



¹ Городская
клиническая больница
им. И.В. Давыдовского,
Москва

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Научный центр
экспертизы средств
медицинского
применения

⁴ Институт
биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля
РАН

Некоторые клинико-фармакологические аспекты терапии внебольничной пневмонии

Д.В. Цыганко¹, Н.Г. Бердникова, к.м.н.^{1,2}, Л.М. Красных³, В.А. Меньшов⁴,
С.Н. Политкина³, Ю.А. Антоновский¹

Адрес для переписки: Надежда Георгиевна Бердникова, berdnad@mail.ru

Для цитирования: Цыганко Д.В., Бердникова Н.Г., Красных Л.М. и др. Некоторые клинико-фармакологические аспекты терапии внебольничной пневмонии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 27. С. 28–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-27-28-36

В повседневной практике врач, назначая лечение пациентам с инфекционными заболеваниями, руководствуется клиническими рекомендациями. Однако в них не учитывается ряд факторов, влияющих на выбор антимикробного препарата в каждом конкретном случае. Необходимо принимать во внимание региональные и локальные особенности микробиологического пейзажа, наличие аллергических состояний, возраст, сопутствующие заболевания, а также используемые лекарственные средства. Полипрагмазия и межлекарственное взаимодействие могут стать причиной развития ятрогении, нежелательных побочных реакций и отсутствия клинического эффекта терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия, межлекарственное взаимодействие, левофлоксацин, метаболизм, Р-гликопротеин

Под внебольничной пневмонией (ВП) понимают острое инфекционное заболевание, которое развивается во внебольничных условиях либо в первые 48 часов с момента госпитализации и проявляется поражением нижних дыхательных путей и рентгенологическими признаками свежих очаговых и/или инфильтративных изменений в легких в отсутствие очевидной диагностической альтернативы.

Тяжелая внебольничная пневмония – особая форма заболевания, сопровождающаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или синдромом системного воспалительного ответа, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая интенсивной терапии. Объективная оценка тяжести состояния позволяет выявить риски неблагоприятных исходов, а также свести к минимуму случаи необоснованной госпитализации. Иными словами, такая оценка необходима

для принятия решения о тактике ведения пациента и об оптимальном месте проведения лечения (в домашних условиях, отделении общего профиля, отделении интенсивной терапии).

Распространенная шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), или PSI (Pneumonia Severity Index), предусматривает 20 критериев, на основании которых прогнозируют вероятность летального исхода, формируют рекомендации о выборе места лечения и приоритетных направлениях эмпирической антимикробной терапии (АМТ). Шкала PSI достаточно громоздка и трудоемка, позволяет оценить демографические параметры, наличие сопутствующих заболеваний, физикальные характеристики и спектр биохимических показателей, определение которых весьма затруднительно в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Более простыми и доступными для рутинного использования считаются шкалы CURB-65/CRB-65 (рис. 1). На основании суммы набранных баллов решается вопрос о госпитализации пациента. Между тем шкалы CURB-65/CRB-65 не учиты-



вают показатели, характеризующие дыхательную недостаточность (например, уровень сатурации), коморбидность, социальные факторы, тяжесть состояния пациентов в возрасте до 65 лет с сопутствующими заболеваниями.

Шкала SMART-COP предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности в указанных выше интенсивных методах лечения (табл. 1) [1, 2]. Взаимосвязь тяжести состояния по шкалам CURB-65 и SMART-CO и летальности отражена в табл. 2 и 3 [3].

Независимо от того, какая система используется, в каждом конкретном случае следует учитывать факторы риска, наличие сопутствующих заболеваний, приверженность пациента лечению и медицинские ресурсы, доступные вне стационара [2, 4, 5]. Для решения вопроса о госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) целесообразно исходить из критериев, предложенных экспертами Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America – IDSA) и Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS): наличие одного большого критерия – выраженной дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких, или септического шока с необходимостью введения вазопрессоров либо трех малых критериев – частоты дыхательных движений ≥ 30 в минуту, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$, мультилобарной инфильтрации, нарушения сознания, уремии (остаточный азот мочевины ≥ 20 мг/дл), лейкопении (лейкоциты $< 4 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопении (тромбоциты $< 100 \times 10^{12}/\text{л}$), гипотермии ($< 36^\circ\text{C}$), артериальной гипотензии, требующей интенсивной инфузионной терапии [2, 4].

Согласно обновленной концепции «Сепсис-3» (2016 г.), для выявления пациентов с подозрением на сепсис и возникшую угрозу жизни вне ОРИТ следует использовать шкалу Quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure). Она

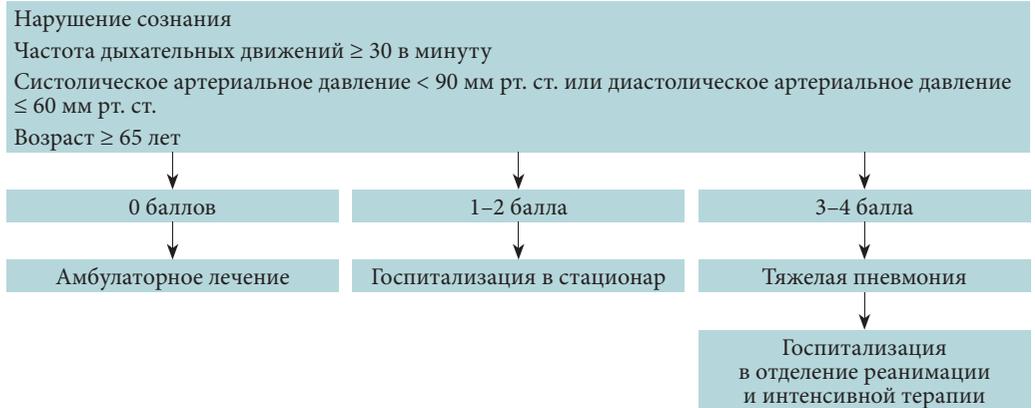


Рис. 1. Шкала CRB-65

Таблица 1. Критерии по шкале SMART-COP/SMART-CO

Символ	Показатель	Балл
S	Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 35 г/дл*	1
R	Частота дыхательных движений ≥ 25 в минуту в возрасте ≤ 50 лет и ≥ 30 в минуту в возрасте > 50 лет	1
T	Частота сердечных сокращений > 125 в минуту	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: <ul style="list-style-type: none"> ■ $\text{PaO}_2^* < 70$ мм рт. ст., или $\text{SpO}_2 < 94\%$, или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 333$ в возрасте ≤ 50 лет ■ $\text{PaO}_2^* < 60$ мм рт. ст., или $\text{SpO}_2 < 90\%$, или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ в возрасте > 50 лет 	2
P	pH* артериальной крови $< 7,35$	2
Общее количество баллов		

* Не оцениваются по шкале SMART-CO.

Примечание. Модифицированный вариант шкалы SMART-CO может использоваться в амбулаторной практике и в приемных отделениях стационаров, поскольку не требует определения уровней альбумина, PaO_2 и pH артериальной крови.

помогает оценить полиорганную недостаточность у больных с септическим синдромом, получающих интенсивную терапию, без прогнозирования летальности. Потенциальная польза от внедрения новых критериев заключается в обосновании выбора места оказания помощи в стационаре исходя из степени риска развития неблагоприятного исхода и проведении целенаправленного мониторинга за состоянием пациентов.

Факторы, влияющие на этиологию и риск заболеваемости ВП

Определившись с местом лечения, необходимо в кратчайший срок назначить антимикробные препараты (АМП). Значение имеют такие

Таблица 2. Взаимосвязь тяжести состояния по шкале CURB-65 и летальности пациентов с ВП

Балл по шкале CURB-65	Летальность, %
0	3,7
1	14,7
2	28,4
3	36,0
4	47,1
5	66,7

Таблица 3. Взаимосвязь тяжести состояния по шкале SMART-CO и летальности пациентов с ВП

Балл по шкале SMART-CO	Летальность, %
0–2	3,7
3–4	35,3
5–6	50
≥ 7	100



Таблица 4. Группы пациентов с ВП и вероятные возбудители

Характеристика пациентов	Возможные возбудители
Амбулаторные пациенты: ВП нетяжелого течения у лиц в возрасте < 60 лет без сопутствующих заболеваний	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Амбулаторные пациенты: ВП нетяжелого течения у лиц в возрасте ≥ 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Госпитализированные пациенты (отделение общего профиля): ВП нетяжелого течения	
Госпитализированные пациенты в ОРИТ: ВП тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>

Таблица 5. Факторы риска развития и оценка 30-дневной летальности у пациентов с ВП

Возраст/сопутствующие заболевания	Риск развития пневмоний (отношение шансов) [8, 9]	30-дневная летальность при ВП (2647 пациентов) [10]
Младше и старше 65 лет	–	5,05 (< 0,001)
Хроническая сердечная недостаточность	1,4 (1,2–1,5) – 3,2 (2,6–4,1)	4,91 (< 0,001)
Цереброваскулярная болезнь	1,86 (1,74–1,99) – 2,37 (2,19–2,57)	5,91 (< 0,001)
Хроническая обструктивная болезнь легких	2,17 (1,99–2,37) – 3,92 (3,67–4,18)	–
Заболевание печени/почек	1,67 (0,99–2,82) – 2,24 (1,74–2,89)	2,98–4,22 (< 0,001)
Сахарный диабет	1,43 (1,11–1,92) – 1,54 (1,44–1,65)	2,55 (< 0,001)

Таблица 6. Факторы риска ВП определенной этиологии

Факторы риска	Вероятные возбудители
Алкоголизм [2]	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> и др.), <i>Acinetobacter</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, курение [2]	<i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный сахарный диабет [2]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых [2]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K. pneumoniae</i> и др.), <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта [2]	Анаэробы
Эпидемия гриппа [2]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз [2]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Наркомания (внутривенное введение препаратов) [2]	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>M. tuberculosis</i>
ВИЧ-инфекция [2]	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. carinii</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Локальная бронхиальная обструкция (рак) [2]	Анаэробы
Абсцесс легкого [2]	<i>S. aureus</i> (MRSA), анаэробы, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Спленэктомия [10]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Использование кондиционеров, увлажнителей воздуха, систем охлаждения воды, круизные путешествия [2]	<i>Legionella pneumophila</i>
Вспышки заболеваний в закрытых коллективах [2]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Инсульт-ассоциированная пневмония/химиотерапия [11, 12]	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K. pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>), анаэробы, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> (MRSA), грибы
Гемодиализ [13–15]	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>

факторы, как пожилой/старческий возраст, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующая антибактериальная терапия (АБТ) (последние три месяца) и/или обращения за медицинской помощью в течение предыдущих шести месяцев до индексного события. Именно эти факторы способны повлиять на структуру этиологически значимых возбудителей, а следовательно, на эмпирический выбор стартовой АМТ (табл. 4) [2, 4].

Среди больных ВП модифицированного подхода к диагностике и лечению требуют [6]:

- лица пожилого и старческого возраста;
- пациенты, имеющие особенности образа жизни (курение, профессиональные вредности, злоупотребление алкоголем, наркомания и проч.);
- коморбидные больные;
- пациенты с высоким риском антибиотикорезистентности.

Уровни распространенности ВП и летальности у пожилых пациентов выше, чем у более молодых. С учетом старения населения данные показатели в большинстве стран будут возрастать.

У лиц старше 60 лет пневмония обычно развивается на фоне измененной легочной ткани, нарушенной вентиляции и перфузии, что обусловлено не только возрастной инволюцией, но и коморбидностью, нередко в стадии декомпенсации. Часто скудная или атипичная клиническая картина затрудняет своевременную диагностику, что способствует позднему назначению АМП и ухудшению прогноза. Разумеется, у любого пациента, в большей степени у лиц преклонного возраста, маскировать клинические проявления пневмонии способна фоновая патология. Наибольшее значение имеют бронхообструктивные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма), бронхоэктазы, хроническая сердечная недостаточность, заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, дислипемия, злокачественные но-



вообразования, декомпенсированный сахарный диабет. К развитию пневмонии приводят хроническая ишемия головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, когнитивные расстройства, сенильная деменция, аспирация желудочного содержимого на фоне угнетения кашлевого рефлекса, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прием препаратов, способствующих микроаспирации (седативные средства, миорелаксанты, ингибиторы протонной помпы, препараты для анестезии), вызывающих иммуносупрессию (глюкокортикостероиды, цитостатики, ряд моноклональных антител и др.), злоупотребление алкоголем. Дополнительным фактором инфицирования нижних дыхательных путей является аспирация из полости рта измененного видового состава микробной флоры при пародонтозе, кариесе, когда начинают преобладать аэробные грамотрицательные энтеробактерии и золотистый стафилококк [7]. Частые госпитализации, предыдущее использование АМП повышают риск появления полирезистентных микроорганизмов. С одной стороны, риск возникновения ВП увеличивается в случае коморбидности, с другой – пневмония, как и любой иной инфекционный процесс, способна отягощать и декомпенсировать сопутствующие заболевания, что еще больше увеличивает летальность (табл. 5 и 6) [2, 8–15]. Способ реализации этих патогенетических событий обусловлен влиянием инфекционных токсинов, повышением уровня воспалительных цитокинов, усилением перекисного окисления липидов, интоксикацией, приводящей к прогрессированию эндотелиальной дисфункции и повышению агрегации тромбоцитов [16–18]. Взаимосвязь между сопутствующими заболеваниями и риском ВП отражена практически во всех руководствах по лечению пневмонии.

Таким образом, пневмония и фонозная патология являются взаимотягощающими факторами. Поэтому тактика ведения пациен-

тов направлена на решение двух стратегических задач – адекватное применение АМП и коррекцию декомпенсированных сопутствующих заболеваний.

Оценка эффективности и безопасности антимикробных препаратов при ВП

Выбирая стартовую антибактериальную терапию, врачи руководствуются международными и национальными рекомендациями, в основе которых лежат эпидемиологический анализ и результаты рандомизированных клинических исследований. Вместе с тем однородность групп в таких исследованиях ограничивает участие пациентов с сопутствующей патологией. Кроме того, региональные и локальные особенности резистентности инфекционных агентов в совокупности могут существен-

но повлиять на эффективность АМП. Как следствие – более частое использование комбинаций антибиотиков, смена АМП, увеличение дозы и длительности приема в рамках рекомендаций (табл. 7) [2, 19].

Российские национальные рекомендации по Стратегии Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ) в стационарах России, впервые изданные в 2012 г., были пересмотрены и усовершенствованы в 2016 и 2018 г. В данных рекомендациях предусмотрено, что особое значение при выборе АМП имеет стратификация больных по риску наличия резистентных возбудителей:

- внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей – тип I;
- внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей – тип II;

Таблица 7. Антибактериальная терапия ВП

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
<i>Амбулаторные пациенты</i>		
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние три месяца АМП два дня и более	<i>S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь, или макролиды* внутрь, или цефуроксим
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавших за последние три месяца АМП два дня и более	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, S. aureus, Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, или ампициллин/сульбактам внутрь, или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь, или цефдиторен внутрь
<i>Госпитализированные пациенты</i>		
Нетяжелая ВП	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, S. aureus, Enterobacteriaceae</i>	Ампициллин (внутривенно, внутримышечно), ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) (внутривенно, внутримышечно) или респираторные фторхинолоны (внутривенно)
Тяжелая ВП	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, Legionella spp., S. aureus, Enterobacteriaceae</i>	Ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) (внутривенно, внутримышечно), цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим, цефтриаксон) (внутривенно), эртапенем (внутривенно), или респираторные фторхинолоны (внутривенно), или цефтаролин (внутривенно)

* С учетом высокого уровня резистентности пневмококка к макролидам в Москве и Санкт-Петербурге вопрос об использовании макролидов решается только при непереносимости бета-лактамов антибиотиков или наличии «атипичных» микроорганизмов.



Таблица 8. Наиболее частые НПР, обусловленные применением АМП

НПР	АБТ
Гепатотоксичность [3, 21]	Амоксициллин/клавуланат Изониазид Рифампицин Ко-тримоксазол Нитрофурантоин Макролиды
Аллергические реакции (анафилактический шок, отек Квинке) [22]	Пенициллины Бета-лактамы антибиотиков
Нефротоксичность [23, 24]	Аминогликозиды Ванкомицин Полимиксин Амфотерицин В Цефалоспорины Ципрофлоксацин Сульфаниламиды
Кардиотоксичность (удлинение интервала QT, нарушение ритма) [25–27]	Противогрибковые препараты (флуконазол, вориконазол) Фторхинолоны Макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин)
Нейротоксичность [28, 29]	Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин Метронидазол Сульфаниламиды Аминогликозиды
Костно-мышечная система/связочный аппарат [30]	Фторхинолоны Даптомицин
Гематотоксичность [31]	Цефалоспорины Пенициллины Тетрациклин
Фототоксичность [34]	Сульфаниламиды Ципрофлоксацин, офлоксацин Доксициклин

Таблица 9. Установленные изоферменты цитохрома P450 и P-гликопротеина, участвующие в метаболизме или регулируемые АМП

Препараты	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
Азитромицин	P-гликопротеин	P-гликопротеин	–
Метронидазол	–	CYP2C9 CYP3A4	–
Рифампицин	CYP3A4 P-гликопротеин	–	CYP1A2 CYP2C9 CYP3A4 CYP2C19 CYP2D6 P-гликопротеин
Хлорамфеникол	–	CYP2C19 CYP3A4	–
Ципрофлоксацин	P-гликопротеин	CYP1A2 CYP3A4	–
Норфлоксацин	–	CYP1A2 CYP3A4	–
Левифлоксацин	P-гликопротеин	–	–
Эритромицин	CYP3A4 P-гликопротеин	CYP1A2 CYP3A4 P-гликопротеин	–
Кларитромицин	CYP3A4 P-гликопротеин	CYP1A2 CYP3A4 P-гликопротеин	–
Клиндамицин	CYP3A4	–	–
Цефазолин	P-гликопротеин	–	–
Цефоперазон	P-гликопротеин	–	–

- нозокомиальные инфекции – тип III (в 2016 г. разделены на подтипы – IIIa – вне ОРИТ без предшествующего применения АБТ, IIIb – длительная госпитализация (свыше семи дней), и/или нахождение в ОРИТ (более трех дней), и/или предшествующее применение АБТ);
- нозокомиальные инфекции с высоким инвазивного кандидоза – тип IV.

В целях реализации проекта СКАТ изучают распространенность возбудителей инфекций в отделениях многопрофильного стационара и выявляют резистентность к АМП. Стратификация пациентов по группам риска в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, предшествующей АМТ, контакта с лечебными учреждениями вместе с определением эпидемиологической ситуации для каждого отделения позволяет формировать локальные протоколы стартовой эмпирической антимикробной терапии не только на госпитальном, но и на амбулаторном этапе. Таким образом, решение вопроса о назначении АБТ невозможно без учета локальной эпидемиологической ситуации.

Обратная сторона терапевтической эффективности АМТ – нежелательные побочные реакции (НПР) и межлекарственное взаимодействие. Согласно российской статистике, при анализе 1000 спонтанных сообщений о НПР 25% приходится на АМП [20]. Вероятность развития побочных эффектов АМП возрастает вследствие недооценки анамнеза (непереносимость антибиотиков), нарушения элиминации АМП (функциональные нарушения почек у пожилых лиц или хроническая болезнь почек), лекарственного взаимодействия у больных, получающих лекарственные препараты по поводу сопутствующей патологии (табл. 8) [3, 21–34]. При проведении любой терапии, в том числе антимикробной, необходимо учитывать фармакокинетические характеристики применяемых препаратов и возможность межлекарственного взаимодейст-



вия с участием цитохрома P450 и P-гликопротеина (табл. 9) [35, 36]. Для некоторых АМП изоферменты цитохрома P450 служат субстратом и сами способны либо ингибировать, либо индуцировать те же изоферменты. В кишечнике P-гликопротеин выполняет роль насоса, отвечающего за эффлюкс (выброс) лекарственных препаратов в просвет кишечника, в почках и желчных путях способствует их экскреции. Ингибиторы P-гликопротеина при их совместном применении с препаратами – субстратами этого белка усиливают всасывание, ограничивают распределение и замедляют экскрецию последних, что приводит к увеличению плазменных концентраций. Обратный эффект оказывают индукторы P-гликопротеина. Ингибирование микросомальных ферментов и P-гликопротеина обычно носит конкурентный характер и является дозозависимым

быстро развивающимся (практически после первого приема ингибитора) процессом. Поэтому ошибочно полагать, что короткий курс приема АМП позволит избежать межлекарственного взаимодействия. Для предотвращения НПР, обусловленных межлекарственным взаимодействием, необходимо уменьшить дозу метаболизируемого лекарственного средства либо увеличить интервал его введения. Прогнозирование межлекарственного взаимодействия АМП с другими лекарственными средствами клинически значимо, особенно у пациентов с сопутствующей патологией, нуждающихся в терапии антикоагулянтами, приеме сердечных гликозидов, ингибиторов протонной помпы, противоопухолевых, психотропных, противогрибковых препаратов и т.д. [37, 38].

Необходимо учитывать, что одновременное применение мак-

ролидов и антикоагулянтов (варфарина) способно увеличить риск кровотечения (ингибирующее влияние макролидов на CYP3A4). Эти же механизмы действуют и в отношении новых пероральных антикоагулянтов. Ингибирующее влияние макролидов на P-гликопротеин приводит к увеличению концентрации дигоксина.

Еще один пример – рифампицин, который хорошо известен как мощный индуктор большинства цитохромов, ответственных за метаболизм лекарственных средств. Участниками межлекарственного взаимодействия с не меньшим потенциалом активности, чем у синтезированных лекарственных препаратов, являются некоторые растения (зверобой продырявленный, гинкго билоба, эхинацея, женьшень). При одновременном применении дигоксина и экстракта зверобой продырявленного –

10 октября 2019 года

МОСКВА

«КАШЕЛЬ»

(II РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ - 2019)

Приглашаем принять участие в работе конференции, которая состоится 10 октября 2019 года по адресу: г. Москва, Измайловское ш., д. 71, корп. 2Б, гостиница «Бета», гостиничный комплекс «Измайлово», зал «Москва»

Участники: терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, аллергологи, оториноларингологи, клинические фармакологи, организаторы здравоохранения, преподаватели медицинских вузов

Ознакомиться с программой можно на сайте <http://cough-conf.ru>

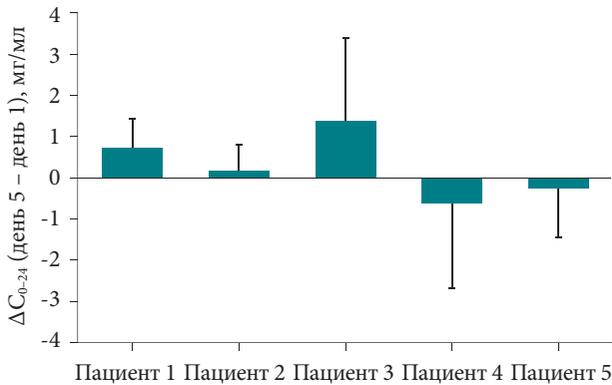


Рис. 2. Изменения среднесуточных концентраций левофлоксацина в плазме крови у пациентов с ВП на фоне приема экстракта зверобоя

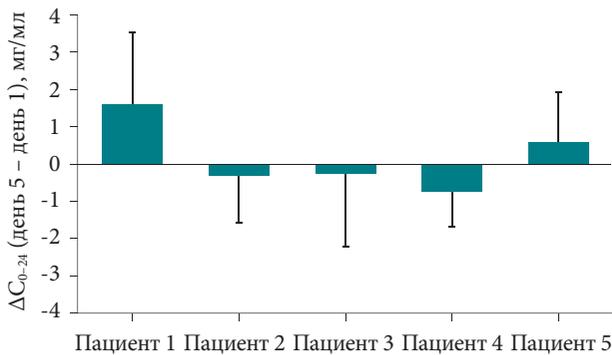


Рис. 3. Изменения среднесуточных концентраций левофлоксацина в плазме крови у пациентов с ВП

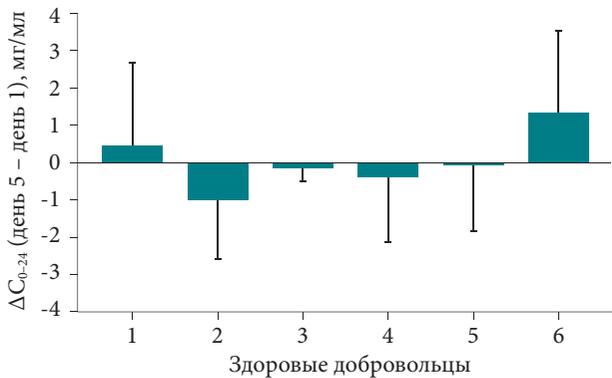


Рис. 4. Изменения среднесуточных концентраций левофлоксацина в плазме крови у добровольцев на фоне приема экстракта зверобоя

индуктора Р-гликопротеина отмечается снижение концентрации препарата [39]. Кроме того, зверобой индуцирует СYP3A. Было показано клинически значимое снижение концентрации мидазолама на фоне приема зверобоя [40] и уменьшение концентрации

этинилэстрадиола и дезогестрела, содержащихся в пероральных контрацептивах [34]. Информация о межлекарственном взаимодействии представлена в специальных справочниках, а также на интернет-ресурсах [35, 36].

Исследование межлекарственного взаимодействия левофлоксацина и сухого экстракта травы зверобоя

Нами проведено фармакокинетическое исследование концентрации воспроизведенного левофлоксацина. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской клинической больницы им. И.В. Давыдовского. Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе у добровольцев (шесть пациентов) изучали фармакокинетику левофлоксацина 500 мг, назначавшегося до и после восьмидневного приема сухого экстракта зверобоя. На втором этапе фармакокинетическое исследование левофлоксацина проводилось у десяти пациентов (средний возраст – $42 \pm 14,2$ года) с клинико-рентгенологической картиной ВП нетяжелого течения в первые сутки пребывания в стационаре и в конце лечения. Участники исследования были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали только левофлоксацин 500 мг/сут, пациенты второй – левофлоксацин 500 мг/сут в сочетании с сухим экстрактом зверобоя продырявленного 850 мг/сут. Продолжительность исследования составила восемь дней. Сухой экстракт зверобоя назначали по поводу субклинической депрессии. Концентрацию левофлоксацина в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разрешение ВП было достигнуто в одинаковые сроки у всех пациентов. Осложнений ВП, НПП, необходимости в смене АМП не наблюдалось. Для оценки статистических различий средних значений двух и более независимых или зависимых выборок использовали критерий Стьюдента (t-test) или его парный аналог с предварительной оценкой

нормальности распределения выборочных значений с помощью критерия Шапиро – Вилка. Для выборок с ненормальным распределением использовали непараметрический критерий суммы рангов Манна – Уитни или U-test (в качестве двухвыборочного критерия для независимых выборок), а также критерий знаков и критерий Вилкоксона для анализа двух зависимых выборок (критерий Фридмана для трех и более выборок). Обработку, моделирование и визуализацию экспериментальных данных проводили с помощью статистических программ Statgraphics Centurion и SigmaPlot.

Обсуждение

Проведенный анализ данных продемонстрировал, что индивидуальные различия в изменении среднесуточных концентраций левофлоксацина незначительны на фоне приема сухого экстракта зверобоя, как и при использовании левофлоксацина ($p > 0,05$). Межгрупповые различия также не достигли статистической значимости (рис. 2–5).

Таким образом, у добровольцев и пациентов с ВП прием сухого экстракта зверобоя не влиял на фармакокинетику антибиотика. Это очень важный вывод, особенно при наличии свидетельств, демонстрирующих, что левофлоксацин является субстратом для Р-гликопротеина и в условиях индукции гиперемии, содержащимся в зверобое, следует ожидать снижения фармакокинетических параметров антибиотика [41].

Полученные данные не могут быть экстраполированы на весь класс фторхинолонов, поскольку некоторые представители данной группы характеризуются более выраженной зависимостью фармакокинетических параметров от метаболизма по сравнению с левофлоксацином. Необходимо также отметить, что зверобой – безрецептурный препарат для терапии легкой депрессии, применяемый практически во всех странах мира. Сухой экстракт зверобоя



представлен на фармацевтическом рынке не только в качестве лекарственного средства, но и в качестве биологически активной добавки. В инструкции по применению может отсутствовать информация о риске межлекарственного взаимодействия.

Заключение

Во всех рекомендациях упоминаются клинические ситуации, когда изменяется обычный спектр возбудителей пневмонии и возникает необходимость модификации подходов к эмпирической терапии. С учетом ряда факторов (ло-

кальные особенности микробного пейзажа, тяжесть инфекционного процесса, наличие или отсутствие коморбидности) антибиотик можно назначать более прицельно. Стратификация по факторам риска считается наиболее рациональной с микробиологической и клинической точек зрения. Назначая любой лекарственный препарат, в том числе антибиотик, важно учитывать клинически значимое межлекарственное взаимодействие, которое может стать причиной развития НПР и полностью нивелировать ожидаемый терапевтический эффект. ☺

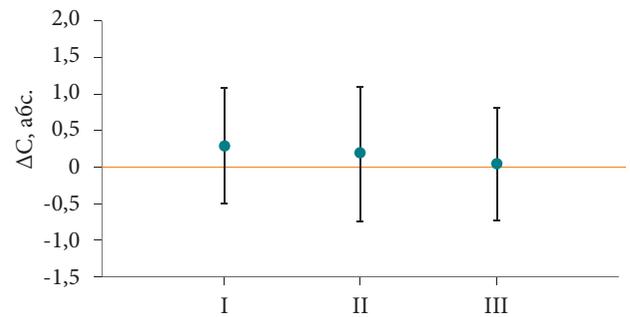


Рис. 5. Среднегрупповые изменения среднесуточных концентраций левофлоксацина на фоне приема экстракта зверобоя или без него (I – пациенты, принимавшие левофлоксацин и экстракт зверобоя, II – пациенты, принимавшие левофлоксацин, III – добровольцы, принимавшие левофлоксацин и экстракт зверобоя)

Литература

- Charles P.G., Wolfe R., Whitby M. et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 47. № 3. P. 375–384.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010.
- Руднов В.А., Фесенко А.А., Дрозд А.В. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9. № 4. С. 330–336.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Пульмонология. 2014. № 4. С. 13–48.
- Фесенко О.В., Синопальников А.И. Современные системы оценки внебольничной пневмонии тяжелого лечения: перспективы и ограничения // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2011. Т. 13. № 3. С. 204–213.
- Дворецкий Л.И. Пневмонии у сложных больных // Трудный пациент. 2010. № 4.
- Muthu J., Muthanandam S., Mahendra J. Mouth the mirror of lungs: where does the connection lie? // Front. Med. 2016. Vol. 10. № 4. P. 405–409.
- Müllerova H., Chigbo C., Hagan G.W. et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis // Respir. Med. 2012. Vol. 106. № 8. P. 1124–1133.
- Torres A., Peetermans W.E., Viegi G. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // Thorax. 2013. Vol. 68. № 11. P. 1057–1065.
- Kothe H., Bauer T., Marre R. et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. № 1. P. 139–146.
- Almirall J., Bolibar I., Serra-Prat M. et al. Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. № 6. P. 1274–1284.
- Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F. Risk of pneumonia among patients with splenectomy: a retrospective population-based cohort study // Ann. Saudi Med. 2017. Vol. 37. № 5. P. 351–356.
- Yan L., Qing Y., Xingyi J., Hongbo Q. Etiologic diagnosis and clinical treatment of multiple drug-resistant bacteria infection in elderly patients with stroke-associated pneumonia after neurosurgery // Cell Biochem. Biophys. 2015. Vol. 71. № 2. P. 731–734.
- Shim R., Wong C. Ischemia, immunosuppression and infection – tackling the predicaments of post-stroke complications // Int. J. Mol. Sci. 2016. Vol. 17. № 1. P. E64.
- Slinin Y., Foley R.N., Collins A.J. Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study // Kidney Int. 2006. Vol. 70. № 6. P. 1135–1141.
- Момот А.П., Балацкая И.В., Мартыненко Т.И. и др. Показатели воспалительных реакций, гемостаза и эндотелиоза при тяжелой пневмонии в зависимости от исходов заболевания и их сопряжение // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 344.
- Anderson R., Feldman C. Review manuscript: mechanisms of platelet activation by the pneumococcus and the role of platelets in community-acquired pneumonia // J. Infect. 2017. Vol. 75. № 6. P. 473–485.
- Shenoy A.T., Brissac T., Gilley R.P. et al. Streptococcus pneumonia in the heart subvert the host response through biofilm-mediated resident macrophage killing // PLoS Pathog. 2017. Vol. 13. № 8. P. e1006582.
- Tokimatsu I., Shigemura K., Kotaki T. et al. A Prospective study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of en-



- teral moxifloxacin in the treatment of hemodialysis patients with pneumonia // Intern. Med. 2017. Vol. 56. № 11. P. 1315–1319.
20. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Основные механизмы развития неблагоприятных побочных реакций // Качественная клиническая практика. 2004. № 1. С. 57–66.
 21. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. М., 2016, 2018.
 22. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology. 2005. Vol. 129. № 2. P. 512–521.
 23. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89. № 1. P. 95–106.
 24. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007. Vol. 136. № 3. P. 340–347.
 25. Wargo K.A., Edwards J.D. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity // J. Pharm. Pract. 2014. Vol. 27. № 6. P. 573–577.
 26. Tuon F.F., Rigatto M.H., Lopes C.K. et al. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium // Int. J. Antimicrob. Agents. 2014. Vol. 43. № 4. P. 349–352.
 27. Poluzzi E., Raschi E., Motola D. et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System // Drug. Saf. 2010. Vol. 33. № 4. P. 303–314.
 28. Owens R.C.Jr. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance // Drugs. 2004. Vol. 64. № 10. P. 1091–1124.
 29. Owens R.C.Jr., Nolin T.D. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 43. № 12. P. 1603–1611.
 30. Goolsby T.A., Jakeman B., Gaynes R.P. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature // Int. J. Antimicrob. Agents. 2018. Vol. 51. № 3. P. 319–325.
 31. Ilgin S., Can O.D., Atli O. et al. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms // Toxicol. Mech. Methods. 2015. Vol. 25. № 5. P. 374–381.
 32. Granowitz E.V., Brown R.B. Antibiotic adverse reactions and drug interactions // Crit. Care Clin. 2008. Vol. 24. № 2. P. 421–442.
 33. Рафальский В.В. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии при инфекции мочевыводящих путей. Методическое пособие // www.antibiotic.ru/rus/all/metod/nlr/
 34. Hall S.D., Wang Z., Huang S.M. et al. The interaction between St. John's wort and an oral contraceptive // Clin. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 74. № 6. P. 525–535.
 35. Клиническая фармакокинетика / под ред. акад. РАМН В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 406–425.
 36. www.drugs.com/
 37. Pal D., Mitra A.K. MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions // J. Neuroimmune Pharmacol. 2006. Vol. 1. № 3. P. 323–339.
 38. Varma M.V., Sateesh K., Panchagnula R. et al. Functional role of P-glycoprotein in limiting intestinal absorption of drugs: contribution of passive permeability to P-glycoprotein mediated efflux transport // Mol. Pharm. 2005. Vol. 2. № 1. P. 12–21.
 39. Gurley B.J., Swain A., Williams D.K. et al. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics // Mol. Nutr. Food Res. 2008. Vol. 52. № 7. P. 772–779.
 40. Wang Z., Gorski J.C., Hamman M.A. et al. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity // Clin. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 70. № 4. P. 317–326.
 41. Kervezee L., Stevens J., Birkhoff W. et al. Identifying 24 h variation in the pharmacokinetics of levofloxacin: a population pharmacokinetic approach // Br. J. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 81. № 2. P. 256–268.

Some Clinical and Pharmacological Aspects of Community Pneumonia Therapy

D.V. Tsiganko¹, N.G. Berdnikova, PhD^{1,2}, L.M. Krasnikh³, V.A. Menshov⁴, S.N. Politkina³, Yu.A. Antonovskiy¹

¹ City Clinical Hospital I.V. Davidovsky, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

⁴ N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS

Contact person: Nadezhda G. Berdnikova, berdnad@mail.ru

In clinical practice, the physicians in the treatment of infectious diseases use clinical guidelines. Unfortunately, they don't some account take some factors that influence the choice of antimicrobial drug in a particular event. It is necessary to account the regional and local characteristics of the microbiological characteristics, allergies, age and associated diseases, and taken medications. Polyparmacy and drug interactions can be the cause of iatrogeny, the development of side effects and loss of the clinical efficacy of therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, drug interaction, levofloxacin, metabolism, P-glycoprotein