

# КОРОТКИЕ КУРСЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ

## ЛУЧШЕ МЕНЬШЕ, ДА ЛУЧШЕ

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, терапии и профилактике инфекций дыхательных путей, внебольничная пневмония (ВП) остается достаточно распространенным заболеванием [1–3], сохраняя статус ведущей инфекционной причины смерти современного человека и унося ежегодно больше жизней, чем туберкулез, менингит, СПИД и инфекционный эндокардит вместе взятые [4]. При этом, очевидно, наиболее действенным инструментом в достижении лучшего исхода ВП являются клинические рекомендации, декларирующие в т. ч. и подходы к рациональной эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) заболевания [5–8]. Однако вопрос об определении оптимальной продолжительности АБТ остается предметом оживленных дискуссий (табл. 1). Здесь важно отметить, что в большинстве случаев клинической стабильности больных ВП удается добиться уже в первые 3–5 дней эмпирической АБТ, и редко когда возникает необходимость в продолжительном назначении антибиотиков [12].

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, антибиотикотерапия, короткие курсы.

A.I. SINOPALNIKOV, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia

### SHORT ANTIBIOTIC COURSES IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ADULTS: LESS IS BETTER

Despite considerable progress that has been made in the diagnosis, treatment and prevention of respiratory tract infections, community-acquired pneumonia (CAP) remains a fairly common disease [1–3] that continues to have the status of the leading infectious cause of death in modern humans and claims more lives each year than tuberculosis, meningitis, AIDS and infective endocarditis taken all together [4]. In this case, it is evident that clinical guidelines stating, among other things, approaches to the rational empirical antibacterial therapy (ABT) of the disease are the most effective measures in achieving better outcomes of CAP [5–8]. However, the issue of determining the optimal duration of ABT remains a subject of lively discussions (Table. 1). It is important to note here that the clinical stability of patients with EP can be achieved in most cases during the first 3–5 days of empirical ABT, and it is a rare occasion when the need for long-term prescription of antibiotics arises [12].

**Keywords:** community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, short courses.

## ОБОСНОВАНИЕ КОРОТКИХ КУРСОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Накопленные к настоящему времени свидетельства сопоставимой терапевтической эффективности коротких и длительных («традиционных») курсов АБТ бактериальных инфекций, в т. ч. и ВП [13, 14], позволяют утверждать, что сокращение сроков приема антибиотика коррелирует с уменьшением риска нежелательных лекарственных реакций, снижением вероятности селекции лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей, повышением приверженности больного врачевным рекомендациям, делая лечение более экономичным [15–17]. Так, D. Guillemont и соавт. [18] показали, что длительный (5 дней и более) прием малых доз антибиотиков сопровождается 3,5–6-кратным повышением вероятности назофарингеального носительства пенициллиноустойчивых штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Приверженность пациентов врачевным рекомендациям резко уменьшается через 5 дней после начала лечения или наметившегося клинического улучшения [19, 20].

Обоснование коротких курсов АБТ должно аргументироваться соответствующими фармакодинамическими и

фармакокинетическими данными. Прежде всего, это способность антибиотиков, обладающих адекватной тканевой пенетрацией, создавать высокие концентрации в очаге инфекции в течение достаточно продолжительного времени. С позиции фармакодинамических свойств все антибиотики могут быть разделены на 3 группы: антибиотики, демонстрирующие зависимый от концентрации киллинг с продолжительным постантибиотическим эффектом (ключевой параметр эффективности – отношение максимальной концентрации к минимальной подавляющей концентрации ( $C_{max}/MПК$ )); антибиотики, демонстрирующие зависимый от концентрации и времени киллинг при умеренной продолжительности постантибиотического эффекта (ключевой параметр эффективности – отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК ( $AUC_{0-24}/MПК$ )); антибиотики, эффективность которых определяется временем, в течение которого формируемые ими концентрации превосходят МПК при отсутствии постантибиотического эффекта. Знание фармакодинамического профиля антибиотика позволяет выбрать оптимальный препарат, применяемую дозу, интервал между его последовательными приемами и длительность курса лечения [21, 22].

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ ОПЫТ КОРОТКИХ КУРСОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

На заре антибиотической эры продолжительность курсовой терапии менее 7–14 дней представлялась стандартной (общепринятой). Так, например, на страницах руководства «Textbook of Medicine» (ред. R.L. Cecil, W. McDermott), вышедшего в свет в 1948 г., мы находим следующие рекомендации по лечению пневмонии: пенициллин по 15 000–20 000 ЕД внутримышечно каждые 3 ч в течение 5–7 дней [23]. Два десятилетиями позже Т. Harrison и соавт. [24] рекомендовали применение пенициллина по 60 000–600 000 ЕД каждые 6 ч до достижения стойкой апиреksии в течение 2–3 дней. Сходной точки зрения придерживались и другие авторы [25].

Используя температуру тела пациента как своеобразный барометр, указывающий на достижение клинической стабильности/улучшения, врачи и исследователи в тот период полагали, что у большинства больных пневмонией вполне достаточной может оказаться 5-дневная АБТ. В этом плане показательны результаты проспективного многоцентрового когортного исследования с включением 686 госпитализированных пациентов, указывающие, что медиана времени достижения апиреksии составляет 2–3 дня [26]. Естественно предположить, что если по достижении стойкой нормализации температуры тела больной пневмонией продолжает принимать антибиотик еще в течение 3 дней, то общая продолжительность лечения составит 5–6 дней.

Одним из немногих исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности коротких курсов АБТ у больных ВП, проведенных до 2000 г., явилось исследование, включавшее 73 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет, наблюдавшихся в университетском госпи-

тале в Нигерии [27]. Во всех случаях диагноз пневмонии был документирован рентгенологически, а большинство больных получали монотерапию бензилпенициллином. Лечение продолжалась в течение 24 ч после достижения апиреksии ( $\leq 37,2$  °C). Возбудители пневмонии (преимущественно *S. pneumoniae*) были выделены в 42 случаях: в 38 – из мокроты и в 19 – из крови. Продолжительность АБТ по группе в целом составила 2,54 дня. В среднем через 4 дня больных выписывали из госпиталя, а проведенное в последующем контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки подтвердило полное разрешение пневмонической инфильтрации через 14–56 дней (в среднем через 25,6 дней).

## КОРОТКИЕ КУРСЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: ПОИСК ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

За последние 20 лет были опубликованы многочисленные оригинальные исследования (табл. 2) и систематические обзоры/метаанализы, свидетельствующие о сопоставимой клинической эффективности коротких и традиционных курсов АБТ. Причем если поначалу акцент делался в основном на больных с нетяжелой ВП, получавших лечение в амбулаторных условиях, то позднее речь шла уже и о госпитализируемых пациентах, в т. ч. и с тяжелым течением заболевания [12, 28, 29]. Учитывая тот факт, что эти исследования проводились с конкретными представителями различных классов антибиотиков, отличающимися по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, целесообразно обсуждать полученные результаты для каждого из них в отдельности.

**Таблица 1. Рекомендации по определению длительности АБТ больных ВП**

Рекомендации	Длительность АБТ	Степень/уровень доказательности
IDSA/ATS (2007) [9]	Больные ВП должны лечиться как минимум в течение 5 дней (Уровень I*) при условии стойкой апиреksии 48–72 ч и $\leq 1$ признака клинической нестабильности** (Уровень II*). Более продолжительная АБТ необходима в случаях, если назначенные антибиотики оказались неактивными в отношении выделенных возбудителей или течение ВП сопровождается такими внелегочными осложнениями, как менингит или эндокардит (Уровень III*)	Уровень I: высокий Уровень II: средний Уровень III: низкий
ERS/ESCMID (2011) [10]	Длительность АБТ у больных ВП, «ответивших» на лечение, в большинстве случаев не должна превышать 8 дней [C2]. Биомаркеры (ПКТ и др.) могут использоваться в качестве дополнительного индикатора прекращения приема антибиотиков	C2: недостаточная степень доказательности; отсутствие систематического обзора или метаанализа
BTS (2009) [11]	Амбулаторным больным ВП и большинству госпитализированных пациентов с нетяжелым и неосложненным течением заболевания рекомендуется 7-дневная АБТ. Больным с тяжелым течением ВП и неустановленной этиологией заболевания – 8–10-дневная терапия. В случаях предполагаемой или установленной этиологии ВП, вызванной <i>Staphylococcus aureus</i> или <i>Enterobacteriaceae</i> , соотносясь с особенностями клинического течения, терапия может быть продлена до 14–21 дня [C]	C: согласительное мнение экспертов

**Примечание.** IDSA/ATS – Infectious Diseases Society of America/American thoracic Society; ERS/ESCMID – European Respiratory Society/European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; BTS – British Thoracic Society.

\* Уровень I – доказательства, полученные при проведении хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований; уровень II – доказательства, полученные при проведении хорошо организованных контролируемых нерандомизированных исследований (включая когортные исследования, серии пациентов, исследования «случай – контроль»); уровень III – исследования реальной практики или экспертное мнение. – \*\* Признаки клинической нестабильности: а) температура тела  $> 37,8$  °C; б) частота сердечных сокращений  $> 100$ /мин; в) частота дыхания  $> 24$ /мин; г) систолическое АД  $< 90$  мм рт. ст.; д)  $\text{SaO}_2 < 90\%$ ; е) затрудненное глотание; е) нарушения сознания. ПКТ – прокальцитонин.

**Таблица 2. Клиническая эффективность коротких и традиционных курсов АБТ больных ВП**

Авторы, год	Режимы АБТ	Н больных	Клиническая эффективность
B O'Doherty, O Muller, 1998 [30]	Азитромицин 3 дня vs кларитромицин 10 дней	203	94% vs 95%
RE Siegel, et al., 1999 [31]	Цефуросксим* 7 дней vs цефуросксим* 10 дней	52	90,9% vs 87,5%
P Leophonte, et al., 2002 [32]	Цефтриаксон 5 дней vs цефтриаксон 10 дней	186	81,9% vs 82,6%
LM Dunbar, et al., 2003 [33]	Левифлоксацин** 5 дней vs левифлоксацин*** 10 дней	528	92,4% vs 91,1%
LM Dunbar, et al., 2004 [34]	Левифлоксацин** 5 дней vs левифлоксацин*** 10 дней	123	95,5% vs 96,5%
G Tellier, et al., 2004 [35]	Телитромицин 5 или 7 дней vs кларитромицин 10 дней	559	89,3% vs 88,8% vs 91,8%
MA Drehobl, et al., 2005 [36]	Азитромицин**** однократно vs кларитромицин 7 дней	499	92,6% vs 94,7%
R El Moussaoui, et al., 2006 [37]	Амоксициллин***** 3 дня vs Амоксициллин***** 8 дней	119	93% vs 93%
TM File, et al., 2007 [38]	Гемифлоксацин 5 дней vs Гемифлоксацин 7 дней	510	95% vs 92%

\* Цефуросксим, 750 мг в/в каждые 8 ч в течение 2 дней с переходом на цефуросксим ацетил, 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 5 и 8 дней соответственно. – \*\* Левифлоксацин, 750 мг внутрь каждые 24 ч. – \*\*\* Левифлоксацин, 500 мг внутрь каждые 24 ч. – \*\*\*\* Азитромицин, 2,0 однократно. – \*\*\*\*\* Амоксициллин, 1,0 в/в каждые 6 ч в течение 3 дней. – \*\*\*\*\* Амоксициллин, 1,0 в/в каждые 6 ч в течение 3 дней с переходом на амоксициллин, 750 мг внутрь каждые 8 ч в течение 5 дней.

## β-ЛАКТАМЫ

Весьма показательными оказались результаты исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности 3- и 8-дневного курсового применения амоксициллина у госпитализированных больных ВП (PSI ≤ 110 баллов<sup>1</sup>) с достигнутым в первые 72 ч клинической стабильностью [37].

Спустя 72 ч после начала внутривенного введения антибиотика больные со стойкой апирексией были рандомизированы на две группы: продолжавшие прием в течение следующих 5 сут амоксициллина внутрь или плацебо. Клиническая эффективность в обеих группах оказалась одинаковой и составила 93%. В группе больных, получавших короткий курс АБТ, большей оказалась пропорция курящих, а также больных с более тяжелым течением заболевания (более высоким индексом PSI). Наиболее частым возбудителем ВП в обеих группах оказался *S. pneumoniae*. Важно отметить, что в группе больных, у которых не удалось достигнуть клинического улучшения в первые 3 дня лечения, отмечались достоверно большая частота парапневмонического плеврального выпота (11% vs 2,4%), более продолжительный период пребывания в стационаре (11 сут. vs. 6 сут.), чаще выделялись культуры *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (20% vs 1,7%).

## МАКРОЛИДЫ

Реализации концепции коротких курсов АБТ больных ВП среди макролидов более всего соответствует азитромицин, обладающий уникальным фармакологическим профилем – длительным периодом тканевого полувыведения (>90 ч) и прекрасной легочной пенетрацией. Так,

при однократном приеме 500 мг азитромицина в легочной ткани создается и удерживается на протяжении более 4 дней концентрация антибиотика, существенно превышающая МПК в отношении актуальных респираторных патогенов [39].

В ходе многочисленных сравнительных исследований была показана сопоставимая клиническая эффективность 3- и 5-дневного приема азитромицина (500 мг/сут) у больных с «атипичной» пневмонией [40], 3-дневного приема азитромицина (500 мг/сут) и 10-дневного приема кларитромицина (250 мг 2 р/сут) у больных ВП [41, 42].

Своеобразным «венцом» коротких курсов АБТ больных ВП явилось однократное применение микросферической лекарственной формы азитромицина (2,0 г), характеризующейся более привлекательными фармакодинамическими параметрами – 2–3-кратным повышением  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  по сравнению с однократным приемом 500 мг антибиотика [43]. Данный терапевтический подход явился успешной реализацией концепции «front loading», предполагающей максимальное воздействие антибиотика на начальном этапе развития заболевания, когда микробная нагрузка оказывается наибольшей. Одновременно с этим достигался абсолютный комплаенс (приверженность пациента врачебным рекомендациям).

Однако, несмотря на подтвержденную в ряде сравнительных клинических исследований сопоставимую клиническую эффективность микросферической лекарственной формы азитромицина и антибиотиков сравнения в лечении больных ВП [36, 43], данный терапевтический подход не получил широкого распространения. Это объяснялось как трудно преодолеваемым пациентами и врачами психологическим барьером – лечение заболевания, справедливо воспринимаемого в большинстве случаев как серьезное, однократным приемом антибиотика при возможном сохранении отдельных симптомов заболевания в последующие дни, а также возросшей по сравнению со стандартным режимом дозирования ази-

<sup>1</sup> Pneumonia Severity Index (индекс тяжести пневмонии). Fine VJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA, 1996, 275: 134-141.

тромицина частотой нежелательных лекарственных реакций (диарея) [44].

## ФТОРХИНОЛОНЫ

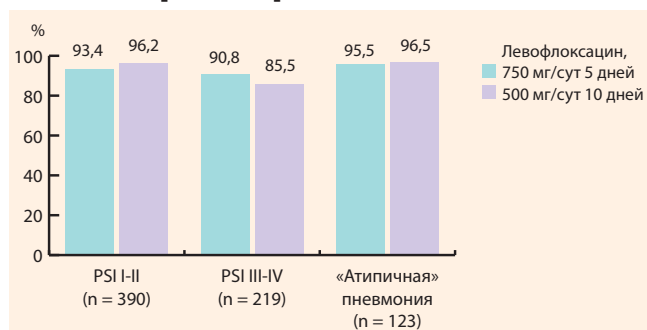
Как известно, фторхинолоны относятся к АМП с концентрация-зависимой бактерицидной активностью. Отсюда очевидно, что высокие дозы этого класса препаратов будут сопровождаться повышением таких предикторов быстрой бактериальной эрадикации, как  $AUC_{0-24}/MPK$  и  $(C_{max}/MPK)$ , препятствующей, в свою очередь, селекции лекарственно-устойчивых возбудителей [45, 46].

Вероятно, самым известным из проведенных до настоящего времени исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности АМП у больных ВП, является исследование L.M. Dunbar и соавт. [33], в ходе которого сравнивались два режима эмпирической терапии у 528 взрослых больных с нетяжелым-тяжелым течением заболевания (PSI I-IV классы риска): левофлоксацин 750 мг/сут в течение 5 дней vs. левофлоксацин 500 мг/сут в течение 10 дней. Бактериологическая и клиническая эффективность сравниваемых режимов терапии оказалась сопоставимой – 93,2% vs. 92,4% и 92,4% vs. 91,1% соответственно. При этом в случае высокодозной терапии левофлоксацином отмечалась большая частота нормализации температуры тела на 3-й день лечения (рис. 1).

Особого внимания заслуживает субанализ результатов исследования L.M. Dunbar и соавт., в ходе которого были продемонстрированы хорошая переносимость и сравнимая клиническая эффективность высокодозного и стандартного режимов дозирования левофлоксацина у больных ВП пожилого и старческого возраста ( $\geq 65$  лет) – 89 и 91,9% соответственно [48].

Фактически именно исследования по оценке эффективности и безопасности непродолжительного приема высоких доз левофлоксацина (750 мг/сут) в лечении больных ВП стали лучшей иллюстрацией девиза коротких курсов АБТ – «Hit hard and stop early» («Ударь сильнее и закончи быстрее») [49].

**Рисунок 1. Сравнительная эффективность (%) высокодозного (750 мг/сут) и стандартного (500 мг/сут) режимов дозирования левофлоксацина в лечении больных ВП [33, 34, 47]**



PSI: Pneumonia Severity Index (индекс тяжести пневмонии). Fine VJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA, 1996, 275: 134-141

Позднее в рамках двойного слепого рандомизированного исследования была показана сравнимая клиническая эффективность 5- и 7-дневной терапии гемифлоксацином в группе больных ВП (n = 510) – 95 и 92% соответственно [38]. Весьма важным явился тот факт, что короткий курс приема гемифлоксацина (320 мг/сут) характеризовался 100%-ной эрадикацией *S. pneumoniae*, включая и множественно устойчивые штаммы.

Своеобразным промежуточным итогом исследований по оценке сравнительной эффективности и безопасности коротких (3–5-дневных) и «стандартных» ( $\geq 7$ -дневных) курсов АБТ больных ВП в амбулаторных и стационарных условиях явился недавно опубликованный систематический обзор и метаанализ [50]. Авторами было показана сопоставимая клиническая эффективность (89,4% vs 90%) как в лечении амбулаторных (91,1% vs 92,4%), так и госпитализированных (79,3% vs 84,5%) больных при сравнении коротких и «стандартных» курсов соответственно. При этом показатели кумулятивной 30-дневной летальности оказались меньшими при проведении коротких курсов АБТ – 2,4% vs 5,2%; реже отмечались и нежелательные лекарственные реакции – 8,2% vs 11,2%.

## БИОМАРКЕРЫ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

В последнее время с целью определения оптимальной длительности АБТ внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, в т. ч. и ВП, наряду с учетом динамики соответствующих клинических симптомов заболевания, стали использоваться и биомаркеры (прежде всего прокальцитонин – ПКТ) [51]. При этом разработан своеобразный алгоритм, ориентируясь на который, врачу предлагается либо продолжить лечение, либо прекратить дальнейшее назначение антибиотиков (рис. 2).

В настоящее время стали доступны результаты целого ряда масштабных исследований, в ходе которых длительность АБТ, ориентированная на повторно определяемые концентрации ПКТ, сравнивалась с принятой в повседневной клинической практике продолжительностью лечения. Так, в частности, в исследовании ProHOSP, где в качестве критерия рекомендуемого назначения/продолжения приема антибиотиков принималась концентрация ПКТ  $\geq 0,25$  мкг/л, длительность ПКТ-ориентированной и «общепринятой» АБТ внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, в т. ч. и ВП, составила 5,9 и 7,4 сут. соответственно [53]. Сходные результаты были продемонстрированы и в ряде других рандомизированных клинических исследований [54–56].

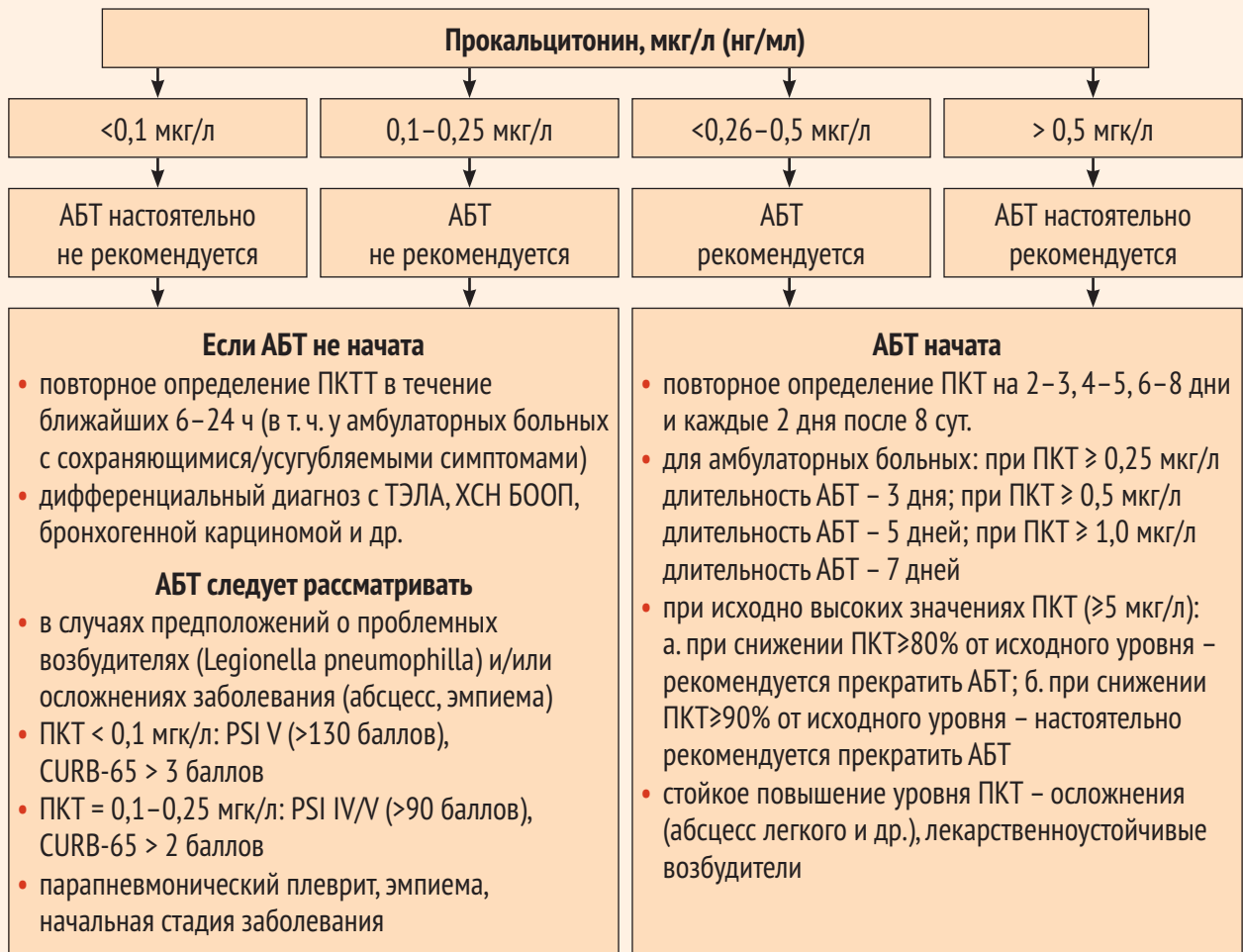
В позднее выполненном исследовании SAPS, включавшем больных с тяжелым/критическим течением инфекций (в т. ч. и респираторных), несмотря на меньшую длительность (7,5 и 9,3 дня соответственно), ПКТ-ориентированная АБТ характеризовалась меньшими показателями кумулятивной летальности на 28-й день (20 и 25% соответственно) и по прошествии 12 мес. (36 и 43% соответственно) в сравнении со стандартными терапевтическими подходами [57].

Однако, несмотря на установленные закономерности между актуальной концентрацией ПКТ, длительностью АБТ, результатами лечения и исходами ВП, следует принимать во внимание и известные ограничения практики применения биомаркеров. Так, если при пневмококковой ВП концентрации ПКТ оказываются закономерно высокими [58], этого зачастую не наблюдается у больных с «атипичной» пневмонией (в частности, микоплазменной) [59]. Помимо этого, предшествующая АБТ, парапневмонический плеврит, локализованная инфекция (эмпиема плевры), начальная стадия заболевания и т.д. могут приводить к снижению уровня ПКТ [60]. Напротив, неспецифическое повышение концентрации ПКТ при отсутствии бактериальной инфекции может иметь место в послеоперационном периоде, при остром нарушении мозгового кровообращения, грибковых инфекциях, малярии, у больных со злокачественными новообразованиями (например, при раке щитовидной железы, бронхогенной карциноме) [61–63].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Анализ результатов представленных выше клинических исследований свидетельствует о сопоставимой терапевтической эффективности коротких (3–5-дневных) и стандартных/традиционных ( $\geq 7$ -дневных) курсов АБТ больных ВП. При этом меньшая продолжительность лечения не только сопровождается более высокой комплаентностью, но и характеризуется меньшим числом нежелательных лекарственных реакций, снижением риска селекции и распространения лекарственно-устойчивых возбудителей, а также экономической привлекательностью. Эти обстоятельства находят отражение и в современных согласительных документах: так, в частности, по мнению голландских экспертов, длительность АБТ нетяжелой ВП следует ограничить 5 днями [64]. Впрочем, справедливости ради следует сказать, что существующие фармакодинамические различия между отдельными классами антибиотиков не позволяют признать данное

**Рисунок 2.** Алгоритм ПКТ-ориентированной АБТ больных ВП [52, с изм.]



АБТ – антибактериальная терапия; ПКТ – прокальцитонин; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БООП – бронхоилит облитерирующий/организующаяся пневмония; PSI: PSI: Pneumonia Severity Index (индекс тяжести пневмонии). Fine VJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA, 1996, 275: 134-141; CURB-65: Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, aged > 65 (нарушения сознания, остаточный азот мочевины, частота дыхания, артериальное давление, возраст старше 65 лет) [11]

заклучение универсальным [65, 66]. Очевидно, что более продолжительная АБТ потребует в случаях неэффективности стартового назначения антибиотиков. Короткие курсы АМТ не могут быть рекомендованы также при стафилококковой пневмонии, осложненной вторичной бактериемией (риск развития эндокардита), у

больных с внелегочными «отсевами» (менингит), при *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции и ряде других, столь же редко встречающихся возбудителях ВП. 

*Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*, 2015, 386: 1097-1108.
- Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009, 30: 127-135.
- Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*, 2013, 68: 1057-1065.
- Hoyert DL, Xu J. Death: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*, 2012, 61: 1-51.
- Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*, 2014, 370: 543-551.
- Han X, Zhou F, Li H, et al. Effects of age, comorbidity and adherence to current antimicrobial guidelines on mortality in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*, 2018, 18: 192.
- Huijts SM, van Werkhoven CH, Boersma WG, et al. Guideline adherence for empirical treatment of pneumonia and patient outcome. Treating pneumonia in the Netherlands. *Neth J Med*, 2013, 71: 502-507.
- Dambrava PG, Torres A, Valles X, et al. Adherence guidelines empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*, 2008, 32: 892-901.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2): S27-S72.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17: 1-24.
- Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*, 2009, 64: 1-55.
- Navarta AC, Peyrani P, Wiemken TL, et al. Short duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *ULJRI*, 2017, 1: 21-26.
- Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy*, 2018, 38: 674-687.
- Tansarli GS, Mylonakis EE. Efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults: A systematic

review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. doi: 10.1128/ AAC.00635-18.

- Bronzawear SLAM, Cars O, Udo Buchholz SM, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8: 278-282.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 2005, 365: 579-587.
- Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67: 2570-2575.
- Guillemont D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*, 1998, 279: 365-370.
- File TM Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 159-164.
- Scalera NM, File TM Jr. How long should we treat community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*, 2007, 20: 177-181.
- Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a clinical review. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 19: 261-268.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 1998, 26: 1-10.
- Cecil RL, McDermott W, editors. Textbook of medicine. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1948.
- Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM, et al., editors. Principles of internal medicine. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill, 1967.
- Witt RL, Hamburger M. The nature and treatment of pneumococcal pneumonia. *Med Clin North Am*, 1963, 47: 1257-1270.
- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA*, 1998, 279: 1452-1457.
- Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol*, 1979, 73: 235-240.
- Uranga A, Espana PP, Bilbao A, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 1257-1265.
- Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A

Dr.Reddy's 



**ТОЧНО.  
МЕТКО.  
ПРЯМО  
В ЦЕЛЬ!**



левофлоксацин  
**ЛЕВОЛЕТ® Р**

При возникновении вопросов обращаться: ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1, тел.: +7 (495) 783-29-01

Реклама. Рег. удостоверение ЛП-003325

- Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Med*, 2018, 13: 336-342.
30. O'Doherty B, Muller O and azithromycin study group. Randomized, multicenter study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17: 828-833.
  31. Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther*, 1999, 6: 217-222.
  32. Leophonte P, Choutet P, Gaillat J, et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. *Med Mal Infect*, 2002, 32: 369-381.
  33. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 752-760.
  34. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 555-563.
  35. Tellier G, Chang JR, Asche CV, et al. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 739-747.
  36. Drehobl MA, De Salvo MC, Lewi DE, Breen JD. Single-dose azithromycin microspheres vs. clarithromycin extended release for the treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest*, 2005, 128: 2230-2237.
  37. El Moussaoui R, de Borgie CAJM, van Den Broek P. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate -severe community-acquired pneumonia: randomized, double blind study. *BMI*, 2006, 332: 1355.
  38. File TM Jr, Mandell LA, Tillotson G, et al. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicenter, double-blind study. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60: 112-120.
  39. Baldwin DR, Wise R, Andrews JM, et al. Azithromycin-concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur Resp J*, 1990, 3: 886-890.
  40. Socan M. Treatment of atypical pneumonia with azithromycin: comparison of a 5-day and 3-day course. *J Chemother*, 1998, 10: 64-68.
  41. O'Doherty B, Muller O, and azithromycin study group. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17: 828-833.
  42. Sopena N, Martinez-Vazquez C, Rodrigues-Suarez JR, et al. Comparative study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *J Chemother*, 2004, 16: 102-103.
  43. D'Ignazio J, Camere MA, Lewis DE, et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 4035-4041.
  44. Okayasu S, Matsuura K, Kondoh Y, et al. A survey on diarrhea and convenience of intake associated with a single-dose extended release formulation of azithromycin. *Pharmazie*, 2011, 66: 226-229.
  45. File TM Jr. A new dosing paradigm: high-dose, short-course fluoroquinolone therapy for community-acquired pneumonia. *Clinical Cornerstone*, 2003, Suppl 3: 21-28.
  46. Zelenitsky SA, Ariano RE, Iacovides H, et al. AUC<sub>0-24</sub>/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *O Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 905-911.
  47. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med*, 2006, 100: 2129-2136.
  48. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther*, 2005, 27: 1251-1259.
  49. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high doses amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA*, 2001, 286: 49-56.
  50. Tansarli GS, Mylonakis EE. Efficacy of short-course antibiotic treatment for community-acquired pneumonia in adults: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. doi: 10.1128/AAC.00635-18.
  51. Kaziani K, Sotiriou A, Dimopoulos G. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30: 221-225.
  52. Albrich WS, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life". An international, multicenter poststudy survey (proreal). *Arch Intern Med*, 2012, 172: 715-722.
  53. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled study. *JAMA*, 2009, 302: 1059-1066.
  54. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174: 84-93.
  55. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 302: 1059-1066.
  56. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 2004, 363: 600-607.
  57. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin in guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 819-827.
  58. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort trial. *Chest*, 2010, 138: 121-129.
  59. Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: Results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res*, 2009, 10: 65.
  60. Kruger S, Ewig S, Kunde J, et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia-Influence of antimicrobial pre-treatment results from the German competence network CAPNETZ. *Clin Chim Acta*, 2010, 411: 1929-1934.
  61. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 2006, 34: 1996-2003.
  62. Hunziker S, Hugle T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92: 138-148.
  63. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: A systematic review of the literature. *Crit Care*, 2006, 10: R145.
  64. Wiersinga W, Bonten MJ, Boersma WG, et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Neth J Med*, 2018, 76: 4-13.
  65. Nair GB, Niederman MS. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. *Med Clin N Amer*, 2011, 95: 1143-1161.
  66. Montassier E, Goffinet N, Potel G, Batard E. How to reduce antibiotic consumption for community-acquired pneumonia? *Med Malad Infect*, 2013, 43: 52-59.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Синопальников Александр Игоревич** – д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва