечения ВП чаще всего назначали АКК (30,7%), редко применяли комбинированную терапию и прогностические шкалы [26]. В публикации 2022 г. отмечено, что оральная форма АКК входит в перечень из трех препаратов для стартовой терапии ВП нетяжелого течения в Испании – амоксициллин, АКК и цефдиторен [27]. Также в Испании была показана эффективность и безопасность дезэскалационной терапии пневмококковой ВП при ее снижении до пенициллина, амоксициллина или АКК в течение первых 72 ч после поступления. Она не ассоциировалась с более высоким риском смертности, но было обнаружено, что она является защитным фактором в отношении продолжительности пребывания в стационаре [28]. Отечественное одномоментное многоцентровое исследование использования antimicrobных препаратов в российских стационарах (GLOBAL-PPS 2017) показало, что частота применения АКК при ВП достигает 40% [21].

Во Франции было проведено проспективное одностороннее открытое нерандомизированное перекрестное фармакокинетическое исследование у взрослых субъектов с ожирением. Первую дозу АКК вводили внутривенно, а вторую – перорально. Было показано, что большая часть пациентов с ожирением достигает фармакодинамического целевого значения концентрации АКК и клинического эффекта [29].

Высокая эффективность и безопасность АКК вела к созданию серии дженерических лекарственных форм. По данным сравнительных исследований, отечественный воспроизведенный АКК по основным оцениваемым показателям по окончании лечения (выраженность клинической симптоматики, сроки нормализации температуры и клинического выздоровления) был столь же эффективен и безопасен, как зарубежный аналог, но был дешевле, что создавало экономическую выгоду [30]. Так, выпускается российский препарат Амоксициллин + Клавулановая

кислота ЭКСПРЕСС (АО «Фармстандарт») в форме диспергируемых таблеток в 4 дозировках, в том числе детских: 125 + 31,25, 250 + 62,5, 500 + 125 и 875 + 125 мг. Антибиотики в лекарственной форме диспергируемых таблеток обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными лекарственными формами и, как следствие, демонстрируют инъекционную эффективность, т. е. сопоставимую с парентеральными лекарственными формами антибиотиков [31]. Диспергируемые формы АКК реже вызывают нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с аналогичным препаратом в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Они удобны тем, что имеют два способа приема: таблетку можно проглотить, запив водой, а также можно принять в виде суспензии при диспергировании в воде, что особенно важно для пациентов с дисфагией, а также детей и пожилых, которым трудно глотать целиком крупные таблетки. Применение диспергируемых таблеток в педиатрии способствует снижению риска ошибок дозирования по сравнению с жидкими пероральными лекарственными формами [32]. Принимая во внимание все особенности различных форм выпуска пероральных антибиотиков, при их назначении внутрь ВОЗ рекомендует использовать диспергируемые таблетки¹.

СИТУАЦИИ, СВЯЗАННЫЕ СО ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Применение АКК проводилось по различным показаниям. Если при ВП его применение сопровождалось высокой эффективностью, то при нозокомиальной пневмонии она была несколько ниже. Так, французские анестезиологи отметили резистентность 40% штаммов Enterobacteriaceae к АКК, высеянных от пациентов с ранней вентилятор-ассоциированной пневмонией. Интересен факт, что при этом не удалось показать значимость влияния этой резистентности на клинические исходы. Одним из факторов устойчивости к АКК были предшествующие назначения этого препарата, в том числе для хирургической антибиотикопрофилактики [33].

Японские исследователи использовали ингибиторозащищенные аминопеницилины для предупреждения развития пневмонии после бронхоскопии у курящих пациентов в возрасте старше 70 лет с раком легких. Сульбактам/ампициллин вводили внутривенно за 1 ч до бронхоскопии, после чего в течение 3 дней перорально пациенты получали АКК. В отличие от контрольной группы, постбронхоскопическая пневмония не возникла ни у одного из этих пациентов, получавших АКК [34]. В 6-летнем проспективном исследовании среди 6303 госпитализированных пациентов у 843 (13,4%) были обнаружены Enterobacteriaceae, вырабатывающие β-лактамазу. Наличие этих возбудителей было независимым фактором, ассоциированным с повышением вероятности летального исхода, а применение АКК в течение 2 дней было фактором снижения летальности [35].

¹ ВОЗ. Пневмония у детей. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.

РОСТ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Во всем мире озабоченность общественного здравоохранения вызывает рост устойчивости к противомикробным препаратам среди клинически важных бактерий, включая респираторные патогены. В Малайзии у *S. pneumoniae* наблюдались высокие показатели нечувствительности к пенициллину G (38%), АКК (48%), имипенему (60%) и меропенему (56%). В то же время *H. influenzae* оставалась высокочувствительной к большинству β-лактамов, за исключением ампициллина. В целом β-лактамы антибиотиков, за исключением пенициллинов, оставались в значительной степени эффективными против возбудителей, высеянных от пациентов с ОРВИ в этом регионе [36]. Грамотрицательные бактерии являются частыми возбудителями легочной инфекции у пациентов пожилого возраста. Антибиотики следует назначать обоснованно по результатам теста на чувствительность к лекарственным средствам. По данным китайских исследователей, у пожилых пациентов с легочной инфекцией и сопутствующими заболеваниями частота лекарственной устойчивости *K. pneumoniae* к АКК составила 59,72% для АКК, 52,78% – для ампициллина натрия + сульбактама натрия и 51,39% – для цефазолина натрия. Факторами риска легочной бактериальной инфекции были пожилой возраст, хронические заболевания легких в анамнезе, постоянный катетер и продолжительность пребывания в стационаре [37]. В Эфиопии было проведено исследование бактериальных изолятов, их чувствительности к противомикробным препаратам и факторов, связанных с ВП среди взрослых пациентов. Наиболее часто встречались *K. pneumoniae* (31,0%), *S. pneumoniae* (26,2%) и *S. aureus* (20,6%). Наиболее проблемным патогеном была *K. pneumoniae*, которая была резистентна к АКК в 94,9%, к ко-тримоксазолу – в 92,3%, к тетрациклину – в 87,2%, доксициклину – в 87,2%. Высокочувствительная флора имел связь со старением, пневмонией в анамнезе, злоупотреблением алкоголем и проживанием в условиях перенаселенности. Авторы указали на необходимость регулярного микробиологического исследования мокроты и оценки чувствительности к антибиотикам, а в условиях роста резистентности увеличивается значимость вакцинации [38].

Во Франции было проведено ретроспективное обсервационное моноцентровое когортное исследование

пациентов с тяжелой травмой, которым требовалась искусственная вентиляция легких в течение более 48 ч и у которых развился первый эпизод микробиологически подтвержденной пневмонии, развившийся в течение первых 10 дней после поступления. Резистентность к АКК составила 22,7% (84 случая пневмонии). Она также была связана с предшествующей антимикробной терапией в течение 48 ч и возрастом старше 30 лет [39].

Для преодоления резистентности энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), в США было предложено сочетать АКК с цефтибутеном или цефподоксимом при выделении *E. coli* и *K. pneumoniae*, содержащих различные БЛРС СТХ-М- и SHV-типа. Было показано, что применение субингибирующих концентраций АКК с цефтибутеном оказывала бактерицидное и синергическое действие независимо от типа БЛРС и минимальной ингибирующей концентрации цефалоспорины. Комбинация с цефподоксимом также оказывала бактерицидное и синергическое действие на все эти штаммы, кроме одного [40]. Высказанные опасения пока не относятся к внебольничным инфекциям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКК в рекомендованной дозе 875 + 125 мг остается высокоэффективным антибиотиком для стартовой терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Пандемия COVID-19 и частое применение АКК без показаний при ОРЗ ведет к росту резистентности ко многим антибиотикам. Важно понимать, что выбор препарата в условиях отделений интенсивной терапии требует микробиологического контроля значимой микрофлоры и ее резистентности для назначения оптимального лечения. В этой ситуации АКК может быть скорее препаратом для периоперационной профилактики, чем для лечения постоперационных инфекций. В условиях импортозамещения создание эффективных, безопасных и доступных по цене отечественных дженериков, имеющих терапевтическую эквивалентность с оригинальными препаратами, является существенным достижением российской фармацевтической науки и индустрии.



Поступила / Received 20.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2023

Принята в печать / Accepted 15.02.2023

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):295–355. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>.
2. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):295–355. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>.
3. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). М.; 2022. 245 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
4. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 15 (02/22/2022)*. Moscow; 2022. 245 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
5. Зайцева О.В., Зайцева С.В., Симоновская Х.Ю., Локишина Э.Э., Куликова Е.В., Шолохова Н.А. и др. COVID-19 и бактериальные пневмонии у детей в эпоху пандемии. *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология*. 2021;(1):68–75. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2021/magazine/SP74_NEO_demo.pdf.
6. Zaitseva O.V., Zaitseva S.V., Simonovskaya Kh.Yu., Lokshina E.E., Kulikova E.V., Sholokhova N.A. et al. COVID-19 and bacterial pneumonia in children during the pandemic era. *StatusPraesens. Pediatrics and Neonatology*. 2021;(1):68–75. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2021/magazine/SP74_NEO_demo.pdf.
7. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020;(6):74–79. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.41.94.014>.

- Zaytsev A.A., Chernov S.A., Kryukov E.V., Golukhova E.Z., Rybka M.M. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschi Vrach*. 2020;(6):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.41.94.014>.
5. Визель А.А., Абдулганиева Д.И., Баялиева А.Д., Ванюшин А.А., Салахова И.Н., Вафина А.Р. и др. Анализ ведения больных с новой инфекцией COVID-19: опыт первых 5 мес. *Практическая пульмонология*. 2020;(3):61–72. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2020_49.pdf.
 6. Vizel A.A., Abdulganieva D.I., Bayaliev A.D., Vanyushin A.A., Salakhova I.N., Vafina A.R. Analysis of the management of patients with new COVID-19 infection: the experience of the first 5 months. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2020;(3):61–72. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2020_49.pdf.
 7. Kamara I.F., Kumar A.M.V., Maruta A., Fofanah B.D., Njuguna C.K., Shongwe S. et al. Antibiotic Use in Suspected and Confirmed COVID-19 Patients Admitted to Health Facilities in Sierra Leone in 2020–2021: Practice Does Not Follow Policy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4005. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074005>.
 8. Tan S.H., Ng T.M., Tay H.L., Yap M.Y., Heng S.T., Loo A.Y.X. et al. A point prevalence survey to assess antibiotic prescribing in patients hospitalized with confirmed and suspected coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:45–47. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.025>.
 9. Zhu N., Aylin P., Rawson T., Gilchrist M., Majeed A., Holmes A. Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(5):762–768. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.007>.
 10. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В. и др. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНСО*. 2021;(7):67–75. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75>.
 11. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V. et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia during the Epidemic Spread of COVID-19 and Healthcare-Associated Pneumonia Risk Assessment. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;(7):67–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75>.
 12. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Козлов Р.С. Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022; 24(1):31–38. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.1.31-38>.
 13. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Kozlov R.S. Practice of local antibiotic resistance monitoring at hospitals in various regions of the Russian Federation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(1):31–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.1.31-38>.
 14. Shaver A.L., Jacobs D.M., LaMonte M.J., Noyes K. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in the United States outpatient setting. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0980-1>.
 15. Lee R.A., Centor R.M., Humphrey L.L., Jokela J.A., Andrews R., Qaseem A. et al. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174(6):822–827. <https://doi.org/10.7326/M20-7355>.
 16. Lautenbach E., Hamilton K.W., Grundmeier R., Neuhauser M.M., Hicks L.A., Jaskowiak-Barr A. et al. Development of an Electronic Algorithm to Target Outpatient Antimicrobial Stewardship Efforts for Acute Bronchitis and Pharyngitis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac273. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac273>.
 17. Hu L., Fu M., Wushouer H., Ni B., Li H., Guan X., Shi L. The Impact of Sanming Healthcare Reform on Antibiotic Appropriate Use in County Hospitals in China. *Front Public Health*. 2022;10:936719. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.936719>.
 18. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Место амоксициллина/клавуланата при инфекциях нижних дыхательных путей. *РМЖ*. 2010;18(6):342–346. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/boleznii_dykhatelnykh_putey/Mesto_amoksicillinaklavulanata_pri_infekciyah_nighnih_dyhatelnykh_putey.
 19. Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Place of amoxicillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. *RMJ*. 2010;18(6):342–346. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/boleznii_dykhatelnykh_putey/Mesto_amoksicillinaklavulanata_pri_infekciyah_nighnih_dyhatelnykh_putey.
 20. Anzueto A., Fisher C.L. Jr, Busman T., Olson C.A. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin/clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther*. 2001;23(1):72–86. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(01\)80031-x](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80031-x).
 21. Steurer J. Positiver Effekt von Amoxicillin/Clavulansäure bei Exazerbation einer leichten/moderaten COPD. *Praxis (Bern 1994)*. 2013;102(5):301–302. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001195>.
 22. Nijdam L.C., Assink M.D., Kuijvenhoven J.C., de Saegher M.E., van der Valk P.D., van der Palen J. et al. Safety and Tolerability of Nebulized Amoxicillin-Clavulanic Acid in Patients with COPD (STONAC 1 and STONAC 2). *COPD*. 2016;13(4):448–454. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1107893>.
 23. Белевский А.С., Зайцев А.А. Защищенные аминопенициллины: 35 лет клинического применения в терапии инфекций нижних дыхательных путей. *Практическая пульмонология*. 2015;(3):43–48. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2015_43.pdf.
 24. Belevsky A.S., Zaitsev A.A. Protected aminopenicillins: 35 years of clinical use in the treatment of lower respiratory tract infections. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(3):43–48. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2015_43.pdf.
 25. Кулагина И.Л., Лиходий В.И., Зайцев А.А. Внебольничная пневмония у пожилых пациентов: эффективность режимов антимикробной терапии. *Военно-медицинский журнал*. 2019;340(3):60–62. <https://doi.org/10.17816/RMMJ72865>.
 26. Kulagina I.L., Likhodiy V.I., Zaitsev A.A. Community-acquired pneumonia in elderly patients: the effectiveness of antimicrobial therapy regimens. *Military Medical Journal*. 2019;340(3):60–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RMMJ72865>.
 27. Рачина С.А., Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Аникиев А.С., Толпыго А.В., Бурасова Е.Г. и др. Одновременное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта GLOBAL-PPS 2017. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(5-6):54–63. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100032>.
 28. Rachina S.A., Belkova Yu.A., Kozlov R.S., Anikeev A.S., Tolpygo A.V., Burasova E.G. et al. Point Prevalence Multicenter Survey of Antimicrobial Utilization in Russian Hospitals: the Results of GLOBAL-PPS 2017. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5-6):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100032>.
 29. Kouakou-Siransy G., Horo K., Effo E., Kamenan A., Nguessan-Irié G., Boko-Kouassi A. et al. Pharmacotherapeutic aspect of antibiotic therapy during acute community-acquired pneumonia in adults at the University Hospital of Cocody (Abidjan). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(11):940–946. <https://doi.org/10.5414/CP202349>.
 30. Aabenhus R., Hansen M.P., Saust L.T., Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPI Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):37. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0037-7>.
 31. Fusier I., Parent de Curzon O., Touratier S., Escaut L., Lafaurie M., Fournier S. et al. Amoxicillin-clavulanic acid prescriptions at the Greater Paris University Hospitals (AP-HP). *Med Mal Infect*. 2017;47(1):42–49. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.09.003>.
 32. Omulo S., Oluka M., Achieng L., Osoro E., Kinuthia R., Guantai A. et al. Point-prevalence survey of antibiotic use at three public referral hospitals in Kenya. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0270048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270048>.
 33. Pérez-Deago B., Alonso-Porcel C., Elvira-Menendez C., Murcia-Olagüenaga A., Martínez-Ibán M. Epidemiología y manejo de la neumonía adquirida en la comunidad durante más de una década. *Semergen*. 2018;44(6):389–394. <https://doi.org/10.1016/j.semger.2018.01.008>.
 34. Cantón R., Barberán J., Linares M., Molero J.M., Rodríguez-González-Moro J.M., Salavert M., González Del Castillo J. Decalogue for the selection of oral antibiotics for lower respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(1):16–29. <https://doi.org/10.37201/req/172.2021>.
 35. Viasus D., Simonetti A.F., Garcia-Vidal C., Niubó J., Carratalà J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):547–553. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw441>.
 36. Mellon G., Hammam K., Burdet C., Duval X., Carette C., El-Helali N. et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin in obese adults receiving co-amoxiclav. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3611–3618. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa368>.
 37. Шахгиреева М.Р., Магомедова Д.Р., Махтиева А.Б., Гацаева Б.А. Сравнительный клинический и фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии внебольничной пневмонии амоксициллин клавуланатом иностранного и российского производителя. *Вестник Медицинского института*. 2019;(2):106–109. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41540039>.
 38. Shakhgireeva M.R., Magomadova D.R., Makhtieva A.B., Gatsaeva B.A. Comparative clinical and pharmaco-economic analysis of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia with amoxicillin clavulanate of a foreign and Russian manufacturer. *Bulletin of the Medical Institute*. 2019;(2):106–109. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41540039>.
 39. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(6):4–5. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2014/spv2014_6/aspecty-effektivnosti-antibiotikov.
 40. Yakovlev S.V., Dovgan E.V. Aspects of the effectiveness of antibiotics. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014;(6):4–5. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2014/spv2014_6/aspecty-effektivnosti-antibiotikov.
 41. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*.

- 2019;64(3-4):81–91. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132>.
- Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(3-4):81–91. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132>.
33. Premachandra A., Mazeraud A., Schimpf C., Tortuyaux R., Legouy C., Daniel M. et al. Is amoxicillin/clavulanic acid the best option to treat early-onset ventilator-acquired pneumonia in brain-injured patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;27:247–249. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.013>.
34. Hayama N., Takiguchi H., Enokida K., Hattori S., Takahashi G., Takeuchi T. et al. Efficacy of Prophylactic Antibiotic Use in Preventing Post-bronchoscopy Pneumonia in Lung Cancer Patients. *Tokai J Exp Clin Med*. 2022;47(2):56–59. Available at: <http://mj-med-u-tokai.com/pdf/470204.pdf>.
35. Razazi K., Mekontso Dessap A., Carteaux G., Jansen C., Decousser J.W., de Prost N., Brun-Buisson C. Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):61. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0283-4>.
36. Ngoi S.T., Muhamad A.N., Teh C.S.J., Chong C.W., Abdul Jabar K., Chai L.C. et al. β -Lactam Resistance in Upper Respiratory Tract Pathogens Isolated from a Tertiary Hospital in Malaysia. *Pathogens*. 2021;10(12):1602. <https://doi.org/10.3390/pathogens10121602>.
37. Duan T. Analysis of Microbiological and Clinical Characteristics of Bacterial Infection in Patients with Pulmonary Infection. *Comput Intell Neurosci*. 2022:5607358. <https://doi.org/10.1155/2022/5607358>.
38. Assefa M., Tigabu A., Belachew T., Tessema B. Bacterial profile, antimicrobial susceptibility patterns, and associated factors of community-acquired pneumonia among adult patients in Gondar, Northwest Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0262956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262956>.
39. Gennequin M., Bachelet D., Eloy P., Moyer J.D., Roquilly A., Gauss T. et al. Empiric antimicrobial therapy for early-onset pneumonia in severe trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(4):2763–2771. <https://doi.org/10.1007/s00068-021-01870-2>.
40. Gupta A., Malik S., Kaminski M., Landman D., Quale J.M. In Vitro and In Vivo Activity of Amoxicillin-Clavulanate Combined with Ceftibuten or Cefpodoxime Against Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2022;28(4):419–424. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0025>.

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Буллерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор Российской академии естествознания, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Буллерова, д. 49; SPIN-код: 6000-3813; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Information about the authors:

Alexander A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru