

О.У.Стецюк, И.В.Андреева, Р.С.Козлов

## Место внутривенной формы азитромицина в лечении внебольничной пневмонии

ГБОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России:  
214019, Смоленск, ул. Кирова, 46а

O.U.Stetsyuk, I.V.Andreeva, R.S.Kozlov

## A role of intravenous formulation of azythromycin in treatment of community-acquired pneumonia

**Key words:** azythromycin, intravenous formulation, community-acquired pneumonia.  
**Ключевые слова:** азитромицин, внутривенная форма, внебольничная пневмония.

Несмотря на достижения современной антибактериальной терапии (АБТ), внебольничная пневмония (ВП) продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой, что обусловлено высокой распространенностью данной нозологии, относительно частыми неблагоприятными исходами лечения, а также значительными экономическими потерями, связанными с данным заболеванием [1].

С целью повышения качества оказания медицинской помощи, улучшения исходов и сокращения затрат на лечение разрабатываются международные и национальные руководства по профилактике, диагностике и тактике лечения пациентов с ВП [1–7]. Многочисленные исследования показали, что соблюдение рекомендаций по лечению ВП обеспечивает снижение летальности пациентов, более быстрое улучшение состояния, сокращение продолжительности госпитализации и уменьшение затрат, связанных с лечением [8–10].

В большинстве национальных и международных руководств по ВП при нетяжелом состоянии пациента, позволяющем проводить лечение в амбулаторных условиях, в качестве стартовой эмпирической терапии рекомендуется монотерапия пероральными формами  $\beta$ -лактамов, макролидов или респираторных фторхинолонов [1–7]. При более тяжелом течении ВП, требующем госпитализации пациента в терапевтическое отделение, возможные терапевтические опции включают в себя парентеральное назначение  $\beta$ -лактамоного антибиотика или респираторного фторхинолона в виде монотерапии или применение комбинации " $\beta$ -лактама парентерально + макролид" [1]. Наличие азитромицина как в лекарственной форме для внутривенного введения, так и в виде таблеток и капсул для приема внутрь позволяет использовать ступенчатую терапию у госпитализированных пациентов с ВП. И, наконец, у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) рекомендуется стартовая эмпирическая терапия комбинацией " $\beta$ -лактама + макролид" или " $\beta$ -лактама + респираторный фторхинолон" [1].

К сожалению, именно при тяжелых формах ВП, требующих госпитализации, наиболее часто назначают схемы лечения, не соответствующие имеющимся рекомендациям [11, 12]. Так в фармакоэпидемиологическом исследовании, проведенном С.А.Рачиной и соавт. в 2005–2006 гг. в 29 стационарах 13 городов РФ, было показано, что выбор стартового режима АБТ при нетяжелой ВП соответствовал национальным рекомендациям в 72,3 %, а при тяжелой ВП — всего в 14,7 % случаев [12]. Частота назначения комбинированной АБТ составила 15,7 и 33,7 % при нетяжелой и тяжелой ВП соответственно, однако во многих случаях комбинированной терапии было отмечено применение нерациональных комбинаций антибактериальных препаратов (АБП) [12].

Несмотря на то, что некоторые эксперты подвергают сомнению необходимость назначения макролидов в дополнение к  $\beta$ -лактамам у госпитализированных пациентов с ВП [13], результаты целого ряда исследований свидетельствуют о том, что вне зависимости от этиологии пневмонии комбинированная терапия " $\beta$ -лактама + макролид" обеспечивает лучшие результаты лечения по сравнению с монотерапией  $\beta$ -лактамом или респираторным фторхинолоном, особенно у пациентов с тяжелым течением ВП, а также при ВП, сопровождающейся бактериемией, дыхательной недостаточностью и септическим шоком [14–16]. Полученные данные могут быть объяснены возможной коинфекцией "атипичными" возбудителями (встречающейся в 18–38 % случаев, по данным различных исследований), а также известными иммуномодулирующими свойствами макролидов, которые в данном обзоре рассматриваться не будут [17].

Таким образом, при тяжелой ВП, особенно при госпитализации больного в ОРИТ, в качестве стартовой эмпирической терапии обосновано назначение комбинации " $\beta$ -лактама + макролид" внутривенно [1–3].

Выбор макролидного антибиотика в данном случае определяется наличием лекарственной формы для внутривенного введения, активностью препарата

в отношении наиболее вероятных возбудителей ВП, особенностями фармакокинетики, безопасностью и переносимостью внутривенной формы, а также его эффективностью при лечении ВП.

Среди макролидных антибиотиков, зарегистрированных в нашей стране, формы для внутривенного введения имеют эритромицина фосфат, спирамицин, кларитромицин и азитромицин. Среди них, с учетом фармакодинамических и фармакокинетических особенностей, значительного опыта клинического применения и данных по эффективности и безопасности, полученных в проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РККИ), наиболее предпочтительным препаратом для введения путем внутривенной инфузии представляется азитромицин, о котором и пойдет речь в настоящем обзоре.

### Клиническая фармакология азитромицина

Азитромицин является единственным представителем класса 15-членных макролидов, применяющимся в клинической практике. Этот антибиотик — полусинтетическое производное эритромицина, однако значительно отличается от него и других "классических" макролидов по химической структуре, что и определяет его уникальные свойства. Молекула азитромицина была получена путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо, поэтому по химической классификации азитромицин относят к 15-членным макролидам или азалидам (рисунок) [18]. Благодаря такому строению молекулы азитромицин обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками и более широким (по сравнению с другими макролидами) спектром активности, в частности в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов.

### Спектр активности

Азитромицин как представитель класса макролидов связывается с 50S субъединицей рибосом и подавляет синтез белка в бактериальной клетке, оказывая бактериостатическое действие. Однако в ряде случаев высокие концентрации антибиотика в очаге инфекции обеспечивают бактерицидный эффект, в частности в отношении *Streptococcus pneumoniae*.

Как и другие макролиды, азитромицин активен против грамположительных возбудителей, включая

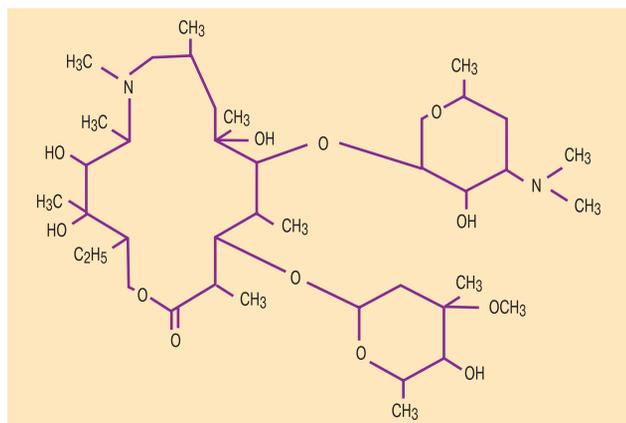


Рисунок. Химическое строение азитромицина

*S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Важным отличием азитромицина является высокая активность против *Haemophilus influenzae* (максимальная среди всех макролидов), в т. ч. в отношении штаммов, вырабатывающих  $\beta$ -лактамазы. С клинической позиции важной характеристикой азитромицина также является его высокая активность в отношении "атипичных" и внутриклеточных возбудителей ВП, в частности против *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Данные по сравнительной активности макролидов, имеющих формы для внутривенного введения, в отношении основных возбудителей ВП приведены в табл. 1 [19].

### Резистентность основных респираторных возбудителей к азитромицину

Клинически значимая устойчивость к азитромицину и другим макролидам у штаммов *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *L. pneumophila* в настоящее время отсутствует [20]. Поэтому возможность эффективного применения макролидов для лечения ВП определяется, в первую очередь, частотой выделения штаммов *S. pneumoniae*, имеющих различные механизмы приобретенной резистентности к макролидам, в конкретном регионе.

Приобретенная резистентность пневмококков к азитромицину, как и к другим макролидам, обеспечивается 2 основными механизмами: модификацией мишени действия (т. н. MLSB-фенотип) и активным выведением антибиотика из микробной клетки (M-фенотип) [19]. При наличии MLSB-фе-

Таблица 1  
Сравнительная активность (МПК<sub>90</sub>) макролидов, имеющих формы для внутривенного введения, в отношении основных возбудителей ВП [19]

Микроорганизм	МПК <sub>90</sub> , мг / л			
	Эритромицин	Кларитромицин	Азитромицин	Спирамицин
<i>S. pneumoniae</i>	0,06–4	0,015–16	0,12–4	0,125
<i>H. influenzae</i>	4–16	8–16	0,5–4	2–8
<i>C. pneumoniae</i>	0,19–0,5	0,11–0,25	0,25–0,33	0,5
<i>L. pneumophila</i>	0,46–0,5	0,06–0,22	0,5–1,2	1–5
<i>M. pneumoniae</i>	0,011	0,008–0,5	0,00024 – < 0,01	< 0,015–0,25

Примечание: МПК<sub>90</sub> – минимальная подавляющая концентрация для 90 % исследованных штаммов.

нотипа отмечается высокий уровень резистентности ко всем макролидам (14-, 15- и 16-членным) и линкозамидам, а М-фенотип обеспечивает умеренную резистентность к 14- и 15-членным макролидам при сохранении активности 16-членных препаратов и линкозамидов.

Следует отметить, что в настоящее время в России ситуация с резистентностью пневмококков к макролидам достаточно благополучная. По данным исследования ПеГАС-III, в среднем по России частота выделения штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к эритромицину, составляет всего 4,6 %, а нечувствительных к клиндамицину – 3,8 % [21]. Таким образом, можно предположить, что ~ 4 % штаммов имеют MLSB-фенотип резистентности и примерно 1 % штаммов – М-фенотип. Это предположение вполне согласуется с данными других российских исследователей, которые показывают, что среди пневмококков, резистентных к макролидам только ~ 20 % имеют изолированный М-фенотип резистентности, 50 % – изолированный MLSB-фенотип и еще 30 % – комбинацию обоих фенотипов [22]. Таким образом, учитывая общую низкую частоту резистентности *S. pneumoniae* к макролидам и данные о распространенности отдельных механизмов резистентности к ним в РФ, назначение 16-членных макролидов при ВП не будет иметь никаких клинических преимуществ, по сравнению с терапией 14- или 15-членными препаратами. Кроме того, при анализе динамики резистентности пневмококков к макролидам в РФ за период 1999–2009 гг. показатели общей частоты резистентности оставались на стабильном уровне, однако была отмечена тенденция к увеличению частоты устойчивости к 16-членным макролидам (т. е. относительное увеличение доли штаммов, имеющих MLSB-фенотип резистентности) [21].

Примечательно, что ситуация с резистентностью *S. pneumoniae* к макролидам является благополучной во всех регионах РФ (от 0 до 5,5 % нечувствительных штаммов) и не зависит от распространенности пенициллинорезистентных пневмококков (ПРП) в соответствующем регионе (от 9,1 % до 25 % нечувствительных к пенициллину изолятов) [23]. Подобная ситуация является уникальной, поскольку в большинстве стран Европы частота резистентности *S. pneumoniae* к макролидам выше или соответствует распространенности ПРП [24], в то время как во всех регионах РФ ПРП выделяются в несколько раз чаще, чем изоляты, нечувствительные к макролидам [23].

В соответствии с вышеизложенным макролиды, в частности азитромицин, при лечении пациентов с ВП в России могут рассматриваться не только как средства, направленные против "атипичных" возбудителей, но и как эффективные препараты для уничтожения "типичных" бактериальных патогенов – *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в ткани легких.

### Фармакокинетика

Учитывая, что при приеме внутрь биодоступность азитромицина составляет 37 %, внутривенное введение препарата обеспечивает более высокие показатели пиковой ( $C_{max}$ ) и остаточной ( $C_{min}$ ) концентраций антибиотика в сыворотке крови и площади под фармакокинетической кривой (ПФК), как показано в табл. 2 [25, 26]. Параметры ФК внутривенной лекарственной формы азитромицина при введении 500 мг в виде 3-часовой инфузии раствора с концентрацией препарата 1 мг / мл были изучены у пациентов с ВП и у здоровых добровольцев [26] и оказались сходными. Анализ параметров ФК после внутривенного введения 1-й и последней (2–5-й) дозы азитромицина (500 мг) у пациентов с ВП позволил выявить увеличение  $C_{max}$  на 8 %, а ПФК<sub>24</sub> на 61 % на момент завершения курса лечения [26].

При сравнении ФК параметров, достигаемых при введении дозы 500 мг путем часовой инфузии раствора с концентрацией препарата 2 мг / л, или той же дозы, введенной посредством 3-часовой инфузии раствора с концентрацией 1 мг / л, оказалось, что более быстрая инфузия раствора с высокой концентрацией антибиотика обеспечивает увеличение  $C_{max}$  (3,76 мг / л vs 1,14 мг / л), но не оказывает существенного влияния на показатели  $C_{min}$  (0,20 мг / л в обеих группах) и ПФК (9,6 ± 4,8 vs 8,03 ± 0,86 мг × ч / л) [26].

У 18 здоровых добровольцев, получавших азитромицин в дозе от 1 до 4 г в виде инфузии (1 мг / мл в течение 2 ч), было отмечено дозозависимое увеличение  $C_{max}$  и ПФК (от 3,11 до 9,91 мг / л и от 23 до 82 мг × ч / мл соответственно), а показатели клиренса и объема распределения препарата составили 10,18 мл / мин / кг и 33,3 л / кг соответственно [27]. Таким образом, результаты исследований фармакокинетики позволяют предположить, что длительный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) азитромицина (в среднем 68 ч) обусловлен высокой степенью проникновения антибиотика из системного кровотока в ткани и медленным его выведением из тканей, а не ограниченной способностью организма к элиминации препарата [27].

**Таблица 2**  
Основные фармакокинетические (ФК) параметры азитромицина при приеме препарата внутрь и внутривенном введении [25, 26]

Параметр	Прием внутрь, 500 мг однократно (добровольцы)	3-часовая в/в инфузия 500 мг однократно (добровольцы)	1-часовая в/в инфузия 500 мг в течение 2–5 дней (пациенты с ВП)
$C_{max}$ , мг / л	0,41	1,08–1,14	3,63
$C_{min}$ , мг / л	0,05	0,06–0,18	0,20
ПФК <sub>24</sub> , мг × ч / л	2,6	5,00–8,03	9,6

Примечание: в/в – внутривенно.

Действительно, азитромицин хорошо проникает в органы и ткани, создавая в них высокие концентрации, которые сохраняются в течение длительного времени. У здоровых добровольцев через 24 ч после внутривенного введения 500 мг азитромицина концентрация препарата в сыворотке крови составила 0,14 мг / л, в эпителии дыхательных путей – 2,86 мг / л (в 20 раз выше сывороточной), а в альвеолярных макрофагах – 734 мг / л [28]. При этом концентрации азитромицина в эпителии дыхательных путей и альвеолярных макрофагах в указанный период времени достоверно превосходили соответствующие уровни, достигаемые после внутривенного введения 500 мг и 750 мг левофлоксацина [28].

Также примечательно, что при совместном внутривенном назначении азитромицина и цефтриаксона здоровым добровольцам не отмечено изменений ФК параметров обоих препаратов [29]. Кроме того, в данном исследовании изучались и внутриклеточные концентрации азитромицина в полиморфноядерных лейкоцитах (ПМЛ) и в моноцитах / лимфоцитах (М / Л), которые после однократного внутривенного введения 500 мг азитромицина достигали почти 300 и 500 мг / л соответственно [29].

Установлено, что азитромицин не только проходит через мембраны клеток и создает высокие внутриклеточные концентрации, но, благодаря химическим свойствам молекулы, способен накапливаться в среде с низким рН, в частности в лизосомах и фагосомах (70 % всего внутриклеточного азитромицина) [30], что обеспечивает выраженную активность препарата против возбудителей, размножающихся внутри клеток организма человека (*Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Mycobacteria spp.*). Известно также, что азитромицин активно захватывается фагоцитами, которые транспортируют его в очаги инфекционного воспаления. В результате концентрация антибиотика в очагах инфекции достоверно выше (примерно на 24–36 %), чем в здоровых тканях, и коррелирует с выраженностью воспалительного отека [31]. Кроме того, в очаге воспаления азитромицин сохраняется в эффективных концентрациях в течение 5–7 дней после приема последней дозы, что позволяет использовать короткие курсы терапии этим антибиотиком. В связи с этим относительно невысокая концентрация азитромицина в сыворотке крови не может рассматриваться как адекватный предиктор его клинической эффективности, прежде всего в отношении внутриклеточных патогенов [32].

Согласно результатам исследования фармакокинетики / фармакодинамики азитромицина, наилучшим предиктором клинической эффективности данного препарата является соотношение  $\text{ПФК}_{0-24}$  свободного антибиотика к МПК в отношении возбудителя [33]. Считается, что для обеспечения бактериологической эффективности азитромицина против *S. pneumoniae* у пациентов без нейтропении необходимо соотношение  $\text{ПФК}_{0-24} / \text{МПК} \geq 10$ , а у больных с иммунодефицитом – не менее 25–30 [33, 34]. Эти соотношения легко достижимы в очаге инфекции, где концентрации азитромицина достаточно высо-

кие [34], однако у пациентов с тяжелой пневмококковой ВП с бактериемией описаны случаи неэффективности азитромицина для эрадикации возбудителя из кровеносного русла, особенно штаммов с повышенными значениями МПК [35]. Следовательно, азитромицин в монотерапии может применяться для лечения ВП только у пациентов с нетяжелым состоянием, а у больных с тяжелой ВП в большинстве случаев должен использоваться в комбинации с  $\beta$ -лактамами.

В отличие от других макролидов азитромицин лишь в незначительной степени метаболизируется в печени (причем без участия системы цитохрома Р450) и выводится с желчью преимущественно в неизменном виде [36]. Только 5–14 % препарата выводится почками [26]. С учетом этого для азитромицина не характерны лекарственные взаимодействия, типичные для 14-членных макролидов (эритромицина и кларитромицина), которые способны существенно изменять фармакокинетику других препаратов, метаболизируемых ферментами цитохрома Р450 (теофиллина, терфенадина, карбамазепина, варфарина, мидазолама и др.) [19]. Эфавиренц и флуконазол оказывают незначительное влияние на фармакокинетику азитромицина, а нелфинавир значительно увеличивает  $C_{\text{max}}$  и ПФК азитромицина [37].

#### Профиль безопасности

В целом азитромицин считается одним из наиболее безопасных антибиотиков [38]. Это утверждение можно считать справедливым и для формы препарата для внутривенного введения. При введении здоровым добровольцам азитромицина в дозе 500 мг внутривенно нежелательные явления (НЯ), возможно связанные с применением препарата, отмечались в единичных случаях, были легкими и преходящими и не потребовали прекращения участия в исследовании. Были зарегистрированы жалобы на легкую тошноту, диспепсию, головную боль, единичные случаи кожного зуда, болезненности и жжения в месте введения препарата, дисгевзии, а также 1 случай транзиторной лейкопении [28, 29]. В исследовании *D. Luke et al.* [27] лица, получившие инфузию 1 г азитромицина, не предъявляли никаких жалоб, в то время как в группах добровольцев, которым азитромицин вводился внутривенно в дозах 2 г или 4 г, были отмечены случаи тошноты, звона в ушах и рвоты. Несмотря на применение больших доз антибиотика, не было выявлено ни одного случая значимых изменений параметров электрокардиографии.

Таким образом, наиболее частыми НЯ, о которых сообщали здоровые добровольцы при введении им внутривенной формы азитромицина, были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе), которые носили дозозависимый характер, однако не были связаны с воздействием антибиотика на мотилиновые рецепторы [27].

В клинических исследованиях у пациентов с ВП профиль безопасности внутривенной формы азитромицина был также благоприятным: наиболее часты-

ми НЯ были диарея или неоформленный стул (4,3 %), тошнота (3,9 %), боли в животе (2,7 %) и рвота (1,4 %) [39]. Кроме того, отмечались реакции в месте введения препарата: болезненность (6,5 %) и воспаление (3,1 %). Отклонения лабораторных показателей (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинина) от нормальных значений отмечались в среднем с частотой 4–6 %, повышение лактатдегидрогеназы или билирубина – менее чем в 3 % случаев, а лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения или повышение уровня щелочной фосфатазы – менее чем у 1 % пациентов. Прекращение терапии внутривенным азитромицином из-за развития НЯ потребовалось 1,2 % больных. Поводами для отмены терапии были появление сыпи, повышение печеночных ферментов, тошнота и рвота, боль в животе, сонливость [39].

Для сравнения переносимости внутривенных лекарственных форм азитромицина, эритромицина и кларитромицина было проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование у здоровых добровольцев [40]. Результаты исследования показали, что внутривенное введение азитромицина не вызывает выраженных местных реакций, и ни у одного субъекта не потребовалось отмены препарата, в то время как прекращение введения эритромицина и плацебо было отмечено у 8 %, а кларитромицина – у 50 % здоровых добровольцев [40]. Болезненность и воспаление в месте введения отмечались достоверно чаще ( $p < 0,0005$ ) при инфузии кларитромицина, по сравнению с азитромицином. Аналогично переносимость эритромицина, который

вызывал НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 25 % субъектов, была достоверно хуже ( $p < 0,001$ ), чем при внутривенном применении азитромицина.

При исследовании переносимости растворов азитромицина для внутривенного введения с различными концентрациями активного вещества было отмечено повышение частоты местных реакций при инфузии более концентрированных растворов (4–5 мг / мл) [41]. На основании этих данных для внутривенного введения азитромицина рекомендуется использовать растворы с концентрацией препарата  $\leq 2$  мг / мл [26].

### Эффективность и безопасность внутривенной лекарственной формы азитромицина при ВП

Рекомендации Российского респираторного общества по лечению ВП 2010 г. [1] ограничивают применение внутривенной лекарственной формы азитромицина только случаями пневмонии тяжелого течения у госпитализированных пациентов, когда макролид должен назначаться в комбинации с  $\beta$ -лактамами. В то же время в клинических исследованиях (КИ) у госпитализированных пациентов с ВП внутривенная лекарственная форма азитромицина использовалась в рамках ступенчатого лечения как в виде монотерапии, так и в комбинации с цефтриаксоном или другими  $\beta$ -лактамами [20]. Основные результаты этих исследований представлены в табл. 3.

В первых КИ, в которых использовалась внутривенная лекарственная форма азитромицина, эффективность ступенчатой терапии данным препаратом

Таблица 3  
Основные клинические исследования внутривенной формы азитромицина при ВП

Исследование	Число больных	Режимы терапии	Средняя продолжительность терапии, сут.	Клиническая эффективность, %	Частота НЯ, %
E.N.Vergis et al. [42]	145	Азитромицин	8	91	12
		Цефуроксим + эритромицин	10	91	49
J.Plouffe et al. [43]	403	Азитромицин	8,6	77	19,3
		Цефуроксим ± эритромицин	10,3	74	24,4
J.A.Paladino et al. [45]	268	Азитромицин	–	88	11,8
		Цефуроксим ± эритромицин	5,8	78	11,8
I.Kuzman et al. [44]	180	Азитромицин	6,2	81,7	38,2
		Цефуроксим ± доксициклин	10,1	82	29,7
A.И.Синопальников и соавт. [46]	101	Азитромицин	5,2	98,1	13,7
		Цефтриаксон > АМК ± кларитромицин	7,2	96	16
F.G.Rubio et al. [48]	86	Цефтриаксон + азитромицин в/в > азитромицин внутрь	–	95,2	38,4
T.Todisco et al. [49]	138	Ампициллин / сульбактам в/в + азитромицин в/в, затем внутрь	–	86,2	6,6
E.Frank et al., 2002 [50]	236	Цефтриаксон + азитромицин	–	92,3	9,3
		Левифлоксацин	–	94,1	5,3
M.Zervos et al. [51]	212	Цефтриаксон + азитромицин	–	91,5	39,1
		Левифлоксацин	–	89,3	34,3
M.Tamm et al. [52]	278	Цефтриаксон + азитромицин	9,5	84,3	16,3
		Цефтриаксон + эритромицин или кларитромицин	10,5	82,7	25,2

Примечание: АМК – амоксициллин / клавуланат.

сравнивалась с таковой комбинации "цефуросксим ± эритромицин", также применявшейся в ступенчатом режиме [42, 43]. Кроме того, было также проведено несравнительное исследование эффективности ступенчатой стартовой монотерапии азитромицином ВП у госпитализированных пациентов [43]. Анализ результатов этих исследований показал, что ступенчатая монотерапия азитромицином (500 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 2–5 дней с последующим назначением по 500 мг в сутки внутрь) оказалась эффективной у 77 % пациентов в сравнительном исследовании и у 89 % больных – в несравнительном [43]. В среднем эффективность монотерапии азитромицином в этих исследованиях достигала 80 % случаев. Полученные показатели эффективности были эквивалентны таковым при применении ступенчатой терапии цефуросксимом с эритромицином или без него [42, 43]. Бактериологическая эффективность монотерапии азитромицином в этих исследованиях также составляла  $\geq 75\%$ , независимо от выделенного возбудителя, и не уступала комбинации "цефуросксим ± эритромицин" [42, 43]. Более того, высокая клиническая эффективность монотерапии азитромицином была отмечена даже у пациентов с пневмококковой ВП, сопровождающейся бактериемией [43].

Несомненным преимуществом монотерапии азитромицином в сравнении с комбинацией "цефуросксим ± эритромицин" была достоверно меньшая частота НЯ в целом (12 % vs 49 %;  $p < 0,001$ ), реакций в месте введения ( $p < 0,001$ ), а также НЯ со стороны ЖКТ ( $p = 0,002$ ) [42]. Кроме того, средняя продолжительность внутривенной терапии и средняя общая продолжительность лечения антибиотиками были достоверно меньше в группе пациентов, получавших азитромицин, чем при терапии комбинацией "цефуросксим ± эритромицин" (3,6 и 8,6 сут. vs 4,0 и 10,3 сут. соответственно;  $p < 0,05$ ).

В международном многоцентровом исследовании, проведенном в 6 странах Центральной и Восточной Европы, изучалась эффективность и безопасность короткого курса (< 7 дней) ступенчатой терапии азитромицином в сравнении со ступенчатой терапией цефуросксимом / цефуросксимом аксетилом в комбинации с пероральным доксициклином или без него [44]. Клиническая и бактериологическая эффективность обоих режимов терапии оказалась сопоставимой: 81,7 % vs 82 % и 75 % vs 81,8 % соответственно, однако общая продолжительность АБТ была достоверно меньше в группе азитромицина (6,2 vs 10,1 сут.).

Результаты лечения с использованием ступенчатой терапии азитромицином или комбинацией "цефуросксим ± эритромицин", представленные J.A. Paladino et al. [45], также согласуются с приведенными выше данными. Так, показатели клинической эффективности, частоты НЯ и связанной с проведением АБТ длительности госпитализации составили 78 %, 11,8 % и 5,8 дня соответственно, в группе лечения азитромицином – 75 %, 20,7 % и 6,4 дня соответственно при терапии препаратами сравнения. При

использовании этих данных для проведения фармакоэкономического анализа стоимости / эффективности оказалось, что затраты на лечение в обеих группах достоверно не отличались, однако соотношение стоимости / эффективности в расчете на 1 случай ожидаемой клинической эффективности было лучшим в группе ступенчатой терапии азитромицином (5 265 vs 6 145 долл. США;  $p = 0,05$ ) [45].

В исследовании, выполненном А.И. Синопальниковым и соавт., также была отмечена высокая клиническая (98,1 %) и бактериологическая (86,3 %) эффективность короткого курса ступенчатой монотерапии азитромицином при ВП у пациентов молодого возраста [46]. По эффективности монотерапия азитромицином была эквивалентной терапии цефтриаксоном с последующим переводом пациентов на амоксициллин / клавуланат внутрь в комбинации с кларитромицином или без него. Ступенчатая терапия азитромицином отличалась лучшей переносимостью, обеспечивала уменьшение длительности АБТ (5,2 сут. vs 7,2 сут.) и достоверное сокращение затрат на лечение [46].

Учитывая уникальную тканевую фармакокинетику азитромицина и его высокую активность *in vitro* против *Legionella spp.*, было проведено пилотное исследование эффективности ступенчатой монотерапии азитромицином у госпитализированных пациентов с подтвержденной легионеллезной пневмонией [47]. Азитромицин применялся в дозе 500 мг в сутки внутривенно в течение 2–7 дней с последующим назначением 1,5 г азитромицина перорально за 3–5 дней. Эффективность ступенчатой терапии болезни легионеров азитромицином составила 95 %, а общая продолжительность курса АБТ – 7,9 дня [47]. Таким образом, полученные результаты продемонстрировали возможность эффективного и быстрого лечения легионеллезной пневмонии у госпитализированных больных азитромицином в виде монотерапии.

Помимо исследований эффективности и безопасности ступенчатой монотерапии азитромицином ВП у госпитализированных пациентов значительный практический интерес представляют исследования с использованием внутривенной формы азитромицина в комбинации с  $\beta$ -лактамом при данной нозологии.

Интересная схема лечения ВП недавно была изучена F.G. Rubio et al. [48], которые исследовали эффективность и безопасность терапии комбинацией "цефтриаксон + азитромицин" внутривенно в течение 2–5 дней с последующим переводом пациентов на монотерапию азитромицином перорально. Показатели клинической и бактериологической эффективности в данном исследовании составили 95,2 % и 93,3 % соответственно [48].

В другом несравнительном исследовании была изучена эффективность и безопасность ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с ампициллином / сульбактамом внутривенно у госпитализированных пациентов с ВП [49]. Клиническая и бактериологическая эффективность терапии были

зарегистрированы у 86,2 % и 100 % пациентов соответственно, а НЯ – всего у 6,6 % пациентов [49].

Еще в 2 РККИ выяснялся крайне актуальный вопрос: какая схема лечения является более эффективной при тяжелой ВП у госпитализированных пациентов – ступенчатая терапия комбинацией " $\beta$ -лактамы + азитромицин" или применение респираторных фторхинолонов (левофлоксацина) [50, 51].

В исследовании *E. Frank et al.* была изучена эффективность и безопасность монотерапии левофлоксацином (внутривенно и / или внутрь) и ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с внутривенным цефтриаксоном [50]. Клиническая и микробиологическая эффективность терапии была эквивалентной в обеих группах лечения: 94,1 % vs 92,3 % и 89,5 % vs 92,3 % при терапии левофлоксацином и азитромицином с цефтриаксоном соответственно. Частота НЯ, зарегистрированных в указанных группах пациентов, также достоверно не отличалась – 5,3 % и 9,3 % соответственно [50].

В другом многоцентровом исследовании, включавшем 212 госпитализированных пациентов с ВП (причем у  $> 1/2$  пациентов отмечалась тяжелая ВП IV–V класса риска на основании индекса тяжести пневмонии – PSI), клиническая эффективность ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с внутривенным цефтриаксоном (с возможностью последующей отмены или перевода пациентов на пероральный цефуроксим аксетил) и ступенчатой терапии левофлоксацином также была эквивалентной – 91,5 % и 89,3 % соответственно [51]. Частота эрадикации возбудителей также была эквивалентной в обеих группах, кроме случаев пневмококковой ВП: эрадикации *S. pneumoniae* удалось добиться у 100 % пациентов в группе комбинированной терапии "азитромицин + цефтриаксон" и всего у 44 % – при ступенчатой терапии левофлоксацином. Учитывая полученные данные, авторы при выборе стартовой АБТ тяжелой ВП у госпитализированных пациентов рекомендуют отдавать предпочтение комбинации  $\beta$ -лактама с азитромицином [51].

Основной задачей еще одного многоцентрового РККИ у госпитализированных пациентов с ВП было сравнение эффективности и безопасности ступенчатой терапии азитромицином и другими макролидами (кларитромицином или эритромицином), применявшимися в комбинации с цефтриаксоном [52]. В данном исследовании также  $> 50$  % пациентов имели тяжелую ВП (IV–V класс риска по PSI). Клиническая эффективность была сопоставимой в обеих группах и составила при лечении азитромицином 84,3 %, другими макролидами – 82,7 %. Эрадикация возбудителей была отмечена в 73,2 % и 67,4 % случаев соответственно. В группе терапии азитромицином средняя продолжительность АБТ была на 1 сут. меньше, а средняя длительность пребывания пациента в стационаре почти на 2 сут. меньше, чем при лечении другими макролидами (9,5 vs 10,5 сут. и 10,7 vs 12,6 сут. соответственно). Важно, что частота НЯ, связанных с инфузией АБП, была достоверно ( $p = 0,04$ ) ниже при терапии азитромицином, чем при

введении других макролидов (16,3 % vs 25,2 % соответственно) [52].

Российский опыт применения внутривенной формы азитромицина в комбинации с цефотаксимом при лечении тяжелой ВП у госпитализированных пациентов также показал преимущества такой терапии как с клинической, так и с экономической точки зрения [53].

Таким образом, данные клинических исследований свидетельствуют о высокой клинической и микробиологической эффективности внутривенной формы азитромицина, используемой как в виде ступенчатой монотерапии, так и в составе комбинированной терапии госпитализированных пациентов с ВП. Режимы терапии с применением внутривенной формы азитромицина обладают достоверными преимуществами по переносимости в сравнении с использованием внутривенных форм других макролидов, а также обеспечивают экономические преимущества, обусловленные, прежде всего, сокращением продолжительности АБТ и длительности госпитализации.

Благоприятный профиль безопасности и переносимости, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий позволяют отдавать предпочтение азитромицину в комбинации с  $\beta$ -лактамами для лечения ВП у пожилых больных, пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также беременных женщин (азитромицин относится к категории В FDA) [54]. Учитывая низкую гепатотоксичность азитромицина, он может быть рекомендован в сочетании с  $\beta$ -лактамами в качестве препарата выбора у пациентов с заболеваниями печени и / или страдающих хроническим алкоголизмом [55].

## Заключение

С момента появления в клинической практике азитромицин, обладающий высокой активностью как против "типичных", так и "атипичных" респираторных возбудителей, с успехом используется для лечения пациентов с ВП. Данный антибиотик, несомненно, может рассматриваться в качестве препарата выбора при подтвержденной "атипичной" этиологии ВП, в т. ч. при легионеллезной пневмонии.

У больных, госпитализированных по поводу тяжелой ВП, вне зависимости от ее этиологии, назначение макролидов в комбинации с  $\beta$ -лактамами обеспечивает более быстрое улучшение состояния, достоверное улучшение исходов и сокращение затрат на лечение, в т. ч. в сравнении с монотерапией респираторными фторхинолонами. Необходимость назначения комбинации " $\beta$ -лактамы + макролид" особенно подчеркивается рекомендациями по лечению тяжелой ВП, в т. ч. пожилых больных и пациентов из закрытых учреждений (дома престарелых и т. п.) [56].

В связи с этим внутривенная форма азитромицина дает возможность обеспечивать эффективную и безопасную терапию у госпитализированных больных с тяжелой ВП, требующих парентерального введения антибиотиков, а при улучшении состояния

осуществлять перевод пациентов на пероральную терапию этим же препаратом. Подобный подход, рекомендованный современными руководствами по лечению ВП [1, 3, 6, 7], направлен на улучшение исходов лечения, сокращение сроков госпитализации и экономических затрат. Таким образом, назначение внутривенной формы азитромицина в комбинации с  $\beta$ -лактамами должно стать стандартной практикой ведения пациентов с тяжелой ВП, госпитализируемых в ОРИТ российских стационаров.

На основании результатов КИ в отдельных случаях может оказаться целесообразным назначение азитромицина внутривенно в виде монотерапии у особых категорий пациентов со средне-тяжелым течением пневмонии без высокого риска неблагоприятного исхода и предполагаемой бактериемии. В большинстве подобных ситуаций (например, при аллергии на  $\beta$ -лактамы антибиотики, непереносимости фторхинолонов) препарат назначается в режиме ступенчатой терапии, за исключением случаев, когда пациент по каким-либо причинам не может принимать препараты внутрь [3].

## Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.А., Козлов П.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практик. рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. Смоленск: МАКМАХ; 2010.
2. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. Clin. Microbiol. Infect. 2011; 17 (Suppl. 6): E1–E59.
3. Mandell L.A., Wunderink R.G., 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.
4. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009; 64 (Suppl. 3): iii1–iii55.
5. Höffken G., Lorenz J., Kern W. et al. Guidelines of the Paul Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the management of lower respiratory tract infections and community-acquired pneumonia. Pneumologie 2010; 64 (3): 149–154.
6. Menéndez R., Torres A., Aspa J. et al. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch. Bronconeumol. 2010; 46 (10): 543–558.
7. Corrêa R.A., Lundgren F.L., Pereira-Silva J.L. et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults – 2009. J. Bras. Pneumol. 2009; 35 (6): 574–601.
8. Ferrer M., Menendez R., Amaro R., Torres A. The impact of guidelines on the outcomes of community-acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin. Chest Med. 2011; 32 (3): 491–505.
9. Torres A., Ferrer M., Badia J.R. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2010; 51 (Suppl. 1): S48–S53.
10. Sharpe B.A. Guideline-recommended antibiotics in community-acquired pneumonia: not perfect, but good. Arch. Intern. Med. 2009; 169 (16): 1462–1464.
11. Maxwell D.J., McIntosh K.A., Pulver L.K. et al. Empiric management of community-acquired pneumonia in Australian emergency departments. Med. J. Aust. 2005; 183 (10): 520–524.
12. Рачина С.А., Козлов П.С., Шаль Е.П. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2009; 11 (1): 66–78.
13. Paul M., Nielsen A.D., Gafter-Gvili A. et al. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. Eur. Respir. J. 2007; 30 (3): 525–531.
14. Lodise T.P., Kwa A., Cosler L. et al. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother. 2007; 51: 3977–3982.
15. Rodriguez A., Mendia A., Sirvent J.M. et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. Crit. Care Med. 2007; 35 (6): 1493–1498.
16. Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P. et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170 (4): 440–444.
17. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? J. Antimicrob. Chemother. 2005; 55 (1): 10–21.
18. Omura S., ed. Macrolide antibiotics chemistry, biology, and practice. 2nd ed. London: Academic Press; 2002.
19. Bryskier A., Bergogne-Berezin E. Macrolides. In: Bryskier A., ed. Antibacterial and antifungal agents. Washington DC: ASM-Press; 2005.
20. Веселов А.В., Козлов П.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. Клини. микробиол. антимикроб. и химиотер. 2006; 8: 71–85.
21. Козлов П.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010; 12 (4): 329–341.
22. Reinert R.R., Filimonova O.Y., Al-Lahham A. et al. Mechanisms of macrolide resistance among Streptococcus pneumoniae isolates from Russia. Antimicrob. Agents Chemother. 2008; 52 (6): 2260–2262.
23. Козлов П.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ; 2010.
24. EARSS Annual Report 2008. On-going surveillance of S. pneumoniae, S. aureus, E. coli, E. faecium, E. faecalis, K. pneumoniae, P. aeruginosa. [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008\\_EARSS\\_Annual\\_Report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf)
25. Zithromax® (azithromycin tablets). Physician Prescribing Information. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=511>
26. Zithromax® (azithromycin for injection). Physician Prescribing Information. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=513>
27. Luke D.R., Foulds G., Cohen S.F., Levy B. Safety, toleration, and pharmacokinetics of intravenous azithromycin. Antimicrob. Agents Chemother. 1996; 40 (11): 2577–2581.
28. Rodvold K.A., Danziger L.H., Gotfried M.H. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47 (8): 2450–2457.

29. Chiu L.M., Menhinick A.M., Johnson P.W., Amsden G.W. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (6): 1075–1079.
30. Carlier M.B., Scorneaux B., Tulkens P.M. Accumulation, subcellular distribution and activity of azithromycin (Az) compared to roxithromycin (Rx) and ciprofloxacin (Cp) in J774 macrophages (Mo) (abstract). In: 31<sup>st</sup> interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, 1991.
31. Girard A.E., Cimochowski C.R., Faiella J.A. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37 (Suppl. C): 9–19.
32. Rapp R.P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann. Pharmacother.* 1998; 32 (7–8): 785–793.
33. Rodvold K.A. Pharmacodynamics of anti-infective therapy: taking what we know to the patient's bedside. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (Suppl. 2): 319S–330S.
34. Sevilano D., Alou L., Aguilar L. et al. Azithromycin iv pharmacodynamic parameters predicting *Streptococcus pneumoniae* killing in epithelial lining fluid versus serum: an in vitro pharmacodynamic simulation. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57 (6): 1128–1133.
35. Fogarty C., Goldschmidt R., Bush K. Bacteremic pneumonia due to multidrug-resistant pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 613–615.
36. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 25 (Suppl. A): 73–82.
37. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin. Pharmacokinet.* 1992; 23: 106–131.
38. Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов П.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2011; 13 (1): 67–84.
39. Garey K.W., Amsden G.W. Intravenous azithromycin. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33 (2): 218–228.
40. Zimmerman T., Laufen H., Riedel K.D. et al. Comparative tolerability of intravenous azithromycin, clarithromycin and erythromycin in healthy volunteers: results of a double-blind, double-dummy, four-way crossover study. *Clin. Drug Invest.* 2001; 21 (8).
41. Luke D.R., Foulds G. Tolerability of intravenous azithromycin. *Ann. Pharmacother.* 1997; 31: 965–969.
42. Vergis E.N., Indorf A., File T.M. Jr. et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (9): 1294–1300.
43. Plouffe J., Schwartz D.B., Kolokathis A. et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44 (7): 1796–1802.
44. Kuzman I., Dakovic-Rode O., Oremus M., Banaszak A.M. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J. Chemother.* 2005; 17 (6): 636–642.
45. Paladino J.A., Gudgel L.D., Forrest A., Niederman M.S. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122 (4): 1271–1279.
46. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека* 2006; 16 (131): 66–72.
47. Plouffe J.F., Breiman R.F., Fields B.S. et al. Azithromycin in the treatment of *Legionella pneumoniae* requiring hospitalization. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (11): 1475–1480.
48. Rubio F.G., Cunha C.A., Lundgren F.L. et al. Intravenous azithromycin plus ceftriaxone followed by oral azithromycin for the treatment of inpatients with community-acquired pneumonia: an open-label, non-comparative multicenter trial. *Braz. J. Infect. Dis.* 2008; 12 (3): 202–209.
49. Todisco T., Dal Farra F., Ciliberti G. et al. An Italian experience of sequential intravenous and oral azithromycin plus intravenous ampicillin / sulbactam in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J. Chemother.* 2008; 20 (2): 225–232.
50. Frank E., Liu J., Kinasewitz G. et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 2002; 24 (8): 1292–1308.
51. Zervos M., Mandell L.A., Vrooman P.S. et al. Comparative efficacy and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat. Respir. Med.* 2004; 3 (5): 329–336.
52. Tamm M., Todisco T., Feldman C. et al. Clinical and bacteriological outcomes in hospitalized patients with community-acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone, or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13 (2): 162–171.
53. Молчанова О.В., Сулейманов С.Ш., Островский А.Б. Антибиотикотерапия тяжелой внебольничной пневмонии. Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (3–4): 29–31.
54. Brito V., Niederman M.S. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin. Chest Med.* 2011; 32 (1): 121–132.
55. Bosker G., Amin A., Emerman C.L. et al. Optimizing antibiotic selection for CAP and CUTI in the emergency department and hospital setting: a systematic review and evidence-based treatment recommendations – year 2005 update. In: Hospital medicine consensus reports. January 1, 2005.
56. Niederman M., Mandell L., 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: 1730–1754.

#### Информация об авторах

Стецюк Ольга Ульяновна – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России; тел.: (4812) 61-13-01; e-mail: olga.stetsiouk@antibiotic.ru  
 Андреева Ирина Вениаминовна – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России; тел.: (4812) 61-13-01; e-mail: andreeva@antibiotic.ru

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., проф., директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России СГМА Минздрава России, директор Научно-методического центра по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: roman@antibiotic.ru

Поступила 06.02.12

© Коллектив авторов, 2012

УДК 616.24-002-085.33.032.14