



Анализ клинической эффективности и безопасности цефтаролина фосамила в лечении больных внебольничной пневмонией тяжелого течения

А.А. Зайцев, Т.В. Кондратьева, А.М. Макаревич, А.Д. Смирнов

Публикация посвящена вопросам антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии. На основании результатов ретроспективного исследования, включавшего 103 пациента, продемонстрировано, что применение цефтаролина в комбинации с макролидом при лечении внебольничной пневмонии тяжелого течения характеризуется высокой клинической эффективностью (90,4%) и хорошим профилем безопасности по сравнению со стандартными режимами антимикробной терапии (цефтриаксон/цефотаксим + макролид внутривенно).

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, цефтаролин.

Введение

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему остается ведущей причиной заболеваемости инфекционными болезнями и обусловленной ими смертности. В этой связи усилия экспертов во всем мире направлены на повышение качества оказания медицинской помощи больным ВП, создаются и пересматриваются с течением времени рекомендации по ведению пациентов со столь актуальным для практического здравоохранения заболеванием [1–4]. Следует отметить, что наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с тяжелой ВП, так как, несмотря на доступные методы диагностики и лечения, в том числе современные антимикробные препараты, летальность у этой категории больных остается

высокой [4]. Среди госпитализированных больных в Европе и США доля пациентов с тяжелой пневмонией составляет от 6,6 до 16,7%, а летальность в указанной группе достигает 21–58% [2–4]. Больные тяжелой ВП нуждаются в длительном стационарном лечении, и терапия является экономически затратной. Например, в США больные тяжелой ВП, помещенные в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), обычно проводят в стационаре 23 дня против 6 дней у пациентов с ВП, госпитализированных в общие палаты, а расходы на их лечение составляют 21 144 долл. США против 7500 долл. США соответственно [4]. В 2012 г. в США на лечение пневмонии была потрачена рекордная сумма в 20 млрд. долл., причем большинство расходов (88%) пришлось на госпитализированных больных, в том числе помещенных в ОРИТ [5].

Основным возбудителем ВП является *Streptococcus pneumoniae* – 30–50% случаев заболевания [1, 6]. Для пневмококковой пневмонии характерны нередкое развитие бактериемии, высокая летальность. Следует отметить, что в последние годы актуальной проблемой является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к β -лактамам антибиотикам и повышение устойчивости к макролидам [7]. Как указано в отечественном многоцентровом исследовании ЦЕРБЕРУС, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину, цефалоспорином III поколения и эритромицину

Андрей Алексеевич Зайцев – докт. мед. наук, главный пульмонолог ФГКУ “Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва.

Татьяна Валерьевна Кондратьева – зав. пульмонологическим кабинетом ФГКУ “1586 Военный клинический госпиталь” МО РФ, Подольск.

Андрей Михайлович Макаревич – зав. пульмонологическим отделением ФГКУ “301 Военный клинический госпиталь” МО РФ, Хабаровск.

Алексей Дмитриевич Смирнов – заместитель начальника пульмонологического отделения филиала № 1 ФГКУ “3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского” МО РФ, Красногорск.

Контактная информация: Зайцев Андрей Алексеевич, a-zaicev@yandex.ru



в 2011–2012 годах составил 3,8; 2,8 и 15,4% соответственно, и эта негативная тенденция будет усугубляться со временем [8].

Еще одной проблемой при ведении больных тяжелой ВП является увеличение числа случаев заболевания, вызванных *Staphylococcus aureus*. Следует заметить, что частота встречаемости стафилококковой инфекции повышается во время эпидемии гриппа, а также у пациентов с факторами риска (инвазивные процедуры, недавняя госпитализация, проживание в домах престарелых, нахождение в организованных коллективах – военнослужащие) [9–11].

Кроме того, потенциально значимым является распространение во внебольничных условиях метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA). Этот микроорганизм характеризуется высокой вирулентностью, осложненным течением заболевания (пневмоторакс, абсцессы, эмпиема плевры) и высокой летальностью. Важно понимать, что гриппозная инфекция является предрасполагающим фактором пневмонии, вызванной стафилококком. Так, экспериментально доказано, что *S. aureus* характеризуется более высокой степенью адгезии по сравнению с *S. pneumoniae* в областях поражения дыхательных путей вирусом гриппа А [12]. Во время эпидемии гриппа А/Н1N1 в 2009 г. при изучении аутопсийного материала (легкие) умерших пациентов бактериальная инфекция была обнаружена в 29% случаев (22 больных), при этом чаще всего выделялись пневмококк – 10 случаев и золотистый стафилококк – 7 штаммов, из которых 5 – MRSA [13]. В исследовании, проведенном в двух штатах США с декабря 2006 по январь 2007 г., было зарегистрировано 10 случаев инфекции, вызванной MRSA, из них у 6 больных пневмония развилась на фоне гриппа и 6 пациентов умерло [14]. Еще в одном наблюдении говорится о 16 пациентах с внебольничной инфекцией, вызванной MRSA, причем средний возраст заболевших составлял 30 лет. Летальность в этом исследовании достигала 18% [15]. В исследовании С. Cillóniz et al., включавшем 3523 больных ВП (15% амбулаторных, 85% госпитализированных), возбудитель был выделен у 32% амбулаторных больных (514 штаммов) и у 44% госпитализированных (1302 штамма). Внебольничная пневмония, вызванная *S. aureus*, наблюдалась в 25 случаях. Умерло 257 больных (7%), наиболее высокая летальность отмечена при обнаружении *S. aureus*, грамотрицательных микроорганизмов, *P. aeruginosa* и в случае коинфекции [16].

Таким образом, в настоящее время чрезвычайно актуальным является изучение эффективности новых режимов антибактериальной терапии

тяжелой ВП, появившихся относительно недавно в арсенале российских врачей. Так, в 2012 г. в РФ для лечения ВП у взрослых пациентов был зарегистрирован новый цефалоспорин – цефтаролина фосамил, обладающий *in vitro* высокой активностью в отношении актуальных возбудителей тяжелой пневмонии. По данным ряда исследований, при лечении больных ВП препарат не уступал цефтриаксону как по ранней (69,5% vs 59,4% соответственно на 4-е сутки терапии), так и по конечной (84,3% vs 77,7% соответственно) клинической эффективности [17–19]. А в группе пациентов с ВП пневмококковой этиологии эффективность цефтаролина составила 85,5% (в группе больных, получавших цефтриаксон, – 68,6%). Еще в одном многоцентровом исследовании, включавшем 771 пациента с ВП, эффективность цефтаролина составила 84,1%, тогда как цефтриаксона – 74,2% [20].

В то же время российских данных по эффективности цефтаролина при тяжелой пневмонии недостаточно, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования. Нами путем ретроспективного анализа была выполнена оценка эффективности и безопасности применения цефтаролина в сравнении с реальной клинической практикой в лечении ВП тяжелого течения.

Цель исследования – изучение клинической эффективности и переносимости лечения с использованием цефтаролина фосамила 1,2 г/сут в течение 5–14 дней в сравнении с реальной клинической практикой (цефтриаксон/цефотаксим ± макролид) в течение 7–14 дней у больных ВП тяжелого течения.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования предполагал ретроспективный анализ историй болезни пациентов, поступивших в стационар по поводу пневмонии тяжелого течения. В анализ включались пациенты с документированным диагнозом тяжелой ВП при наличии у них критериев тяжелого течения заболевания согласно федеральным рекомендациям по диагностике и лечению ВП [1].

Всего проанализировано 103 истории болезни, из которых для последующего анализа было сформировано две группы. В 1-ю группу вошло 52 пациента, которым была назначена фармакотерапия с использованием цефтаролина (+ макролид), во 2-ю – 51 больной, получавший стандартную комбинированную антимикробную терапию – цефотаксим или цефтриаксон + макролид (реальная клиническая практика).

Цефтаролин применялся в стандартных схемах по 0,6 г внутривенно (в/в) 2 раза в сутки ± макролид (азитромицин 500 мг в/в 1 раз в сут-



ки или кларитромицин 500 мг в/в 2 раза в сутки). Цефтриаксон или цефотаксим также применялись в рекомендуемых дозировках: цефтриаксон – по 1,0–2,0 г в/в 2 раза в сутки, цефотаксим – по 1,0 в/в 3 раза в сутки плюс макролид (азитромицин 500 мг в/в 1 раз в сутки или кларитромицин 500 мг в/в 2 раза в сутки).

Перечень проведенных больным и проанализированных нами методов исследования включал в себя: клинический анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза, билирубин, креатинин, азот мочевины, натрий, калий); микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Граму, посев мокроты, определение чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам; рентгенография органов грудной клетки в заднепередней и боковой проекциях; электрокардиография; фибробронхоскопия (при необходимости санации трахеобронхиального дерева с диагностической целью).

Критерием клинической эффективности была динамика следующих клинико-лабораторных параметров, оцениваемых по записям в истории болезни: наличие/отсутствие лихорадки, кашля, выделения гнойной мокроты, одышки, крепитации или хрипов в легких, болей в грудной клетке на стороне поражения, признаков интоксикации, а также динамика лабораторных показателей и рентгенологической картины заболевания. Удовлетворительный результат определялся как клиническое излечение либо клиническое улучшение, а неудовлетворительный результат – как клиническая неэффективность.

Под нежелательными явлениями (НЯ) понимали любые клинически значимые события, возникшие на фоне проводимой терапии: жалобы больного, изменение объективного статуса и лабораторных показателей и т.д. Анализировали изменения относительно исходных показателей уровня эозинофилов в периферической крови и некоторых биохимических параметров (общий белок, печеночные трансаминазы, билирубин, креатинин, электролиты), а также изменения на электрокардиограмме.

Статистический анализ включал описание количественных (среднее арифметическое значение – M , стандартное отклонение – σ) и качественных (абсолютные и относительные частоты, %) переменных. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t -критерий Стьюдента.

Результаты исследования

В период с января по октябрь 2015 г. в клинических центрах, участвовавших в ретроспективном анализе (ФГКУ “Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва; ФГКУ “1586 Военный клинический госпиталь” МО РФ, Подольск; ФГКУ “301 Военный клинический госпиталь” МО РФ, Хабаровск; филиал № 1 ФГКУ “3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского” МО РФ, Красногорск), проводилось лечение 103 больных ВП тяжелого течения, которые отвечали указанным критериям. В 1-ю группу было включено 52 пациента, получавших цефтаролин + макролид в/в (мужчины, средний возраст $20,5 \pm 1,8$ года), во 2-ю (реальная клиническая практика) – 51 больной тяжелой ВП (мужчины, средний возраст $21,3 \pm 4,5$ года).

Подавляющее число больных получали различную антибактериальную терапию на предшествующем этапе: в 1-й группе – 48%, во 2-й – 52,9%.

Из 52 больных 1-й группы полный курс стартовой антибиотикотерапии завершили 47 пациентов. Клиническая эффективность лечения составила 90,4%. У 5 больных (9,6%) с тяжелым течением ВП в связи с клинико-лабораторной картиной заболевания, расцениваемой лечащим врачом как отрицательная динамика, была произведена модификация антибиотикотерапии (у 3 пациентов проводилась комбинированная терапия меропенем + линезолид, у 2 пациентов к лечению был добавлен моксифлоксацин). Средняя продолжительность пребывания больных в ОРИТ в 1-й группе составила $2,7 \pm 1,3$ сут, длительность терапии – $9,8 \pm 3,1$ сут, средний срок рентгенологического разрешения пневмонической инфильтрации – $14,5 \pm 4,3$ сут.

В процессе лечения у 15 пациентов (28,8%) наблюдались различные НЯ: чаще всего повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) – у 12 больных, в 3 случаях отмечалась диспепсия. Продолжительность стационарного лечения в 1-й группе составила $20,3 \pm 8,2$ сут.

Во 2-й группе (реальная практика) при назначении стартовой терапии (цефалоспорины III поколения + макролид) только у 27 пациентов был достигнут положительный клинический эффект. В остальных случаях потребовалась модификация антибактериального лечения. Таким образом, клиническая эффективность стартовой терапии тяжелой ВП с применением комбинации цефалоспорины III поколения + макролид составила 52,9%.

Средняя длительность терапии во 2-й группе составляла $10,9 \pm 1,9$ сут, средний срок рентге-



нологического “выздоровления” – $15,7 \pm 4,6$ сут, средняя продолжительность нахождения больных в стационаре – $21,1 \pm 7,9$ сут, пребывания в ОРИТ – $3,1 \pm 2,9$ сут.

Нежелательные явления регистрировались у 19 больных (37,3%). У 16 пациентов наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз (из них у 6 больных отмечались диспепсические явления), у 3 – диспепсия.

Сравнительный анализ эффективности исследуемых режимов антибиотикотерапии тяжелой ВП представлен на рис. 1 и 2.

Обсуждение

После установления клинико-рентгенографического диагноза тяжелой ВП в подавляющем большинстве случаев назначают эмпирическую антибактериальную терапию. Выбор стартового режима лечения тяжелой ВП зависит от наличия у больного факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа. У пациентов без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* и аспирации препаратами выбора в РФ, как правило, являются цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) в комбинации с макролидом [21].

В настоящее время имеется достаточное количество свидетельств того, что у больных с тяжелым течением пневмонии, исходно направленных в ОРИТ, отсутствие эффекта от терапии наблюдается в 20–40% случаев [22–25]. Очевидно, что неэффективность лечения напрямую сопряжена с риском неблагоприятного исхода пневмонии. Летальность среди больных, не ответивших на лечение, значительно выше, чем у пациентов с адекватным ответом на антибиотикотерапию. По некоторым данным, у госпитализированных больных ВП, не ответивших на лечение, общая летальность достигает 49%, а в случае ранней неэффективности терапии сообщается о частоте летальных исходов 27% [25–27]. Кроме того, при неэффективности антибактериальной терапии тяжелой ВП увеличиваются сроки госпитализации пациента, возникает необходимость в привлечении целого ряда диагностических исследований, модификации антимикробной терапии и пр., что приводит к существенному возрастанию экономической составляющей лечения [28].

В значительной части случаев неэффективность эмпирической терапии может быть обусловлена антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов. Так, по результатам исследования I. Tleujeh et al., включавшего 3430 пациентов с пневмококковой ВП, был продемонстри-

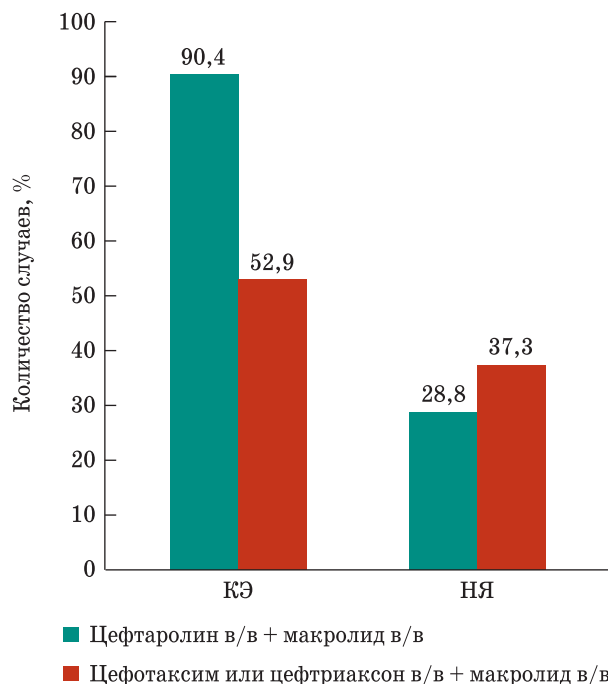


Рис. 1. Клиническая эффективность (КЭ) и НЯ при разных режимах антимикробной терапии тяжелой ВП.

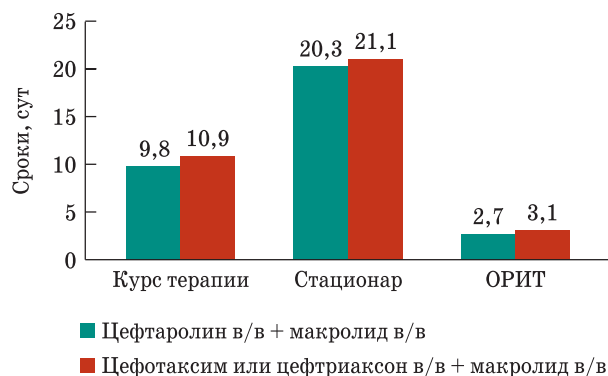


Рис. 2. Продолжительность терапии и сроки пребывания больных тяжелой ВП в стационаре и ОРИТ при разных режимах антимикробной терапии.

рован более высокий риск летального исхода при нечувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину [29]. Следует отметить, что проблема устойчивости часто встречающихся возбудителей ВП к широко применяемым антимикробным препаратам является актуальной, в том числе для РФ [8].

В указанных условиях анализ эффективности новых антибиотиков имеет принципиально важное значение. В 2010 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило применение нового цефалоспорины – цефтаролина при ВП и инфекциях кожи и мягких тканей. С 2012 г. препарат доступен в российской клинической практике. Отлич-



Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП [4]

<p>1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>* и аспирации</p> <p>Амоксициллин/клавуланат, цефтаролин, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в <i>или</i> моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в</p>
<p>2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>*</p> <p>Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + ципрофлоксацин <i>или</i> левофлоксацин** в/в <i>или</i> пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения*** в/в + азитромицин <i>или</i> кларитромицин в/в <i>или</i> пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + моксифлоксацин <i>или</i> левофлоксацин в/в</p>
<p>3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией</p> <p>Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в <i>или</i> цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин <i>или</i> метронидазол в/в</p> <p>При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться осельтамивир[#] внутрь <i>или</i> занамивир ингаляционно</p> <p>* Длительная терапия системными глюкокортикостероидами в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антибиотиков. ** Левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки. *** Могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных по чувствительности <i>P. aeruginosa</i>. # У пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.</p>

тельной особенностью цефтаролина в сравнении с другими β-лактамами является его высокая аффинность в отношении двух пенициллинсвязывающих белков – ПСБ2а и ПСБ2х, определяющих устойчивость к метициллину у *S. aureus* и к пенициллину у *S. pneumoniae* [30–32]. Препарат активен в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину, амоксициллину, цефалоспорином, макролидам и фторхинолонам [33, 34]. Помимо всего прочего цефтаролин эффективен против *S. aureus*, *H. influenzae* и большинства энтеробактерий (за исключением штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра) [32].

В настоящее время проведено достаточное количество зарубежных исследований, доказавших эффективность препарата при ВП, как в рамках клинических протоколов, так и в реальной клинической практике. Например, по

результатам исследования С. Maggiore et al. клиническая эффективность цефтаролина при лечении больных ВП в отделении общего профиля составила 85%, а в ОРИТ – 68%. Следует заметить, что клиническая эффективность цефтаролина у пациентов, получавших препарат в качестве второй линии терапии, составила 84% в ОРИТ и 86% в коечном отделении [35].

Однако отечественных публикаций, посвященных анализу эффективности цефтаролина при тяжелой пневмонии, до настоящего времени опубликовано не было. Нами проведен ретроспективный анализ применения цефтаролина при тяжелой ВП в сравнении с реальной клинической практикой (цефалоспорины III поколения + макролид). По результатам исследования цефтаролин (+ макролид) продемонстрировал высокую клиническую эффективность – 90,4%, тогда как эффективность стартовой терапии тяжелой ВП с применением комбинации цефалоспоринов III поколения + макролид составила 52,9% (см. рис. 1).

Клиническое применение цефтаролина в настоящее время регламентировано национальными рекомендациями по ведению больных тяжелой ВП (таблица) [4]. В рекомендациях отмечено, что в регионах с более высокой распространенностью полирезистентных пневмококков, при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования предпочтение следует отдавать именно цефтаролину. Кроме того, упоминается, что при развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины *или* цефтаролин в силу их более высокой антистафилококковой активности.

Заключение

Применение цефтаролина в стартовой терапии тяжелой ВП характеризуется высокой клинической эффективностью и хорошим профилем безопасности, что позволяет рекомендовать этот режим антибиотикотерапии к широкому применению в клинической практике.

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2010; 12(3): 186–225.
2. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., Dowell S.F., File T.M. Jr., Musher D.M., Niederman M.S., Torres A., Whitney C.G.; Infectious Diseases Society of America; 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): S27–72.
3. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der



- Heijden G., Read R., Verheij T.J.; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl 6): E1–59.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В.; Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология* 2014; 4: 13–48.
 5. Center for Financing, Access and Cost Trends, Agency for Healthcare Research and Quality: Medical Expenditure Panel Survey, United States, 2012.
 6. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–79.
 7. Jones R., Jacobs M., Sader H. Evolving trends in *Streptococcus pneumoniae* resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 197–204.
 8. Отчет по проекту ЦЕРБЕРУС. Смоленск: НИИАХ 2014.
 9. Moran G., Krishnadasan A., Gorwitz R., Fosheim G.E., Albrecht V., Limbago B., Talan D.A.; EMERGENCY ID NET Study Group. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as an etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54(8): 1126–1133.
 10. Hayashi Y., Vaska V., Baba H., Nimmo G.R., Davis L., Paterson D.L. Influenza-associated bacterial pathogens in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection: impact of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Queensland, Australia. *Intern Med J* 2012; 42(7): 755–760.
 11. Rice T., Rubinson L., Uyeki T., Vaughn F.L., John B.B., Miller R.R. 3rd, Higgs E., Randolph A.G., Smoot B.E., Thompson B.T.; NHLBI ARDS Network. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012; 40(5): 1487–1498.
 12. Алексеев В.Г., Белобородов В.Б., Печатников Л.М., Фесенко О.В., Синопальников А.И. Диагностика и лечение стафилококковых пневмоний. М.: РМАПО, ГКБ им. С.П. Боткина 2016; 15.
 13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, May–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(38): 1071–1074.
 14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza – Louisiana and Georgia, December 2006–January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(14): 325–329.
 15. Thomas R., Ferguson J., Coombs G., Gibson P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. *Respirology* 2011; 16(6): 926–931.
 16. Cillóniz C., Ewig S., Polverino E., Marcos M.A., Esquinas C., Gabarrús A., Mensa J., Torres A. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66: 340–346.
 17. File T., Low D., Eckburg P., Talbot G.H., Friedland H.D., Lee J., Llorens L., Critchley I., Thye D. 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: 1395–1405.
 18. Eckburg P., Friedland H., Liorens L., Smith A., Withere G.W., Laudano J.B., Thye D. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 2012; 20(4): 254–260.
 19. Rank D., Friedland H., Laudano J. Integrated safety summary of FOCUS 1 and FOCUS 2 trials: phase III randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl 3): iii53–59.
 20. Zhong N., Sun T., Zhuo C., D’Souza G., Lee S.H., Lan N.H., Chiang C.H., Wilson D., Sun F., Iaconis J., Melnick D. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(2): 161–171.
 21. Синопальников А.И., Ященко А.В. Оценка качества ведения больных внебольничной пневмонией в условиях пульмонологического стационара Москвы. *Фарматека* 2007; 20: 80–85.
 22. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A., Ruiz M., Bauer T., Marcos M.A., Mensa J., Torres A. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154–160.
 23. Leroy O., Saux P., Bédos J., Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005; 128(1): 172–183.
 24. Hoogewerf M., Oosterheert J., Hak E., Hoepelman I.M., Bonten M.J. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(11): 1097–1104.
 25. Menendez R., Torres A., Rodriguez de Castro F., Zalacain R., Aspa J., Martín Villasclaras J.J., Borderias L., Benitez Moya J.M., Ruiz-Manzano J., Blanquer J., Pérez D., Puzo C., Sánchez-Gascón F., Gallardo J., Alvarez C.J., Molinos L.; Neumofail Group. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1783–1790.
 26. Ewig S., de Roux A., Bauer T., Garcia E., Mensa J., Niederman M., Torres A. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 421–427.
 27. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N., Tubau F., Manresa F., Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502–508.
 28. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Снижение стоимости антибактериальной терапии: от общих вопросов к анализу стратегий. *Российские медицинские вести* 2008; 3(13): 34–42.
 29. Tleyjeh I., Tlaygeh H., Hejal R., Montori V.M., Baddour L.M. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42(6): 788–797.
 30. File T., Wilcox M., Stein G. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Suppl 3): 173–180.
 31. Saravolatz L., Stein G., Johnson L. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1156–1163.
 32. Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефтаролин – sui generis. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2013; 2: 124–130.
 33. Brown S., Traczewski M. In vitro antimicrobial activity of a new cephalosporin, ceftaroline, and determination of quality control ranges for MIC testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1271–1274.
 34. McGee L., Biek D., Ge Y., Klugman M., du Plessis M., Smith A.M., Beall B., Whitney C.G., Klugman K.P. In vitro evaluation of antimicrobial activity of ceftaroline against cephalosporin-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 552–556.
 35. Maggiore C., Vazquez J., Guervil D., Ramani A., Jandourek A., Cole P., Friedland H.D. Ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia in the intensive care unit. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 557–563.



Clinical Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia

A.A. Zaitsev, T.V. Kondratieva, A.M. Makarevich, and A.D. Smirnov

The article deals with antibacterial therapy of severe community-acquired pneumonia. Retrospective study included 103 patients and showed that ceftaroline in combination with macrolides were highly effective (90.4%) and safe in patients with severe community-acquired pneumonia compared with standard antibacterial therapy (ceftriaxone/cefotaxime + macrolide intravenously).

Key words: community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, ceftaroline.