

УДК 616.24-002.2-085:615.23

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ
ВНЕГОСПИТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Шихнебиев Д.А.***Дагестанский медицинский стоматологический институт, Махачкала, e-mail: dag-msi@mail.ru*

В данном обзоре описаны современные подходы к диагностике и лечению внегоспитальных пневмоний, основанные на анализе современной научной литературы. Отмечается, что выбор стартовой терапии при лечении больных внегоспитальной пневмонией, по-прежнему, вызывает затруднения, связанные с верификацией этиологического фактора, в результате чего антибактериальная терапия при них в большинстве случаев назначается эмпирически (исходя из собственного опыта, эпидемиологической обстановки, клинической и рентгенологической картины болезни). При внебольничной пневмонии антибиотиками выбора на сегодня могут быть бета-лактамы, цефалоспорины, «новые» макролиды и «респираторные» фторхинолоны.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, диагностика и лечение, антимикробная терапия**MODERN APPROACHES TO ANTIMICROBIAL COMMUNITY-ACQUIRED
PNEUMONIA THERAPY (LITERATURE REVIEW)****Shihnebiev D.A.***Dagestan medical stomatological Institute, Makhachkala, e-mail: dag-msi@mail.ru*

This review describes the modern approaches to diagnostics and treatment of community-acquired pneumonia, based on the analysis of modern scientific literature. It is expected that the selection of the starting therapy for the treatment of patients with community-acquired pneumonia, is still difficult, connected with verification of the etiological factors causing antibacterial therapy at them in mostly empirically. (from my own experience, epidemiology, clinical and x-ray picture of the disease). Of community-acquired pneumonia antibiotic of choice for today may be a beta lactams, cephalosporins, «new» macrolides and «respiratory» fluoroquinolone.

Keywords: community-acquired pneumonia diagnosis and treatment, antimicrobial therapy

Проблема рациональной антибиотикотерапии пневмоний относится к числу наиболее актуальных в современной медицине. Несмотря на мощный арсенал антибактериальных средств, повсеместно отмечается рост заболеваемости пневмонией и ухудшение ее исходов [4]. В России пневмонией ежегодно болеет более 2 млн. человек, показатель заболеваемости в среднем составляет 386 на 100 000 населения [19]. Смертность от внебольничных пневмоний составляет 5%, а среди больных, требующих госпитализации, доходит до 21,9%, среди пожилых – 46% [10].

Основой лечения внегоспитальных пневмоний является антимикробная терапия, стратегия которой относится к числу сложных и до конца еще не решенных вопросов современной пульмонологии. Проведение этиотропного лечения у больных пневмонией не встречает сколько-нибудь серьезных затруднений, если удастся идентифицировать возбудитель (возбудители) легочного воспаления и определить антибиотикограмму. Для установления этиологии пневмоний стандартными методами являются бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мокроты и бактериологическое исследование мокроты. Тем не менее, диагностическая ценность этих методов исследования в настоящее время является предметом дискуссий, поскольку

при их проведении возникают следующие проблемы: 1) у 10-30% больных пневмонией может отсутствовать мокрота; 2) в 15-30% случаев больные до сдачи мокроты для исследования уже получили антибиотики. После проведения антимикробной терапии вероятность выявления *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* приближается практически к нулю [4]. Даже в тех случаях, когда у больных с пневмококковой пневмонией, доказанной на основании выделения *Streptococcus pneumoniae* из крови, пневмококк в мокроте обнаруживают лишь в 50% случаев [16]; 3) с полной уверенностью о наличии инфекции можно говорить лишь в том случае, когда в мокроте находят возбудителей, не участвующих в колонизации (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Pneumocystis carinii*); 4) в последние годы существенно возросла доля внегоспитальных пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии, установление природы которых вызывает особые затруднения [2; 3; 13]. Для диагностики этих возбудителей используют иммунологические или молекулярные методы исследования, которые на современном этапе мало доступны в рутинной клинической практике. Что касается других методов диагностики этиологического фактора пневмоний, то следует отметить: серологические тесты имеют скорее не диагностическую,

а эпидемиологическую ценность, а методом ПЦР невозможно определить антибактериальную чувствительность и резистентность, для этого требуются дополнительные методы. Важно также отметить, что методы микроскопического и бактериологического исследования мокроты являются обязательными для больных, находящихся в стационаре, и не обязательными – для больных, получающих лечение в амбулаторных условиях. В результате всех перечисленных выше затруднений, имеющих место при верификации патогенов, в 20-60% случаев этиологический фактор внегоспитальных пневмоний не устанавливается и в большинстве случаев, особенно в амбулаторно-поликлинических условиях, антибактериальная терапия при них назначается эмпирически [21].

Эмпирический выбор антибактериальных препаратов зависит от особенностей современной этиологической структуры пневмоний. Стартовый антимикробный препарат практический врач выбирает исходя из собственного опыта, эпидемиологической обстановки, клинической и рентгенологической картины болезни.

Следует отметить, что микробный спектр пневмоний за последние 25-30 лет существенно расширился, и, похоже, этот процесс продолжится и дальше. Наряду с известными пневмотропными возбудителями появились новые, значительно изменившие и углубившие традиционные представления о легочных воспалениях. В настоящее время среди причин внебольничных пневмоний первое место занимает *Streptococcus pneumoniae* (30-50%), второе место – «атипичные» микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) (8-30%) [6; 21]. В 3-40% случаев определяется сочетание типичных и атипичных возбудителей. К редким возбудителям внебольничных пневмоний (3-5%) относятся *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, другие энтеробактерии. В очень редких случаях пневмонию может вызвать *Pseudomonas aeruginosa*. Роль анаэробных микроорганизмов в генезе внебольничных пневмоний незначительна. Вирусные инфекции могут быть причиной в 5-15% случаев внебольничных пневмоний. Среди них основное значение имеет вирус гриппа (8%), меньшее – вирусы парагриппа, аденовирусы, респираторно-синтициальный вирус.

При внебольничной пневмонии антибиотиками выбора на сегодня могут быть бета-лактамы, цефалоспорины, «новые» макролиды и «респираторные» фторхинолоны.

Необходимо отметить, что при лечении распространенных внебольничных пневмоний до недавнего времени наибольшей популярностью пользовались пенициллины – бензилпенициллин и ампициллин. Несколько позже распространение получили амоксициллин, аугментин (амоксициллин + клавулановая кислота). Важная роль β-лактамов антибиотиков в лечении больных с внегоспитальной пневмонией объясняется в первую очередь их мощным бактерицидным действием в отношении ряда ключевых возбудителей заболевания (в первую очередь *Streptococcus pneumoniae*), а также тем, что они сохраняют высокую клиническую эффективность при внегоспитальной пневмонии, вызванной пенициллинрезистентными пневмококками [12; 20; 22]. К тому же, в России еще не произошло значительного накопления пенициллиноустойчивых штаммов пневмококков. По данным многоцентровых исследований ПеГАС, проведенных в различных регионах России с 1999 по 2005 гг., частота выявления пневмококков, резистентных к пенициллину в нашей стране не превышает 10%, при этом в большинстве случаев выявляются умеренно-резистентные штаммы [7].

Наибольшее значение при терапии внегоспитальных пневмоний у амбулаторных больных имеют аминопенициллины (амоксициллин), в том числе в комбинации с ингибиторами β-лактамаз (амоксициллин/клавуланат и др.) [21]. Преимуществом ингибиторозащищенных аминопенициллинов является активность в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, ряда энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae* и др.), метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы. Бензилпенициллин сохраняет высокую активность в отношении *Streptococcus pneumoniae*, в том числе пенициллинрезистентным пневмококкам, и рекомендуется в первую очередь при подтвержденной пневмококковой этиологии внегоспитальной пневмонии [21]. Основным недостатком всех β-лактамов антибиотиков является отсутствие активности в отношении «атипичных» микроорганизмов.

Высокой активностью в отношении «атипичных» микроорганизмов (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), наряду с действием на *Streptococcus pneumoniae*, обладают макролиды (ровамицин, рокситромицин, азитромицин, кларитромицин

и др.) [1; 9; 11]. Азитромицин и кларитромицин имеют также клинически значимую активность в отношении *Haemophilus influenzae*. Следует отметить, что современные макролиды являются одними из самых безопасных антимикробных препаратов, относительно редко вызывающих побочные эффекты и нежелательные реакции [15; 23; 24]. Сегодня эти препараты справедливо рассматриваются в качестве препаратов выбора в лечении «атипичных» пневмоний, особенно легкого и средне-тяжелого течения [8].

Ключевыми препаратами для лечения госпитализированных больных с внегоспитальной пневмонией являются цефалоспорины II-IV поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефепим), которые характеризуются высокой активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*, в том числе пенициллиноустойчивых пневмококков, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также ряда энтеробактерий [5; 22]. Цефалоспорины I генерации не входят в протоколы лечения внебольничной пневмонии ввиду узкого спектра их действия.

Наиболее распространенные фторхинолоновые антибиотики II поколения (офлоксацин и цiproфлоксацин) обладают незначительной активностью в отношении пневмококка и «атипичных» патогенов (за исключением *Legionella pneumophila*) и поэтому их значение в лечении пневмококковых пневмоний ограничено [14]. Перспективными для лечения пневмоний, вызванных пневмококками (в том числе и пенициллинрезистентными), считаются новые (III-IV поколения) фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, спарфлоксацин, trovафлоксацин, темафлоксацин, грепафлоксацин. Все они зарегистрированы в России. Принципиальным отличием их от предшественников является выраженное действие на пневмококки, включая штаммы, резистентные к пенициллину и другим антибиотикам. Они превосходят цiproфлоксацин и офлоксацин по активности в отношении «атипичных» возбудителей, а многие из них, кроме того, высокоактивны в отношении анаэробов и микобактерий [17; 22]. Однако в связи с побочными эффектами, выявившимися после успешного проведения широких межнациональных, многоцентровых (во многих случаях контролируемых) испытаний, некоторые препараты (темафлоксацин, грепафлоксацин, trovафлоксацин, клинафлоксацин) из этой группы были отозваны фирмами-производителями с фармацевтического рынка или были введены существенные ограничения к их применению.

Аминогликозидные антибиотики в отношении пневмококков не активны, а роль тетрациклинов в лечении пневмококковых пневмоний ограничена распространением приобретенной устойчивости и наличием более эффективных препаратов [9]. Среди тетрациклинов наиболее приемлемым, учитывая фармакокинетические особенности, переносимость и удобство применения, является доксициклин. Он характеризуется хорошей активностью в отношении «атипичных» микроорганизмов. Однако высокая частота выделения тетрациклинорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России не позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для эмпирической терапии внебольничной пневмонии.

Что касается лечения гриппозных и постгриппозных пневмоний, то на первое место выходят противовирусные средства, такие как осельтамавир, занамавир, ингавирин, а антибактериальная терапия уходит на второй план, либо применяется при так называемых поздних пневмониях (2-3-я неделя от начала гриппа).

Завершая краткий обзор об антимикробной терапии пневмоний, следует отметить, что поток информации об антибиотиках содержит сообщения о широком спектре действия каждого препарата, неограниченном показании к его применению и высоком терапевтическом эффекте. Однако следует отметить, что возможности этих препаратов все-таки ограничены. В настоящее время из применяющихся в медицинской практике более 40 антибиотиков нельзя назвать хотя бы одного, у которого антибактериальная активность была бы 100%. К тому же, на протяжении последних лет во всем мире наблюдается стремительный рост резистентности возбудителей пневмонии к применяемым антибактериальным препаратам [18]. Причем соотношение резистентных штаммов значительно варьирует как между странами, так и между регионами одной страны. С течением времени, естественно, этиологическая структура, а значит, и эпидемиология внегоспитальных пневмоний в стране претерпят существенные изменения, что повлечет за собой и пересмотр стратегии антибиотикотерапии легочных воспалений.

Список литературы

1. Воронович Е.Л., Ефименко С.Е., Бовбель И.Э., Мальногин В.Ю. Применение кларитромицина при лечении инфекций органов дыхания у детей // Медицинская панорама. – 2007. – № 14, Т. 82. – С. 61-62.
2. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*: методические рекомендации / под ред. Л.С. Страчунского //

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 1, Т. 2. – С. 88-98.

3. Горбунов С.Г., Горбунова С.Г., Горелов А.В., Демина А.А. и др. Клиническая характеристика пневмоний у детей, обусловленных *Neisseria meningitidis* типа b // Педиатрия. – 2002. – № 4. – С. 30-34.

4. Казанцев В.А. Современные представления о лечении пневмонии // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – Вып. 5. – С. 33-84.

5. Казанцев В.А., Удалцов Б.Б. Пневмония: руководство для врачей. – СПб.: Спец-Лит, 2002. – 118 с.

6. Карапетян Т.А. Внебольничная пневмония сегодня (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. – 2008. – Вып. 1. – С. 3-11.

7. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – № 1, Т. 8. – С. 33-47.

8. Метельский С.М., Бова А.А. Пневмония // Медицинские новости. – 2005. – № 6. – С. 23-35.

9. Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.В., Дворецкий Л.И. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – № 1. – С. 41-49.

10. Новиков Ю.К. Современные подходы к лечению пневмоний // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 5. – С. 251-254.

11. Новиков Ю.К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 7. – С. 537-543.

12. Пневмония / Под ред. А.Г. Чучалина // Клинические рекомендации. Пульмонология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 23-35.

13. Самсыгина Г.А. Пневмония // Рациональная фармакотерапия детских болезней / Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. – М.: Литтерра, 2007. – С. 451-471.

14. Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Сивая О.В. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией: диагностика, оценка

степени тяжести, антибактериальная терапия, профилактика // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – № 4, Т. 3. – С. 355-370.

15. Сторожаков Г.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения внебольничных пневмоний, вызванных атипичными возбудителями / Сторожаков Г.И., Утешев Д.Б. // Лечащий врач. – 2005. – № 8. – С. 26-28.

16. Суворова М.П., Яковлев С.В., Дворецкий Л.И. Проблемы диагностики и антибактериальной терапии госпитальной пневмонии // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – № 9, Т. 46. – С. 40-44.

17. Ушкалова Е.А. Сравнительная характеристика респираторных фторхинолонов, зарегистрированных в России // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 11. – С. 38-45.

18. Ходош Э.М. Внебольничная пневмония: ключи к пониманию тактики ведения и безуспешной антибактериальной терапии // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 1, Т. 30. – С. 50-55.

19. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема современной медицины // *Materia Medica*. – 1995. – № 4. – С. 5-10.

20. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – № 2, Т. 11. – С. 100-142.

21. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. – Вып. 2. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 608 с.

22. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. Диагностика и лечение пневмоний с позиций медицины доказательств // *Consilium medicum*. – 2002. – № 12, Т. 4. – С. 620-644.

23. Contopoulos-Ioannidis D.G., Ioannidis J.P., Chew P., Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2001. – № 48(5). – P. 691-703.

24. Treadway G., Pontani D. Pediatric safety of azithromycin: worldwide experience // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1996. – № 37 (Suppl. C). – P. 143-149.