

# Внебольничная пневмония – тактика антибактериальной терапии после пандемии COVID-19

А.А. Зайцев<sup>✉1</sup>, И.А. Гучев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Никита и КО», Москва, Россия

## Аннотация

Пневмонии четким образом обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения. После установления диагноза внебольничной пневмонии (ВП) пациенту необходимо назначить антибактериальные препараты в срок не позднее 4 ч с момента установления диагноза. Стартовую антибактериальную терапию при ВП следует назначать с учетом факторов, влияющих на круг потенциальных возбудителей заболевания и риск «проблемных» микроорганизмов. Рациональное по показателю доза-кратность применение амоксициллина при ВП у лиц без тяжелой сопутствующей патологии и факторов риска PES-возбудителей, применение в группах риска данных возбудителей комбинированной терапии β-лактамами в сочетании с макролидом или монотерапии моксифлоксацином является наиболее эффективной тактикой эмпирической антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** пневмония, моксифлоксацин, макролиды, COVID-19

**Для цитирования:** Зайцев А.А., Гучев И.А. Внебольничная пневмония – тактика антибактериальной терапии после пандемии COVID-19. Consilium Medicum. 2023;25(9):581–588. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202408

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Community-acquired pneumonia: antibiotic therapy approach after the COVID-19 pandemic. A review

Andrey A. Zaytsev<sup>✉1</sup>, Igor A. Guchev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Nikita and Co LLC, Moscow, Russia

## Abstract

Pneumonia is clearly differentiated from other focal inflammatory lung diseases of non-infectious origin. A patient with community-acquired pneumonia (CAP) should receive antibacterial drugs no later than 4 hours after the diagnosis. Initial antibacterial therapy in CAP should be based on factors affecting the potential causative agents and the risk of drug-resistant microorganisms. Rational use of amoxicillin in terms of dose and frequency in CAP patients without severe comorbidities and risk factors for PES pathogens, the use of β-lactam in combination with a macrolide or moxifloxacin monotherapy in high-risk groups of patients is the most effective strategy of empirical antibacterial therapy.

**Keywords:** pneumonia, moxifloxacin, macrolides, COVID-19

**For citation:** Zaytsev AA, Guchev IA. Community-acquired pneumonia: antibiotic therapy approach after the COVID-19 pandemic. A review. Consilium Medicum. 2023;25(9):581–588. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202408

Согласно официальному, а также общепризнанному определению **пневмония** – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации, развившихся вне стационара либо в первые 48 ч с момента госпитализации [1–7].

Пневмонии четким образом обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения, вызываемых физическими (лучевой пневмонит) или химическими факторами, а также в случае аллергического (эозинофильная пневмония) или сосудистого генеза (тромбоэмболия легочной артерии с инфарктом легкого).

Поражение легких (диффузное альвеолярное повреждение – морф.), вызываемое респираторными вирусами, так-

же четко обособлено от внебольничной пневмонии (ВП) и рассматривается в соответствующих нозологических формах (грипп J 09–11, новая коронавирусная инфекция U 07.1–07.2 и пр.).

## Этиология ВП

В подавляющем числе случаев ВП у лиц без сопутствующих заболеваний ассоциируется с небольшим кругом возбудителей, к которым относят *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Реже причиной ВП является *Haemophilus influenzae* и, наконец, редко – *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. С внедрением молекулярно-биологических методов диагностики стало понятно, что в ранние фазы, вероятно, еще до развития бактериального поражения легких роль «проводников» играют вирусы гриппа, респираторного синцитиального вируса, а с 2020 г. – SARS-CoV-2 [6, 8]. Следует отметить,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», гл. пульмонолог Минобороны России. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Гучев Игорь Анатольевич** – канд. мед. наук, врач-пульмонолог ООО «Никита и КО»

<sup>✉</sup>**Andrey A. Zaytsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Igor A. Guchev** – Cand. Sci. (Med.), Nikita and Co LLC

что у лиц с SARS-CoV-2-ассоциированным поражением легких роль бактериальной коинфекции незначительна. Учитывая технические сложности интерпретации полученных результатов, а также факт носительства, например, *Pseudomonas aeruginosa* при вирусной инфекции, можно полагать, что частота бактериальной коинфекции у лиц с COVID-19 составляет 1,4–9,7%, достигая у больных, требующих проведения искусственной вентиляции легких, 44% [9–13].

*S. pneumoniae* – самый распространенный возбудитель ВП. На его долю приходится от 5 до 35–50% случаев заболевания [4, 6, 8, 14–18]. Согласно данным карты антибиотикорезистентности России (НИИ АХ, г. Смоленск) в предшествующие пандемии COVID-19 годы (2018–2021) в среднем по стране чувствительность респираторных неинвазивных штаммов пневмококка к обычным дозам пенициллина составляла 73%, к амоксициллину – 85%, к эритромицину – 82%, клиндамицину – 89%, цефтриаксону – 92%, моксифлоксацину – ≈99% (<https://amrmap.ru/#>). Оценивая динамику резистентности, можно заметить сформировавшийся в 2020–2021 гг. отрицательный тренд роста устойчивости к пенициллину с увеличением доли клинических изолятов с минимальной подавляющей концентрацией (МПК), расположенной в зоне «умеренной устойчивости» 0,125–2 мг/мл. В этой ситуации возможно применение повышенных доз амоксициллина, цефтриаксона. Отмечается рост изолятов, МПК которых расположена в зоне резистентности (≥4 мг/мл.). Применение β-лактамов в этом случае невозможно. В данной ситуации оправдано эмпирическое применение наиболее активного респираторного фторхинолона (рФХ) – моксифлоксацина. Преимуществом препарата является минимальная (0,41%) перекрестная резистентность с β-лактамами и макролидами. При рассмотрении левофлоксацина следует учитывать, что на 2000–2021 гг. 75% неинвазивных штаммов пневмококка по показателям МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> находились на пограничном к резистентности уровне 0,5 и 1 мг/мл (Ч≤0,001). В такой ситуации доза препарата должна быть повышена до 750–1000 мг/сут [19, 20].

При нетяжелом течении ВП актуальными являются «атипичные» микроорганизмы, в частности *M. pneumoniae* (20–30%). Этиологическую роль микроорганизма следует предполагать при кластерных (3 и более случаев) вспышках в организованных коллективах, а также среди длительно, тесно общающихся (семейная кластерная вспышка) лиц [21, 22].

*H. influenzae* чаще вызывает ВП у пациентов с фоновой патологией – недостаточностью кровообращения и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). По данным британского исследования, в данной категории пациентов с ВП роль *H. influenzae* не менее значима, чем пневмококка [16]. Чувствительность неинвазивных респираторных штаммов возбудителя в период 2018–2021 гг. по данным НИИ антимикробной химиотерапии, оказалась не менее 97% к моксифлоксацину, ципро/левофлоксацину, цефиксиму, ко-амоксиклаву. В то же время чувствительность к ампициллину не превышала 88%.

*S. aureus* является редким возбудителем ВП. Его этиологическая роль оценивается как 0–1% для амбулаторных случаев ВП, <4% – среди госпитализированных пациентов и <19% – у пациентов с тяжелой ВП, получающих лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Наиболее значима роль возбудителя у госпитализированных лиц пожилого возраста, где его частота оценивается в пределах 7–29% [23, 24].

Увеличения его этиологической роли можно ожидать в период эпидемии гриппа, а также у лиц пожилого возраста и лиц, являющихся внутривенными наркоманами. Роль стафилококка, коинфекции *S. pneumoniae* и *S. aureus*, а также представителей семейства *Enterobacteriaceae* (порядок *Enterobacterales*) становится более значимой при тяжелой

ВП [25, 26]. В период 2017–2020 гг. чувствительность к ванкомицину составляла 100%, оксациллину – 88%, эритромицину – 87%, клиндамицину – 93%. При оценке активности левофлоксацина можно констатировать, что 85% протестированных штаммов находятся в зоне умеренной резистентности (МПК<sub>50</sub> 0,25, критерий Ч≤0,001), остальные 15% рассматриваются как резистентные. В данной ситуации для терапии 85% случаев стафилококковой инфекции требуется повышение дозы препарата до 1,0 г/сут. Более надежной альтернативой левофлоксацину при терапии стафилококковой пневмонии является моксифлоксацин 400 мг [27, 28], продемонстрировавший 92% клиническую эффективность [29]. Также высоким потенциалом в терапии стафилококковой инфекции, возможно и MRSA, обладает цефтаролин [30].

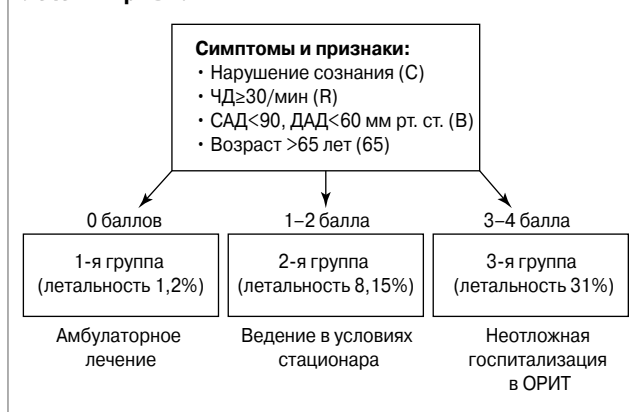
*Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* (реже другие представители *Enterobacterales*) встречаются преимущественно у лиц с хроническими сопутствующими заболеваниями – сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, алкоголизм, цирроз печени.

*P. aeruginosa* – редко встречающийся возбудитель ВП. Наибольшая вероятность этиологической роли микроорганизма отмечена у лиц с бронхоэктазами, муковисцидозом, тяжелой ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду <30%). Следует предполагать возможность синегнойной инфекции у лиц, длительно принимающих иммунодепрессивные дозы системных кортикостероидов. Как и представители *Enterobacterales* (приоритет у множества резистентной *K. pneumoniae*) [3, 14, 31, 32], *P. aeruginosa* стала чаще выявляться в структуре внебольничной бактериальной суперинфекции у лиц с SARS-CoV-2, госпитализированных в ОРИТ [33–35].

С целью оценки вероятности перечисленных проблемных с точки зрения антибактериальной терапии (АБТ) возбудителей группы PES (*P. aeruginosa*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра *Enterobacterales* и MRSA) следует выявлять у пациентов такие факторы риска, как возраст 40–65 лет и мужской пол, возраст старше 65 лет, предшествующий прием антибактериальных препаратов (АБП), хронические заболевания нижних дыхательных путей, нарушения сознания, хроническая болезнь почек [36], а также пребывание в домах длительного ухода, предшествующее (до 1 года) выделение указанных микроорганизмов, зондовое питание, подавление желудочной секреции, кахексия, лечение раневой инфекции, носительство MRSA, госпитализация в предшествующие 2 мес [37].

Удельный вес *L. pneumophila* относительно невелик. Например, в Британии, где проводилась целенаправленная идентификация возбудителя, частота его выявления при ВП достигла 2,7% [38]. Согласно российскому исследованию частота легионеллезной ВП среди госпитализированных пациентов достигла 8,8% [39]. Известно, что при тяжелой ВП, а также у лиц с иммуносупрессией, хронической болезнью почек роль микроорганизма возрастает [21].

Поражение легких может быть обусловлено не только бактериями. Современные методы диагностики позволили установить значимую роль респираторных вирусов (гриппа, парагриппа, коронавируса, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, бокавируса человека и др.). Достоверно судить об их этиологической роли, учитывая сложность выделения бактерий у нередко получающих до исследования АБТ пациентов, невозможно. В любом случае повторимся, что в данной ситуации термин «пневмония» использовать нецелесообразно [40]. Все подобного рода случаи, протекающие с вирусным поражением легких, необходимо учитывать согласно отдельным нозологическим формам – пневмония при гриппе, аденовирусной инфекции и пр. Именно стремление к достижению такого порядка постановки диагноза ограничивает нерациональное применение АБП.

**Рис. 1. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП.****Таблица 1. Шкалы CURB-65/CRB-65 для оценки тяжести ВП**

1	С	Нарушение сознания
2	U*	Азот мочевины крови $>$ 7 ммоль/л
3	R	ЧД $\geq$ 30/мин
4	B	Низкое ДАД или САД: $\leq$ 60 и $<$ 90 мм рт. ст. соответственно
5	65	Возраст $\geq$ 65 лет

\*Отсутствует в шкале CRB-65.

### Правила постановки диагноза

Диагноз ВП является определенным при наличии у пациента подтвержденной лучевым методом *очаговой* инфильтрации легочной ткани и по крайней мере двух клинических симптомов и признаков из числа следующих [1, 7]:

- 1) остро возникшая лихорадка в начале заболевания ( $t^{\circ}$  $>$ 38,0 $^{\circ}$ C);
- 2) продуктивный кашель с выделением или без выделения гнойной мокроты;
- 3) физические признаки (фокус крепитации/влажных мелкопузырчатых хрипов, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);
- 4) лейкоцитоз  $>$ 10 $\times$ 10 $^9$ /л и/или палочкоядерный сдвиг ( $>$ 10%);
- 5) повышение С-реактивного белка (СРБ) $>$ 50 (\*более достоверно  $>$ 100–120) мг/л.

Диагноз ВП будет **неточным** или **неопределенным**, если отсутствует рентгенологическое подтверждение наличия очаговых инфильтративных изменений в легких. В данном случае диагноз выставляется на основании жалоб и соответствующих клинико-лабораторных признаков. Если у пациента с лихорадкой наблюдается непродуктивный (сухой) кашель, отсутствуют признаки уплотнения легочной ткани (не наблюдается укорочение перкуторного звука, не выслушиваются фокусы крепитации, влажных хрипов), если отсутствуют изменения при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки либо исследования не проводились, диагноз ВП становится **маловероятным** [41]. Однако при наличии повышенного СРБ, лейкоцитозе или изменении лейкоцитарной формулы следует продолжить диагностическое исследование с целью выявления причин лабораторной аномалии. Одновременно при отсутствии диагностической альтернативы целесообразно рассмотреть с учетом факторов риска резистентных возбудителей АБТ *ex juvantibus*.

Наибольшую сложность вызывает дифференциальная диагностика ВП с вирусными поражениями легких (грипп, новая коронавирусная инфекция и др.). Так, выявление двустороннего поражения легких у пациента с одышкой, непродуктивным (сухим) кашлем, без лейкоцитоза, при уровне СРБ менее 50 мг/л свидетельствует скорее в пользу вирусного (но не SARS-CoV-2) поражения легких. Диагноз бактериальной пневмонии в данном случае требует под-

тверждения. С этой целью применимы такие доступные маркеры, как прокальцитонин и отношение СРБ/прокальцитонин  $>$ 350 мкг/нг [42]. Последний показатель, по ограниченным данным, может свидетельствовать о микоплазменной пневмонии, тем более если при мультиспиральной компьютерной томографии выявлен феномен «дерево в почках» [43, 44].

При постановке диагноза немаловажно учитывать вероятность терапевтической альтернативы. В числе синдромосходных процессов необходимо выделить: новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), вирусное поражение легких в рамках тяжелого течения гриппа, тромбоэмболию легочной артерии, острую интерстициальную пневмонию, острую эозинофильную пневмонию, инфекционный бронхолит, системные васкулиты и пр.

### Лечение пациентов с ВП

После подтверждения диагноза первоочередной задачей врача, курирующего пациента с ВП, является начальная оценка тяжести состояния, так как от этого зависит дальнейшая тактика ведения, в том числе определение места лечения: амбулаторно или в стационаре. Для решения вопроса о необходимости госпитализации рекомендуется использовать прогностические шкалы CURB-65/CRB-65 (рис. 1, табл. 1) [1].

Кроме прогностических шкал, имеющих в большей степени вспомогательное значение, основную роль при выборе места лечения приобретают показания к госпитализации. К ним относятся:

- 1) *данные физического обследования*: частота дыхания (ЧД)  $\geq$ 30/мин; диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\leq$ 60 мм рт. ст.; систолическое артериальное давление (САД)  $<$ 90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений  $\geq$ 125/мин; температура  $<$ 35,0 $^{\circ}$ C или  $\geq$ 40,0 $^{\circ}$ C; нарушение сознания;
- 2) *лабораторные и рентгенологические данные*: количество лейкоцитов периферической крови  $<$ 4,0 $\times$ 10 $^9$ /л или  $>$ 25,0 $\times$ 10 $^9$ /л; SaO $_2$  $<$ 92% (по данным пульсоксиметрии), РаО $_2$  $<$ 60 и/или  $>$ 50 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови  $>$ 176,7 мкмоль/л или азот мочевины  $>$ 7,0 ммоль/л; пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации  $>$ 50% в течение ближайших 2 сут); гематокрит  $<$ 30% или гемоглобин  $<$ 90 г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом (рН $<$ 7,35), коагулопатией;
- 3) *невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях*.

Госпитализация больного является предпочтительной в следующих случаях: возраст старше 60 лет; наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания); неэффективность стартовой АБТ и, в ряде случаев, желание больного и/или членов его семьи [1].

### Антибактериальная терапия

После установления диагноза ВП пациенту необходимо назначить АБП в срок не позднее 4 ч с момента установления диагноза [1, 3, 7, 45]. Стартовую АБТ при ВП следует назначать с учетом факторов, влияющих на круг потенциальных возбудителей заболевания и риск «проблемных» микроорганизмов.

С этой целью условно выделяют 2 группы пациентов с ВП. В 1-ю включены лица без хронических сопутствующих заболеваний, не принимавшие за последние 3 мес антибиотики  $\geq 2$  дней. Во 2-ю группу включены пациенты с ВП с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), и/или принимавшие за последние 3 мес АБП системного действия  $\geq 2$  дней, и/или имеющие другие факторы риска инфицирования резистентными возбудителями.

Согласно клиническим рекомендациям препаратом выбора у пациентов с нетяжелой ВП, не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, является амоксициллин. С учетом нарастающей в Российской Федерации резистентности и ростом МПК<sub>90</sub> оптимальная доза перорального амоксициллина – 750–1000 мг на прием, препарат принимается 3 раза в сутки [19, 20]. При аллергии на  $\beta$ -лактамы надежной альтернативой являются рФХ (моксифлоксацин 400 мг, левофлоксацин не менее 500 мг 2 раза в сутки) [1, 4, 7, 14, 18–20, 46–50]. Применение левофлоксацина оправдано в случаях высокой вероятности синегнойной инфекции, например у лиц с тяжелой ХОБЛ и/или бронхоэктазами при непереносимости  $\beta$ -лактамов, в том числе карбапенемов. В остальных ситуациях предпочтительным с точки зрения фармакодинамики и имеющихся уровней МПК возбудителей ВП является моксифлоксацин.

У пациентов с нетяжелой ВП, имеющих факторы риска неэффективности терапии (больные, получавшие в последние 3 мес АБП, лица при наличии сопутствующих заболеваний: ХОБЛ, сахарный диабет, заболевания печени, почек с органной недостаточностью, злоупотребление алкоголем, дефицит массы тела) препаратами выбора являются «защищенные» аминопенициллины или парентеральные антипневмококковые цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Согласно североамериканским рекомендациям  $\beta$ -лактамы у данной категории пациентов применяются в сочетании с макролидом. Объяснением применения комбинации является невозможность рутинного выявления возможного легионеллеза. Дополнительным преимуществом комбинации является выраженный противовоспалительный эффект макролидов, а также ограничивающий чрезмерную продукцию токсичных для эндотелия «экстрацеллюлярных нейтрофильных ловушек» эффект [7, 49, 51, 52].

Столь же эффективно у данной категории пациентов применение монотерапии рФХ (левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки перорально или парентерально) [19, 20, 50, 53]. Следует отметить, что при высокой вероятности *S. aureus* или наличии факторов риска пенициллиноустойчивого *S. pneumoniae* микробиологически более активным, а также более эффективным с точки зрения фармакоэкономической модели оказываются моксифлоксацин (например, Кимокс®) [54–57]. Преимущество препарата заключается в менее высоком, чем у левофлоксацина, потенциале селекции устойчивых к рФХ пневмококков, а также в большей микробиологической активности в отношении основных, в том числе с высоким инвазивным потенциалом, возбудителей ВП – в частности, пневмококка и стафилококка [58–60]. Возможно, реализация преимуществ обусловлена воздействием моксифлоксацина на 2 мишени (GyrA и ParC) и низкой по сравнению с левофлоксацином вероятностью эффлюксного механизма резистентности, ограничивающей эффективность рФХ [61, 62]. Сравнительные исследования подтверждают клинические преимущества моксифлоксацина над стандартной терапией ко-амоксиклавом в сочетании с кларитромицином или без него. Так, в исследовании TARGET продемонстрирована более высокая клиническая – 93,4% в группе моксифлоксацина против 85,4% в группе ко-амок-

сиклава в сочетании с кларитромицином или без него – и микробиологическая эффективность – 93,7 и 81,7% соответственно. Моксифлоксацин обеспечивает быстрое улучшение состояния – снижение температуры, перевод на пероральную терапию, выписку – по сравнению с монотерапией аминопенициллинами или их комбинацией с макролидами [39, 54, 63, 64]. Частота нежелательных реакций и смертность пациентов также оказались достоверно ниже – на 28 и 47% соответственно. Аналогичные результаты отмечены и в сравнении с левофлоксацином при лечении лиц пожилого возраста и лиц с легионеллезом, частота которого при ВП у госпитализированных пациентов в РФ достигает 9% [39, 54, 63, 64]. Дополнительным преимуществом моксифлоксацина является безопасность перевода получающих «любую» парентеральную АБТ пациентов на пероральный рФХ. В ретроспективном исследовании 2010–2015 гг., включившем 378 041 пациента с ВП, данное преимущество убедительно продемонстрировано [65].

Рассматривая безопасность применения АБП, следует учитывать, что рФХ чаще применяются у лиц с сопутствующей патологией. Наличие хронической болезни почек, равно как и повышенного клиренса креатинина, определяет необходимость коррекции дозы левофлоксацина. В то же время это положение не касается режима, дозировки и времени приема моксифлоксацина [66–68]. Более того, метаболизирующийся в печени без участия цитохрома P450 моксифлоксацин при назначении с метаболизируемыми P450 препаратами имеет минимальную вероятность лекарственного взаимодействия [69]. Очевидным преимуществом моксифлоксацина является его минимальная в группе рФХ фототоксичность, а также сравнимая или незначительно отличающаяся от других рФХ частота известных нежелательных реакций, в частности гепато- и кардиотоксичности [70–74]. О низкой частоте последней свидетельствует исследование, посвященное оценке безопасности 9-месячного режима комбинированной терапии туберкулеза с включением моксифлоксацина [75]. Показано удлинение интервала QTcF  $\geq 500$  мс у 6,3% (5 из 80) пролеченных, нежелательная лекарственная реакция послужила причиной отмены препарата в 3,8% (3 из 80) случаев, что оказалось ниже, чем в группе, не получающей моксифлоксацин в составе 5-компонентной терапии. Касаясь вопросов гепатотоксичности, уместно отметить, что среди АБП наибольший риск, согласно данным крупного исследования, несут нитрофурантоин, триметоприм/сульфаметоксазол, ко-амоксиклав, цiproфлоксацин и левофлоксацин. Ни одного случая гепатотоксичности, связанной с моксифлоксацином, в исследовании не выявлено [76].

Макролиды: стартовая эмпирическая монотерапия макролидами при легких формах ВП в настоящее время не рекомендована в связи с высокими уровнями резистентности пневмококка и гемофильной палочки [1]. Это положение справедливо для регионов, где уровень резистентности пневмококка к макролидам достиг и превышает 25%, что наблюдается как в России, так и за рубежом [4, 14, 77, 78].

### Оценка эффективности терапии

Зависит от тяжести заболевания и проводится через 48–72 ч после начала АБТ. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и основных клинических симптомов ВП, а при тяжелой больничной пневмонии – проявлений полиорганной недостаточности [1, 2]. Если у пациента сохраняются лихорадка и интоксикационный синдром, прогрессируют симптомы и признаки ВП или развиваются осложнения, АБТ следует расценивать как неэффективную. В этом случае необходимо пересмотреть тактику лечения, повторно оценить тяжесть ВП и показания для перевода в ОРИТ. Из лабораторных тестов целесообразно определение СРБ в сыворотке крови на

3–4-й день начала терапии. Повышение концентрации СРБ или снижение менее чем на 50% свидетельствует о неэффективности терапии и неблагоприятном прогнозе [7, 30].

При нетяжелой ВП АБТ может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры и положительной динамике симптомов заболевания, наблюдаемой на 3-и сутки с момента стабилизации. При таком подходе длительность лечения составляет 5–7, иногда 10 дней. В эти же сроки обычно наблюдается нормализация лабораторных показателей.

Основные критерии отмены антимикробных препаратов:

- температура <37,5°C в течение 3 последовательных суток;
- ЧД менее 20 в минуту;
- количество лейкоцитов в крови <10×10<sup>9</sup>/л, нейтрофилов <80%, иных форм <6%;
- снижение СРБ (прокальцитонина) более чем на 70% от исходного;
- отсутствие гнойной мокроты;
- положительная динамика на рентгенограмме (если выполнялась ранее 14 сут от начала лечения).

## Заключение

ВП по-прежнему, несмотря на внедрение новых и альтернативных АБП, на одобрение применения кортикостероидов при остром респираторном дистресс-синдроме, является ведущей причиной летальности в мире. Раннее начало адекватной, соответствующей предполагаемому возбудителю антимикробной терапии является основой для улучшения прогноза. Рациональное по показателю доза-кратность применение амоксициллина при ВП у лиц без тяжелой сопутствующей патологии и факторов риска PES-возбудителей, применение в группах риска данных возбудителей комбинированной терапии β-лактамами в сочетании с макролидом или монотерапии моксифлоксацином (например, Кимокс®) является наиболее эффективной тактикой эмпирической АБТ. Тактика терапии может в течение 48–72 ч измениться. Коррекция у лиц с тяжелой ВП должна исходить из результатов этиологической диагностики. Учитывая сохраняющуюся напряженность эпидемического процесса по COVID-19, следует признать корректной тактику, установленную Роспотребнадзором и Всемирной организацией здравоохранения от 2020 г. Основой данной тактики являются повторные тесты методом полимеразной реакции или экспресс-тесты при первом отрицательном результате. В случае констатации тяжелой формы COVID-19 и подозрении на бактериальную суперинфекцию целесообразно применение высокодозовых режимов терапии левофлоксацином, но предпочтителен обычный режим приема моксифлоксацина 400 мг или же применение антисегментных цефалоспоринов III–IV поколения, защищенных ингибиторами β-лактамаз в сочетании с азтреонамом. Последнее в большей мере касается нозокомиальной пневмонии и лиц, повторно поступивших в стационар с пневмонией после применения АБП при COVID-19 [79].

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. «Внебольничная пневмония у взрослых». Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2021 [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, Mezhtseional'naiia assotsiatsiia po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnoi khimioterapii. «Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh». Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(1):6-35 [Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(1):6-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology20220116
3. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Int Care Med*. 2023;49(6):615-32. DOI:10.1007/s00134-023-07033-8
4. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, et al. Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention – Update 2021 – Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGII), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIM), the German Virological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (OGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (OGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSII). *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2021;75(9):665-729. DOI:10.1055/a-1497-0693
5. NICE. Pneumonia in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG191] Published: 03 December 2014 Last updated: 07 July 2022. NICE guidelines, 2022.
6. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25. DOI:10.1038/s41572-021-00259-0
7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-67. DOI:10.1164/rccm.201908-1581ST
8. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *New Engl J Med*. 2015;373(5):415-27. DOI:10.1056/NEJMoa1500245
9. Fan H, Zhou L, Lv J, et al. Bacterial coinfections contribute to severe COVID-19 in winter. *Cell Res*. 2023;33(7):562-4. DOI:10.1038/s41422-023-00821-3
10. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2022. DOI:10.1093/cid/ciac724
11. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61-6. DOI:10.1016/j.cmi.2020.09.041
12. Soltani S, Faramarzi S, Zandi M, et al. Bacterial coinfection among coronavirus disease 2019 patient groups: an updated systematic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect*. 2021;43:100910.
13. Kaal A, Snel L, Dane M, et al. Diagnostic yield of bacteriological tests and predictors of severe outcome in adult patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *Emerg Med J*. 2021;38(9):685-91. DOI:10.1136/emermed-2020-211027
14. Mandell LA, Zhanell GG, Rotstein C, et al. Community-Acquired Pneumonia in Canada During Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(3):ofac043. DOI:10.1093/ofid/ofac043
15. Gadsby NJ, Musher DM. The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(4):e0001522. DOI:10.1128/cmr.00015-22
16. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):817-23. DOI:10.1093/cid/civ1214

17. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60273. DOI:10.1371/journal.pone.0060273
18. Синопальников А. Антибиотик и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(1):27-38. [Sinopalnikov A. Antibiotics and community-acquired lower respiratory tract infections. To whom? Which one? *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2019;21(1):27-38 (in Russian)].
19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. Available at: <http://www.eucast.org>. Accessed: 01.09.2023.
20. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Data from the EUCAST MIC distribution website. Available at: <http://www.eucast.org>. Accessed: 10.09.2023.
21. Marchello C, Dale AP, Thai TN, et al. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Ann Family Med*. 2016;14(6):552-66.
22. Guchev IA, Yu VL, Sinopalnikov A, et al. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1608-16. DOI:10.1086/429919
23. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl. 6(Suppl. 6):E1-59. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
24. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011;66(4):340-6. DOI:10.1136/thx.2010.143982
25. Cilloniz C, Dominedo C, Torres A. Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care (London, England)*. 2019;23(1):79. DOI:10.1186/s13054-019-2371-3
26. Ferrer M, Traviero C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191721. DOI:10.1371/journal.pone.0191721
27. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(5):960-5. DOI:10.1093/jac/dkl356
28. Lemmen SW, Hafner H, Klik S, et al. Comparison of the bactericidal activity of moxifloxacin and levofloxacin against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Chemotherapy*. 2003;49(1-2):33-5. DOI:10.1159/000069779
29. McCurdy S, Keedy K, Lawrence L, et al. Efficacy of Delafloxacin versus Moxifloxacin against Bacterial Respiratory Pathogens in Adults with Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP): Microbiology Results from the Delafloxacin Phase 3 CABP Trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3). DOI:10.1128/AAC.01949-19
30. Utt E, Kantecki M, Cabezas-Camarero G, Esposito S. Evaluation of in vitro activity of ceftaroline against pathogens associated with community-acquired pneumonia: ATLAS program 2017–2019. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023;33:360-7. DOI:10.1016/j.jgar.2023.05.002
31. Kolotova ON, Kataeva LV, Bakshantovskaya IV, et al. Resistance factors of *klebsiella pneumoniae* bacteria during COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):563-8. DOI:10.15789/2220-7619-rfo-1837
32. Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther*. 2020;107663. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107663
33. Che Yusof R, Norhayati MN, Mohd Azman Y. Bacterial coinfection and antibiotic resistance in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2023;11:e15265. DOI:10.7717/peerj.15265
34. Lavrinenko A, Kolesnichenko S, Kadyrova I, et al. Bacterial Co-Infections and Antimicrobial Resistance in Patients Hospitalized with Suspected or Confirmed COVID-19 Pneumonia in Kazakhstan. *Pathogens*. 2023;12(3). DOI:10.3390/pathogens12030370
35. Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Ивжиц М.А., и др. Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(4):242-8 [Zyryanov SK, Chenkurov MS, Ivzhits MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and prevalence of comorbidities in elderly patient population. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2020;22(4):242-8 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2020.3.242248
36. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):153-60. DOI:10.1513/AnnalsATS.201407-305OC
37. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, et al. Derivation and Multicenter Validation of the Drug Resistance in Pneumonia Clinical Prediction Score. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2652-63. DOI:10.1128/AAC.03071-15
38. Gadsby NJ, Helgason KO, Dickson EM, et al. Molecular diagnosis of *Legionella* infections – Clinical utility of front-line screening as part of a pneumonia diagnostic algorithm. *J Infect*. 2016;72(2):161-70. DOI:10.1016/j.jinf.2015.10.011
39. Рачина С., Козлов Р., Шаль Е., и др. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска. *Пульмонология*. 2014;1:5-18 [Rachina SA, Kozlov RS, Shal E, et al. A spectrum of causative bacterial pathogens in community-acquired pneumonia in multidisciplinary hospitals of smolensk. *Pulmonologija*. 2011;1:5-18 (in Russian)].
40. Зайцев А.А., Макаревич А.М., Паценко М.Б., Серговецев А.А. Ошибки ведения больных с внебольничной пневмонией. *Военно-медицинский журнал*. 2022;343(12):24-37 [Zaitsev AA, Makarevich AM, Patsenko MB, Sergoventsev AA. Mistakes in the management of patients with community-acquired pneumonia. *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 2022;343(12):24-37 (in Russian)]. DOI:10.52424/00269050\_2022\_343\_12\_24
41. Marchello CS, Ebell MH, Dale AP, et al. Signs and Symptoms That Rule out Community-Acquired Pneumonia in Outpatient Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Board Fam Med*. 2019;32(2):234-47. DOI:10.3122/jabfm.2019.02.180219
42. Li F, Kong S, Xie K, et al. High ratio of C-reactive protein/procalcitonin predicts *Mycoplasma pneumoniae* infection among adults hospitalized with community acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021;81(1):65-71. DOI:10.1080/00365513.2020.1858491
43. Ren Y, Wang Y, Liang R, et al. Development and validation of a nomogram for predicting *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Sci Rep*. 2022;12(1):21859. DOI:10.1038/s41598-022-26565-5
44. Huo X, Xue X, Yuan S, et al. Early differential diagnosis between COVID-19 and mycoplasma pneumoniae with chest CT scan. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(4):468-73 (in Chinese). DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.07.04
45. Lim WS, Smith DL, Wise MP, et al. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *Thorax*. 2015;70(7):698-700. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-206881
46. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl. 2:S27-72.
47. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis*. 2018;50(4):247-72. DOI:10.1080/23744235.2017.1399316
48. Клинический протокол «Внебольничная пневмония у взрослых» (дата разработки/пересмотра: 2017 год (пересмотр в 2019 г.)). Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 16.9.2022. Протокол №169 [Klinicheskii protokol «Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh» (data razrabotki/peresmotra: 2017 god (peresmotr v 2019 g.)). Odobren Ob'edinennoy komissii po kachestvu meditsinskikh uslug MZ RK ot 16.9.2022. Protokol №169 (in Russian)].
49. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Ann Internal Med*. 2020;173(4):304-5. DOI:10.7326/M20-2189
50. Setiawan E, Abdul-Aziz MH, Cotta MO, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of intravenous levofloxacin in hospitalized adult patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):8930. DOI:10.1038/s41598-022-12627-1
51. Twaddell SH, Baines KJ, Grainge C, Gibson PG. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. *Chest*. 2019;156(4):774-82. DOI:10.1016/j.chest.2019.06.012
52. Bystrzycka W, Manda-Handzlik A, Sieczkowska S, et al. Azithromycin and Chloramphenicol Diminish Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Release. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12). DOI:10.3390/ijms18122666
53. Stass H, Dalhoff A, Kubitz D, Schuhly U. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):2060-5. DOI:10.1128/AAC.42.8.2060
54. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):73-81. DOI:10.1086/498520
55. Zhao M, Chi Z, Pan X, et al. Economic Evaluation of Nemonoxacin, Moxifloxacin and Levofloxacin in the Treatment of Early Community-Acquired Pneumonia with Possible Pulmonary Tuberculosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4816. DOI:10.3390/ijerph19084816
56. Du X, Han Y, Jian Y, et al. Clinical Benefits and Cost-Effectiveness of Moxifloxacin as Initial Treatment for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis and Economic Evaluation. *Clin Ther*. 2021;43(11):1894-909 e1. DOI:10.1016/j.clinthera.2021.03.006
57. Fogarty C, Torres A, Choudhri S, et al. Efficacy of moxifloxacin for treatment of penicillin-, macrolide- and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1253-9. DOI:10.1111/j.1368-5031.2005.00699.x
58. Jones RN, Biedenbach DJ. Comparative activity of garenoxacin (BMS 284756), a novel desfluoroquinolone, tested against 8,331 isolates from community-acquired respiratory tract infections: North American results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999-2001). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;45(4):273-8. DOI:10.1016/s0732-8893(03)00002-6
59. Jones RN, Rubino CM, Bhavnani SM, et al. Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):292-6. DOI:10.1128/AAC.47.1.292-296.2003
60. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(6):811-8. DOI:10.1093/jac/47.6.811

61. Bowker KE, Garvey MI, Noel AR, et al. Comparative antibacterial effects of moxifloxacin and levofloxacin on *Streptococcus pneumoniae* strains with defined mechanisms of resistance: impact of bacterial inoculum. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1130-8. DOI:10.1093/jac/dks537
62. Pestova E, Millichap JJ, Noskin GA, Peterson LR. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(5):583-90. DOI:10.1093/jac/45.5.583
63. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1746-54. DOI:10.1128/AAC.46.6.1746-1754.2002
64. Garau J, Fritsch A, Arvis P, Read RC. Clinical efficacy of moxifloxacin versus comparator therapies for community-acquired pneumonia caused by *Legionella* spp. *J Chemother (Florence, Italy).* 2010;22(4):264-6. DOI:10.1179/joc.2010.22.4.264
65. Deshpande A, Klompas M, Guo N, et al. Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy Among Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2023;77(2):174-85. DOI:10.1093/cid/ciad196
66. Stass H, Delesen H, Kubitzka D, et al. Moxifloxacin does not alter ciclosporin pharmacokinetics in transplant patients: a multiple-dose, uncontrolled, single-centre study. *Clin Drug Invest.* 2010;30(5):279-87. DOI:10.1007/BF03256904
67. Stass H, Kubitzka D, Halabi A, Delesen H. Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxyquinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(3):232-7. DOI:10.1046/j.0306-5251.2001.01557.x
68. Stass H, Kubitzka D. Effects of dairy products on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40 Suppl. 1:33-8. DOI:10.2165/00003088-200140001-00005
69. Stass H, Kubitzka D. Lack of pharmacokinetic interaction between moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, and theophylline. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40 Suppl. 1:63-70. DOI:10.2165/00003088-200140001-00009
70. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):571-81. DOI:10.1016/j.clindermatol.2016.05.006
71. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf.* 2009;32(5):359-78. DOI:10.2165/00002018-200932050-00001
72. Bonaldo G, Andriani LA, D'Annibali O, et al. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(11):1457-63. DOI:10.1002/pds.4873
73. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(4):529-38. DOI:10.1007/s40264-018-0751-2
74. Tulkens PM, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin safety: an analysis of 14 years of clinical data. *Drugs R&D.* 2012;12(2):71-100. DOI:10.2165/11634300-000000000-00000
75. Fu L, Zhang X, Xiong J, et al. Selecting an appropriate all-oral short-course regimen for patients with multidrug-resistant or pre-extensive drug-resistant tuberculosis in China: A multicenter prospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2023;135:101-8. DOI:10.1016/j.ijid.2023.08.001
76. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1340-52e7. DOI:10.1053/j.gastro.2015.03.006
77. Кузьменков А., Виноградова А.Г., Трушин И., и др. AMRmap-система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021;23(2):198-204 [Kuzmenkov AY, Vinogradova AG, Trushin IV, et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaia mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija.* 2021;23(2):198-204 (in Russian)].
78. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., 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, et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». *Klinicheskaia mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija.* 2019;21(3):230-7 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2019.3.230-237
79. Suvorova MP, Sychev IN, Ignatenko OV, et al. The First Experience of Combined Use of Cefepime/Sulbactam and Aztreonam in ICU Patients with Nosocomial Infections Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Microorganisms Producing Class B and D Carbapenemases. *Antibiot Chemother.* 2023;67(11-12):36-45. DOI:10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-36-45

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU