

Инъекционные цефалоспорины при лечении тяжелых инфекций различной локализации: алгоритм выбора

 С.М. Шатунов

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Общая характеристика цефалоспоринов

Цефалоспорины (ЦС) — самая многочисленная группа антибиотиков, применяемая в современной медицине. В мире широко используется около 50 наименований цефалоспориновых антибиотиков различных поколений, отличающихся по свойствам и сфере клинического применения.

В химической структуре всех ЦС активным ядром является 7-аминоцефалоспоровая кислота (7-АЦК), содержащая β -лактамное кольцо. На основе 7-АЦК полусинтетическим путем (химической трансформацией природных молекул) получены производные с улучшенными свойствами: пролонгированным действием, более широким спектром антимикробной активности со стабильностью к β -лактамазам возбудителей. Производные, полученные на основе 7-АЦК, называют цефалоспоридами (цефемами).

Таким образом, все цефалоспориновые антибиотики относятся к семейству β -лактамовых антибиотиков и являются структурными родственниками таких групп, как пенициллины, монобактамы и карбапенемы. Отсюда и свойства ЦС, общие для всех β -лактамов:

1) бактерицидное, радикальное, быстрое и выраженное воздействие на широкий круг возбудителей инфекций;

2) хорошая переносимость — низкая частота побочных эффектов и токсичность для пациента, возможность безопасного применения у пожилых больных, у детей раннего возраста, при полиорганной патологии;

3) большой объем распределения — хорошее проникновение в большинство тканей и жидкостей организма (хотя есть отличия между разными поколениями, например, по возможности проникновения в ликвор);

4) подверженность воздействию β -лактамаз, продуцируемых многими возбудителями, что ведет к разрушению антибиотика и отсутствию эффекта от его применения (хотя последние 2 поколения значительно более устойчивы к действию многих β -лактамаз);

5) все β -лактамы (и все ЦС) не действуют на внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, легионеллы, микоплазмы, уреаплазмы, риккетсии, бруцеллы, микобактерии) в связи с их ограниченной способностью проникать внутрь клеток макроорганизма, в том числе внутрь фагоцитов, где и локализуются эти возбудители.

Все ЦС по способу введения в организм делятся на 2 большие группы: парентеральные и пероральные. В терапии тяжелых инфекций различной локализации наибольшее значение имеют инъекционные ЦС, которые в зависимости от состояния больного могут вводиться внутривенно (в/в) болюсно или внутривенно капельно либо гораздо реже — внутримышечно (в/м).

Эволюция ЦС шла по пути расширения спектра активности, улучшения фармакокинетических свойств, увеличения клинической эффективности и безопасности этих препаратов. На сегодняшний день выделяют 4 поколения парентеральных и 3 поколения пероральных ЦС. Данная статья посвящена исключительно парентеральным препаратам.

Представители различных поколений ЦС и даже представители одного поколения часто значительно различаются между собой как по спектру антибактериальной активности, так и по фармакокинетическим свойствам, что обуславливает различия в сфере их клинического применения.

Механизм действия всех β -лактамных антибиотиков основан на подавлении биосинтеза пептидогликана клеточной оболочки, которая защищает бактерию от внешней среды. β -лактамный фрагмент антибиотика служит конкурентным структурным аналогом аланилаланина — компонента мурановой кислоты, образующей перекрестные связи с пептидными цепями в пептидогликановом слое клеточной стенки. Нарушение синтеза клеточной оболочки делает бактериальную клетку неспособной противостоять осмотическому градиенту между клеткой и окружающей средой, поэтому клетка набухает и разрывается. Таким образом, все β -лактамы (и в том числе ЦС) оказывают бактерицидное действие. Для человека β -лактамы безвредны, потому что в оболочках клеток человека отсутствует точка приложения для этих антибиотиков.

Главный механизм защиты бактерий от β -лактамных антибиотиков — продукция β -лактамаз — ферментов, разрушающих β -лактамы путем гидролиза до неактивных “осколков”. Кроме того, для воздействия на микробную клетку любой β -лактам должен связаться с находящимися в клеточной стенке пенициллинсвязывающими белками. Вариабельность у различных возбудителей этих белков и степени родства к ним антибиотика, а также способность к продукции β -лактамаз объясняют отличия в спектре антимикробной активности различных представителей семейства β -лактамов, в том числе и ЦС. Наиболее устойчиво к воздействию большинства β -лактамаз последнее, IV поколение ЦС. В меньшей мере, но также высокоустойчивы представители III поколения ЦС.

Фармакокинетика

Общие черты фармакокинетики ЦС сходны с пенициллинами: проникновение в различные ткани и жидкости организма (однако концентрации в тканях и жидкостях не превосходят сывороточную) и выведение преимущественно почками с мочой.

Отличия фармакокинетических свойств (степень проникновения в разные ткани и жидкости, длительность существования и действия в организме пациента, пути и механизмы выведения из организма), а также видов и частоты побочных эффектов различных поколений ЦС связаны с химической структурой боковых радикалов их молекул. Например, ЦС I–II поколений практически не проникают в спинномозговую жидкость, а представители III–IV поколений лучше (т.е. в большей концентрации) проникают в ткань легкого и в мокроту, чем представители более старых поколений.

Побочные эффекты ЦС

ЦС обычно хорошо переносятся больными. Наиболее частые побочные эффекты при лечении ими — аллергические реакции (в среднем у 3–8% пациентов): кожный зуд, уртикарная или экзематозная сыпь, отек Квинке, в редких случаях — анафилактический шок. Выраженность аллергических реакций не зависит от дозы препарата. Между пенициллинами и ЦС наблюдается частичная (15–20%) перекрестная аллергия, но ЦС в общем переносятся лучше, чем пенициллины.

Другие возможные побочные эффекты ЦС приведены в табл. 1, из которой видно, что эта группа антибиотиков обладает низкой частотой побочных эффектов. Чаше нежелательные реакции наблюдаются при парентеральном введении ЦС, чем при их пероральном применении.

Отдельно выделяют парентеральные ЦС, содержащие в своей структуре N-метилтиотетразольную группу (МТТ-группу) боковой цепи: цефамандол, цефоперазон,

Клиническая фармакология

Таблица 1. Типичные побочные эффекты ЦС

Группа симптомов	Симптомы	Средняя частота, %
Аллергические реакции	Сыпь	3–6
	Зуд	1–3
	Подъем температуры	1
	Анафилактический шок	<0,1
Местные реакции	Флебиты (в/в введение)	3–4
	Гиперемия и боль (в/м введение)	1–2
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	3–6
	Тошнота	3
	Рвота	2–3
	Диспепсия	1–1,5
Отклонения в биохимическом анализе крови	Боли в животе	1–1,5
	Повышение трансаминаз	3–8
	Увеличение билирубина	<2
	Увеличение мочевины	<1
Со стороны ЦНС	Головная боль	1–5
	Головокружение	1
	Парестезии	1
	Беспокойство	1
Со стороны системы кроветворения	Спутанность сознания	0,3–1
	Судороги	<0,2
	Анемия	1–2
	Эозинофилия	1–2
	Транзиторная лейкопения	0,5
	Тромбоцитопения	0,5

цефотетан, цефметазол. Наличие этой группы ведет к специфическим побочным эффектам в виде нарушения синтеза протромбина в печени и к гипопротромбинемическим кровотечениям (частота таких нарушений 6–12%), несколько реже — к тромбоцитопении, особенно у пожилых больных и у пациентов с патологией печени. С этой же химической группой связывают возникновение внезапного прилива крови к лицу, усиленного потоотделения, головной боли и тахикардии после употребления алкоголя при лечении этими ЦС (дисульфирамоподобная реакция).

ЦС, у которых в структуре нет МТТ-группы, при необходимости могут применяться коротким курсом даже у беременных (кроме I триместра) и кормящих грудью женщин.

Поскольку ЦС нетоксичны и имеют широкий терапевтический коридор концентраций, при лечении ими в обычных дозах не требуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга. В тяжелых случаях (например, при лечении остеомиелита или бактериального эндокардита) их дозы могут повышаться без угрозы для жизни больного в 5 и даже в 10 раз для соответственного увеличения концентрации в очаге инфекции. Риск возникновения аллергических реакций при этом хотя и возрастает, но не прямо пропорционально дозе антибиотика, а в меньшей мере. При превышении доз в 10 раз и более значительно возрастает риск развития судорог, поскольку β -лактамы являются ингибиторами гамма-аминомасляной кислоты — тормозного медиатора в ЦНС.

Таблица 2. Классификация парентеральных ЦС по поколениям

Поколение	Представители	Воздействие на микрофлору		Устойчивость к лактамазам	
		Гр(+)	Гр(–)	Гр(+)	Гр(–)
I	Цефазолин	++++	+/-	+	–
II	Цефамандол	+++	++	+	–
	Цефуоксим				–
	Антианаэробные				
	Цефокситин			+	+
	Цефотетан			+	+
III	Цефметазол			+	+
	Цефотаксим	+++	++++	++	++
	Цефтриаксон	+++	++++	++	++
	Цефоперазон	++	++++	+	++
	Цефтазидим	++	++++	+	++
	Цефоперазон + + сульбактам	+++	++++	+++	+++
	Цефепим	++++	++++	+++	+++

Обозначения: Гр(+) – грамположительная микрофлора; Гр(–) – грамотрицательная микрофлора.

В случае терапии тяжелых инфекций любой локализации наиболее целесообразно комбинировать ЦС с аминогликозидами (синергизм *in vivo*), но растворы этих препаратов смешивать нельзя, так как возможна их инактивация (фармацевтическая несовместимость). Синергическими являются также комбинации ЦС (или других β-лактамов) и гликопептидов. Возможны комбинации ЦС с фторхинолонами, метронидазолом, но это приводит лишь к аддитивному эффекту (простая сумма эффектов).

ЦС сегодня занимают ведущее место при лечении инфекций различной локализации как в стационаре (парентеральные ЦС), так и в амбулаторной практике (пероральные ЦС). Широкий спектр антибактериальной активности, хорошие фармакокинетические характеристики, низкая токсичность, хорошая сочетаемость с другими антибактериальными средствами делают ЦС средствами выбора при многих инфекциях. Ограничивает применение ЦС развитие резистентных к ним штаммов микроорганизмов в результате продукции бактериями β-лактамаз (цефалоспориноз) и других

механизмов устойчивости. Особенно актуальной эта проблема стала в последние годы из-за широкого применения ЦС, иногда неоправданного и часто бесконтрольного.

В связи с тем что группа ЦС очень велика, и практически все ее представители имеют индивидуальные особенности антибактериальной активности, фармакокинетики и клинического применения, предложены различные классификации ЦС. Чаще всего используется классификация по поколениям. В настоящее время существуют 4 поколения парентеральных цефалоспоринов (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что по мере продвижения от старых поколений к новым в общем расширяется спектр антибактериальной активности в сторону грамотрицательной микрофлоры и устойчивость к воздействию β-лактамаз. Цефазолин (ЦС I поколения) не уступает II–III поколениям по воздействию на грамположительную флору, а среди III поколения цефтазидим менее активен против грамположительной флоры, чем цефотаксим и цефтриаксон, и значительно менее активен против нее в сравнении с це-

Клиническая фармакология

Таблица 3. Клинико-фармакологическая классификация парентеральных ЦС разных групп

Группа	Ведущий компонент антимикробного спектра	Типичная фармакокинетика	Особенности фармакокинетики	Активно метаболизируют
I	Высокая активность против Гр(+) флоры	Цефазолин		
II	Высокая активность против Гр(–) флоры	Цефуроксим Цефамандол	Цефтриаксон (длительный период полувыведения)	Цефотаксим (активный метаболит дезацетилцефотаксим усиливает и пролонгирует действие препарата)
III	Высокая активность против синегнойной палочки	Цефтазидим Цефепим	Цефоперазон (билиарная экскреция)	–
IV	Высокая активность против анаэробов (в том числе бактероидов)	Цефокситин Цефметазол Цефоперазон + + сульбактам	Цефотетан (длительный период полувыведения)	

Таблица 4. Проникновение различных ЦС в ликвор и в мокроту

Препарат	Концентрация в ликворе (% от концентрации в сыворотке)	Концентрация в мокроте (% от концентрации в сыворотке)
Цефтриаксон	20–50	25–50
Цефепим	20–35	20–55
Цефотаксим	10–40	20–30
Цефтазидим	20	10–20
Цефазолин	1–5	10–20

фазолином (все представители III поколения наиболее “направлены” против грам-отрицательных бактерий, являющихся агрессивными продуцентами β -лактамаз).

Основную классификацию парентеральных ЦС существенно дополняет классификация по G. Williams, учитывающая основную направленность каждого антибиотика и выделяющая 4 группы и в них – препараты с особенностями фармакокинетики (табл. 3).

ЦС хорошо проникают в различные органы и ткани, включая ткань легких, почек, стенку желчного пузыря, ткань матки и придатков, в полость среднего уха, в плевральную и перитонеальную жидкости. Представители II–III групп (II–III–IV поколений) проникают даже в кости и суставы (хотя для создания там бактерицидных кон-

центраций необходимо повысить разовые и суточные дозы до максимальных). Через гематоэнцефалический барьер (особенно при воспалении мозговых оболочек) лучше всего проникает цефтриаксон, несколько уступают ему цефепим, цефтазидим, цефотаксим. Цефоперазон и ЦС I–II поколений не создают в ликворе терапевтических концентраций. Все ЦС плохо проникают в ткань простаты.

Однако, как и у других β -лактамных антибиотиков, концентрации ЦС в любой ткани или жидкости будут меньше, чем в сыворотке крови (табл. 4). Тем не менее, концентрации ЦС, приведенные в табл. 4, даже при 10% от сывороточной концентрации в очаге инфекции являются бактерицидными. Например, концентрации цефтриаксона в ликворе у больных менинги-

Таблица 5. Период полувыведения ($T_{1/2}$) и необходимая кратность введения парентеральных ЦС

Поколение	Препарат	$T_{1/2}$, ч	Необходимое число инъекций в сутки
I	Цефазолин	1,8–2	3 (реже – 4)
II	Цефамандол	1–1,5	4–6
II	Цефуроксим	1,8–2	3 (реже – 4)
III	Цефотаксим	1,5 (3–4)*	2–3 (реже – 4)
III	Цефтриаксон	8	1 (реже – 2)
III	Цефоперазон	2,5	2 (реже – 3)
III	Цефтазидим	2	3
III защищенный	Цефоперазон + сульбактам	2,5 (цефоперазон)	2 (реже – 3)
IV	Цефепим	2	3

* У дезацетилцефотаксима.

том в 10 000 раз выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для таких возбудителей, как менингококк и гемофильная палочка, и в 1000 раз превышает МПК для пневмококка, что обуславливает очень высокую эффективность препарата при менингите.

Большинство ЦС (кроме цефтриаксона и цефотетана) имеют период полувыведения из организма ($T_{1/2}$) в пределах 1,5–2,5 ч и выделяются с мочой в виде активного вещества (а цефотаксим также и в виде метаболита, обладающего собственной антибактериальной активностью, — дезацетилцефотаксима, имеющего более длительный $T_{1/2}$ и синергизм с цефотаксимом). Чем больше величина $T_{1/2}$, тем реже вводится антибиотик в течение суток (табл. 5).

При почечной недостаточности необходима коррекция дозы и режима введения ЦС в зависимости от клиренса креатинина. Некоторые ЦС имеют двойной путь выведения — также и с желчью, поэтому они используются при лечении инфекции желчевыводящих путей (цефоперазон, цефтриаксон), и они же более безопасны при почечной недостаточности. С желчью выводятся в бактерицидных концентрациях цефоперазон (70% введенной дозы) и цефтриаксон (примерно 50% введенной дозы). Обычно коррекция режима введе-

ния этих ЦС при почечной недостаточности не требуется.

Суммируя знания о спектре антимикробной активности и фармакокинетических свойствах, возможно определить клиническое значение каждого поколения ЦС и отдельных препаратов внутри каждого поколения, а также ситуации, когда они являются антибиотиками выбора (табл. 6).

При тяжелых инфекциях особенно важно назначить ЦС внутривенно в адекватной дозе. Практика показывает, что обычно назначаются недостаточные разовые и суточные дозы ЦС. Адекватные дозы, приближающиеся к максимальным, при антибактериальной терапии тяжелых инфекций у взрослых и детей приведены в табл. 7.

При выборе эмпирической антибиотикотерапии тяжелых инфекций необходимо учитывать весь спектр возможных возбудителей и назначать тот препарат, который в своем спектре антибактериальной активности охватывает всех их. При неэффективности антибиотикотерапии через 48–72 ч от ее начала антибиотик должен быть сменен или усилен другим.

Фармакоэкономический подход к применению современных цефалоспоринов должен основываться, с одной стороны, на «принципе минимальной достаточности» (например, крупозную пневмонию, обли-

Клиническая фармакология

Таблица 6. Клиническое значение поколений парентеральных ЦС

Поко- ление	Препарат	Основная направленность спектра активности	Ситуации, когда ЦС является препаратом выбора
I	Цефазолин	Гр(+) флора (стафилококки, стрептококки)	Стафилококковые инфекции кожи и мягких тканей, лимфоузлов, костей и суставов, раневая инфекция, ЛОР-инфекции, инфекции желчевыводящих путей. Крупозная пневмония.
II	Цефамандол и цефуроксим	Гр(+) флора Гр(–) возбудители (не продуцирующие β-лактамазу)	Периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии
IIIА	Цефотаксим	Гр(+) флора Гр(–) возбудители (продуцирующие β-лактамазы): а) Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter)	Внебольничные: пневмония, плеврит, острый пиелонефрит, острый отит, синусит, перитонит, пельвиоперитонит, эндометрит, менингит. Бактериальный эндокардит, инфекции кожи, мягких тканей, суставов, костей, острая гонорея, инфекции ЖКТ (у детей).
IIIБ	Цефтриаксон	б) H. influenzae, Neisseria spp., Moraxella catarrhalis	Цефтриаксон – то же + инфекции желчевыводящих путей, сифилис, болезнь Лайма
	Цефоперазон и цефоперазон + сульбактам	Гр(–) возбудители (продуцирующие β-лактамазы): а) Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter, Serratia) б) H. influenzae, Moraxella catarrhalis	Внутрибольничные (нозокомиальные) или у больных с иммунодефицитом: инфекции самой различной локализации (кроме менингита). Острый перитонит. Инфекции желчевыводящих путей (холецистит, холангит).
IV	Цефтазидим	Те же + Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.	Внутрибольничные инфекции (или у больных с иммунодефицитом), включая менингит. Гр(–) сепсис, уросепсис. Обострения хронической мочевой инфекции.
	Цефепим	Гр(+) флора Гр(–) возбудители (продуцирующие β-лактамазы) Pseudomonas aeruginosa	Тяжелые смешанные Гр(+) и Гр(–) инфекции, внебольничные и нозокомиальные: сепсис, пневмония, плеврит, пиелонефрит, отит, синусит, перитонит, пельвиоперитонит, эндометрит, менингит, бактериальный эндокардит, инфекции кожи, мягких тканей, суставов, костей, инфекции ЖКТ (у детей)

готно вызываемую пневмококком, можно лечить цефепимом, но значительно дешевле обойдется терапия цефазолином в адекватной дозировке). Необходимо помнить и о том, что стоимость короткого курса лечения “дорогим” антибиотиком может оказаться значительно ниже, чем длительный курс “дешевого” или комбинации “дешевых” препаратов с учетом длительности пребывания больного в стационаре и связанных с этим расходов на питание, расходные материалы, смену белья, оплату

труда медицинского персонала, освещения и отопления помещения.

Необходимо иметь в виду, что в последнее время появились доступные по стоимости отечественные генерические препараты парентеральных ЦС различных поколений, пригодные для в/в и в/м инъекций (табл. 8).

Парентеральные ЦС III поколения (цефотаксим и цефтриаксон) и IV поколения (цефепим) в адекватной дозировке являются главными препаратами при начале эмпирической антибактериальной терапии

Инъекционные цефалоспорины

Таблица 7. Максимальные дозы парентеральных ЦС при тяжелых инфекциях у взрослых и детей

Поколение	Представители	Максимальная суточная доза для взрослого	Максимальная суточная доза для ребенка
I	Цефазолин	12 г (по 2 г 6 р/сут или по 3 г 4 р/сут)	150–200 мг/кг (не более 12 г)
II	Цефамандол	12 г (по 2 г 6 р/сут)	150 мг/кг (не более 12 г/сут)
II	Цефуроксим	9 г (по 1,5 г 6 р/сут или по 3 г 3 р/сут)	150 мг/кг (не более 6 г/сут)
III	Цефотаксим	12 г (по 2 г 6 р/сут или по 3 г 4 р/сут)	150 мг/кг (не более 8 г/сут)
III	Цефтриаксон	4 г (по 2 г 2 р/сут)	75–100 мг/кг (не более 4 г/сут)
III	Цефоперазон	4 г (по 2 г 2 р/сут)	100 мг/кг (не более 4 г/сут)
III	Цефтазидим	6 г (по 2 г 3 р/сут)	100–150 мг/кг (не более 6 г/сут)
III защищенный	Цефоперазон + сульбактам	4 г (по 2 г 2 р/сут) по цефоперазону	100 мг/кг (не более 4 г/сут) по цефоперазону
IV	Цефепим	6 г (по 2 г 3 р/сут)	150 мг/кг (не более 6 г/сут)

Таблица 8. Торговые названия парентеральных ЦС зарубежного и отечественного производства

Поколение	Препарат	Торговые названия зарубежных производителей	Торговые названия отечественных производителей
I	Цефазолин	Кефзол, цефамезин, ифизол, лизолин, рефлин, тотациф, цезолин, золин, золфин, оризолин	Цефазолина натриевая соль, цефазолин, цефезол, нацеф
II	Цефамандол	Мандол	Цефат, цефамабол
II	Цефуроксим	Зинацеф, кетоцеф, суперо, аксетин, цефуксим	Цефурабол
III	Цефотаксим	Клафоран, лифоран, талцеф, цетакс, цефантрал	Цефосин, клафобрин, Цефабол, цефотаксима натриевая соль
III	Цефтриаксон	Роцефин, лендацин, офрамакс, мегион, лонгациф, цефтрон, цефсон, стерациф, тарцефоксим, триаксон, троксон	Цефтриаксон-АКОС, Цефтриаксона натриевая соль, цефтриабо
III	Цефоперазон	цефобид, дардум, медоцеф	Цефоперабол
III	Цефтазидим	Фортум, кефадим, тизим, фортазим	Цефтазидим-АКОС, вицеф
III защищенный	Цефоперазон + сульбактам	Сульперазон	Нет
IV	Цефепим	Максипим	Нет

серьезных инфекций различной локализации внебольничного происхождения, когда в спектр вероятных возбудителей включены и грамположительные, и грамотрицательные возбудители.

Цефтриаксон – ЦС выбора при бактериальном менингите. Цефтриаксон предпочтителен также при инфекциях органов малого таза вследствие своей высокой антигонококковой активности. Он несколько лучше, чем цефотаксим, проникает в клапаны сердца, в придаточные пазухи носа, в ткань матки и придатков.

Если в вероятной ассоциации возбудителей инфекции любой локализации ведущую роль играет грамположительная флора (например, инфекции кожи и мягких тканей внебольничной этиологии, ангиогенный сепсис), то необходимо сразу назначать цефепим.

При интраабдоминальных инфекциях, включая инфекции желчевыводящих путей, абдоминальный сепсис, абсцессах различной локализации, когда подозревается ведущая роль анаэробной инфекции, наиболее показан цефоперазон + сульбактам.

Клиническая фармакология

При ожоговом сепсисе, синегнойной инфекции различной локализации, фебрильной нейтропении, при различных внутрибольничных (нозокомиальных) инфекциях у больных с иммунодефицитом и получающих цитостатическую терапию ЦС выбора является цефтазидим (хотя возможна его замена цефепимом или цефоперазоном с сульбактамом).

В зависимости от тяжести инфекции, сопутствующих заболеваний, состояния элиминирующих систем парентеральные ЦС могут быть скомбинированы с аминогликозидами (самый безопасный — нетилмицин), гликопептидами, фторхинолонами и метронидазолом.

Рекомендуемая литература

Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия основных форм хирургических инфекций: Методические рекомендации / Ефименко Н.А. и др. М.: ГВМУ МО РФ, 2002. 50 с.

Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: ИИА "Ремедиум", 2001. 473 с.

Интернет-сайт "Антибиотики и антимикробная терапия" — www.antibiotic.ru

Интернет-сайт журнала "Инфекции и антимикробная терапия" — www.consilium-medicum.com/media/infektion

Интернет-сайт журнала "Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия" — www.iasctac.ru/ctac

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Руководство для врачей / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес, 2002. 384 с.

Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. (Серия руководств для практикующих врачей "Рациональная фармакотерапия". Т. 2). М.: Литтерра, 2003. 1003 с.

Таушниц Р. Антибактериальная химиотерапия: Карманный справочник: Пер. с нем. Изд. 2, испр. и доп. М.: Универсум Паблишинг, 1999. 112 с.

Ушкалова Е.А., Ивлева А.Я., Арутюнов А.Г., Фисенко В.П. Фармакотерапия бактериальных инфекций. Руководство по составлению формуляра. М.: Миклош, 2001. 154 с.

Яковлев С.В., Яковлев В.П. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Центр по биотехнологии и медицине, 2002. 127 с.



Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" — это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

**Журнал выходит 4 раза в год.
Стоимость подписки на полгода — 30 руб.,
на один номер — 15 руб.**

**Подписной индекс 45967
в каталоге "Роспечати"
в разделе "Научно-популярные издания".**