

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой практического здравоохранения. Это связано с высокой заболеваемостью и смертностью, трудностями диагностики и оценки тяжести заболевания, а также нередкими случаями нерациональной тактики антибактериальной терапии. Проблема качества оказания медицинской помощи больным ВП в настоящее время является одной из наиболее приоритетных, т. к. в целом ряде мониторинговых российских фармакоэпидемиологических исследований было показано, что ведение пациентов с ВП как в амбулаторных условиях, так и в стационаре нередко не соответствует требованиям современных клинических рекомендаций [1–3].

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, амоксициллин/клавуланат

Одно из наиболее цитируемых авторитетных исследований, проведенное в 2007 г. [4], выявило основные проблемы, связанные с нерационально широким применением цефалоспоринов I поколения (цефазолин) и «ранних» фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин) в амбулаторной практике лечения ВП. Данные препараты обладают субоптимальной пневмококковой активностью, и их широкое использование может сопровождаться формированием антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Согласно собственным данным, в амбулаторной практике также нередко наблюдаются случаи недооценки факторов риска неэффективности терапии¹, что свидетельствует о необходимости постоянного привлечения мероприятий и образовательных программ, направленных на повышение качества лечения и его результативности [5].

Не вызывает сомнений, что основную помощь практикующему врачу в выборе оптимальной эмпирической антибактериальной терапии ВП способны оказать клинические рекомендации, основывающиеся на соответствующей доказательной базе и тем более адаптированные к актуальному региону использования с учетом знания структуры локальной антибиотикорезистентности [4, 6–7]. Однако при всей привлекательности и очевидной пользе следования рекомендациям² данные целого ряда исследований свидетельствуют об объективных трудностях внедрения этих документов в реальную

клиническую практику [8–11]. В среднем приверженность клиническим рекомендациям по антибактериальной терапии ВП в различных странах колеблется от 56 до 80%. В этой связи авторы настоящей публикации надеются, что еще одно из многочисленных напоминаний о практических подходах к ведению пациентов с нетяжелой ВП в амбулаторно-поликлинических учреждениях найдет своего читателя.

Включение пневмонии в диагностический поиск у пациента с признаками инфекции дыхательных путей должно возникать при наличии у больного лихорадки в сочетании с жалобами на кашель, нередко с отделением мокроты, одышкой и/или боли в грудной клетке. Больные ВП также часто жалуются на немотивированную слабость, утомляемость, сильное потоотделение по ночам. Классическими объективными признаками ВП являются укорочение (тупость) перкуторного звука над пораженным участком легкого, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Стоит отметить, что у части больных объективные признаки могут отличаться от типичных или отсутствовать. Обязательным при подозрении на ВП является проведение рентгенологического исследования. Как правило, обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях позволяет подтвердить наличие воспалительного процесса в легких. В то же время при выявлении нетипичной для пневмонии рентгенологической картины (обтурационный ателектаз, деструктивные изменения, признаки инфаркт-пневмонии³ при тромбоэмболии легочной артерии – ТЭЛА) либо, напротив, при отсутствии изменений на рентгенограмме у больного с очевидной клинической симптоматикой пневмонии целесо-

¹ Наличие у пациентов с ВП сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела), которые получали в последние 3 мес. антибактериальные препараты ≥ 2 дней (риск выявления антибиотикорезистентных возбудителей, повышение значения грамотрицательных микроорганизмов, коинфекция).

² Следование клиническим рекомендациям при ведении пациентов с ВП сопровождается снижением летальности, сокращением сроков лечения, минимизацией прямых и непрямых затрат [12–14].

³ Характерным рентгенологическим признаком инфаркт-пневмонии при ТЭЛА является очаговая инфильтрация легочной ткани, представленная сегментарными/полисегментарными гомогенными затемнениями, прилежащими к диафрагме или костальной плевре, а вершинной обращенными к корню (признак Hampton). Данная рентгенологическая находка обнаруживается в сроки от 12 ч до нескольких дней после эмболического эпизода.

образно выполнение компьютерной томографии (КТ). Помимо сбора анамнеза, физического обследования и рентгенографии органов грудной клетки, на поликлиническом уровне необходимо выполнять исследование общего анализа крови (лейкоцитоз более $10-12 \times 10^9/\text{л}$ указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции; лейкопения ниже $3 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз выше $25 \times 10^9/\text{л}$ являются неблагоприятными прогностическими признаками) и пульсоксиметрию. Такой подход позволяет принять решение о необходимости госпитализации пациента. Микробиологическая диагностика ВП в амбулаторной практике недостаточно информативна и не оказывает существенного влияния на выбор антибактериального препарата.

Одним из наиболее важных вопросов является определение места лечения пациента: 1) амбулаторно, в домашних условиях; 2) в стационаре в палате общего профиля; 3) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). С учетом современных подходов к ведению взрослых пациентов с ВП порядка 70–80% больных может с успехом лечиться на дому. К преимуществам амбулаторного лечения стоит отнести комфортность для пациента и минимизацию риска развития нозокомиальных инфекций. Также необходимо помнить, что решение о госпитализации пациента сопровождается значительным увеличением экономических расходов, поскольку стоимость стационарного лечения пневмонии в десятки раз превышает затраты на амбулаторное ведение больных ВП [15].

Помочь разобраться врачу в данном вопросе призваны т. н. критерии или показания к госпитализации, а также ряд специализированных шкал, количественно стратифицирующих по тяжести состояния и дальнейшему прогнозу пациентов с ВП. С практической точки зрения наиболее простыми и доступными для рутинного использования являются прогностические шкалы CURB-65 и CRB-65 [4, 16]. В их основе лежит модифицированная шкала Британского торакального общества, предполагающая оценку 5 и 4 параметров соответственно. Пример использования шкалы CRB-65, не требующей определения каких-либо лабораторных показателей, представлен на рисунке 1.

Хотелось бы отметить, что внедрение описанных выше прогностических шкал при ВП позволяет сократить частоту необоснованных госпитализаций среди пациентов с низким риском неблагоприятного прогноза, а также выделить категорию лиц, нуждающихся в интенсивной терапии. Однако прогностические шкалы не рассматривают такие факторы, как декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, вариабельность клинической картины и возможность быстрого прогрессирования заболевания, немедицинские показания к госпитализации [1]. В этой связи количественные значения шкал могут играть вспомогательную роль при выборе места лечения, но в каждом конкретном случае этот вопрос должен решаться врачом индивидуально. Стоит заметить, что у лиц молодого возраста возможности шкалы CRB-65 чрезвычайно ограничены.

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной 3., 23 года, поступил в стационар с диагнозом *внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого*. На момент поступления предъявлял жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, малопродуктивный кашель, общую слабость. Сознание ясное. Температура тела $37,8^\circ\text{C}$. Частота дыхания 24–26 уд/мин. ЧСС – 99 в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. SpO_2 92%. По результатам рентгенологического исследования определяется полисегментарная (S7-10, S3) инфильтрация в нижней и верхней долях правого легкого. С учетом имеющихся данных по шкале CRB-65 больной набирает 0 баллов (низкий риск летального исхода). В то же время у данного пациента определяется массивное поражение легочной ткани, по данным пульсоксиметрии – снижение сатурации (SaO_2) до 92%, что позволяет клинически расценивать его состояние как тяжелое и требует госпитализации и наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии.

Основная роль при выборе места лечения отведена показаниям к госпитализации [4]. 1. *Данные физического обследования*: частота дыхания $> 30/\text{мин}$; диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст.; систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений $> 125/\text{мин}$; температура $< 35,0^\circ\text{C}$ или $> 40,0^\circ\text{C}$; нарушение сознания. 2. *Лабораторные и рентгенологические данные*: количество лейкоцитов в периферической крови $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ или $> 25,0 \times 10^9/\text{л}$; $\text{SaO}_2 < 92\%$ (по данным пульсоксиметрии), $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст. и/или $\text{PaCO}_2 > 50$ 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 ($\text{pH} < 7,35$), коагулопатией. 3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

Рисунок 1. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП [4]

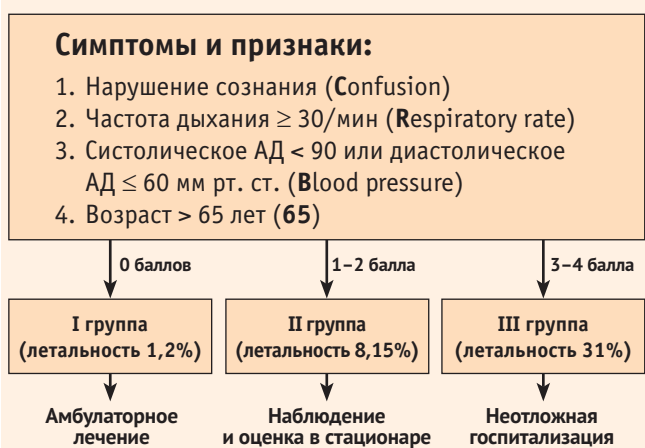


Таблица 1. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов [4]

Группа	Препараты выбора
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП \geq 2 дней	Амоксициллин внутрь или макролид внутрь **
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями * и/или принимавших за последние 3 мес. АМП \geq 2 дней	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь \pm макролид ** внутрь или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь

* ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела.
** Следует отдавать предпочтение макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин, спирамицин).

В ряде случаев может стоять вопрос о предпочтительности стационарного лечения ВП. К таким клиническим ситуациям относят: 1) возраст старше 60 лет; 2) 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); 3) неэффективность стартовой антибактериальной терапии; 4) желание больного и/или членов его семьи.

В данном контексте также стоит упомянуть и выдержки из приказа Минздрава России от 9 октября 1998 г. №300 «Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких», в котором утверждены также такие критерии к госпитализации больных с ВП, как возраст старше 70 лет и неэффективное амбулаторное лечение в течение 3 сут.

При выборе тактики антимикробной терапии пациентов с нетяжелой ВП, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, рубрифицируют на две группы (табл. 1). К первой группе относят пациентов без сопутствующих заболеваний и не принимавших за последние 3 мес. системные АМП \geq 2 дней. Вероятными возбудителями пневмонии в данном случае являются *S. pneumoniae*, *Mycoplasma* и *Chlamydophila pneumoniae*. У данной категории больных адекватный клинический эффект может быть получен при пероральном применении амоксициллина или макролидных антибиотиков (азитромицин, кларитромицин, джозамицин). Согласно результатам масштабного метаанализа (4 314 амбулаторных пациентов в возрасте > 18 лет) [17] статистически значимых преимуществ макролидов и фторхинолонов перед β -лактамами в лечении нетяжелой ВП не выявлено. Макролиды следует применять при непереносимости β -лактамов или при подозрении на «атипичную» этиологию заболевания.

Пациентов с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность,

заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела) и/или принимавших за последние 3 мес. АМП \geq 2 дней относят ко второй группе (табл. 1). В данном случае в этиологической структуре заболевания, помимо *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, возрастает роль таких возбудителей, как *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*. В этой связи препаратами выбора у такого рода больных являются ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) для перорального применения. У пациентов данной группы возможно проведение комбинированной терапии β -лактама + макролид в связи с предполагаемой атипичной этиологией пневмонии. Впрочем, стоит отметить, что на сегодняшний день не доказано, что такая стратегия улучшает исходы лечения. В качестве препаратов альтернативы рекомендуются «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

Стоит отметить, что наибольшие трудности возникают при лечении пациентов с факторами риска резистентных штаммов *S. pneumoniae*. К числу последних относятся: возраст больных старше 65 лет, системная антибиотикотерапия в последние 3 мес., терапия системными глюкокортикостероидами в последние 3 мес., сопутствующие заболевания (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, истощение), иммунодефицитные состояния. В этом случае применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) является наиболее целесообразным. У пациентов пожилого и старческого возраста, в т. ч. проживающих в домах престарелых, кроме антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, также возрастает роль β -лактамазопродуцирующих штаммов гемофильной палочки, *S. aureus* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*, коинфекции с «атипичными» микроорганизмами. Кроме того, у пожилых больных возрастает риск аспирации (риск анаэробной инфекции), особенно при наличии серьезной гериатрической патологии (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, последствия острого нарушения мозгового кровообращения). У такого рода пациентов с ВП рекомендована терапия с применением «защищенных» аминопенициллинов \pm макролид, «респираторных» фторхинолонов.

Необходимо помнить, что безусловным фактором риска развития антибиотикорезистентных *S. pneumoniae* к тому или иному классу препаратов (β -лактамы, макролиды или фторхинолоны) является ранее проводимое лечение антибиотиками этого класса или повторные курсы терапии [4, 6]. В этой связи важное значение приобретают анамнестические данные о проводимой ранее антибиотикотерапии и пересмотр настоящего лечения в пользу других классов антимикробных препаратов.

В целом ряде ситуаций на основании клинико-эпидемиологических данных, позволяющих с известной долей вероятности актуализировать перечень возбудителей пневмонии, возможно проводить целенаправленную антибиотикотерапию. Так, у больных, страдающих алкоголизмом, в развитии заболевания большое значение имеют грамотные

микроорганизмы (*K. pneumoniae*), что предполагает назначение амоксициллина/клавуланата. Развитие аспирационной пневмонии у пожилых на фоне дисфагии или дисмоторики ЖКТ также предполагает приоритетное назначение «защищенных» аминопенициллинов. Амоксициллин/клавуланат (Арлет®) в виде монотерапии или в комбинации с макролидом применяется для лечения пневмонии у лиц, проживающих в домах престарелых.

В амбулаторных условиях практически все пациенты должны получать пероральную антибиотикотерапию, т. к. препараты для парентерального применения в случае нетяжелой ВП не имеют доказанных преимуществ перед пероральными. Использование парентеральных форм оправдано лишь в единичных случаях, например при предполагаемой низкой комплаентности при приеме пероральных препаратов, отказе или невозможности своевременной госпитализации, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В таких ситуациях рекомендовано внутримышечное использование цефтриаксона как в режиме монотерапии, так и в сочетании с пероральным приемом азитромицина или кларитромицина.

Важной проблемой, характерной для амбулаторного ведения пациентов с ВП и обуславливающей значительное число случаев неэффективности терапии, является низкая комплаентность пациентов. В этой связи при амбулаторном лечении больных нетяжелой пневмонией принципиальным является применение антибиотиков с возможностью приема 1–2 раза в сутки.

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. На наш взгляд, в амбулаторной практике обязателен осмотр либо телефонный контакт с пациентом на следующий день либо 2-е сут. после начала терапии. Критериями эффективности лечения являются: снижение температуры тела, уменьшение симптомов интоксикации, одышки. Напротив, при сохранении высокой лихорадки и интоксикации, прогрессировании других симптомов пневмонии лечение следует признать неэффективным и пересмотреть тактику антибактериальной терапии, а также повторно оценить целесообразность госпитализации пациента. При неэффективности стартовой терапии β-лактамом к лечению необходимо добавить/заменить на макролидный антибиотик либо назначить «респираторные» фторхинолоны.

Антибактериальная терапия при нетяжелой ВП может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела (<37,5 °С) в течение 3–4 дней. При таком подходе средняя продолжительность терапии составляет 7–10 дней. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии составляет 14 дней.

В настоящее время существуют предпосылки к проведению коротких курсов антибиотикотерапии. В частности, в двух авторитетных метаанализах, включивших целый ряд клинических исследований с использованием коротких курсов азитромицина, «респираторных» фторхинолонов, не было выявлено различий в эффективности терапии ни у

Арлет®

Производство ОАО «Синтез» г. Курган

Арлет® – первый отечественный таблетированный амоксициллин/клавуланат



Дозировки и формы выпуска:

*Арлет 500 мг амоксициллина/125 мг
клавулановой кислоты №14 таб. n/o*

*Арлет 875 мг амоксициллина/125 мг
клавулановой кислоты №14 таб. n/o*

Это бед – один Арлет!

Эксклюзивный поставщик препарата *Арлет®* - ООО «ПОЛЛО» (3522) 46-26-13, 46-34-31 torg@pollo.ru

Арлет® (ОАО «Синтез») – комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием бета-лактамаз. Препарат

может назначаться и при инфекциях, резистентных к действию амоксициллина. Амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой активен в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), анаэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), анаэробных

грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы). Арлет® выпускается в таблетках, содержащих амоксициллин (в форме тригидрата) 250 мг и клавулановую кислоту (в форме калиевой соли) 125 мг, и в таблетках, содержащих 875 мг амоксициллина и 250 мг клавулановой кислоты. Применяется внутрь. Режим дозирования устанавливается индивидуально.



амбулаторных, ни у госпитализированных больных [18–19]. К числу антибиотиков, рекомендуемых для применения короткими курсами при нетяжелой ВП, относят азитромицин (рекомендуемая длительность терапии 5 дней); левофлоксацин 750 мг; моксифлоксацин или гемифлоксацин в течение 5 дней [20]. В то же время следует отметить, что короткие курсы могут быть недостаточно эффективными у пациентов пожилого возраста, с хроническими сопутствующими заболеваниями, при медленном клиническом ответе на лечение, а также в случаях ВП, вызванной такими возбудителями, как *S. aureus*, *P. aeruginosa*.

К критериям, определяющим достаточность антибактериальной терапии при ВП, относят: 1) температуру < 37,5 °С; 2) отсутствие интоксикации; 3) отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД менее 20 в минуту); 4) отсутствие гнойной мокроты; 5) количество лейкоцитов в крови < 10 × 10⁹/л, нейтрофилов < 80%, юных форм < 6%; 6) отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным

показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Рентгенологические проявления ВП разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии. В то же время при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак легкого, туберкулез, застойная сердечная недостаточность и др.

В случаях лихорадки выше 38 °С (риск повреждающего действия на нервную систему и повышение потребности в кислороде) применяются эпизодические дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) для достижения жаропонижающего и анальгетического эффекта. При наличии у больного кашля с отхождением мокроты обязательным является назначение мукоактивной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и соавт. Анализ практики лечения амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией: какие факторы определяют предпочтения врачей? *Российские медицинские вестни*, 2011, 11.
2. Карпов О.И. Внебольничная пневмония. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. Под ред. Герасимова В.Б., Хохлова А.Л., Карпова О.И. М.: Медицина, 2005: 212-251.
3. Зайцев А.А., Чуднова Е.В., Ключков О.И. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в военных лечебно-профилактических учреждениях. *Военно-медицинский журнал*, 2007, 8 (328): 29-35.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 82.
5. Зайцев А.А. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной практики антибактериальной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. *Русский медицинский журнал*, 2012, 26: 1317-1321.
6. Mandell L, Wunderink R, 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): 27-72.
7. Lim W, Baudouin S, George R et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – update 2009. *Thorax* 2009, 64.
8. Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis* 2005, 41(12): 1709-16.
9. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 15, 172(6): 655-6.
10. Mortensen E, Restrepo M, Anzueto A, Pugh J. Antibiotic therapy and 48-hour mortality for patients with pneumonia. *Am J Med*, 2006, 119 (10): 859-64.
11. Shorr A, Bodi M, Rodriguez A et al. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2006, 130(1): 93-100.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.