

Клинико-бактериологическая эффективность инновационной формы амоксициллина/клавуланата (Флемоклав Солютаб) при болезнях органов дыхания у детей

Е.В. Середа, Л.К. Катосова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Совершенствование терапевтической тактики при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей является актуальной и далеко нерешённой проблемой. Это обусловлено широкой распространённостью респираторной патологии, сложностью получения адекватного материала для установления этиологии заболевания, определения чувствительности к антибиотикам основных пневмотропных возбудителей.

Известно, что дети, часто болеющие острыми респираторными заболеваниями, составляют группы риска по развитию бактериальных осложнений: пневмонии, бронхитов, формированию хронических воспалительных очагов бронхолёгочной локализации. Заболеваемость бронхитами у детей раннего возраста колеблется от 15 до 50 %. Частота бронхитов и их рецидивов существенно повышается у детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями, особенно в экологически неблагоприятных регионах [1, 2]. По данным ВОЗ, в Европейских странах пневмония является причиной смерти детей в возрасте до 5 лет в среднем в 12 % случаев [3].

Распространённость острых пневмоний в России колеблется от 4 до 12 случаев на 1 000 детского населения. Среди детей с острыми респираторными заболеваниями частота развития пневмоний составляет 1–2 на 100 детей, заболевших ОРВИ. Высокий уровень распространённости острых респираторных инфекций среди детей является важной как социальной, так и медицинской проблемой и одной из основных задач детского здравоохранения.

Формирование хронического воспаления в бронхолёгочной системе у детей может происходить в результате неблагоприятного исхода острых пневмоний с развитием стойких морфологических изменений в лёгких в виде пневмосклероза, деформации бронхов, бронхоэктазов, на основе врождённых пороков бронхов и лёгких, при первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера) и другой наследственной патологии. Основным клиническим проявлением при всех хронических воспалительных бронхолёгочных заболеваниях является хронический бронхит, протекающий с повторными обостре-

ниями воспаления (три – четыре раза в году), длящимися до двух – трёх месяцев.

В последние годы отмечается увеличение хронических воспалительных бронхолёгочных заболеваний, нередко приводящих к инвалидизации детей и подростков, что может привести к увеличению числа взрослых больных [4].

Антибиотикотерапия занимает одно из ведущих мест в комплексе лечебных мероприятий при бронхолёгочных заболеваниях. Однако выбор антибиотика и пути его введения при заболеваниях у детей представляет для врачей до настоящего времени сложную задачу, несмотря на значительный арсенал антибиотиков, которыми располагает медицина. Важным является выбор адекватного антибиотика с учётом тяжести заболевания, этиологии (установленной или вероятной), учёта нежелательных реакций, переносимости препарата и разумного использования щадящих (пероральных) методов лечения.

Основные принципы, лежащие в основе показаний и выбора антибиотиков для лечения детей являются: определение активности воспаления, тяжести болезни, этиологически значимых бактериальных возбудителей инфекции (воспаления) и их чувствительности к антибиотикам, учёт побочных эффектов препаратов, возраста ребёнка и переносимости антибиотика. Важным является также выбор наиболее эффективного и в то же время щадящего метода введения антибиотиков.

Эффективность лечения и исход пневмонии в значительной степени определяются успешностью этиологической диагностики, значимость которой для выбора адекватной антибактериальной терапии является бесспорной. Однако с помощью рутинной лабораторной диагностики этиологию пневмоний удаётся установить в 43–85 % случаев [5, 6].

Трудности этиологической диагностики острой пневмонии у детей обусловлены её полиэтиологичностью. Возбудителями внебольничной пневмонии могут быть как типичные бактериальные агенты: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, так и атипичные возбудители: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и респираторные вирусы. Следует заметить, что вклад каждого из этих инфекционных агентов в этиологию внебольничных пневмоний чётко зависит от возрастной группы пациентов, а периодически наблюдаемые подъёмы заболеваемости внебольничной пневмонией часто обусловлены атипичными возбудителями [7, 8].

Результаты проведённых нами недавних исследований [9], в которых были использованы методы современной этиологической диагностики острых пневмоний (ПЦР, культуральные и серологические методы), показали, что пневмококк остаётся основным этиологическим агентом, составляя 43 % среди установленных возбудителей. В исследуемый период была выявлена довольно высокая частота острых пневмоний у детей, вызванных атипичными возбудителями: *M. pneumoniae* была обнаружена у 47 % больных. В значительном числе случаев внебольничная пневмония имела вирусно-бактериальную этиологию, и чаще всего ассоциация включала вирус + пневмококк.

Этиологический спектр воспалительного процесса при хронических заболеваниях бронхолёгочной системы охватывает доминирующую микрофлору – *H. influenzae*, составляющую 70,5 % от всей выделенной микрофлоры, *S. pneumoniae* – 23,6 % и *Moraxella catarrhalis* – 5,9 % [10].

Данные специалистов разных стран свидетельствуют о всё более широком распространении резистентных бактерий при различных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. Проведённые

Таблица 1. Результаты многоцентровых исследований антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* в России (Перас I и Перас II)

Препарат	1999–2004 гг. (n = 791)	2004–2005 гг. (n = 913)
Пенициллин	9,7	8,1
Амоксициллин	0,1	0,3
Амоксициллин/клавуланат	0	0,3
Цефотаксим (цефтриаксон)	1,8	2,0
Эритромицин	8,2	6,8
Кларитромицин	8,0	6,4
Азитромицин	8,1	6,4
Мидекамицин ацетат	4,8	4,3
Спирамицин	2,0	4,5
Клиндамицин	2,9	3,6
Ко-тримоксазол	31,7	40,8
Тетрациклин	27,3	29,6

Таблица 2. Динамика выделения (в %) антибиотикорезистентных штаммов *Haemophilus influenzae* в Москве (2002–2004 гг.)

Препарат	Категория чувствительности	Период исследования		
		2002 г. (n = 183)	2003 г. (n = 158)	2004 г. (n = 225)
Ампициллин	Чувствительные	95	96	95
	Промежуточные	0	1	1
	Устойчивые	5	3	4
Амоксициллин/клавуланат	Чувствительные	100	100	100
	Промежуточные	0	0	0
	Устойчивые	0	0	0
Азитромицин	Чувствительные	100	99	98
	Промежуточные	0	0	0
	Устойчивые	0	1	2
Продуценты β-лактамаз	%	4,4	2,5	2,3

в России и Москве многоцентровые исследования с 2001 по 2005 гг. позволили определить частоту антибиотикорезистентности у штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Было отмечено сохранение высокой чувствительности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к антибиотикам аминопенициллиновой группы (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат) (табл. 1, 2) [11, 12].

Наши данные по бактериологическому мониторингу этиологически значимых бактерий при хронических заболеваниях органов дыхания у детей, проведённом в 2005–2008 гг., также показали сохранение чувствительности пневмотропных бактерий к аминопенициллинам (рис. 1, 2).

Полученные данные по этиологии и чувствительности пневмотропных бактерий обосновывают применение амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при бронхолёгочных заболеваниях у детей, в т. ч. при эмпирической терапии бронхитов и внебольничной пневмонии. Наиболее адекватное лечение проводится при определении чувствительности выделенного микроба. При невозможности получения антибиотикограммы, при тяжёлом течении обострения, выраженной активности инфекционно-воспалительного процесса в бронхах, при наличии бронхоэктазов и гнойного эндобронхита показано назначение преимущественно антибиотиков широкого спектра действия, в т. ч. ингибиторозащищённых аминопенициллинов (амоксициллина/клавуланата), нередко в комбинации с макролидами или другими препаратами.

В амбулаторных условиях при бронхитах и внебольничной пневмонии выбор стартового препарата осуществляется эмпирически с учётом вероятной или ранее установленной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к данному антибиотику. При отсутствии положительной динамики заболевания в течение двух суток рекомендуется решить вопрос о смене антибиотика.

Рис. 1. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных из мокроты и трахеального аспирата больных хроническими бронхолёгочными болезнями (НЦЗД РАМН, 2005–2008 гг.)

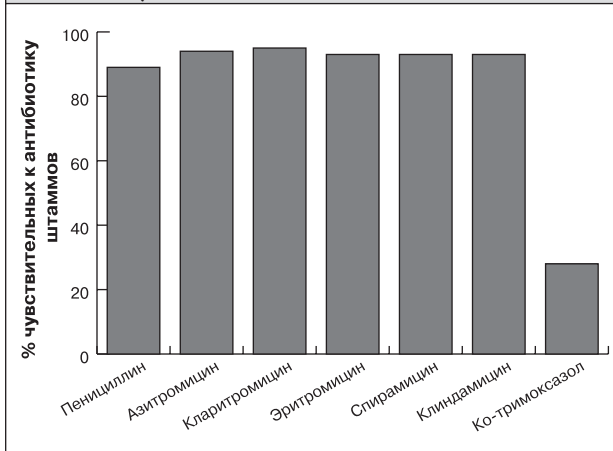
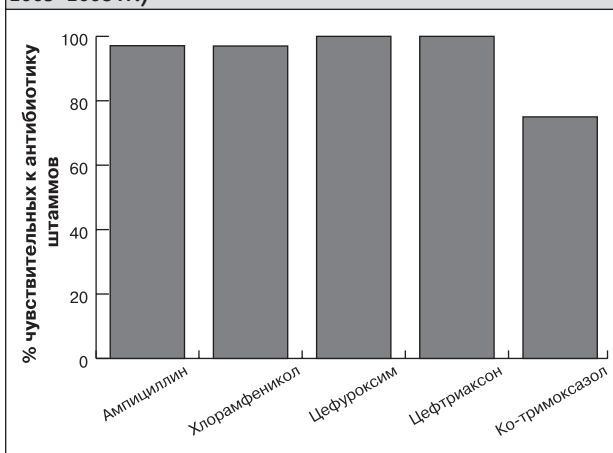


Рис. 2. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных из мокроты и трахеального аспирата больных хроническими бронхолёгочными болезнями (НЦЗД РАМН, 2005–2008 гг.)



В качестве антибиотиков первого выбора при внебольничных пневмониях рекомендуется применение аминопенициллинов. Не следует сразу использовать защищённые пенициллины (амоксициллин/клавуланат). Достаточно начать лечение амоксициллином. Только при отсутствии эффекта в течение первых двух суток или в случаях, когда ребёнок получал ранее антибактериальные препараты, рекомендуется назначение амоксициллина/клавуланата или применение альтернативных препаратов.

В случае непереносимости ребёнком бета-лактамовых антибиотиков (аллергия), а также при установлении этиологической роли атипичных возбудителей (микоплазмы, хламидии), показано назначение макролидных антибиотиков (азитромицин, джозамицин и др.) [13].

Амоксициллин с успехом применяется в детской практике и является в ряде случаев препаратом выбора при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, в т. ч. при эмпирической терапии внебольничных пневмоний у детей. Амоксициллин, включённый в 1990 г. в «Перечень жизненно важных лекарственных средств ВОЗ» относится к самым используемым антибиотикам в детской практике во всем мире.

В России амоксициллин рекомендован для применения в амбулаторных условиях при острых респираторных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей [14–17]. Сложность выбора адекватного антибиотика при хронической патологии

заключается в необходимости в повторных курсах лечения в связи с частыми обострениями. Последнее может способствовать развитию резистентности этиологически значимых бактерий, снижению эффективности антибиотиков, повышению риска развития нежелательных реакций.

В связи с этим не прекращаются поиски новых антибиотиков и исследования, направленные на их усовершенствование с целью повышения эффективности и безопасности антибиотикотерапии, что особенно важно в детской практике. Трудно переоценить значение разработки и создания новых препаратов с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами на основе инновационных технологий. В настоящее время предложена инновационная технология «Солютэб», позволившая создать диспергируемые таблетки амоксициллина, в которых молекулы действующего вещества объединяются в микросферы, из них формируется таблетка. При попадании в воду таблетка распадается на микросферы, каждая из которых состоит из наполнителя и действующего вещества. Такая структура создаёт условия для защиты микросфер от влияния кислой среды и обеспечивает высвобождение действующего вещества при воздействии бикарбонатов в кишечнике, то есть в зоне максимального всасывания антибиотика. Всё это способствует более высокой биодоступности Флемоксина Солютэб по сравнению с таблетированными формами обычного амоксициллина, абсорбция которых весьма вариабельна.

Антимикробная активность Флемоксина Солютэб включает грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий, среди которых при респираторных инфекциях наиболее значимы [16]:

- *Streptococcus pneumoniae* (в т. ч. с промежуточной чувствительностью к пенициллину);
- *Streptococcus pyogenes*;
- *Haemophilus influenzae*.

Установлено, что Флемоксин Солютэб сохраняет основные фармакокинетические свойства независимо от способа приёма (проглатывание, предварительное растворение в воде). При этом наблюдается предсказуемая абсорбция амоксициллина в кишечнике. Сравнительное изучение биодоступности амоксициллина в зависимости от лекарственной формы показало более высокую абсорбцию из препарата Флемоксин Солютэб (93 %) по сравнению с амоксициллином в капсулах (70 %). Флемоксин Солютэб практически не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника в связи с низкой остаточной концентрацией препарата в желудочно-кишечном тракте, что особенно важно в педиатрической практике.

В последние годы с использованием инновационной технологии Солютэб была изготовлена комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты (высокоактивного ингибитора β-лактамаз) – амоксициллин/клавуланат – Флемоклав Солютэб. Технология Солютэб способствует повышению эффективности препарата и снижению побочных эффектов [18–22].

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой может повышать внутриклеточную киллинговую способность нейтрофилов и способствует расширению спектра действия в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* (метициллинчувствительные) и других грамотрицательных микроорганизмов с природной устойчивостью к пенициллинам (*Klebsiella pneumoniae* и пр.).

Флемоклав Солютэб выпускается в виде таблеток в дозе 125/31,25 мг; 250/62,5 мг; 500/125 мг и 875/125 мг. Соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты в Флемоклаве Солютэб равно 4 : 1 или 7 : 1.

Согласно инструкции по медицинскому применению препаратов, утверждённой МЗ РФ, Флемоклав Солютэб показан к применению при:

- инфекциях верхних дыхательных путей (средний отит, синусит, тонзиллит, фарингит);
- инфекциях нижних дыхательных путей (внебольничные пневмонии, обострения хронического бронхита);
- инфекциях кожи и мягких тканей;
- инфекциях почек и нижних мочеполовых путей.

Рекомендуется отдавать предпочтение амоксициллину/клавуланату при лечении обострений хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний и рецидивирующих бронхитов.

К основным преимуществам амоксициллина/клавуланата в форме Флемоклав Солютэб следует отнести стабильно высокую биодоступность амоксициллина и минимальную вариабельность всасывания клавулановой кислоты, предсказуемую фармакокинетику независимо от способа приёма. Отмечается меньший риск нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (по сравнению с другими ингибиторозащищёнными пенициллинами) в связи с низкой остаточной концентрацией клавулановой кислоты и амоксициллина в кишечнике [22, 23].

В отделении пульмонологии и лаборатории микробиологии НЦЗД РАМН проводилось изучение клинко-бактериологической эффективности и безопасности нового антибиотика группы защищённых аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат) Флемоклав Солютэб.

Под нашим наблюдением находилось 95 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, из них 16 детей раннего возраста, 50 детей – с 7 до 10 лет и 30 детей –

Информация о препарате

ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ (Astellas Pharma Europe B.V.)

Амоксициллина тригидрат + клавуланат калия

Таблетки диспергируемые 125 мг + 31,25 мг, 250 мг + 62,5 мг, 500 мг + 125 мг, 875 мг + 125 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибиотик группы пенициллина широкого спектра действия.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (в т. ч. средний отит, синусит, тонзиллит, фарингит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (хронический бронхит и его обострение, внебольничная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции почек и мочевыводящих путей;

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При использовании Флемоклава Солютэб при беременности не было отмечено его отрицательного влияния на плод или новорождённого. Применение препарата во II и III триместре беременности считается безопасным. В I триместре беременности применять Флемоклав Солютэб следует с осторожностью. Амоксициллин выделяется с грудным молоком. Данных о выведении клавулановой кислоты с грудным молоком нет. Каких-либо отрицательных воздействий на ребёнка при грудном вскармливании на фоне приёма Флемоклава Солютэб отмечено не было.

Разделы: Противопоказания, Ограничения к применению, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



С УВЕРЕННОСТЬЮ
К НОВЫМ
ОТКРЫТИЯМ

ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксциллин / клавулановая кислота, 125/31,25 мг; 250/62,5 мг; 500/125 мг; 875/125 мг



Рег. уд.: П №016067/01, ЛСР 000392/09

- Защищенный аминопенициллин в инновационной лекарственной форме
- Лекарственная форма Солютаб обеспечивает стабильно высокую биодоступность амоксициллина и минимальную вариабельность всасывания клавулановой кислоты¹
- Достоверно снижает частоту нежелательных реакций со стороны ЖКТ, в том числе антибиотик-ассоциированной диареи²
- Разрешен к применению у детей с 3-х месячного возраста

1. Sourgens H., et al. Inf J Clin Pharmacol Ther 2001; 39(2): 75–82.
2. Карпов О. И., и соавт. Детские инфекции 2006, 3: 57–60.

от 10 до 16 лет. Лечение препаратом Флемоклав Солютаб получали 95 детей, из них 12 детей с пневмонией, 25 детей – с обострением рецидивирующего бронхита, 58 – с обострением инфекционно-воспалительного процесса при хронических воспалительных бронхолёгочных заболеваниях (хронический бронхит).

У 45 больных хронической патологией воспалительный бронхолёгочный процесс развился на основе врождённых пороков развития бронхов (распространённые пороки бронхов недифференцированного типа, синдром Вильямса–Кэмпбелла), у 13 детей на фоне первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера).

Курс лечения Флемоклавом при пневмонии – 7–10 дней, при рецидивирующих и хронических бронхолёгочных заболеваниях – 10–14 дней, в отдельных случаях в связи с тяжёлым течением обострения при наличии бронхоэктазов и гнойного эндобронхита курс лечения удлинялся.

Преимуществом препарата Флемоклав Солютаб является возможность расширения и облегчения способов приёма препарата: глотание целой таблетки, при отказе ребенка глотать таблетку можно растворить её в малом количестве воды (в 30 мл воды – сироп, суспензия) или в большом количестве воды (раствор), при сохранении активности антибиотика независимо от способа приёма.

Следует также отметить, что наряду с препаратом Флемоклав Солютаб дети получали комплексное лечение, включающее по показаниям муколитические, бронхоспазмолитические и другие симптоматические средства, а также кинезиотерапию.

Оценка эффективности проводилась на основании изучения динамики общего состояния больных детей, основных клинических симптомов заболевания (одышка, кашель, выделение мокроты), физических изменений в лёгких и других симптомов, показателей морфологической картины крови, динамики рентгенологических данных и других лабораторных исследований.

У детей с острой пневмонией (при лёгком и среднетяжёлом течении) на фоне лечения амоксициллином/клавуланатом отмечалась положительная динамика: на 2–3-й день улучшение общего состояния, снижение температурной реакции, исчезновение одышки, уменьшение респираторных симптомов (с 5–7-го дня), улучшение гематологических сдвигов, ликвидация лейкоцитоза, нейтрофилеза, нормализация СОЭ и улучшение рентгенологической картины (10–15-й день).

При обострении рецидивирующих бронхитов клиническое улучшение отмечалось на 5–7-й день (уменьшение одышки, кашля, исчезновение влажных хрипов). При наличии бронхообструктивного синдрома более длительно сохранялись сухие хрипы. Более выраженный эффект в этих случаях наблюдался при включении в комплексную терапию бронхолитических препаратов. Улучшались также функциональные показатели ОФВ, ЖЕЛ, МОС25, МОС50, МОС75.

У больных с обострением хронической бронхолёгочной патологии на фоне лечения уменьшался или прекращался кашель (4–7-й день), уменьшалось количество выделяемой мокроты и улучшались её реологические свойства (от гнойной до слизистогнойной или слизистого характера). В большинстве случаев уменьшалось количество и распространённость влажных хрипов в лёгких, нормализовались гематологические показатели: уменьшение или ликвидация лейкоцитоза, нейтрофилеза, нормализация СОЭ.

У всех детей с пневмонией при лечении препаратом Флемоклав Солютаб отмечено выздоровление. При рецидивирующем бронхите был получен

Таблица 3. Бактериологическая эффективность препарата Флемоклав при бронхолёгочных заболеваниях у детей

Возбудитель	До лечения	Частота эрадикации на фоне лечения, абс (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	31	31 (100 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12	11 (88 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	15 (100 %)
Всего	58	57 (98 %)

хороший эффект (ликвидация клинических проявлений бронхита). Только у одного ребёнка был получен удовлетворительный эффект, в связи с тяжёлым течением заболевания курс антибактериальной терапии был продлён. У детей с хронической бронхолёгочной патологией был получен хороший эффект у 47 (81 %) детей, удовлетворительный эффект – у 11 (19 %) детей.

Для выяснения этиологии заболеваний органов дыхания у 58 больных проводилось бактериологическое исследование мокроты, бронхиального содержимого (при бронхоскопии), режес аспириата с определением чувствительности к антибиотикам основных этиологически значимых агентов воспалительного процесса в бронхолёгочной системе, включая аминопенициллины, макролиды, цефалоспорины.

У большинства больных значимым агентом воспаления являлась гемофильная палочка (31 из 58 обследованных), пневмококк выделялся у 12 (из них у 5 обследованных было сочетание гемофильной палочки и пневмококка), стафилококк – у 15 (из них у 3 детей выявлена ассоциация гемофильной палочки и стафилококка).

Изучение чувствительности выделенных бактерий у больных, получавших лечение препаратом Флемоклав Солютаб, показало высокую чувствительность к аминопенициллинам, в т. ч. к амоксициллину/клавуланату. У этих больных было проведено исследование бактериальной флоры в динамике: до лечения и на фоне лечения препаратом Флемоклав Солютаб через 5–7 дней. Объективным критерием бактериальной эффективности препарата Флемоклав Солютаб служила эрадикация 98 % этиологически значимых бактерий при повторном бактериологическом исследовании (табл. 3).

При контрольном исследовании (на фоне лечения) у всех больных произошла эрадикация гемофильной палочки и стафилококка. При сочетанном выделении пневмококка и гемофильной палочки (5 больных) у 4 наблюдалась эрадикация гемофильной палочки и пневмококка, только в одном случае при эрадикации гемофильной палочки сохранялся пневмококк.

Оценивая в целом эффективность препарата Флемоклав Солютаб, следует отметить, что у подавляющего большинства больных с бронхолёгочными заболеваниями отмечен положительный клинико-бактериологический эффект.

Установлена хорошая переносимость антибиотика, нежелательных эффектов у детей не было отмечено. Только у одного ребёнка при первом приёме препарата отмечалась однократная рвота.

Наряду с высокой клинико-бактериологической эффективностью отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата у детей раннего и старшего возраста. Отсутствие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, удобство в применении при разнообразии способов приёма позволяют шире применять Флемоклав Солютаб в детской практике.

Результаты проведённых исследований по изучению клинической эффективности и безопасности новой лекарственной формы амоксициллина/клавуланата – Флемоклав Солютаб позволили выявить его высокую клинико-бактериологическую эффектив-

ность при острых, рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей, что позволяет рекомендовать более широкое применение препарата Флемоклав Солютаб в условиях поликлиники и стационара, в т. ч. при эмпирической терапии внебольничных пневмоний.

Литература

1. Таточенко В.К. Бронхиты у детей. В кн. Практическая пульмонология детского возраста / Под ред. Таточенко В.К. 2000; 101–111.
2. Середа Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики // Фарматека. 2002; 62: 11: 38–43.
3. Bulletin of the World Health Organization. 2008; 86: 5: 408–416.
4. Баранов А.А., Страчунский Л.С. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007; 9: 3: 200–210.
5. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В. и др. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. М.: Медицина, 1995; 272.
6. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children // *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 98–104.
7. Principi N., Esposito S., Blasi F. et al. Role *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Children with Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections // *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32: 1281–1289.
8. Катосова Л.К. Условно патогенная флора дыхательных путей и её роль в этиологии пневмоний. В книге: Острые пневмонии у детей / Под ред. В.К. Таточенко. Чебоксары. 1994; 323.
9. Катосова Л.К., Сличак Т.В., Ким С.С. и др. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей // Лабораторная диагностика в педиатрии. 2009; 2: 27–31.
10. Лазарева А.В., Катосова Л.К., Симонова О.И. Этиологическая информативность бактериоскопического исследования мокроты и трахеального аспирата у детей с хронической пневмонией // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11: 2: Приложение 1: 22.
11. Козлов Р.С., Сивая О.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006; 8: 1: 48–53.
12. Филимонова О.Ю., Грудинина С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. // Антибиотики и химиотерапия. 2004; 12: 14–20.
13. Заплатников А.Л. Внебольничная пневмония в амбулаторной практике врача – педиатра // РМЖ. 2005; 13: 17.
14. Таточенко В.К. Применение амоксициллина в педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии. 2002; 1: 6: 61–65.
15. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. М.: 2000; 191.
16. Карпов О.И., Рязанцева С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей // Детские инфекции. 2006; 3: 57–60.
17. Жаркова А.П., Козлова Т.Д. Амоксициллин в лечении внебольничных инфекций детского возраста: оправданный выбор врача – педиатра // Фарматека. 2007; 14: 23–27.
18. Payne D.J., Cramp R., Winstanley D. Comparative activities of clavulanic acid, Sulbactam and tazobactam against clinically important beta – lactamases // *Antimicrob Agent and Chemother*. 1994; 4: 764–772.
19. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищённые аминопенициллины: эпоха ренессанса бета-лактамов // РМЖ. 2007; 15.
20. Sourgens H., Stenbrede H., Verschcor J.S. et al. Bioequivalence study at a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin / clavulanic acid versus the originator filmcoated tablet // *Jnt. Clin. Pharmacol. Ther*. 2001; 39: 75–82.
21. Sanz E., Hernandez M.A., Kumari M. et al. Pharmacological treatment of acute otitis media in children. A comparison among seven locations: Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria) // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2004; 60: 1: 37–43.
22. Карпов О.И. Флемоклав Солютаб – новая лекарственная форма амоксициллина /клавуланата в лечении синусита // Клиническая фармакология и терапия. 2006; 15: 4: 1–4.
23. Зайцев А.А., Кибалко Е.И. Синопальников А.И. «Защищённые» аминопенициллины в лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни лёгких // Справочник поликлинического врача, 2008; 3: 39–44.