

- Erb N. et al. Cardiovascular disease and psychological morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*. 2005; 44 (2): 241—6.
63. Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K., Miller G.E., Steinmeyer B., Rich M.W., Duntley S.P. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J. Psychosom. Res.* 2007; 62 (4): 463—7.
64. Dekkers J.C., Geenen R., Godaert G.L., Bijlsma J.W., van Doornen L.J. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin. Exp/ Rheumatol.* 2004; 22 (1): 63—70.
65. Ang D.C., Choi H., Kroenke K., Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 1013—9.

Поступила 09.07.13

© А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, 2013
УДК 615.281.03:616.24-002

ЦЕФТАРОЛИН: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРОТКИХ КУРСОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

А.И. Синопальников

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

*В статье представлены данные об эффективности нового цефалоспорина цефтаролина в лечении больных внебольничной пневмонией, нуждающихся в госпитализации. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что цефтаролин, применяемый в течение 5—7 дней, оказался высокоэффективным в лечении госпитализированных больных с внебольничной пневмококковой пневмонией, превосходя стандартную терапию (цефтриаксон), рекомендуемую в данной клинической ситуации национальными и зарубежными экспертами. При этом терапевтическая результативность цефтаролина не зависела от серотипа *Streptococcus pneumoniae* и сохранялась при тяжелом течении заболевания, в том числе и осложненном бактериемией. Важным с практической точки зрения является и тот факт, что при назначении цефтаролина по сравнению с цефтриаксоном существенно чаще достигался адекватный клинической ответ на 4-й день лечения. Очевидно, что для взвешенного понимания роли и места цефтаролина в лечении госпитализированных больных внебольничной пневмонией необходимы результаты хорошо организованных проспективных исследований для оценки влияния антибиотика на длительность госпитального этапа лечения, определения соотношения «стоимость/эффективность», изучения частоты и структуры нежелательных лекарственных реакций, могущих развиться после непродолжительного пребывания пациента в стационаре.*

Ключевые слова: внебольничная терапия; антибактериальная терапия; цефтаролин.

CEFTAROLINE: NEW POSSIBILITIES OF SHORT-TERM COURSES OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH EXTRAMURAL PNEUMONIA

A.I. Sinopalnikov

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education. Moscow, Russia

*The data on the effectiveness of new cephalosporin, ceftaroline, for the treatment of patients with extramural pneumonia in need of hospitalization. They show that the use of ceftaroline for 5-7 days for the treatment of hospitalized patients with extramural pneumococcal pneumonia exceeding standard therapy with ceftriaxone in terms of efficacy. Therapeutic effect of ceftaroline did not depend on *S.pneumoniae* serotype and persisted in severe cases complicated by bacteriemia. Another advantage of ceftaroline over ceftriaxone is it ensured an adequate response on day 4 of therapy. Evidently, properly designed prospective studies are needed to better understand the role of ceftaroline in the treatment of hospitalized patients with extramural pneumonia, estimate cost and effect ratio, and elucidate the frequency and character of adverse reactions related to the long stay of the patient in a clinic.*

Key words: extramural therapy; antibacterial therapy; ceftaroline.

До начала широкого клинического применения бензилпенициллина (пенициллина G) пневмония, вызываемая *Streptococcus pneumoniae* (пневмококком), оставалась основной причиной смерти, особенно у людей пожилого и старческого возраста. Здесь уместно вспомнить философское и не лишнее известное сарказма высказывание блистательного канадского интерниста прошлого Вильяма Ослера (W. Osler), сравнивавшего пневмонию с надежным «люцманом» человека на пути к его смерти: «Pneumonia... captain of the men of death» [1]. С того времени благодаря научному прогрессу появились многочисленные антибактериальные препараты (АБП), действенные вакцины, методики респираторной поддержки, совершенствовались классические и разрабатывались новые методы диагностики. Все это не могло не сказаться на результативности диагностических и лечебных подхо-

дов к ведению указанной категории больных — это прежде всего 4-кратное снижение смертности при пневмонии по сравнению с показателями в «доантибиотическую эру». Впрочем, и сегодня пневмония остается в числе наиболее актуальных болезней современного человека, занимая 4-е место в структуре смертности (после сердечно-сосудистых, cerebrovasкулярных заболеваний и злокачественных новообразований) и являясь самой частой причиной смерти от инфекционных заболеваний. Так, в США ежегодно число умерших от пневмонии и ее осложнений превышает число летальных исходов при СПИДе, туберкулезе, инфекционном эндокардите и менингите, вместе взятых [2].

При лечении инфекционных заболеваний, в том числе и внебольничной пневмонии (ВП), основной мишенью является «виновный» возбудитель, эрадикация которого

приводит к выздоровлению. Исходя из этого, ключевым направлением лечения больных ВП является антибактериальная терапия (АБТ). При этом очевидно, что конечный результат лечения во многом зависит от правильно выбранного антибиотика и оптимальной продолжительности его введения, что гарантирует достижение микробной эрадикации. И если выбор стартовой АБТ облегчается знанием современных национальных и международных рекомендаций по ведению больных ВП [3—5], то серьезная доказательная база, которая бы аргументировала оптимальную продолжительность применения антибиотика(ов) при этом заболевании отсутствует.

Между тем в последнее время все более оживленным становится обсуждение возможностей коротких курсов АБТ при различных инфекциях, в том числе при ВП. Достоинства подобного терапевтического подхода очевидны — это не только повышение приверженности пациента врачебным рекомендациям (комплаенса), но и минимизация риска селекции лекарственно-устойчивых возбудителей, вероятности развития нежелательных лекарственных реакций и большая экономическая привлекательность.

Обоснование коротких курсов антибактериальной терапии

Целью АБТ являются эрадикация возбудителя, разрешение клинических симптомов заболевания и предотвращение развития лекарственной устойчивости. При этом представляются очевидными преимущества коротких курсов АБТ вообще и при ВП в частности. Теоретически короткие (до 7 дней) курсы АБТ могут сопровождаться предотвращением развития резистентности микроорганизмов и повышением комплаенса у пациентов [6]. Это предположение представляется вполне обоснованным. Так, D. Guillemont и соавт. [7] показали, что длительный (5 дней и более) прием малых доз антибиотиков сопровождается 3,5—6-кратным повышением вероятности назофарингеального носительства пенициллиноустойчивых штаммов *S. pneumoniae*. Приверженность пациентов врачебным рекомендациям резко уменьшается через 5 дней после начала лечения или намечившегося клинического улучшения [8, 9].

Обоснование коротких курсов АБТ должно аргументироваться соответствующими фармакодинамическими и фармакокинетическими данными. Прежде всего это способность антибиотиков, обладающих адекватной тканевой пенетрацией, создавать высокие концентрации в очаге инфекции в течение достаточно продолжительного времени. При этом вполне ожидаемо, что применение в рамках короткого курса лечения адекватного АБП может сопровождаться высокой клинической и микробиологической эффективностью. С позиции фармакодинамических свойств все АБП могут быть разделены на 3 группы: антибиотики, демонстрирующие зависимость от концентрации киллинг с продолжительным постантибиотическим эффектом (ключевой параметр эффективности — отношение максимальной концентрации к минимальной подавляющей концентрации ($C_{max}/MПК$)); антибиотики, демонстрирующие зависимость от концентрации и времени киллинг при умеренной продолжительности постантибиотического эффекта (отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК ($AUC_{0-24}/MПК$)); антибиотики, эффективность которых определяется временем, в течение которого формируемые ими концентрации

превосходят МПК при отсутствии постантибиотического эффекта. Знание фармакодинамического профиля антибиотика позволяет выбрать оптимальный препарат, применяемую дозу, интервал между его последовательными приемами и длительность курса лечения [10, 11].

Предшествующий опыт коротких курсов антибактериальной терапии у больных пневмонией

На заре антибиотической эры продолжительность курсовой терапии менее 7—14 дней представлялась стандартной (общепринятой). Так, например, на страницах руководства «Textbook of Medicine» (ред. R. Cecil, W. Mc Dermott), 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 [12]. Два десятилетия спустя T. Harrison и соавт. [13] рекомендовали применение пенициллина по 60 000—600 000 ЕД каждые 6 ч до достижения стойкой апирексии в течение 2—3 дней. Сходной точки зрения придерживались и другие авторы [14].

Используя температуру тела больного как своеобразный барометр, указывающий на достижение клинической стабильности или улучшения, врачи и исследователи в тот период полагали, что у большинства больных пневмонией вполне достаточной может оказаться 5-дневная АБТ. В этом плане показательны результаты проспективного многоцентрового когортного исследования с включением 686 госпитализированных пациентов, указывающие, что медиана времени достижения апирексии составляет 2—3 дня [15]. Естественно предположить, что если по достижении стойкой нормализации температуры тела больной пневмонией продолжат принимать антибиотик еще в течение 3 дней, то общая продолжительность лечения составит 5—6 дней.

Одним из немногих исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности коротких курсов АБТ у больных пневмонией, проведенных до 2000 г., явилось исследование, включавшее 73 пациентов в возрасте от 12 до 60 лет, наблюдавшихся в университетском госпитале в Нигерии [16]. Во всех случаях диагноз пневмонии был документирован рентгенологически, а большинство больных получали монотерапию бензилпенициллином. Лечение продолжалась в течение 24 ч после достижения апирексии (37,2°С и менее). Возбудители пневмонии (преимущественно *S. pneumoniae*) были выделены в 42 случаях: в 38 — из мокроты и в 19 — из крови. Продолжительность АБТ по группе в целом составила 2,54 дня. В среднем через 4 дня больных выписывали из госпиталя, а проведенное в последующем контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки подтвердило полное разрешение пневмонической инфильтрации через 14—56 дней (в среднем через 25,6 дня).

Короткие курсы антибактериальной терапии у больных внебольничной пневмонией: поиск доказательств продолжается

В последние 10 лет были опубликованы многочисленные оригинальные исследования и метаанализы, обосновывающие короткие курсы АБТ у больных ВП. Результаты наиболее значимых из них, свидетельствующие о сопоставимой клинической эффективности коротких и стандартных курсов лечения, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая эффективность коротких и стандартных курсов АБТ у больных ВП

Источник литературы	Режим АБТ	Число больных	Клиническая эффективность
R. El Moussaoui, и соавт. [17]	Амоксициллин 3 дня vs. амоксициллин 8 дней	121	93% vs. 93%
P. Leophonte и соавт. [18]	Цефтриаксон 5 дней vs. цефтриаксон 10 дней	186	81,9% vs. 82,6%
L. Dunbar и соавт. [19]	Левифлоксацин 5 дней vs. левифлоксацин 10 дней	528	92,4% vs. 91,1%
L. Dunbar и соавт. [20]	Левифлоксацин 5 дней vs. левифлоксацин 10 дней	123	95,5% vs. 96,5%
G. Tellier и соавт. [21]	Телитромицин 5 дней vs. телитромицин 7 дней vs. кларитромицин 10 дней	559	89,3% (5 дней) vs. 88,8% (7 дней) vs. 91,8% (10 дней)
M. Drehobl и соавт. [22]	Азитромицин однократно* vs. кларитромицин 7 дней	499	92,6% vs. 94,7%
B. O'Doherty и O. Muller [23]	Азитромицин 3 дня vs. кларитромицин 10 дней	203	94% vs. 95%
T. File и соавт. [24]	Гемифлоксацин 5 дней vs. гемифлоксацин 7 дней	469	95% vs. 92%

Примечание: * — микросферическая форма азитромицина (2 г однократно).

Учитывая все возрастающее число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности коротких курсов АБТ у больных ВП, становится очевидной необходимость объединения их результатов в рамках метаанализов и систематических обзоров. Так, в рамках метаанализа, проведенного J. Li и соавт. [25] и включавшего 15 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 2796$), была показана сопоставимая клиническая и бактериологическая эффективность коротких (до 7 дней) и стандартных (более 7 дней) курсов АБТ у больных ВП. Сходными оказались данные и других метаанализов и систематических обзоров [26, 27].

Впрочем, к числу «слабых мест» упомянутых исследований следует отнести тот факт, что в них включали преимущественно пациентов с нетяжелой/прогностически благоприятной ВП, в большинстве своем лечившихся вне стационара. В противоположность этому доказательная база, обосновывающая возможность коротких курсов АБТ у госпитализированных больных ВП, весьма ограничена. В этом контексте особый интерес представляет новый цефалоспорин широкого спектра действия — цефтаролин, явившийся первым антибиотиком в рамках анонсированной Американским обществом по инфекционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America — IDSA) инициативы «10 x 20», предполагающей создание и выход в клиническую практику 10 новых АБП к 2020 г. [28].

Цефтаролин — краткая характеристика

Цефтаролин (активный метаболит цефтаролина фосамила) — новый цефалоспорин широкого спектра действия, относимый к V поколению этого класса антибиотиков, отличительной особенностью которого является активность против метициллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину и другим цефалоспорином [29, 30]. В 2010 г. антибиотик был зарегистрирован Управлением по контролю над пищевыми продуктами лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration — FDA) по показаниям: «Внебольничная бактериальная пневмония» (включая случаи заболевания, осложненные вторичной пневмококковой бактериемией) и «Острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей». В декабре 2012 г. цефтаролин под торговым названием «Зинфоро®» был зарегистрирован в Российской Федерации по показаниям: «Внебольничная пневмония» и «Осложненные инфекции кожи и мягких тканей».

В основе антибактериального действия цефтаролина, как и любого другого β -лактама, лежит ингибирование пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) бактериальной стенки, что обуславливает нарушение ее новообразования и как следствие этого лизис микроорганизма. Установлено, что ПСБ у разных видов микроорганизмов демонстрируют известную структурную и функциональную гетерогенность [31]. В этой связи важно подчеркнуть, что цефтаролин характеризуется высокой степенью сродства к ПСБ 2a, ответственным за развитие устойчивости *S. aureus* к метициллину (MRSA), равно как и к ПСБ 1a, 2b, 2x и 3, определяющим чувствительность к антибиотикам метициллиночувствительного *S. aureus* (MSSA) и *S. pneumoniae* [32]. При этом аффинность нового цефалоспорина к указанным ПСБ превосходит таковую оксациллина и цефтриаксона, являющихся общепринятыми стандартами терапии MSSA- и *S. pneumoniae*-инфекций соответственно.

Обсуждая возможности цефтаролина в лечении больных ВП, необходимо отметить, что, помимо MSSA/MRSA и пневмококка, антибиотик высокоактивен также в отношении таких этиологически значимых патогенов, как *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [33].

Очевидно, что одним из важнейших преимуществ цефтаролина над другими β -лактамами является его антистафилококковая активность, включая и лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя. Так, при изучении 152 изолятов внебольничного MRSA было установлено, что МПК антибиотика в отношении 90% изучаемых штаммов (МПК₉₀) оказалась равной 0,5 мкг/мл, в 64 раза превосходя таковую цефтриаксона [34]. Выполненные в последующем исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили активность цефтаролина и в отношении штаммов, нечувствительных к ванкомицину и даптомицину [35, 36].

Говоря о стафилококковой этиологии ВП, следует особо упомянуть наблюдаемый в последнее время рост числа пневмоний, вызываемых внебольничными штаммами MRSA (CA-MRSA), чаще выделяемыми у молодых больных без сопутствующих заболеваний [37]. Первое описание CA-MRSA датируется серединой 90-х годов прошлого века [38]. О тяжелых случаях пневмонии, вызываемых указанным возбудителем, как правило, сообщается во время сезонных подъемов заболеваемости гриппом. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, частота ВП, вызываемой CA-MRSA,

Таблица 2. **Этиология ВП у госпитализированных больных [40, с изм.]**

Возбудители	Нидерланды; 5 исследований (n=1047)	Германия; 1 исследование (n=237)	Швейцария; 1 исследование (n=318)	Великобритания; 3 исследования (n=439)	Южная Европа; 19 исследований (n=9143)	Словения; 2 исследования (n=320)	Скандинав- ские страны; 7 исследований (n=1582)
	%						
<i>S. pneumoniae</i>	31	13	13	35	23	9	30%
<i>H. influenzae</i>	5	6	6	7	3	2	5%
<i>S. aureus</i>	1	4	4	2	1	1	1%
<i>M. catarrhalis</i>	1	-	2	2	0	1	1%
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	-	-	1	1	-	0%
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	0	-	1	1	0	-	1%
<i>Escherichia</i> <i>coli</i>	1	-	-	1	1	2	1%
<i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i>	9	9	8	3	4	13	7%
<i>Chlamyphila</i> <i>pneumoniae</i>	1	11	3	2	2	19	1%
<i>Chlamyphila</i> <i>psittaci</i>	1	1	-	1	1	1	1%
<i>Coxiella</i> <i>burnetii</i>	1	2	-	1	1	1	0%
<i>Legionella</i> <i>pneumophila</i>	4	2	5	3	5	3	2%
Вирусы	9	10	-	16	4	5	10%
Прочие	8	9	1	3	4	3	3%
Возбудитель не установ- лен	36	33	61	40	44	43	38%

составляет 0,51—0,64 случая на 100 000 населения [39]. Отличительной характеристикой CA-MRSA является выделение двухкомпонентного мембранного токсина — лейкоцидина Пантона—Валентайна (Panton—Valentine), «атакующего» лейкоциты. Пневмония, вызываемая CA-MRSA, характеризуется тяжелым течением, распространенной мультилобарной инфильтрацией в ¾ случаев, частым развитием деструкции легочной ткани, что объясняет преимущественное ведение этих больных в отделении интенсивной терапии (в 75—85% случаев) и высокую госпитальную летальность (20—60%) [39].

Очевидно, однако, что применительно к лечению больных ВП особое значение приобретает активность цефтаролина в отношении ведущего возбудителя заболевания — *S. pneumoniae*, в том числе и его лекарственноустойчивых штаммов. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, пневмококковая этиология устанавливается в 20—40% случаев заболевания [40] (табл. 2).

Важно подчеркнуть, в частности, что активность цефтаролина распространяется не только на пенициллиночувствительные пневмококки, но и на промежуточноустойчивые и устойчивые штаммы, в отношении которых МПК₉₀ антибиотика составляла 0,06, 0,13 и 0,25 мкг/мл соответственно, существенно превосходя антипневмококковый потенциал цефтриаксона [29]. Цефтаролин сохраняет также активность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к амоксицилину, эритромицину, цефотаксиму [41, 42].

Цефтаролин в терапии внебольничной пневмонии

Для определения роли и места цефтаролина в современных схемах лечения пневмонии особое значение приобретает анализ результатов недавно проведенных исследований FOCUS (ceFtarOline Community-acquired pneumonia trial vS ceftriaxone), в которых приняли участие врачи 198 центров стран Африки, Азии, Западной и Восточной Европы, Латинской Америки и США: FOCUS 1 (NCT00621505) и FOCUS 2 (NCT00509106) — базовых рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследований по доказательству терапевтической эквивалентности цефтаролина и цефтриаксона у 1240 взрослых госпитализированных больных ВП [43, 44]. Дизайн исследований предполагал внутривенное введение цефтаролина (600 мг каждые 12 ч) или цефтриаксона (1 г каждые 24 ч) в течение 5—7 дней госпитализированным больным ВП со среднетяжелым/тяжелым течением заболевания (преимущественно III и IV классы риска по шкале **Pneumonia Outcomes Research Team — PORT** [45]), см. рисунок. Пациенты, включенные в исследование FOCUS 1, в течение первого дня лечения получали также кларитромицин внутрь (500 мг с интервалом 12 ч).

Адекватный клинический ответ определялся как обобщенный критерий достижения клинической стабильности и клинического улучшения на 4-й день лечения, а клиническая эффективность (на 8—15-й день после окончания лечения) — как разрешение всех симптомов заболевания или значительное клиническое улучшение, что не требовало продолжения АБТ. В цитируемых исследо-

Таблица 3. Клиническая и микробиологическая эффективность цефтаролина и цефтриаксона при пневмококковой ВП [48]

Эффективность	Цефтаролин, n/N (%)	Цефтриаксон, n/N (%)	Δ, % (95% доверительный интервал)
Клиническая эффективность¹			
Все случаи пневмококковой ВП	59/69 (85,5)	48/70 (68,6)	17,0 (2,9—30,7) $p=0,009$
MDRSP ²	4/4 (100)	2/9 (22,2)	77,8 (N/A)
Антигенурия (+) ³	25/28 (89,3)	23/31 (74,2)	15,1 (-5,7—34,9)
Культура возбудителя (+) ⁴	34/41 (82,9)	25/39 (64,1)	18,9 (-0,7—37,7)
...+ «атипичные» возбудители ⁵	8/10 (80,0)	6/9 (66,7)	13,3 (-27,3—51,3)
Микробиологическая эффективность⁶			
Все <i>S. pneumoniae</i>	60/69 (87,0)	51/70 (72,9)	14,1 (0,6—27,4) $p=0,0003$
MDRSP	4/4 (100)	4/9 (44,4)	55,6 (N/A)
Антигенурия	25/28 (89,3)	23/31 (74,2)	15,1 (-5,7—34,9)
Культура возбудителя	35/41 (85,4)	28/39 (71,8)	13,5 (-4,8—31,8)

Примечание. ¹ — клиническая эффективность определялась на 8—15-й день после окончания лечения как разрешение всех симптомов заболевания или значительное клиническое улучшение, что не требовало продолжения АБТ; ² — MDRSP (multidrug-resistant *S. pneumoniae*) — мультирезистентные штаммы пневмококка, устойчивые к двум и более классам антибиотиков; ³ — случаи пневмококковой ВП, этиологический диагноз которой основывался только на положительных результатах теста BinaxNOW®; ⁴ — случаи пневмококковой ВП, этиологический диагноз которой основывался на выделении культуры возбудителя; ⁵ — случаи микст-инфекции — *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*; ⁶ — микробиологическая эффективность определялась как эрадикация и предполагаемая эрадикация *S. pneumoniae*. N/A (not available) — статистический анализ недоступен ввиду малого числа наблюдений; *n* — число больных, эффективно леченных цефтаролином или цефтриаксоном; *N* — общее число больных соответствующей группы.

ваниях использовали критерии клинической стабильности, предложенные экспертами Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America — IDSA) и Американского торакального общества (American Thoracic Society — ATS) [4]: температура тела не выше 37,8 °С (при ее измерении в полости рта, прямой кишке или ушном канале); частота сердечных сокращений не более 100 в минуту; частота дыхания не более 24 в минуту; систолическое артериальное давление не более 90 мм рт.ст.; SaO₂ 90% и более; отсутствие нарушения сознания/дезориентации. Случаи же регресса/исчезновения не менее одного симптома из следующих четырех (кашель, одышка, плевральная боль, продукция мокроты) при отсутствии прогрессирования остальных трактовали как клиническое улучшение.

Этиологическая диагностика ВП предполагала проведение бактериоскопии окрашенных по Граму мазков и культурального исследования доступных респираторных образцов (индуцированная или свободно откашливаемая мокрота, бронхоальвеолярный лаваж), плевральной жидкости или крови. У всех больных также проводили иммунохроматографические тесты (BinaxNOW®) с определением растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в моче. При обнаружении легионеллезной антигенурии больные из исследования исключались.

ЕОТ (end-of-therapy) — оценка эффективности на момент окончания терапии; ТОС (test-of-cure) — оценка эффективности через 8—15 дней после окончания терапии; ЛФУ (late follow-up) — оценка эффективности через 21—35 дней после окончания терапии. Пациенты, включенные в исследование FOCUS 1, в течение первого дня лечения получали также кларитромицин внутрь (500 мг с интервалом 12 ч).

Как уже было сказано выше, в исследования FOCUS 1 и FOCUS 2 в общей сложности были включены 1240 больных ВП; из них 621 получал цефтаролин, а 619 получа-

ли цефтриаксон. На 8—15-й день по окончании терапии клиническая эффективность у пациентов, получавших цефтаролин и цефтриаксон, оказалась сопоставимой (84,3 и 77,7% соответственно). При этом особый интерес вызвали результаты сравнительной оценки эффективности антибиотиков в группе больных с пневмококковой этиологией заболевания (в группе пациентов, получавших цефтаролин, было 69 таких больных, а в группе пациентов, получавших цефтриаксон, — 70; табл. 3) [48]. Важно подчеркнуть, что практически в половине случаев больные были отнесены к IV классу риска по шкале PORT (цефтаролин — 50,7%, цефтриаксон — 47,1%).

У большинства пациентов с пневмококковой ВП имели место критерии синдрома системного воспалительного ответа (цефтаролин — 85,5%, цефтриаксон — 84,3%), а 31,9 и 45,7% больных соответственно отвечали критериям тяжелого течения заболевания (согласно рекомендациям ATS [47]).

В ходе проведенных исследований было показано, что цефтаролин характеризуется высокой антипневмококковой активностью, существенно превосходящей



Дизайн исследований FOCUS 1 и FOCUS 2 по оценке сравнительной эффективности и безопасности цефтаролина и цефтриаксона у госпитализированных больных ВП [48].

таковую цефтриаксона (87 и 72,9% соответственно $p=0,0003$), что объясняло и достоверные различия клинической эффективности сравниваемых антибиотиков (85,5 и 68,9% соответственно $p=0,009$). Важно подчеркнуть и клиническое превосходство цефтаролина над цефтриаксоном в группе больных с бактериемической пневмококковой ВП: у 15 (78,9%) из 19 и 8 (66,7%) из 12 больных соответственно [45].

Особый интерес представляет оценка клинического ответа (достижение клинической стабильности или клинического улучшения) у больных ВП на 4-й день лечения. Выбор этого временного интервала имеет несомненное практическое значение, поскольку отсутствие терапевтического эффекта в первые 96 ч указывает на необходимость пересмотра лечебной тактики и позволяет избежать неоправданного «затягивания» неадекватной АБТ. В противоположность этому отмечаемое в первые 4 дня клиническое улучшение делает возможным осуществление деэскалации АБТ с переходом на прием антибиотика с узким (целенаправленным) спектром антибактериального действия, проведение ступенчатой терапии и последующую выписку больного из стационара [4, 49, 50]. При этом очевидно, что аргументированное уменьшение длительности госпитального этапа лечения обуславливает сокращение прямых затрат на ведение больного.

В этом контексте показательное превосходство цефтаролина над цефтриаксоном в достижении адекватного клинического ответа на 4-й день лечения в группе больных с пневмококковой ВП: у 54 (73%) из 74 и 42 (56%) из 75 больных соответственно [51]. Объяснений этому факту может быть несколько.

Во-первых, как уже говорилось выше, цефтаролин демонстрирует высокое сродство к ПСБ (превосходящее таковое цефтриаксона), в том числе и к ПСБ 2х, ассоциируемых с устойчивостью *S. pneumoniae* к β -лактамам.

Во-вторых, за последние годы произошли существенные изменения в структуре циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*. Так, в частности, в упоминаемых исследованиях доминирующими были серотипы 3, 1, 14, 5, 7F, 23F и 4 [45]. Как показали исследования *in vitro*, цефтаролин оказался эффективным в отношении всех пневмококков независимо от их принадлежности к тому или иному серотипу, включая те из них, которые не входят в состав современных пневмококковых вакцин, и MDRSP. И хотя цефтриаксон также оказался эффектив-

ным в отношении различных серотипов *S. pneumoniae*, выделенных при проведении исследований FOCUS 1 и FOCUS 2, это достигалось при более высоких значениях МПК: 0,03 мкг/мл ($\leq 0,004$ —0,25 мкг/мл) и 1 мкг/мл ($\leq 0,015$ —2 мкг/мл) соответственно [45].

В-третьих, в ряду возможных объяснений допускаются и различия в легочной пенетрации сравниваемых антибиотиков [52], хотя исследования по сравнительной оценке концентрации цефтаролина и цефтриаксона в жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, у больных ВП не проводились.

В-четвертых, различия могут касаться и противовоспалительного/иммуномодулирующего эффекта цефтаролина и цефтриаксона, тем более что подобные свойства описаны у других представителей этого класса антибиотиков [53].

Заключение

Проведенные исследования FOCUS 1 и FOCUS 2 свидетельствуют о том, что цефтаролин, применяемый в течение 5—7 дней, оказался высокоэффективным в лечении госпитализированных больных с внебольничной пневмококковой пневмонией, превосходя стандартную терапию (цефтриаксон), рекомендуемую в данной клинической ситуации национальными и зарубежными экспертами [3—5]. При этом терапевтическая результативность цефтаролина не зависела от серотипа *Streptococcus pneumoniae* и сохранялась при тяжелом течении заболевания, в том числе и осложненном бактериемией. Важным с практической точки зрения является и тот факт, что при назначении цефтаролина по сравнению с цефтриаксоном существенно чаще достигался адекватный клинической ответ на 4-й день лечения. Очевидно, что для взвешенного понимания роли и места цефтаролина в лечении госпитализированных больных внебольничной пневмонией необходимы результаты хорошо организованных проспективных исследований для оценки влияния антибиотика на длительность госпитального этапа лечения, определения соотношения стоимость/эффективность, изучения частоты и структуры нежелательных лекарственных реакций, могущих развиться после непродолжительного пребывания пациента в стационаре. Но уже сейчас можно сказать, что цефтаролин предоставляет современному врачу новую возможность эффективного и непродолжительного лечения больных внебольничной пневмонией, нуждающихся в госпитализации и парентеральной антибактериальной терапии.

Сведения об авторе:

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Российской медицинской академии последипломного образования; e-mail: aisyn@list.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Osler W. The Principles and Practice of Medicine. 4th ed. New York: Appleton; 1901. 108.
2. Armstrong G.L., Conn C.A., Pinner R.W. Trends in infectious disease mortality in the United States during 20th century. J.A.M.A. 1999; 281: 61-66.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010; 12(3): 186-226.
4. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society. 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.
5. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin. Microbiol. Infect. 2011; 17 (Suppl 6): 1-59
6. 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.
7. 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*. J.A.M.A. 1998; 279: 365-70.
8. File T.M. Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy

- for community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 159-64.
9. **Scalera N.M., File T.M. Jr.** How long should we treat community-acquired pneumonia? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007; 20: 177-81.
 10. **Andes D., Craig W.A.** Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a clinical review. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2002; 19: 261-8.
 11. **Craig W.A.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10.
 12. **Cecil R.L., McDermott W.,** editors. *Textbook of medicine.* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1948.
 13. **Harrison T.R., Resnick W.R., Wintrobe M.M.** et al., editors. *Principles of internal medicine.* 5th ed. New York: McGraw Hill; 1967.
 14. **Witt R.L., Hamburger M.** The nature and treatment of pneumococcal pneumonia. *Med Clin North Am* 1963; 47: 1257-70.
 15. **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. *J.A.M.A.* 1998; 279: 1452-7.
 16. **Awunor-Renner C.** Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1979; 73: 235-40.
 17. **El Moussaoui R., de Borgie C.A.J.M., 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. *B.M.J.* 2006; 332: 1355.
 18. **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.
 19. **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.
 20. **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.
 21. **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.
 22. **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.
 23. **O'Doherty B., Muller O.** 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.
 24. **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.
 25. **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.
 26. **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.
 27. **Dimopoulos G., Matthaïou 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.
 28. **Infectious Diseases Society of America.** The «10 x 20» initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 1081-83.
 29. **Iizawa Y., Nagai J., Ishikawa T.** et al. In vitro antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and in vivo anti-MRSA activity of its prodrug, TAK-599. *J. Infect. Chemother.* 2004; 10: 146-56.
 30. **Sader H.S., Fritsche T.R., Kaniga K.** et al. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2005; 49: 3501-12.
 31. **Ghuysen J.M.** Molecular structures of penicillin-binding proteins and β -lactamases. *Trends. Microbiol.* 1994; 2: 372-80.
 32. **Kosowska-Shick K., McGhee P., Appelbaum P.** Affinity of ceftaroline and other β -lactams for penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2010; 54: 1670-7.
 33. **Goodman J.J., Martin S.I.** Critical appraisal of ceftaroline in the management of community-acquired bacterial pneumoniae and skin infections. *Therapeut. Clin. Risk. Managem.* 2012; 8: 149-56.
 34. **Sader H.S., Fritsche T.R., Jones R.N.** Antimicrobial activities of ceftaroline and ME1036 tested against clinical strains of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2008; 52: 1153-5.
 35. **Saravolatz L., Pawlak J., Johnson L.** In vitro activity of ceftaroline against community-associated methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant, and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2010; 54: 3027-30.
 36. **Jacqueline C., Amador G., Batard E.** et al. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 6: 863-6.
 37. **Anevlavis S., Bourros D.** Community-acquired bacterial pneumonia. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2010; 11: 361-74.
 38. **Udo E.E., Pearman J.W., Grubb W.B.** Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J. Hosp. Infect.* 1993; 25: 97-108.
 39. **Vardakas K.Z., Matthaïou D.K., Falagas M.E.** Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community-acquired-MRSA pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1148-58.
 40. **Postma D.F., van Werkhoven C.H., Huijts S.M.** et al. New trends in the prevention and management of community-acquired pneumonia. *Neth. J. Med.* 2012; 70: 337-48.
 41. **Fenoll A., Aguilar L., Robledo O.** et al. In vitro activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2008; 52: 4209-10.
 42. **Patel S.N., Pillai D.R., Pong-Porter S.** et al. In vitro activity of ceftaroline, ceftobiprole and cethromycin against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected from across Canada between 2003 and 2008. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 64: 659-60.
 43. **File T.M. Jr, Low D.E., Eckburg P.B.** et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (suppl):iii19-iii32.
 44. **Low D.E., File T.M. J., Eckburg P.B.** et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (suppl):iii33-iii44.
 45. **Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A.** et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *J.A.M.A.* 1996; 275: 134-41.
 46. **Shorr A.F., Kollef M., Eckburg P.B.** et al. Assessment of ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: insights from two randomized trials. *Diagnostic. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 75: 298-303.
 47. **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.
 48. **File T.M. J., Low D.E., Eckburg P.B.** et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis* 2010; 51: 1395-405.
 49. **Ramirez J.A., Srinath L., Ahkee S.** et al. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 1273-76.
 50. **Ramirez J.A., Vargas S., Ritter G.W.** et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2449-54.
 51. **Eckburg P.B., Friedland H.D., Llorens L.** et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 2012; 20: 254-60.
 52. **Croosier-Bertin D., Piroth L., Charles P-E.** et al. Ceftaroline versus ceftriaxone in highly penicillin-resistant pneumococcal pneumonia rabbit model using simulated human dosing. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2011; 55: 3557-63.
 53. **Tauber S.C., Nau R.** Immunomodulatory properties of antibiotics. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2008; 1: 68—79.

Поступила 14.10.13