А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, Н.А.Царева

Эффективность коротких курсов азитромицина при нетяжелой внебольничной пневмонии

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, N.A.Tsareva

Efficacy of short course azithromycin in non-severe community-acquired pneumonia

Summary

The study was aimed to evaluate clinical efficacy, safety, and tolerability of 3-day course of azythromycin (Zitrolid forte) in comparison with a standard 7- to 10-day therapy with amoxicillin (Flemoxin solutab) in patients with mild community-acquired pneumonia (CAP). Included patients were randomized in 2 groups: 1) 20 patients taking Zitrolid 500 mg daily for 3 days (15 males, 5 females, mean age, 40.7 ± 18.4 yrs); 2) 20 patients taking amoxicillin 500 mg t.i.d. for 7 to 10 days (13 males, 7 females, mean age, 39.8 ± 12.5 yrs). Pneumonia was confirmed by chest X-ray in all the patients. Severity of pneumonia was assessed with PSI score. In the 1st group, 12 (60 %) of patients had PSI class I and 8 (40 %) had PSI class II. In the 2nd group, there were 13 (65 %) and 7 (35 %), respectively. In the 1st group patients, improvement in clinical signs and laboratory parameters was noted at the 3rd day of therapy and complete recovery was detected at the 7th day. The 2nd group patients demonstrated similar dynamics at the 7th and the 14th days, respectively. Microbiological efficacy of the drugs was equal (100 %). The drugs did not differ in rate of adverse events. Therefore, 3-day course of azythromycin in patients with mild CAP were as effective as standard (7 to 10 days) therapy with amoxicillin. Azythromycin (Zitrolid-forte) was well-tolerated with no serious adverse events requiring interruption the treatment.

Резюме

Цель — оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость 3-дневного курса азитромицина (Зитролид форте) по сравнению со стандартным курсом (7–10 дней) амоксициллина (Флемоксин Солютаб) у больных с внебольничной пневмонией легкого течения. Больные, включенные в исследование, были рандомизированы в 2 группы: 1) больные, получавшие Зитролид (20 человек — 15 мужчин и 5 женщин, средний возраст $40,7 \pm 18,4$ года); 2) больные, получавшие амоксициллин (20 человек — 13 мужчин, 7 женщин, средний возраст $39,8 \pm 12,5$ года). 1-я группа больных получала Зитролид по 500 мг в сутки в течение 3 дней, 2-я группа больных получала Флемоксин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. У всех больных пневмония была подтверждена рентгенологически, тяжесть пневмонии оценивалась по шкале Fine; в 1-й группе к I классу Fine были отнесены 12 (60 %) больных, ко II классу — 8 (40 %) больных; во 2-й группе к I классу Fine — 13 (65 %), ко II классу — 7 (35 %) больных. В 1-й группе, получающей Зитролид, положительная динамика клинических и лабораторных симптомов отмечалась уже на 3-й день терапии, и полное выздоровление наступало на 7-й день. Во 2-й группе, получающей амоксициллин, улучшение клинических и лабораторных показателей наблюдалось лишь на 7-й день терапии, и полное выздоровление было зафиксировано на 14-й день. Микробиологическая эффективность препаратов была сходной (100 %). По числу развития побочных эффектов сравниваемые препараты также не различались. У больных с легкой внебольничной пневмонией 3-дневные курсы азитромицина по своей эффективности сравнимы с традиционной (7–10-дневной) терапией амоксициллином. Азитромицин (Зитролид форте) хорошо переносился больными, не было отмечено развития серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата.

Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВБП) в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1 000 человек в год [1], в России — 3,9 случаев на 1 000 человек в год среди лиц старше 18 лет [2]. Ее лечение остается одной из самых сложных и ответственных проблем современной пульмонологии [3]. Учитывая тяжесть и неблагоприятный прогноз этих заболеваний, антибактериальная терапия должна назначаться в ранние сроки, когда клиницист, как правило, не располагает данными о природе возбудителя, поэтому первичный выбор антибиотика в основном носит эмпирический характер. Выбор препарата обычно основывается на анализе эпидемиологической ситуации, особенностях клинической картины и тяжести заболевания, возрасте больных и наличии сопутствующих заболеваний, сведений о предшествующей антибактериальной терапии и переносимости лекарственных препаратов [2, 3].

Самым частым причинным фактором пневмоний у взрослых по-прежнему является *Streptococcus pneumoniae* [4]. Важное место по значению среди причин внебольничных пневмоний занимают "атипичные" микроорганизмы — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* (до 10–20 %), распространенность данных возбудителей зависит от сезона, возраста больных, географического региона [5].

В рекомендациях Российского респираторного общества по лечению ВБП макролиды рассматриваются в качестве препаратов первого выбора [2]. Их эффективность и безопасность при пневмониях подтверждается результатами многочисленных клинических исследований и метаанализов клинических исследований [6]. Достоинства макролидов — низкая токсичность и хорошая переносимость, включая низкий аллергический потенциал [7]. В России уровень устойчивости к макролидам самого распространенного возбудителя ВБП *S. pneumoniae* составляет менее 7 % [8]. Преимуществом азитромицина перед

остальными макролидами, а также большинством антибиотиков других групп является однократный прием в сутки и возможность использования коротких курсов лечения (в течение 3 дней), что удобно для больных [9–16]. В результате повышается аккуратность выполнения терапевтических рекомендаций и уменьшается риск селекции резистентных штаммов [17]. Несмотря на высокую эффективность коротких курсов азитромицина, показанную в нескольких клинических исследованиях, на практике такой режим используется достаточно редко.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости 3-дневного курса азитромицина (Зитролид форте, ОАО "Отечественные Лекарства") по сравнению с 7–10-дневной терапией амоксициллином (Флемоксин Солютаб, *Yamanouchi Europe B.V.*) у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией.

Материалы и методы

Пациенты

Критериями включения в исследование были:

- нетяжелое течение пневмонии (< 70 баллов по модифицированной шкале риска *Fine*) [18];
- возникновение заболевания вне стационара и организованных коллективов (дома престарелых, санатории и др.);
- возраст больных от 18 до 60 лет;
- амбулаторное лечение;
- начало терапии в течение первых 6 ч с момента постановки диагноза.

Критериями исключения стали: предшествующая антибиотикотерапия в течение последних 3 мес.; сопутствующие заболевания (легочные: муковисцидоз, абсцесс легких, эмпиема плевры, активный туберкулез; внелегочные: застойная сердечная недостаточность, мальабсорбция, хроническая почечная и печеночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные образования, состояние иммунодефицита, цирроз печени); пациенты, имеющие частые пневмонии (чаще 2 раз в год); пациенты, по тяжести течения пневмонии нуждающиеся в лечении в условиях отделения интенсивной терапии [2]; беременность и лактация; прием антацидов или других лекарственных средств, по мнению исследователя, замедляющих всасывание азитромицина; наличие других инфекционных заболеваний, требующих комбинированной или системной антибактериальной терапии (синусит, пиелонефрит, эндокардит и др.); непереносимость азитромицина и амоксициллина; одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Дизайн исследования: открытое, сравнительное, рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах. Больные были случайным методом разделены на 2 группы. Рандомизация проводилась при помощи слепых непрозрачных пакетов. Пациенты, включенные в 1-ю группу, принима-

ли азитромицин (Зитролид форте, ОАО "Отечественные Лекарства") по 1 капсуле 500 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды в течение 3 дней. Пациенты, включенные во 2-ю группу, принимали амоксициллин (Флемоксин Солютаб, *Yamanouchi Europe B.V.*) по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. Помимо этого, пациенты основной и контрольной групп сравнения при необходимости получали одинаковую стандартную терапию пневмонии (растворы, витамины, отхаркивающие и т. д.).

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Для оценки степени тяжести пневмонии использовалась шкала *Fine* [18]. Симптомы пневмонии (кашель, продукция мокроты, одышка, лихорадка и др.) оценивали исходно, на 3-й, 7-й и 14-й дни от начала исследования. Оценка клинической эффективности проводилась по окончании антибиотикотерапии (7-й и 14-й дни с начала исследования) с учетом рекомендаций "Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств" [19] по таким показателям:

- клиническая эффективность;
- клиническая неэффективность;
- неопределенный результат.

Критериями оценки эффективности служили показатели динамики клинических показателей — лихорадка, кашель, выделение гнойной мокроты, одышка, аускультативная картина, учитывались также боли в грудной клетке на стороне поражения, динамика рентгенологической картины заболевания (наличие / отсутствие рентгенологической инфильтрации легочной ткани). Помимо клинических показателей учитывались данные лабораторных анализов крови в динамике.

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации. Порция мокроты, имеющая визуально наибольшую "гнойность", окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям *Murray–Washington* — менее 10 эпителиальных клеток и более 25 лейкоцитов в поле зрения (г 100) — исследовали на культуры микроорганизмов [20]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода согласно рекомендациям NCCLS [21].

Оценка микробиологической эффективности лечения осуществлялась по окончании антибиотикотерапии (7-й день лечения). Для ее оценки, согласно рекомендациями "Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств" [19], использовались следующие критерии:

- эрадикация возбудителя;
- предполагаемая эрадикация;
- персистирование;
- предполагаемое персистирование.

Статистический анализ

Все численные данные представлены как $mean \pm SD$. Достоверность различий количественных показателей между группами определялись при помощи непарного t-критерия *Student* и критерия *Mann–Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — посредством *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0. StatSoft, Inc.*

Результаты

Пациенты

В исследование было включено 40 больных с внебольничной пневмонией нетяжелого течения, находившихся на амбулаторном лечении в клиническом отделе НИИ пульмонологии Росздрава, в апреле-сентябре 2006 г. По своим демографическим и клиническим параметрам пациенты практически не отличались (табл. 1). В обеих группах преобладали мужчины, около трети всех пациентов были активными курильщиками. При оценке степени тяжести пневмонии по шкале *Fine* преобладающее большинство больных (около 60 %) было отнесено к I классу, и остальная часть больных (около 40 %) соответствовала II классу по шкале *Fine*. У пациентов, принимавших участие в исследовании, не было значимых сопутствующих заболеваний.

Таблица 1
Характеристика больных (начало исследования)

	1-я группа (Зитролид) (n = 20)	2-я группа (Флемоксин) (n = 20)
Мужчины / женщины	15 / 5	13 / 7
Средний возраст, лет	40,65 ± 18,36	39,8 ± 12,46
Курильщики, n (%)	5 (25 %)	6 (30 %)
Стаж курения, пачко-лет	23,12 ± 11,82	20,83 ± 11,95
Лихорадка, n (%)	18 (90 %)	19 (95 %)
Средняя t, °C	38,17 ± 0,29	38,03 ± 0,41
Кашель, n (%)	11 (55 %)	13 (65 %)
Выделение мокроты, n (%)	7 (35 %)	9 (45 %)
Одышка, n (%)	2 (10 %)	3 (15 %)
ЧДД, мин ⁻¹	16,4 ± 0,8	16,5 ± 2,2
ЧСС, мин ⁻¹	89,5 ± 7,4	90,2 ± 5,7
Тяжесть состояния:		
Fine I класс	12 (60 %)	13 (65 %)
Fine II класс	8 (40 %)	7 (35 %)
Лейкоциты крови (клеток × 10 ⁹ /л)	13,53 ± 2,36	12,10 ± 1,19

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рис. 1. Оценка эффективности антибактериальной терапии

Продолжительность антибактериальной терапии группы у больных 1-й группы составила 3,0 дня, как и было предусмотрено протоколом, у больных 2-й группы — $8,2 \pm 2,4$ дня. Исследование завершили 19 больных из 1-й группы и 19 больных из 2-й группы. Причиной выбывания пациентов из исследования в обоих случаях послужило отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии (не отмечалась динамика клинических симптомов) на 3-й день, что потребовало смены антибактериального препарата.

Микробиологическая картина и оценка бактериологической эффективности

Патогенные микроорганизмы выделены у 7 больных (35 %) 1-й группы и у 8 больных (40 %) 2-й группы. Среди них лидирующее место занимал *S. pneumoniae*, который был обнаружен у 14 больных (у 7 больных каждой группы). *H. influenzae* был выделен у 1 больного 2-й группы. Во всех случаях к 7-му дню исследования была достигнута полная эрадикация возбудителей (рис. 1).

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Практически у всех больных клиническое улучшение отмечалось на 3–7-й дни антибактериальной терапии. Снижалась лихорадка, уменьшались кашель и одышка, сокращались количество мокроты и степень ее гнойности, разрешались симптомы интоксикации, улучшалась аускультативная картина в легких. Динамическое изменение симптомов у больных во время антибактериальной терапии показано на рис. 2. Однако в группе больных, получавших Зитролид, полное выздоровление на 7-й день терапии отмечалось у 95 % пациентов, тогда как в группе больных, получавших Флемоксин, полное выздоровление на 7-й день наблюдалось у 80 % больных. К 14-му дню исследования клиническая эффективность антибактериальной терапии была сходной в обеих группах терапии и составила 95 % (рис. 1).

Рис. 2. Динамика симптомов пневмонии: А — кашля, Б — продукции мокроты, В — одышки у больных двух групп терапии исходно, на 3-й и 7-й дни исследования. Данные представлены как доля больных (%)

Нежелательные эффекты

В большинстве случаев побочные реакции были легкими и транзиторными и не требовали отмены препаратов (табл. 2). При приеме антибактериальных препаратов не было отмечено каких-либо значимых изменений параметров ЭКГ и анализов крови.

По мнению больных, принявших участие в данном исследовании, в большинстве случаев переносимость терапии антибактериальными препаратами была хорошей или очень хорошей (азитромицин — 90 % пациентов, амоксициллин — 80 % пациентов).

Обсуждение

Результаты проведенного открытого, сравнительного, рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют о том, что у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией терапия азитромицином в течение 3 дней по своей клинической и микробиологической эффективности не уступает традиционной (7–10-дневной) терапии амоксициллином. Более того, у больных, принимавших короткие курсы азитромицина, отмечены более быстрая динамика клинических симптомов и относительно меньшее число нежелательных явлений по сравнению с больными, принимавшими амоксициллин.

Короткие курсы (3–5 дней) антибактериальной терапии, по сравнению с "традиционными" продол-

жительными курсами, гарантируют более высокий комплаенс больных к терапии, особенно в амбулаторных условиях [22]. Для пациентов, принимающих антимикробную терапию, пропуск приема препаратов или незапланированное прерывание курса терапии означает не только снижение эффективности терапии, но повышение вероятности "селекции" резистентных микроорганизмов [22]. Многочисленные исследования показывают, что, чем длиннее продолжительность лечения, тем меньше больных полностью его заканчивают [23, 24]. Однократный прием препарата в течение суток также значительно улучшает приверженность пациентов терапии [23].

Эффективность коротких курсов азитромицина при внебольничной пневмонии была продемонстрирована в нескольких проведенных ранее исследованиях [9–16]. В открытом проспективном рандомизированном мультицентровом исследовании *Rahav et al.* сравнивали эффективность 3-дневной терапии азитромицином и 10-дневной терапии другими антибиотиками (эритромицин, амоксициллин / клавуланат, рокситромицин, доксициклин, цефуроксима аксетил и цефаклор) у амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией [16]. Группы больных были сравнимы между собой по возрасту и тяжести заболевания. Разрешение пневмонии было отмечено у 98,4 % пациентов, получавших азитромицин, и у 87 %, принимавших другие препараты ($p < 0,017$). В группе азитромицина разрешение пневмонии было более быстрым, и они раньше возвращались к работе ($p < 0,001$), чем пациенты группы сравнения. Кроме того, общие затраты на терапию при использовании коротких курсов азитромицина были примерно в 2 раза ниже, чем при традиционном подходе.

Относительно недавно было показано, что при легкой / среднетяжелой пневмонии короткие курсы антимикробной терапии возможны не только с использованием азитромицина, но и других препаратов — левофлоксацина, телитромицина и амоксициллина [25–27]. Все эти исследования демонстрируют, что короткие курсы антимикробной терапии по своей эффективности не уступают "стандартным" курсам.

Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что высокие дозы антибиотиков, используемых на протяжении короткого времени, снижают риск "селекции" резистентных штаммов микроорганизмов. *Schrag et al.* показали, что у детей с респираторными

Таблица 2
Побочные эффекты

	1-я группа (Зитролид)	2-я группа (Флемоксин)
Диарея	1 (5 %)	3 (15 %)
Сонливость	1 (5 %)	–
Тошнота	1 (5 %)	2 (10 %)
Боль в эпигастрии	–	1 (5 %)
Кожная сыпь	1 (5 %)	2 (10 %)
Головная боль	–	2 (5 %)
Всего	4 (20 %)	10 (50 %)

Зитролид® форте

азитромицин 500 мг

От удобства приема
к эффективному лечению!

1 капсула на прием

1 раз в сутки

Короткий курс 3–6 дней

Хорошая переносимость

ОАО «Отечественные лекарства»
Произведено ОАО «Щелковский витаминный завод»
141100, Московская область, Щелково-1, ул. Фабричная, 2.
Тел. (495) 933 6080, факс (495) 933 6081
Произведено в сотрудничестве с компанией «Chemo Iberica S.A.» Испания
РН 00395501
На правах рекламы

инфекциями короткие курсы высоких доз амоксициллина (90 мг/кг в течение 5 дней) в последующем приводят к достоверно меньшему числу случаев носительства *S. pneumoniae* в носоглотке по сравнению с детьми, получавшими стандартный режим терапии амоксициллином (40 мг/кг в течение 10 дней) [28].

Таким образом, у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией 3-дневные курсы азитромицина по своей эффективности сравнимы с традиционной (7–10-дневной) терапией амоксициллином. Азитромицин (Зитролид форте) хорошо переносился больными, не было отмечено развитие серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата.

Литература

1. Huchon G., Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8: 391–426.
2. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: издательский дом "М-Вести"; 2006.
3. Oosterheert J.J., Bonten M.J., Hak E. et al. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52 (4): 555–563.
4. Woodhead M. Community acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 20s–27s.
5. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 171–181.
6. Contopoulos-Ioannidis D.G., Ioannidis J.P.A., Chewc P., Law J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48: 691–703.
7. Dukes M.N.G. (eds.). *Meyler's side effects of drugs*. 13th ed. Elsevier Science; 1996.
8. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006; 8: 33–47.
9. Schonwald S., Skerk Vio, Petricevic I. et al. Comparison of three day and five day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991; 10: 877–880.
10. Schonwald S., Barsic B., Klinar I., Gunjaca M. Three day azithromycin compared with ten day roxithromycin treatment of atypical pneumonia. *Scand. J. Infect. Dis.* 1994; 26: 706–710.
11. Rizzato G., Montemurro L., Fraioli P. et al. Efficacy of a three days course of azithromycin in moderately severe community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 398–402.
12. Bohte R., van't Wout J.W., Lobatto S. et al. Efficacy and safety of azithromycin in community acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 14: 182–187.
13. Roord J.J., Wolf B.H., Gossens M.M., Kimpfen J.L. Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3-day course of azithromycin and a 10-day course of erythromycin in children with community-acquired acute lower respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 2765–2768.
14. Hoepelman I.M., Mollers M.J., van Schie M.H. et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxycillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. *Intern. J. Antimicrob. Agents* 1998; 9: 141–146.
15. O'Doherty B., Muller O., the 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.
16. Rahav G., Fidel J., Gibor Y., Shapiro M. Azithromycin versus comparative therapy for the treatment of community acquired pneumonia. *Intern. J. Antimicrob. Agents* 2004; 24: 181–184.
17. Guay D.R.P. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs* 2003; 63: 2169–2184.
18. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.
19. Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. (eds.). *Европейское руководство клинической оценки антимикробных препаратов*. Пер. с англ. Смоленск: Амипресс; 1996.
20. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (Vol. 17). Philadelphia, PA: NCCLS 1997; 1: M57–M100.
22. Blasi F., Tarsia P. Value of short-course antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *Intern. J. Antimicrob. Agents* 2005; 26 (suppl. 3): S148–S155.
23. Kardas R. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 897–903.
24. Reyes H., Guiscafne H., Munoz O. et al. Antibiotic noncompliance and waste in upper respiratory infections and acute diarrhea. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 1297–304.
25. 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: 752–760.
26. Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R. et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54: 515–523.
27. el Moussaoui R., de Borgie C.A.J.M., van den Broek P. et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *Br. Med. J.* 2006; 332: 1355.
28. Schrag S.J., Pefla C., Fernandez J. et al. Effect of short course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 286: 49–56.

Поступила 17.05.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 161.24-002-085.33