

## Антибактериальная терапия тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых — нужны ли новые препараты?

\*С. А. РАЧИНА<sup>1</sup>, И. А. ЗАХАРЕНКОВ<sup>2</sup>, С. Б. ЯЦЫШИНА<sup>3</sup>, А. А. БОБЫЛЕВ<sup>2,4</sup>, Ю. В. ХРУЛЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва

<sup>2</sup> Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск

<sup>3</sup> Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

<sup>4</sup> Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Смоленск

## Antibacterial Therapy of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults — Is There a Need for New Drugs?

\*S. A. RACHINA<sup>1</sup>, I. A. ZAKHARENKOV<sup>2</sup>, S. B. YATSYSHINA<sup>3</sup>, A. A. BOBYLEV<sup>2,4</sup>, YU. V. KHRULEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> RUDN University, Moscow

<sup>2</sup> Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

<sup>4</sup> Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk

Тяжёлая внебольничная пневмония у взрослых остается серьёзной медицинской и социально-экономической проблемой, что обусловлено высокой летальностью, затратами на лечение и частыми клиническими неудачами даже при адекватно выбранном режиме стартовой антибактериальной терапии. Тенденция к росту в Российской Федерации частоты выявления устойчивых к пенициллинам, цефалоспорином III поколения и макролидам *S.pneumoniae*, потенциальные риски появления CA-MRSA свидетельствуют о важности мониторинга и необходимости разработки и активного внедрения в клиническую практику как быстрых методов диагностики, так и новых антибактериальных препаратов, активных против «проблемных» респираторных возбудителей. Обзор посвящён этиологии заболевания внебольничной пневмонии, тенденциям устойчивости основных респираторных возбудителей, эффективности и безопасности различных режимов антибактериальной терапии, включая назначение комбинаций лекарственных средств, а также изучению потенциальных преимуществ новых антимикробных препаратов.

**Ключевые слова:** тяжёлая внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, комбинации лекарственных средств, новые антимикробные препараты.

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most frequent acute infectious diseases in developed countries. Particular attention should be given to severe CAP, characterized by high mortality, high frequency of ineffectiveness of initial antibiotic therapy and treatment costs. The spread of pneumococcal isolates with reduced susceptibility to penicillin, III generation cephalosporins, macrolides, the risk of increasing the incidence of diseases caused by methicillin-resistant staphylococci and Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL), led to a significant increase in interest in new antimicrobials (AMM) in CAP therapy. The review presents current data on the epidemiology and etiology of severe CAP (including trends in the antibiotic resistance of the main bacterial pathogens in the Russian Federation), outlines the basic principles of antibiotic therapy. The features of the activity spectrum, pharmacological characteristics, the results of clinical studies of the most promising antimicrobials — ceftaroline, solithromycin, new quinolones (dalafloxacin, nonmonoxacin, etc.), and omadacycline, are considered.

**Keywords:** severe community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, drug combinations, new antimicrobial drugs.

### Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространённых острых инфекционных заболеваний в мире. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВП в России в 2017 г. составила 412,3 на 100 тыс. населения [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. инфекции нижних

дыхательных путей (ИНДП), включая пневмонию, являлись ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний в мире [2]. В России в 2017 г. в структуре смертности от болезней органов дыхания на долю пневмоний приходилось 41,5% [3]. В США частота ВП составляет 649 случаев на 100 тыс. взрослого населения, при этом ежегодно по поводу ВП госпитализируется более 1,5 млн, умирает около 100000 человек [4]. Ежегодные затраты на лечение ВП в США превышают 17 млрд долларов [5], в Европе достигают 10,1 млрд евро [6].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. РУДН

Среди ИНДП наиболее пристального внимания заслуживает тяжёлая внебольничная пневмония (ТВП), под которой понимают особую форму заболевания, характеризующуюся выраженной острой дыхательной недостаточностью (ОДН), как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции [7]. Несмотря на небольшую долю в общей структуре (10% госпитализированных больных ВП), ТВП ассоциируется с быстрым прогрессированием симптомов заболевания и высокой летальностью; данная форма ВП отличается повышенным риском неэффективности стартовой антибактериальной терапии (АБТ) и более высокими затратами на лечение [7–11].

Основной причиной смерти больных ТВП является рефрактерная гипоксемия, септический шок (СШ) и полиорганная недостаточность (ПОН); в исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом при ТВП были возраст >70 лет, проведение ИВЛ, двусторонняя пневмония, сепсис, инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, коинфекция несколькими возбудителями, включая респираторные вирусы [7, 12–14].

Возможности адъювантной терапии ТВП, включая использование внутривенных иммуноглобулинов, статинов, витамина Д в улучшении прогноза являются предметом обсуждения и их применение не регламентировано [7, 15, 16]. В отношении системных глюкокортикостероидов (ГКС), несмотря на демонстрацию ряда клинических преимуществ (сокращение сроков достижения клинической стабильности, длительности госпитализации и т. д.), остаётся много нерешённых вопросов, поэтому рекомендации по их применению ограничиваются лечением ТВП, осложнённой СШ [7, 17].

Таким образом, ключевое место среди стратегий оптимизации прогноза при ТВП по-прежнему отводится адекватной АБТ, в основе которой лежит знание этиологии заболевания, тенденций устойчивости основных респираторных возбудителей, эффективности и безопасности различных режимов АБТ, включая назначение комбинаций лекарственных средств (ЛС), а также изучение потенциальных преимуществ новых антимикробных препаратов (АМП). Этим вопросам посвящён настоящий обзор.

## Этиология ТВП

Перечень потенциальных возбудителей ВП у взрослых достаточно разнообразен и определяется многими факторами: тяжесть заболевания, наличие иммуносупрессии, недавний приём АМП, сопутствующие хронические заболевания, такие как сахарный диабет (СД), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), алкоголизм и

др., время года, используемые методы идентификации возбудителей [18,19]. Большинство случаев ТВП установленной этиологии вызывается относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *Streptococcus pneumoniae*, энтеробактерии, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* [6, 20–22].

При наличии определённых факторов риска в этиологии ТВП возрастает актуальность *P.aeruginosa*. Так, в одном из недавних многоцентровых исследований среди госпитализированных пациентов с ВП на долю данного возбудителя приходилось 4,2%; факторами риска были предшествующая колонизация/инфекция *P.aeruginosa*, трахеостомия, потребность в ИВЛ/вазопрессорах, наличие бронхоэктазов, очень тяжёлая ХОБЛ [23]. *S.aureus* чаще ассоциируется с развитием ТВП у лиц пожилого возраста, в/в наркоманов; риск инфицирования данным возбудителем возрастает на фоне или после перенесённого гриппа [7,18].

В недавнем ретроспективном 7-летнем исследовании, включавшем 391 пациента с ВП, которым требовалась госпитализация в ОРИТ (средний возраст 65±19 лет, 44% нуждались в ИВЛ, 27% — в назначении вазопрессоров), наиболее часто среди возбудителей выявлялись *S.pneumoniae*, энтеробактерии, *H.influenzae*, *P.aeruginosa* и *S.aureus*, (43,1, 20,6, 17,6, 8,2 и 6,8% случаев, соответственно) [24].

В другом исследовании, включавшем данные о 1166 пациентах с ТВП, госпитализированных в ОРИТ 102 лечебных учреждений 17 стран Европы, возбудители выявлены в 64% случаев, ведущим из них являлся *S.pneumoniae* (табл. 1) [25].

Помимо бактериальных возбудителей ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС вирус), ме-

**Таблица 1. Структура возбудителей ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (в рамках общеевропейского исследования GenOSept, 2005–2009 гг, n=1166) [25]**

№	Возбудитель	n	%
1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	333	28,6
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	69	5,9
3	<i>Legionella pneumophila</i>	65	5,5
4	<i>Haemophilus influenzae</i>	56	4,8
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52	4,5
6	<i>Klebsiella</i> spp.	27	2,3
7	<i>Chlamydia psittaci</i>	10	0,9
8	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10	0,9
9	Ассоциация возбудителей	64	5,5
10	Вирусы	16	1,4
11	Другие*	144	12,4
12	Не установлен	427	36,6

**Примечание.** \* — *Candida* spp. — 30 (2,6%), *Escherichia coli* — 15 (1,3%), *Streptococcus* spp. — 12 (1,0%), *Enterobacter* spp. — 10 (0,9%), *Serratia marcescens* — 8 (0,7%).

**Таблица 2. Чувствительность клинических изолятов *S.pneumoniae* к АБ в РФ (многоцентровое исследование ПеГАС IV, 2010–2013 гг., n=430) [35]**

АБ	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Бензилпенициллин	95,3%	4%	0,7%	0,03	1
Амоксициллин	96,3%	2,3%	1,4%	0,03	1
Цефтриаксон	91,9%	2,8%	5,3%	0,03	1
Цефтаролин	99,8%	—*	—*	0,008	0,125
Азитромицин	72,6%	2,1%	25,3%	0,06	128
Кларитромицин	72,8%	4,4%	22,8%	0,03	128
Клиндамицин	81,8%	0,9%	17,2%	0,03	32
Левифлоксацин	100,0%	0	0	0,5	1,0
Моксифлоксацин	100,0%	0	0	0,06	0,125
Тетрациклин	65,3%	2,6%	32,1%	0,125	16
Ко-тримоксазол	46,7%	24,2%	29,1%	1	8
Линезолид	100,0%	—*	—*	0,5	1
Ванкомицин	100,0%	—*	—*	0,25	0,25
Эртапенем	99,1%	0,9%	0	0,015	0,5

**Примечание.** Ч — чувствительные; УР — умеренно резистентные; Р — резистентные (критерии CLSI, 2014 г.); \* — не применимо, нет критериев интерпретации.

тапневмовирус человека, бокавирус человека [26, 27]. Частота выявления вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный характер, зависит от методов диагностики и исследуемых клинических образцов [26, 27]. При ТВП у взрослых вирусы могут быть самостоятельными возбудителями, но чаще встречаются в ассоциации с бактериальными патогенами. Так, в исследовании J. Karhu и соавт., которое включало группу наиболее тяжёлых больных ВП, нуждавшихся в ИВЛ, бактериальные возбудители выявлены в 21/49 (43%) случаев, респираторные вирусы у 5/49 (10%), ассоциация вирусов и бактериальных возбудителей — у 19/49 (39%) пациентов [28]. Среди вирусов наиболее часто обнаруживались риновирус и аденовирусы. Следует отметить, что наличие смешанной или ко-инфекции предрасполагает к более тяжёлому течению ВП и худшему прогнозу [21, 29, 30].

Российские данные по этиологии ТВП остаются немногочисленными [31–33]. По предварительным результатам многоцентрового исследования SEPIA («Структура возбудителей и практика ведения пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией в многопрофильных стационарах России»), в структуре возбудителей преобладали *S.pneumoniae* и риновирусы — 32,4 и 14,9%, соответственно [33]. Далее следовали *S.aureus* (9,5%), метапневмовирус человека (6,8%), *Klebsiella pneumoniae* (6,8%), вирусы гриппа (6,8%), *P.aeruginosa* (4,1%), *Acinetobacter (A.) baumannii* (4,1%), РС-вирус (2,7%), *E.coli* (2,7%), коронавирусы (2,7%), *L.pneumophila* (2,7%). Среди ассоциаций преобладало сочетание бактериальных возбудителей и вирусов — 60%, из них чаще других одновременно выявлялись риновирусы с *S.pneumoniae* и/или энтеробактериями. Среди ассоциаций бактериальных возбудителей наиболее частым являлось сочетание *S.pneumoniae* и *S.aureus*. В случае моноин-

фекции чаще всего выявлялись: *S.pneumoniae* — 43%, *S.aureus* — 17%, метапневмовирус человека — 10%, риновирус — 10% [33].

### Резистентность возбудителей ТВП к АМП

Наибольшее клиническое значение с точки зрения выбора режимов эмпирической и этиотропной АБТ ТВП представляет мониторинг антибиотикорезистентности (АБР) *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

***S.pneumoniae*.** Актуальной проблемой в мире является распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам (АБ), в первую очередь пенициллинам, и рост устойчивости к макролидам [34].

Данные мониторинга чувствительности клинических изолятов *S.pneumoniae* в РФ, выделенные у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках исследования ПеГАС IV, представлены в табл. 2. Уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллинам остаётся относительно невысоким (4,7 и 1,4% нечувствительных изолятов, соответственно); частота выявления нечувствительных *S.pneumoniae* к цефтриаксону составила 8,1%. Большинство пневмококков сохраняли чувствительность к цефтаролину и карбапенемам, все — к линезолиду и ванкомицину. Основную проблему в РФ представляет значительно выросшая за последнее время устойчивость *S.pneumoniae* к макролидам (см. табл. 2).

Необходимо отметить, что профиль устойчивости пневмококков к АБ различается в регионах РФ [34]. Поэтому при разработке рекомендаций следует учитывать региональные/локальные тенденции АБР. В этом может помочь российская онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам AMRmap, кото-

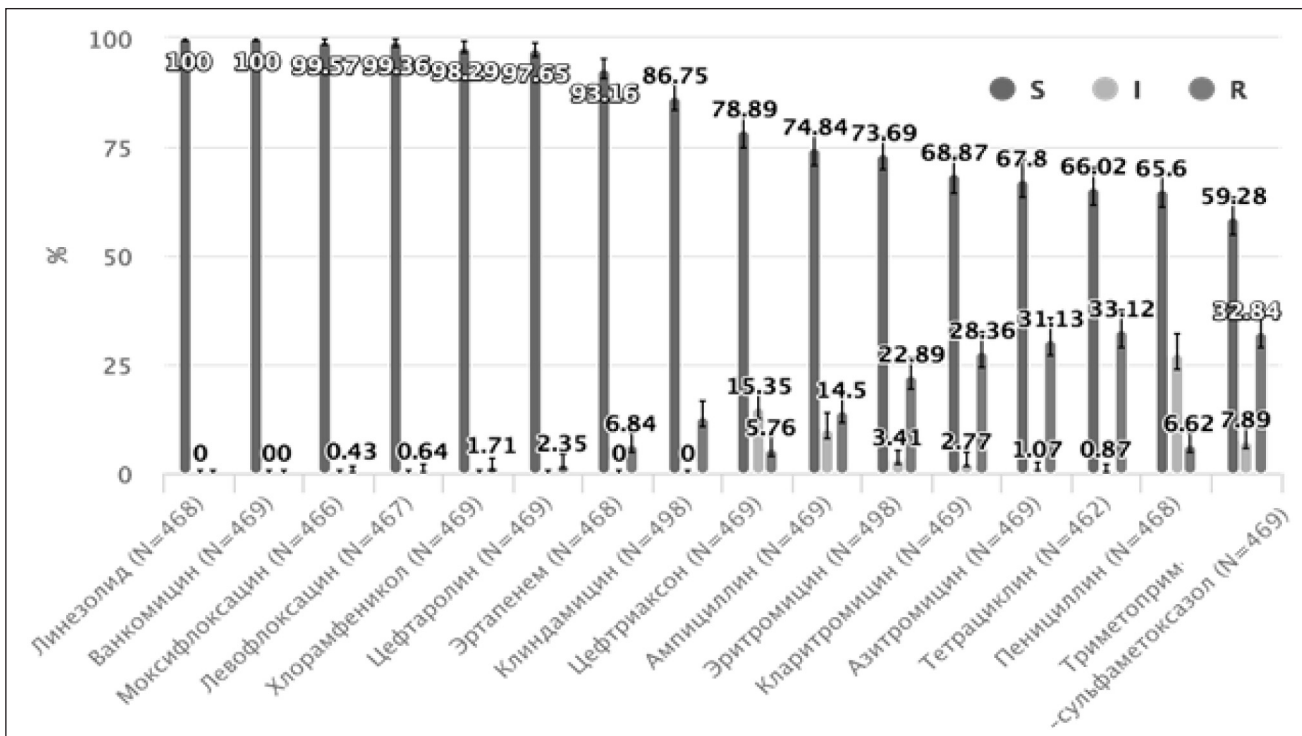


Рис. 1. Чувствительность к АБ клинических изолятов *S.pneumoniae*, выделенных в РФ в 2014–2018 гг. (по данным онлайн платформы «AMRmap») [35].

рая содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к АБ за выбранный период и распространенности основных генетических детерминант резистентности [35].

Необходимо отметить продолжающийся рост устойчивости *S.pneumoniae* в РФ к пенициллинам, цефтриаксону и макролидам за период с 2014 по 2018 гг., а также появление единичных клинических изолятов пневмококков, нечувствительных к фторхинолонам (рис. 1, 2).

***H. influenzae*.** Наибольшее клиническое значение с точки зрения выбора АБ при ВП имеет рост устойчивости *H.influenzae* к аминопеницилинам, который чаще всего обусловлен продукцией  $\beta$ -лактамаз, гидролизующих данную группу препаратов.

Уровень устойчивости к аминопеницилинам среди клинических штаммов *H.influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями остаётся относительно невысоким (10% резистентных штаммов). Цефалоспорины (ЦС) III поколения сохраняют активность в отношении большинства изолятов *H.influenzae*; не выявлено штаммов, устойчивых к фторхинолонам (табл. 3).

При выборе АБ следует также учитывать индивидуальные факторы риска АБР. Для пенициллинорезистентных пневмококков (ПРП) это возраст старше 65 лет, недавняя (<3 мес.) терапия бета-лактамами АБ, серьёзные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммуно-

дефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения [7, 34, 38].

Риск инфицирования макролидорезистентными *S.pneumoniae* выше у пожилых пациентов, при применении данной группы АБ в ближайшие 3 мес., недавнем использовании пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами [7, 34, 38]. Ключевым фактором риска выявления резистентных к фторхинолонам *S.pneumoniae* является их неоднократное использование в анамнезе [34].

Ещё одной проблемой, которая может существенно изменить стратегию эмпирической АБТ ТВП, является распространение внебольничных метициллинорезистентных изолятов *S.aureus* (CA-MRSA), которые устойчивы к большинству бета-лактамов и отличаются высокой вирулентностью вследствие продукции лейкоцидина Пантона–Валентина [39]. В России описаны случаи носительства и развития пневмоний, вызванных CA-MRSA у детей [40, 41]. Однако масштаб проблемы, в том числе актуальность данного возбудителя для взрослых с ТВП на данный момент окончательно не определены и требуют дополнительных исследований.

Следует также тщательно мониторировать возможность распространения среди внебольничных энтеробактерий изолятов, вырабатывающих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС),

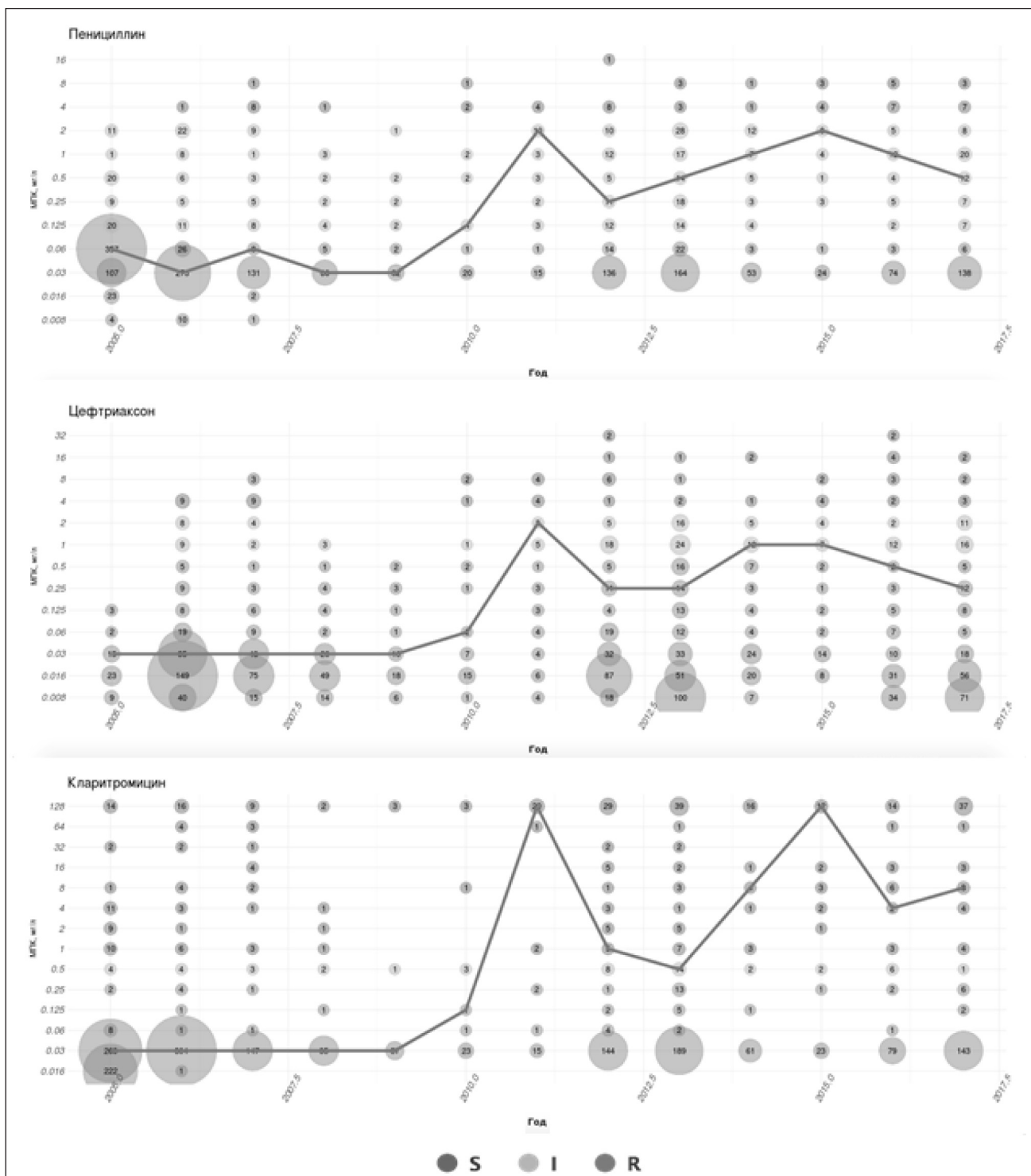


Рис. 2. Тренды МПК пенициллина ( $n=2261$ ), цефтриаксона ( $n=1748$ ), азитромицина ( $n=2248$ ) для изолятов *S.pneumoniae*, выделенных в РФ в 2005–2017 гг. (по данным онлайн платформы «AMRmap») [35].

что определяет их нечувствительность к ЦС и может потребовать кардинальных изменений в режимах эмпирической АБТ.

### Рекомендации по АБТ ТВП

Основные принципы лечения пациентов с ТВП изложены на страницах клинических рекомендаций [7, 17]. Среди них ключевое значение

имеет своевременное начало и адекватный выбор АБ для стартовой терапии, предполагающий назначение режимов терапии, активных в отношении всего спектра предполагаемых возбудителей.

Назначение АБ при ТВП должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ существенно ухудшает прогноз [42, 43]. Рекомендации по выбору АБ для эмпирической терапии ТВП пред-

**Таблица 3. Чувствительность клинических изолятов *H.influenzae* к АБ в РФ (по данным многоцентрового исследования ПеГАС IV, 2010–2013 гг. n=110) [37]**

АБ	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Амоксициллин	90%	0	10%	0,125	1,0
Амоксициллин/клавуланат	99,1%	0	0,9%	0,25	0,5
Цефотаксим	100%	0	0	0,008	0,03
Левифлоксацин	100,0%	0	0	0,015	0,03
Моксифлоксацин	100,0%	0	0	0,015	0,125
Тетрациклин	98,2%	0	1,8%	0,5	0,5
Ко-тримоксазол	66,4%	4,5%	29,1%	0,25	16,0

**Таблица 4. Рекомендации по эмпирической АБТ ТВП у взрослых [17]****Пациенты без факторов риска инфицирования *P.aeruginosa*<sup>1</sup> и аспирации**

Цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в

**Пациенты с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa*<sup>1</sup>**

Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в<sup>2</sup> или Пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или моксифлоксацин или левофлоксацин в/в +/- аминогликозид II–III поколения<sup>3</sup> в/в

**Пациенты с подтверждённой/предполагаемой аспирацией**

Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в

При наличии показаний всем пациентам дополнительно к АБТ могут назначаться осельтамивир<sup>4</sup> внутрь или занамивир ингаляционно

**Примечание.** <sup>1</sup> – длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний приём системных АБП; <sup>2</sup> – левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки; <sup>3</sup> – могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P.aeruginosa*; <sup>4</sup> – у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.

ставлены в табл. 4 и предполагают одновременное назначение как минимум двух АБ. Несмотря на отдельные исследования, предполагающие возможность монотерапии респираторными хинолонами при ТВП, комбинированная АБТ остаётся более предпочтительной стратегией с точки зрения прогноза как при пневмококковой ВП с бактериемией, так и при ТВП непневмококковой этиологии [44, 45].

В дополнение к АБ у лиц с клиническими симптомами и признаками, предполагающими инфицирование вирусами гриппа или находящимися в критическом состоянии в период сезонного подъёма заболеваемости гриппом в регионе рекомендуется одновременно с АБ назначение ингибиторов нейраминидазы (осельтамивира и др.) [7, 17].

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП, т.к. данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в ЖКТ [7, 17]. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный приём АБ в рамках концепции ступенчатой терапии. Возможность перехода на пероральный способ введения АБ у большинства пациентов появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения.

У пациентов без факторов риска инфицирования *P.aeruginosa* и предполагаемой/документированной аспирацией эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в от-

ношении наиболее вероятных «типичных» бактериальных возбудителей (в первую очередь *S.pneumoniae*) и *L.pneumophila* (см. табл. 4) [7, 17]. Режимы терапии в целом характеризуются ожидаемой сопоставимой эффективностью, выбор конкретного АБ может определяться рядом дополнительных факторов — сопутствующими заболеваниями, затратной эффективностью и т. д.

У пациентов второй группы режимы стартовой АБТ должны включать препараты, активные как в отношении *S.pneumoniae* и *L.pneumophila*, так и *P.aeruginosa* [7, 17]. АМП выбора у пациентов с документированной/предполагаемой аспирацией являются ингибиторозащищенные бета-лактамы, карбапенемы; альтернатива — комбинация ЦС III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом [7, 17].

Оптимальная продолжительность применения АБТ при ТВП до настоящего времени не определена. Метаанализ исследований, оценивавший исходы лечения у пациентов с ВП относительно коротким ( $\leq 7$  дней) и более длительным ( $\geq 7$  дней) курсом АБТ не выявил различий между группами, однако в него не включались пациенты, госпитализированные в ОРИТ [46]. В связи с этим, по мнению экспертов, при тяжёлой ВП неуточнённой этиологии продолжительность АБТ должна составлять не менее 10 дней [7, 17].

Следует отметить, что рекомендации по выбору АМП при ТВП имеют ограниченную доказательную базу, так как данная категория боль-

ных, особенно нуждающихся в ИВЛ и вазопрес-сорам, обычно не включается в сравнительные рандомизированные клинические исследования (РКИ). Поэтому выбор АМП в большинстве случаев строится на эпидемиологических данных структуры возбудителей, знании особенностей фармакодинамики и фармакокинетики АБ, наблюдательных исследованиях и экстраполяции данных об эффективности и безопасности препаратов, полученной у пациентов с нетяжёлой ВП.

Кроме того, анализ исследований свидетельствует о достаточно высокой частоте неэффективности стартовых режимов АБТ у госпитализированных больных ВП даже при их адекватном выборе, которая может превышать 30% у лиц с ТВП и сопровождается ухудшением прогноза, увеличением длительности пребывания в стационаре и дополнительными затратами [47, 48].

Распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к пенициллину, цефалоспорином III поколения, макролидам, рискам увеличения числа случаев заболеваний, вызванных CA-MRSA и энтеробактериями, продуцирующими БЛРС, свидетельствуют о растущей потребности в новых АБ для лечения ВП.

### Перспективные АБ при ВП у госпитализированных пациентов

Среди зарегистрированных АБ при ВП у госпитализированных пациентов особого внимания заслуживает цефтаролин, из перспективных — солитромицин, новые хинолоны (далафлоксацин, немоноксацин и др.) и омадациклин.

**Цефтаролин.** Цефтаролин зарегистрирован в РФ для лечения ВП у взрослых в 2012 г. Относится к ЦС V поколения, после в/в введения пролекарство цефтаролина фосамил быстро превращается в активный цефтаролин [49]. Бактерицидное действие препарата, как и других ЦС, обусловлено ингибированием пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), вовлечённых в процесс синтеза и восстановления клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий, причём в отличие от других бета-лактамов цефтаролин обладает высокой афинностью в отношении двух белков — ПСБ2а и ПСБ2х, определяющих устойчивость к метициллину у *S.aureus* и к пенициллину — у *S.pneumoniae*, соответственно [49]. Наиболее существенными преимуществами цефтаролина при ВП является высокая активность в отношении *S.pneumoniae* (превосходящая таковую цефтриаксона), в т. ч. изолятов, устойчивых к аминопенициллинам, ЦС III поколения, макролидам и фторхинолонам, а также действие на *S.aureus* (включая MRSA). В недавнем исследовании цефтаролин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении большинства изолятов, выделенных у пациентов с бактериаль-

ной ВП в странах Европы, Латинской Америки, Азиатско-Тихоокеанского региона [50].

Доказательства эффективности цефтаролина у госпитализированных пациентов с ВП получены в многоцентровых двойных слепых международных РКИ и выполнены в последующем систематическом обзоре и метаанализе, где препарат не уступал или превосходил по клинической эффективности цефтриаксон [51, 52].

В отечественном ретроспективном исследовании, включавшем 103 пациента, выявлено, что применение цефтаролина в комбинации с макролидом при лечении ТВП значимо превосходило по клинической эффективности стандартную комбинацию ЦС III поколения + макролид (90,4 vs. 52,9%, соответственно) [53].

В сравнительном клинико-экономическом исследовании при ВП пневмококковой этиологии использование стартовой терапии цефтаролином являлось более целесообразным с позиции общества, чем применение цефтриаксона [54].

**Солитромицин.** Солитромицин — новый препарат из группы фторкетолитов, производное макролидов, эффективность и безопасность которого исследуется при ВП и ряде других показаний [55].

Солитромицин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении ключевых возбудителей ВП, в том числе *S.pneumoniae* (включая резистентные к макролидам), *H.influenzae*, метициллинчувствительный *S.aureus* и «атипичных» бактериальных возбудителей — *M.pneumoniae* (включая резистентные к макролидам), *C.pneumoniae*, *Legionella* spp.) [55]. Дополнительным преимуществом при ТВП может оказаться наличие противовоспалительных эффектов, превосходящих таковые у макролидов и отсутствие влияния на интервал QT [55, 56].

Эффективность и безопасность солитромицина при ВП изучалась в нескольких РКИ в сравнении с левофлоксацином и моксифлоксацином [57–59]. В 2016 г. опубликованы результаты многоцентрового РКИ SOLITAIRE-IV, продемонстрировавшего сопоставимую эффективность и безопасность ступенчатой АБТ солитромицином и моксифлоксацином у госпитализированных пациентов с ВП (II–IV класс риска по шкале PORT) [57].

В настоящее время вопрос о перспективах клинического применения солитромицина остаётся открытым, так как поданная в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США заявка на регистрацию препарата была отклонена в связи с недостаточностью данных, оценивающих гепатотоксичность препарата [55].

### Новые хинолоны

Среди хинолонов, перспективных у госпитализированных пациентов с ВП, на разных стади-

ях клинических исследований находятся несколько препаратов — аварофлоксацин, делафлоксацин, немоноксацин [15, 60]. Основными преимуществами новых хинолонов является высокая активность против полирезистентных грамположительных возбудителей (включая ППП и изоляты *S.pneumoniae*, нечувствительные к лево- и моксифлоксацину), «атипичных» возбудителей (*M.pneumoniae* и др.) и *S.aureus*, в том числе MRSA (некоторые препараты) [60].

Делафлоксацин демонстрирует высокую активность *in vitro* против большинства возбудителей ВП, включая устойчивые к применяющимся хинолонам изоляты *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, MRSA, энтеробактерии, *Legionella* spp. [60]. Закончено включение пациентов в РКИ III фазы DEFINE-SABP, где препарат сравнивался в режиме ступенчатой терапии с моксифлоксацином, однако, к сожалению, в него не включались пациенты, нуждающиеся в госпитализации в ОРИТ и ИВЛ [61].

Немоноксацин — новый нефторированный хинолон, демонстрирует широкий спектр активности против клинически значимых бактерий при ВП, включая устойчивые к пенициллину и левофлоксацину *S.pneumoniae*, MRSA, *H.influenzae*, энтеробактерии, «атипичные» возбудители — *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* и *L.pneumophila*; отличается низким потенциалом селекции АБР [60, 62]. В РКИ II—III фазы как при пероральном приеме, так и при в/в введении у пациентов с ВП продемонстрировал сопоставимую эффективность с левофлоксацином [63—64].

**Омадациклин.** Омадациклин относится к новому классу аминотетрациклинов, производное тетрациклинов. Обладает высокой активностью *in vitro* против ключевых «типичных» и «атипичных» возбудителей ВП, в том числе *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* (включая MRSA), энтеробактерий, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* и *L.pneu-*

*mophila*, включая изоляты, устойчивые к тетрациклинам [65, 66]. В недавно завершившемся многоцентровом сравнительном РКИ III фазы у госпитализированных пациентов с ВП в режиме ступенчатой АБТ (не включались пациенты с СШ и V класса по шкале PORT) по эффективности и безопасности не уступал моксифлоксацину, что послужило поводом к недавнему одобрению препарата FDA по данному показанию [66].

## Заключение

ТВП у взрослых остаётся серьёзной медицинской и социально-экономической проблемой в развитых странах, что обусловлено высокой летальностью, затратами на лечение и частыми клиническими неудачами даже при адекватно выбранном режиме стартовой АБТ. Отчётливая тенденция к росту в РФ частоты выявления устойчивых к пеницилинам, ЦС III поколения и макролидам *S.pneumoniae*, потенциальные риски появления CA-MRSA свидетельствуют о важности мониторинга и необходимости разработки и активного внедрения в клиническую практику как быстрых методов диагностики, так и новых АБ, активных против «проблемных» респираторных возбудителей. Наиболее перспективным в данном случае является одобренный в РФ цефтаролин, в ближайшие годы можно ожидать появления в клинической практике препаратов других групп — новых хинолонов, кетолидов, омадациклина. К сожалению, в РКИ новых АБ по-прежнему не включаются самые тяжёлые категории пациентов (требующие ИВЛ, с СШ или V классом риска по шкале PORT), что неизбежно ограничивает их доказательную базу у пациентов с ТВП.

*Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Доступно на сайте: <http://www.rosпотребнадзор.ru/> / Infektsionnaya zabolevaemost v Rossiiskoi Federatsii. Dostupno na saite: <http://www.rosпотребнадзор.ru/> [in Russian]
2. The top 10 causes of death: 2018 update. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int>.
3. Данные Федеральной службы государственной статистики. М.: 2018. / Dannye Federalnoi sluzhby gosudarstvennoi statistiki. M.: 2018. [in Russian]
4. Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P. et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. Clin Infect Dis 2017; 65 (11): 1806—1812.
5. File T.M. Jr., Marrie T.J. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Postgrad Med 2010; 122 (2): 130—141.
6. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax 2012; 67: 71—79.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. — 2014. — Т. 14. — № 4. — С. 13—48. / Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazheloi vnebolnichnoi pnevmonii u vzroslykh. Pulmonologiya 2014; 14 (4): 13—48. [in Russian]
8. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. М: ГЭОТАР Медиа, 2011. — Т. II. —

784 с. / Intensivnaya terapiya: natsionalnoe rukovodstvo: v 2 t. Pod red. B.R. Gelfanda, A.I. Saltanova. M: GEOTAR Media, 2011; II: 784. [in Russian]

9. Liapikou A., Rosales-Mayor E., Torres A. The management of severe community acquired pneumonia in the intensive care unit. Expert Rev Respir Med 2014; 8 (3): 293—303.
10. Sligl W.I., Marrie T.J. Severe community acquired pneumonia. Crit Care Clin 2013; 29: 563—601.
11. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Расчёт прямых затрат у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: результаты проспективного исследования. Клин фармакол тер. — 2010. — № 2. — С. 20—28. / Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P. i dr. Raschet pryamykh zatrat u hospitalizirovannykh patsientov s vnebolnichnoi pnevmoniei: rezultaty prospektivnogo issledovaniya. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2010; 2: 20—28. [in Russian]
12. Almirall J., Mesalles E., Klamburg J. et al. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. Chest 1995; 107: 511—516.
13. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. JAMA 1996; 275: 134—141.
14. Quah J., Jiang B., Tan P.C. et al. Impact of microbial aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis 2018; 18 (1): 451. doi: 10.1186/s12879-018-3366-4.
15. Gamacho-Montero J., Barrero-García I., Gómez-Prieto M.G. et al. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. Expert Rev Anti Infect Ther 2018; 16 (9): 667—677.



16. Athlin S., Lidman C., Lundqvist A. et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50 (4): 247–272.
17. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. Проект доступен на сайте <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2817>. / Klinicheskie rekomendatsii. Vnebolnichnaya pnevmoniya. Proekt dostupen na saite <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2817>. [in Russian]
18. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология*. — 2016. — № 4. — 40–47. / *Rachina S.A., Ivanchik N.V., Kozlov R.S.* Osobennosti mikrobiologicheskoi diagnostiki pri vnebolnichnoi pnevmonii u vzroslykh. *Prakticheskaya pulmonologiya* 2016; 4: 40–47. [in Russian]
19. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 202–209.
20. Mandell L.A. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med* 2015; 127 (6): 607–615.
21. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33 (7): 1065–1079.
22. Cilloniz C., Ewig S., Ferrer M. et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care* 2011; 15: R209.
23. Restrepo M.I., Babu B.L., Reyes L.F. et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J* 2018; 9: 52 (2). pii: 1701190. doi: 10.1183/13993003.01190-201.
24. Hariri G., Tankovic J., Boëlle P.Y. et al. Are third-generation cephalosporins unavoidable for empirical therapy of community-acquired pneumonia in adult patients who require ICU admission? A retrospective study. *Ann Intensive Care* 2017; 7 (1): 35. doi: 10.1186/s13613-017-0259-4.
25. Walden A.P., Clarke G.M., McKechnie S. et al; *ESICM/ECCRN GenOSept Investigators*. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care* 2014; 18 (2): R58. doi: 10.1186/cc13812.
26. Pavia A.T. What is the Role of Respiratory Viruses in Community-Acquired Pneumonia? What is the Best Therapy for Influenza and Other Viral Causes of Community-Acquired Pneumonia? *Infect Dis Clin N Am* 2013; 27: 157–175.
27. Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B. et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 325–332.
28. Karhu J., Ala-Kokko T.I., Vuorinen T. et al. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (1): 62–70.
29. Bjarnason A., Westin J., Lindh M. et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5 (2): ofy010. doi: 10.1093/ofid/ofy010.
30. de Roux A., Ewig S., Garcia E. et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 795–800.
31. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и соавт. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска. *Пульмонология*. — 2011. — № 1. — С. 5–18. / *Rachina S.A., Kozlov R.S., Shal E.P. i soavt.* Struktura bakterialnykh vozбудitelei vnebolnichnoi pnevmonii v mnogoprofilnykh stacionarakh g. Smolenska. *Pulmonologiya* 2011; 1: 5–18. [in Russian]
32. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А. и др. Этиология фатальной внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. — 2008. — № 6. — С. 53–58. / *Ivanchik N.V., Kozlov S.N., Rachina S.A. i dr.* Etiologiya fatalnoi vnebolnichnoi pnevmonii u vzroslykh. *Pulmonologiya* 2008; 6: 53–58. [in Russian]
33. Рачина С.А., Захаренков И.А., Дехнич Н.Н. и др. Этиология тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых в РФ: предварительные результаты многоцентрового исследования Sepia. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017». Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. — 256–257. / *Rachina S.A., Zakharenkov I.A., Dekhnich N.N. i dr.* Etiologiya tyazheloi vnebolnichnoi pnevmonii u vzroslykh v RF: predvaritelnye rezultaty mnogotsentrovogo issledovaniya Sepia. *Sbornik trudov IX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhduнародnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2017»*. Tambov: ООО firma «Yulis», 2017; 256–257. [in Russian]
34. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Козлов Р.С. Смоленск, 2010. / *Pnevmonokkiki: uroki proshlogo — vzglyad v budushchee*. Kozlov R.S. Smolensk, 2010. [in Russian]
35. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В. и др. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010–2013 гг. *Клинический микробиологический журнал*. — 2015. — № 17 (Приложение 1). — С. 31. / *Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Sivaya O.V. i dr.* Chuvstvitelnost k antimikrobnym preparatam klinicheskikh shtammov *Streptococcus pneumoniae*, vydelennykh v razlichnykh regionakh RF v 2010–2013 gg. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2015; 17 (Приложение 1): 31. [in Russian]
36. Интернет-ресурс AMRmap. Доступно на сайте: <http://www.map.antibiotic.ru>. / Интернет-ресурс AMRmap. Dostupno na saite: <http://www.map.antibiotic.ru>. [in Russian]
37. Sivaya O., Kozlov R., Sukhorukova M. et al. Long-term surveillance of antimicrobial resistance of *H. influenzae* in Russia: are there any changes in ten years? *ECCMID 2016*, Amsterdam, 9–12 April, Poster # EV0302.
38. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the *ERS/ESCMID Task Force*. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: Suppl 6: 1–59.
39. Loewen K., Schreiber Y., Kirlew M. et al. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician* 2017; 63 (7): 512–520.
40. Gostev V., Kalinogorskaya O., Kruglov A. et al. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation. *Infect Genet Evol* 2017; 53: 189–194.
41. Khokhlova O.E., Hung W.C., Wan T.W. et al. Healthcare- and Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Fatal Pneumonia with Pediatric Deaths in Krasnoyarsk, Siberian Russia: Unique MRSA's Multiple Virulence Factors, Genome, and Stepwise Evolution. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0128017.
42. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637–44.
43. Garnacho-Montero J., Garcia-Cabrera E., Diaz-Martín A. et al. Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: importance of early adequate treatment. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 185–192.
44. De la Calle C., Ternavasio-de la Vega H.G., Morata L. et al. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: A propensity score analysis. *J Infect* 2018; 76 (4): 342–347.
45. Gattarello S., Lagunes L., Vidaur L. et al. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study. *Crit Care* 2015; 19 (1): 335. doi: 10.1186/s13054-015-1051-1.
46. Dimopoulos G., Matthaïou D.K., Karageorgopoulos D.E. et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 2008; 68 (13): 1841–1854.
47. Hoogwerf M., Oosterheert J.J., Hak E. et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006 Nov; 12 (11): 1097–1104.
48. Oster G., Berger A., Edelsberg J. et al. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality. *J Med Econ* 2013; 16 (6): 809–819.
49. Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефтаролин — sui generis. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2013. — № 2. — С. 124–130. / *Kozlov R.S., Golub A.V.* Tseftarolin — sui generis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2013; 2: 124–130.
50. Sader H.S., Flamm R.K., Streif J.M. et al. Antimicrobial activity of ceftazidime and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *International Journal of Infectious Diseases* 2018; 77: 82–86.
51. El Hajj M.S., Turgeon R.D., Wilby K.J. Ceftazidime fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. *Int J Clin Pharm* 2017; 39 (1): 26–32.
52. Taboada M., Melnick D., Iaconis J.P. et al. Ceftazidime fosamil versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (6): 1748–1749.
53. Зайцев А.А., Кондратьева Т.В., Макаревич А.М. и др. Анализ клинической эффективности и безопасности цефтаролина фосамила в лечении больных внебольничной пневмонией тяжёлого течения. *Практическая пульмонология*. — 2016. — № 2. — С. 72–78. / *Zaitsev A.A., Kondrateva T.V., Makarevich A.M. i dr.* Analiz klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti tseftarolina fosamila v lechenii bolnykh vnebolnichnoi pnevmoniei tyazhelogo techeniya. *Prakticheskaya pulmonologiya* 2016; 2: 72–78. [in Russian]
54. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. Клинико-экономическая оценка использования цефтаролина фосамила в терапии взрослых госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии с позиции общества. *Клинический микробиологический журнал*. — 2015. — Т. 17. — № 1. — С. 33–52. / *Belkova Yu.A., Rachina S.A., Kozlov R.S.* Kliniko-ekonomicheskaya otsenka ispolzovaniya tseftarolina fosamila v terapii vzroslykh gosпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии с позиций общества. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2015; 17 (1): 33–52. [in Russian]

55. Donald B.J., Surani S., Deol H.S. et al. Spotlight on solithromycin in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017 Dec 13; 11: 3559—3566.
56. Kobayashi Y., Wada H., Rossios C. et al. A novel macrolide solithromycin exerts superior anti-inflammatory effect via NF- $\kappa$ B inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 76—84.
57. File T.M. Jr., Rewerska B., Vucinic-Mihailovic V. et al. SOLITAIRE-IV: A randomized, double-blind, multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous-to-oral solithromycin to intravenous-to-oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63: 1007—1016.
58. Oldach D., Clark K., Schranz J. et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 2 Study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (6): 2526—2533.
59. Barrera C.M., Mykietjuk A., Metev H. et al. SOLITAIRE-ORAL Pneumonia Team Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL) *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (4): 421—430.
60. Bassetti M., Righi E. Development of novel antibacterial drugs to combat multiple resistant organisms. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2015; 400 (2): 153—165.
61. DEFINE-CABP. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02679573>.
62. Li C.R., Li Y., Li G.Q. et al. *In vivo* antibacterial activity of nemonoxacin, a novel non-fluorinated quinolone. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2411—2415.
63. Yuan J., Mo B., Ma Z. et al. Safety and efficacy of oral nemonoxacin versus levofloxacin in treatment of community-acquired pneumonia: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority trial. *J Microbiol Immunol Infect* 2017 pii: S1684-1182(17)30151-2.
64. Qin X., Huang H. Review of nemonoxacin with special focus on clinical development. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 765—774.
65. Pfaller M.A., Rhombert P.R., Huband M.D. et al. Activity of omadacycline tested against *Streptococcus pneumoniae* from a global surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 90: 143—147.
66. Markham A., Keam S.J. Omadacycline: First Global Approval. *Drugs* 2018. doi: 10.1007/s40265-018-1015-2.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Рачина Светлана Александровна* — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования РФ, Москва

*Захаренков Иван Алексеевич* — координатор проектов Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Смоленск

*Яцышина Светлана Борисовна* — к. б. н., старший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

*Бобылев Андрей Анатольевич* — к. м. н., научный сотрудник Научно-исследовательского центра, координатор проектов МАКМАХ, ФГАОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Смоленск

*Хрулева Юлия Викторовна* — ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования РФ, Москва