

УДК 615.065:615.33

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-96-109>

Обзорная статья | Review



Оценка влияния коморбидной патологии на эффективность и безопасность применения β -лактамных антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией

О.В. Муслимова^{1,✉}, Е.А. Сокова^{1,2}, А.Б. Прокофьев¹, М.В. Журавлева^{1,2},
А.В. Шапченко³, Т.В. Александрова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Делегатская ул., д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Муслимова Ольга Валерьевна muslimova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Инфекции нижнего отдела респираторного тракта, к которым относится внебольничная пневмония (ВП), являются самой частой причиной смерти среди всех пациентов с инфекционными заболеваниями. Наличие у пациента с ВП коморбидной патологии предполагает возможность взаимного влияния и изменения течения как основного заболевания, так и коморбидных к нему заболеваний, а также изменение эффективности и безопасности проводимой лекарственной терапии. Цель работы: анализ данных литературы о структуре коморбидности при ВП и ее влиянии на эффективность и безопасность терапии β -лактамными антибиотиками. Установлено, что наиболее часто ВП возникает у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью), цереброваскулярной болезнью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, лейкоемией, анемией, деменцией, неврологическими нарушениями и онкопатологией. Самым частым возбудителем ВП независимо от возраста пациента и сопутствующей патологии является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), далее – внутриклеточные патогены (микоплазмы, хламидии) и гемофильная палочка, а также возбудители респираторных вирусных инфекций. С учетом этого в качестве стартовой эмпирической терапии ВП назначают в основном β -лактамные антибиотики, эффективные в отношении пневмококка. При наличии у пациентов с ВП сопутствующих хронических заболеваний и состояний спектр возбудителей пневмонии может отличаться от такового в общей популяции и включать редкие возбудители и полирезистентные штаммы. Эффективность антибиотикотерапии у пациентов с коморбидной патологией снижается, что влечет за собой утяжеление течения как ВП, так и сопутствующих заболеваний. Такому контингенту пациентов может потребоваться более длительное лечение антибактериальными препаратами, в том числе β -лактамами, или использование антибиотиков в дозах, обеспечивающих более высокую минимальную подавляющую концентрацию, что сопряжено с высоким риском развития нежелательных реакций и со снижением безопасности антибактериальной терапии.

© О.В. Муслимова, Е.А. Сокова, А.Б. Прокофьев, М.В. Журавлева, А.В. Шапченко, Т.В. Александрова, 2022

Ключевые слова: внебольничная пневмония; β -лактамы; антибиотики; коморбидность; стартовая эмпирическая терапия; антибиотикорезистентность; *Streptococcus pneumoniae*

Для цитирования: Muslimova O.V., Sokova E.A., Прокофьев А.Б., Журавлева М.В., Шапченко А.В., Александрова Т.В. Оценка влияния коморбидной патологии на эффективность и безопасность применения β -лактаменных антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):96–109. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-96-109>

Evaluation of the Effect of Comorbidity on the Efficacy and Safety of β -Lactam Antibiotics in Patients with Community-Acquired Pneumonia

O.V. Muslimova^{1,✉}, E.A. Sokova^{1,2}, A.B. Prokofiev¹, M.V. Zhuravleva^{1,2},
A.V. Shapchenko³, T.V. Alexandrova¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Olga V. Muslimova** muslimova@expmed.ru

ABSTRACT

Lower respiratory tract infections, which include community-acquired pneumonia (CAP), are the most common cause of death among all infectious diseases. The presence of a comorbid pathology in a patient with CAP suggests a possibility of mutual influence and changes in the course of both the underlying disease and comorbidities, as well as changes in the effectiveness and safety of ongoing drug therapy. The aim of the study was to analyse literature data on the structure of comorbidity in CAP patients and its impact on the efficacy and safety of therapy with β -lactam antibiotics. It has been established that CAP most often occurs in patients with chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases (ischemic heart disease, arterial hypertension, and chronic heart failure), cerebrovascular disease, chronic kidney disease, diabetes mellitus, bronchial asthma, leukemia, anemia, dementia, neurological disorders, and cancer. The most common causative agent of CAP, regardless of the patient's age and comorbidity, is pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*), followed by intracellular pathogens (mycoplasmas, chlamydia) and *Haemophilus influenzae*, as well as respiratory viruses. With this in mind, the initial empiric therapy for CAP mainly includes β -lactam antibiotics, which are effective against pneumococcus. If patients with CAP have concomitant chronic diseases and conditions, the spectrum of pneumonia pathogens may differ from that in the general population and include rare pathogens and multidrug-resistant strains. The effectiveness of antibiotic therapy in such patients is reduced, which leads to a worsening of the course of both CAP and concomitant diseases. This patient population may require longer treatment with antibiotics, including β -lactams, or the use of antibiotics at doses that provide a higher minimum inhibitory concentration, which is associated with a high risk of adverse reactions and a decrease in the safety of antibiotic therapy.

Key words: community-acquired pneumonia; β -lactams; antibiotics; comorbidity; initial empirical therapy; antibiotic resistance; *Streptococcus pneumoniae*

For citation: Muslimova O.V., Sokova E.A., Prokofiev A.B., Zhuravleva M.V., Shapchenko A.V., Alexandrova T.V. Evaluation of the effect of comorbidity on the efficacy and safety of β -lactam antibiotics in patients with community-acquired pneumonia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):96–109. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-96-109>

Введение

Инфекции нижнего отдела респираторного тракта занимают 4 место среди 10 ведущих причин смертности в мире и являются самой частой причиной летальных исходов, вызванных инфекционными заболеваниями. В странах с высоким уровнем дохода и уровнем жизни выше среднего в первую десятку причин смерти входит лишь одна категория инфекционных заболеваний — инфекции нижних дыхательных путей, к которым относится внебольничная пневмония (ВП)¹. В России по данным статистики² в 2018 г. зарегистрировано 721 926 случаев ВП, что на 19,1% больше, чем за тот же период 2017 г.

Согласно отечественным³ и зарубежным [1, 2] национальным клиническим рекомендациям по лечению ВП β-лактамы антибиотики являются препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии заболевания как легкой, так и тяжелой степени. Для совершенствования схем антибиотикотерапии (АБТ) при ВП постоянно изучаются факторы, способные повлиять на эффективность и безопасность лечения. К числу таких факторов относят характер коморбидной патологии у пациента.

Коморбидность — это сочетание у одного пациента двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [3]. Коморбидная патология способствует увеличению заболеваемости, тяжести течения и смертности от ВП. Количество коморбидных заболеваний увеличивается с возрастом [4]: среди лиц 65–74 лет их распространенность достигает 62%, среди лиц ≥85 лет — 82% [5]. Наличие у пациента коморбидной патологии предполагает возможность взаимного влияния заболеваний и изменения течения как основного заболевания, так и коморбидных к нему. Кроме того, снижение эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии может быть результатом межлекарственного взаимодействия препаратов для лечения различных заболеваний⁴ [6].

Цель работы — анализ данных литературы о структуре коморбидности при внебольничной пневмонии и влиянии коморбидной патологии на эффективность и безопасность терапии β-лактамами антибиотиками.

Структура сопутствующих заболеваний при внебольничной пневмонии

Влияние коморбидной патологии на увеличение риска возникновения ВП, а также на этиологию, особенности течения и лечения заболевания изучалось отечественными и зарубежными исследователями. Так, одной из целей российского проспективного исследования стало изучение структуры коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста с диагнозом ВП в 2018–2019 гг. Проведенный анализ позволил установить, что в разных возрастных группах ВП сопутствовали одни и те же заболевания, но их частота различалась. У пациентов 65–74 лет ВП наиболее часто наблюдалась на фоне артериальной гипертензии (АГ) — 47,4% случаев, хронической сердечной недостаточности (ХСН) — 45,7%, сахарного диабета (СД) — 23,7%, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — 21,2%, ишемической болезни сердца (ИБС) — 15,2%, бронхиальной астмы (БА) — 12,7%, онкологических заболеваний — 10,2%, хронической болезни почек (ХБП) — 6,8%. В группе пациентов 75–84 лет по частоте встречаемости среди коморбидных заболеваний лидирует АГ (54,6%), далее следуют ХСН (50,9%), ИБС (25,9%), СД (21,3%), ХОБЛ (21,3%), БА (12,0%), ХБП (8,5%), онкологические заболевания (7,4%). В группе пациентов 85–94 лет сохраняется лидирующая позиция АГ (62,8%), на втором месте — ХСН (60,0%), далее следуют ИБС (24,3%), СД (14,3%), ХОБЛ (11,4%), БА (12,8%), ХБП (7,8%), онкологические заболевания (2,8%) [7].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Германии, были изучены данные 587 пациентов в возрасте 18,1–104,2 года (средний возраст — 77,7 года), находившихся на стационарном лечении по поводу ВП. Наиболее частыми видами сопутствующей патологии были хронические заболевания легких (29,3%), СД (28,9%), деменция (28,1%), ХБП (25,7%), ХСН (21,1%), цереброваскулярные заболевания (19,7%) [8]. В проспективном популяционном когортном исследовании, проведенном в 2014–2016 гг. в США с участием 8284 пациентов старше 18 лет, по частоте встречаемости на 100 тыс. взрослого населения среди сопутствующих ВП

¹ The top 10 causes of death. WHO; 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

² Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2018 г. Роспотребнадзор; 2019. https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277

³ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ФФ.pdf

⁴ Там же.

заболеваний и состояний на первом месте находилась ХОБЛ (5832 случая), на втором – ХСН (3456 случаев), на третьем – инсульт (2034 случая), далее – СД (1808 случаев), курение (822 случая), ожирение (674 случая), общая заболеваемость (634 случая) [8].

Таким образом, по данным, полученным в клинических исследованиях, наиболее часто ВП развивается у пациентов с ХОБЛ, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, АГ, ХСН), цереброваскулярными заболеваниями, ХБП, СД, БА, лейкопенией, анемией, деменцией, неврологическими нарушениями и онкопатологией. Частота коморбидных патологий, ассоциированных с ВП, различается в зависимости от возраста пациентов и региона исследования.

Возбудители внебольничной пневмонии при коморбидной патологии

Максимальная эффективность лечения ВП может быть достигнута при назначении соответствующего этиотропного препарата. Поэтому у госпитализированных пациентов после установления диагноза ВП необходимо максимально быстро (до начала АБТ!) провести отбор материала для микробиологического исследования с целью выявления возбудителя заболевания и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам⁵.

В настоящее время самым частым возбудителем ВП во всем мире вне зависимости от возраста и сопутствующей патологии является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), на долю которого приходится от 30 до 50% случаев ВП установленной этиологии. Реже причиной ВП становятся внутриклеточные патогены: микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), хламидии (*Chlamydia pneumoniae*) и гемофильная палочка (20–30% случаев верифицированной этиологии), а также респираторные вирусы (2–15% случаев) [9].

Среди возбудителей ВП наблюдаются различия в зависимости от географического региона. В международное мультицентровое исследование «Глобальная инициатива по пневмонии, вызванной метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA)» (Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia, GLIMP), проведенное в 222 стационарах в 54 странах, были включены 2564 пациента

с ВП в возрасте ≥ 18 лет. Из анализа были исключены иммунокомпрометированные пациенты, а также пациенты, которым не было проведено микробиологическое тестирование в течение первых 24 ч с момента госпитализации, и пациенты с нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмонией. По результатам проведенного анализа установлено, что патоген был идентифицирован лишь у 35,3% пациентов, прошедших микробиологическое тестирование. Наиболее часто выявляемым возбудителем ВП был *S. pneumoniae* (8,2%), реже – *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* (4,1 и 3,4% соответственно). При этом пневмококковая пневмония в Испании выявлялась у 17,9% пациентов, в то время как в Индии – всего у 2,2%. В США частота ВП, вызванной *Staphylococcus aureus*, была выше частоты ВП, вызванной *S. pneumoniae* (7,5 против 4,8%). Такие изменения в структуре возбудителей ВП с точки зрения авторов анализа могут объясняться в том числе широкой распространенностью в США антипневмококковой вакцинации [10].

В рамках другого международного когортного исследования, основанного на информации базы данных GLIMP, 3217 пациентам с ВП был проведен как минимум один микробиологический тест для определения возбудителя, в том числе посева культуры крови, мокроты, культуры бронхо-альвеолярного лаважа, плевральной жидкости, исследование на вирусный генез пневмонии, тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии, острофазовые серологические тесты. Выявить патоген удалось лишь в 36,5% случаев (у 1173 пациентов). При сравнении результатов, полученных для группы пациентов, у которых выявлен хотя бы один патоген, с результатами для группы пациентов, у которых возбудитель не был идентифицирован, выяснилось, что возбудителя ВП удалось идентифицировать только у пациентов с бронхоэктазами, трахеостомией, хотя бы с одним заболеванием респираторного тракта, с гипертонией, ВИЧ-инфицированных, ранее переносивших какие-либо инфекции, ранее посещавших лечебные учреждения, у пациентов с тяжелой ВП, у пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии, на искусственной вентиляции легких, а также получавших вазопрессоры [11].

Очевидно, что с течением времени спектр возбудителей и соотношение выявляемых

⁵ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20PF.pdf

возбудителей ВП может меняться под влиянием таких факторов, как распространение профилактической антипневмококковой вакцинации, совершенствование методов микробиологического тестирования и др.

Спектр возбудителей ВП при наличии у пациентов некоторых сопутствующих заболеваний и состояний может отличаться от распространенных в общей популяции и включать редко встречающихся возбудителей и полирезистентные штаммы (табл. 1).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из основных коморбидных патологий при ВП, характеризуется обострениями до 2–3 раз в год разной степени тяжести. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью, при этом обострения средней и тяжелой степени чаще всего требуют госпитализации и назначения АБТ. Наиболее часто обострения ХОБЛ возникают на фоне бактериальных и вирусных респираторных инфекций,

Таблица 1. Наиболее вероятные возбудители внебольничной пневмонии, ассоциированные с определенной коморбидной патологией или состоянием

Table 1. The most likely causative agents of community-acquired pneumonia, depending on the comorbidity

Вид коморбидности <i>Type of comorbidity</i>	Наименование возбудителя <i>Pathogenes</i>	Источник <i>Reference</i>
Хроническая обструктивная болезнь легких, курение <i>Chronic obstructive pulmonary disease, smoking</i>	<i>Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Legionella spp.</i>	[12]
Хроническая сердечная недостаточность <i>Chronic heart failure</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	[13]
Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus</i>	[12]
Бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз <i>Bronchiectasis, cystic fibrosis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Staphylococcus aureus</i>	[12]
Хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации, гемодиализ <i>Chronic kidney disease with reduced glomerular filtration rate, haemodialysis</i>	<i>Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus</i>	[12]
Деменция <i>Dementia</i>	Анаэробы <i>Anaerobes</i>	[14]
Цереброваскулярная болезнь (острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе) <i>Cerebrovascular disease (pre-existing cerebrovascular accident)</i>	<i>Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli), Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	[12]
Онкологические заболевания (химиотерапия) <i>Oncological diseases (chemotherapy)</i>	<i>Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli), Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	[12]
Цирроз печени <i>Liver cirrhosis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa</i>	[15]
Грипп (в период эпидемии) <i>Influenza (during the epidemic)</i>	Вирусы гриппа / <i>Influenza viruses, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae</i>	Клинические рекомендации ⁶ <i>Clinical Guidelines</i> ⁶
Алкоголизм <i>Alcoholism</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , анаэробы / <i>Anaerobes, Enterobacteriaceae</i> (чаще / <i>mostly Klebsiella pneumoniae</i>)	Клинические рекомендации ⁷ <i>Clinical Guidelines</i> ⁷
Наркомания (внутривенное введение препаратов) <i>Intravenous drug abuse</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , анаэробы / <i>Anaerobes, Streptococcus pneumoniae</i>	Клинические рекомендации ⁸ <i>Clinical Guidelines</i> ⁸

⁶ Там же.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

а также воздействия атмосферных загрязнителей. Среди бактерий наибольшую роль при этом играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. У пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ чаще обнаруживаются грамотрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa*. При легком и среднетяжелом течении ХОБЛ с наличием дополнительных факторов риска, а также при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ часто выявляются пенициллин-резистентные *S. pneumoniae* (PRSP)⁹. Пациенты с ХОБЛ получают АБТ как минимум 2 раза в год (чаще весной и осенью), причем преимущественно теми же препаратами из группы β -лактамов, которые рекомендованы для лечения ВП. Риск развития полирезистентности, таким образом, значительно возрастает.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – распространенное заболевание, высокая частота госпитализаций у пациентов с ХСН была отмечена в исследованиях, проведенных как в России, так и за рубежом. По результатам многоцентровых эпидемиологических исследований в Российской Федерации (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН), число пациентов с диагнозом ХСН увеличилось в 2 раза за 16 лет в период с 1998 по 2014 г., а число пациентов с ХСН III–IV функциональных классов, характеризующейся частыми повторными декомпенсациями и госпитализациями, – в 3,4 раза за тот же период [16]. В пилотном проспективном многоцентровом обсервационном исследовании сердечной недостаточности Европейского сообщества кардиологов (European Society of Cardiology Heart Failure, ESC-HF Pilot), проведенном в 136 кардиологических центрах в 12 европейских странах, было продемонстрировано, что 31,9% пациентов с ХСН в течение года были госпитализированы повторно [17]. В отечественном ретроспективном исследовании на базе специализированного центра лечения ХСН было зафиксировано максимальное число повторных госпитализаций у одного пациента с ХСН – 7 случаев за два года [18]. А наличие у пациентов СД 2-го типа, по некоторым данным, в 5 раз увеличивает количество ежегодных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [19]. Пациенты с острой декомпенсацией сердечной недостаточности часто необоснованно получают АБТ, что связано, как правило, с ошибочно диагностированной ВП. Дифференциальная диагностика ВП и ХСН

по рентгенологическим данным и клинической картине сложна, особенно у пациентов старческого возраста, и врачи, опасаясь возможных тяжелых осложнений (например, ухудшения течения ХСН, развития острого коронарного синдрома), назначают АБТ профилактически. Это способствует развитию полирезистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и, в частности, к β -лактамным антибиотикам [20].

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является еще одной часто встречающейся патологией у пациентов пожилого и старческого возраста. Для пациентов с СД характерна повышенная восприимчивость к инфекциям, что связывают с нарушением защитных функций иммунной системы, усилением клеточной адгезии микроорганизмов, наличием микро- и макроангиопатий, нейропатии, а также с повышенной частотой консервативных и хирургических вмешательств. При СД также повышается склонность к каталитическим процессам, изменяется синтез антител, снижается фагоцитарная активность макрофагов и лейкоцитов, происходит ослабление регенерационной способности всех тканей, снижается барьерная функция слизистых оболочек [21]. Пациенты с СД часто госпитализируются в связи с развитием гнойно-воспалительных осложнений и инфекций респираторного тракта и, соответственно, часто получают АБТ [22].

Цирроз печени является еще одним заболеванием, при котором часто выявляются бактериальные инфекции [23, 24]. По данным литературы, на фоне цирроза печени у пациентов наиболее часто диагностируют такие бактериальные инфекции, как спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевого тракта, пневмония, бактериемия, инфекции кожи и мягких тканей. Анализ результатов проспективных исследований свидетельствует о том, что бактериальные инфекции у пациентов с циррозом развиваются как осложнение пневмонии [25]. Кроме того, многие пациенты с циррозом печени получают длительную (до 30 сут) АБТ препаратами широкого спектра действия с целью профилактики спонтанного бактериального перитонита, вызываемого преимущественно микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*. Как следствие – у таких пациентов все чаще выявляются грамположительные и полирезистентные грамотрицательные бактерии, вызывающие инфекционные осложнения. Кроме того,

⁹ Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018.

длительная профилактическая АБТ у пациентов с циррозом печени ассоциирована с развитием ВП [26].

Выбор стартовой эмпирической терапии внебольничной пневмонии

Согласно клиническим рекомендациям для успешного лечения ВП необходимо как можно раньше начинать АБТ¹⁰ [4, 5]. Всем амбулаторным пациентам с установленным диагнозом ВП рекомендуется назначение системных антибактериальных препаратов в как можно более короткие сроки — не позднее 8 ч с момента верификации диагноза. Всем пациентам с установленным диагнозом ВП, которые находятся на стационарном лечении, также рекомендуется назначение системных антибактериальных препаратов в самые короткие сроки: не позднее 4 ч с момента установления диагноза, 1 ч — при тяжелой ВП, осложненной септическим шоком¹¹. Однако на выполнение микробиологического тестирования требуется время до нескольких суток, причем выявить возбудителя пневмонии удастся менее чем в 50% случаев [27]. Поэтому в основе лечения ВП лежит эмпирическая стартовая терапия, от успеха которой зависит прогноз заболевания и его исход. На основе результатов непрерывного мониторинга возбудителей ВП, а также мониторинга их резистентности к тем или иным антибактериальным препаратам составляются рекомендации по стартовой терапии ВП.

Стартовая эмпирическая терапия формируется из препаратов, обладающих эффективностью, в первую очередь в отношении наиболее частых возбудителей ВП — *S. pneumoniae*, внутриклеточных патогенов (микоплазмы, хламидии) и гемофильной палочки. К таким препаратам относятся β-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам), макролиды, фторхинолоны.

Шкала риска наличия полирезистентных патогенов при внебольничной пневмонии

Резистентность возбудителей к назначаемой фармакотерапии ВП представляет

серьезную проблему и является одной из причин неудач стартовой АБТ. С целью выявления пациентов с риском инфицирования полирезистентными возбудителями ВП выбор стартовой эмпирической АБТ корректируют с учетом нескольких факторов¹²: 1) тяжесть заболевания; 2) анамнестические данные о предшествующих госпитализациях и применении антибактериальных препаратов в течение ≥2 сут за предшествующие 90 сут; 3) региональные особенности резистентности основных возбудителей ВП; 4) наличие некоторых видов коморбидной патологии; 5) пребывание в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода; 6) внутривенное введение препаратов, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 сут.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что назначение неадекватной АБТ сопряжено с повышением риска летального исхода на фоне лечения различных воспалительных заболеваний, в том числе ВП [28, 29]. Таким образом, разработка специальных шкал и алгоритмов выбора рациональной эффективной стартовой эмпирической антибактериальной терапии с учетом факторов риска полирезистентности (одним из которых является коморбидная патология) остается актуальной задачей.

В 2012 г. S. Aliberti и соавт. предложена шкала для оценки риска наличия полирезистентных патогенов при ВП у пациентов, находящихся на стационарном лечении [30]. В отличие от других шкал, предлагавшихся ранее, шкала Aliberti учитывает наличие у пациента коморбидной патологии (ЦВБ, СД, ХОБЛ, ХБП) (табл. 2). По данным сравнительных исследований тестирование с применением шкалы Aliberti позволяет достаточно эффективно выявлять пациентов с высоким риском наличия полирезистентных возбудителей ВП [31].

Применение шкалы Aliberti в клинической практике позволит избежать неоправданно частого назначения АБП широкого спектра, а также будет способствовать выявлению пациентов, которым жизненно необходимо назначение препаратов, обладающих активностью против полирезистентных патогенов.

¹⁰ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ФФ.pdf

¹¹ Там же.

¹² Там же.

Таблица 2. Шкала Aliberti для оценки риска наличия полирезистентных возбудителей при внебольничной пневмонии [9, 30]

Table 2. Aliberti scale to assess the risk of multidrug-resistant pathogens in community-acquired pneumonia [9, 30]

Показатель <i>Variable</i>	Баллы <i>Score</i>
Нет факторов риска наличия полирезистентных возбудителей (включая коморбидность) <i>No risk factors for multidrug-resistant pathogens (including comorbidities)</i>	0
Наличие ≥ 1 из следующих: цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, антибиотикотерапия в предшествующие 90 сут, иммуносупрессия, лечение ран в домашних условиях, инфузионная терапия в домашних условиях (включая введение антибиотиков) <i>≥ 1 of the following: cerebrovascular disease, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, antimicrobial therapy in preceding 90 days, immunosuppression, home wound care, home infusion therapy (including antibiotics)</i>	0,5
Нахождение в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода <i>Residence in a nursing home or extended-care facility</i>	3
Госпитализация ≥ 2 сут в течение предшествовавших 90 сут <i>Hospitalisation for ≥ 2 days in the preceding 90 days</i>	4
Хроническая болезнь почек <i>Chronic renal failure</i>	5
Интерпретация результатов: 0,5 балла – низкий риск наличия полирезистентных возбудителей; 3–12,5 балла – высокий риск наличия полирезистентных возбудителей Interpretation: 0.5 points: low risk of multidrug-resistant pathogens; 3–12.5 points: high risk of multidrug-resistant pathogens	

Влияние коморбидности на эффективность и безопасность терапии внебольничной пневмонии β -лактамами антибиотиками

Стартовая эмпирическая терапия ВП назначается с учетом факторов риска наличия антибиотикорезистентности возбудителей ВП и чувствительности к антибактериальным препаратам возбудителей, характерных для данного региона. Критериями эффективности АБТ являются¹³: стойкое снижение температуры тела $< 37,2$ °C в течение не менее 48 ч; отсутствие интоксикационного синдрома; частота дыхания < 20 /мин (у пациентов без хронической дыхательной недостаточности); отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией); количество в крови лейкоцитов $< 10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $< 80\%$, юных форм $< 6\%$. При следовании критериям достаточности АБТ ее длительность напрямую зависит от быстроты наступления клинического эффекта и в большинстве случаев не превышает 5–7 сут.

В последние годы в литературе активно обсуждается возможность применения более

коротких курсов АБТ при ВП, так как излишняя длительность АБТ повышает риски развития нежелательных реакций (НР) и колонизации резистентными микроорганизмами, включая пенициллин-резистентный *S. pneumoniae* [32]. В исследовании, проведенном в Швейцарии, выяснилось, что более молодой возраст пациентов, меньшее количество коморбидных состояний, меньшая степень тяжести пневмонии, меньшая частота дыхательных движений, отсутствие гипоксемии и меньшее число тромбоцитов в плазме крови были ассоциированы с большей вероятностью достижения клинической стабильности на 3 сут лечения. В то же время короткие курсы АБТ могут быть недостаточно эффективны у пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями, при медленном клиническом ответе на лечение, а также в случаях ВП, вызванной *S. aureus*, *P. aeruginosa*¹⁴. Лицам старческого возраста и пациентам с коморбидной патологией, несмотря на адекватную АБТ, может потребоваться больше времени для выздоровления при ВП из-за сниженного физиологического резерва [33]. У пациентов с коморбидной патологией чаще, чем у лиц без сопутствующих

¹³ Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20ПФ.pdf

¹⁴ Там же.

заболеваний, среди возбудителей ВП встречаются полирезистентные или атипичные микроорганизмы, требующие значительно более длительного лечения. АБТ ВП, вызванной *Enterobacteriaceae* или *P. aeruginosa*, рекомендовано продолжать в течение 21–42 сут, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* – не менее 14 сут, *S. aureus* – 21–28 сут, *Pneumocystis jirovecii* (ранее – *P. carinii*) – 21 сут. [27]. По некоторым данным, длительное лечение ВП, вызванной *P. aeruginosa*, β -лактамовым антибактериальным препаратом цефепимом ассоциировано со снижением смертности [34].

Однако длительная АБТ при лечении ВП у пациентов с коморбидной патологией сопряжена с более высоким риском развития НР. Например, риск развития гранулоцитопении при применении карбапенемов, пенициллинов и цефалоспоринов выше у пожилых и при более длительном лечении указанными препаратами [35].

Для преодоления резистентности патогенов, вызывающих ВП, могут потребоваться более высокие минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибактериальных препаратов и, соответственно, назначение их в более высоких дозах, что также повышает риск развития НР. Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017» показали, что ампициллин характеризовался невысокой активностью в отношении исследованных штаммов пневмококков: 14,3% изолятов относились к категории резистентных, 11% – чувствительных при увеличенной экспозиции препарата; МПК ампициллина для 50% исследованных штаммов (МПК₅₀) составила 0,03 мг/л и располагалась в чувствительном диапазоне, для 90% исследованных штаммов (МПК₉₀) – 4 мг/л (диапазон резистентности). Устойчивость к цефтриаксону была выявлена у 5,4% изолятов *S. pneumoniae*; 15,6% исследованных штаммов относились к категории чувствительных при увеличенной экспозиции цефтриаксона, МПК₅₀ составила 0,03 мг/л и располагалась в чувствительном диапазоне, МПК₉₀ – 2 мг/л и располагалась в диапазоне чувствительности при увеличенной экспозиции [36].

Результаты исследований чувствительности/резистентности этиопатогенов ВП отражены в инструкциях по медицинскому применению антибиотиков. Так, например, для препарата цефтриаксон в разделе «Способ применения и дозы»

указано, что в тяжелых случаях или при инфекциях, возбудители которых обладают лишь умеренной чувствительностью к цефтриаксону, общая суточная доза может быть увеличена до 4 г (стандартная доза – 1–2 г/сут)¹⁵. В инструкции по медицинскому применению препарата меропенем отмечено, что при лечении некоторых инфекций, в частности, вызванных менее чувствительными возбудителями (такими как *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или при очень тяжелых инфекциях рекомендуемая доза составляет до 2 г через каждые 8 ч¹⁶. В то же время в исследовании S. Imani и соавт. показано, что нейротоксичность таких β -лактамов, как пиперациллин, меропенем, флулоклоксациллин, а также нефротоксичность пиперациллина и меропенема ассоциированы с повышением средних минимальных концентраций препаратов в сыворотке крови [37].

Взаимосвязь риска развития НР при применении β -лактамов с наличием у пациентов определенных видов коморбидной патологии и их количеством была подтверждена данными многих исследований. В исследовании, проведенном в США, показано, что высокие значения индекса коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI; представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний) ассоциированы с риском как прогнозируемых, так и непрогнозируемых НР. Кроме того показано, что CCI, количество принимаемых препаратов, возраст и пол пациента являются независимыми факторами риска развития НР. Антибактериальные препараты заняли второе место после антикоагулянтов в перечне групп препаратов, наиболее часто ассоциированных с возникновением НР [38].

Применение всех β -лактамовых антибиотиков ассоциировано с развитием псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile* [39]. В исследовании, проведенном в США, показано, что CCI у лиц с диагнозом псевдомембранозный колит был достоверно выше, чем в контрольной группе (4,6–3,3 vs. 1,7–2,1, уровень статистической значимости $p < 0,01$) Риск развития псевдомембранозного колита был повышен у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ХБП и др. [40].

В группе риска по развитию лекарственной нефротоксичности на фоне АБТ находятся пожилые пациенты с сопутствующими СД, АГ, ХСН,

¹⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=82c6a91d-6be0-4a5a-b7f1-cbfe066d1ff3&t=

¹⁶ Там же.

ХБП, печеночной недостаточностью, принимающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, а также пациенты с обезвоживанием [41]. Например, по результатам ретроспективного исследования по изучению режимов введения препарата из группы β -лактамов пиперациллин+тазобактам авторы пришли к выводу, что независимыми предикторами острого повреждения почек (ОПП) были совместное назначение нефротоксичных препаратов, гипотония и сердечная недостаточность. Также выяснилось, что количество случаев ОПП было выше в группе пациентов с длительным непрерывным введением препарата пиперациллин+тазобактам, чем в группе пациентов, получавших его в интермиттирующем режиме, хотя длительное введение и не было независимым фактором риска развития ОПП [42]. В американском ретроспективном исследовании на основе мультивариантного анализа показано, что при монотерапии препаратом пиперациллин+тазобактам и при терапии комбинацией ванкомицин и пиперациллин+тазобактам высокий СС1, уровень гипотензии, использование петлевых диуретиков, длительность госпитализации и более длительная терапия независимо ассоциированы с риском ОПП [41].

Риск возникновения нейротоксичности при применении β -лактамов антибиотиков возрастает при наличии такой коморбидной патологии, как нарушения функции почек, заболевания центральной нервной системы (ЦНС), в том числе инфекционные, при применении препаратов в высоких дозах, а также у пациентов пожилого и старческого возраста при совместном применении β -лактамов с нефротоксичными препаратами, с противосудорожными препаратами, при прямом введении антибактериальных препаратов в ЦНС [43]. У пациентов с ВП, имеющих почечную недостаточность (часто наблюдается при ХБП, ХСН, СД), печеночную недостаточность (при циррозе печени, кардиальном фиброзе печени), фармакокинетика антибактериальных препаратов может изменяться на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения, что приводит к изменению их эффективности и безопасности.

У пациентов с коморбидной патологией повышается риск полипрагмазии. Большое количество одновременно назначаемых лекарственных средств является фактором риска развития

НР, так как возрастает частота межлекарственных взаимодействий (МЛВ)¹⁷. В одном из исследований у пациентов с ВП показано широкое распространение МЛВ на фоне полипрагмазии, при этом 53,8% выявленных случаев МЛВ были отнесены к значимым [44].

Таким образом, возраст, пол, коморбидность, снижение почечной и печеночной функций и совместно назначаемые препараты увеличивают риск возникновения НР при применении β -лактамов антибиотиков [45].

Заключение

Наиболее часто ВП возникает у пациентов с ХОБЛ, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, АГ, ХСН) и цереброваскулярной болезнью, ХБП, СД, БА, анемией, деменцией, неврологическими нарушениями и онкопатологией. Частота коморбидных патологий, ассоциированных с ВП, различается в зависимости от возраста пациентов и географического региона. При этом микробный спектр возбудителей ВП при некоторых сопутствующих хронических заболеваниях и состояниях может отличаться от их спектра в общей популяции.

У пациентов с коморбидной патологией, особенно пожилого и старческого возраста, эффективность стартовой эмпирической терапии ВП, в том числе β -лактамами антибиотиками, часто снижена в связи с высоким риском наличия полирезистентности возбудителей ВП к антибактериальным препаратам. Это проявляется в виде медленного клинического ответа на лечение, что влечет за собой утяжеление течения как ВП, так и сопутствующих заболеваний, увеличение длительности пребывания пациентов в стационаре и необходимость смены антибактериального препарата.

Повышенный риск развития НР у пациентов с коморбидной патологией связывают с необходимостью проведения более длительных курсов антибактериальной терапии ВП, назначения более высоких доз β -лактамов антибиотиков, с возможным изменением фармакокинетики препаратов на всех уровнях, а также с полипрагмазией, являющейся фактором риска потенциально опасных МЛВ. Высокая вероятность развития НР на фоне АБТ при ВП у пациентов с коморбидной патологией требует более пристального мониторинга состояния таких пациентов при проведении фармакотерапии.

¹⁷ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебно-методическое пособие. М.: РМАПО; 2016.

Для совершенствования алгоритмов выбора адекватной стартовой эмпирической АБТ, подбора схем и режимов дозирования антибиотиков

целесообразно продолжить изучение особенностей терапии ВП при наличии у пациента коморбидной патологии.

Литература / References

1. Piffer F, Tardini F, Cosentini R. The IDSA/ATS consensus guidelines on the management of CAP in adults. *Breathe*. 2007;4(2):110–5.
2. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(Suppl III):iii1–55. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
3. Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Болдуева СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>
4. Sharma R, Sandrock CE, Meehan J, Theriault N. Community-acquired bacterial pneumonia – changing epidemiology, resistance patterns, and newer antibiotics: spotlight on delafloxacin. *Clin Drug Investig*. 2020;40(10):947–60. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00953-z>
5. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
6. Тарловская ЕИ. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(9S):29–38. [Tarlovskaya EI. Comorbidity and polymorbidity – a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(9S):29–38 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2562>
7. Зырянов СК, Ченкуров МС, Ивжиц МА, Батеко ЮА, Иванова ЕБ, Якунина МА. Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;(3):242–8. [Zyryanov SK, Chenkurov MS, Ivzhits MA, Batechko YuA, Ivanova EB, Yakunina MA. Etiology of community-acquired pneumonia and prevalence of comorbidities in elderly patient population. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;(3):242–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36488/cmacc.2020.3.242-248>
8. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1806–12. <https://doi.org/10.1093/cid/cix647>
9. Андержанова АА, Мелешкина ЮА. Внебольничная пневмония. Диагностика, подходы к лечению. *Клиницист*. 2019;13(1–2):55–64. [Anderzhanova AA, Meleshkina YuA. Community-acquired pneumonia. Diagnosis, treatment approaches. *Klinitsist = Clinician*. 2019;13(1–2):55–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-55-64>
10. Carugati M, Aliberti S, Sotgiu G, Blasi F, Gori A, Menendez R, et al. Bacterial etiology of community-acquired pneumonia in immunocompetent hospitalized patients and appropriateness of empirical treatment recommendations: an international point-prevalence study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(8):1513–25. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03870-3>
11. Carugati M, Aliberti S, Reyes LF, Sadud RF, Irfan M, Prat C, et al. Microbiological testing of adults hospitalised with community-acquired pneumonia: an international study. *ERJ Open Res*. 2018;4(4):00096–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00096-2018>
12. Цыганко ДВ, Бердникова НГ, Красных ЛМ, Меньшов ВА, Политкина СН, Антоновский ЮА. Некоторые клинико-фармакологические аспекты терапии внебольничной пневмонии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(27):28–36. [Tsyganko DV, Berdnikova NG, Krasnykh LM, Men'shov VA, Politkina SN, Antonovsky YuA. Some clinical and pharmacological aspects of community pneumonia therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(27):28–36 (In Russ.)] <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-27-28-36>
13. Бобылев АА, Рачина СА, Авдеев СН, Козлов РС, Дехнич НН. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста. *Пульмонология*. 2015;25(3):261–76. [Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, Kozlov RS, Dehnich NN. Community-acquired pneumonia in elderly and very elderly patients. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2015;25(3):261–76 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-261-276>
14. Corral JM, Pascual-Guardia S, Amati F, Aliberti S, Masclans JR, Soni N, et al. Aspiration risk factors, microbiology, and empiric antibi-

- otics for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2021;159(1):58–72. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.079>
15. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):110–8. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318210504c>
 16. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
 17. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808–17. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>
 18. Виноградова НГ, Поляков ДС, Фомин ИВ. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59–69. [Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(3):59–69 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n1002>
 19. Joffe E, Justo D, Mashav N, Swartzon M, Gur H, Berliner S, Paran Y. C-reactive protein to distinguish pneumonia from acute decompensated heart failure. *Clin Biochem*. 2009;42(16–17):1628–34. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.08.007>
 20. Muñoz-Rivas N, Jiménez-García R, Méndez-Bailón M, Hernandez-Barrera V, de Miguel-Diez J, Lorenzo-Villalba N, et al. Type 2 diabetes increases the risk of hospital admission for heart failure and reduces the risk of in hospital mortality in Spain (2001–2015). *Eur J Intern Med*. 2019;59:53–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.011>
 21. Бирюкова ЕВ, Гуров АВ, Юшкина МА. Сахарный диабет и гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов. *Сахарный диабет*. 2012;15(2):54–9. [Biryukova EV, Gurov AV, Yushkina MA. Diabetes mellitus and pyoinflammatory diseases of ENT organs. *Sakharny diabet = Diabetes Mellitus*. 2012;15(2):54–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5519>
 22. Klekotka RB, Mizgala E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(5):401–8. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2015.0065>
 23. Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1510–7. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01286.x>
 24. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):26–42. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040319>
 25. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis*. 2001;33(1):41–8. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80134-1](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80134-1)
 26. Cuomo G, Brancacci G, Stornaiuolo G, Manno D, Gaeta GL, Mussini C, et al. Bacterial pneumonia in patients with liver cirrhosis, with or without HIV co-infection: a possible definition of antibiotic prophylaxis associated pneumonia (APAP). *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(2):125–32. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1367414>
 27. Sahuquillo-Arce JM, Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Age-related risk factors for bacterial aetiology in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1472–9. <https://doi.org/10.1111/resp.12851>
 28. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest*. 2008;134(2):281–7. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1116>
 29. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Gillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18(6):596. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>
 30. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(4):470–8. <https://doi.org/10.1093/cid/cir840>
 31. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Cosentini R, Tarsia P, et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax*. 2013;68(11):997–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203384>
 32. Sparham S, Charles PGP. Controversies in diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Med J Aust*. 2017;206(7):316–9. <https://doi.org/10.5694/mja16.01463>
 33. Garin N, Felix G, Chuard C, Genne D, Carballo S, Hugli O, et al. Predictors and implications of early clinical stability in patients hospitalized for moderately severe community-acquired pneumonia. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157350>
 34. Bauer K, West J, O'Brien J, Goff D. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *An-*

- timicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):2907–12. <https://doi.org/10.1128/AAC.02365-12>
35. Lagace-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(3):381–99. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.643866>
36. Иванчик НВ, Чагарян АН, Сухорукова МВ, Козлов РС, Дехнич АВ, Кречикова ОИ и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(3):230–7. [Ivanchik NV, Chagaryan AN, Sukhorukova MV, Kozlov RS, Dekhnic AV, Krechikova OI, et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study “PEHASus 2014–2017”. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(3):230–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36488/cmhc.2019.3.230-237>
37. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β-lactam concentration–toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2891–7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>
38. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rotschild J, DeBellis KR, Seger AC, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(8):1349–54. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52367.x>
39. Mavros MN, Alexiou VG, Vardakas KZ, Tsokali K, Sardi TA, Falagas ME. Underestimation of *Clostridium difficile* infection among clinicians: an international survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2439–44. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1587-9>
40. Zilberberg MD, Shorr AF, Wang Li, Baser O, Yu H. Development and validation of a risk score for *Clostridium difficile* infection in medicare beneficiaries: a population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(8):1690–5. <https://doi.org/10.1111/jgs.14236>
41. Rutter WC, Burgess DR, Talbert JC, Burgess DS. Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin–tazobactam: A retrospective cohort analysis. *J Hosp Med.* 2017;12(2):77–82. <https://doi.org/10.12788/jhm.2684>
42. Cotner SE, Rutter WC, Burgess DR, Wallace KL, Martin CA, Burgess DS. Influence of β-Lactam Infusion Strategy on Acute Kidney Injury. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):e00871–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00871-17>
43. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological adverse effects attributable to beta-lactam antibiotics: a literature review. *Drug Saf.* 2017;40(12):1171–98. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0578-2>
44. Noor S, Ismail M, Ali Z. Potential drug–drug interactions among pneumonia patients: do these matter in clinical perspectives? *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0325-7>
45. Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β-lactam antibiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(5):499–508. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1462334>

Вклад авторов. О.В. Муслимова – идея исследования, систематизация и анализ литературы, формулировка выводов, написание и редактирование текста; Е.А. Сокова – анализ данных литературы о безопасности антибиотикотерапии; А.Б. Прокофьев – участие в разработке концепции исследования; М.В. Журавлева – участие в разработке концепции исследования, формулировка выводов; А.В. Шапченко – систематизация и анализ данных литературы; Т.В. Александрова – анализ данных литературы, редактирование текста.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

Authors' contributions. Olga V. Muslimova—elaboration of the study idea, systematisation and analysis of literature, formulation of conclusions, writing and editing of the text; Elena A. Sokova—analysis of literature data on safety of antimicrobial therapy; Alexey B. Prokofiev—participation in elaboration of the study concept; Marina V. Zhuravleva—participation in elaboration of the study concept, formulation of conclusions; Anna V. Shapchenko—systematisation and analysis of literature data; Tatiana V. Alexandrova—systematisation and analysis of literature data, editing of the text.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2).

Конфликт интересов. А.Б. Прокофьев и М.В. Журавлева являются членами редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Alexey B. Prokofiev and Marina V. Zhuravleva are members of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Шапченко Анна Валерьевна, канд. мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4856-9346>

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Olga V. Muslimova, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
muslimova@expmed.ru

Elena A. Sokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>
sokova@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>
prokofiev@expmed.ru

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
zhuravleva@expmed.ru

Anna V. Shapchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4856-9346>

Tatiana V. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Статья поступила 04.10.2021
После доработки 09.02.2022
Принята к печати 08.06.2022

Article was received 4 October 2021
Revised 9 February 2022
Accepted for publication 8 June 2022