

УДК 616.24-002-085.28

Короткие курсы антимикробной химиотерапии: новая парадигма лечения больных внебольничной пневмонией?

А.И. Синопальников

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

В последнее время все более оживленной становится дискуссия о возможностях коротких курсов лечения различных инфекций, в том числе и инфекций дыхательных путей. Привлекательность подобного терапевтического подхода очевидна: короткая антимикробная терапия (АМТ) не только сопровождается более высокой комплаентностью, но и характеризуется меньшим числом нежелательных лекарственных реакций, снижением риска селекции и распространения лекарственноустойчивых возбудителей, а также экономической привлекатель-

ностью. Основным вопросом при обсуждении стратегии коротких курсов АМТ является следующий: **не сопровождается ли сокращение продолжительности лечения (по сравнению с традиционной) снижением конечной терапевтической эффективности?** Поиску ответа на него, применительно к ведению больных внебольничной пневмонией, и посвящена настоящая статья.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия, короткие курсы.

Short Courses of Antimicrobial Therapy: a New Treatment Paradigm for Community-Acquired Pneumonia?

A.I. Sinopalnikov

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia

Over the last years, short treatment courses for different infections, including respiratory tract infections, are increasingly more discussed. This therapeutic approach has some clear benefits: improved compliance, less frequent adverse drug reactions, decreased risk of selection and distribution of drug-resistant pathogens, and cost-effectiveness. The main question in discussing short courses of antimicrobial therapy is the following: Is short-

ened duration of treatment (compared to conventional) associated with decreased treatment efficacy? This paper is intended to find answer to the question with regard to the management of patients with community-acquired pneumonia.

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, short courses.

Контактный адрес:
Александр Игоревич Синопальников
Эл. почта: aisyn@list.ru

Введение

Антимикробная терапия (АМТ) большинства инфекционных заболеваний продолжает оставаться эмпирической. В этой связи для достижения оптимального клинического исхода наиболее важным становятся учет природы инфекции и прогнозирование ее этиологии. Очевидно при этом, что конечный результат лечения во многом зависит также от правильно выбранной дозы антибиотика и оптимальной продолжительности его введения, надежно гарантирующих достижение микробной эрадикации. Однако, несмотря на более чем 70-летнюю историю АМТ, лишь в отношении малого числа инфекционных заболеваний имеется серьезная доказательная база, аргументирующая соответствующую продолжительность применения антибиотиков.

Между тем в последнее время все более оживленной становится дискуссия о возможностях коротких курсов лечения различных инфекций, в том числе и инфекций дыхательных путей. Привлекательность подобного терапевтического подхода очевидна. Хорошо известно, что приверженность пациента врачебным рекомендациям (комплаенс) заметно снижается по мере увеличения продолжительности лечения (данный тезис актуален, прежде всего, для амбулаторных пациентов). По мере улучшения самочувствия больные нередко самостоятельно прерывают лечение. Одним из известных и давно зарекомендовавших себя путей повышения комплаенса является менее частое назначение лекарственных средств (например, 1 или 2 раза вместо 4-кратного применения в сутки). Столь же эффективным в этом направлении оказывается и сокращение длительности приема препаратов, что одновременно минимизирует вероятность развития нежелательных явлений и делает терапию более экономически привлекательной.

Вероятно, основным вопросом при обсуждении стратегии коротких курсов АМТ, является следующий: не сопровождается ли сокращение продолжительности лечения (по сравнению с традиционной) снижением конечной терапевтической эффективности? Поиску ответа на него – применительно к ведению больных *внебольничной пневмонией* (ВП) – и посвящена настоящая статья.

Бактериологическая эффективность

Основное «предназначение» антибиотиков состоит в скорейшем достижении микробной эрадикации. Однако при проведении клинических исследований лишь в отдельных случаях (инфекции мочевых путей, стрептококковый фарингит,

инфекции, передаваемые половым путем) удается надежно доказать бактериологическое выздоровление при повторном сборе исследуемых образцов. В повседневной клинической практике в отношении абсолютного большинства внебольничных инфекций доказательств эрадикации возбудителя получить не удастся. Вместо этого мы чаще говорим о предполагаемой эрадикации, основываясь на констатации клинического улучшения/выздоровления. Данный подход имеет под собой известное основание. Так, в частности, при пневмококковой пневмонии обратное развитие симптомов заболевания и стойкая апирексия, достигаемые в первые трое суток лечения, коррелируют со снижением микробной нагрузки или даже с эрадикацией возбудителя [1].

При ряде инфекционных заболеваний бактериальная эрадикация достигается достаточно быстро. Например, при инфекциях мочевых путей уже спустя 10 ч после однократного введения антибиотика наблюдается значимое падение выраженности бактериурии с 10^5 *колониеобразующих единиц* (КОЕ)/мл до 10^3 КОЕ/мл [2], а спустя 2–3 дня отмечается эрадикация возбудителя [3]. При неосложненной гонорее эрадикация *Neisseria gonorrhoeae* достигается в ближайшие 48 ч от введения антибиотика [4]. При бактериальном менингите по прошествии 2 дней с начала клинически эффективной терапии спинномозговая жидкость становится стерильной [5].

В противоположность этому, при остром среднем отите для достижения эрадикации возбудителя требуется более продолжительный временной промежуток, зависящий от возраста больного ребенка [6].

Эти примеры наглядно свидетельствуют, что скорость бактериологического выздоровления зависит от локализации инфекции, вида возбудителя, его чувствительности к назначаемому антибиотику, а также от факторов противоинфекционной защиты больного.

Несмотря на ограниченное число свидетельств связи между клиническим и бактериологическим выздоровлением, на примере внебольничных инфекций нижних дыхательных путей (бактериальное обострение хронического бронхита), тем не менее, удается доказать положительную линейную корреляцию между бактериологической неэффективностью проводимого лечения и терапевтической неудачей [7].

Инфекционные заболевания, требующие длительной АМТ

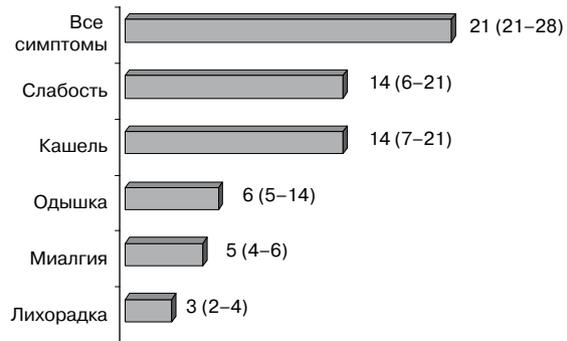
Для понимания роли и места стратегии коротких курсов АМТ весьма важным является определе-

ние круга инфекционных заболеваний, требующих очень длительного лечения. Классическими примерами последних являются туберкулез и бруцеллез, для эффективного излечения от которых требуются многие месяцы. Одним из возможных объяснений этого обстоятельства является тот факт, что такие внутриклеточные возбудители, как *Mycobacterium* spp. и *Brucella* spp., локализуются в фаголизосомах, имеющих кислую среду, что, в свою очередь, обуславливает снижение активности большинства антибиотиков и соответственно значительное удлинение сроков лечения для достижения надежной эрадикации патогена [8, 9].

Короткие курсы АМТ неприемлемы также и при инфекционном эндокардите, что объясняется, в частности, высокой концентрацией микробов в вегетациях и плохой проницаемостью последних для антибиотиков [10]. Вегетации также не способны экспрессировать соответствующие антитела, а значит, иммунная система пациента не может усилить антимикробный эффект антибиотиков, направленный на эрадикацию возбудителя. В силу указанных обстоятельств короткие курсы АМТ не могут быть применены и у больных с серьезными нарушениями иммунитета.

Короткие курсы АМТ больных ВП

Длительность АМТ больных ВП в повседневной клинической практике обычно составляет 7–14 дней; при этом авторы международных и национальных рекомендаций признают, что серьезная доказательная база, которая бы надежно аргументировала достаточную продолжительность применения антибиотиков, отсутствует [11–16]. На страницах ранее опубликованных документов предпринимались попытки регламентировать продолжительность антибактериальной терапии при ВП: в частности, эксперты *Американского общества инфекционных болезней (IDSA)* рекомендовали прекращение приема антимикробного препарата при пневмококковой пневмонии по достижении 72-часовой апирексии, а лечение «атипичной» пневмонии ограничивать двумя неделями [15]. Несколько отличным представляется взгляд экспертов *Американского торакального общества (ATS)*: достаточной по продолжительности признается 7–10-дневная терапия для пневмококковой пневмонии и 10–14-дневная – при «атипичной» [16]. В последнее время, однако, акцент смещается в направлении поиска объективных критериев отмены антибактериальной терапии ВП, к числу которых относятся «...стойкая нормализация температуры тела ($\leq 37,5$ °C) на протяжении 48–72 ч при положительной динамике других симптомов и отсутствии признаков клинической



Сроки разрешения симптомов внебольничной пневмонии, дни [17]

нестабильности: а) частота сердечных сокращений ≤ 100 /мин; б) частота дыхания ≤ 24 /мин; в) систолическое АД ≥ 90 мм рт.ст.; г) сатурация $O_2 \geq 92\%$ при дыхании комнатным воздухом» [11]. При этом наиболее чувствительным из клинических критериев эффективности и «достаточности» АМТ, оперативно реагирующих на проводимое лечение, остается нормализация температуры тела (рисунок).

В последнее время с целью определения оптимальной длительности АМТ 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* – PCT). При этом разработан своеобразный алгоритм, ориентируясь на который, врачу предлагается либо продолжить лечение, либо прекратить дальнейшее назначение антибиотиков [18]:

- PCT $< 0,1$ мкг/л → АМТ безусловно не показана;
- PCT = $0,1–0,25$ мкг/л → АМТ не показана;
- PCT = $0,25–0,5$ мкг/л → АМТ показана;
- PCT $> 0,5$ мкг/л → АМТ безусловно показана.

Используя подобный подход, ряд авторов продемонстрировали возможность существенного снижения длительности АМТ больных ВП без ущерба для конечной эффективности лечения (табл. 1).

Обоснование коротких курсов АМТ

Целями АМТ являются эрадикация возбудителя, разрешение клинических симптомов заболевания и предотвращение развития лекарственной устойчивости. При этом представляются очевидными преимущества коротких курсов АМТ вообще и при ВП в частности. Теоретически короткие курсы лечения ВП (менее 7 дней) могут сопровождаться предотвращением селекции резистентных микроорганизмов и повышением комплаенса пациентов [23]. Данное предположение представляется вполне обоснованным. Так, D. Guillemont и соавт. [24]

Таблица 1. Сравнительная продолжительность и эффективность РСТ-ориентированной и традиционной АМТ у больных ВП

Авторы	Число больных	Продолжительность АМТ: РСТ-ориентированная vs. традиционная	Клиническая эффективность АМТ: РСТ-ориентированная vs. традиционная
P. Schuetz, et al. [19]	925	7,2 сут vs. 10,7 сут ($p < 0,001$)	90% vs. 92% ($p = 0,43$)
M. Christ-Crain, et al. [20]	87	10,9 сут vs. 12,8 сут ($p = 0,03$)	81,9% vs. 82,6% ($p = 0,56$)
M. Christ-Crain, et al. [18]	302	5,8 сут vs. 12,9 сут ($p < 0,001$)	84% vs. 82% ($p = 0,65$)
W. Long, et al. [21]	156	5 сут vs. 7 сут ($p < 0,001$)	Отсутствие различий
K.B. Kristoffersen, et al. [22]	97	5,1 сут vs. 6,8 сут ($p = 0,007$)	Не изучалась

показали, что длительный прием (>5 дней) малых доз антибиотиков сопровождается 3,5–6-кратным повышением вероятности назофарингеального носительства пенициллиноустойчивых *Streptococcus pneumoniae*. Приверженность пациентов врачебным рекомендациям резко снижается спустя 5 дней после начала лечения или наметившегося клинического улучшения [25, 26].

Обоснование коротких курсов АМТ должно аргументироваться соответствующими фармакодинамическими и фармакокинетическими данными. Прежде всего, это способность АМП, обладающих адекватной тканевой пенетрацией, создавать высокие концентрации в очаге инфекции в течение достаточно продолжительного времени. При этом вполне ожидаемо, что применение в рамках короткого курса лечения адекватного антибиотика может сопровождаться высокой клинической и микробиологической эффективностью.

С позиции фармакодинамических свойств все антибиотики могут быть разделены на три группы: а) АМП, демонстрирующие концентрация-зависимый киллинг возбудителя с продолжительным постантибиотическим эффектом (ключевой параметр эффективности – отношение максимальной концентрации в крови (очаге инфекции) к минимальной подавляющей концентрации ($C_{max}/MПК$); б) АМП, демонстрирующие концентрация/время-зависимый киллинг при умеренной продолжительности постантибиотического эффекта (отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК, т. е. $ПФК_{0-24}/MПК$); в) АМП, эффективность которых определяется временем, в течение которого формируемые ими концентрации превосходят МПК при отсутствии постантибиотического эффекта. Знание фармакодинамического профиля АМП позволяет выбрать оптимальный антибиотик, применяемую дозу, интервал между приемами препарата и длительность курсового приема [27, 28].

Предшествующий опыт коротких курсов АМТ больных пневмонией

На заре антибиотической эры продолжительность курсовой терапии менее 7–14 дней представлялась стандартной (общепринятой). Так, например, на страницах Textbook of Medicine (под 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 [29]. Два десятилетия позже T.R. Harrison и соавт. рекомендовали применение пенициллина по 60 000–600 000 ЕД каждые 6 ч до достижения стойкой апиреksии в течение 2–3 дней [30]. Сходной точки зрения придерживались и другие авторы [31].

Используя температуру тела больного как своеобразный барометр, указывающий на достижение клинической стабильности или улучшение, врачи и исследователи в тот период полагали, что для большинства больных пневмонией вполне достаточной может оказаться 5-дневная АМТ. В этом плане показательны результаты проспективного многоцентрового когортного исследования с включением 686 госпитализированных пациентов, указывающие, что медиана времени достижения апиреksии составляет 2–3 дня [32]. Отсюда естественно предположить, что если по достижении стойкой нормализации температуры тела больной пневмонией продолжает принимать антибиотик еще в течение 3 дней, то общая продолжительность АМТ составит 5–6 дней.

Одним из немногих исследований по оценке эффективности и безопасности коротких курсов АМТ у больных пневмонией, проведенных до 2000 г., явилось исследование, включавшее 73 пациента в возрасте от 12 до 60 лет, наблюдавшихся в университетском госпитале в Нигерии [33]. Во всех случаях диагноз пневмонии был документирован рентгенологически, а большинство больных получали монотерапию бензилпенициллином. АМТ продолжалась в течение 24 ч после достиже-

ния апирекции ($\leq 37,2^\circ\text{C}$). Возбудители пневмонии (преимущественно *S. pneumoniae*) были выделены в 42 случаях: в 38 случаях – из мокроты и в 19 случаях – из крови. Продолжительность АМТ по группе в целом составила 2,54 дня. В среднем через 4 дня больные выписывались 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 дня).

Короткие курсы АМТ больных ВП: поиск доказательств продолжается

За последние 10 лет были опубликованы многочисленные оригинальные исследования и метаанализы, обосновывающие короткие курсы АМТ больных ВП. Учитывая тот факт, что эти исследования проводились с конкретными представителями отдельных классов АМП, различающихся между собой по фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам, целесообразно обсудить полученные результаты для каждого класса препаратов в отдельности.

Бета-лактамы. Весьма интересными оказались результаты исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности 3- и 8-дневного курсового применения амоксициллина у госпитализированных больных ВП (PSI ≤ 110 баллов*) с достигнутым в первые 72 ч существенным улучшением [34]. Спустя 72 ч после начала внутривенного введения антибиотика больные со стойкой апирексией и клиническим улучшением были рандомизированы на две группы: одна группа – продолжавшие прием в течение следующих 5 суток амоксициллина внутрь и вторая группа – получавшие плацебо. Клиническая эффективность в обеих группах оказалась одинаковой и составила 93%. В группе больных, получавших короткий курс АМТ, 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 очевидного 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%).

Несколько ранее эффективность коротких курсов терапии бета-лактамами была подтверждена и у детей с инфекциями верхних дыхательных путей (тонзиллофарингит, острый средний отит, риносинусит) [35, 36].

Наиболее масштабными оказались исследования MASCOT (Пакистан) и ISCAP (Индия), в ходе которых была продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность 3- и 5-дневного режимов приема амоксициллина более чем у 4000 больных ВП [37, 38]. При этом авторами обоих исследований подчеркивалось, что низкая комплаентность закономерно коррелировала с более низкой клинической эффективностью лечения, что было характерно, прежде всего, для больных, получавших 5-дневную терапию.

Наглядной иллюстрацией эффективности концепции «Ударь сильнее и закончи быстрее» («Hit hard and stop early») явилось исследование, проведенное в Доминиканской Республике S.J. Scharg и соавт. [39]. Авторами было показано, что высокодозная терапия амоксициллином (90 мг/кг в сутки) в течение 5 дней по сравнению со стандартным режимом дозирования амоксициллина (40 мг/кг в сутки в течение 10 дней) характеризуется более высокой комплаентностью ($p=0,02$) и меньшей частотой назофарингеального носительства пенициллиноустойчивых *S. pneumoniae* ($p=0,03$).

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 ПФК₀₋₂₄/МПК и C_{\max} /МПК, препятствующей, в свою очередь, селекции лекарственноустойчивых возбудителей [40, 41].

Вероятно, самым известным из проведенных до настоящего времени исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности АМТ у больных ВП, является исследование L.M. Dunbar и соавт. [42], в ходе которого сравнивались два режима эмпирической терапии у 528 взрослых больных с нетяжелым–тяжелым течением заболевания (PSI I–IV классы риска): левофлоксацин по 750 мг/сут в течение 5 дней vs. левофлоксацин по 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

* 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; 275:134-41.

Таблица 2. Клиническая эффективность коротких и традиционных курсов АМТ у больных ВП

Авторы	Режимы АМТ	Число больных	Клиническая эффективность
El Moussaoui, et al. [34]	Амоксициллин, 3 дня vs. амоксициллин, 8 дней	121	93% vs. 93%
P. Leophonte, et al. [51]	Цефтриаксон, 5 дней vs. цефтриаксон, 10 дней	186	81,9% vs. 82,6%
L.M. Dunbar, et al. [42]	Левифлоксацин, 5 дней vs. левифлоксацин, 10 дней	528	92,4% vs. 91,1%
L.M. Dunbar, et al. [52]	Левифлоксацин, 5 дней vs. левифлоксацин, 10 дней	123	95,5% vs. 96,5%
G. Tellier, et al. [53]	Телитромицин, 5 или 7 дней vs. кларитромицин, 10 дней	559	89,3% (5 дней) vs. 88,8% (7 дней) vs. 91,8% (10 дней)
M.A. Drehobl, et al [50]	Азитромицин однократно* vs. кларитромицин, 7 дней	499	92,6% vs. 94,7%
O'Doherty & Muller [48]	Азитромицин, 3 дня vs. кларитромицин, 10 дней	203	94% vs. 95%
Jr.T.M. File, et al. [44]	Гемифлоксацин, 5 дней vs. гемифлоксацин, 7 дней	469	95% vs. 92%

Примечание. * Микросферическая форма азитромицина, 2,0 г однократно.

отмечалась большая частота случаев нормализации температуры тела на 3-й день лечения.

Особого внимания заслуживает субанализ результатов исследования A.F. Shorr и соавт., в ходе которого были продемонстрированы хорошая переносимость и сравнимая клиническая эффективность высокодозного и стандартного режимов дозирования левифлоксацина у больных ВП пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет) – 89 и 91,9% соответственно [43].

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 [44]. Весьма важным явился тот факт, что короткий курс приема гемифлоксацина (320 мг/сут) характеризовался 100% эрадикацией *S. pneumoniae*, включая и множественноустойчивые штаммы.

Макролиды. Реализации концепции коротких курсов АМТ больных ВП среди макролидов более всего соответствует азитромицин, обладающий уникальным фармакокинетическим профилем – длительным периодом полувыведения (~60 ч) и прекрасной легочной пенетрацией [45]. 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 [46].

В ходе многочисленных сравнительных исследований была показана сопоставимая клиническая эффективность 3- и 5-дневного приема азитро-

мицина (500 мг/сут) у больных с «атипичной» пневмонией [47], а также 3-дневного приема азитромицина (500 мг/сут) и 10-дневного приема кларитромицина (по 250 мг 2 раза в сутки) у больных ВП [48, 49].

«Апогеем» коротких курсов АМТ больных ВП явилось однократное применение 2,0 г азитромицина в новой микросферической лекарственной форме, характеризующейся более оптимальными фармакодинамическими параметрами – 2–3-кратным повышением C_{max} и ПФК₀₋₂₄ по сравнению с однократным приемом 500 мг антибиотика [45]. 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 достигается абсолютная комплаентность (приверженность пациента врачебным рекомендациям). Так, в ходе масштабного исследования с участием 423 больных с нетяжелым течением ВП было показано, что однократный прием 2,0 г азитромицина (в микросферической форме) сравним по клинической эффективности с 7-дневным приемом левифлоксацина (500 мг/сут) – 89,7% vs. 93,7% соответственно [45]. Авторы указывали на большую частоту непродолжительной диареи (<48 ч) при приеме новой лекарственной формы азитромицина (12,3% vs. 4,7%; $p=0,0063$), однако при этом ни в одном случае не удалось выделить культуру *Clostridium difficile*. Сопоставимая клиническая эффективность была продемонстрирована при однократном

приеме микросферической формы азитромицина и 7-дневного приема лекарственной формы кларитромицина с медленным высвобождением (1,0 г/сут) – 92,6% vs. 94,7% соответственно [50].

Результаты наиболее значимых сравнительных исследований, свидетельствующие о сопоставимой клинической эффективности коротких и стандартных курсов АМТ у больных ВП, представлены в табл. 2.

Метаанализы

Учитывая все возрастающее число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности коротких курсов АМТ у больных ВП, становится очевидной необходимость объединения их результатов в рамках метаанализов и систематических обзоров. Так, в рамках метаанализа, проведенного J.Z. Li и соавт. [54] и включавшего 15 рандомизированных контролируемых исследований ($n=2796$), была показана сопоставимая клиническая и бактериологическая эффективность коротких (≤ 7 дней) и стандартных (> 7 дней) курсов АМТ у больных ВП. Сходными оказались и результаты еще одного метаанализа 13 исследований, свидетельствовавшие об отсутствии различий в клинической эффективности и летальности коротких (3–5 дней) и «длительных» (10–14 дней) курсов применения антибиотиков больными ВП [55].

Еще один метаанализ, объединявший 5 рандомизированных клинических исследований у взрослых больных ВП, не требовавших госпитализации в ОРИТ (PSI I–IV классы), продемонстрировал сравнимую клиническую эффективность при назначении амоксициллина, цефуроксима, цефтриаксона, телитромицина и гемифлоксацина в течение 3–7 и 7–10 дней соответственно [56].

Литература

1. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-38.
2. Sobel J.D., Kaye D. Urinary tract infections. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol. 1, 4th edn (Mandell GI, Bennett JE, Dolin R, eds). New York: Churchill Livingstone, 1995; p. 662-90.
3. Boerema J.B., Willems F.T. Fosfomicin trometanol in single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infection in general practice. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2):S80-S88.
4. Haizlip J., Isbey S.F., Hamilton H.A., et al. Time required for elimination of *Neisseria gonorrhoeae* from the urogenital tract in men with symptomatic urethritis: comparison of oral and intramuscular single-dose therapy. *Sex Transm Dis* 1995; 22:145-8.
5. De Montalembert M. Bacterial meningitis in children: how many lumbar punctures? *Pediatric* 1993; 48:17-9.
6. Carlin S.A., Marchant C.D., Shurin P.A., et al. Host factors and early therapeutic response in acute otitis media. *J Pediatr* 1991; 118: 178-83.
7. Pechère J-C. Modelling and predicting clinical outcomes of antibiotic therapy. *Infect Med* 1998; 15 (Suppl E): 46-54.
8. Taylor Z., Nolan C.M., Blumberg H.M., ATS, CDC and IDSA. Controlling tuberculosis in the United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (RR-12):1-81.
9. Yousefi-Nooraie R., Mortaz-Hejri S., Mehrani M., Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD007179.
10. Wilson W.R., Karchmer A.W., Dajani A.J., et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to

Заключение

Анализ результатов представленных выше клинических исследований свидетельствует о сопоставимой терапевтической эффективности коротких и стандартных (традиционных) курсов АМТ у больных с нетяжелым течением ВП. При этом короткая АМТ сопровождается не только более высокой комплаентностью, но и характеризуется меньшим числом нежелательных лекарственных реакций, снижением риска селекции и распространения лекарственно-устойчивых возбудителей, а также экономической привлекательностью. Впрочем, справедливости ради следует сказать, что существующие фармакодинамические различия между отдельными классами антибиотиков не позволяют признать данное заключение универсальным [57, 58].

На сегодняшний день наиболее приемлемым представляется мнение экспертов IDSA/ATS, рекомендующих ограничить длительность АМТ нетяжелой (неосложненной) ВП пятью днями, при условии, что в первые 48–72 ч достигается стойкая апирексия и отсутствуют 2 и более признаков клинической нестабильности, присутствовавших до начала лечения [8]. Очевидно, что более продолжительная АМТ потребует в случаях неэффективности стартовой антибактериальной терапии. Короткие курсы АМТ также не могут быть рекомендованы при стафилококковой пневмонии, осложненной вторичной бактериемией (риск развития эндокардита); у больных с внелегочными «отсевами» (менингит); при *P. aeruginosa*-ассоциированной инфекции и при некоторых других столь же редко встречающихся возбудителях ВП.

- streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. JAMA 1995; 274:1706-13.
11. Mandell L.A., Wunderink R.G., Antonio 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.
 12. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009; 64(Suppl III):iii1-iii55.
 13. 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.
 14. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей). Клин микробиол антимироб химиотер 2010; 12(3):183-268.
 15. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Inf Dis 2003; 37:1405-33.
 16. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1730-54.
 17. Metlay J.P., Atlas S.J., Borowsky L.H., Singer D.E. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. Respir Med 1998; 92:1137-42.
 18. Christ-Crain M., Stoltz 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.
 19. 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; 302:1059-66.
 20. Christ-Crain M., Jaccard-Stoltz 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; 363:600-7.
 21. Long W., Deng X., Zhang Y., et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. Respirology 2011; 16:819-24.
 22. Kristffersen K.B., Sgaard O.S., Wejse C., et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission – a randomized trial. Clin Microbiol Infect 2009; 15:481-7.
 23. Esposito S., Esposito I., Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. J Antimicrob Chemother 2012; 67:2570-5.
 24. 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; 279:365-70.
 25. File T.M.Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2004; 39:159-64.
 26. Scalera N.M., File T.M.Jr. How long should we treat community-acquired pneumonia? Curr Opin Infect Dis 2007; 20:177-81.
 27. Andes D., Craig W.A. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a clinical review. Int J Antimicrob Agents 2002; 19:261-8.
 28. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26:1-10.
 29. Cecil R.L., McDermott W., editors. Textbook of medicine. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1948.
 30. Harrison T.R., Resnick W.R., Wintrobe M.M., et al., editors. Principles of internal medicine. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1967.
 31. Witt R.L., Hamburger M. The nature and treatment of pneumococcal pneumonia. Med Clin North Am 1963; 47:1257-70.
 32. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J., et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. JAMA 1998; 279:1452-7.
 33. Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. Ann Trop Med Parasitol 1979; 73:235-40.
 34. El Moussaoui R., de Borgie CAJM, van den Broek. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community-acquired pneumonia: randomized, double blind study. BMJ 2006; 332:1355.
 35. Pichicero M. Short courses of antibiotic in acute otitis media and sinusitis infections. J Int Med Res 2000; 28 (Suppl):25A-36A.
 36. Guay D.R. Short course antimicrobial therapy for upper respiratory tract infections. Clin Ther 2000; 22:673-84.
 37. MASCOT group. Clinical efficacy of three days versus five days of oral amoxicillin for the treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. Lancet 2002; 360:835-41.
 38. ISCAP study group. Three days versus five days treatment with amoxicillin for nonsevere pneumonia in young children: a multicentre randomized controlled trial. BMJ 2004; 328:791-4.
 39. Schrag S.J., Pena C., Fernandez J., et al. Effect of short-course, high dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. JAMA 2000; 286:49-56.
 40. File T.M.Jr. A new dosing paradigm: high-dose, short-course fluoroquinolone therapy for community-acquired pneumonia. Clinical Cornerstone 2003; Suppl 3:S21-S28.
 41. Zelenitsky S.A., Ariano R.E., Iacovides H., et al. AUC_{0-t}/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus*

- pneumoniae* in an *in vitro* infection model. J Antimicrob Chemother 2003; 51:905-11.
42. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P., et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin Infect Dis 2003; 37:752-60.
 43. Shorr A.F., Zadeikis N., Xiang J.X., 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; 27:1251-9.
 44. File Jr. T.M., Mandell L.A., Tillotson G., et al. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicentre, double blind study. J Antimicrob Chemother 2007; 60:112-20.
 45. D'Ignazio J., Camere M.A., Lewis D.E., 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; 49:4035-41.
 46. Baldwin D.R., Wise R., Andrews J.M., et al. Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. Eur Resp J 1990; 3:886-90.
 47. Socan M. Treatment of atypical pneumonia with azithromycin: comparison of a 5-day and 3-day course. J Chemother 1998; 10:64-8.
 48. 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; 17:828-33.
 49. Sopena N., Martinez-Vazquez C., Rodrigues-Suarez J.R., 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; 16:102-3.
 50. Drehobl M.A., De Salvo M.C., Lewi D.E., Breen J.D. Single-dose azithromycin microspheres vs. clarithromycin extended release for the treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. Chest 2005; 128:2230-7.
 51. 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; 32:369-81.
 52. Dunbar L.M., Khashab M.M., Kahn J.B., 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; 20:555-63.
 53. Tellier G., Chang J.R., Asche C.V., 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; 20:739-47.
 54. Li J.Z., Winston L., Moore H., Bent S. Effectiveness of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: Abstracts of the 46th ICAAC meeting; 17-20 September 2006, San Francisco. Washington, DC: ICAAC; 2006. Abstract L-1458.
 55. Li J.Z., Winston L., Moore H., Bent S. Effectiveness of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120:783-90.
 56. Dimopoulos G., Matthaiou D.K., Karageorgopoulos D.E., et al. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Drugs 2008; 68:1841-54.
 57. Nair G.B., Niederman M.S. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. Med Clin N Amer 2011; 95:1143-61.
 58. Montassier E., Goffinet N., Potel G., Batard E. How to reduce antibiotic consumption for community-acquired pneumonia? Med Malad Infect 2013; 43:52-9.