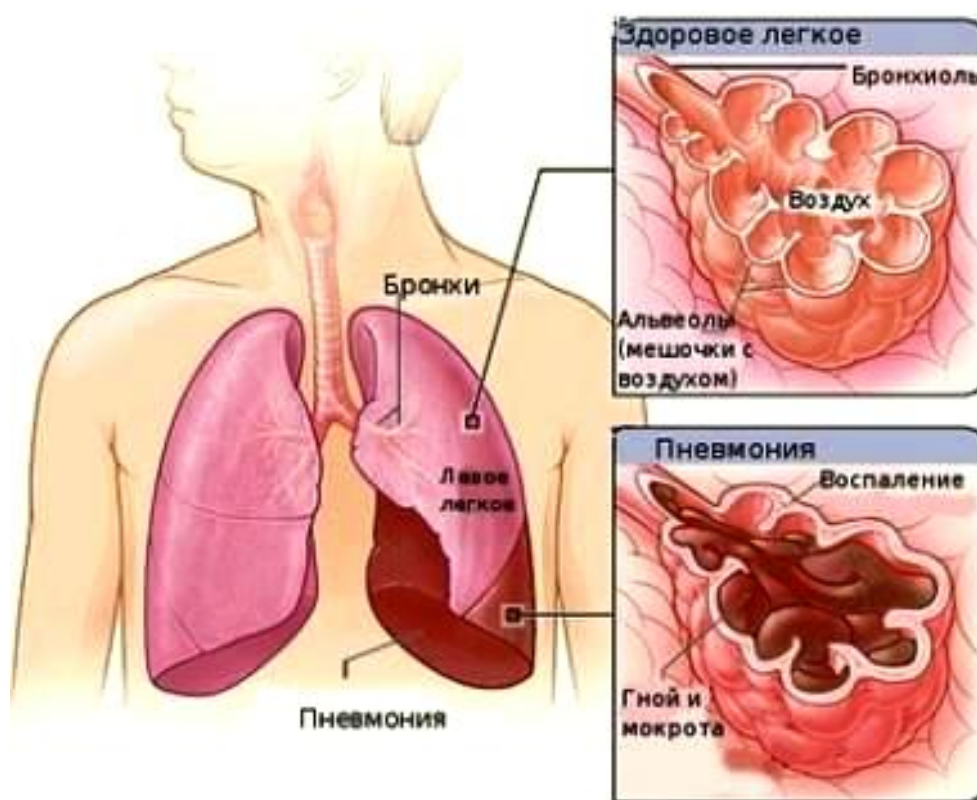


Белай И.М., Разнатовская Е.Н., Грицова Н.А., Резниченко Ю.Г.

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ

(учебное пособие)



Запорожье – 2014

**Учебное пособие утверждено на заседании ЦМС ЗГМУ  
Протокол № 5 від 11.2014.**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ (учебное  
пособие) / Белай И.М., Разнатовская Е.Н., Грицова Н.А., Резниченко  
Ю.Г. – Запорожье: Издат. ЗГМУ, 2014. – 122 с.

## Оглавление

	С.
Вступление	5
1 Этиология пневмоний	6
2 Патогенез пневмоний	10
3 Патологическая анатомия пневмоний	15
4 Классификация пневмоний	18
5 Клинические проявления пневмоний	22
6 Фармакотерапия пневмоний	48
7 Антибактериальные препараты	50
7.1 Классификация антибактериальных препаратов	53
7.2 Клиническая фармакология антибактериальных препаратов	64
7.3 Фармакодинамика и фармакокинетика антибактериальных препаратов	75
8 Противокашлевые средства	92
8.1 Классификация противокашлевых средств	92
8.2 Фармакодинамика и фармакокинетика противокашлевых средств	93
9 Отхаркивающие средства	99
9.1 Классификация отхаркивающих средств	100
9.2 Фармакодинамика и фармакокинетика отхаркивающих средств	100
10 Иммуотропные препараты	101
10.1 Классификация и механизм действия иммуотропных препаратов	101
10.2 Иммуномодуляторы	103
10.3 Иммунокорректоры	106

10.4	Иммуностимуляторы	108
10.5	Иммунодепрессанты	110
11	Фармацевтическая опека при применении лекарственных средств при пневмониях	112
12	Литература	117

## Вступление

Пневмония занимает одно из главных мест среди всех видов легочной патологии в стационарах общей лечебной сети. В настоящее время пневмонии рассматриваются как клинически манифестирующие острые инфекции легочной ткани, объективным признаком которых является пневмоническая инфильтрация [1,8,9,10,15,17].

Пневмония – это группа различных по этиологии (преимущественно бактериальной), патогенезу и морфологии локализованных острых инфекционно-воспалительных процессов в легких с преимущественным вовлечением паренхимы легких, формированием внутриальвеолярной воспалительной экссудации и выраженными в различной степени лихорадкой и интоксикацией.

Эпидемиология пневмоний на современном этапе характеризуется тенденцией к росту заболеваемости, осложнений и летальных случаев во всем мире [12].

В структуре причин смерти во всем мире пневмонии занимают 4–8 место, а среди инфекционных болезней – 1 место [3,4]. Летальность при неосложненной пневмонии составляет 2-5%, а при осложненной повышается до 10%. Основными причинами летальности при пневмонии являются острая дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический (септический) шок, отек легких («шоковое» легкое), вторичный гнойный менингит, острая сердечная недостаточность.

Среди больных пневмонией преобладают мужчины: 52-56% больных, тогда как женщины – 44-48% [3]. Частота пневмоний увеличивается с возрастом: пациенты в возрасте 40-59 лет составляют 38,4-55,7% заболевших, в возрастной группе старше 60 лет составляет 20-44 на 1000 населения в год [8,9]. Длительность временной потери трудоспособности составляет в среднем 25,6 дня [13], а среднее число

койко-дней у пациентов старше 60 лет составляет 21 [14]. По данным литературы, заболеваемость пневмонией у социально благополучных лиц в возрасте до 50 лет составляет 10-13 человек на 1000 населения [5,6]. В терапевтических отделениях число больных пневмонией составляет 10-15%. В период эпидемий гриппа пневмонию переносит 10-60% лиц, заболевших гриппом. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) у лиц молодого и среднего возраста составляет 1–12%, увеличиваясь до 25-50% в старшей возрастной группе [7,11,16]. Летальность этой группы больных составляет 10-33%, а при осложненных бактериемией пневмониях – до 50%.

Патоморфоз пневмонии в современных условиях: повысилась частота атипичных пневмоний, у каждого третьего больного отмечается ее затяжное течение, качество диагностики пневмонии остается невысоким.

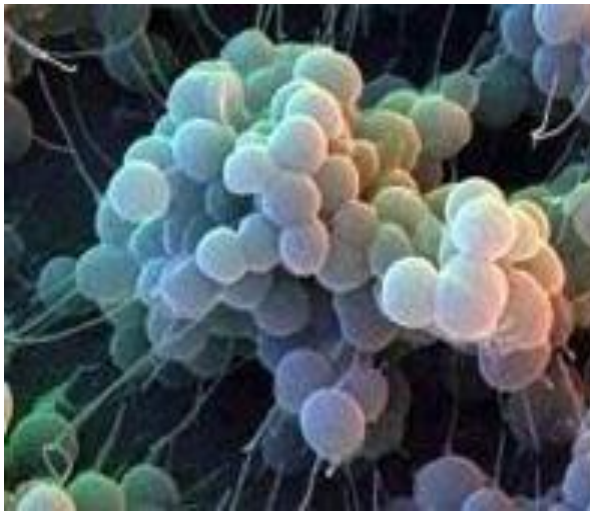
## **1. Этиология пневмоний**

Большинство пневмоний имеет инфекционное происхождение (табл. 1) [18,19]: доминирующими внеклеточными возбудителями внебольничной пневмонии являются пневмококк (30-60%) и гемофильная палочка (15-18%), роль которой возрастает у курильщиков и больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Из внутриклеточных возбудителей выявляются такие как, микопlasма (10-20%), легионелла (2-10 %), еще реже причиной возникновения пневмонии являются вирусы (до 10 %). В развитии амбулаторных, аспирационных пневмоний имеют важное значение условно-патогенные микробы: золотистый стафилококк, пневмококк и грамотрицательные бактерии. В генезе ВП главную роль имеют кишечные грамотрицательные бациллы (10-30%), золотистый стафилококк (10-30%), синегнойная палочка (8-23 %), клебсиеллы (12 %). В 30-40 % случаев

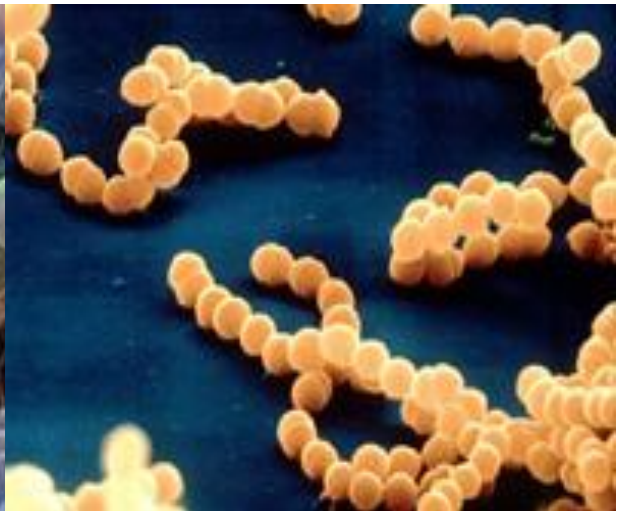
пневмонии ее этиология не устанавливается. При этом, клебсиелла, гемофильная палочка и гноеродные кокки вызывают затяжное течение пневмоний.

### Основные возбудители пневмоний

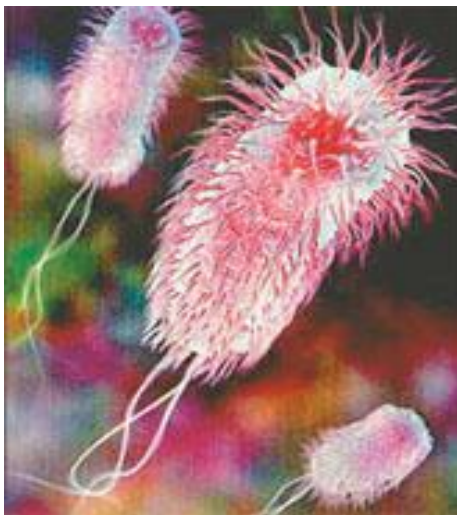
<b>Пневмония</b>	<b>Возбудители</b>
Долевая пневмония	пневмококк
Абсцедирующая пневмония	стафилококк, бактериоды
Аспирационная пневмония	Гр- микробы: ассоциации анаэробов (доминируют) с аэробами - пептострептококк, бактериоды, анаэробный стрептококк, фузобактерии
Постаспирационная пневмония	стафилококк
Пневмония на фоне ХНЗЛ или муковисцедоза	гемофильная палочка, реже пневмококк
Госпитальная пневмония без предшествующего лечения антибиотиками	стафилококк, клебсиелла, бактериоды
Госпитальная пневмония на фоне предшествующего лечения антибиотиками	стафилококк, протей, клебсиелла
Пневмония у пожилых алкоголиков	гемофильная палочка, клебсиелла
Пневмония у больных, инфицированных ВИЧ с атипичной клинической картиной	пневмоцисты, цитомегаловирусы, простой герпес
Пневмония у больных, инфицированных ВИЧ при наличии клинической картины бактериальной пневмонии	Гр- аэробы, пневмококк
Пневмония у пожилых, ослабленных лиц	клебсиелла, протей, E.coli



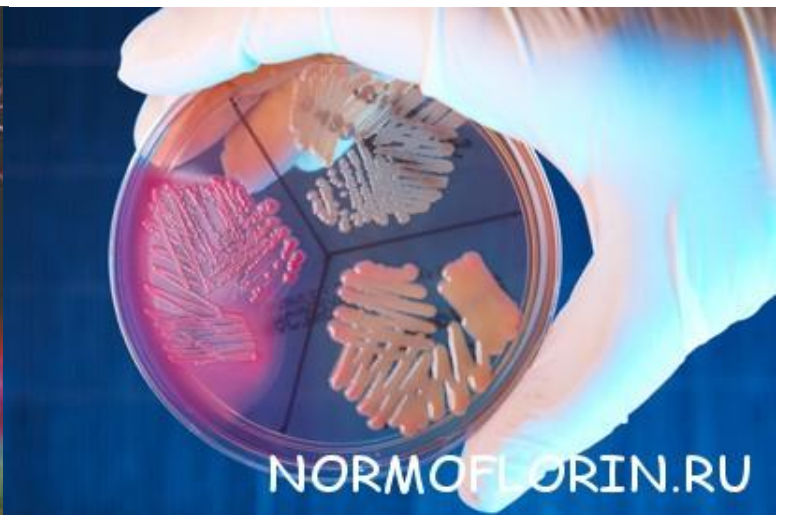
**Пневмококк**



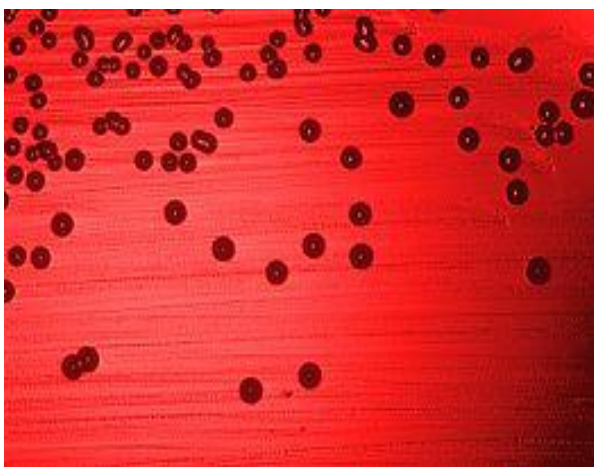
**Стрептококк**



**Кишечная палочка**



**Энтеробактерии**

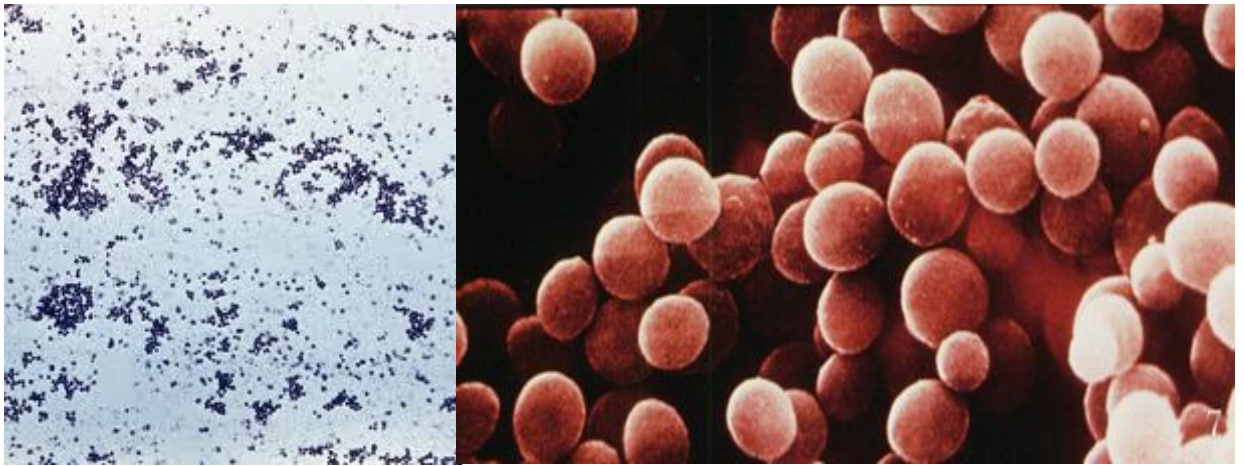


**Гемофильная палочка**

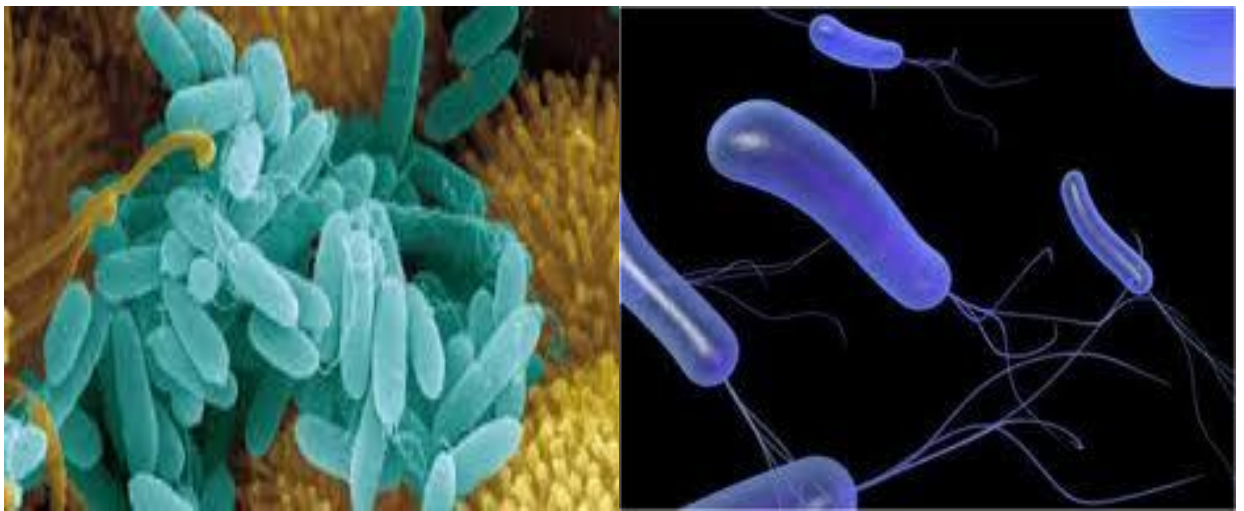


**Протей**





**Стафилококк**



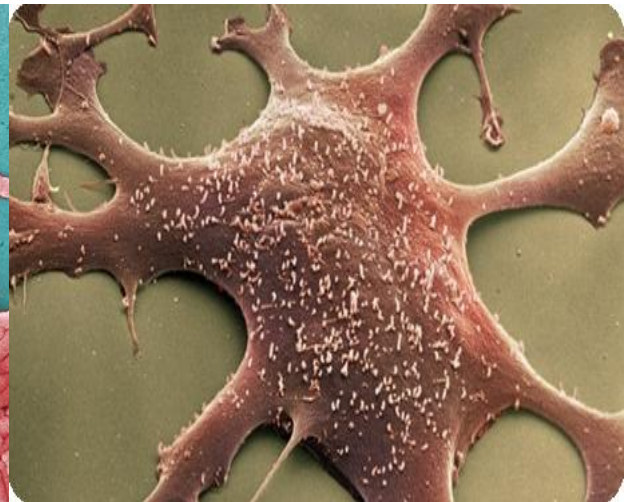
**Синегнойная палочка**



**Клебсиелла**



**Легионелла**



**Микоплазма**

Микробный спектр пневмонии носит сезонный характер. Так, пневмококковая пневмония чаще бывает зимой, легионеллезная пневмония – летом, пневмония, вызванная гемофильной палочкой, встречается с одинаковой частотой в любое время года. Учитывая возрастной спектр, установлено, что у молодых лиц пневмония чаще вызывается монокультурой, у пожилых – ассоциациями микробов (комбинация грамотрицательной и грамположительной флоры).

## 2. Патогенез пневмоний



Развитие пневмонии находится в прямой зависимости от состояния макроорганизма (в первую очередь его иммунологической реактивности) и агрессивных свойств микробного возбудителя [20].

Для развития пневмонии необходимо не только наличие инфекции (бактерии и вирусы часто «живут» на слизистой рта и дыхательных путей, не вызывая при этом болезни легких), но и неблагоприятных факторов. В норме легочная паренхима стерильна. Механизмы защиты макроорганизма следующие:

- фильтрация воздуха в носовых ходах и носоглотке вследствие турбулентного тока струи воздуха (на аденоидной ткани носоглотки оседают тяжелые частицы) или прилипания частиц к слизистой верхних дыхательных путей;
- наличие IgA в секрете слизистой верхних дыхательных путей, что повышает фагоцитоз микробов;
- нормальная бактериальная флора ротоглотки, имеющая низкую вирулентность и подавляющая рост других патогенных микробов;
- наличие механического барьера в нижних дыхательных путях (гортань, надгортанный рефлекс);
- деление бронхов ниже трахеи вызывает турбуленцию воздухоотока с последующим отложением частиц на слизистой бронхов;
- мукоцилиарный клиренс – непрерывный слой слизи (содержащий секреторные Ig) от респираторных бронхиол до центральных дыхательных путей. Этот слой все время движется от периферии к центру вследствие согласованного сокращения реснитчатого эпителия;
- кашель, помогающий удалять слизь и частицы большого диаметра;
- альвеолярная защита (неспецифический фагоцитоз полиморфноядерных лейкоцитов, факторы макрофагов, действие Т-, В-лимфоцитов).

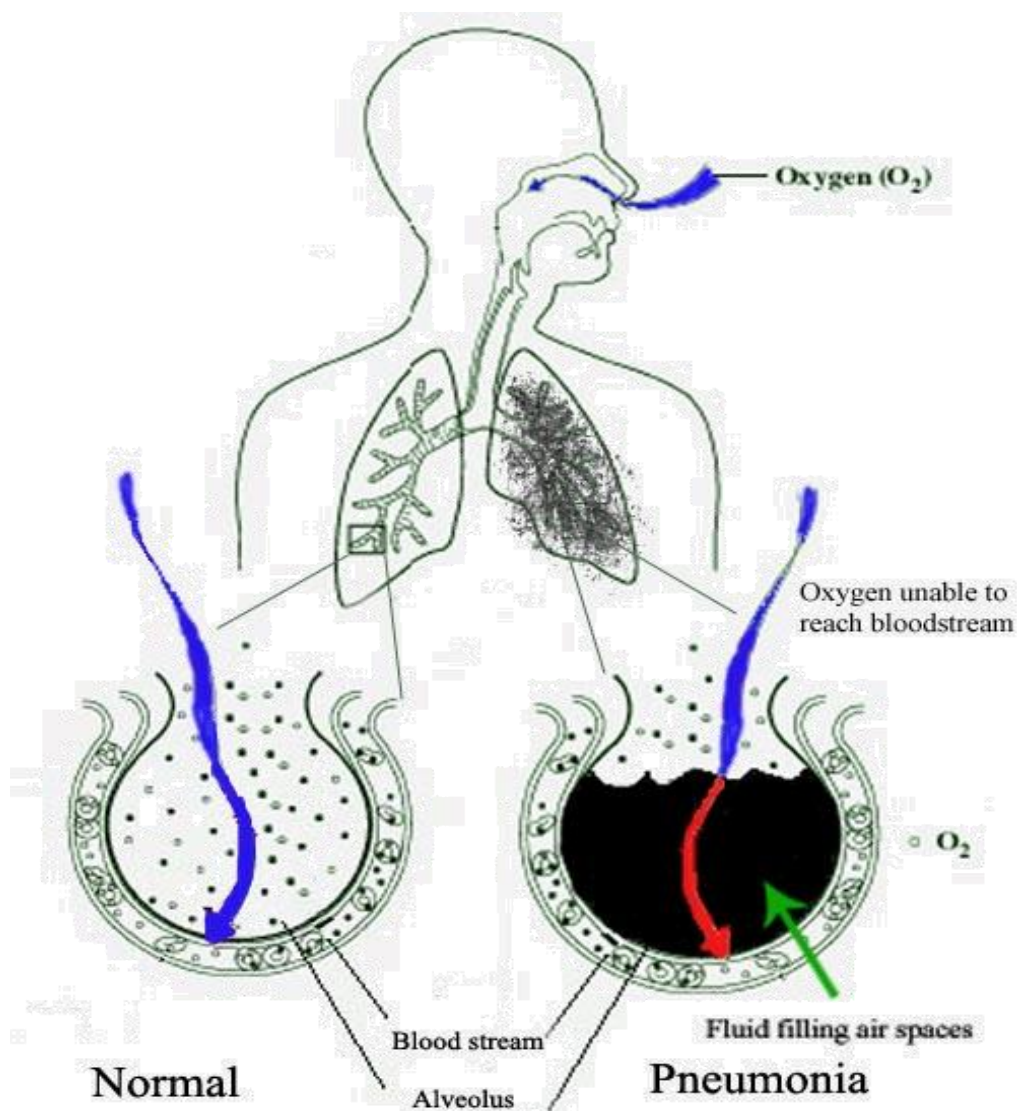


Дополнительными факторами, предрасполагающими к развитию пневмонии, являются гипоксия, ацидоз, отек легких, азотемия, снижение питания, использование глюкокортикостероидов и цитостатиков, механическая обструкция дыхательных путей, приобретенный иммунодефицит и высокая вирулентность микроба, что позволяет ему «уйти» от местной легочной защиты.

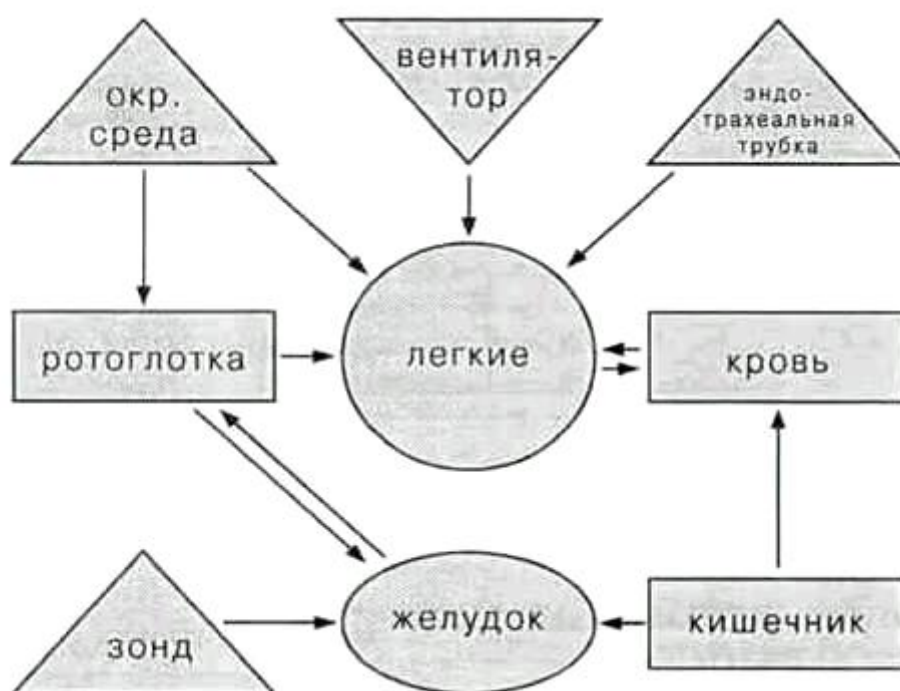
Микроорганизмы могут попадать в легкие различными путями:

1. **Бронхогенный.** В его основе лежит «прорыв» местной защиты верхних дыхательных путей (поступление бактерий из экзо- и эндогенных источников) с поражением бронхов и легочной ткани. Так развивается бронхопневмония. Для развития долевого поражения необходима предварительная сенсibilизация (экзогенной инфекцией) макроорганизма, а охлаждение играет роль разрешающего фактора.
2. **Аспирационный.** Такая пневмония развивается у детей и у стариков в связи с массивным попаданием в дыхательные пути кусочков пищи или инфицированной слизи из носоглотки вследствие нарушения мукоцилиарной очистки мелких бронхов или наличия факторов, предрасполагающих к аспирации.
3. **Гиповентиляционный (застойный).** Данный тип пневмонии возникает при кардиогенном, венозном полнокровии сосудов легких вследствие снижения пропульсивной способности миокарда, нарушений гемодинамики или застоя и интерстициального отека легких, нарушения оттока. Такая пневмония чаще развивается при митральных пороках сердца или его миогенной дилатации, инфаркте миокарда, длительной мерцательной аритмии. Как правило, эти пневмонии появляются постепенно, протекают вяло, зависят от выраженности сердечной недостаточности и наличия внутрибольничной инфекции.

4. **Гематогенный (эндогенный).** Этот вариант возникает при бактериальной или септической эмболизации легкого. Он предполагает наличие эмболических частиц, попадающих в капиллярное русло легких, и последующее развитие паренхиматозной инфекции. Такая пневмония возникает при тромбофлебите или флеботромбозе ног или пристеночном тромбе в дилатированном правом желудочке на фоне мерцательной аритмии. Инфаркт-пневмония у тяжелого больного может иметь и чисто тромбогенный генез. Гематогенными являются и вторичные пневмонии на фоне септикопиемии.



Но основной путь поступления инфекции – бронхогенный (ингаляционный и аспирационный). Защитные механизмы органов дыхания включают мукоцилиарный аппарат, фагоцитарную активность нейтрофилов, специфический иммунный ответ (Т-, В-лимфоциты, иммуноглобулины А и G), биологически активные вещества, альвеолярные макрофаги, сурфактант и др.



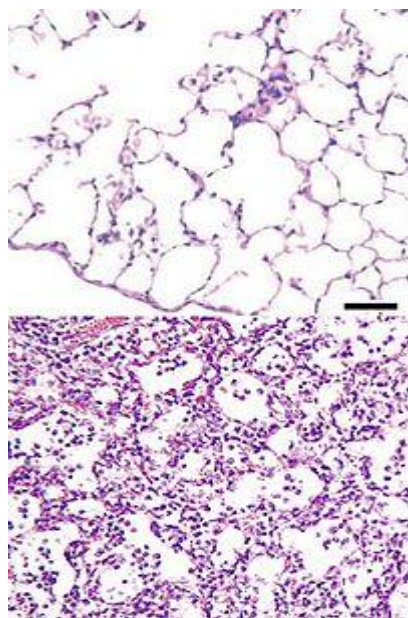
При крупозной пневмонии возбудители заболевания попадают непосредственно в альвеолы, оказывая на них резкое токсическое действие. В результате местного раздражения развивается серозный воспалительный отек с усиленным размножением микроорганизмов, располагающихся по периферии отека. Характерной является быстрота образования выпота, большое содержание в нем фибрина, что значительно затрудняет фагоцитоз микробов нейтрофилами и обеспечивает массивность поражения легочной ткани. Для крупозной

пневмонии характерно малое поражение бронхов, которые остаются проходимыми.

При очаговых пневмониях в зоне воспаления под действием микробного экзотоксина происходит быстрое образование очага некроза и ограничение участка воспаления от окружающей ткани. В большинстве случаев начальный воспалительный процесс развивается в бронхах. Очаги имеют небольшие размеры, занимая ацинус или дольку, но иногда сливаются, образуя более крупные очаги, и могут захватывать целую долю.

Микоплазменные и вирусные пневмонии характеризуются преимущественно интерстициальными изменениями, когда отмечаются отек и инфильтративно-пролиферативные изменения в межальвеолярных и межлобулярных перегородках, перибронхиальной и периваскулярной ткани.

### 3. Патологическая анатомия пневмоний



Морфологические изменения при пневмониях, определяются видом возбудителя и ответной реакцией макроорганизма

Микроскопическим морфологическим проявлением бронхопневмонии является поражение малых бронхиол и окружающих их альвеол с наличием экссудата. Может быть также деструкция бронхиол и альвеолярных перегородок.

Соседние с зоной воспаления альвеолы слегка отечные и застойные. Морфологические проявления интерстициальной пневмонии – наличие воспаления в альвеолярных перегородках, сильное

полнокровие легких; альвеолы могут быть чистыми или содержать жидкий экссудат, гиалиновые мембраны.

В развитии долевой пневмонии (поражение доли может быть анатомическим и функциональным) выделяют четыре стадии:

1. застоя (застой в легочных капиллярах),
2. красной гепатизации (вход богатой белками жидкости внутрь альвеол),
3. серой гепатизации (некоторое снижение отека, появление фибрина, слипание альвеол),
4. разрешения.

Полисахаридная капсула микроба является главным фактором патогенности, снижающим фагоцитоз альвеолярных макрофагов и гранулоцитов.

Изменения патоморфологии пневмонии зависят от вида возбудителя и реактивности макроорганизма. Так, пневмококк и гемофильная палочка не образуют экзотоксин, вот почему при этих пневмониях не выражен альтернативный компонент воспаления. Стафилококки и стрептококки выделяют экзотоксин, поэтому для них характерны очаги деструкции легочной ткани. При микоплазменной пневмонии экссудативный компонент выражен слабо, а воспалительная реакция локализована в межуточной ткани, в стенках бронхиол, альвеолярных перегородок (картина интерстициальной пневмонии).

Больных с пневмонией можно разделить на две группы в зависимости от того, на каком фоне она развилась – на неосложненном или осложненном.

В первую группу входят молодые лица, которые ранее были здоровыми. В большинстве случаев пневмония у них вызвана пневмококком.



Вторую группу формируют лица, имеющие следующий комплекс предрасполагающих факторов или заболеваний:

- нарушения, влияющие на нормальную функцию верхних дыхательных путей и (или) эзофагогастральную интеграцию, что способствует проникновению микробов и (или) химических раздражителей в нижние дыхательные пути: первичные неврологические заболевания с нарушением функции n.cranialis; состояния с потерей сознания (алкогольное опьянение, большие дозы снотворных, наркоз с длительной интубацией, эпилепсия, травма, инсульт);
- заболевания ЖКТ (ахалазия пищевода, рак пищевода или его стриктура, гастроэзофагеальный рефлюкс с аспирацией желудочного содержимого с пищеводной грыжей или без нее, нарушения оттока из желудка);
- заболевания легких или грудной клетки, снижающие эффективность местной защиты легких (хронические обструктивные заболевания легких, рак легких, особенно нераспознанный, бронхоэктазы, муковисцидоз, вирусная инфекция нижних дыхательных путей; кифосколиоз, переломы ребер); врожденная гипоплазия легких и неполноценность мукоцилиарного аппарата. Нередко после перенесенной пневмонии наступает декомпенсация хронических заболеваний легких;
- инфекция синусов;
- общие ослабляющие состояния: хронический алкоголизм (снижение глотательного рефлекса, эпизодическая массивная аспирация флоры верхних дыхательных путей, при этом пневмония часто носит деструктивный характер), уремия, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, старческий возраст. Так, при старении организма в костно-мышечной и дыхательной системах происходят

дистрофические и атрофические процессы, повышается частота гастроэзофагеального рефлюкса, развиваются эмфизема легких и дегидратация организма, нарушается бронхиальная проходимость, снижаются масса тела и объем адаптационных реакций, в том числе способность к очищению дыхательных путей от мокроты (кашлевой рефлекс). Все это благоприятствует развитию пневмонии;

- болезни, угнетающие иммунную резистентность макроорганизма: патология крови (лейкемия, лимфома, апластическая анемия); предшествующая терапия иммунодепрессантами (глюкокортикостероиды, цитостатики, рентгеновское облучение при раке) и антибиотиками; злокачественные опухоли, коллагенозы и сахарный диабет; злоупотребление наркотиками; врожденный и приобретенный иммунодефицит; гомосексуализм. Все эти факторы обуславливают «своеобразие» клинической картины пневмонии при иммунодефицитах, изменяя течение пневмонии. Это часто заставляет подозревать наличие необычного или агрессивного возбудителя;
- воздействие холода (повреждает локальные механизмы защиты дыхательных путей);
- путешествия (поезда, самолеты, вокзалы, гостиницы);
- контакт с птицами или грызунами.

#### **4. Классификация пневмоний [6,11,15]**

**По этиологии:**

1. бактериальные (с указанием возбудителя);
2. вирусные (с указанием возбудителя);
3. орнитозные;
4. риккетсиозные;
5. микоплазменные;
6. грибковые (с указанием вида);

7. смешанные;
8. аллергические, инфекционно-аллергические;
9. неустановленной этиологии.

**По патогенезу:**

1. первичная (у ранее здоровых лиц),
2. вторичная,
3. как осложнение других заболеваний.

**По клинико-рентгенологическим данным:**

1. паренхиматозная (долевая, крупозная, очаговая),
2. интерстициальная.

**По осложнениям:**

1. осложненная,
2. неосложненная.

**По течению:**

1. острая,
  - 1.1. первичные:
    - паренхиматозная: крупозная, долевая, плевропневмония (пневмококк);
    - интерстициальная (вирусы, микоплазма, пневмоцисты);
    - бронхопневмония (бактерии, вирусно-бактериальные ассоциации);
  - 1.2. вторичные:
    - бронхопневмония (обострение хронического бронхита, аспирационные, гипостатические, послеоперационные, септические, иммунодефицитные), (пневмококк, стафилококк, энтеробактерии, стрептококк, анаэробные бактерии);
2. затяжная (более 4 недель)

3. рецидивирующая;
4. хроническая.

**По локализации и протяженности:**

1. односторонние;
2. двусторонние (1 и 2 с крупозные, очаговые;)

**По тяжести:**

1. крайне тяжелые;
2. тяжелые;
3. средней тяжести;
4. легкие и abortивные.

**Также пневмонии классифицируют следующим образом:**

1. первичная, типичная (амбулаторная или внегоспитальная);
2. вторичная (госпитальная, аспирационная);
3. при нарушениях иммунитета;
4. атипичная.

**С практической точки зрения различают:**

1. внутрибольничную (нозокомиальную);
2. внебольничную (амбулаторную) пневмонию.

**Выделяют четыре категории лиц с внебольничной пневмонией:**

1. Лица моложе 60 лет и без сопутствующих заболеваний. Как правило, они не требуют стационарного лечения. В половине случаев возбудитель пневмонии идентифицируется.

2. Лица старше 60 лет, имеющие сопутствующие болезни, но не требующие стационарного лечения. В половине случаев возбудитель не идентифицируется. Чаще причиной развития пневмонии у них являются вирусы, гемофильная палочка, Гр- аэробы.
3. Лица, нуждающиеся в стационарном лечении, с сопутствующими заболеваниями. Они обычно имеют полимикробную флору в нижних дыхательных путях. Возбудителем пневмонии чаще являются респираторные вирусы, гемофильная палочка, золотистый стафилококк, Гр- аэробы, реже – моракселла катаралис и легионелла.
4. Пациенты с тяжелой пневмонией, требующие лечения в реанимационных отделениях. У половины из них возбудитель пневмонии не определяется.

### **Осложнения пневмонии**

#### 1. *Легочные* осложнения:

- реактивный плеврит (вследствие обструкции лимфатических ходов и венозного дренажа) парапневмонический (на высоте пневмонии) и метапневмонический;
- эмпиема плевры (проникновение пиогенной инфекции в плевральное пространство);
- некротизирующая пневмония с абсцедированием (деструкция легочной ткани с накоплением «обломков» в зоне воспаления), обусловленная анаэробной или Гр- инфекцией;
- бронхообструктивный синдром;
- массивный коллапс или отек легких;
- острый респираторный дистресс-синдром у взрослых (ОРДСВ);
- гипоксемия с острой дыхательной недостаточностью (острое нарушение функции внешнего дыхания, характеризующееся

недостаточным обеспечением организма кислородом и выведением углекислого газа).

2. **Внелегочные** осложнения (бактериальные вследствие выхода бактерий в кровяное русло и отсева микробов в другие органы):

- сепсис с инфекционно-токсическим шоком (обусловлен высвобождением эндотоксина и липополисахаридов из бактериальной клетки), чаще встречается при Гр- и пневмококковой инфекции;
- ДВС-синдром;
- инфекционно-аллергический миокардит;
- бактериальный эндокардит;
- перикардит;
- очаговый нефрит и острая почечная недостаточность;
- вторичный гнойный менингит;
- гепатит;
- артрит;
- тромбофлебит;
- отит;
- медленное разрешение пневмонии;
- острое и подострое легочное сердце.

## **5. Клинические проявления пневмоний**

*Клиническую картину определяют:*

- место инфицирования (дома или в стационаре);
- возраст больного и основные перенесенные болезни;
- вид и проявления (типичные или нетипичные);
- локализация пневмонии и рентгенологические данные.

*Основными клиническими синдромами пневмонии являются:*

- интоксикационный,
- общих воспалительных изменений,

- поражений легочной ткани,
- вовлечения других органов и систем.

***Кардинальные симптомы пневмонии следующие:***

- кашель (сухой, продуктивный),
- боли в грудной клетке;
- озноб;
- лихорадка;
- появление или усиление одышки напряжения; звучные, мелкопузырчатые, влажные хрипы над зоной поражения.

Иногда нереспираторные симптомы могут доминировать и маскировать диагноз пневмонии. Респираторные симптомы при пневмонии могут варьировать, но классические включают кашель почти у всех больных, изменение характера дыхания у 2/3, плевральные боли у 60 % , появление мокроты у 50 % и кровохарканья у 15 % больных. На ранних стадиях пневмонии мокрота обычно вязкая, скудная или ее может вообще не быть при атипичной пневмонии.

Заподозрить вид возбудителя можно по характерным особенностям клинической картины.

При **пневмококковой пневмонии** очаги воспаления чаще локализируются в нижних долях легких, а тяжесть состояния может изменяться от минимальных жалоб до признаков, сходных с симптомами крупозной пневмонии. Препараты пенициллинового ряда в течение 1-2 дней у большинства больных вызывают снижение температуры и интоксикации. Рентгенологическая картина: наличие однородного гомогенного затемнения, чаще всего, с четкими границами, иногда наличие выпота, утолщение плевры, объем корня легкого на стороне поражения увеличен.

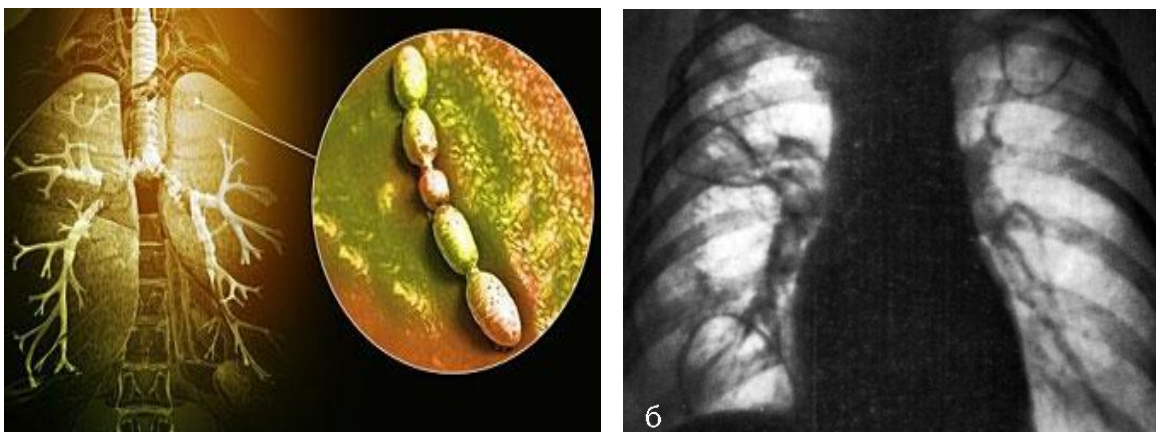


При **стафилококковой пневмонии** в ткани легких образуется большое количество деструктивных очагов, в которых начинается гнойное расплавление. Течение – молниеносное, острое и затяжное. Молниеносные формы проявляются инфекционно-токсическим (септическим) шоком с бурно нарастающей интоксикацией, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью. Смерть наступает в течение 3-5 дней. У большинства больных имеет место острое течение, продолжительностью до 2 месяцев. Затяжное течение характеризуется вялой динамикой на протяжении 2-4 месяцев, но заканчивается при правильном лечении выздоровлением.

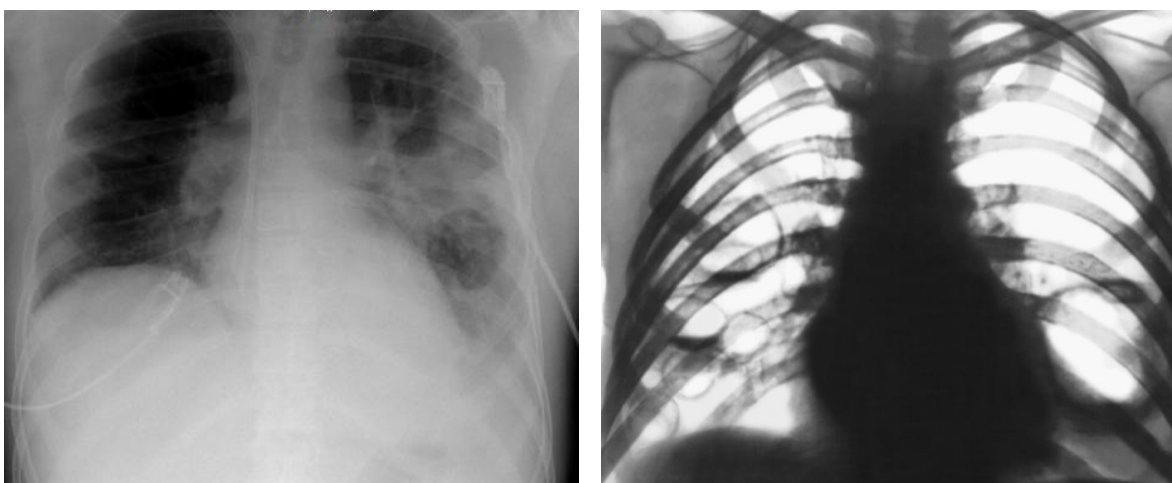
Хроническое течение стафилококковой пневмонии завершается формированием хронического абсцесса или эмпиемы плевры. Характеризуется высокой склонностью пневмонического фокуса к абсцедированию и образованию полостей. Летальность при стафилококковой пневмонии у взрослых достигает 37%. Как правило, односторонний характер, локализуется вокруг бронхов и отчетливо связан с ними (панбронхит с обширным поражением бронхов. При проведении рентгенографии обнаруживают большое количество очагов



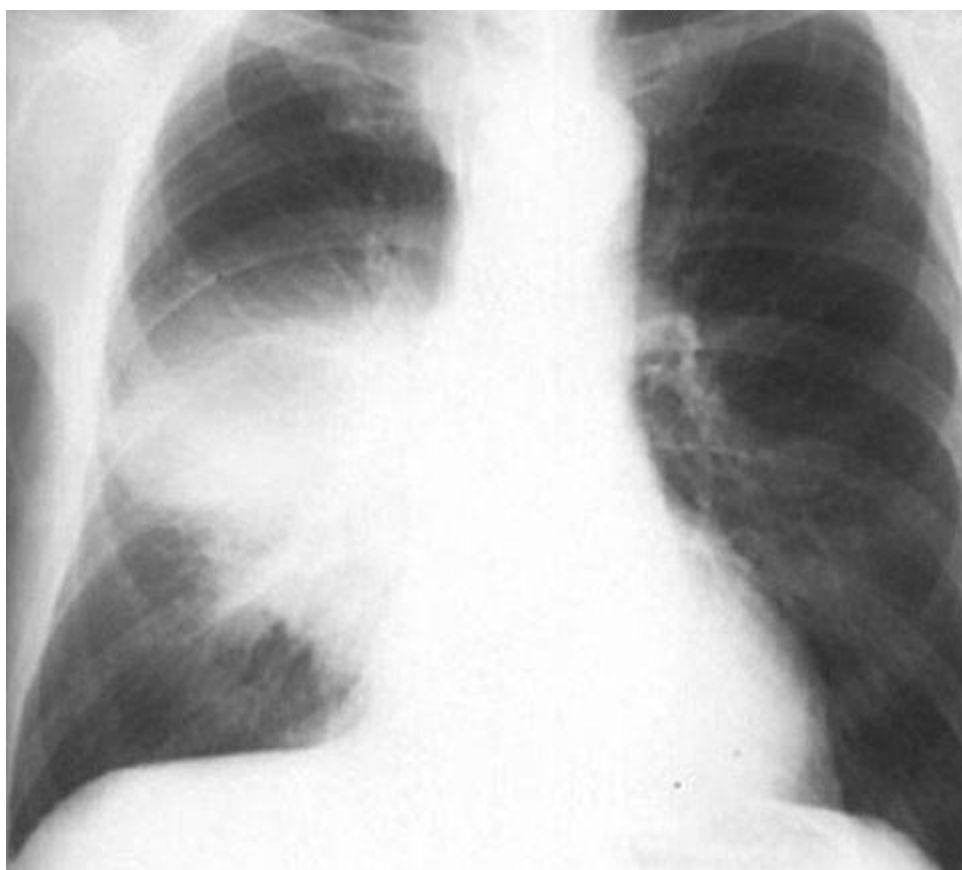
воспаления, чаще двухстороннего, с заметными тенденциями к распаду легочной ткани;



**Стрептококковая пневмония** встречается в основном в период эпидемических вспышек гриппа, ОРЗ. Начинается обычно остро с озноба, иногда - серии ознобов, повышения температуры, кашля, вначале сухого, затем с мокротой, в мокроте могут быть прожилки крови. Отмечаются одышка, симптомы интоксикации, цианоз. В 50-70% случаев бывает плеврит и нередко развивается эмпиема плевры. В очагах поражения рано развивается некроз легочной ткани, поэтому рано появляется гнойная мокрота, может сформироваться абсцесс легкого. На рентгенографических снимках – множественные рассеянные воспалительные очаги, склонные к слиянию и распаду с образованием тонкостенных полостей.



**Легионеллезная пневмония:** характерна высокая уязвимость лиц, постоянно пользующихся кондиционерами в зонах с теплым, влажным климатом, или наличие предрасполагающих факторов (больные находятся на гемодиализе, длительно пребывают в больнице, страдают ХОЗЛ, диабетом, алкоголизмом или раком, имеется снижение иммунитета). Чаще болеют взрослые (максимальная заболеваемость отмечается в 40-60 лет). Начинается обычно с продромального периода – в этом случае у больного не удастся выявить признаки ОРВИ или простуды, но обнаруживается недомогание, сильные боли в мышцах, головные боли, и только на 3-4 день болезни резко поднимется температура и появляется кашель. Легионелла резистентна к пенициллинам.



**Пневмонии, вызываемые грамотрицательными бактериями,** в подавляющем большинстве случаев становятся причиной развития

внутрибольничных инфекций легких. Как правило, у большей части больных с Гр– пневмонией имеются предрасполагающие факторы (способствующие ослаблению местной противoinфекционной легочной защиты):

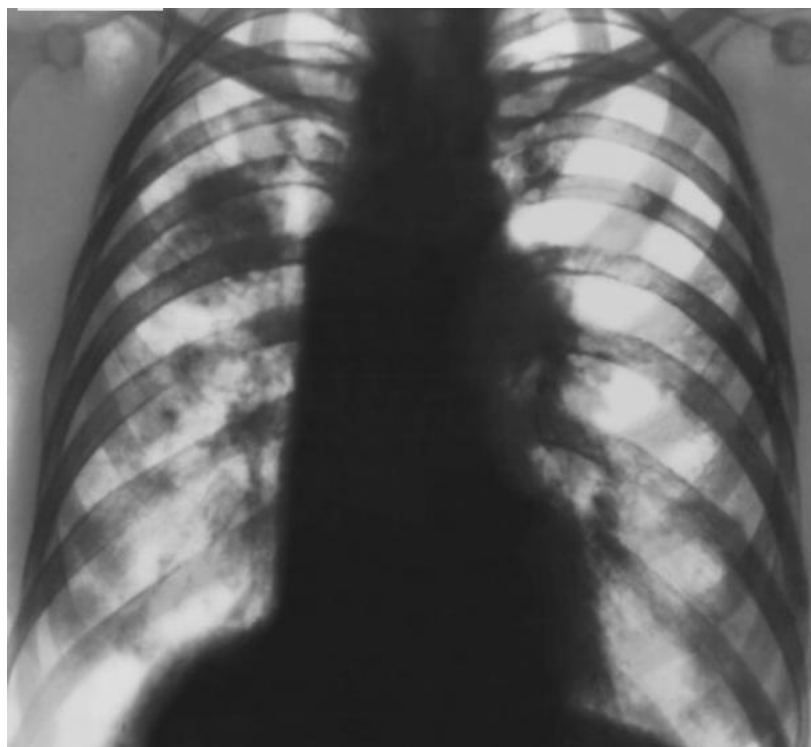
- изменения флоры верхних дыхательных путей,
- недостаточность мукоцилиарного очищения, неэффективный кашель,
- широкое и необоснованное использование антибиотиков широкого спектра действия,
- нейромышечная слабость,
- боли вследствие травмы или операций,
- интубация трахеи или плохо обработанная аппаратура для ИВЛ,
- нарушения белой крови,
- наличие сопутствующих заболеваний.

Здоровые лица редко имеют Гр– аэробы в верхних дыхательных путях, а если они и есть, то транзиторные. У тяжелых ослабленных больных идет колонизация этими микробами дыхательных путей, особенно в условиях стационара. Гр– пневмония не имеет специфических патологических симптомов, она является некротизирующей. Большинство больных заболевают этой пневмонией в условиях больницы, когда микробы проникают через дыхательные пути.

В силу действия комплекса вышеназванных факторов местные воспалительные явления затушевываются (особенно на фоне лечения глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами), отмечаются кашель, отделение мокроты, лихорадка, плевральные боли, тахикардия и тахипноэ.

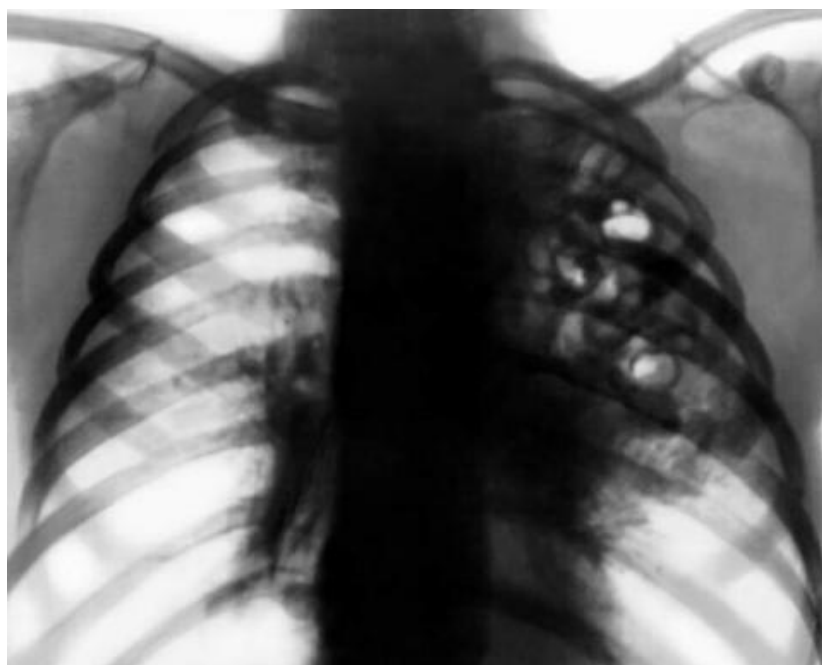
Начало такой пневмонии, как правило, незаметное, с постепенным прогрессированием уплотнения или некроза. Относительно постоянными симптомами являются умеренная одышка, периодические

повышения температуры тела («свечой»), реже могут быть острая дыхательная недостаточность (что требует проведения ИВЛ), нарушение психического статуса, резкая тахикардия, проявления ДВС-синдрома и инфекционно-токсического шока разной выраженности. Клинические данные мало чем отличаются от таковых при других пневмониях. Так, при осмотре можно выявить признаки уплотнения легочной ткани, изменения характера везикулярного дыхания, сухие и влажные хрипы. Часто определяемая у этих больных лейкопения способствует задержке рентгенологических проявлений пневмонии в ее ранний период развития. Позже появляющиеся «пестрые» рентгенологические инфильтраты (обычно в нижних долях и нередко двухсторонние) часто прогрессируют, несмотря на лечение антибиотиками. Это приводит к массивной инфильтрации легочной ткани и нередко к развитию больших абсцессов. Клиническое разрешение Гр- пневмонии медленное.



**Пневмония, вызванная клебсиеллой (Гр- пневмония),** возникает обычно на фоне значительного ослабления активности

иммунной системы организма, у больных сахарным диабетом или лиц, страдающих алкоголизмом. Характерными особенностями такой пневмонии становятся резкое начало среди полного благополучия с выраженным повышением температуры, ознобом, кашлем с обильным отделением мокроты (вязкой, желеобразной с запахом «пригорелого мяса» и с прожилками крови, по виду напоминающей «смородиновое желе»), одышкой. В мокроте содержится большое количество капсульных палочек. Процесс часто локализуется в верхней доле или носит полилобарный характер. Воспалительные инфильтраты сливаются и быстро образуют обширное поле поражения с картиной опеченения, как при крупозной пневмонии. Рентгенологически тень пораженной доли обозначена резко, объем ее увеличен; уже в первый день болезни возможны распад и расплавление легочной ткани с образованием полостей или тонкостенных кист. Формирование острого абсцесса часто заканчивается в первые 3-4 дня болезни.



### **Пневмония, вызванная гемофильной палочкой Пфейффера**

(Гр<sup>-</sup>): чаще развивается в молодом возрасте и у лиц с выраженным угнетением иммунитета или у больных старше 50 лет, страдающих ХНЗЛ, бронхоэктазами, бронхогенным раком, опухолями системы крови, хроническим алкоголизмом, сахарным диабетом. Преимущественное поражение нижних долей легких. Начало постепенное, после озноба возникают чаще субфебрильная лихорадка, боль в боку, постоянный кашель с выделением слизисто-гноной мокроты и одышка. Общее состояние больного резко ухудшается, особенно при долевыми и сегментарными поражениями.

**Анаэробная пневмония** вызывается Гр<sup>+</sup> и Гр<sup>-</sup> флорой, их комбинацией (пептострептококки, фузобактерии, бактероиды, анаэробный стрептококк), аэробами или анаэробами (или их комбинацией), но анаэробы играют ведущую роль. Эта микрофлора часто “живет” в полости рта, на миндалинах и деснах. В силу тяжести аспирированные бактерии поступают чаще всего в задние сегменты верхних и в апикальные сегменты нижних долей легкого, вызывая нагноение, абсцесс за счет выделения протеолитических ферментов этими бактериями. Такая эндогенная аспирация является, вероятно, причиной возникновения большинства Гр<sup>-</sup> пневмоний.

Клиническая картина данной пневмонии может быть разной, что обусловлено полимикробностью. Имеются четыре синдрома анаэробной плевропульмогенной инфекции: пневмонит, некротизирующая пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры.

Анаэробная пневмония (пневмонит без некроза) начинается обычно через несколько дней после эпизода аспирации. Характерны лихорадка неправильного типа с повторными ознобами и последующим профузным потом, боли в груди, кашель вначале сухой, потом в

половине случаев с выделением небольшого объема зловонной мокроты, она может быть и кровянистой; отмечается также снижение массы тела больного.

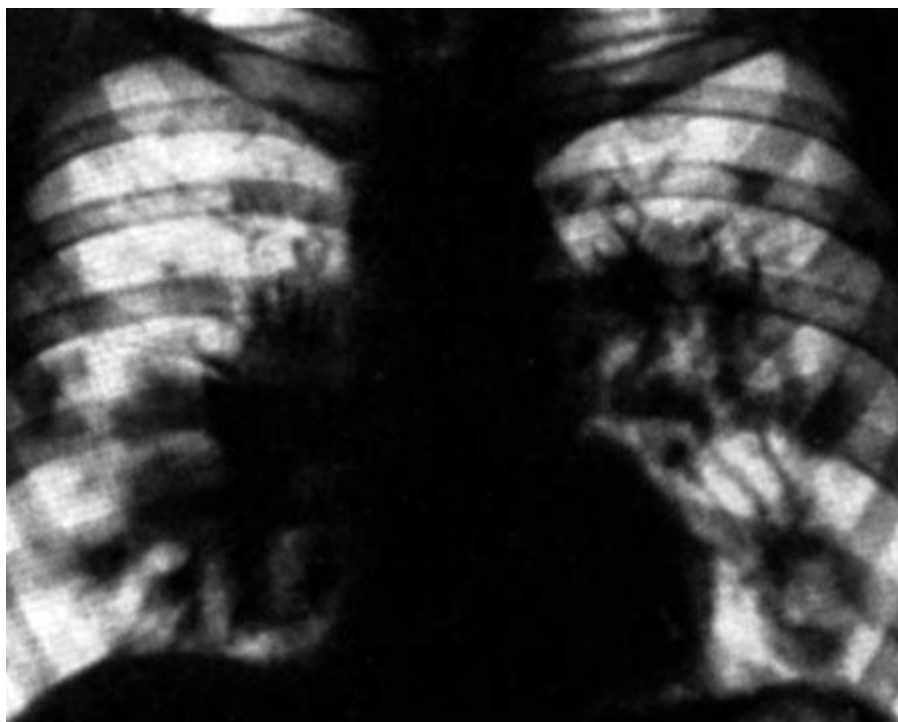
Некротизирующая пневмония, абсцесс легких и эмпиема обычно развиваются в течение второй недели болезни. Если формируется некротизирующая анаэробная пневмония, то симптомы поражения органов дыхания более выражены и существуют более длительное время до их проявления. Мокроты много, вязкая, часто с неприятным запахом на фоне потрясающих ознобов.

Рентгенологические данные в легких варьируют от нерегулярных «облачков» до уплотнения доли или нескольких долей (чаще нижних, при пневмоните без некроза). При развитии некротизирующей пневмонии очаги ее рано подвергаются некрозу с образованием микроабсцессов разного калибра и количества, которые, сливаясь между собой в зоне уплотнения, могут сформировать полость. Прорыв микроабсцессов в плевру приводит к развитию эмпиемы. Плевральный выпот, часто осумкованный.

**Вирусная пневмония.** Важное значение для развития вирусной пневмонии имеют иммунный статус, возраст больного, время года, наличие заболеваний среди других членов семьи, эпидемическая обстановка, скученность. Наиболее частыми возбудителями вирусной пневмонии являются herpes zoster, вирус гриппа, аденовирусы, цитомегаловирусы.

Вирусные пневмонии как самостоятельные заболевания встречаются редко и могут констатироваться только в первые 1-3 дня болезни, в более поздние сроки воспаление легочной ткани бывает связано с присоединением бактериальной инфекции и должно рассматриваться как вирусно-бактериальное. Для самостоятельного

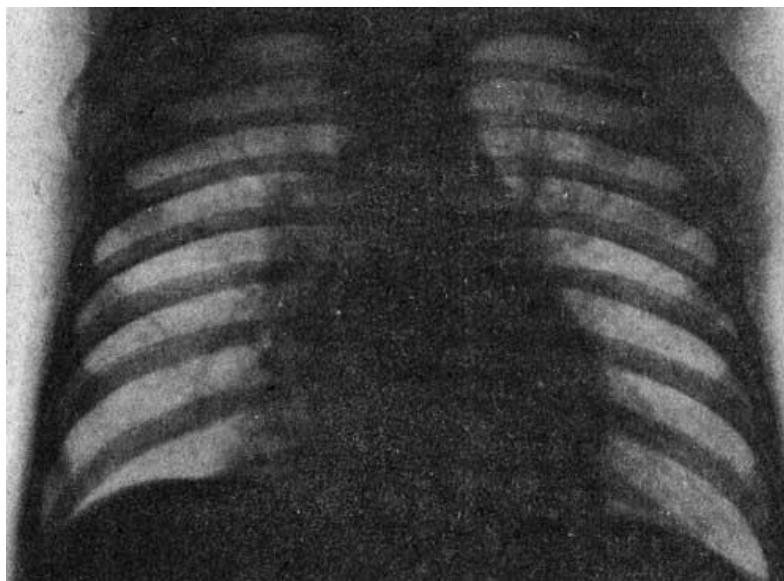
вирусного поражения органов дыхания характерны интерстициальные изменения, вирусно-бактериальные пневмонии протекают в виде очагового воспалительного процесса.



**Аденовирусная пневмония** может быть спорадической, но чаще носит эпидемический характер с более частой заболеваемостью в закрытых коллективах. Такая пневмония обычно нетяжелая и всегда связана с поражением верхних дыхательных путей (фарингит, фарингоконъюнктивит). Пневмония начинается незаметно с головной боли, повторных познобливаний, лихорадка не превышает 38 °С и держится 2-5 дней. У половины больных отмечаются симптомы ринита; часто имеются гиперемия мягкого неба, боли в горле, конъюнктивит, охриплость голоса. Почти у каждого больного появляются сухой, приступообразный кашель (или же с отделением небольшого количества слизисто-гноной мокроты), загрудинная боль. Рентгенологически аденовирусная пневмония протекает как микоплазменная: преобладают интерстициальные поражения нижних долей легких. В периферической



крови, как правило, число лейкоцитов не меняется, а лейкоцитоз появляется при бактериальных осложнениях.



**Гриппозные пневмонии** характеризуются преобладанием признаков токсикоза: гипертермия, сильная головная боль, боль в глазных яблоках, ломота во всем теле, общая разбитость, слабость, головокружение, тошнота, рвота, нарушение сознания и даже бред. С первого дня болезни имеются признаки поражения верхних дыхательных путей: заложенность носа, насморк, сухой приступообразный, порой мучительный кашель, боль в грудной клетке. Поражение легких часто носит геморрагический характер, что связано с токсическим действием вирусной инфекции на сосуды легкого.

Присоединение бактериальной инфекции вызывает ухудшение состояния больного: очень характерно появление второй волны лихорадки, появляются отчетливые клинические признаки пневмонии, развивается тахипное, признаки бронхиальной обструкции, нарастает дыхательная недостаточность.

Как особая форма гриппозной пневмонии выделяется геморрагическая пневмония, заканчивающаяся смертью больных на 2-3

сутки болезни. С первого дня болезни появляется серозно-геморрагическая мокрота, отмечается высокая температура, быстро нарастают одышка и цианоз. Одышка у большинства больных не соответствует размерам поражения легких. Это связано с распространенным бронхитом (даже бронхиолитом) и выраженными нарушениями диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны в результате ее геморрагического отека. Рентгенологически на фоне усиления, деформации, сетчатости легочного рисунка выявляются очаговая, сегментарная или долевая неравномерная инфильтрация легочной ткани.



**Парагриппозная пневмония** вначале протекает как острое респираторное заболевание. Для парагриппа характерна незначительная интоксикация, субфебрильная температура. С присоединением пневмонии температура повышается до 38-39°C, нарастают проявления интоксикации. При парагриппе очень характерно вовлечение в процесс гортани; ларингит может оказаться ведущим симптомом поражения верхних дыхательных путей.

**Микоплазменная пневмония** очень редко встречается в возрасте старше 45 лет. Микоплазменная пневмония вызывается особым возбудителем, имеющим свойства бактерий и вирусов. Имеется несоответствие между выраженным астеническим синдромом и лихорадкой. Она держится 7-12 дней и носит интермиттирующий характер; иногда могут быть повторные повышения температуры тела 1-3 дня, после этого отмечается ее нормализация к вечеру и в течение ряда дней (иногда субфебрилитет держится до 1 месяца). При рентгенологическом исследовании – интерстициальные изменения и неоднородные неомогенные инфильтраты в легких без четких границ.

В начальный период пневмонии появляются и внелегочные симптомы: выраженный диспептический синдром; кожная сыпь, эритема различной формы; увеличение лимфоузлов шеи или конъюнктивит. Через несколько дней ранние симптомы исчезают и у больного остаются постоянная, небольшая лихорадка (держится 3-7 дней) и пароксизмальный сухой кашель. Кашель, хрипы и пневмонические очаги проходят через 7-10 дней. Нередко возникает вторая волна лихорадки (через 6-10 дней) вследствие повторного образования очагов пневмонии.



На рентгеновском снимке легких выявляется сегментарная инфильтрация: разнообразные, изменяющиеся, “облаковидные” инфильтраты, разбросанные обычно в нижних долях легких и нередко с двух сторон, но без уменьшения объема органа.

**Коли-пневмония** вызывается грамотрицательной палочкой из группы энтеробактерий. Заболевание развивается у больных диабетом, алкоголиков, при онкологических заболеваниях, нарушениях кровообращения, при почечной недостаточности, у больных, ослабленных другими инфекционными заболеваниями. Пневмония чаще начинается постепенно, локализуется преимущественно в нижних долях. Иногда болезнь развивается остро, даже молниеносно, и ее первым симптомом может быть коллапс. На рентгенограммах определяются сливные очаги инфильтрации, иногда - полости абсцесса. Причиной болезни могут быть особые - капсульные - формы, обладающие более высокой вирулентностью. Клиника и течение острой пневмонии при этом напоминает классические формы крупозной пневмонии, вызванной пневмококками, однако чаще поражаются оба легких.

**Типичная пневмония** характеризуется резким подъёмом температуры, кашлем с обильным выделением гнойной мокроты и в некоторых случаях плевральной боли. При исследовании: укорочение перкуторного звука, жёсткое дыхание, усиленная бронхофония, усиленное голосовое дрожание, сначала сухие, а затем влажные, крепитирующие хрипы, затемнение на рентгенограмме. Такую пневмонию вызывают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Чаще вызывается пневмококком, реже – гемофильной палочкой и клебсиеллой, золотистым стафилококком. Характерны острое начало с

лихорадкой и однократным ознобом, продуктивный кашель (со слизисто-гноющей мокротой, может быть и «ржавая» мокрота, в которой при окраске по Граму много полиморфноядерных нейтрофилов), плевральные боли, влажные хрипы и крепитация, физикальные и рентгенологические признаки уплотнения легочной ткани (нередко доли), лейкоцитоз с частым токсическим гранулоцитозом.

**Атипичная пневмония** характеризуется постепенным началом, сухим, непродуктивным кашлем, преобладанием в клинической картине второстепенных симптомов — головной боли, миалгии, боли и першения в горле, слабости и недомогания при минимальных изменениях на рентгенограмме. Этот тип пневмонии вызывают как правило *Mycoplasma pneumoniae* (микоплазменная пневмония), *Legionella pneumophila* (легионеллезная пневмония), *Chlamydia pneumoniae* (хламидийная пневмония), *Pneumocystis jirovecii* (пневмоцистная пневмония).

Включает разные по этиологии пневмонии, чаще встречающиеся в молодом возрасте, у ранее здоровых лиц. Течение ее более легкое, чем типичной пневмонии. Атипичная пневмония является, как правило, рентгенологически интерстициальной и плохо выявляется рутинными тестами. Ее симптоматика мало похожа на симптоматику амбулаторной пневмонии (вызываемой обычными патогенами): начало медленное, кашель непродуктивный, имеются инфекция верхних дыхательных путей и системные симптомы (головная боль, миалгия, артралгия, кожная сыпь), хрипы разбросанные и уплотнение легочной ткани нечастое.

Системные жалобы выражены больше, чем респираторные. Не выявляется бактериальный патоген. Эта первично-атипичная пневмония характеризуется слабо выраженным экссудативным компонентом

воспаления и преимущественным развитием воспалительного процесса в межуточной ткани. Иногда все же появляются двухсторонние «пятнистые» инфильтраты, чаще без плеврального выпота.

Данная пневмония чаще вызывается внутриклеточными патогенами (микоплазмой, вирусами, легионеллой), в связи с чем, они недоступны для антибиотиков, которые не проникают внутрь клетки. Поэтому и отмечается плохой эффект от пенициллинов и цефалоспоринов и, хороший – от не  $\beta$ -лактамных антибиотиков (макролидов и тетрациклинов). В случае спорадического заболевания разрешается пневмония без остаточных явлений. С возрастом частота атипичных пневмоний снижается.

**Острая пневмония** – острое воспалительное заболевание легких инфекционной природы с преимущественным и обязательным поражением респираторных отделов (альвеол и терминальных бронхиол). Заболеваемость острой пневмонией остается высокой: в группе неспецифических заболеваний легких. На ее долю приходится 29,3% случаев, а в структуре общей заболеваемости она составляет в среднем 0,33%. Острая пневмония нередко бывает самостоятельным заболеванием - первичная пневмония, но еще чаще как осложнение других патологических процессов (заболевания сердечно-сосудистой системы, опухоли, инфекционные болезни, травмы, бронхолегочные болезни, хронический бронхит, бронхиальная астма и др.) - вторичная пневмония.

**Затяжная пневмония** чаще является вторичной или гипостатической природы. Диагноз затяжной пневмонии ставят, если не находят причины длительного и плохого разрешения пневмонии, что чаще всего связано с плохим дренажем из воспалительных участков. В

этих случаях клиническое выздоровление не совпадает с морфологическим.

### **Пневмония, «рефрактерная к антибиотикам»**

Причины ее развития:

- неправильный прием лекарств, наличие особо вирулентного микроба (как при некротизирующей пневмонии);
- сопутствующие заболевания;
- суперинфекция (поствирусная, пневмококковая пневмония);
- ошибочный первоначальный диагноз.

**Рецидивирующая пневмония.** Для нее характерно волнообразное течение – повторение двух и более «приступов» пневмонии в течение нескольких недель (новое обострение начинается на фоне еще не закончившегося старого обострения).

Чаще всего она обусловлена повторными инфарктами легкого и реже:

- локальной обструкцией дыхательных путей (бронхогенным раком);
- бронхоэктазами (если пневмония повторяется на одной стороне);
- муковисцидозом;
- нарушениями иммунитета;
- бронхолегочной секвестрацией;
- повторяющимися аспирациями воспалительного содержимого придаточных пазух носа;
- аномалиями развития;
- активацией латентного туберкулеза;
- неадекватным лечением антибиотиками.

**Хроническая пневмония** – это локализованный патологический процесс (паренхиматозная инфильтрация), возникающий в результате не разрешившейся полностью пневмонии (чаще в средней доле).

Наиболее частые возбудители – грибы (*Actinomyces*, *Nocardia*) и микобактерии. К повторным вспышкам воспаления в одном и том же участке бронхолегочной ткани также могут привести бронхоэктазы, гипоплазии и нарушения бронхиальной проходимости на фоне рака легкого, реже туберкулеза и легочной формы лимфогранулематоза. Клинически проявляется повторными вспышками воспаления (в склеротически измененном легком), верифицированного рентгенологически.

**Возвратная пневмония** характеризуется наличием у больного двух и более «пневмонических атак» нетуберкулезной этиологии. При этом, имеются рентгенологические доказательства разрешения предыдущей пневмонии. Если пневмония возникает в одной и той же части легкого, то в ней может быть патология. Если же пневмония возникает в разных участках или разных легких, то это свидетельствует о имеющейся генерализованной патологии (диффузные бронхоэктазы, муковисцидоз, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, внелегочной рак, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хронический синусит с постоянным постназальным затеканием) либо о наличии предрасполагающего фона для развития пневмонии (алкоголизм, патология пищевода, способствующая аспирации).

**Пневмония у больных пожилого возраста** имеет скудную симптоматику. Доминируют Гр- микробы. Может быть и атипичное течение пневмонии у пожилых. Наличие сопутствующих заболеваний



вынуждает идти на комбинацию антибиотиков (ряд антибиотиков не показан для пожилых) с другими принимаемыми лекарствами, что резко повышает риск нежелательных взаимодействий.

На клиническую картину пневмонии у пожилых влияют возрастные изменения легких, грудной клетки и дыхательной мускулатуры, которые нарушают вентиляцию и мукоцилиарный клиренс, кашлевой рефлекс, кровообращение в легких и снижают иммунитет. В этих условиях пневмония часто приобретает нетипичное течение и сопровождается нехарактерной симптоматикой.

На возникновение и течение этой пневмонии важное влияние оказывают частые сопутствующие, отягощающие болезни, исхудание и вирусная инфекция (особенно грипп). Возбудителями данной пневмонии чаще являются Гр– бактерии и стафилококк.

Пневмония у пожилых характеризуется постепенным началом с повышением температуры до субфебрильных цифр, причем не сразу и у меньшей части больных. Отмечаются цианоз лица, губ, тахикардия, поверхностное и учащенное дыхание или одышка в покое с раздуванием крыльев носа, нарушение сна и аппетита.

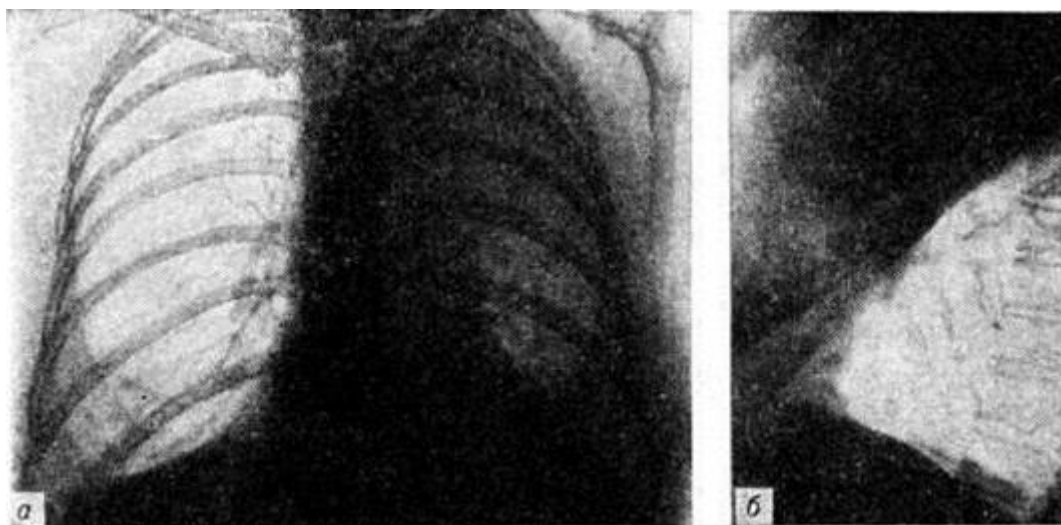
#### **Пневмония у больных с иммунодефицитным состоянием.**

Причин появления легочного инфильтрата у больных с иммунодефицитным состоянием может быть много (инфекционные и неинфекционные).

Иммунодефицит резко повышает риск развития оппортунистической инфекции. Типичные возбудители этой пневмонии синегнойная палочка, семейство энтеробактера, кишечная палочка, клебсиелла, *Serratia marcescens*. Весьма часто пневмония у этих больных вызывают Гр- бактерии, протозойная инфекция, грибы, хламидия, легионелла и цитомегаловирус, вирус простого герпеса. Гр– пневмония,

как правило, является результатом аспирации ротоглоточной инфекции. Рост числа таких пневмоний обусловлен прогрессом в лечении очень тяжелых больных и удлинением сроков их жизни; использованием антибиотиков широкого спектра действия и неоправданными госпитализациями.

**Крупозная пневмония.** Клиническая картина обусловлена развитием острой дыхательной недостаточности на фоне тяжелого течения или появлением острого осложнения – острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых. Причиной острой дыхательной недостаточности являются рестриктивные нарушения вентиляции, связанные с сокращением дыхательной поверхности (коллапс, ателектаз), обструкцией бронхов мокротой, слабостью дыхательной мускулатуры, нарушением легочного кровотока, транспорта крови и кислорода к альвеолокапиллярной мембране и обмена газов через нее.

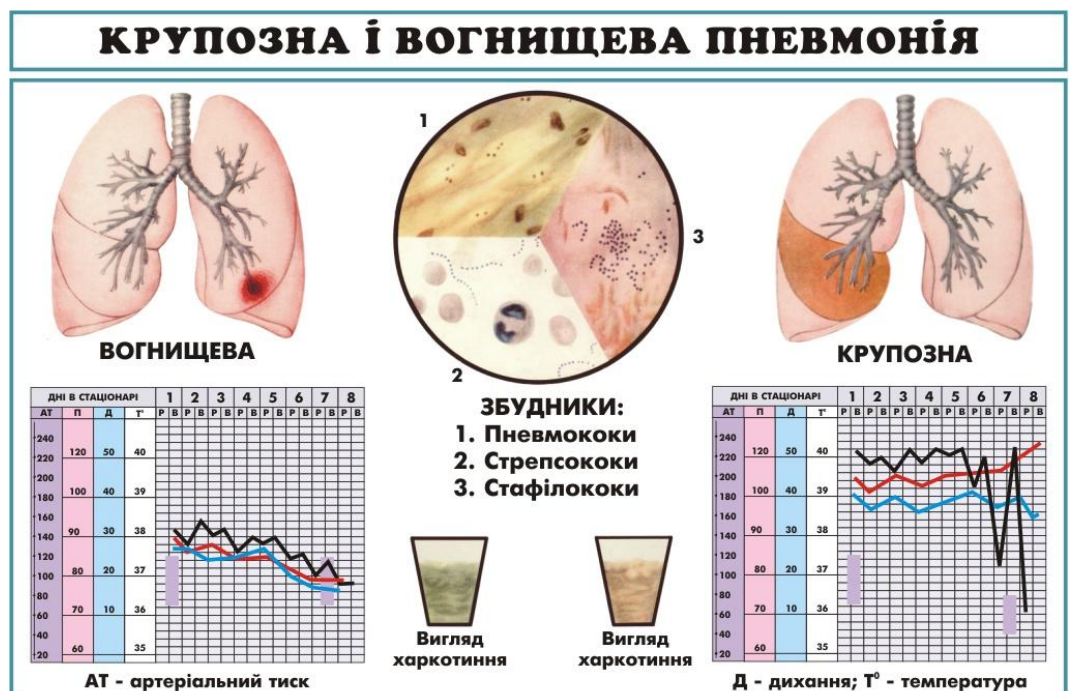


**Очаговая пневмония (bronхопневмония).** Чаще всего в роли возбудителей очаговой пневмонии выступают пневмококки, стафилококки, микоплазмы, клебсиеллы, разнообразные условно-

патогенные микроорганизмы, которые в больших количествах обитают на эпителии верхних дыхательных путей.

Для бронхопневмонии характерна вторичность (возникает на фоне ОРЗ, острого бронхита, гриппа или осложняет течение, наличие тяжелых сопутствующих болезней легких и сердца). Заболеванию часто предшествует острая вирусная инфекция верхних дыхательных путей. Воспалительный процесс в большинстве случаев начинается в бронхах с последующим переходом на альвеолярную ткань. Поэтому ранними симптомами очаговой пневмонии являются повышение температуры.

Начало постепенное. Повышение температуры держится до 5 дней, что не говорит о неэффективности антибиотиками терапии или появлении осложнений. Сопровождается упорным кашлем со слизисто-гнойной мокротой.



**Пневмония у алкоголиків** тесно примыкает к анаэробной пневмонии и носит обычно деструктивный характер. Высокая

летальность при данной пневмонии обусловлена длительным пребыванием больного в положении лежа на спине (это стимулирует застойные процессы в легких) и нарушениями нейротрофической функции. Быстро прогрессирует ЛСН с последующим переходом в отек легких. Поэтому в большинстве случаев летальность наступает в течение первых трех дней лечения.

Для этой пневмонии характерны:

- проявления фактора взаимного отягощения;
- наличие сопутствующего поражения верхних дыхательных путей (фарингит) и хронического бронхита;
- скудные жалобы (могут быть только повышение температуры тела и общая интоксикация; кашель может отсутствовать или быть незначительным)
- скудная физикальная симптоматика (при аускультации легких может прослушиваться только везикулярное дыхание).

В целом хронический алкоголизм маскирует развитие пневмонии и появление ее осложнений. При данном варианте пневмонии часто развиваются осложнения: деструкция, экссудативный плеврит, затяжное течение. Пневмония – одна из главных причин смерти при алкогольном делирии.

**Внебольничная пневмония** – острое инфекционное заболевание, которое возникло во внебольничных условиях, либо в первые 48 часов (2 суток) с момента госпитализации. Проявляется симптомами инфекционного поражения нижних отделов дыхательных путей (кашель, выделение мокроты, одышка, боль в грудной клетке, лихорадка) и рентгенологическими признаками «свежих» очаговых и инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [7,11,21,22,23].

**Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония** обычно развивается через двое суток после поступления в стационар у больных, не подвергавшихся медицинским манипуляциям (после операции, интубации) и (или) ранее принимавших антибиотики широкого спектра действия, антациды (снижающие рН полости рта) и (или) страдающих ХОЗЛ, сахарным диабетом, алкоголизмом. Важным фактором развития данной пневмонии является ослабление местной и общей резистентности макроорганизма, особенно у лиц пожилого возраста. Течение пневмонии обычно тяжелое [16].

Симптомы нозокомиальной пневмонии не выявляются ни в момент поступления больного в больницу, ни в первые три дня пребывания в ней. Обычно диагностированная внутрибольничная пневмония – это лишь «верхушка айсберга», так как в большинстве случаев она в силу разных причин не диагностируется; имелась атипичная клиническая картина вследствие приема цитостатиков (или антибиотиков) или инфекция в организме, которую трудно выделить.

Признаки внутрибольничной пневмонии обычные: появление или усиление одышки, кашля с гнойной мокротой, лихорадки на фоне образования инфильтратов в легких (в одной или двух нижних долях) с нередким формированием некроза и абсцесса легкого (как результат Гр- и анаэробной инфекции). Если рентгенологически выявляются множественные тени, периферические и дискретные (узловатые), то они имеют гематогенный характер. В крови отмечают лейкоцитоз и гипоксемию.

Внутрибольничная пневмония обычно встречается у лиц с тяжелым течением соматических заболеваний (рак, травма, кома, операции на грудной клетке или верхних отделах живота, ИВЛ, возраст старше 70 лет).

Причинами возникновения нозокомиальной пневмонии являются:

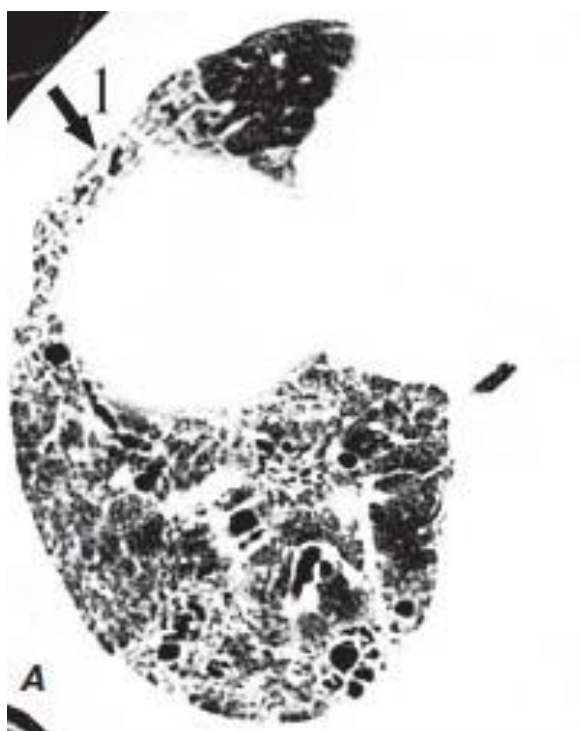
- аспирация эндогенного инфицированного носоглоточного секрета (чаще);
- ингаляция бактерий из инфицированной аппаратуры (эндотрахеальные трубки, катетеры, желудочно-носовые зонды);
- гематогенное распространение инфекции из очагов вне грудной клетки.

Выделяют три последовательных этапа развития этой пневмонии:

- колонизацию носоглотки аэробными Гр- микробами, которая резко усиливается у госпитализированных больных, хронических больных или у тех, кто уже ранее принимал антибиотики широкого спектра действия (способствующие этой колонизации). Начальным механизмом в развитии ротоглоточной колонизации является прилипание бактерий к железистым клеткам и взаимодействие микробного фактора с микроорганизмом (протеазы слюны, секреторный IgA, мукоцилиарный клиренс);
- повышение риска микробной аспирации назофарингеального или эзофагеального секрета;
- иммунные или механические дефекты в местной, легочной защите у госпитализированных больных.

**Идиопатическая интерстициальная пневмония** – интерстициальные заболевания легких неизвестной этиологии, которые объединяют схожие клинические особенности. Они классифицируются в 6 гистологических подтипов и они характеризуются различной степенью воспалительной реакции и фиброза и сопровождаются одышкой и типичными изменениями при рентгенографии. Диагноз устанавливается при анализе данных анамнеза, физикального обследования, результатов лучевых исследований, исследований функции легких и биопсии

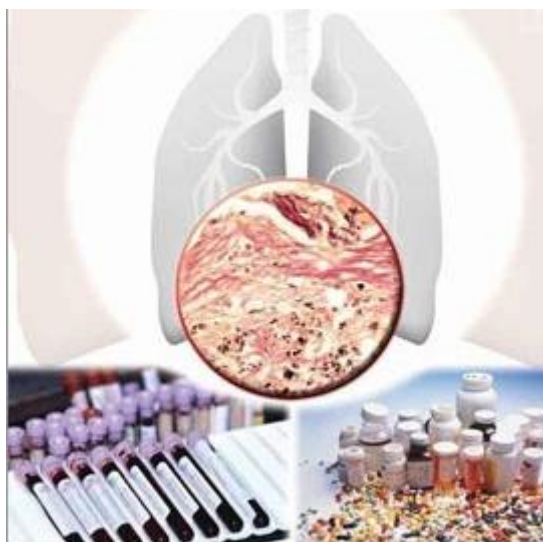
легкого. Определено 6 гистологических подтипов идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), указанных в порядке убывания частоты: обычная интерстициальная пневмония (ОИП), известная клинически как идиопатический фиброз легких; неспецифическая интерстициальная пневмония; облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией; респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких РБАНЗЛ; десквамативная интерстициальная пневмония и острая интерстициальная пневмония. Эти подтипы идиопатической интерстициальной пневмонии характеризуются различной степенью интерстициального воспаления и фиброза и все приводят к развитию одышки; диффузных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки, обычно в виде усиления легочного рисунка, и характеризуются воспалением и/или фиброзом при гистологическом исследовании.



Для **пневноцистной пневмонии** характерна клиника интерстициального воспаления легочной ткани: непродуктивный кашель

в течение нескольких недель, выраженная одышка (у 100% больных) и симптомы нарастающей дыхательной недостаточности, а также скудность физикальных проявлений и особенности рентгенологических изменений. Рентгенологические проявления в начале заболевания могут отсутствовать, затем выявляется прикорневое снижение пневматизации легочной ткани и усиление интерстициального рисунка. Более чем в половине случаев выявляются билатеральные облаковидные инфильтраты (симптом «бабочки»), а в разгаре заболевания – обильные очаговые тени («ватное» легкое), требующие дифференциальной диагностики с диссеминированным туберкулезом. До 20% пневмоцистных пневмоний могут протекать без четкой рентгенологической картины. Типичным является несоответствие тяжелой дыхательной недостаточности и умеренных рентгенологических изменений.

## **6. Фармакотерапия пневмоний**



Лечение пневмонии преследует три цели: выбор антибиотика, коррекцию патологии макроорганизма и общеукрепляющую терапию. В легких случаях пневмонии больной может лечиться амбулаторно оральными и парентеральными антибиотиками.



Госпитализируются больные с тяжело протекающей пневмонией, когда имеется:

- поражение нескольких долей,
- гнойный характер поражения,
- высокая интоксикация и лихорадка,
- гипоксемия,
- диспноэ (ЧД более 30 в минуту),
- выраженная острая дыхательная недостаточность,
- нарушение сознания,
- обезвоживание,
- высокий риск летальности;
- с пневмонией, возникшей на фоне пожилого возраста (более 65 лет), исхудания, высокой возможности аспирации или тяжелых сопутствующих заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием, или при глюкокортикостероидной зависимости;
- если недавно проводилась антибиотикотерапия;
- при невозможности адекватного амбулаторного лечения по социальным показаниям: больной живет один (не может себя обслуживать), нет помощи родственников;
- с серьезными лабораторными отклонениями (например, лейкоцитоз более  $30 \times 10^9/\text{л}$ ).

Постельный режим назначается в период лихорадки и интоксикации, а уже через 3 дня после снижения температуры тела переходят к полупостельному режиму.

В лихорадочный период больной должен много пить (фруктовые соки, минеральная вода, витаминные настои) – до 2 л в сутки, ограничивать употребление соли и принимать большие дозы витаминов

(С, В, А), а также НПВС для облегчения плевральных болей и снижения высокой температуры.

Курение и употребление алкоголя во время лечения запрещаются. Тяжелым больным дополнительно назначаются ингаляции кислорода. Если больной не может поддерживать  $p_{aO_2}$  более 60 мм рт. ст. (на фоне кислородотерапии или без нее), ему необходима ИВЛ. Последняя может понадобиться некоторым тяжелым больным несколько дней, пока они не почувствуют себя лучше. Самый опасный период пневмонии – первые 3-4 дня после госпитализации.

Если больной пневмонией хорошо переносит лихорадку (не более 39 °С), то ее не следует снижать (при лихорадке активируются защитные силы макроорганизма, микроб становится «доступнее» воздействию антибиотиков и макрофагов). Больным пожилого возраста с тяжелыми сопутствующими болезнями легких и сердца необходима нормализация температуры тела, так как лихорадка, увеличивая нагрузку на эти органы, способствует их функциональной декомпенсации.

## **7. Антибактериальные препараты**

Антибиотики – вещества, синтезируемые некоторыми грибами и микроорганизмами, способные в очень малых концентрациях препятствовать развитию других видов микроорганизмов. Само название происходит от латинского *anti-* против и *bios-* жизнь. Большой размах в последнее время получили исследования по химической модификации естественно образуемых антибиотиков. Это дает возможность иметь ценные в практическом отношении полусинтетические препараты антибиотиков.

### **Исторические данные**

В 30-х годах прошлого века химическим, синтетическим путем были получены *сульфамиды*, среди которых *красный стрептоцид* (пронтозил) был первым эффективным препаратом, оказавшим терапевтическое действие при тяжелых стрептококковых инфекциях. Впервые стрептококковое действие стрептоцида в опытах на животных обнаружил в 1934 году немецкий бактериолог Г. Догмарк. В 1935 году было показано, что пронтозил в организме животного расщепляется с образованием высокоактивного амида сульфаниловой кислоты и токсичного триаминобензола, не обладающего антибактериальной активностью.

В 1937 году в нашей стране был синтезирован *сульфидин* – соединение структурно близкое пронтозилу. В дальнейшем этот препарат уступил место более эффективным сульфамидным соединениям, таким, как *норсульфазол*, *этазол*, *фталазол* и др.:

Открытие сульфамидных препаратов и применение их в медицинской практике составили известную эпоху в химиотерапии многих инфекционных, ранее трудноизлечимых заболеваний, в том числе таких как сепсиса, менингита, пневмонии, рожистого воспаления, гонореи и некоторых др. Однако наибольший интерес для медицины все же представляют различные биологически активные вещества, полученные биосинтетическим путем, т.е. соединения, образующиеся в процессе жизнедеятельности разнообразных микроорганизмов.

В 1870 году Д. Сандерсон обратил внимание на то, что в среде, содержащей плесень (пенициллиум), не развиваются бактерии. Несмотря на то, что он дал неправильное толкование наблюдаемому явлению, это сообщение стимулировало Д. Листера провести в 1871-1872 г.г. серию опытов, в которых он убедительно доказал способность плесневого гриба подавлять рост бактерий. Листер даже пытался использовать свои наблюдения в официальной клинической практике.

В 1871 г. Манассеин В.А., а в 1872 г. Полотебнов А.Г. показали, что грибы из рода пенициллиум способны задерживать в условиях *in vivo* развитие возбудителей ряда кожных заболеваний человека. Спустя 3 года английский биолог Т. Хексли наблюдал антибактериальный эффект продуктов жизнедеятельности некоторых грибов рода пенициллиума. А в 1896 г. Б. Гоцио из культуральной жидкости пенициллиум выделил кристаллическое соединение – микофеноловую кислоту, эффективно подавляющую рост бактерий сибирской язвы.

В 1910-1913 годах Блек и Асберг впервые выделили из гриба рода *Penicillium* пеницилловую кислоту, обладавшую антимикробными свойствами. В 1929 году А. Флемингом был открыт новый препарат пенициллин, который только лишь в 1940 году удалось выделить в кристаллическом виде. Это новое и весьма эффективное химиотерапевтическое средство было получено в результате жизнедеятельности микроорганизма, т.е. биосинтетическим путем. С получением пенициллина как препарата возникло новое направление в науке – учение об антибиотиках.

Впервые в медицинскую практику термин антибиотик ввел в 1942 г. З.Ваксман. Несмотря на несовершенство этого термина (антибиотик – в переводе означает против жизни), его невозможно в настоящее время оспаривать или заменять другими. Антибиотики, в отличие от некоторых других продуктов жизнедеятельности, характеризуются двумя основными признакам:

1. В отличие от органических кислот, спиртов и им подобных соединений антибиотики обладают высокой биологической активностью по отношению к чувствительным организмам; антибиотические даже будучи в очень низких концентрациях 0,000001 г/мл оказывает четко выраженное бактерицидное действие в отношении чувствительных к нему бактерий. Во-вторых, характерной особенностью антибиотических

веществ является избирательность их действия. Каждый антибиотик проявляет свое биологическое действие лишь по отношению к определенным организмам или группам организмов, не оказывая при этом заметного эффекта на другие формы живых существ.

2. Антибиотические вещества в процессе развития их продуцентов могут выделяться и накапливаться в окружающей организм среде, они пребывают в виде летучих продуктов или же концентрируются внутри клеток и освобождаются от них в результате экстракции или при разрушении клеток. К антибиотикам относят также соединения, образующиеся при смешанном (биологическом и химическом) типе синтеза, в которых к основной структуре вещества, полученного в процессе биосинтеза, путем химического превращения присоединяется определенная группировка (некоторые формы пенициллинов, цефаллоспоринов и др.).

3. Образование антибиотиков – это наследственно закрепленная особенность метаболизма организмов данного биоценотического сообщества. На проявлении этой особенности существенное влияние оказывают условия культивирования микроорганизмов, если о них идет речь. Если под метаболитами понимать все продукты обмена веществ (метаболизма), то и антибиотики можно считать метаболитами.

4. Антибиотики – не промежуточные продукты обмена веществ организмов, а конечные продукты обмена, накапливающиеся внутри клетки или выделяющиеся в окружающую среду. Образование антибиотических веществ микроорганизмами является лишь одной из форм микробного антагонизма. .

5. С общебиологической точки зрения, биосинтез антибиотиков принципиально не отличается от образования других продуктов обмена.

## **7.1. Классификация антибактериальных препаратов**

**По способу получения:**

1. природные;
2. синтетические;
3. полусинтетические.

**По направленности действия:**

1. антибактериальные;
2. противогрибковые;
3. противоопухолевые.

**По механизму действия:**

1. ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизма (пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, тейкопланин и др.);
2. антибиотики, нарушающие молекулярную организацию, функции клеточных мембран (полимиксин, нистатин, леворин, амфотерицин и др.);
3. антибиотики, подавляющие синтез белка и нуклеиновых кислот (ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот обладают не только антимикробной, но и цитостатической активностью) в частности, ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом (хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды, линкомицин, аминогликозиды) и ингибиторы РНК-полимеразы (рифампицин) и др.

**По химическому строению [32]:**

1. Бета-лактамы антибиотики (основа –  $\beta$ -лактамное кольцо):
  - пенициллины (группа антибиотиков, молекула которых содержит б-аминопенициллановую кислоту, состоящую из двух колец - тиазолидинового и  $\beta$ -лактамного):
    - биосинтетические (пенициллин G - бензилпенициллин),
    - аминопенициллины (амоксициллин, ампициллин, бекампициллин),

- полусинтетические пенициллины (оксациллин, метициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин), имеют устойчивость к микробным  $\beta$ -лактамазам (в первую очередь, стафилококковым);

2. цефалоспорины – это природные и полусинтетические антибиотики, полученные на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты и содержащие цефемовое (также  $\beta$ -лактамное) кольцо:

- 1-го поколения: цепорин, цефалотин, цефалексин;

- 2-го поколения:- цефазолин (кефзол), цефамезин, цефамандол (мандол);

- 3-го поколения:- цефуроксим (кетоцеф), цефотаксим (клафоран), цефуроксим аксетил (зиннат), цефтриаксон (лонгацеф), цефтазидим (фортум);

- 4-го поколения:- цефепим, цефпиром (цефром, кейтен) и другие.

3. монобактамы – азтреонам (азактам, небактам);

4. карбопенемы – меропенем (меронем) и имипинем. Имипинем применяют только в комбинации со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы циластатином – имипинем/циластатин (тиенам);

5. аминогликозиды (содержат аминсахара, соединенные гликозидной связью с остальной частью молекулы). К ним относятся: стрептомицин, гентамицин (гарамицин), канамицин, неомицин, мономицин, сизомицин, тобрамицин (тобра) и полусинтетические аминогликозиды – спектиномицин, амикацин (амикин), нетилмицин (нетиллин);

6. тетрациклины (основу молекулы составляет полифункциональное гидронафтаценовое соединение):

- природные – тетрациклин, окситетрациклин (клинимицин),

- полусинтетические – метациклин, хлортетрин, доксициклин (вибрамицин), миноциклин, ролитетрациклин;

7. макролиды (содержат в своей молекуле макроциклическое лактоновое кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками). К ним относятся: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин (рулид) азитромицин (сумамед), кларитромицин (клацид), спирамицин, диритромицин;
8. линкозамиды – к ним относятся: линкомицин и клиндамицин;
9. гликопептиды ( в своей молекуле содержат замещенные пептидные соединения). К ним относятся: ванкомицин (ванкацин, диатрацин), тейкопланин (таргоцид), даптомицин;
10. полипептиды ( в своей молекуле содержат остатки полипептидных соединений). К ним относятся: грамицидин, полимиксины М и В, бацитрацин, колистин;
11. полиены ( в своей молекуле содержат несколько сопряженных двойных связей). К ним относятся: амфотерицин В, нистатин, леворин, натамицин;
12. антрациклинновые антибиотики. К ним относятся противоопухолевые антибиотики - доксорубицин, карминомицин, рубомицин, акларубицин.

**Антибиотики, продуцируемые микроорганизмами, относящимися к ряду Eubacteriales классифицируют на нижеследующие группы:**

- Продуцируемые представителями рода *Pseudomonas*, это в первую очередь пиоцианин – от *Ps. Aeruginosa* и вискозин – от *Ps. Viscosa*.
- Продуцируемые представителями родов *Micrococcus*, *Ptieceptococcus*, *Diplococcus*, *Chromobacterium*, *Esherichia* и *Proteus*, это такие, как:
- Низин – от *Ptr. Lactis*; дипломицин - от *Diplococcus X-5*; продиогнозин – от *Chromobacterium prodigiosum* (*Perratia marcescens*); колиформин – от *E. Coli* и группа пролактинов – от *Pr. Vulgaris*.



- Продуцируемые бактериями рода *Bacillus*, такие, как: группа грами-цидинов – от *Bac. brevis*; сублитин – от *Bac. Subtilis*; группа поли-миксинолв – от *Bac. Polymixa* и полистатин – от неидентифицированной споровой аэробной палочки.
- Антибиотики, образуемые микроорганизмами, принадлежащими к роду *Actinomycetes*, например: стрептомицин – от *Act. streptomycin*;
- тетрациклины – от *Act. aureofaciens*; новобиотин – от *Act. Spheroides* и
- актиномицины – *Act. Antibiotycus*.
- Антибиотики, образуемые несовершенными грибами, например: пенициллин – *Penic. Chrysogenum*; гризеофульфин – от *Penic. Griseofecium* и трихотецин – *Trihotecium roseum*.
- Антибиотики, образуемые грибами, относящими к классам базидиомицетов и аскомицетов, это такие, как: термофиллин – от базидиомицетов; лензитин – от *Lenzites sepiaria* и Хетомин – от *Chaetomium* (аскомицетов).
- Антибиотики, продуцируемые лишайниками, водорослями и низшими растениями, например: усниновая кислота (биан) – от лишайников и хлореллин – от *Chlorella vulgaris*.
- Антибиотики, образуемые высшими растениями, такие, как: алицин – от *Allium sativum*; рафанин – от *Raphanus* и фитоалексины: пизантин, фазеолин, содержащиеся в фасоли.
- Антибиотики животного происхождения, такие, как: лизоцим, экмолин, круцин и интерферон.

**В зависимости от типа воздействия на микробную клетку:**

1. бактерицидные;
2. бактериостатические.

**По спектру действия:**

1. препараты широкого спектра действия;
2. препараты узкого спектра действия.

**По спектру противомикробного действия:**

1. Препараты, действующие преимущественно на грамположительные и грамотрицательные кокки (стафилококки, стрептококки, менингококки, гонококки), некоторые грамположительные микробы (коринебактерии, клостридии). К этим препаратам относятся бензилпенициллин, бициллины, феноксиметилпенициллин, пенициллиназоустойчивые пенициллины (оксациллин, метициллин), цефалоспорины 1-го поколения, макролиды, ванкомицин, линкомицин.
2. Антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных палочек: хлорамфеникол, тетрациклины, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, азлоциллин и др.) и цефалоспорины 2-го поколения.
3. Антибиотики с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных палочек (полимиксины, цефалоспорины 3-го поколения).
4. Противотуберкулезные антибиотики (стрептомицин, рифампицин, флоримицин).
5. Противогрибковые антибиотики (нистатин, леворин, гризеофульвин, амфотерицин В, кетоконазол, анкотил, дифлюкан и др.).

Вышеперечисленные свойства в основном и диктуют выбор антибиотика для лечения инфекционного больного. При этом обязательно учитываются фармакодинамика и фармакокинетика препарата, индивидуальные особенности больного (возраст, состояние иммунитета, сопутствующие заболевания и др.).

## **Пенициллины**

Используемые в лечении больных пневмонией пенициллины могут иметь узкий (бензилпенициллин) и широкий спектры действия (ампициллин, карбенициллин и комбинированные препараты — амоксиклав, уназин). К пенициллинам узкого спектра действия чувствительны пневмококк, стрептококк, стафилококк и другие микробы. Механизм лекарственной устойчивости к пенициллину связан с выработкой микробами фермента (пенициллиназы), разрушающего антибиотик. Обычно для оральной терапии пневмонии используется амоксиклав (комбинация амоксицилина с клавулановой кислотой) или уназин (комбинация ампициллина с сульфбактамом). Амоксиклав хорошо всасывается и проникает в легкие. Это обеспечивает достаточно высокий уровень антибиотик в мокроте, который значительно превышает минимальную концентрацию, необходимую для ингибции пневмококка, моракселлы катаралис и чувствительной гемофильной палочки. Амоксиклав принимают 2 раза в день во время еды, чтобы уменьшить его влияние на ЖКТ.

## **Цефалоспорины**

Цефалоспоринами называется группа полусинтетических антибиотиков, структурно похожих на бензилпенициллин и действующих бактерицидно. Цефалоспоринами 1-2-3 поколения являются соответственно цефалексин, цефазолин; цефуроксим, цефаклор, цефотетан; цефтазидим, цефтриаксон. Спектр действия цефалоспоринов: Гр+: стафилококки, стрептококки, пневмококк и возбудитель дифтерии; Гр-: E.coli, протей, клебсиелла. Общими для бензилпенициллина и цефалоспоринов являются наличие бета-лактамного кольца в структуре; механизм антибактериального действия;

близкий спектр действия; нередкая перекрестная аллергенность и резистентность.

Оральные цефалоспорины 1 поколения хорошо всасываются и вызывают мало побочных эффектов. Но они - не лучшее средство при инфекции дыхательных путей (слабо действуют против гемофильной палочки), если не доказана роль стрептококковой инфекции. Только 5-10 % антибиотика проникает в бронхиальный секрет. Это определяет уровень адекватного воздействия на пневмококк, но не на гемофильную палочку. Оральные цефалоспорины 2 поколения (цефаклор, цефуроксим) и 3 поколения (цефиксим) имеют высокую активность против стрептококков и гемофильной палочки и относительно резистентны к действию бета-лактамаз микробов.

Цефалоспорины делять на четыре поколения, отличающихся между собой по спектру антимикробного действия:

1. Первое поколение: цефазолин, цефалотин, цефалоридин - препараты для парентерального введения; цефрадин, цефалексин, цефадроксил - препараты для приема внутрь.
2. Второе поколение: цефамандол, цефокситин, цефотетан, цефметазол, цефуроксим - для парентерального применения; цефуроксим аксетил, цефаклор - для приема внутрь.
3. Третье поколение: цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтизоксим, цефтазидим, цефодизим, цефменоксим, цефиксим, цефоперазон, цефсулодин, цефтазидим, цефпирамид, цефпимазол - для парентерального применения; цефтибутен, цефетамет пивоксил, цефподоксим проксетил, цефдинир, цефиксим, цефпрозид - для перорального применения.

Четвертое поколение: цефпиром и цефепим.

## Сульфаниламид

Сульфаниламид - ко-тримаксозол (бисептол, бактрим) хорошо проникает в легкие и мокроту, имеет хорошую активность против частых дыхательных патогенов, включая бета-лактамазопродуцирующие. Однако данный препарат часто вызывает желудочно-кишечную непереносимость, сыпь, подавление функции костного мозга, особенно у лиц старше 60 лет. В настоящее время ко-тримаксозол используют не часто, а если и применяют, то только при легкой пневмонии.

### **Макролиды**

К макролидным антибиотикам относят натуральные (эритромицин, олеандомицин); полусинтетические (рокситромицин, кларитромицин); азалиды (азитромицин). Макролиды ингибируют синтез белка в бактериальной клетке. Спектр действия макролидов такой, как у бензилпенициллина, но они дополнительно действуют на внутриклеточные патогены (микоплазму, легионеллу и риккетсии), на которые не действуют пенициллины и цефалоспорины.

Эритромицин часто вызывает поражения ЖКТ: обычно подташнивание и рвоту, а в высоких дозах и раздражение желудка. Более эффективны новые макролиды (азитромицин, рокситромицин и особенно кларитромицин, обладающий большей активностью). Они лучше всасываются и действуют против гемофильной палочки, имеют длительный период полувыведения; накапливаются в значительных количествах в ткани легкого; постантибиотический эффект сохраняется еще 3-4 дня, что позволяет назначать их короткими (5 дней) курсами; желудочно-кишечные нарушения встречаются реже, чем у эритромицина.

В настоящее время новые макролиды являются альтернативой эритромицину, если больной его не переносит. Макролиды обычно используются при пенициллинрезистентных стафилококковых инфекциях, аллергии к пенициллину, микоплазменной, легионеллезной и риккетсиозной инфекции. При внебольничных пневмониях макролиды могут быть антибиотиками первой линии.

### **Линкомицин**

Линкомицин (не являясь макролидом) обладает бактериостатическим спектром действия, похожим на спектр действия эритромицина.

### **Тетрациклины**

Тетрациклины в настоящее время используются в основном для лечения больных атипичными пневмониями из-за развития к ним микробной резистентности. Тетрациклины действуют на бактериальные рибосомы, блокируя синтез бактериального белка. Доксициклин хорошо проникает в легкие (альвеолярные макрофаги), лейкоциты и, следовательно, эффективен против внутриклеточных патогенов (например, легионелла).

Значительной проблемой является наличие токсичности у тетрациклинов. Так, тетрациклины часто вызывают у больных желудочно-кишечные нарушения (возможно вследствие влияния на флору кишечника), способствуют развитию кандидоза и повреждению печени и почек, особенно у пожилых людей. Нерационально начинать лечение больных амбулаторной пневмонией с тетрациклинов. Они являются антибиотиками только третьей линии лечения пневмонии, так как действуют бактериостатически на пневмококк, легионеллу, микоплазму. Кроме того, 1/3 пневмококков нечувствительна к тетрациклинам.

## **Аминогликозиды**

Аминогликозидами являются стрептомицин, гентамицин, тобрамицин и амикацин. Аминогликозиды плохо проникают в легочную ткань, их активность снижается при гнойных процессах. Кроме того, они обладают высокой токсичностью (особенно у пожилых), нередко к ним развивается резистентность микробов. У чувствительных микробов эти антибиотики ингибируют синтез белка бактериальными рибосомами. В больших дозах они действуют бактерицидно, а в средних - бактериостатически на туберкулезную палочку, Гр- флору (синегнойную палочку, клебсиеллу; малая активность в отношении гемофильной палочки) и стафилококки.

В амбулаторных условиях врачи нередко в качестве антибиотика первой линии при лечении больных пневмонией назначают гентамицин (вследствие дешевизны и двухразового введения). Но такой подход неверен, ибо наиболее частым возбудителем амбулаторной пневмонии является пневмококк, поэтому препаратом начальной терапии будет бензилпенициллин. Гентамицин действует в основном на Гр- микрофлору. Поэтому он показан только в случаях инфекции, которая ранее не поддавалась лечению цефалоспоридами. Кроме того, эта тактика неоправдана, поскольку в настоящее время резко выросла заболеваемость туберкулезом и каждому четвертому больному пневмонией (особенно верхнедолевой) необходима пробная антибиотикотерапия, а туберкулостатические антибиотики затушевывают картину туберкулеза и затрудняют его диагностику.

## **Фторхинолоны**

Фторхинолоны имеют высокую активность *in vitro* против Гр- микробов (гемофильная палочка, моракселла катаралис, кишечная и

синегнойная палочки, легионелла). Действие фторхинолонов на пневмококк недостаточное, но это компенсируется их высокой концентрацией в легких. Все это не позволяет применять фторхинолоны в качестве антибиотиков первой линии при амбулаторной пневмонии. Активность фторхинолонов против анаэробов низкая.

Фторхинолоны хорошо всасываются после орального приема с пиком концентрации в сыворотке таким же, как и при внутривенном введении препарата. Фторхинолоны имеют сравнительно большой период полувыведения, что обеспечивает их прием 1 или 2 раза в день. Фторхинолоны проникают в легочную ткань, эпителий бронхов и накапливается внутри клеток, обеспечивая высокую концентрацию. Все это делает их отличным препаратом для орального приема.

Фторхинолоны иногда используются для лечения больных инфекциями, вызванными синегнойной палочкой, при Гр-нозокомиальной пневмонии и обострениях ХОЗЛ. Они являются антибиотиками второй линии при инфекции, обусловленной гемофильной палочкой, резистентной к ампициллину; используются при неэффективном предыдущем лечении амоксициклом или для лечения больных туберкулезом, резистентным к специфическим препаратам. Новый фторхинолон - спарфлоксацин (может приниматься раз в сутки) имеет высокую активность и против пневмококка, действуя на все респираторные патогены.

## **7.2. Клиническая фармакология антибактериальных средств**

### **Принципы рациональной антибиотикотерапии:**

1. Идентификация возбудителя и изучение его антибиотикограммы.
2. Выбор оптимального препарата с учетом:
  - а) фармакокинетики и фармакодинамики препарата:
  - б) особенностей макроорганизма



Необходимо учитывать фармакокинетический аспект: способность препарата достичь очага инфекции и создать эффективный уровень концентрации. Необходимо знать способность проникновения препарата через тканевые барьеры, выходить в брюшную полость и полость плевры, накапливаться в костной или мышечной ткани, подкожно-жировой клетчатке. В ряде случаев для достижения эффективного уровня активности препарата в очагах микробного воспаления необходимо использовать нетрадиционные пути введения: эндолимфатическое введение, введение препарата с клеточной взвесью во время плазмафереза, либо новые лекарственные формы химиотерапевтических препаратов – липосомальные формы или антибиотики, ассоциированные с наночастицами.

Для выбора препарата с учетом фармакодинамики необходимо знать спектр действия антибиотика и выбирать препарат с учетом предполагаемого возбудителя. Например:

Предполагаемые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<b>Возраст 1–6 месяцев</b>		
Атипичные возбудители (при этом температура тела <38 °С): хламидии (часто), пневмоцисты (редко), микоплазмы (редко)	Макролиды (рокситромицин)	Котримоксазол
Типичные возбудители (температура тела >38 °С, одышка, токсикоз): кишечная флора ( <i>E. coli</i> и др.) редко — стафилококки, <i>Moraxella catarrhalis</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота (амоксиклав, аугментин)	Цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, зинанат, зинацеф)
<b>Возраст 6 месяцев – 6 лет</b>		
Атипичные возбудители (редко): микоплазмы	Макролиды	Доксициклин
Типичные возбудители (часто): пневмококк, в том числе в сочетании с <i>H. influenzae</i> типа b	Амоксициллин Макролиды	Амоксициллин + клавулановая кислота (амоксиклав, аугментин) Цефалоспорины
<b>Возраст 7–15 лет</b>		
Атипичные возбудители (часто): микоплазмы	Макролиды	Доксициклин

3. Введение оптимальных доз препарата с оптимальной частотой. Средняя терапевтическая концентрация (СТК), как правило, в 2-5 раз должна превышать минимально подавляющую концентрацию (МПК). МПК – это та концентрация антибиотика, которая *in vitro* подавляет рост выделенного штамма возбудителя. МПК должна быть в пределах 0,0X – 0,00X мкг/л и ниже. СТК зависит от вида возбудителя, его локализации, тяжести заболевания. Поддержание СТК на определенном уровне обеспечивается кратностью введения антибиотика в течение суток с учетом периода полувыведения. Путь введения определяется биодоступностью антибиотика, тяжестью заболевания, локализацией патологического процесса. Для большинства антибактериальных препаратов эффект зависит от уровня концентрации и времени поддержания стабильной концентрации в крови. Уровень препарата в крови не должен

существенно колебаться в течении суток. Для ряда препаратов (аминогликозидов) существует постантибиотический период. Их эффект зависит не от уровня стабильной концентрации, а пиковой. Поэтому суточную дозу нужно вводить в один прием, что повышает терапевтический эффект и снижает нефротоксичность.

4. Устранение причин, препятствующих эффективной антибиотикотерапии (дренирование локального очага инфекции, удаление инородного тела).
5. Продолжительность лечения до достижения очевидного выздоровления, и еще 3 суток во избежание рецидива инфекции.
6. Проведение фармакокинетического мониторинга за уровнем концентрации препарата в крови или в очаге микробного воспаления, что позволяет проводить коррекцию схем лечения, увеличить эффект и снизить вероятность побочных эффектов. Это особенно важно в условиях нарушения распределения антибиотиков в организме, например при почечной или печеночной недостаточности.
7. Проведение микробиологического контроля за излечением (ранний контроль – 3-4 день антибиотикотерапии; поздний контроль – на 3-7 день окончания антибактериальной терапии).
8. Антибиотикотерапию проводить предпочтительно одним препаратом (монотерапия).

### **Назначение антибиотиков при пневмонии**

Основа лечения пневмонии – антибиотики, которые, подавляя возбудителя, обеспечивают abortивное течение пневмонии с ограничением зоны поражения и быстрое снижение интоксикации. Антибиотики действуют на микроб, но не на морфологию пневмонии.

Эффективность антибиотикотерапии зависит от обоснованности показаний к ее назначению, своевременного начала лечения, рационального выбора препарата, подбора оптимальной суточной и курсовой доз.

Залогом правильного выбора антибиотика является своевременный этиологический диагноз пневмонии (выявление возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам). В этом варианте лечение больных пневмонией не представляет больших трудностей. Выбор антибиотика для эмпирического лечения пневмонии зависит от того, какой микроб подозревается в развитии пневмонии. Чаще назначают антибиотик широкого спектра действия как препарат первой линии, что нивелирует возможные ошибки в интерпретации причины возникновения пневмонии.

При назначении антибиотиков следует учитывать:

- степень тяжести заболевания,
- спектр и типоколония действия препарата (бактерицидное или бактериостатическое), токсичность;
- быстроту развития устойчивости к антибиотикам микробов,
- возможность создания достаточных доз в крови и легочной ткани (доза и частота введения антибиотика должны быть соизмеримы с интенсивностью патологического процесса),
- противопоказания и аллергологический анамнез.

При проведении начальной антибиотикотерапии необходимо учитывать и наличие сопутствующих заболеваний у больного – ХНЗЛ, сахарный диабет, иммуносупрессивные состояния при лейкозах и лимфогранулематозах, хронический алкоголизм, а также пожилой возраст, ибо при этом снижается этиологическая роль пневмококка, а повышается роль гемофильной палочки, Гр- флоры (синегнойной и кишечной палочек, бактероидов).

Общие положения антибиотикотерапии следующие. При разных возбудителях пневмоний нет единой схемы лечения. Общим правилом антибиотикотерапии пневмоний является проведение целенаправленной монотерапии при ранней постановке этиологического диагноза. Лечение антибиотиками начинают сразу, не дожидаясь результатов микробиологических анализов, а ориентируясь на окраску мазка мокроты по Граму и совокупность данных анамнеза, клинических, рентгенологических и лабораторных изменений. Так, если в мазке видны Гр<sup>+</sup> диплококки - это скорее всего пневмококк (препараты выбора - бензилпенициллин, ампициллин или макролиды), если Гр<sup>-</sup> флора или короткие палочки - клебсиелла или гемофильная палочка и реже кишечная палочка. Изначально необходимо решить вопрос о проведении монотерапии антибиотиками или их комбинацией с учетом резистентности флоры. При получении бактериологических данных проводится корректировка схемы лечения.

#### **Длительность лечения антибиотиками**

Время лечения антибиотиками зависит от тяжести пневмонии (при среднетяжелой и тяжелой пневмонии составляет соответственно 7-10 и 20 и более дней), вида патогена (внеклеточный - 7 дней, внутриклеточный - 14 дней) и состояния макроорганизма (у иммуносупрессированных больных лечение продолжается более 3 недель). Очень важно ограничить срок антибиотикотерапии, так как излишняя продолжительность курса ведет к сенсibilизации больного и создает риск суперинфекции.

При пневмококковой пневмонии длительность антибиотикотерапии составляет 5 суток после нормализации температуры тела (при условии нормализации лейкоцитарной формулы), но не менее 5 дней. Если пневмония вызвана легионеллой, то лечение антибиотиками продолжается 21 день, если энтеробактериями и

синегнойной палочкой - от 21 до 42 суток. При стафилококковой пневмонии лечение длится 21 день и более, а при формировании абсцесса легкого - 42-56 дней (причем через 5 суток после нормализации температуры антибиотик назначают внутрь). В целом приведенные сроки лечения антибиотиками не следует воспринимать как обязательные. Длительная антибиотикотерапия не нужна, вредна больному и угрожает развитием лекарственной болезни.

Больному, которому ранее вводились антибиотики внутривенно, через 24 ч после нормализации температуры можно перейти на их оральный прием. Иногда оральная антибиотикотерапия может заменять парентеральную, если она обеспечивает сравнимые концентрации препарата в сыворотке крови или когда высокие уровни антибиотика не нужны. Если получен положительный ответ на введение безопасного антибиотика узкого спектра действия (например, бензилпенициллина), то нет необходимости в смене антибиотика. Обычно больные перестают лихорадить через 3 дня после лечения антибиотиком. Их отменяют через 5 дней стойкой нормализации температуры тела и лейкоцитарной формулы. Если же больной доставлен в стационар с нормальной картиной крови, отсутствием физикальных данных, но рентгенологически в легких сохраняется инфильтрация, то антибиотикотерапию продолжают еще 5-6 дней.

Если нет клинического эффекта от антибиотиков в течение 3 дней, то пересматривают его дозу, путь введения (переход с внутримышечного на внутривенный) или заменяют на антибиотик второго ряда (способный подавить возбудителя, резистентного к исходному антибиотику), ориентируясь на повторный анализ мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотику.

### **Факторы эффективности антибиотиков при пневмонии**

- этиологическая диагностика заболевания, клиническая диагностика нозологических форм инфекционного заболевания, выделение возбудителя болезни с последующим определением его чувствительности к антибиотикам;
- выбор наиболее активного и в то же время наименее токсичного для конкретного больного препарата;
- определение оптимальной дозы антибиотика, метода его введения для создания концентрации в очаге инфекции;
- знание и учет возможных побочных реакций на антибиотик;
- применение по показаниям комбинации препаратов с целью расширения спектра их действия и/или усиления противомикробного эффекта.

К назначению антибиотика третьего ряда (способного подавить редкие этиологические микробы, оставшиеся за спектром действия предыдущей терапии) прибегают в случаях, когда микроб резистентен к обоим ранее применявшимся антибиотикам.

Если у больного пневмонией оказались неэффективными антибиотики, воздействующие на внеклеточный патоген, дают антибиотики, активно действующие на внутриклеточные патогены. У тяжелых больных комбинируют антибиотики, активные в отношении вне- и внутриклеточных патогенов. Обычно, если больной пневмонией ранее получал ампициллин, то позже можно давать амоксилав, фторхинолоны или цефалоспорины 2-3-го поколений.

**Критериями эффективности антибиотикотерапии являются:**

- улучшение в первую очередь клинической симптоматики (снижение температуры тела, интоксикации и гнойности мокроты, улучшение общего состояния и динамики аускультативных данных),
- нормализация лейкоцитарной формулы и рентгенологической картины.

Эффект антибиотикотерапии обычно оценивается через 2-3 дня после начала проводимого лечения.

Больные, сенсibilизированные к пенициллину, как правило, имеют повышенную чувствительность ко всем полусинтетическим пенициллинам и даже к цефалоспорином 1 поколения. Повышение числа эозинофилов более 6 % является сигналом опасной алергизации. Антибиотик следует заменить другим с учетом перекрестной чувствительности (например, бензилпенициллин на эритромицин) или отменить, перейти на прием ко-тримаксозола (бисептола). При наличии алергии к бензилпенициллину (он сильный экзоалерген), дают цефалоспорины 2-3 поколения или эритромицин. При семейной склонности к алергическим реакциям не следует применять все пенициллины (как наиболее алергоопасные). Лучше назначать цефалоспорины 2-3 поколения. При сопутствующих пневмонии алергических синдромах показан прием преднизолона коротким курсом (10-15 мг) в течение 2 недель.

#### **Рекомендации по применению антибиотиков (АБ):**

1. АБ не действуют на вирусы.
2. АБ не предотвращают бактериальных осложнений у пациентов с вирусными инфекциями.
3. АБ, как правило, не угнетают иммунитет. Ряд препаратов, такие, как макролиды, обладают иммуномодулирующими свойствами и способны стимулировать определенные звенья иммунной реакции.
4. АБ не следует менять каждые 6-7 дней, что часто практикуется из-за опасности развития резистентности. Как правило, смена их не оправдана клиническими показаниями. Основанием для замены АБ являются:
  - клиническая неэффективность, о которой при острых инфекциях можно судить через 48-72 часа терапии;



- развитие нежелательных реакций, в связи с чем необходимо отменить препарат;
- высокая потенциальная токсичность АБ, ограничивающая его длительное применение (аминогликозиды, левомицетин).

Во всех других случаях АБ следует применять до выздоровления, которое характеризуется клиническими показателями.

5. Пациентам с тяжелыми инфекциями следует сразу же назначать наиболее эффективные препараты. Врача больше должна волновать проблема оказания быстрой и действенной помощи в данный конкретный момент, так как задержка с назначением по-настоящему эффективных препаратов, применение АБ с высоким уровнем лекарственной устойчивости являются неоправданным экспериментом на выживаемость, приводят к истощению защитных сил организма, могут закончиться развитием полиорганной недостаточности, при которой исход заболевания не зависит от назначения самых мощных АБ.
6. Не существует аллергии на АБ вообще, т.к. к ним относятся более 20 различных структурных классов препаратов. Всегда можно подобрать антибактериальный препарат той или иной группы.
7. АБ не следует назначать совместно с антигистаминными препаратами, т.к. последние не предотвращают сенсibilизации, развития аллергической реакции, а лишь ослабляют ее проявления.
8. АБ не рекомендуется применять вместе с нистатином, т.к. кандидоз является одной из форм дисбактериоза, а эффективность нистатина у пациентов без иммунодефицита не доказана. Использование антигистаминных и противогрибковых препаратов в комбинации с АБ ведет к полипрагмазии и необоснованным экономическим затратам.

**Выбор оптимального АБ и пути его введения зависит от его  
биоусвояемости:**

1. АБ с биоусвояемостью более 60%: левомецетин, тетрациклины (миноциклин и доксициклин), энтеральные формы цефалоспоринов, аминопенициллины (амоксициллин, талампициллин, бакампициллин, пивампициллин), рифамицины, фузидин и другие. При возможности надо как можно раньше переходить на энтеральный путь введения этих препаратов. Высокая биоусвояемость обеспечивает близость доз энтерального и парентерального введения АБ; минимальную опасность появления нежелательных эффектов со стороны кишечника (диспепсия, дисбактериоз); положительный экономический эффект.
2. АБ с биоусвояемостью более 30%: феноксиметилпенициллин, изоксазолпенициллины, амидинопенициллины (пивамидиноциллин, бакамидиноциллин, ацидоциллин), ампициллин, карбоксипенициллины (карфециллин, кариндациллин), макролиды, тетрациклины (тетрациклин, окситетрациклин, метациклин), линкозамиды и др. Эти препараты, как правило, не создают высоких концентраций в тканях и жидкостях макроорганизма, поэтому их лучше использовать при очень высокой чувствительности к ним инфекционного агента; при нетяжелой форме заболевания.
3. АБ с биоусвояемостью меньше 30%: аминогликозидные и гликопептидные препараты, полимиксины, полиены, уреидопенициллины, карбопенемы, монобактамы, инъекционные формы цефалоспоринов и другие. При приеме этих препаратов внутрь можно рассчитывать только на местный эффект.

**Ступенчатая терапия (step-down therapy)** – это двухэтапное применение АБ с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в сокращении длительности парентерального введения АБ, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии.

### **Комбинации антибиотиков при пневмонии**

Как правило, комбинировать антибиотики при лечении больных обычной пневмонией не следует, так как взаимодействие между антибиотиками идет на разных уровнях, что способствует увеличению их токсического действия и селекции резистентных микробов. Этиотропная монотерапия пневмонии гораздо эффективнее и экономически выгоднее.

Показаниями к комбинации антибиотиков являются:

- ✓ тяжелое течение пневмонии (особенно вторичной), требующее немедленного лечения без установления этиологического диагноза;
- ✓ подозрение на смешанную инфекцию (чаще Гр– аэробы и анаэробы);
- ✓ инфекция на фоне резкого угнетения иммунитета (например, рак, лимфогранулематоз, использование цитостатиков);
- ✓ опасность быстрого развития резистентности при назначении одного антибиотика;
- ✓ пневмония вызвана комбинацией микробов, которая не входит в пределы спектра действия ни одного из имеющихся в распоряжении антибиотиков.

Рациональной является комбинация АБ, подавляющая Гр+ и Гр– флору (например, пенициллины + аминогликозиды или цефалоспорины

+ аминогликозиды). Комбинация бактерицидных (убивающих бактерий – пенициллин, цефалоспорины) и бактериостатических антибиотиков (подавляющих рост и размножение бактерий - тетрациклины) нерациональна, так как бактериостатический антибиотик тормозит размножение микробов и тем самым нарушает действие бактерицидных антибиотиков, которые эффективно действуют на размножающиеся микробы. Комбинация» бензилпенициллина с ко-тримаксозолом (бисептолом) также нецелесообразна, поскольку при этом снижается эффективность действия пенициллина.

АБ назначают орально или парентерально в зависимости от тяжести пневмонии и вида патогена. Большая часть больных с легкой и среднетяжелой пневмонией могут лечиться оральными антибиотиками, но врач должен знать спектр их действия, фармакокинетику и побочные эффекты.

### **7.3. Фармакодинамика и фармакокинетика антибактериальных препаратов**

Концентрации антибиотиков в сыворотке крови и жидкостях организма человека должны соотноситься с двумя основными подходами. Первый из них заключается в фармакокинетической оценке препаратов.

Построение фармакокинетических и фармакодинамических моделей эффективности АБ опирается на изучение 2-х параметров:

- МИК;
- концентрация, предотвращающая мутации.

Концентрация, предотвращающая мутации – самая низкая концентрация антибактериальных препаратов, которая способна предотвратить отбор любых мутирующих микроорганизмов в очень большом инокулиуме. Обычно концентрация, предотвращающая

мутации, в 4-10 раз превышает уровень МИК для этого же микроорганизма.

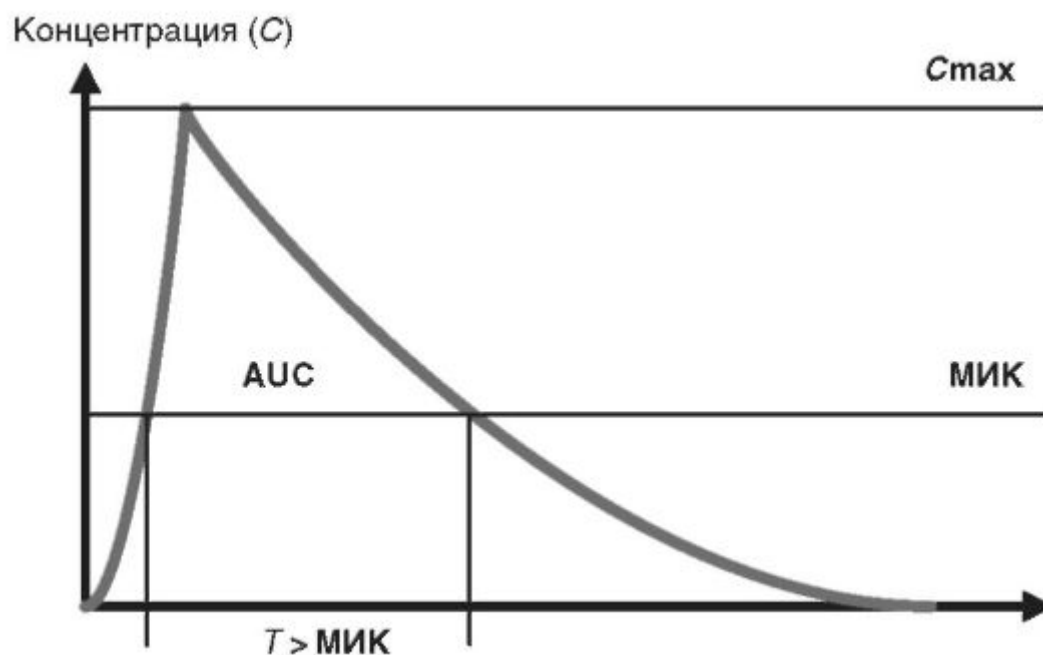
Для характеристики фармакокинетики АБ используют такие параметры:

- максимальная концентрация препарата в крови ( $C_{max}$ );
- площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC - area under curve);
- время, в течение которого концентрация антибактериальных препаратов превышает величину МИК для определённого возбудителя ( $T > \text{МИК}$ ).

Наиболее важные параметры фармакокинетики АБ:

- выраженность бактерицидного/бактериостатического эффекта антибактериальных препаратов *in vitro* или *in vivo*;
- частота эрадикации возбудителя;
- степень клинической эффективности (частота выздоровления пациента);
- положительная динамика симптомов и т.д.

На фармакокинетику АБ влияют их физико-химические свойства, пути введения, степень связи с белками, метаболизм и экскреция. Физико-химические свойства АБ часто бывают определяющими для фармакокинетики.



Связывание АБ с белками не ограничивается сывороткой крови, оно происходит также в интерстициальной жидкости, в воспалительном экссудате и в цитоплазме клеток (связывание с белками субклеточных структур, хроматином лейкоцитов и другими клеточными компонентами).

Степень ионизации антибиотика так же имеет большое значение для фармакокинетики. Неионизированные соединения (например, макролиды) лучше проникают через липидные мембраны, в то время как для хорошего поступления в ткани и накопления соединений с высокой степенью ионизации (аминогликозиды и  $\beta$ -лактамы антибиотики) требуется кислая среда.

Таким образом, определяя уровни препаратов в организме, можно установить характер всасывания, распределения, проникновения в ткани, метаболической деградации и экскреции антибиотиков. При втором подходе используются уровни концентраций антибиотиков в крови для модификации дозирования антибиотиков с целью достижения максимальной терапевтической эффективности и устранения

## Антибактериальные средства: механизмы действия (Harrison)

Препарат	Мишень	Механизм действия	Основные механизмы устойчивости
Бета-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины)	Клеточная стенка	Подавление образования пептидных мостиков (транспептидирования) в клеточной стенке	<p>1. Инактивация β-лактамазами.</p> <p>2. Изменение мишени (утрата средства к препаратам пенициллинсвязывающими белками).</p> <p>3. Снижение проницаемости наружной мембраны грамотрицательных бактерий (изменение поринов)</p>
Ванкомицин	Клеточная стенка	Подавление образования связей между субъединицами пептидогликанов	Изменение мишени (замещение концевых аминокислотных остатков в боковом пептиде субъединиц пептидогликанов)
Бацитрацин	Клеточная стенка	Нарушение синтеза пептидогликанов (подавление кругооборота липидных переносчиков субъединиц пептидогликанов)	Не установлены
Макролиды	Синтез белков	Связывание с	1. Изменение

(эритромицин)		50S-субъединицами рибосом	мишени (метилирование рРНК).  2. Инактивация.  3. Снижение проницаемости бактериальных клеток
Линкозамиды (клиндамицин)	Синтез белков	Связывание 50S-субъединицами рибосом	Изменение мишени (метилирование рРНК)
Хлорамфеникол	Синтез белков	Связывание 50S-субъединицами рибосом	Инактивация хлорамфеникол-ацетилтрансферазой
Тетрациклины	Синтез белков	Связывание 30S-субъединицами рибосом	1. Уменьшение накопления в бактериальной клетке (активное выведение).  2. Изменение мишени
Аминогликозиды (гентамицин)	Синтез белков	Связывание 30S-субъединицами рибосом	Инактивация ферментами, модифицирующими аминогликозиды
Мупироцин	Синтез белков	Подавление активности изолейцил-тРНК-синтетазы	Изменение мишени (мутация или приобретение нового гена, обуславливающие нечувствительность фермента)
Сульфаниламиды и триметоприм	Метаболизм	Конкурентное подавление активности ферментов,	Обычно изменение мишени (мутации, обуславливающие нечувствительность



		катализирующих две стадии синтеза фолиевой кислоты	дигидрофолатредуктазы при устойчивости к триметоприму или дигидроптероатсинтазы при устойчивости к сульфаниламидам)
Рифампицин	Синтез ДНК	Подавление активности РНК-полимеразы	Изменение мишени (мутация гена РНК-полимеразы)
Метронидазол	Синтез ДНК	Образование неустойчивых активных соединений в анаэробной цепи переноса электронов с последующим повреждением ДНК	Не установлены
Фторхинолоны (ципрофлоксацин)	Синтез ДНК	Подавление активности А-субъединицы ДНК-гиразы	1. Изменение мишени (мутация гена ДНК-гиразы). 2. Уменьшение накопления в бактериальной клетке (активное выведение)
Новобиоцин	Синтез ДНК	Подавление активности В-субъединицы ДНК-гиразы	Не установлены
Полимиксины (полимиксин В)	Наружная и цитоплазматическая мембраны	Повышение проницаемости мембран	Не установлены
Грамицидин	Наружная и цитоплазматическая мембраны	Образование каналов в мембранах	Не установлены

В последние годы разработаны методы оценки адекватности терапии и выбора режима дозирования препаратов на основании моделирования параметров фармакокинетики/фармакодинамики АБ [24,26]. Применение подобных методик позволяет увеличить эффективность лечения, снизить сроки пребывания в стационаре и уменьшить смертность больных с тяжелыми неспецифическими инфекциями.

С учетом данных моделирования фармакодинамики выделяют основные группы АБП:

1. Препараты выбора для эмпирического (при неизвестном возбудителе) назначения цефтриаксон, линкомицин, эритромицин, ципрофлоксацин.

2. Препараты выбора для терапии при известном (установленном при культуральном исследовании) возбудителе ванкомицин, цефепим, тиенам, меронем, рифампицин, цефтриаксон, линкомицин.

3. Препараты, применение которых в стационаре нежелательно, так как эти средства обладают недостаточно высокими показателями эффективности: коамоксициллин, ампициллин, доксициклин, гентамицин, оксациллин, цефоперазон, цефтазидим, амикацин.

### **Оптимизация фармакодинамики антибактериальных препаратов (режимы дозирования) [33]**

Очень серьезной проблемой на сегодня является лечение инфекций, вызванных микроорганизмами, резистентными к одному или нескольким АБ. Наиболее подходящим способом борьбы с такими инфекциями является оптимизация применения АБ. Как правило, для эмпирической терапии в наиболее тяжелых случаях применяются препараты широкого спектра, сохраняющие активность против большинства полирезистентных возбудителей

Идеальной стратегией при выборе режима дозирования антибиотиков является подход, позволяющий добиться экспозиции, необходимой для уничтожения определенных фармакокинетических параметров относительно минимально подавляющей концентрации (МПК): время превышения МПК ( $T > \text{МПК}$ ), отношение площади под фармакокинетической кривой (ППК) к МПК (ППК/МПК), отношение максимальных концентраций антибиотика  $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ . Для АБ, характеризующихся концентрационно зависимым эффектом (аминогликозиды и фторхинолоны), наиболее точный прогноз их эффективности может быть получен при анализе таких фармакокинетических показателей, как ППК/МПК и  $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ . Доказано, что максимальная антимикробная эффективность наблюдается против грамотрицательных бактерий при достижении значений ППК/МПК 80-125 или  $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$  в пределах 8-10.

Противомикробная активность  $\beta$ -лактамов (пенициллинов и цефалоспоринов), концентрационно независима и определяется прежде всего временем, в течение которого концентрация препарата в крови превышает МПК ( $T > \text{МПК}$ ).

Установлено, что пролонгированная инфузия (~3 ч) позволяет добиться улучшения фармакодинамических параметров карбопенемов.

### **Фармакокинетика полусинтетических пенициллинов [34]**

Препараты этой группы действуют бактерицидно. Пенициллины обладают низким уровнем токсичности, позволяющим использовать широкий диапазон дозировок. Следует отметить высокую алергогенность пенициллинов и наличие перекрестной аллергии между ними.

Полусинтетические пенициллины по спектру действия соответствует бензилпенициллину, однако уступает ему по активности в

отношении большинства микроорганизмов. Изоксазолилпенициллины активны в отношении грамположительных кокков, чувствительных и устойчивых к бензилпенициллину.

Основной особенностью фармакокинетики пенициллиназоустойчивых пенициллинов (как и других представителей пенициллиновых антибиотиков) является их быстрое выведение из организма больного (период полувыведения 0,5-1 ч, тем не менее более медленное, чем у бензилпенициллина), что обуславливает необходимость их частого введения, особенно при тяжелом течении заболевания (каждые 4-6 ч). Препараты хорошо всасываются при приеме внутрь и парентеральном введении, обнаруживаются в эффективных концентрациях в тканях печени, почек, легких, в экссудатах полостей, костной и мышечной тканях и др. Пик концентраций в крови антибиотиков при парентеральном введении (внутривенном и внутримышечном) существенно превышает наблюдаемый при их пероральном применении (в 3-4 раза). У новорожденных и недоношенных детей уровни концентраций изоксазолилов в крови существенно выше обнаруживаемых у взрослых больных. Так, пик концентрации оксациллина после его внутримышечного введения в дозе 250 мг составляет 14-15 мкг/мл, у новорожденных после внутримышечного введения 20 мг/кг в сутки достигает 45-50 мкг/мл. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) изоксазолилов у взрослых в зависимости от способа введения колеблется в пределах 0,5-1 ч, у новорожденных - 1,5-1,8 ч. Выводятся изоксазолиловые пенициллины из организма больного преимущественно почками.

### **Фармакокинетика цефалоспоринов III и IV поколения [35,36,37,38]**

Цефалоспорины имеют широкий спектр антимикробного действия, бактерицидный механизм действия, низкий уровень

токсичности. Кроме того, они неактивны в отношении энтерококков. В зависимости от спектра антимикробной активности различают цефалоспорины первого, второго, третьего и четвертого поколений. Каждое последующее поколение отличается от предыдущего более широким спектром антимикробного действия и большей устойчивостью к  $\beta$ -лактамазам. Кроме того, цефалоспорины принято разделять на пероральные и парентеральные. Выделяют также препараты по преимущественной активности: например, цефалоспорины с антисинегнойной активностью.

Препараты третьего поколения обладают особенно высокой активностью в отношении Г- бактерий из сем. Enterobacteriaceae, включая госпитальные множественноустойчивые штаммы. В отношении Г+ кокков, особенно стафилококков, их активность несколько ниже, чем у цефалоспоринов первого - второго поколений. Преимуществами цефалоспоринов третьего поколения являются активность в отношении некоторых типичных госпитальных патогенов и большая устойчивость к действию бета-лактамаз, недостатком – незначительная антистафилококковая активность. Четвертое поколение характеризуется более широким спектром антибактериальной активности, чем цефалоспорины третьего поколения. Высокоактивны в отношении большинства Г- бактерий, в том числе продуцирующих  $\beta$ -лактамазы. Цефалоспорины четвертого поколения стабильны по отношению к действию различных  $\beta$ -лактамаз. Очень важным является выявление фармакокинетики цефалоспоринов последних поколений.

Цефалоспорины хорошо всасываются при внутримышечном введении [26]. Большинство цефалоспоринов плохо всасывается из пищеварительного тракта. Однако часть препаратов абсорбируется достаточно хорошо и поэтому может вводиться перорально. Биодоступность последних – от 40–95%. Они накапливаются в крови в

бактерицидных концентрациях, что и обеспечивает необходимый фармакотерапевтический эффект. Концентрация в тканях и жидкостях составляет от 30 до 70%, внутрь клетки препараты не проникают. В крови цефалоспорины частично связываются с белками плазмы.

Проницаемость через физиологические барьеры и через гематоэнцефалический барьер имеет следующие особенности:

- препараты I поколения – не проникают;
- II поколение – умеренно при воспалении;
- III–IV поколение – хорошо проникают при воспалении (за исключением цефоперазона)

Трансплацентарный переход составляет от 20 до 40%. Препараты цефалоспоринов не метаболизируются в организме, за исключением цефотаксима, который превращается в активный метаболит дезацетилцефотаксим. Большинство цефалоспориновых антибиотиков выводятся почками (фильтрацией и секрецией), отдельные препараты преимущественно с желчью в кишечник (цефоперазон, цефтриаксон). Период полувыведения 1–2 часа, за исключением цефтибутена, цефиксима (4 ч), цефтриаксона (8 часов). Цефалоспорины характеризуются хорошей переносимостью. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении цефалоспоринов являются аллергические реакции (2–3%), и хотя их частота существенно меньше по сравнению с пенициллинами. Необходимо помнить, что примерно у 10% больных с гиперчувствительностью на пенициллины возможно развитие перекрестной реакции к цефалоспорином. Из других нежелательных реакций следует отметить местную болезненность при внутримышечном введении цефалоспоринов. Возможно введение с лидокаином для уменьшения болезненности. При внутривенном введении редко наблюдается развитие флебитов (менее 1%), для уменьшения риска их развития необходимо медленное введение в

течение 2–4 мин. Реакции со стороны желудочно–кишечного тракта наблюдаются редко (около 2%), чаще при применении пероральных препаратов. Парентеральные цефалоспорины, экскретирующиеся с желчью (цефоперазон, цефтриаксон), в большей степени вызывают диарею.

Цефпиром и цефепим плохо всасываются из желудочно–кишечного тракта и поэтому применяются только парентерально – внутривенно или внутримышечно. При внутримышечном введении оба препарата характеризуются высокой биодоступностью [26,27]. При внутривенном введении в крови быстро достигаются высокие концентрации, которые затем снижаются биэкспоненциально с периодом полураспределения около 0,3 часов. Период полувыведения цефепима и цефпиром не зависит от дозы и длительности применения и составляет около 2 часов. Антибиотики обнаруживаются в крови в терапевтических концентрациях в течение 12 часов, что является обоснованием для их применения 2 раза в сутки. Через 12 часов после в/в введения в дозе 1 и 2 г сывороточные концентрации цефпиром составляют 1 и 2,5 мг/л, что выше значений МПК для большинства чувствительных грамотрицательных и грамположительных бактерий, за исключением *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и *Enterococcus spp.* [13,14,16]. Цефепим и цефпиром обладают сходными фармакокинетическими параметрами (табл. 4). Оба препарата в незначительной степени метаболизируются в организме и в неизменном виде выводятся с мочой. Почечный клиренс составляет 80-70% от общего клиренса.

Цефепим и цефпиром в незначительной степени связываются с белками плазмы и хорошо проникают в жидкости и ткани организма, причем концентрации препаратов в тканях легких, коже и мягких тканях, асцитической жидкости превышают МПК основных

возбудителей этих инфекций. Цефпиром и цефепим характеризуются хорошей переносимостью даже при лечении тяжелых больных.

Таким образом, оптимальным режимом введения цефалоспоринов является тот, который позволяет как можно дольше поддерживать концентрацию антибиотика в очаге инфекции выше МПК для соответствующего микроорганизма; в случае с затрудненного диффузного переноса достичь этого удастся созданием высоких пиковых концентраций антибиотика в крови («заброс» антибиотика в инфекционный очаг) [28].

### **Фармакокинетика аминогликозидных антибиотиков**

Фармакокинетические свойства – они плохо всасываются при приеме внутрь и местном применении (не более 2% от принятой дозы). Применяются при системных инфекциях только парентерально, внутримышечно или внутривенно. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) этой группы антибиотиков составляет 1,5 - 3 ч. Хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма больного; выводятся почками путем клубочковой фильтрации. При нарушении выделительной функции почек накапливаются в организме больного с удлинением периода полувыведения [29,30].

Фармакокинетика гентамицина и других аминогликозидов является дозозависимой [31]. Увеличение вводимой дозы препаратов сопровождается пропорциональным возрастанием их уровней в крови. Для аминогликозидов характерной является вариабельность фармакокинетических показателей.

При введении одинаковой дозы потенциально токсические уровни в крови (10 - 14 мкг/мл) для природных аминогликозидов могут быть обнаружены в среднем у 10% больных, концентрации ниже необходимых для адекватной терапии (2-3 мкг/мл), особенно при



выделении умеренно чувствительных возбудителей (МПК 1-2 мкг/мл), выявляются у 25% больных и более.

В условиях количественного определения антибиотикочувствительности (с установлением значения МПК) возможен прогноз эффективности избранного режима гентаминотерапии. Он производится путем установления оптимального соотношения между известным значением  $C_{max}$  (8 мкг/мл при стандартной дозе антибиотика) и МПК для выделенного возбудителя (2 мкг/мл). Величина этого соотношения, обеспечивающего быстрый бактерицидный эффект, должна быть не менее 4 ( $C_{max}$  /МПК). При выделении возбудителей со значением МПК 3,2 - 6,4 мкг/мл это соотношение составляет 8/3,2 - 2,5 или 8/6,4-1,2, т. е. в этих условиях лечение может быть неэффективным.

Гентамицин практически не связывается белками сыворотки крови (0 - 25%). Связывание гентамицина, как и других аминогликозидов, с белками возрастает при снижении концентрации двухвалентных ионов (кальция и магния). Гентамицин хорошо распределяется в тканях и жидкостях больного. Концентрация препарата в плевральной, синовиальной, перикардальной, асцитической жидкостях составляет около 50% от обнаруживаемой в сыворотке крови; в перитонеальном экссудате при бактериальном перитоните - 70% уровня в крови. Концентрация гентамицина в бронхиальном секрете составляет только 25 - 40% от достигаемой в крови, однако уровень препарата снижается медленно.

Гентамицин, как и другие аминогликозиды, накапливается в тканях почек (преимущественно в корковом слое) в количествах, составляющих 40% общего содержания в тканях и жидкостях организма. Концентрация антибиотика в корковом слое может в 100 раз и более превышать обнаруживаемую в сыворотке крови; в мозговом веществе и

сосочках почек его концентрации меньше, чем в коре, препарат обнаруживается в тканях почек в течение 25 - 30 дней после последней инъекции. Из других особенностей фармакокинетики гентамицина следует отметить его проникновение в полость внутреннего уха. Экскретируется из организма путем клубочковой фильтрации в активной форме. Почечный клиренс антибиотика составляет 60 мл/мин. В течение первых двух дней выделяется 40% введенной дозы, в течение последующих дней - 85%, что может свидетельствовать о наличии внепочечных механизмов экскреции.

### **Побочные эффекты антибиотиков**

Выделяют 3 основные группы побочных реакций при приёме АБ:

1. *Аллергические реакции* представляют собой наиболее частое проявление побочного действия антибиотиков. Эти реакции наблюдаются при применении практически всех АБ. Однако наиболее часто они возникают при применении АБ пенициллиновой группы. Проявляется это не только в сыпи и зуде, но и в отечности, способной перейти в отек Квинке с летальным исходом.
2. *Токсические реакции* характерны для многих групп АБ, аминогликозиды (стрептомицин, неомицин, мономицин) обладают относительно высокой токсичностью, такие антибиотики, как хлорамфеникол, группы ванкомицина – ристомицина и некоторые другие проявляют токсическое действие на отдельные органы, например, зрение, слуха и т.п., макролиды проявляют гепатотоксическое действие.
3. Осложнения, связанные со *специфическим антимикробным действием* АБ, происходят в результате нарушения равновесных экосистем организма человека, с этим связано в первую очередь появление дисбактериозов и нарушение витаминного баланса

организма, возникновение вторичных инфекций, вызываемых резистентными к антибиотикам формами возбудителей заболеваний.

В целях уменьшения большого числа серьезных побочных реакций, вызываемых антибиотическими веществами, необходимо строго соблюдать оправдавшие себя основные принципы рационального применения антибиотиков, а также своевременно заменять препараты, обладающие токсичным действием, менее токсичными. В основе рациональной и безопасной антибиотикотерапии лежит всесторонний учет свойств антибиотических веществ, применяемых на практике, особенностей микроорганизма, вызывающего заболевание, и организма больного.

Основной путь предупреждения побочного действия АБ связан с практическим применением рациональной антибиотикотерапии, которая определяется тремя основными факторами:

1. выбором препарата с учетом его фармакологических свойств и спектра действия;
2. выделением, идентификацией и определением чувствительности бактериальной флоры к антибиотику;
3. выявлением или предупреждением повышенной чувствительности больных к выбранному антибиотику.

В ходе длительного антибиотиколечения больных пневмонией нередко отмечаются угнетение иммунитета, развивается дисбактериоз и суперинфекция – нарушение нормального состава микрофлоры рта и кишечника (например, после курса тетрациклинов) с последующей инвазией других бактерий и грибов, приводящих к болезни полости рта и диарее. После отмены АБ часто активизируется условно-патогенная микрофлора.

При лечении пневмонии у беременных исключаются лекарства, действующие токсически на плод. АБ выбора: бензилпенициллин и цефалоспорины. Опасно применение тетрациклинов (вызывают гепатотоксическое действие и нарушают развитие скелета плода), аминогликозидов (оказывают ототоксическое действие на плод), левомецетина, ко-тримаксозола (из-за высокой токсичности).

При лечении пневмонии у пожилых необходимо учитывать полиморбидность (наличие 5-6 сопутствующих заболеваний), снижение функции почек (через них преимущественно выделяются антибиотики) и возможностей реабилитации. Поэтому лечение пневмонии у них должно быть предельно простым. Одновременно с АБ (с учетом побочных явлений) дается минимум лекарств (1-2). При сопутствующих заболеваниях печени не показаны тетрациклины (из-за гепатотоксичности), при почечной недостаточности - аминогликозиды.

Возбудителями пневмонии у пожилых часто являются Гр-микрофлора, устойчивая к воздействию ряда антибиотиков, поэтому им чаще назначают бета-лактамазостабильные цефалоспорины, амоксиклав (или уназин), фторхинолоны или макролиды (лучше рокситромицин по 150 мг 2 раза в день). При тяжелом течении пневмонии (особенно на фоне ХНЗЛ, алкоголизма и иммунодефицита) этим больным вводят парентерально АБ широкого спектра действия. Традиционные пенициллины и ампициллин у пожилых не могут рассматриваться в качестве АБ выбора.

С целью профилактики пневмонии больным ОРЗ не следует назначать антибиотики, так как при этом у них резко снижается локальная иммунная защита дыхательных путей. Кроме того, на вирусы антибиотики не действуют, а присутствие антибиотика в организме (особенно в недостаточных концентрациях) нередко стимулирует развитие устойчивых микробов.

## **8. Противокашлевая терапия [45]**

Кашель – симптом, приносящий физический и психологический дискомфорт, нарушающий сон и существенно снижающий качество жизни пациента. Кашель – это рефлекторный акт, возникающий в ответ на раздражение верхних дыхательных путей, бронхов. Аfferентная часть рефлекторной дуги кашлевого рефлекса представлена специфическими рецепторами слизистой гортани и бронхов. Центр кашлевого рефлекса расположен в продолговатом мозге, а эfferентная часть составляет дыхательные мышцы. Кашель является защитным механизмом, который способствует удалению из дыхательных путей избыточного секрета бронхиальных желез, а также инородных тел. В некоторых случаях кашель бывает не продуктивным или не выполняет защитных функций, но изнуряет больного, нарушая его отдых и сон. В таких случаях используются противокашлевые средства, уменьшающие интенсивность и частоту кашля.

Частый изнуряющий хронический кашель может приводить к повышению внутригрудного давления, эмфиземе легких, формированию легочного сердца. Лечение при кашле следует начинать с момента потери его физиологической целесообразности. Мало- или непродуктивный кашель необходимо устранять с помощью лекарственных средств одновременно с терапией, направленной на основное заболевание, что позволяет достичь заметного улучшения самочувствия пациента и течения заболевания.

### **8.1. Классификация противокашлевых средств:**

1. Противокашлевые средства центрального механизма действия (угнетают центральные звенья кашлевого рефлекса, локализованные в продолговатом мозге).

1.1. Наркотические анальгетики – кодеина фосфат (только в комплексных препаратах кодтерпин и др.).

1.2. Ненаркотические противокашлевые средства — глауцина гидрохлорид (глаувент), окселадина цитрат (пакселадин, тусупрекс).

2. Средства периферического типа действия — либексин, левопронт (леводропропиозин).

## **8.2. Фармакодинамика и фармакокинетика противокашлевых средств [39,42,43,44]**

Кодеина фосфат непосредственно угнетает кашлевой центр, обладает также анальгезирующим, антидиарейным действием, что обусловлено стимуляцией рецепторов в различных отделах ЦНС и периферических тканях. Окселадина цитрат угнетает кашлевой центр, оказывает некоторое стимулирующее влияние на функцию внешнего дыхания. Кодеина фосфат быстро всасывается, связь с белками плазмы незначительная, подвергается биотрансформации в печени, 10 % - путем деметилирования, превращения в морфин. Период полувыведения 2,5-4 ч. Препарат экскретируется почками: 5-15 % в виде кодеина и 10 % в виде морфина и его метаболитов. Анальгезирующий и противокашлевой эффекты развиваются через 30-60 мин после энтерального введения, блокада кашлевого рефлекса продолжается 4-6 ч.

Глауцина гидрохлорид – алкалоид из растения мачок желтый, угнетает кашлевой центр, облегчает дыхание, снимает симптом удушья. Препарат обладает незначительным  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом и может понижать артериальное давление. Либексин – противокашлевое, спазмолитическое, противовоспалительное, местно-анестезирующее средство. Препарат блокирует периферические звенья кашлевого рефлекса. Глауцина гидрохлорид хорошо всасывается в

пищеварительном тракте. Биотрансформация отмечена в печени. Экстретируется почками в виде метаболитов и в неизмененном виде.

Левопронт – противокашлевое средство с преимущественным периферическим действием, снижает чувствительность рецепторов дыхательных путей.

Отхаркивающие средства рефлекторного типа действия (корень алтея и др.) раздражают рецепторы желудка, рефлекторно увеличивают секрецию бронхиальных желез, повышают активность мерцательного эпителия, усиливают сокращение мышц бронхов, разжижают мокроту, проявляют противомикробное действие.

У препаратов алтея и подорожника отмечено также обволакивающее свойство, у термопсиса – стимуляция дыхательного центра, у солодки – репаративный эффект.

Ферментные препараты трипсина, разрывая пептидные связи, нарушают структуру белков, расплавляют некротические ткани, секрет, нити фибрина. Дезоксирибонуклеаза изменяет физико-химические свойства мукополисахаридов, в результате чего уменьшаются вязкость и эластичность мокроты. Ацетилцистеин расщепляет дисульфидные связи между мукопротеиновыми комплексами слизи, снижает вязкость и эластичность бронхиального секрета и синтез гликопротеинов в эпителии бронхов. Препарат также обладает антиоксидантным, кардиопротекторным, дезинтоксикационным (при отравлении парацетамолом) свойствами.

Бромгексин и амброксол также изменяют физико-химические свойства мокроты. Отхаркивающее действие у амброксола (метаболита бромгексина) выражено сильнее, чем у бромгексина. Их относят к мукорегуляторам, так как эти препараты увеличивают содержание сурфактанта в легких вследствие блокирования распада и усиления синтеза и секреции сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах II типа.

Они увеличивают мукоцилиарный транспорт (опосредованно вследствие повышения содержания сурфактанта), секрецию гликопротеинов, восстанавливают содержание серозного и слизистого компонентов мокроты.

Окселадина цитрат хорошо всасывается, максимальная концентрация в крови определяется через 4-6 ч, после чего высокая концентрация поддерживается на протяжении 4 ч. Отмечено также хорошее всасывание либексина и левопронта, мукалтина, сухого экстракта термопсиса, корня алтея в микстуре, натрия гидрокарбоната, калия йодида и комбинированных лекарственных средств. Применение трипсина кристаллического, дезоксирибонуклеазы в пульмонологии предполагает только их местное действие в ингаляциях.

Ацетилцистеин при приеме внутрь хорошо абсорбируется, однако биодоступность низкая – не более 10 % (при первом прохождении через печень препарат деацетилируется с образованием цистеина) [41]. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-3 ч. Связывание с белками плазмы составляет около 50 %. Препарат проникает через плацентарный барьер. Выводится в основном почками в виде неактивных метаболитов (неорганические сульфаты, диацетилцистеин), незначительная часть экскретирует в неизменном виде кишечником.

Карбоцистеин также быстро всасывается при приеме внутрь, активно метаболизируется при первом прохождении через печень. Максимальная концентрация в крови отмечается через 2 ч после перорального приема. Период полувыведения около 2 ч. В крови, печени концентрация определяется до 24 ч с момента введения, т. е. больше, чем в других органах и тканях. Выводится препарат с мочой, преимущественно в неизменном виде.



Амброксол [40] достаточно полно всасывается при любых путях введения (внутрь, ингаляционно, парентерально). В печени подвергается биотрансформации, образуя дибромантраниловую кислоту и глюкуроновые конъюгаты. В виде растворимых метаболитов на 90 % экскретируется мочой, в неизменном виде выводится лишь 5 %. Период полувыведения увеличивается при почечной недостаточности.

Бромгексин в течение 30 мин после приема внутрь практически полностью (99 %) всасывается. Биодоступность составляет 80 % вследствие эффекта «первого прохождения» через печень. В плазме связывается с белками. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, накапливается в жировой ткани, печени, почках, меньше в сердце и мышечной ткани. В печени подвергается деметилированию и окислению. Часть образующихся метаболитов сохраняет активность (один из метаболитов – амброксол). Период полувыведения – 1ч, однако конечный период полувыведения может наблюдаться через 1,5 ч. Вследствие медленной обратной диффузии из тканей экстретируется почками. При тяжелой почечной недостаточности клиренс бромгексина снижается. При длительном применении препарат кумулирует.

#### **Побочные действия:**

У кодеина фосфата отмечены привыкание, лекарственная зависимость, угнетение дыхания, гипотензия, атония кишечника и мочевого пузыря, брадикардия, аритмия, аллергические реакции. При введении глауцина гидрохлорида возможно возникновение гипотензии. Либексин может вызвать онемение, сухость слизистой оболочки полости рта и горла. У левопронта отмечены изжога, повышенная утомляемость, обмороки, сонливость, головокружение, головная боль, тахикардия.

Все растительные противокашлевые средства, натрия гидрокарбонат, калия йодид могут вызвать диспепсические расстройства

и аллергические реакции; после применения калия йодида возможны проявления йодизма.

При использовании трипсина кристаллического и дезоксирибонуклеазы для ингаляции возможны аллергические реакции, местное раздражающее действие, поэтому после ингаляции необходимо полоскать ротовую полость. После применения ацетилцистеина иногда отмечают изжогу, тошноту, рвоту, диарею, головную боль, стоматит, шум в ушах, аллергические реакции, артериальную гипотензию, бронхоспазм (у лиц с гиперактивностью бронхов), кожную сыпь и зуд, тахикардию.

Карбоцистеин может вызвать гастралгию, тошноту, желудочно-кишечные нарушения, аллергические реакции.

Побочные явления бромгексина – желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсия, обострение язвенной болезни), повышение активности аминотрансфераз, аллергические кожные реакции, сыпь, невротический отек.

Амброксол иногда вызывает боли в животе, тошноту, запор, аллергические реакции (кожные высыпания, удушье, отек лица, лихорадку). Крайне редко отмечают сухость в полости рта и дыхательных путях, гиперсаливацию, увеличение носовой секреции, дизурию.

Следует отметить, что противокашлевые препараты часто применяют в сочетании с отхаркивающими в том случае, если частый кашель ухудшает состояние больных. При назначении указанных препаратов следует принимать во внимание возможность развития побочных эффектов и дифференцированно подходить к их назначению в зависимости от этапов соревнования.

## **Противокашлевые средства центрального действия (наркотические)**

1. Метилморфин (кодеин): Каффетин, Кодипронт, Кодтерпин, Неокодион, Паракодамол, Солпадеин. Выражено уменьшает возбудимость кашлевого центра. Одновременно угнетает дыхательный центр, что ведет к уменьшению вентиляции. Может вызывать сонливость, запоры. При длительном приеме способен вызывать привыкание и лекарственную зависимость. Противопоказан в период беременности и детям до 2 лет. Не рекомендуется сочетать с алкоголем, снотворными, анальгетиками, психотропными.

2. Декстрометорфан: Акодин, Атуссин, Робитуссин, Колдрекс-найт, Гриппекс, Колдран, Мукодекс, Туссин-плюс. Способность угнетать дыхательный центр, вызывать запоры, пристрастие значительно меньше, чем у кодеина. Противопоказан в период беременности и детям до 2 лет. Нельзя сочетать с алкоголем, снотворными, анальгетиками, психотропными (выраженное угнетение ЦНС, дыхания), амиодароном (повышается токсичность).

## **Противокашлевые средства центрального действия (ненаркотические)**

1. Глауцина гидрохлорид: Глаувент, Бронхолитин. Угнетает кашлевой центр, но не влияет на дыхательный центр и на моторику кишечника, не вызывает привыкания и пристрастия. Оказывает гипотензивное и спазмолитическое действие. При применении возможно понижение АД, головокружение. Может применяться перед сном для профилактики ночного кашля. Назначается после еды. Не рекомендуется лицам с пониженным АД.

2. Окселадин: Тусупрекс, Пакселадин. Синтетическое противокашлевое средство, избирательно действующее на кашлевой центр. При применении редко возможны тошнота, рвота, сонливость.

3. Бутамирата цитрат: Синекод, Стоптуссин. Противокашлевое средство, избирательно действующее на кашлевой центр. Обладает умеренно выраженным отхаркивающим и противовоспалительным действием, уменьшает сопротивление дыхательных путей, улучшает показатели функции внешнего дыхания. Принимают перед едой. В редких случаях при применении возможны тошнота, диарея, головокружение. Не рекомендуется в первом триместре, в период лактации. Детям старше 3 лет можно назначать сироп, старше 12 лет – таблетки.

### **Противокашлевые средства периферического действия (ненаркотические)**

1. Преноксдиазин: Либексин, Глибексин . Синтетический противокашлевой препарат комбинированного действия. Незначительно тормозит кашлевой центр, не угнетая дыхания. Оказывает местноанестезирующее, прямое спазмолитическое действие, снижает возбудимость периферических рецепторов, препятствует развитию бронхоспазма. Таблетки следует проглатывать не разжевывая (в противном случае возможно онемение, нечувствительность слизистой полости рта). При беременности следует назначать с особой осторожностью.

## **9. Отхаркивающие средства**

Отхаркивающие средства – препараты, назначаемые при влажном кашле при пневмонии. Влажный кашель может быть со слизистогнойной, гнойной мокротой на фоне одышки.

## **9.1. Классификация отхаркивающих средств**

1. Секретомоторные отхаркивающие средства (регидранты).

1.1. Отхаркивающие средства рефлекторного действия – экстракт травы мышатника сухой, корень алтея, мукалтин.

1.2. Отхаркивающие средства резорбтивного типа действия – натрия гидрокарбонат, калия йодид.

2. Муколитики (отхаркивающие средства прямого действия).

2.1. Протеолитические ферменты – трипсин кристаллический, дезоксирибонуклеаза.

2.2. Синтетические муколитики – N-ацетилцистеин (АЦЦ), карбоцистеин (мукопронт).

2.3. Стимуляторы синтеза сурфактанта – бромгексин (преноксдиазин), амброксол (лазолван).

2.4. Заменители сурфактанта – альвеофакт, сукрим.

## **9.2. Фармакодинамика и фармакокинетика отхаркивающих средств**

### **Отхаркивающие средства рефлекторного действия**

1. Терпингидрат: Колдрекс. Стимулирует рецепторы желудка, повышает эффективность кашлевого рефлекса.

### **Отхаркивающие средства рефлекторного действия растительного происхождения**

1. Трава термопсиса - стимулирует рецепторы желудка, повышает эффективность кашлевого рефлекса. Стимулирует рвотный и дыхательный центры.

2. Гвайфенезин: Туссин, Колдрекс, Колдрекс-бронхо, Бросолин, Бронхотуссин. Стимулирует рецепторы желудка, повышает эффективность кашлевого рефлекса, улучшает колебание ресничек

мерцательного эпителия бронхов. Снижает вязкость мокроты, облегчает ее отхождение. Не следует принимать лицам с заболеваниями желудка.

3. Корень солодки: Грудной эликсир, Сбор грудной, Экстракт солодкового корня сухой, густой. Обладает отхаркивающим, противовоспалительным, антиаллергическим действием, повышает неспецифическую резистентность организма.

4. Корень алтея: Мукалтин; Экстракт алтеяного корня сухой; сироп алтейный; Сбор грудной № 1, 2, 3; Сухая микстура от кашля для детей. Обладает отхаркивающим, противовоспалительным действием. Уменьшает вязкость мокроты и облегчает ее отхождение.

### **Эфирные масла лекарственных растений**

1. Лист эвкалипта: Пектуссин, Эваменол, Эвкабал. Обладают отхаркивающим, противовоспалительным, слабым антисептическим действием. Уменьшают вязкость мокроты и облегчают ее отхождение.

2. Трава чабреца: Бронхикум, Экстракт жидкий, Пертуссин.

3. Побеги багульника болотного: Ледин

4. Корень девясила: Пектосол

5. Другие растения - Трава душицы, Трава фиалки, Лист шалфея, Лист мяты перечной, Почки сосновые.

### **Отхаркивающие средства резорбтивного (прямого) действия**

1. Натрия йодид. Выделяются бронхами, увеличивают бронхиальную секрецию, разжижают бронхиальный секрет.

2. Калия йодид.

3. Натрия гидрокарбонат.

## **10. Иммунотропные препараты**

### **10.1. Классификация и механизм действия иммунотропных препаратов**

На сегодня существуют разные классификации иммуотропных препаратов, которые распределяют [45,46]:

1. по характеру влияния на иммунную систему;
2. по происхождению и химическому составу;
3. по механизму действия.

**Классификация иммуотропных препаратов по характеру влияния на иммунную систему (Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, 2000)**

1. иммуномодуляторы;
2. иммунокорректоры;
3. иммуностимуляторы;
4. иммунодепрессанты.

**Классификация иммуотропных препаратов по происхождению и химическому составу (Т.П. Маркова):**

№ п/п	Группы	Препараты
<b>I</b>	<b>Препараты бактериального происхождения</b>	
	Лизаты микроорганизмов	бронхо-мунал, ИРС-19, имудон, солкоурувак, Флонивин-БС, сальмозан, продигиозан, пирогенал
	Синтетические препараты	ликопид
<b>II</b>	<b>Препараты растительного происхождения</b>	элеутерококк, китайский лимонник, жень-шень, боярышник, левзея, эхинацея, иммунал
<b>III</b>	<b>Мед и продукты пчеловодства</b>	Прополис, маточное молочко
<b>IV</b>	<b>Гормоны, цитокины и медиаторы</b>	
<b>1</b>	<b>Препараты тимуса</b>	
	Природного происхождения	тактивин, тималин;
	Синтетические препараты	тимоген, имунофан
<b>2</b>	<b>Препараты костного мозга</b>	
	Природного происхождения	миелопид
	Синтетические препараты	серамил
<b>3</b>	<b>Интерфероны</b>	
	Природного происхождения	интерферон лейкоцитарный, лейкинферон
	Рекомбинантные препараты	реальдерон, лаферон, реаферон, интрон А, виферон
<b>4</b>	<b>Индукторы интерферона</b>	
	Природного происхождения	рогасин, мегасин, кагоцел, ридостин, ларифан
	Синтетические препараты	циклоферон, амиксин, полудан, полигуацил

№ п/п	Группы	Препараты
5	<b>Интерлейкины</b>	беталейкин, ронколейкин
6	<b>Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы</b>	лейкомакс, граноцит, нейпоген, лейкоцитарный трансфер-фактор
7	<b>Факторы некроза опухоли</b>	пентоксифилин, трентал
V	<b>Препараты полиэтиленпиперазина</b>	полиоксидоний
VI	<b>Препараты нуклеиновых кислот</b>	
	Природного происхождения	нуклеинат натрия, зимозан, нуклеинат, деринат
	Синтетические препараты	метилурацил, пентоксил
VII	<b>Сульфонопиримидиновые производные</b>	диуцифон
VIII	<b>Производные имидазола</b>	левамизол
IX	<b>Производные аминифталгидразида</b>	галавит
X	<b>Иммуноглобулины</b>	иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин для в/в введения (био-вен, моноглобин), октогамм, цитотект, интраглобин
	Специфические иммуноглобулины	против токсоплазмы, цитомегаловируса, вирусов герпеса 1-6 типов, уреоплазмы, микоплазмы, гепатита В
XI	<b>Моноклональные антитела</b>	Ат против IgE (omalizumab, ксолар), Ат к TNF- $\alpha$ (infliximab римекейд), Ат к рецептору В-лф (мабтера), Ат к фактору роста сосудов (герцептин)
XII	<b>Иммунодепрессанты</b>	циклоспорин, антилимфоцитарный глобулин, тимодепрессин

## 10.2. Иммуномодуляторы

**Иммуномодуляторы** – это лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, и которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) либо вследствие непосредственного влияния препарата на функциональную активность клеток иммунной защиты, либо в результате изменений взаимодействия иммунокомпетентных клеток или их продуктов.



### Уровни действия иммуномодуляторов:

- влияние на процессы пролиферации и дифференцировку клеток предшественников;
- влияние на транспорт клеток с первичных лимфоидных органов к вторичным, с лимфоидных органов в кровоток, и с кровотока в ткани;
- влияние на процессы распознавание агента и его презентации, на процессы активации и клональной селекции;
- влияние на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, на продукцию и секрецию ими цитокинов;
- влияние на экспрессию рецепторов, в том числе и цитокиновых, и на пути передачи сигналов от рецептора к ядру клеток, на транскрипционные факторы.

### Классификация иммуномодуляторов по происхождению (Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, 2003)

Группа	Подгруппа	Название	Состав
Микробные	Естественные	Рибомунил	Рибосомы бактерий
		Бронхомунал	Лизаты бактерий
		Имудон	Лизаты бактерий
		ИРС-19	Лизаты бактерий
	Полусинтетические	Ликопид	Глюкозаминилмурамил дипептид
Тимические	Естественные	Тактивин	Пептиды из тимуса крупного рогатого скота
		Тималин	То же
		Тимостимулин	Экстракт из тимуса крупного рогатого скота
	Синтетические	Тимоген	Глютимил-триптофан
		Бестим	γ- глютимин-триптофан
		Имунофан	Арг-асп-лиз-вал-тир-арг
Костно-мозговые	Естественные	Миелопид	Комплекс из 5-ти пептидов
	Синтетические	Серамил	Лей-вал-цис-тир-про-гли
Цитокины	Естественные	Лейкинферон	Комплекс естественных цитокинов
		Суперлимф	
	Рекомбинантные	Ронколейкин	Интерлейкин-2
		Беталейкин	Интерлейкин-1в

Группа	Подгруппа	Название	Состав
		Лейкомакс	Колонистимулирующий фактор
		Нейпоген	
Нуклеиновые кислоты	Естественные	Натрия нуклеинат	Смесь неклуеновых кислот из дрожжей
		Деринат	ДНК из малок осетровых рыб
	Синтетические	Полудан	Комплекс полиадениловой и полиуредиловой кислот
Растительные		Иммунал	Сок эхинацеи пурпурной
Химически чистые	Низкомолекулярные	Левамизол	Фенилимидотиазол
		Диуцифон	Диаминодифенилсульфон с метилурацилом
		Галавит	Производные фталгидрозида
		Гепон	Олигопептид из 14 аминокислот
		Глутоксим	Бис-( $\gamma$ L-глутамил)- L-цистеин-бис-глицин динатриевая кислота
		Аллоферон	Олигопептид из 13 аминок-т
	Высокомолекулярные	Полиоксидоний	Производное полиэтиленпиперазина

### Механизмы действия иммуномодуляторов:

- *Микробные*: основная мишень действия – фагоциты (усиление фагоцитоза, внутриклеточного киллинга бактерий, индукция провоспалительных цитокинов).
- *Тимические*: основная мишень – Т-лимфоциты (повышение функциональной активности Т-клеток, стимуляция дифференцировки предшественников Т-клеток).
- *Цитокины*: плеiotропное действие: повышение активности фагоцитов, стимуляция лейкопоеза, стимуляция дифференцировки предшественников, экспрессия рецепторов к IL-2 и др.
- *Нуклеиновые кислоты*: стимуляция пролиферации Т- и В-лифоцитов, процессов регенерации и репарации; выраженное интерферониндуцирующее действие.
- *Химически чистые*: обладают плеiotропным действием

### **Основные принципы применения иммуномодуляторов:**

1. назначают в комплексной терапии;
2. раннее назначение иммуномодуляторов – с первого дня применения этиотропного препарата;
3. для иммуномодуляторов, действующих на фагоцитарное звено иммунитета, основанием для назначения является клиническая картина;
4. можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в том числе, при неполном выздоровлении после перенесенного инфекционного заболевания;
5. наличие понижения какого-либо параметра иммунитета, выявленного при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, не обязательно является основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии.

### **10.3. Иммунокорректоры**

Средства и воздействия, обладающие иммуностропной активностью, которые нормализуют конкретное нарушенное того или иного звена иммунной системы (Т-, В- клеточного звена, фагоцитоза, системы комплемента), уменьшают чрезмерно повышенные показатели или повышают сниженные. Таким образом, иммунокорректоры – это иммуномодуляторы «точечного» действия, которые имеют исключительно изолированное влияние на конкретную функцию иммунокомпетентных клеток. Поэтому, критериями для назначения иммунокорректирующих препаратов всегда должны быть иммунологическими – наличие нарушений в соответствующих звеньях иммунитета.

## Классификация иммунокорректоров (G.W. Hadden)

<b>Влияющие преимущественно на:</b>			
<b>клеточное звено (NK-клетки, Т-киллеры)</b>	<b>гуморальное звено (В-лимфоциты, Ig)</b>	<b>макрофагально-моноцитарное звено</b>	<b>интерфероновый статус</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Галавит</li> <li>· Иммуномакс</li> <li>· Тималин</li> <li>· Имунофан</li> <li>· Глутоксим</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Иммуноглобулины</li> <li>· Интерфероны и их индукторы</li> <li>· Бактериальные иммунопрепараты (рибомунил, бронхомунал)</li> <li>· Галавит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Иммуномакс</li> <li>· Галавит</li> <li>· Полиоксидоний</li> <li>· Нуклеинат</li> <li>· Деринат</li> <li>· Глутоксим</li> <li>· Ликопид</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Препараты интерферона (лаферон, виферон, лаферобион, др.)</li> <li>· Индукторы интерферона (амиксин, лавомакс, циклоферон, кагоцел, протекфлазид)</li> <li>· Галавит</li> <li>· Ликопид</li> </ul>

Фагоциты выступают мишенями для препаратов бактериального происхождения. При этом, усиление синтеза макрофагов приводит к усилению синтеза практически всех цитокинов, в результате чего происходит усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета. Такое изменение в иммунной системе происходит от периферии к центру.

Основными мишенями для препаратов тимического происхождения выступают Т-лимфоциты. При этом активируется пролиферация и дифференцировка Т-клеток путем усиления продукции IL-2, и влияют на синтез TNF- $\alpha$ , которым присуще плеiotропное действие на разные компоненты иммунной системы, что вызывает изменения их функциональной активности. Такое изменение в иммунной системе происходит от центра к периферии.

Миелопид способен действовать в обоих направлениях.

### Основные принципы иммунокоррекции:

1. В острый период заболевания применяются препараты заместительной терапии: готовые факторы иммунной системы – цитокины, иммуноглобулины, интерфероны, глутоксим.
2. Применение иммуностимулирующих препаратов (индукторы интерферона, тимические препараты, иммуномодуляторы) показаны в период затухающего обострения или ремиссии заболевания.

### 10.4. Иммуностимуляторы

В клинических проявлениях туберкулеза доминируют нарушения клеточного звена иммунитета, поэтому чаще всего назначают клеточные **иммуностимуляторы** – это средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы).

Обычно необходимость стимулирования иммунного ответа возникает при развитии иммунной недостаточности, которая сопровождается угнетением функциональной активности эффекторных клеток иммунной защиты.

#### Классификация иммуностимуляторов (А.А. Воробьев)

Группа		Подгруппа	
I	Бактериального происхождения	1	Вакцины (BCG, CP)
		2	Микробные липополисахариды грамотрицательных бактерий (продигиозан, пирогенал)
		3	Низкомолекулярные иммунокорректоры
II	Животного происхождения	1	Препараты тимуса, костного мозга (тималин, тактивин, тимоген, вилозен, миелопид и др.)

		<b>2</b>	Интерфероны ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )
		<b>3</b>	Интерлейкины
<b>III</b>	<b>Растительного происхождения</b>	<b>1</b>	Дрожжевые липополисахариды (зимозан, декстрани, глюкани)
<b>IV</b>	<b>Синтетические</b>	<b>1</b>	Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота, диуцифон)
		<b>2</b>	Производные имидазола (левамизол, дибазол)
		<b>3</b>	Микроэлементы (соединения меди, цинка и др.)
<b>V</b>	<b>Регуляторные пептиды</b> (тафцин, долларгин)		
<b>VI</b>	<b>Другие иммуноактивные медицинские препараты</b> (витамины, адаптогены)		

Стимуляция иммунного ответа может быть:

1. активная (специфическая, неспецифическая);
2. пассивная (специфическая, неспецифическая).

Активная стимуляция иммунного ответа основана на влиянии назначенных препаратов на то или иное звено иммунной системы, пассивная (или заместительная иммунотерапия) – на введении готовых клеточных или гуморальных факторов иммунной защиты (специфических иммуноглобулинов, интерферонов, интерлейкинов). Специфическая стимуляция иммунного ответа направлена на повышение иммунитета до антигенов конкретных возбудителей, а неспецифическая – на тот же эффект через стимуляцию общей реактивности иммунной системы с помощью неспецифических медицинских препаратов.

Активная специфическая стимуляция иммунного ответа реализуется путем введения вакцин и анатоксинов, а неспецифическая – путем использования адъювантов (противотуберкулезной вакцины и др.), и определенных природных веществ (пирогенала, продигозона и др.) и синтезированных соединений.

Пассивная специфическая стимуляция иммунного ответа реализуется путем применения специфических антител (в том числе моноклональных) и плазмы, а неспецифическая –  $\gamma$ -глобулина, лимфоконцентрата, трансплантация костного мозга, аллогенных препаратов [67].

### **10.5. Иммунодепрессанты**

**Иммунодепрессанты** – средства, подавляющие иммунный ответ (лекарственные препараты, обладающие иммуотропностью или неспецифическим воздействием, а также различные агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы).

Основная цель назначения иммунодепрессантов – это задержка процессов пролиферации, дифференцировка и активации лимфоцитов при нежелательном или чрезмерном иммунном ответе. Иммуносупрессивное их действие проявляется в угнетении пролиферации Т- и В-лимфоцитов, торможении синтеза антител и цитокинов. Классическими представителями этой группы являются цитостатики (азатиоприн, метотрексат, винкристин и др.). Основной недостаток этих препаратов – это отсутствие изолированного действия, в результате чего повреждаются самые чувствительные клетки костного мозга и тонкого кишечника.

К антибактериальным препаратам с иммуносупрессивным действием относятся сирололимус (рапамицин) и дактиномицин.

К противовоспалительным препаратам, обладающих иммуносупрессивным действием, относятся глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) и нестероидные противовоспалительные. Действие этих препаратов основано на значительном ограничении таких проявлений воспаления, как отек, миграцию гранулоцитов и моноцитов

в очаг воспаления, и одновременно приводит к снижению противоинфекционного иммунитета.

### Классификация иммунодепрессантов (А.А. Воробьев)

Группа		Подгруппа	
I	Глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон)		
II	Цитостатики	1	Антиметаболиты: 1. Антагонисты пурина; 2. Антагонисты пиримидина; 3. Антагонисты аминокислот; 4. Антагонисты фолиевой кислоты.
		2	Алкилирующие вещества
		3	Антибиотики
		4	Алкалоиды
		5	Ферменты и ингибиторы ферментов

Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов проявляется также в том, что они:

1. угнетают функциональную активность клеток воспаления, снижая антибактериальную активность фагоцитов;
2. выступают физиологическими регуляторами иммунного ответа на разных его стадиях: рециркуляции лимфоцитов, адгезии клеток к эндотелию, активации лимфоцитов на антигенпрезентирующих клетках, секреции цитокинов и экспрессии цитокиновых рецепторов;
3. угнетают продукцию медиаторов воспаления.



Иммуносупрессивное действие цитостатиков реализуется такими механизмами, как:

1. ингибция синтеза простагландинов (при остром воспалении);
2. предупреждение инфильтрации и активации провоспалительных лейкоцитов (при хроническом воспалении).

Иммуносупрессивным действием обладают также антитела против лимфоцитов, которое проявляется в изолированном угнетении клеточного иммунного ответа (гиперчувствительность замедленного типа) при сохранении антителообразования.

### **11. Фармацевтическая опека при применении лекарственных средств при пневмониях [47,48]**

«Фармацевтическая опека» - ответственность провизора и фармацевта перед конкретным пациентом за результат фармакотерапии. Фармацевтическая опека подразумевает провизора совместно с врачом в активную деятельность по обеспечению здоровья и предотвращения заболеваемости населения. На провизора возлагается обязанность обеспечить больного не только качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, но и содействовать их рациональному применению. По данным ВОЗ, около 10% госпитализаций связано с неправильным назначением лекарств. Иногда, к сожалению, неправильное назначение и применение лекарственных препаратов может стать причиной тяжелых, порой летальных осложнений. Безопасное и эффективное применение лекарств во многом зависит от скоординированной деятельности врача и провизора. В свете концепции ответственного самолечения роль провизора возрастает.

#### **Фармацевтическая опека включает следующие рекомендации и консультации для пациента:**

1. Выбор оптимальной лекарственной формы и пути введения ЛП;

2. Правила использования разнообразных лекарственных форм;
3. Особенности индивидуального дозирования;
4. Особенности взаимодействия данного лекарственного препарата с другими препаратами;
5. Особенности взаимодействия данного лекарственного препарата с пищей, никотином, алкоголем;
6. О времени суток, оптимальном для приема данного препарата;
7. О возможности неблагоприятного влияния лекарства на функции органов и систем человека;
8. Об условиях хранения.

### **Фармацевтическая опека при применении противокашлевых препаратов**

Противокашлевые препараты не назначаются при повышенной бронхиальной секреции, обильном отделении мокроты.

Противокашлевые препараты, содержащие кодеин, декстрометорфан, бутамират, не рекомендуется применять детям до 2-х лет, в период беременности и лактации.

Противокашлевые препараты, содержащие кодеин, декстрометорфан, бутамират, при приеме больших доз или употреблении в течение длительного времени могут приводить к угнетению ЦНС и дыхания.

Препараты, содержащие окселадин, бутамират и особенно декстрометорфан, могут вызывать вялость, сонливость, головокружение. Эти препараты не рекомендуется применять водителям и лицам других профессий, требующих повышенного внимания.

Препараты, содержащие окселадин, бутамират, декстрометорфан и особенно кодеин, не следует сочетать с алкоголем из-за высокого риска угнетения ЦНС и дыхания.

При приеме больших доз препараты, содержащие бутамират, могут вызывать рвоту, диарею, снижение АД, а в особо тяжелых случаях – выраженное угнетение ЦНС.

Препараты, содержащие глауцина гидрохлорид, при применении у детей могут приводить к снижению артериального давления.

Таблетки либексина следует глотать не разжевывая – в противном случае возможно онемение, потеря чувствительности слизистой рта и глотки.

При приеме либексина может наблюдаться сухость во рту и глотке. Прием либексина не рекомендуется лицам с низким артериальным давлением.

### **Фармацевтическая опека при применении отхаркивающих препаратов**

Отхаркивающие нельзя сочетать с препаратами, тормозящими кашлевой рефлекс (кодеин, тусупрекс, глауцин и т.д.) и с гистаминолитиками, сгущающими мокроту (димедрол, пипольфен и др.).

При приеме отхаркивающих не следует назначать препараты, обезвоживающие организм больного (мочегонные, слабительные и т. п.).

Отхаркивающие препараты рефлекторного действия (термопсис, терпингидрат, истод, алтей, ликорин) при превышении дозы могут вызвать рвоту, противопоказаны при заболеваниях желудка (гастрит, язвенная болезнь).

Отхаркивающие препараты следует запивать обильным щелочным питьем. Рекомендуется выпивать дополнительно к физиологической норме 1,5-2 л жидкости для компенсации физиологических потерь.

Не рекомендуется назначать отхаркивающие лежачим больным.

Клинический эффект отхаркивающих средств, как правило, отмечается не ранее 6-7 дня лечения.

В первые 2-3 дня приема отхаркивающих препаратов кашель и отделение мокроты могут усилиться: данные явления свидетельствуют об эффективности препарата (а не наоборот).

При передозировке или длительном приеме препаратов, содержащих йодиды (калия йодид, натрия йодид) возможно возникновение йодизма: ринит, крапивница, отек Квинке; возможны явления гипертиреоза – тахикардия, тремор, повышенная возбудимость, бессонница, диарея (у лиц старше 40 лет).

Препараты, содержащие йодиды (калия йодид, натрия йодид), противопоказаны при беременности, острых воспалительных процессах, заболеваниях щитовидной железы.

При наличии острого воспалительного процесса предпочтительны отхаркивающие препараты растительного происхождения.

Растительные отвары и настои (солодка, корень алтея, мать-и-мачеха, анис, фенхель, чабрец) оказывают не только отхаркивающее действие, но и способствуют регенерации поврежденной слизистой бронхов за счет содержащихся микроэлементов, витаминов и биогенных стимуляторов.

### **Фармацевтическая опека при применении муколитических препаратов**

Бромгексин и амброксол могут повышать активность трансаминаз печени. Бромгексин и амброксол несовместимы со щелочными растворами, с препаратами, содержащими кодеин, с холинолитиками. Бромгексин не назначают детям до 3 лет

Амброксол увеличивает проникновение антибиотиков в бронхиальный секрет и слизистую бронхов. Амброксол противопоказан в первом триместре беременности.

Лечение ацетилцистеином следует начинать с небольших доз (100–200 мг), так как эффект больших доз бывает непредсказуемым и может приводить к выраженной гиперсекреции. Ацетилцистеин может вызывать легочные кровотечения, нарушать функцию печени и почек, у больных бронхиальной астмой – провоцировать бронхоспазм. Ацетилцистеин противопоказан в первом триместре беременности, в дальнейшем применяется только по строгим показаниям под контролем врача.

При пероральном приеме ацетилцистеина антибиотики следует принимать через два часа после его приема.

Карбоцистеин не рекомендуется назначать лицам с эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта.

Месна категорически противопоказана во всех ситуациях, затрудняющих отхаркивание (бронхоспазм, ослабленный больной и др.), поскольку при этом жидкая мокрота стекает вниз и вызывает обтурацию (закупорку) мелких бронхов с развитием ателектазов и дыхательной недостаточности.

При приеме месны в ингаляциях возможны кашель и бронхоспазм.

Аминогликозидные антибиотики значительно понижают активность месны.

## 12. Литература

1. Замотаев И. П. Острые пневмонии // *Болезни органов дыхания.* // Под. ред. Н.Г. Палеева. – М.: Медицина, 1989 – Т. 2. С. 17–102.
2. Крылов А. А., Шацкая Е. Г. Анализ летальных исходов и пути улучшения диагностики и лечения острых пневмоний. // *Клин. мед.* – 1995. – № 2. – С. 26–9.
3. Bariffi F, Sanduzzi A, Ponticiella A. Epidemiology of lower respiratory tract infections. *J of Chemoth* 1995;7(4):263–76.
4. Синопальников, А. И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: рук. для врачей / А. И. Синопальников, Р. С. Козлов. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. 352 с.
5. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead [et al.] // *European Respiratory Journal.* 2005. Vol. 26. P. 1138–1180.
6. Пульмонология / под ред. Н. Буна [и др.]; пер. с англ. под ред. С. И. Овчаренко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. 144 с.
7. Гучев, И. А. Современные руководства по ведению внебольничной пневмонии у взрослых: путь к единому стандарту / И. А. Гучев, А. И. Синопальников // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008. Т. 10, № 4. С. 305–321.
8. Дворецкий Л. И. Пневмонии. Диагностика, лечение, геронтологические аспекты. // *Рус. мед. журнал.* – 1996. – Т. 4. – № 11. С. 684–94.
9. Ноников В. Е., Зубков М. Н., Гугицидзе Е. Н. Этиология острой пневмонии у лиц пожилого и старческого возраста. // *Тер.архив.* – 1990. – № 3. – С. 30–4.
10. Пневмония / Информационный бюллетень ВОЗ. 2009. № 331. – 3 с.
11. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г.

- Чучалин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5, № 3. С. 198–224.
12. Tan, T. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* / T. Tan [et al.] // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110, № 1. P. 1–6.
13. Lee, G. E. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications / G. E. Lee [et al.] // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126, № 2. P. 204–213.
14. Mandell, L. A. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults / L. A. Mandell [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. 2007. Vol. 44. P.s27–s72.
15. Чучалин А. Г. Пневмония: актуальная проблема современной медицины. // *Materia Medica*. –1995. – № 4 (8). – С. 5–10.
16. Sheld WM, Mandell GL. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. *Rev Inf. Dis*. 1991;13(Suppl.9):743–51.
17. Гогин Е. Е., Тихомиров Е. С. Острые пневмонии. // *Диагностика и лечение внутренних болезней*. / Под ред. Е.В. Гембицкого. – М.: Медицина, 1991. – Т. 2. – С. 30–90.
18. Покровский В. И., Прозоровский С. В., Малеев В. В. и др. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. – М.: Медицина, 1995. – 272 С.
19. Вишнякова Л. А, Путов Н. В. Этиология острых пневмоний. // *Тер. архив*. – 1990. – № 3. – С. 15–18.
20. Mokshagundam SL, Minocha A. Etiopathogenesis and management of pneumonia. *Compr ther* 1995;21(8):413–20.

21. Fernandez, E. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community-Acquired Pneumonia Impact Study / E. Fernandez // BMC Geriatrics. 2010. Vol. 10, № 1. P. 1–21.
22. Gupta, S. K. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia / S. K. Gupta, G. A. Sarosi // The Medical Clinics of North America. 2001. Vol. 85, № 6. P. 1349–1365.
23. Halm, E. A. Management of community-acquired pneumonia / E. A. Halm, A. S. Tierstein // New England Journal of Medicine. 2002. Vol. 347, № 25. P. 2039–2045.
24. Навашин С.П., Навашин П.С. Фармакокинетические показатели антибиотиков и их значение при разработке схем антибактериальной терапии, прогнозе эффективности // Антибиотики и химиотерапия. – 1993, Т.38, №10-11, С.26-34.
25. Навашин С.М. Современное состояние науки об антибиотиках и перспективы её развития // Антибиотики и химиотерапия. – 1992, Т.32, №9, С.38-43.
26. Яковлев С.В. Современное значение цефалоспоринов в стационаре. // Рос.Мед.Журн., Антибиотики. – 2005, Т.13, №10, С.25-29.
27. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Цефпиром - антибиотик группы цефалоспоринов четвертого поколения. // Антибиотики и химиотерапия. – 1996, Т.41, №1, С.27 – 37.
28. Камнев Ю.В. Новые режимы введения цефалоспоринов и аминогликозидов: связь фармакодинамики и фармакокинетики // Антибиотики и химиотерапия. – 1992, Т.37, №2, С.44-49.
29. Навашин С.М., Фомина И.П., Сазыкин Ю.О. Антибиотики группы аминогликозидов. М.: Медицина, 1977, С.5-29, 94-103.
30. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982, С.214-227, 248-270.



31. Фомина И.П. Современные аминогликозиды: значение в инфекционной патологии. Особенности действия.//РМЖ, Антибиотики. – 1997, Т 5, № 21, с.47-56.
32. Заплишный В.Н., Губанова Н.Я. Доценко С.П., Заводнов В.С. Избранные лекции по курсу химической экологии: (учебное пособие). - Краснодар, 2009. – 152 с.
33. Яковлев В.С. Оптимизация фармакодинамики антимикробных средств: стратегия режима дозирования меропенема.//Инфекции и антимикробная терапия. – 2005, Т.7, №2, С.54-56.
34. Навашин. С.М., Навашин П.С. Полусинтетические пенициллины: значение в современной антибиотикотерапии инфекций.//Антибиотики и химиотерапия. – 1993, Т.38, №12, С. 21-26.
35. Яковлев С.В. Клиническая фармакология цефалоспоринов IV поколения. // Рос.Мед.Журн., Антибиотики. Инфекция. – 1998, Т6, № 22, с.
36. Rybak M. The pharmacokinetic profile of a new generation of parenteral cephalosporin. //Am. J. Med. – 1996, Vol. 100 (Suppl. 6A), P.39-44/
37. Van der Auwera P, Santella PJ. Pharmacokinetics of cefepime: a review. //J. Antimicrob. Chemother. – 1993, Vol. 32 (Suppl. B), P.103-116/
38. Craig WA. The pharmacokinetics of cefpirome: rationale for a twelve-hour dosing regimen. //Scand. J. Infect. Dis. – 1993, Vol. 91, P. 33-40/
39. Игнатьева Е.П., Макарова О.В., Поникав В.Е. Современные отхаркивающие средства. В мире лекарств, N 1, 1998, с. 10-13.
40. Bianchi M. et al. Ambroxol inhibits interleucine 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cell. Agents and Actions, vol. 31, 3/4.
41. Ziment I. Acetylcysteine: a drug with an interesting past and a future. Respiration, 1986, 50 suppl 1; 20-30/
42. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и

- муколитических лекарственных средств в педиатрической практике.//РМЖ, 2004, т.12, №1.
- 43.Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты.// М.: Алтус, 1999. – 70 с.
- 44.Замотаев И.П. Клиническая фармакология противокашлевых средств и тактика их применения.// Москва, 1983.
- 45.Вилковыский Ф. А., Верткин А. Л., Городецкий В. В., Силина Е. Г. Клиническая фармакология кашля // Международный медицинский журнал.- 1997.- № 3.- С. 41-45.
- 46.Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы [Текст ] / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – С. Пб.: Гиппократ, 1992. – 255 с.
- 47.Вінслейд Н. Е., Стренд Л. М., Пагслі Д. А. Практичні функції, необхідні для здійснення фармацевтичної опіки // Pharmacotherapy.- 1996.- № 16 (5).- Р. 889-898.
- 48.Мельников А. Фармацевт и самолечение // Аптечный рынок.- 1998.- № 2.- С. 36-37.