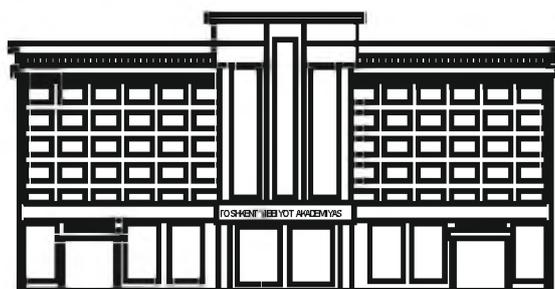


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2023 №2

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AXBOROTNOMASI



В Е С Т Н И К
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENT	
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Акилов Х.А., Рустамов А.Э., Хаялиев Р.Я., Эшмуродова Д.Б. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ РЕЦИДИВАХ ВЫПАДЕНИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ	Akilov H.A., Rustamov A.E., Hayaliev R.Ya., Eshmurodova D.B. SURGICAL TACTICS FOR RECURRENT RECTAL PROLAPSE	9
Ахмедов Ш.М. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ	Akhmedov Sh.M. PROSPECTS FOR THE USE OF INHALED ANTIBACTERIAL DRUGS IN RESPIRATORY INFECTIONS	12
Болтаев М.И., Тилляшайхов М.Н., Мирхамидов Д.Х. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	Boltayev M.I., Tillyashaykhov M.N., Mirkhamidov D.Kh. MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS IN BLADDER CANCER	17
Ганиева С.К. ПРОБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ДИАРЕЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ	Ganiyeva S.K. PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF DIARRHEAL DISEASES IN CHILDREN	20
Гиясов Ш.И., Нуриддинов Х.З., Абдужабборова У.М., Туйгунов Л.Х., Синдоров Ж.З., Рахимжонов М.А., Бахромов У.Ф., Мухтаров Ш.Т., Акилов Ф.А., Di Tie, Yili Liu, Chunming Liu, Dongwei Xue Jia Liu, Fengming Dong, Minqiang Gao, Guangzong Gao. МОЧЕТОЧНИКОВЫЕ СТЕНТЫ БУДУЩЕГО: КАКИМИ СВОЙСТВАМИ ОНИ ДОЛЖНЫ ОБЛАДАТЬ?	Giyasov Sh.I., Nuriddinov Kh.Z., Abdujabborova U.M., Tuigunov L.Kh., Sindorov Zh.Z., Rakhimjonov M.A., Bakhromov U.F., Mukhtarov Sh.T., Akilov F.A., Di Tie, Yili Liu, Chunming Liu, Dongwei Xue, Jia Liu, Fengming Dong, ³ Minqiang Gao, Guangzong Gao. URETERAL STENTS OF THE FUTURE: WHAT PROPERTIES SHOULD THEY HAVE?	25
Djurayeva N.K. COVID-19 INFEKSIYASI BILAN KURASHISHDA REABILITASION TADBIRLAR OLIV BORISHNI TAKOMILLASHTIRISH	Djurayeva N.K. IMPROVING REHABILITATION ACTIVITIES IN THE FIGHT AGAINST COVID-19 INFECTION	29
Мирзаева А.Х., Сайдалиходжаева С.З., Фахриддинов Р.Ф. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА МАСКИРОВАННОЙ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19 И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ	Mirzayeva A.X., Saydalikhodjayeva S.Z., Fakhriddinov R.F. FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF MASKED DEPRESSION IN COVID-19 PATIENTS AND THE POSSIBILITY OF CORRECTION OF DISORDERS	33
Мусаев Х.А., Ахмедова Д.Б. ГИПОТЕРМИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ	Musaev Kh.A., Akhmedova D.B. HYPOTHERMIA IS AN ACTUAL PROBLEM OF MODERN MEDICINE	36
Рахимова Д.Ж., Исломов К.А., Мусурманов Ф.И. ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОЦЕННОГО ПИТАНИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА	Rakhimova D.Zh., Islomov K.A., Musurmanov F.I. THE IMPORTANCE OF GOOD NUTRITION FOR THE HEALTH AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOL-AGE CHILDREN	39
Рузикулов М.М., Кариев Г.М., Ташматов Ш.Н. ДОЛИХОЭКТАТИЧЕСКИЕ И ФУЗИФОРМНЫЕ АНЕВРИЗМЫ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ	Ruzikulov M.M., Kariev G.M., Tashmatov Sh.N. ANEURYSMS OF DOLICHOECTATIC AND FUSIFORM CEREBRAL VESSELS: PATHOGENESIS, CLINIC, METHODS OF TREATMENT	42
Таджиева Н.У., Самибаева У.Х., Имамova И.А., Каримова М.Т., Магзумов Х.Б., Шодмонов И.С. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЫ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	Tajjeva N.U., Samibaeva U.Kh., Imamova I.A., Karimova M.T., Magzumov H.B., Shodmonov I.S. BACTERIAL PATHOGENS IN PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 COMPLICATED BY BACTERIAL PNEUMONIA	47
Турғунов С.Т., Камиллов Ж.А. ҚОРАҚАЛПОҒИСТОНДА МАҚТАБГАЧА ЁШДАГИ БОЛАЛАРНИНГ ЖИСМОНИЙ РИВОЖЛАНИШИДАГИ БУЗИЛИШЛАРНИ ЭРТА АНИҚЛАШ УЧУН ЯНГИ ҲУДУДИЙ СТАНДАРТЛАР АСОСИДА МОБИЛ ИЛОВАНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ	Turgunov S.T., PhD Kamilov J.A. DEVELOPMENT OF A MOBILE APPLICATION BASED ON REGIONAL STANDARDS FOR EARLY DETECTION OF DEFECTS IN THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF PRESCHOOL CHILDREN IN THE REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN	52
Usmanxodjayeva A.A., Adilov S. Q., Isomiddinov Z.J. COVID-19 O'TKAZGANDAN SO'NG RIVOJLANGAN SON SUYAGI BOSHCHASI OSTEONEKROZI ERTA BOSQICHLARINING JISMONIY REABILITATSIYASI	Usmanxodjayeva A.A., Adilov S. Q., Isomiddinov Z.J. PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS AT THE EARLY STAGE OF OSTEONECROSIS OF THE FEMORAL HEAD AFTER SUFFERING COVID-19	55

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Ахмедов Ш.М.

НАФАС ОЛИШ ЙЎЛЛАРИ ИНФЕКЦИЯЛАРИДА ИНГАЛЯЦИЯЛАНГАН АНТИБАКТЕРИАЛ ПРЕПАРАТЛАРНИ ҚЎЛЛАШ ИСТИҚБОЛАРИ

Ахмедов Ш.М.

PROSPECTS FOR THE USE OF INHALED ANTIBACTERIAL DRUGS IN RESPIRATORY INFECTIONS

Akhmedov Sh.M.

Ташкентская медицинская академия

Антибактериал препаратларга (АБП) турғунликни юқори суръатлар билан ўсиши, антибактериал терапияни самарадорлигини ошириш усулларини қидиришни тақазо қилади. Айтиш жоизки, микроорганализмларнинг АБП ларга чидамлилигини ортиш суръати, янги дори воситаларини ишлаб чиқариш динамикасидан анча устун туради. Мақолада хозирги вақтда мавжуд бўлган ингаляцион АБП ларни қўлланиши, уларни самарадорлиги ва хавфсизлиги тўғрисидаги долзарб маълумотлар келтирилган.

Калит сўзлар: антибактериал препаратларга турғунлик, ингаляцион антибактериал препаратлар, қуйи нафас йўллари инфекцияси, юқори нафас йўллари инфекцияси, кўк-йиринг таёқча инфекцияси.

The need to find ways to improve the effectiveness of antibacterial therapy is due to the dramatic escalation of resistance to antibacterial drugs (ABD), with the growth rate of resistance of ABD microorganisms ahead of the new drugs development. According to available data, the pathway of ABD administration may correlate with the phenomenon of resistance development to ABD. Actual data on existing inhalation ABDs, allowing to estimate their efficiency and safety, are considered in the article.

Key words: antibacterial drug resistance, inhalation antibacterial drugs, lower respiratory tract infections, upper respiratory tract infections, pyocyanic infection.

Лечение инфекционных заболеваний на современном этапе характеризуется драматической резистентностью к антибактериальным препаратам (АБП) [1,2,10,11]. При этом рост сопротивляемости микроорганизмов воздействию АБП превышает темпы разработки новых лекарственных средств. При развитии резистентности к АБП отмечаются колоссальные социально-экономические последствия. Например, в США, на долю которых приходится около 46% мирового рынка АБП, общие затраты на лечение нозокомиальных инфекций наиболее значимых категорий в 2013 г. составили 9,8 млрд долларов (95% доверительный интервал (ДИ) – 8,3-11,5 млрд долларов США) [60], из них затраты на респираторную патологию – 31,6%. Данные Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [51] свидетельствуют о том, что в США внутрибольничные инфекции, вызванные резистентной микрофлорой, ежегодно становятся причиной 99 тыс. летальных исходов. Усугубление проблемы резистентности к АБП может спровоцировать развитие драматического сценария, указанного в работе В. Аслам и соавт. [3], согласно которому, к 2050 г. в общемировой популяции от инфекций будут страдать почти 444 млн человек. С современной точки зрения, возможности сопротивления масштабной резистентности к АБП включают как обязательное следование принципам рациональной АБТ, так и переосмысление значения системной АБТ с поиском альтернативных путей таргетной доставки АБП в очаг инфекционного поражения [1,2].

Широкоизвестные факторы резистентности к АБП включают чрезмерное их использование в сельском хозяйстве, неконтролируемое потребление населением, высокий уровень циркуляции неметаболизируемых АБП в окружающей среде [47,50]. Пристальное внимание к проблеме неконтролируемого потребления АБП с позиций клинической медицины позволило выявить дополнительные отрицательные факторы их системного применения. А. Langdon и соавт. [30] продемонстрировали, что системное применение АБП может способствовать не только формированию резистентности, но и повреждать микробиом человека, в результате чего повышается риск развития инфекционных заболеваний. Показано, что дисбактериоз микробиома связан с метаболическими, иммунологическими нарушениями и нарушениями развития, при этом снижается устойчивость организма к воздействию возбудителей инфекционных заболеваний, в частности респираторных [6,14]. Способность нормальной микробиоты противодействовать системным и респираторным инфекциям отмечена в отношении *Escherichia coli* [15], вирусов гриппа [27], *Klebsiella pneumoniae* [14], *Listeria monocytogenes* [28], *Staphylococcus aureus* [23] и *Streptococcus pneumoniae* [47]. Наиболее выраженные изменения микробиома организма человека наблюдаются в случае системного применения АБП, при этом существуют данные о максимальном повреждающем действии АБП при приеме *per os* [8,13,59].

Одним из основных критериев оценки эффективности АБТ является способность препарата соз-

давать эффективную подавляющую/бактерицидную концентрацию в очаге инфекции. При системных путях введения АБП, таких как *per os*, внутривенный и внутримышечный, обеспечивается распределение АБП по различным органам и тканям организма, включая очаг инфекции. Важным фактором, при котором затрудняется эффективное лечение инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, является внедрение микроорганизмов в глубокие отделы стенки респираторного тракта, где при использовании традиционной системной терапии сложно создать необходимую концентрацию АБП [55].

Критерием оценки эффективности АБП в терапии инфекций дыхательных путей, вызванных внеклеточными возбудителями, можно считать высокую концентрацию АБП в жидкости, выстилающей эпителий. Величина отношения концентрации АБП в жидкости, выстилающей эпителий, к концентрации АБП в плазме крови, превосходящая единицу, свидетельствует о более высокой эффективности препарата. К АБП со значением отношения более единицы относятся макролиды, кетолиды, новые фторхинолоны и оксазолидиноны. В свою очередь, отношение таких широко применяемых при респираторных инфекциях препаратов, как β -лактамы, аминогликозиды и гликопептиды, равно или меньше единицы [46]. На способность АБП создавать эффективные концентрации в паренхиме при системном введении может оказать отрицательное влияние изменение гемодинамики в легких на фоне воспаления (снижение кровотока в зоне поражения инфекционным процессом и повышение в зоне сохранившегося адекватного газообмена) [52].

Условием эффективного действия системно вводимого АБП в дыхательных путях является его способность преодолевать альвеолярный барьер и создавать высокие концентрации в паренхиме легкого. Функция альвеолярного барьера состоит в подключении механизмов эффлюкса лекарственных средств (белок-1 множественной лекарственной устойчивости), что дополнительно снижает концентрацию АБП в паренхиме легких.

Таким образом, для повышения концентрации системно вводимых АБП в очаге инфекции необходимо использовать высокие дозы. В свою очередь, высокие концентрации АБП являются причиной развития дозозависимых токсических реакций. Одной из наиболее токсичных групп АБП для системного применения являются аминогликозиды. Среди негативных реакций следует выделить ототоксичность, вестибулотоксичность, нервно-мышечный блок и чаще всего – нефротоксичность. Экскреция аминогликозидов осуществляется практически исключительно путем клубочковой фильтрации, при этом препараты избирательно действуют на клетки эпителия проксимальных канальцев в корковом веществе почки, накапливаясь в этой зоне (до 5% введенной дозы), чем объясняется клеточная и тканевая специфичность нефротоксичности аминогликозидов.

При воздействии системных β -лактамов отмечаются различные нежелательные реакции. Так,

амоксициллин (аминопенициллин) способен вызывать нефрит, эозинофилию, гемолитическую анемию, а также поражения слизистой оболочки ротовой полости и урогенитального тракта (кандидоз); частыми реакциями при пероральном введении являются тошнота, рвота, диарея и желудочно-кишечные проблемы. Цефалоспорины могут вызывать побочные эффекты (морбиллиформные высыпания на коже, эозинофилия, желудочно-кишечные проблемы, гематологические реакции, непереносимость алкоголя, нефротоксичность, интерстициальный нефрит) в среднем в 1-10% случаев. Карбапенемы могут вызывать желудочно-кишечные расстройства: тошноту, рвоту (4%), диарею (3%), псевдомембранозный колит (0,16%), нейротоксические (до 3%), гематотоксические реакции (0,3%) [26]. Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея), связанные с подавлением нормальной кишечной флоры и ростом популяций *Pseudomonas*, *Proteus* и *Clostridium*, могут возникнуть при применении тетрациклина; при этом отмечаются такие нежелательные реакции, как вагинальный кандидоз, повреждение эмали зубов у плода, гепатотоксичность (при внутривенном введении), нефротоксичность (при приеме вместе с диуретическими препаратами), фотосенсибилизация [26]. Нейротоксичность характерна при приеме макролидов, например, кларитромицина, в меньшей степени – эритромицина. Кардиотоксичность (увеличение интервала QT) характерна для трех основных препаратов: азитромицина, кларитромицина, эритромицина. Эритромицин и кларитромицин могут оказывать опосредованное влияние на функцию почек, чаще при лекарственном взаимодействии с субстратами CYP3A4, т. к. являются его ингибиторами (статины и блокаторы кальциевых каналов) [34]. Фторхинолоны известны прежде всего своей способностью провоцировать развитие тендинита и разрывов сухожилий (0,08-0,2% случаев). Нейротоксические реакции включают бессонницу, беспокойство, реже – судороги и психоз; возможно развитие хронической персистирующей периферической нейропатии [20,22]. Описаны случаи гепато-, нефро- и кардиотоксичности (продолгация интервала QT) [39]. S.J. Telfer [53] описана возможность развития инсулинорезистентности. В ряде исследований показано, что для некоторых АБП системное введение даже в высоких дозах не позволяет достичь МПК в очаге инфекции. Так, при приеме максимальных пероральных доз ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в день) у пациентов с муковисцидозом концентрация АБП в мокроте была ниже МПК для *Ps. aeruginosa* [16]. При внутривенной инфузии тобрамицина (7-10 мг/кг) его концентрация в жидкостях эпителиальной выстилки легких оставалась минимальной; целевые значения не были достигнуты даже при увеличении дозы до 25-30 мг/кг [4,9].

Токсические эффекты АБП при системном применении, неспособность ряда препаратов формировать эффективные величины МПК в отношении значимых возбудителей инфекций дыхательных путей

и риски межлекарственных взаимодействий, проявляющихся в дополнительном бремени токсичности для пациента, явились предпосылками для внедрения такого способа целевой доставки АБП в дыхательные пути как ингаляционный. Ингаляционный путь введения АБП подразумевает непосредственную доставку препарата в очаг инфекции, что способствует достижению высоких локальных концентраций без риска системных токсических реакций. Первые попытки применения АБП в форме аэрозоля для терапии инфекционных заболеваний дыхательных путей были предприняты в 1940-х годах, однако до 1990-х годов значительных успехов достигнуто не было, что связано с несовершенством использовавшихся растворов. Осмолярность разработанного в 1990-е годы раствора тобрамицина для ингаляций составляла значения, близкие к таковым физиологических жидкостей, выстилающих эпителий легких, в указанном растворе практически не содержались консерванты. Начиная с 2000-х годов, число АБП, предназначенных для ингаляционного введения, возросло, увеличился и объем достоверных данных об эффективности их применения.

Первым ингаляционным фторхинолоном, лицензированным для лечения и поддерживающей терапии у пациентов с муковисцидозом и хроническими синегнойными инфекциями легких, стал левофлоксацин [18,19,38]. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы безопасность и эффективность ингаляционного левофлоксацина при назначении 240 мг 2 раза в день сравнивались с таковыми для ингаляционного тобрамицина (300 мг 2 раза в день) в течение 3-х последовательных 28-дневных циклов включения/исключения препарата при терапии пациентов старше 12 лет с муковисцидозом и хронической инфекцией *Ps. aeruginosa* [18]. Продемонстрировано, что левофлоксацин не уступал тобрамицину в относительном изменении прогнозируемого объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) (1,86% в отличие от изменения прогнозируемого ОФВ₁; 95% ДИ – 0,66-4,39%), профиль безопасности левофлоксацина был сопоставим с таковым тобрамицина, из побочных эффектов наиболее часто отмечалась дисгевзия [34].

Оценке эффективности ингаляционных форм цiproфлоксацина посвящено большое количество исследований. При применении ингаляционного цiproфлоксацина его концентрация в мокроте в 50 раз и более превышала значение МПК для *Ps. aeruginosa*, а концентрация в сыворотке крови была значительно ниже величин, наблюдаемых при пероральном введении, минимизируя возможность системной токсичности и побочных эффектов [12,57].

В рамках рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования II фазы отмечено статистически значимое снижение общей бактериальной нагрузки на фоне применения ингаляционного цiproфлоксацина у пациентов с бронхоэктатической болезнью на 28-й день ($p < 0,001$) [26]. В рамках исследования RESPIRE-1 при лечении ингаляционным цiproфлоксацином значительно уве-

личивался период до первого обострения по сравнению с плацебо у пациентов с бронхоэктатической болезнью (>336 дней и 186 дней; скорректированное отношение шансов (ОШ) – 0,53; 97,5% ДИ – 0,36-0,80; $p=0,0005$) и снижалась частота обострений по сравнению с плацебо (средняя частота возникновения за период 48 нед. – 0,78 и 1,42; скорректированное ОШ – 0,61; 97,5% ДИ – 0,40-0,91; $p=0,0061$) [25].

В исследовании RESPIRE-2 отмечена тенденция к увеличению периода до первого обострения и снижению частоты обострений, но без статистически значимых значений [16]. Показана улучшенная эффективность липосомальной формы ингаляционного цiproфлоксацина (повышение проницаемости через биопленки при лечении внутриклеточных инфекций), переносимость и повышенный комплаенс за счет снижения частоты приема [16]. Объединенный анализ исследований III фазы ORBIT-3 и ORBIT-4 показал, что при приеме формы с включением липосомального цiproфлоксацина значительно увеличивалось среднее время до первого обострения с потребностью в АБП по сравнению с плацебо, снижалась частота обострений, а также плотность *Ps. aeruginosa* в мокроте в течение каждого периода лечения [25].

Создание ингаляционной формы монобактама азтреонама основано на замещении в составе аргинина на лизин (соль аргинина – субстрат для производства оксида азота в легких – способствует усилению воспаления в дыхательных путях) [24]. А.Ф. Barker и соавт. [5] проанализированы данные 2 исследований III фазы (AIR-BX1 и AIR-BX2) по оценке влияния ингаляционного азтреонама на качество жизни пациентов с бронхоэктатической болезнью. В AIR-BX1 достоверных отличий по сравнению с плацебо не отмечено; по данным исследования AIR-BX2 зарегистрировано улучшение (4,6 (1,1-8,2); $p=0,011$), хотя разница в 4,6 балла по шкале QOL-B-RSS после 4 недель использования ингаляционного азтреонама не являлась клинически значимой.

Ингаляционный путь введения позволил более активно использовать АБП, обладающие высокой токсичностью, такие как аминогликозиды. При использовании ингаляционной формы гентамицина эрадикация в мокроте *Ps. aeruginosa* составила 30,8%, а при инфицировании другими патогенами – 92,8%; отмечено также снижение вирулентности мокроты (8,7% против 38,5%; $p < 0,0001$) и количества обострений (0 [0-1] и 1,5 [1-2]; $p < 0,0001$) с увеличением периода до 1-го обострения (120 [87-161,5] дней и 61,5 [20,7-122,7] дня; $p=0,02$) [37,42]. Эффективность ингаляционного амикацина продемонстрирована в работе M.S. Niederman и соавт. [43] при его применении у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с пневмонией, вызванной грамотрицательной микрофлорой.

Отмечена высокая концентрация амикацина в аспирате трахеи после ингаляции (400 мг за 12 ч), клиническое излечение за 7 дней терапии или больше наступило соответственно у 15 (93,8%), 12 (75,0%) и 14 (87,5%) из 16 больных в группах ингаляции 1 раз

в 12, 24 ч и в группе плацебо ($p=0,467$). Оценка эффективности ингаляционного тобрамицина показала, что при его применении значительно снижалась плотность *Ps. aeruginosa* на $4,54 \log_{10}$ КОЕ/г мокроты по сравнению со средним увеличением на $0,02 \log_{10}$ КОЕ/г мокроты у пациентов, получавших плацебо ($p<0,01$), клиническое улучшение самочувствия наблюдалось на 6-й неделе без увеличения резистентности [41,44]. М.Е. Drobnić и соавт. [17] показали эффективность ингаляционного тобрамицина. При приеме препарата отмечался более низкий показатель случаев госпитализации и их продолжительности (соответственно $0,15\pm 0,37$ и $2,05\pm 5,03$) по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо ($0,75\pm 1,16$ и $12,65\pm 21,8$; $p<0,047$). Отмечалось также снижение популяции *Ps. aeruginosa* через 6 месяцев ($p=0,038$). Не выявлено существенных различий в количестве обострений, частоте применения АБП, функции легких и качестве жизни, так же, как и явлений ототоксичности и нефротоксичности. В обзоре М. Vendrell и соавт. [49] представлены результаты анализа публикаций, посвященных применению ингаляционного тобрамицина у пациентов с бронхоэктатической болезнью, свидетельствующие об эффективности препарата в терапии хронической синегнойной инфекции бронхов.

Ингаляционная форма доступна также для АБП группы полимиксинов – колистина, обладающего выраженным бактерицидным действием в отношении грамотрицательной микрофлоры, включая *Ps. aeruginosa* [20]. На сегодняшний день для ингаляций используется новая инкапсулированная сухая порошкообразная композиция микронизированного колестиметата натрия [48], при применении которой в течение 24-х недель у пациентов с муковисцидозом и хроническим инфицированием *Ps. aeruginosa* отмечается эффективность и безопасность на уровне, сопоставимом с таковыми ингаляционного тобрамицина.

В целом клиническая эффективность ингаляционной АБТ инфекционных заболеваний дыхательных путей подтверждена результатами достаточного количества опубликованных исследований, включавших пациентов с тяжелой хронической патологией (муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь) [29,31-33,36]. J.W. Yang и соавт. [58] опубликованы результаты мета-анализа 8 рандомизированных контролируемых исследований ($n=539$). При длительном применении ингаляционных АБП показано очевидное снижение плотности бактерий в мокроте (средневзвешенная разница – 2,85; 95% ДИ – 1,6-4,09; $p<0,00001$) и увеличение эрадикации *Ps. aeruginosa* из мокроты (ОШ – 6,6; 95% ДИ – 2,93-14,86; $p<0,00001$), отмечено уменьшение количества обострений (ОШ – 0,46; 95% ДИ – 0,21-1,00; $p=0,05$). Пациенты, получавшие ингаляционные АБП, чаще страдали от одышки (ОШ – 6,74; 95% ДИ – 2,22-20,52; $p=0,0008$) и бронхоспазма (ОШ – 2,84; 95% ДИ – 1,11-7,25; $p=0,03$) [50,54]. По данным мета-анализа 6 исследований ($n=2597$), обнаружено увеличение бактериальной эрадикации на фоне ингаляционного введения АБП

(ОШ – 3,36; 95% ДИ – 1,63–6,91; $p=0,0010$) и значительное снижение частоты обострений (ОШ – 0,81; 95% ДИ – 0,67–0,97; $p=0,020$) [31].

Рассмотренные ингаляционные АБП назначаются преимущественно при нозокомиальных инфекциях, вызванных мультирезистентной грамотрицательной микрофлорой. В настоящее время предлагается ингаляционный АБП тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (флуимуцил-антибиотик ИТ), активность которого нацелена на внебольничную микрофлору, вызывающую инфекции дыхательных путей, включая такие типичные возбудители, как *Str. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Haemophilus influenzae* [44].

Тиамфеникол является производным хлорамфеникола, активным в отношении мультирезистентной микрофлоры (грамположительной и грамотрицательной). Профиль безопасности и переносимости данного АБП в сравнении с хлорамфениколом значительно выше, прежде всего за счет отсутствия гематотоксического действия [56]. А. Marchese и соавт. [37] *in vitro* исследовали активность тиамфеникола и 11 других АБП сравнения в отношении 397 резистентных к АБП и/или инвазивных пневмококков и 52 мультирезистентных MRSA; оценивалась также бактерицидная активность в отношении *H. influenzae* и последствие указанного АБП на *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staph. aureus* и *E. coli*.

Среди небеталактамов АБП максимальный эффект проявляли тиамфеникол и хлорамфеникол в отношении инвазивных пневмококков, наряду с ванкомицином и рифампином. По отношению к высокоустойчивым к пенициллину штаммам активность фениколов превосходила таковую цефотаксима, цефтриаксона и имипенема. По величине эффекта в отношении MRSA тиамфеникол и хлорамфеникол уступали только гликопептидам. Обнаружены значительный эффект последствие тиамфеникола (от 0,33 до 2,9 ч) для всех изученных патогенов и мощный бактерицидный эффект в отношении *H. influenzae*.

Возможность ингаляционного применения тиамфеникола основана на способности препарата создавать высокие концентрации в тканях дыхательных путей [43]. Подтвердилась наиболее высокая концентрация в тканях легких тиамфеникола по сравнению с плазмой, что предполагает биофармацевтические преимущества ингаляционного пути введения данного АБП.

Дополнительным преимуществом рассматриваемого ингаляционного препарата является наличие муколитического компонента – ацетилцистеина. Преимущества ацетилцистеина при инфекциях дыхательных путей подтверждены данными, свидетельствующими о его способности *in vitro* эффективно подавлять образование новых биопленок, разрушать уже сформированные биопленки разной степени зрелости и уменьшать жизнеспособность бактерий [7].

Формирование биопленок является отличительной чертой возбудителей вентилятор-ассоциированных пневмоний, муковисцидоза, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктатической

болезни, бронхитов. В ряде исследований продемонстрировано наличие биопленок при инфекциях верхних дыхательных путей у 72% пациентов с хроническим риносинуситом [21]. F. Blasi и соавт. [7] продемонстрирована способность N-ацетилцистеина *in vitro* ингибировать биопленки *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus spp.*, *Ps. aeruginosa*, *Ps. mendocina*, *A. baumannii*, *Prevotella intermedia*. Таким образом, длительная история применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината, включая педиатрическую практику, свидетельствует об эффективности препарата и высоком уровне его безопасности [35,49].

В настоящее время использование ингаляционного пути введения АБП является рациональным выбором в терапии пациентов с инфекцией дыхательных путей, таких как муковисцидоз и бронхоэктатическая болезнь. Рассмотренные в данной статье ингаляционные АБП оказывают преимущественно концентрационно-зависимый эффект; их способность создавать при ингаляционном введении высокие концентрации в дыхательных путях, значительно превышающие МПК, является действенным фактором преодоления бактериальной резистентности. В настоящее время существующие рекомендации по терапии пациентов с хронической синегнойной инфекцией включают назначение АБП именно в ингаляционной форме [40,45].

Продemonстрирован длительный положительный опыт применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината при терапии инфекций верхних дыхательных путей, вызванных преимущественно внебольничной микрофлорой. При воздействии ацетилцистеина в составе данного препарата не только достигается существенный муколитиче-

ский эффект, но и усиливается антибактериальное действие данного АБП в целом, что подтверждается способностью ацетилцистеина нарушать формирование биопленок в дыхательных путях.

Таким образом, имеющийся арсенал ингаляционных АБП, наряду с поиском новых средств, может стать одним из путей борьбы с глобальной резистентностью к АБП, характеризующихся достаточно высоким профилем безопасности и переносимости со стороны пациентов.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Ахмедов Ш.М.

Необходимость поиска путей повышения эффективности антибактериальной терапии обусловлена драматической эскалацией резистентности к антибактериальным препаратам (АБП), при этом темпы роста сопротивляемости микроорганизмов АБП опережают динамику разработки новых лекарственных средств. Приводятся данные о существующих ингаляционных АБП, позволяющие оценить их эффективность и безопасность.

Ключевые слова: *резистентность к антибактериальным препаратам, ингаляционные антибактериальные препараты, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, синегнойная инфекция.*

