

Ингибиторозащищённые аминопенициллины. Фармакологические особенности и роль при внебольничных инфекциях

И. А. ГУЧЕВ¹, Е. В. МЕЛЕХИНА²

¹ 421-й Военный госпиталь Московского военного округа Министерства Обороны РФ, Смоленск

² Кафедра управления и экономики фармации Смоленской государственной медицинской академии Росздрава, Смоленск

Inhibitor-Protected Aminopenicillins. Pharmacological Characterization and Role in Community-Acquired Infections

I. A. GUCHEV¹, E. V. MELEHINA²

¹ Military Hospital No. 421 of the Moscow Military Region Ministry of Defense of the Russian Federation, Smolensk

² Chair of Management and Economic of Pharmacy, Smolensk State Medical Academy, Smolensk

Введение

Внедрение в 1961 г. в медицинскую практику ампициллина явилось важным этапом в развитии антибактериальной терапии, поскольку этот препарат, в дополнение к активности в отношении грамположительных микроорганизмов, обладал активностью в отношении ряда грамотрицательных бактерий. Изменение молекулы ампициллина путём введения дополнительной гидроксильной группы, позволило значительно улучшить фармакокинетические параметры и создать качественно новый препарат — амоксициллин. При одинаковом с ампициллином спектре активности амоксициллин характеризуется значительно большей биодоступностью, что обеспечивает более высокие концентрации в организме и уменьшение воздействия на кишечную микрофлору.

С момента появления аминопенициллинов стали очевидны и их недостатки. В первую очередь — это чувствительность к гидролизу β -лактамазами грамположительных и грамотрицательных бактерий. Преодолеть этот недостаток удалось после открытия ингибиторов β -лактамаз — клавулановой кислоты [1], сульбактама [2] и тазобактама [3].

В последние годы эволюция представлений об ингибиторозащищённых аминопенициллинах (ИЗА) продолжается в нескольких направлениях. Во-первых, происходит переоценка роли отдельных препаратов. В частности, ампициллин/сульбактам (АМС/С) рассматривается в качестве препарата, предназначенного для парентерального применения в стационаре. В качестве основного ингибиторозащищённого аминопенициллина для перорального приёма рассматривается амоксициллин/клавуланат АМО/КЛАВ (ко-амоксиклава).

Во-вторых, созданы лекарственные формы с различным соотношением амоксициллина и ингибитора, что позволяет адаптировать препараты к изменению спектра резистентности возбудителей. И, наконец, разрабатываются новые лекарственные формы ИЗА, прежде всего ко-амоксиклава, направленные на повышение удобства приёма и приверженности пациентов к терапии.

Фармакокинетика аминопенициллинов и ингибиторов β -лактамаз

Амоксициллин. Растворимость амоксициллина зависит от pH среды, максимум наблюдают при pH 5,0. При приёме внутрь амоксициллин быстро всасывается в тонком кишечнике [4, 5]. При дозе 500 мг биодоступность варьирует в пределах 75—93% [6], отмечается ее незначительное снижение при повышении дозы. Увеличение потребления жидкости, например за час до приёма, а также во время и через 2 часа после приёма препарата улучшает биодоступность [7]. Последняя не зависит от приёма пищи.

Максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) при пероральном введении отмечается через 1—2 часа. При приёме 500 мг C_{max} составляет 5,510 (в среднем 7,2) мг/л [5, 8], при приёме 875 мг — 10—15 (в среднем 11,6) мг/л [5, 9].

Амоксициллин связывается с белками плазмы на 17—20%. Соотношение концентраций в тканях/секрете к сывороточной составляет: 0,33 в бронхиальном секрете, 0,37—0,75 в слизистой бронхов, 0,39 в гомогенате лёгочной ткани, 0,28—0,59 — в лёгочной ткани, 0,68 — в лимфоузлах [10, 11]. Существуют данные, указывающие на более высокие концентрации амоксициллина в слизистой бронхов. В исследовании I. M. Gould и соавт. концентрация препарата в секрете пре-

© И. А. Гучев, Е. В. Мелехина, 2009

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а. Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

вышла сывороточную в 2 раза [12]. Проходит через плацентарный барьер, в следовых количествах поступает в грудное молоко.

Из организма препарат выводится преимущественно почками. После перорального введения до 50% активного вещества обнаруживается в неизменённом виде в моче. Менее 10–20% выводится с жёлчью, концентрация в жёлчи в 4 раза превышает сывороточную.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1–1,7 ч, при нарушении функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин) удлинняется до 4–12,6 ч, что требует увеличения интервала между введениями. От 30 до 40% амоксициллина удаляется при диализе. В связи с недоразвитием почек у новорожденных, элиминация амоксициллина может быть замедлена, поэтому до 12-недельного возраста необходима коррекция режима дозирования.

Ампициллин (отличия от амоксициллина). За счёт худшей абсорбции ампициллина по сравнению с амоксициллином, при приёме эквивалентных доз препаратов пиковые сывороточные концентрации первого в 2,1–3,2 раза ниже [13–15]. Существенных различий в распределении не выявлено. Однако за счёт меньших сывороточных концентраций, перорально принятый ампициллин обеспечивает более низкие концентрации в тканях и жидкостях организма.

Клавулановая кислота. Данные о биодоступности клавулановой кислоты варьируют в широких пределах от 31,4 до 98,8% [16]. Вариабельность как всасывания, так и площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) увеличиваются при комбинации с амоксициллином (межиндивидуальное различие увеличивается до 5 раз), что обусловлено различной степенью подавления последним абсорбции клавуланата. При пероральном введении C_{\max} достигается через 40–120 мин и составляет $1,12 \pm 0,23$ мкг/мл [17]. Кажущийся объём распределения в равновесную фазу ($V_{d_{ss}}$) — 0,16–0,25 л/кг. Исследования фармакокинетики (ФК) клавуланата демонстрируют высокую степень проникновения в печень и почки, жёлчь, синовиальную и перитонеальную жидкость, в лимфатические узлы и костную ткань. Аналогичное, хотя и менее выраженное по сравнению с амоксициллином (коэффициент ткань/сыворотка — 0,11–0,31 vs. 0,28–0,59) накопление отмечается в лёгочной ткани [18]. Содержание в слизистой придаточных пазух носа не столь высокое. После назначения ко-амоксиклава в дозе 875/125 мг клавуланат выявлялся в синусах только у 52% взрослых пациентов, через 6 час его содержание в синусах не определяется [19].

$T_{1/2}$ составляет около 1 ч, при тяжёлой почечной недостаточности увеличивается до 4,5 ч; при диализе удаляется. Интенсивно метаболизируется в печени; продукты метаболизма выводятся с ка-

лом (8%), мочой и через лёгкие. Через 6 ч после перорального приёма 40–75% неизменённого клавуланата калия обнаруживается в моче.

Сульбактам (отличия от клавулановой кислоты). В отличие от солей клавулановой кислоты сульбактам не подвергается деградации при воздействии влаги. Сульбактам не всасывается из желудочно-кишечного тракта, что определяет его включение в пероральные формы исключительно в виде про-лекарства — сульбактам-пивоксила, подвергающегося гидролизу в эпителии кишечника. Благодаря применению эстерифицированной формы препарата была получена относительно высокая степень абсорбции, достигающая при приёме ампициллина/сульбактама 68% [20]. Пиковая концентрация при приёме 0,5 г сульбактама — 20–43 мкг/мл.

Около 38% препарата связывается с белками, $V_{d_{ss}}$ 0,16–0,5 л/кг [21]. Накапливается в миометрии (64% от сывороточной), в перитонеальной жидкости (60%). Концентрация в мокроте не превышает 12–14% от сывороточной. Как и клавуланат, подвергается незначительной биотрансформации в печени. Выделяется преимущественно почками (в среднем 60%) [22]. Около 75% выделяемого препарата обнаруживается в моче в неизменённом виде [23]. $T_{1/2}$ увеличивается при почечной недостаточности и уменьшается при диализе [22].

Спектр антибактериальной активности аминопенициллинов и их ингибиторозащищенных производных

Аминопенициллины характеризуются достаточно высоким уровнем активности в отношении ведущих грамположительных патогенов: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. (не продуцирующих β -лактамазы, метициллиночувствительных). Активность в отношении *Enterococcus* spp. существенно ниже, однако клинически значима. Спектр активности в отношении грамотрицательных патогенов ограничен. Из энтеробактерий чувствительность проявляют: *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *Proteus mirabilis*. Важное значение имеет активность в отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Helicobacter pylori*. Из анаэробов к аминопенициллинам чувствительны *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp., подавляющее большинство клостридий. Неспорообразующие анаэробы к аминопенициллинам устойчивы.

Добавление к аминопенициллинам ингибиторов бета-лактамаз позволяет расширить их спектр действия за счёт ингибции хромосомных бета-лактамаз класса А таких бактерий, как *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris* и *Citrobacter diver-*

Таблица 1. Фармакодинамические характеристики различных доз амоксициллина/клавуланата

Доза АМО/К	Кратность приёма	C _{max} АМО, мг/л	T>МПК (в %) при МПК			
			1	2	4	8
500/125	3	7,2	55	43		
875/125	2	11,6	44	40		
875/125	3	11,6	69	57	34	
2000/125	2	17,0	>70	60	49	35

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация (в мкг/мл).

sus, а также неспорообразующих анаэробов. Ингибиторозащищённые пенициллины также активны в отношении штаммов *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* и других энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы широкого спектра (TEM, SHV, BRO и др.). В связи с тем, что сульбактам обладает собственной антибактериальной активностью в отношении *Neisseria gonorrhoeae* и *Acinetobacter* spp. комбинированные препараты, содержащие этот ингибитор, проявляют значимую активность в отношении указанных микроорганизмов. Однако это свойство имеет очень ограниченное значение при лечении внебольничных инфекций.

Фармакодинамика аминопенициллинов и их ингибиторозащищённых производных

Клиническая эффективность и антибактериальная активность антибиотиков определяется не только наличием или отсутствием приобретённой микробной резистентности, но и комплексными фармакокинетическими/фармакодинамическими параметрами (предикторами эффективности). Предиктором эффективности для беталактамов является время, выраженное в % от интервала дозирования, в течение которого концентрация антибиотика в очаге инфекции превышает его МПК в отношении возбудителя — $T > \text{МПК}$. Для оптимального действия аминопенициллинов и их защищённых производных необходимо, чтобы этот показатель был не менее 40–50%. Определённое значение, возможно, имеет соотношение $C_{\text{max}}/\text{МПК}$.

В табл. 1 представлены данные о значениях параметра $T > \text{МПК}$ при различных дозах ко-амоксиклава в отношении штаммов *S.pneumoniae* с различным уровнем чувствительности к амоксициллину [24]. Очевидно, что стандартные режимы дозирования (875/125 мг — 2–3 раза в сутки) обеспечивают необходимую величину параметра $T > \text{МПК}$ в отношении штаммов с МПК 2,0 мкг/мл. При применении повышенных доз необходимое значение параметра удаётся достичь и в отношении штаммов с МПК 4,0 мкг/мл.

Взаимодействие с факторами резистентности. Препараты, являющиеся ингибиторами синтеза

клеточной стенки (каковыми являются беталактамы), универсально снижают устойчивость микроорганизма к воздействию бактерицидных факторов сыворотки, полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов. Заслуживает внимания и активность клавуланата, проявляющаяся в стимуляции опсонизации бактерий и восстановлении нарушенной фагоцитарной активности [25–28]. Показан выраженный синергизм между аминопенициллинами и факторами специфического иммунитета (антителами) [29].

Влияние на биоценоз кишечника

Ингибиторозащищённые аминопенициллины оказывают влияние на микробиоценоз кишечника, подавляя рост таких представителей эндогенной микрофлоры как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. На этом фоне возможно усиление пролиферации некоторых энтеробактерий, псевдомонад, *Candida albicans* и иногда токсигенных штаммов *Clostridium difficile* [30, 31]. В последнем случае возможно развитие антибиотико-ассоциированной диареи, или псевдомембранозного колита. Однако в подавляющем большинстве случаев изменения кишечной микрофлоры носят транзиторный характер и восстанавливаются без дополнительных воздействий.

Лекарственные взаимодействия

Пробенецид, фенилбутазон, сульфипиразон, ацетилсалициловая кислота увеличивают C_{ss} и $T_{1/2}$, подавляя тубулярную секрецию амоксициллина. При одновременном применении амоксициллина с метотрексатом отмечается усиление токсичности последнего, с аллопуринолом увеличивается риск развития экзантем; увеличение протромбинового времени создаёт опасность кровотечения при одновременном назначении амоксициллина с варфарином.

Эпидемиология резистентности и место ингибиторозащищённых аминопенициллинов

В России устойчивость пневмококков к аминопенициллинам не превышает 1%. Для менее 2% выделенных штаммов МПК_{пенициллина} составляет ≥ 2 мг/л [32, 33]. Столь благоприятная эпиде-

миологическая ситуация, касающаяся пневмококков в России, определяет высокий потенциал амоксициллина.

Сведения об устойчивости другого респираторного возбудителя *H.influenzae*, по России ограничены, при этом частота устойчивости, обусловленная продукцией β -лактамаз, не превышает 3–5% [34]. В Европе она достигает, в среднем, 7,6% [35] и 12,1% [36]. Высокий уровень распространённости β L(+) гемофил отмечается в Северной Америке (26%) [37] и Канаде (18,6%) [38].

Актуальным возбудителем респираторных инфекций, в частности обострений хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и острой ЛОР патологии, является *Moraxella catarrhalis*. Из-за крайне высокой (90%) частоте синтеза β -лактамаз этот возбудитель рассматривается как устойчивый к аминопеницилинам, но чувствительный к ИЗА.

Аминопенициллины, защищённые ингибиторами β -лактамаз, рассматриваются в ряду наиболее эффективных средств терапии внебольничных инфекций мочевыводящих путей. Основные возбудители представлены энтеробактериями, преимущественно *E.coli*, преобладающей при неосложнённых формах инфекции. В настоящее время на территории Москвы и РФ устойчивость к аминопеницилинам *E.coli*, выделяемой при инфекциях мочевыводящих путей, и связанная с продукцией β -лактамаз, достигает соответственно 44 и 33–36% и чаще наблюдается у лиц с осложнёнными инфекциями, например при мочекаменной болезни [39, 40].

Клинический опыт и мнение экспертов о роли ингибиторозащищённых аминопенициллинов при нетяжёлых внебольничных инфекциях

Острый риносинусит, острый средний отит. Наличие диагноза острого риносинусита и острого среднего отита (ОРС и ОСО) часто является основанием для назначения антибиотиков. В США частота применения антибиотиков при ОРС достигает 80% [41], в Европе — 72–92% [42–44]. Около половины (40–48%) всех назначений приходится на амоксициллин [45].

В большинстве случаев ОРС и ОСО являются проявлением вирусной инфекции. Особенности течения вирусного и, в ряде случаев, бактериального ОРС и ОСО заключаются в том, что в 40–75% случаев симптомы заболевания разрешаются без применения антибиотиков к 7–10 суткам [46]. Это послужило основанием для широкого внедрения в клиническую практику выжидательной тактики. Длительность симптоматики для нетяжёлого ОРС 7–10 сут и 2–3 сут для ОСО является тем, хотя и небесспорным [47],

пороговым значением, при преодолении которого возможность спонтанного разрешения уменьшается. С этого момента возрастает вероятность бактериальной инфекции, когда проведение антибактериальной терапии целесообразно. Исследования последних лет, в том числе выполненных в России, подтверждают ведущую роль при ОСО и ОРС *H.influenzae* и *S.pneumoniae* [48–50].

Анализ исследований, посвящённых проблеме антибактериальной терапии ОРС и ОСО у взрослых, не выявляет убедительных преимуществ какого-либо препарата, назначаемого в соответствии с тяжестью заболевания и с учётом риска устойчивой флоры. Клиническая эффективность как ИЗА, так и других современных антибиотиков сравнима и находится в пределах 77–98%; незначительное укорочение сроков выздоровления при применении некоторых из них имеет неопределённое клиническое значение. Очевидно, что для большинства случаев нетяжёлого ОРС и ОСО преимуществ у альтернативных амоксицилину или АМО/КЛАВ препаратов нет [51, 52].

С другой стороны, принцип индивидуального подхода к пациенту не позволяет рассматривать амоксициллин как абсолютно эффективный препарат. Предшествующий приём антибиотиков, рецидивирующие заболевания, одонтогенное происхождение инфекции позиционируют ингибиторозащищённые аминопенициллины, цефалоспорины III–IV поколения или, при их неэффективности, респираторные фторхинолоны в качестве препаратов выбора.

Внебольничная пневмония (ВП). Традиционно для лечения ВП применяются беталактамы и макролиды. В условиях благоприятной эпидемиологической ситуации, наблюдаемой в России, преимущество беталактамов, в том числе и ИЗА, очевидно. Оно связано с выраженным бактерицидным эффектом в отношении основного возбудителя ВП *Streptococcus pneumoniae*, а также продуцирующих β -лактамазы *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, чувствительных к оксациллину *Staphylococcus aureus* и энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae* и *E.coli*, нередко синтезирующих β -лактамазы широкого спектра). Роль ИЗА, исходя из этиологии заболевания, возрастает при тяжёлом течении ВП и сочетании ВП с ХОБЛ, а также у лиц старше 60–65 лет.

К настоящему времени накопилось достаточно данных, подтверждающих эффективность терапии ВП, вызванной *S.pneumoniae* с МПК пеницилина до 2 мг/л, бензилпенициллином [53–57]. Менее определённые выводы можно сделать относительно штаммов с МПК 4 мг/л [53]. Весьма убедительными представляются результаты исследования V. L. Yu и соавт [55], проанализировавших результаты терапии 844 пациентов с пневмококко-

вой бактериемией (для 15% штаммов МПК составляли 0,12—1 мг/л; для 9,6% МПК ≥ 2 мг/л). Установлено, что «неадекватная» с точки зрения чувствительности *in vitro* терапия бензилпенициллином, цефтриаксоном или цефотаксимом (но не цефуросимом) не повлияла на летальность, на скорость нормализации температуры и на развитие гнойных осложнений. Летальные же исходы чаще наблюдались у лиц пожилого возраста, при тяжёлом течении заболевания и при наличии тяжёлой сопутствующей патологии. Монотерапия ко-амоксиклавом по терапевтической и бактериологической эффективности сопоставима с терапией препаратами сравнения, в том числе и респираторными фторхинолонами [58—60].

Высокая эффективность ко-амоксиклава позволила экспертам Американского торакального общества и Американского общества по инфекционным болезням [61], Центров по контролю и профилактике заболеваний США [62], Канадского общества инфекционных болезней/торакального общества [63], Британского торакального общества [64], экспертам других Европейских стран и сообществ [65, 66], а также и России [67] рекомендовать применение препарата, в сочетании с макролидом, при лечении тяжёлых форм ВП. К средствам первой линии при лечении нетяжёлой ВП относят ко-амоксиклав эксперты Японского респираторного общества [68—70], а при лечении лиц старше 60 лет и лиц с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, дистрофия) — российские эксперты [67]. Как показание к применению ко-амоксиклава экспертами Американского торакального общества рассматриваются случаи ранней нозокомиальной пневмонии [71].

Рассматривая проблему антибиотикотерапии с точки зрения применимости аминопенициллинов при ВП, ассоциированной с «атипичными» микроорганизмами, следует напомнить следующее. Представленные в современных схемах терапии ВП препараты — ИЗА, цефалоспорины, респираторные фторхинолоны и макролиды при нелегионеллёзной ВП обеспечивают сопоставимую клиническую эффективность вне зависимости от этиологии заболевания. Данный факт подтверждается выводами ряда мета-анализов [72—75]. Сравнимая с азитромицином эффективность амоксициллина при «атипичной» пневмонии у лиц молодого возраста была продемонстрирована и в проспективном исследовании, проведённом в России [76]. Возможно, что подобная ситуация связана со склонностью нетяжёлой ВП, обусловленной «атипичными» микроорганизмами, к саморазрешению.

Обострение хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). При обострении ХОБЛ бакте-

риальная инфекция выявляется только в 1/2—1/3 случаев. Основными возбудителями являются *Haemophilus* spp., а также *S.pneumoniae* и *M.catarrhalis*. При осложнённом течении хронического бронхита (возраст >65 лет, бронхоэктазы, ОФВ₁ <35 —50% от должного) соотношение иное, преобладают гемофилы, энтеробактерии и *Pseudomonas* spp.

В настоящее время не существует единого мнения о целесообразности применения антибиотиков при обострениях нетяжёлой формы ХОБЛ. Это связано с относительно высокой частотой спонтанной ремиссии, затрудняющей оценку результатов исследований. Антибактериальная терапия при первичном осмотре оправдана только при наличии 2—3 ключевых симптомов обострения (усиление одышки, гнойная мокрота, увеличение продукции мокроты). Наличие факторов риска (≥ 4 обострений в предшествующий год, ОФВ₁ $<50\%$ от должной, возраст ≥ 65 лет, ≥ 1 сопутствующее заболевание, в частности застойная сердечная недостаточность) делает показания к немедленному началу антибактериальной терапии более обоснованными [77].

Исходя из этиологии обострений нетяжёлой ХОБЛ, представленной *Haemophilus* spp., *M.catarrhalis* и *S.pneumoniae*, очевидно, что для большинства случаев средством выбора являются ИЗА. Крайне важен тот факт, что представители данной группы препаратов не только способствуют быстрому разрешению обострения, но и обеспечивают длительный безрецидивный период [78]. Клинические и экономические преимущества терапии обострения ХОБЛ с использованием ИЗА продемонстрированы в исследовании С. J. Destache и соавт., изучивших 224 эпизода у 60 пациентов [79]. В итоге, наихудшие результаты были отмечены при назначении амоксициллина, триметоприма/сульфаметоксазола, эритромицина и тетрациклина; результаты лечения цефуросимом и цефаклором были близкими. В то же время ко-амоксиклав, ципрофлоксацин и азитромицин продемонстрировали меньшую частоту случаев неэффективности (5,3% vs. 18,0%) и более длительный межприступный период.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). На более репрезентативным, продолжающимся в настоящее время исследованием этиологии амбулаторных ИМВП в России является проект УТИАР (www.utiar.ru). Исследование подтверждает давно существующее представление о ведущей роли, как при осложнённых, так и при неосложнённых ИМВП, *E.coli* (74 и 65% соответственно). Реже встречаются другие энтеробактерии, преимущественно *K.pneumoniae* (6,4—9,4% при неосложнённых и осложнённых ИМВП), а также энтерококки (5,4—6%), *Pseudomonas aeruginosa* (0—4,7%) и

Таблица 2. Устойчивость (количество резистентных и умеренно резистентных) *E.coli* при неосложнённых и осложнённых ИМВП (УТИАР III–IV, С. В. Сидоренко)

Препарат	Неосложнённые ИМВП	Осложнённые ИМВП
Ампициллин	33,9	35,9
АМО/КЛАВ	12,1	12,7–25,9 [40]
Цефиксим	0 [82]	—
Цефтибутен	0	1,4
Ципрофлоксацин	4,8–11 [82]	16,8
Ко-тримоксазол	19,4	20
Нитрофурантоин	0	8,6

Staphylococcus epidermidis (4,1–1,7%). Общей закономерностью является снижение доли и рост резистентности *E.coli* при осложнённых ИМВП.

Считается, что если уровень резистентности *E.coli* к антибиотикам превышает 10–20%, то это служит предпосылкой к ограничению применения препарата в качестве средства эмпирической терапии [80]. Результаты исследования УТИАР III свидетельствуют о достаточно высоком уровне резистентности основного возбудителя ИМВП к ингибиторозащищённым аминопенициллинам, достигшем к 2005 году 12,7% (табл. 2) [39, 81, 82]. Пороговый уровень резистентности по результатам приведённых исследований превышен и для фторхинолонов. Таким образом, возможности эмпирической терапии ИМВП в России в настоящее время ограничены, что выдвигает повышенные требования к уровню микробиологической диагностики.

Инфекции кожи и мягких тканей, раневые инфекции. Предметом рассмотрения данного раздела являются процессы, локализующиеся в коже, подкожной клетчатке, а также затрагивающие фасции и мышцы, источником инфицирования при которых являются преимущественно кожные покровы и контаминированные инородные тела. Сюда входят как заболевания, традиционно являющиеся объектом внимания дерматологов (импетиго, фолликулит, эктима), так и инфекции I–IV уровней поражения кожи и мягких тканей по D. Ahrenholz [83]

Микрофлора ран при инфекциях кожи и мягких тканей (ИКМТ) практически всегда представляет ассоциацию микроорганизмов. Обычно выделяют 2–4 вида, преобладание в образцах анаэробов более характерно для абсцессов. Согласно исследованию SENTRY, характерными возбудителями ИКМТ являются: *S.aureus* (39,9%), *P.aeruginosa* (12,1%), *E.coli* (9,7%), *Enterococcus* spp. (7,7%), *Klebsiella* spp. (5,8%), *Enterobacter* spp. (5,6%) и коагулазоотрицательные стафилококки (4,2%) [84]. Локализация инфекционного процесса — наиболее существенный фактор, определяющий этиологию заболевания. Вероятность участия в инфекционном процессе кишечной микрофлоры, часто чувствительной к ингибиторозащищённым аминопенициллинам, увеличивается при поражениях, локализованных в области промежности, нижней половины живота и ягодиц.

Инфекционные осложнения при укусах человека и животных выделены в отдельную группу в связи с особенностями этиологии и, следовательно, терапии этих осложнений. Известно, что укусы собак сопровождаются инфекционными осложнениями примерно в 20% случаев, кошек до 30–50%, человека до 70–80% [85]. Ключевая этиологическая роль принадлежит естественным обитателям ротовой полости, в большинстве своём чувствительным к ИЗА — *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Pasteurella multocida* и другим микроорганизмам. В среднем из раны выделяется 5 различных микроорганизмов (от 0 до 16).

Лечение поверхностных и глубоких ИКМТ состоит, в первую очередь, в тщательной хирургической обработке. Только затем, если есть показания, назначается антибиотикотерапия, выбор тактики которой зависит и от сроков развития инфекционного осложнения. Так как большинство внебольничных инфекций и ранних послеоперационных инфекционных осложнений связано преимущественно со стафилококками и β -гемолитическим стрептококком группы А, препаратами выбора являются бета-лактамы, устойчивые к действию пеницилиназ [86]. Различий в клинической эффективности пеницициллиноустойчивых и ингибиторозащищённых пенициллинов, а так же цефалоспоринов и карбапенемов не описано. Однако, учитывая необходимость введения высоких (8–12 г в сутки) доз оксациллина и худшую его переносимость, предпочтение следует отдавать другим бета-лактамам, например ИЗА. Частый полимикробный характер ИКМТ, а также вероятность анаэробной микрофлоры (кожные язвы на фоне трофических нарушений, глубокие абсцессы, возникшие после операций на прямой кишке или органах малого таза) требуют дополнительного применения препаратов с антианаэробной активностью, предпочтительно метронидазола. Этот же факт предопределяет возможность монотерапии ИЗА, высокоактивных в отношении анаэробной флоры.

Комплаентность

Помимо клинической и микробиологической эффективности, ключевой характеристикой современного АП является благоприятный про-

филь безопасности, а также удобство приёма, так как от этих параметров во многом зависит комплаентность к проводимой терапии [87, 88]. Высокая приверженность к назначенному режиму АТ — это не только залог высокой эффективности, но и важное условие снижения риска селекции резистентных возбудителей.

Проблема комплаентности приковывает в последнее время всё большее внимание. Возможность 2-кратного приёма — важное свойство ко-амоксиклава, содержащего повышенную до 875 мг дозу амоксициллина. Сокращение частоты приёма, наряду с сокращением длительности АТ — важные факторы, обеспечивающие рост комплаентности.

Выводы о лучшей приверженности назначенной схеме терапии при сокращении как кратности приёма, так и длительности лечения не подлежат сомнению. По данным J. C. Peshere и соавт., режим нарушался в 14,9% случаев при однократном, несколько чаще при двукратном, но в 27% при трёх- и более кратном приёме антибиотиков [89]. Аналогичные результаты приводит P. Kardas, обследовавший амбулаторных пациентов с обострением хронического бронхита [90, 91]. При одно- или двукратном суточном применении препарата, рекомендованную длительность АТ и междозовый интервал соблюдали 80,3% vs. 68,6% и 74,4% vs. 56,4% пациентов соответственно. Подобная тенденция подтверждена в мета-анализе 76 исследований (комплаентность 79% vs. 69%) [92]. Понятно, что если необходимость приёма лекарственного препарата составляет 3 раза в сутки, нарушение предписанного режима АТ, в том числе пропуск дозы и ранняя отмена препарата, будут выявляться ещё чаще.

Нежелательные реакции (НР)

Развитие НР при применении любого препарата является одним из основных факторов снижения комплаентности. Частота НР при применении классических форм ко-амоксиклава у взрослых варьирует от 13 до 56% [93—97], а связанная с НР отмена препарата проводится в 4—6% случаев, главным образом из-за диареи и болей в животе [93—95, 98—101]. Чаще всего НР развиваются в первые 5 суток АТ [100] и не требуют дополнительного лечения [98, 100]. Низкая, 2—4% вероятность отмены ко-амоксиклава, обусловленная НР, была подтверждена в российском исследова-

нии, в котором сравнивалась безопасность двух различных форм препарата [102].

Частота НР при двукратном суточном приёме ко-амоксиклава 875/125 мг была ниже, чем при трёхкратном режиме, что является одним из способов повышения комплаентности. По некоторым данным, риск диареи в 1 случае снижается до 3%, в большинстве случаев симптом слабо или умеренно выражен и не требует дополнительного лечения [57, 98, 101]. При том же режиме приёма, повышение дозы амоксициллина до 2,0 г. увеличивает риск данной НР до 12%, а у 3% пациентов требуется отмена препарата [100]. На этом и других подобных примерах можно сделать вывод, что именно количество амоксициллина при стабильном содержании клавуланата в ко-амоксиклаве определяет частоту НР, при этом замена ингибитора вряд ли кардинально влияет на переносимость препарата.

Заключение

Амоксициллин/клавуланат — высокоэффективное антибактериальное средство для лечения ОРС, ОСО, ХОБЛ, внебольничной и ранней нозокомиальной пневмонии, а также внебольничных инфекций кожи и мягких тканей. Сохранение позиций препарата в течение четырёх десятилетий его применения обусловлено низким потенциалом селекции резистентных штаммов, а также неизменно высокой эффективностью в отношении распространённых микроорганизмов, синтезирующих β -лактамазы и являющихся основными возбудителями перечисленных инфекционных процессов. Высокая комплаентность — ещё один фактор популярности препарата. Она достигается за счёт повышения содержания амоксициллина и сокращения частоты приёма препарата, что уменьшает частоту нежелательных реакций. Попытка повышения переносимости за счёт замены входящего в состав комбинации клавуланата на сульбактам не обеспечивает кардинального улучшения ситуации с переносимостью. Более того, учитывая менее выраженную ингибирующую активность сульбактама, а также отсутствие многообразия биоэквивалентных пероральных форм амоксициллина/сульбактама, следует признать приоритет современных, фармакокинетически усовершенствованных форм ко-амоксиклава в качестве средств выбора при внебольничных инфекциях дыхательных путей и ИКМТ, а дозировку препарата по 500/125 мг и 875/125 мг 2—3 раза в сутки как достаточную.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown A. G., Butterworth D., Cole M. Naturally occurring beta-lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J Antibiot* 1979; 29: 668—669.
2. English A. R., Retsema J. A., Girard A. E. et al. CP-45,899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 3: 414—419.
3. Aronoff S. C., Jacobs M. R., Johanning S., Yamabe S. Comparative activities of the beta-lactamase inhibitors YTR 830, sodium clavulanate, and sulbactam combined with amoxicillin or ampicillin. *Ibid* 1984; 26: 4: 580—582.
4. Barr W. H., Zola E. M., Candler E. L. et al. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 3: 279—285.

5. Vree T. B., Dammers E., Exler P. S. Identical pattern of highly variable absorption of clavulanic acid from four different oral formulations of co-amoxiclav in healthy subjects. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 2: 373—378.
6. Spyker D. A., Rugloski R. J., Vann R. L., O'Brien W. M. Pharmacokinetics of amoxicillin: dose dependence after intravenous, oral, and intramuscular administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 1: 132—141.
7. Chulavatnatol S., Charles B. G. Determination of dose-dependent absorption of amoxicillin from urinary excretion data in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 3: 274—277.
8. Nathwani D., Wood M. J. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1993; 45: 6: 866—894.
9. Kaye C. M., Allen A., Perry S. et al. The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate. *Clin Ther* 2001; 23: 4: 578—584.
10. Agero H., Friis C. Penetration of amoxicillin into the respiratory tract tissues and secretions in pigs. *Research in veterinary science* 1998; 64: 3: 245—250.
11. Honeybourne D., Andrews J. M., Ashby J. P. et al. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxicillin into the bronchial mucosa. *Thorax* 1988; 43: 9: 715—719.
12. Gould I. M., Harvey G., Golder D. et al. Penetration of amoxicillin/clavulanic acid into bronchial mucosa with different dosing regimens. *Ibid* 1994; 49: 10: 999—1001.
13. Verbist L. Triple crossover study on absorption and excretion of ampicillin, pivampicillin, and amoxicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6: 5: 588—593.
14. Gordon R. C., Regamey C., Kirby W. M. M. Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally. *Ibid* 1972; 1: 6: 504—507.
15. Bodey G. P., Nance J. Amoxicillin: *in vitro* and pharmacological studies. *Ibid* 1972; 1: 4: 358—362.
16. Nilsson-Ehle I., Fellner H., Hedstrom S. A. et al. Pharmacokinetics of clavulanic acid, given in combination with amoxicillin, in volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 4: 491—498.
17. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J. S. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Intern J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 2: 75—82.
18. Cox A. L., Meewis J. M., Horton R. Penetration into lung tissue after intravenous administration of amoxicillin/clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: Suppl B: 87—91.
19. Dinis P. B., Monteiro M. C., Martins M. L. et al. Sinus tissue pharmacokinetics after oral administration of amoxicillin/clavulanic acid. *Laryngoscope* 2000; 110: 6: 1050—1055.
20. Hampel B., Lode H., Bruckner G., Koeppel P. Comparative pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin and clavulanic acid/amoxicillin in human volunteers. *Drugs* 1988; 35: Suppl 7: 29—33.
21. Gill M. A., Kern J. W., Chenella F. C. et al. Pharmacokinetics of parenteral sulbactam in patients with appendicitis. *Therapeutic drug monitoring*. 1984; 6: 4: 428—431.
22. Kielstein J. T., Lorenzen J., Kaever V. et al. Risk of underdosing of ampicillin/sulbactam in patients with acute kidney injury undergoing extended daily dialysis — a single case. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 18.
23. Foulds G., Knirsch A. K., Stankewich J. P., Weidler D. R. The parenteral kinetics of ampicillin/sulbactam in man. *Intern J Clin Pharmacol* 1985; 5: 2: 79—86.
24. Jacobs M. R. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant *S.pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: Suppl 2: 18—27.
25. Cuffini A. M., Tullio V., Ianni Palarchio A. et al. Enhanced effects of amoxicillin/clavulanic acid compared with amoxicillin and clavulanic acid alone on the susceptibility to immunodefenses of a penicillin-resistant strain of *Streptococcus pneumoniae*. *Drugs under experimental and clinical research* 1998; 24: 4: 173—184.
26. Cuffini A. M., Tullio V., Allocco A. The antibacterial activity of amoxicillin/clavulanic acid against *Staphylococcus aureus* ingested by human granulocytes. *Microbios* 1996; 87: 350: 31—38.
27. Cuffini A. M., De Renzi G., Tullio V. et al. Potentiation of human polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and intracellular bactericidal activity by amoxicillin/clavulanic acid. *Drugs under experimental and clinical research* 1996; 22: 1: 9—15.
28. Reato G., Cuffini A. M., Tullio V. et al. Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. *Intern J Antimicrob Agents* 2004; 23: 2: 150—154.
29. Tarrago D., Aguilar L., Gimenez M. J. et al. Effects of amoxicillin subinhibitory concentrations on the cross-protection developed by pneumococcal antibodies in mouse sepsis caused by an amoxicillin-resistant serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 11: 4144—4147.
30. Lode H., Von der Hoh N., Ziege S. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 12: 899—903.
31. Samonis G., Gikas A., Toloudis P. et al. Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 8: 665—667.
32. Грудина С. А., Сидоренко С. В., Федорчук В. В. Динамика распространения антибиотикорезистентности среди *Streptococcus pneumoniae* в Москве в период с 1998 по 2003 гг. *Антибиотики и химиотер* 2004; 49: 4: 25—34.
33. Козлов П. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999—2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8: 1: 33—47.
34. Филимонова О. Ю., Грудина С. А., Сидоренко С. В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. *Антибиотики и химиотер* 2004; 49: 12: 14—20.
35. Sener B., Tunckanat F., Ulusoy S. et al. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004—2005. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 3: 587—593.
36. Farrell D. J., Couturier C. European survey of antibacterial activity against *H. influenzae* from 2006—2007: focus on fluoroquinolones [P2067]. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: Suppl 7.
37. Heilmann K. P., Rice C. L., Miller A. L. et al. Decreasing prevalence of beta-lactamase production among respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 6: 2561—2564.
38. Zhanel G. G., Palatnick L., Nichol K. A. et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: results of the Canadian respiratory organism susceptibility study, 1997 to 2002. *Ibid* 2003; 47: 6: 1875—1881.
39. Рафальский В. В., Малев И. В., Рохликов И. М., Деревицкий А. В. Рациональная антибактериальная терапия амбулаторных инфекций мочевыводящих путей с учётом данных по резистентности основных уропатогенов в России. *Трудный пациент* 2006; 49: 19—25.
40. Сидоренко С. В., Иванов Д. В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. *Антибиотики и химиотер* 2005; 50: 1: 3—10.
41. Gill J. M., Fleischut P., Haas S. et al. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Family medicine* 2006; 38: 5: 349—354.
42. Ashworth M., Charlton J., Ballard K. et al. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995—2000. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 517: 603—608.
43. Kuyvenhoven M., van Essen G., Schellevis F., Verheij T. Management of upper respiratory tract infections in Dutch general practice; antibiotic prescribing rates and incidences in 1987 and 2001. *Family practice* 2006; 23: 2: 175—179.
44. Varonen H., Rautakorpi U. M., Huikko S. et al. Management of acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. Results from the nationwide MIKSTRA study. *Scand J Primary Health Care* 2004; 22: 2: 122—127.
45. Varonen H., Rautakorpi U. M., Nyberg S. et al. Implementing guidelines on acute maxillary sinusitis in general practice — a randomized controlled trial. *Family practice* 2007; 24: 2: 201—206.
46. Rosenfeld R. M., Singer M., Jones S. Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 3: Suppl: S32—45.
47. Young J., De Sutter A., Merenstein D. et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008; 37: 9616: 908—914.
48. Колосов А. В., Гучев И. А., Кречикова О. И. Острый бактериальный риносинусит у военнослужащих: этиология, чувствительность к

- антибиотикам и эффективность антимикробной терапии. Клинический микробиологический журнал 2009; 11: 1: 14—21.
49. Стречунский Л. С., Тарасов А. А., Крюков А. И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. Там же 2005; 7: 4: 337—349.
 50. Celin S. E., Bluestone C. D., Stephenson J. et al. Bacteriology of acute otitis media in adults. JAMA 1991; 266: 16: 2249—2252.
 51. Pearlman A. N., Conley D. B. Review of current guidelines related to the diagnosis and treatment of rhinosinusitis. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery 2008; 16: 3: 226—230.
 52. Karageorgopoulos D. E., Giannopoulou K. P., Grammatikos A. P. et al. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2008; 178: 7: 845—854.
 53. Feikin D. R., Schuchat A., Kolczak M. et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995—1997. Amer J Public Health 2000; 90: 2: 223—229.
 54. Pallares R., Linares J., Vadillo M. et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. New England J Med 1995; 333: 8: 474—480.
 55. Yu V. L., Chiou C. C., Feldman C. et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with *in vitro* resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. Clin Infect Dis 2003; 37: 2: 230—237.
 56. Schrag S. J., McGee L., Whitney C. G. et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* with very-high-level resistance to penicillin. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 8: 3016—3023.
 57. File T. M., Garau J., Jacobs M. R., Wynne B. et al. Efficacy of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in adults with community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant strains. Intern J Antimicrob Agents 2005; 25: 2: 110—119.
 58. Jacobs M. R. How can we predict bacterial eradication? Int J Infect Dis 2003; 7: Suppl 1: S13—20.
 59. Singer M. E., Harding I., Jacobs M. R., Jaffe D. H. Impact of antimicrobial resistance on health outcomes in the out-patient treatment of adult community-acquired pneumonia: a probability model. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 5: 1269—1282.
 60. Ortqvist A., Hedlund J., Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and clinical features. Seminars in respiratory and critical care medicine 2005; 26: 6: 563—574.
 61. 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—72.
 62. Heffelfinger J. D., Dowell S. F., Jorgensen J. H. et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000; 160: 10: 1399—1408.
 63. Mandell L. A., Marrie T. J., Grossman R. F. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis 2000; 31: 2: 383—421.
 64. Macfarlane J., Boswell T. C., Douglas G. et al. BTS Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults — 2004 update. Available at: <http://www.britthoracic.org.uk/guidelines>. 2004.
 65. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. Eur Respir J 1998; 11: 4: 986—991.
 66. Oosterheert J. J., Bonten M. J., Schneider M. M., Hoepelman I. M. Community acquired pneumonia: no reason to revise current Dutch antibiotic guidelines. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2003; 147: 9: 381—386.
 67. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Стречунский Л. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клинический микробиологический журнал 2006; 8: 1: 54—86.
 68. Matsushima T. [The Japanese Respiratory Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults — its spreading and results]. Nippon rinsho 2007; 65: Suppl 2 Pt. 1: 279—283.
 69. Matsushima T. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. Nippon rinsho 2003; 61: Suppl 2: 677—681.
 70. Yanagihara K., Kohno S., Matsushima T. Japanese guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Intern J Antimicrob Agents 2001; 18: Suppl 1: S45—48.
 71. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Amer J Resp Crit Care Med 2005; 171: 4: 388—416.
 72. van der Eerden M. M., Vlaspoolder F., de Graaff C. S. et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. Thorax 2005; 60: 8: 672—678.
 73. Johnson D., Carriere K. C., Jin Y., Marrie T. Appropriate antibiotic utilization in seniors prior to hospitalization for community-acquired pneumonia is associated with decreased in-hospital mortality. J Clin Pharm Ther 2004; 29: 3: 231—239.
 74. Stahl J. E., Barza M., DesJardin J. et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999; 159: 21: 2576—2580.
 75. Tarsia P., Aliberti S., Pappaletera M., Blasi F. Mixed Community-acquired Lower Respiratory Tract Infections. Curr Infect Dis reports 2007; 9: 1: 14—20.
 76. Guchev I. A., Yu V. L., Sinopalnikov A. et al. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. Clin Infect Dis 2005; 40: 11: 1608—1616.
 77. The OMBIRT Consensus Panel. Outpatient Management of Bacterial Infections in the Lower Respiratory Tract (OMBIRT): Diagnosis, Evaluation, and Antibiotic Selection in the Primary Care Setting. Atlanta, Ga: American Health Consultants; 2001.
 78. Adams S. G., Melo J., Luther M., Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117: 5: 1345—1352.
 79. Destache C. J., Dewan N., O'Donohue W. J. et al. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1999; 43: Suppl A: 107—113.
 80. Warren J. W., Abrutyn E., Hebel J. R. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999; 29: 4: 745—758.
 81. Stratchounski L. S., Rafalsky V. L. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multi-centre studies, UTIAP-1 and UTIAP-2 Leonid S. Intern J Antimicrob Agents 2007; 28: Suppl 1: 4-9.
 82. Рафальский В. В., Белокрысенко С. С., Козлов С. Н. и др. Чувствительность возбудителей мочевыводящих путей, выделенных в Российской Федерации, к пероральному цефалоспорино III поколения цефиксиму. Лечащий врач 2008; 8: 27—29.
 83. Ahrenholz D. H. Necrotizing fasciitis and other infections. In: Rippe JM, Irwin R. S., Alpert J. S., Fink M. P., eds. Intensive Care Medicine. 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1991; 1334.
 84. Kirby J. T., Mutnick A. H., Jones R. N. et al. Geographic variations in garenoxacin (BMS284756) activity tested against pathogens associated with skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43: 4: 303—309.
 85. Griego R. D., Rosen T., Orengo I. F., Wolf J. E. Dog, cat and human bites: a review. J Amer Acad Dermatol 1995; 33: 1019—1029.
 86. Solomkin J. S., Bjornson H. S., Cainzos M. et al. A consensus statement on empiric therapy for suspected gram-positive infections in surgical patients. Am J Surg 2004; 187: 1: 134—145.
 87. Kardas P. Non-compliance — some myths, some facts. Casopis lekaru ceskych 2004; 143: 8: 556—559; discussion 560.
 88. Kardas P. Patient non-compliance as a cause of treatment failure. Pol Merkur Lekarski 2000; 9: 52: 732—735.
 89. Pechere J. C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. Intern J Antimicrob Agents 2007; 29: 3: 245—253.

90. *Kardas P.* Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 3: 531—536.
91. *Kardas P.* Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *Ibid* 2002; 49: 6: 897—903.
92. *Claxton A. J., Cramer J., Pierce C.* A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 8: 1296—1310.
93. *Garau J., Twynholm M., Garcia-Mendez E. et al.* Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 5: 826—836.
94. *Henry D. C., Riffer E., Sokol W. N. et al.* Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 9: 2770—2774.
95. *Leophonte P., File T., Feldman C.* Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Respiratory medicine* 2004; 98: 8: 708—720.
96. *Arrieta J. R., Galgano A. S., Sakano E. et al.* Moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Amer J Otolaryngol* 2007; 28: 2: 78—82.
97. *Poirier R., Chardon H., Beraud A. et al.* Efficacy and tolerability of pristinamycin vs amoxicillin-clavulanic acid combination in the treatment of acute community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Revue de pneumologie clinique* 1997; 53: 6: 325—331.
98. *File T. M., Jr., Lode H., Kurz H. et al.* Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 9: 3323—3331.
99. *Neu H. C., Wilson A. P., Gruneberg R. N.* Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J Chemother (Florence, Italy)* 1993; 5: 2: 67—93.
100. *Siquier B., Sanchez-Alvarez J., Garcia-Mendez E. et al.* Efficacy and safety of twice-daily pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in a country with a high prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 3: 536—545.
101. *Calver A. D., Walsh N. S., Quinn P. F. et al.* Dosing of amoxicillin/clavulanate given every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for treatment of lower respiratory tract infection. Lower Respiratory Tract Infection Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 4: 570—574.
102. *Гучев И. А., Козлов П. С.* Безопасность и эффективность различных форм амоксициллина/клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое, проспективное, рандомизированное исследование. *Пульмонология* 2008; 2: 73—80.