

Современные принципы выбора антибактериальных препаратов у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни лёгких

И.А. Гучев¹, Е.В. Мелехина²

¹ФГУ «421 Военный госпиталь Московского
военного округа» Министерства Обороны РФ,
г. Смоленск

²Фармацевтический факультет ГОУВПО
Смоленская государственная медицинская
академия Росздрава

Применение антибактериальных препаратов (АБ) при обострении хронической обструктивной болезни лёгких (оХОБЛ) является достаточно сложной проблемой, не нашедшей окончательного решения. Рекомендации по антибактериальной терапии (АТ) оХОБЛ регулярно пересматриваются в связи с регистрацией новых классов АБ, а также накоплением информации об особенностях течения ХОБЛ и сравнительной эффективности различных АБ. Для ведения пациентов с оХОБЛ в разное время предлагались практически все классы АБ. Однако сегодня многие из них утратили своё значение и не рассматриваются как оптимальные средства терапии. Причиной тому являлись разнообразными факторы и, прежде всего, распространение устойчивых микроорганизмов, невозможность обеспечения длительного «безинфекционного» интервала и плохая переносимость. В связи с этим, особый интерес представляют препараты, не только прошедшие проверку временем, но и сохранившие высокую активность в отношении основных возбудителей заболевания. Приведённое ниже клиническое наблюдение демонстрирует преимущества в лечении оХОБЛ амоксициллина/клавуланата (АМК), в частности его высокотехнологичной диспергируемой формы Солютаб.

Пациент 64 лет, поступил в терапевтическое отделение в январе 2009 г. с жалобами на умеренно выраженный кашель с отделением вязкой, зеленовато-серой мокроты, субфебрилитет, одышку при ранее переносимой физической нагрузке, «заложенность» в ретростеральной области, сердцебиение при незначительной нагрузке, появление пастозности в области голеней.

Симптомы развились за 6 сут до госпитализации. Их появлению предшествовали длительные контакты с внуком, посещающим детское

дошкольное учреждение и в последние дни предъ-
являющим жалобы на недомогание и непродук-
тивный кашель. С течением времени симпто-
мы прогрессировали. Со 2 сут потребовалась
коррекция привычной терапии в виде дополни-
тельных ингаляций сальбутамола и приёма кла-
ритромицина (500 мг 2 р/сут). На 4 сут от на-
чала АТ, в связи с отсутствием эффекта, па-
циент обратился за медицинской помощью.

Из анамнеза известно, что диагноз хрониче-
ского обструктивного бронхита установлен в
52 года. Последние 5 лет отмечает появление и
медленное прогрессирование одышки при нагруз-
ках. В настоящее время симптом проявляется
при подъёме на 2 эт. В ходе выполненных в «меж-
приступный» период обследований (2008 г.), по-
стбронходилатационная ОФВ₁ составляла 54 %
от должной (ОФВ₁/ФЖЁЛ < 70 %); выявлено не-
обратимое снижение ФЖЁЛ [1]. В предшеству-
ющий год отмечает 2 эпизода обострения, по-
лучал лечение ципрофлоксацином и азитромици-
ном. Последнее обострение – 3,5 мес назад.

Сопутствующая патология представлена
ишемической болезнью сердца, стенокардией на-
пряжения I ФК, мерцательной аритмией, НК IIБ;
сахарным диабетом 2 типа, среднетяжёлого те-
чения; артериальной гипертензией 2 ст; алимен-
тарно-конституциональным ожирением II ст.
Стаж курения 36 лет; выкуривает в последние
25 лет 1 пачку в сутки. Получает плановую те-
рапию ипратропия бромидом/фенотеролом; на
регулярной основе принимает метформин, лизин-
оприл в сочетании с амлодипином, варфарин.

При осмотре: гипертермия до 37,9 °С; незна-
чительный периферический акроцианоз, пастоз-
ность голеней и стоп. Тахипноэ – 24–26 мин⁻¹. Лё-
гочный звук с коробочным оттенком. Над всей
поверхностью лёгких, на фоне ослабленного ды-
хания, рассеянные сухие, преимущественно экс-
пираторные средне- и высокотональные хрипы,
а также локализованные в проекции задне-ба-
зальных отделов, уменьшающиеся при откашли-
вании, экспираторные, среднепузырчатые хри-
пы. Пульс аритмичен, 96–104 мин⁻¹. Артериаль-
ное давление – 138 и 95 мм рт. ст.

Данные параклинического исследования: эри-
троциты – $4,6 \times 10^{12}/л$, Hb – 138 г/л, лейкоциты –
 $8,9 \times 10^9/л$, СОЭ – 18 мм/ч, уровень С-реактивно-
го белка, креатинин, мочевины, билирубин, аль-
бумин, АсАТ, АлАТ, КФК МВ – в пределах нормы.
Повышено до 7,0 ммоль/л содержание глюкозы, до
6,9 ммоль/л – холестерина; снижение SaO₂ – до
90–92 %. ЭКГ – мерцательная аритмия, ЧСС –
88–106 мин⁻¹, отклонение ЭОС влево. При рент-
генологическом обследовании – усилен лёгочный
рисунок.

На основании полученных данных выставлен
диагноз основного заболевания: «среднетяжёлая
ХОБЛ, обострение» (J44.0). В связи с неэффектив-
ностью лечения, в т. ч. АТ, выполнена замена
klarитромицина на диспергируемую лекарствен-
ную форму амоксициллина/клавуланата (Фле-
моклав Солютаб) в дозе 625 мг 3 р/сут. Лечение
дополнено триампуром.

По истечении 3 сут нормализуется темпера-
тура, улучшается общее состояние. Пастоз-
ность в области голеней уменьшается; ЧСС –
78–84 мин⁻¹, тахипноэ – 20–22 мин⁻¹; уменьшилось
количество сухих и влажных хрипов. Содержа-
ние лейкоцитов – $8,8 \times 10^9/л$, SaO₂ – 94 %. Анти-
бактериальная терапия прекращена на 7 сут на
фоне устойчивой нормотермии, уменьшения
объёма мокроты, исчезновения её гнойности, а
также нормализации ЧДД в пределах 18–20 мин⁻¹.
На 18 сут – пациент выписан. В ходе динамиче-

ского наблюдения, в течение 6 мес, эпизодов повторного обострения не отмечено.

Приведённый случай демонстрирует характерную ситуацию, когда в ходе определения тактики АТ оХОБЛ игнорируются известные факторы риска неэффективного лечения. При назначении макролида не были учтены такие особенности пациента, как наличие сахарного диабета, ИБС и ХСН, предрасполагающие к связи обострений с устойчивой микрофлорой и риском инфицирования энтеробактериями.

Рассматривая современные подходы к лечению обострений нетяжёлой ХОБЛ отметим, что АТ не является основным средством терапии. Её положительный эффект, с большей вероятностью, ожидаем у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания [2–4]. Лечение же пациента, находящегося в стабильном состоянии, начинается с восстановления водно-электролитного баланса, а так же с назначения бронходилататоров и муколитиков с антиоксидантными свойствами (N-ацетилцистеина). В случае обострения, сопровождающегося выраженным снижением ОФВ₁ и прогрессированием одышки, эффективно и безопасно назначение системных кортикостероидов (преднизолона в дозе 30 мг/сут сроком на 7–14 сут) [5–9].

В настоящее время не существует единого мнения о целесообразности применения АБ при оХОБЛ. Это связано с высокой частотой спонтанной ремиссии при обострении нетяжёлой ХОБЛ, что, в свою очередь, затрудняет оценку результатов терапии. Но, несмотря на это, в повседневной практике АТ назначается 85 % пациентов [10].

В действительности, АТ оправдана только при наличии как минимум 2 ключевых симптомов бактериального обострения: усиления одышки, появления гнойной мокроты (обязательный критерий) и увеличения объёма мокроты [3, 11]. Такие факторы, как частые обострения (≥ 4 в предшествующий год), ОФВ₁ < 50 % от должной, возраст ≥ 65 лет, ≥ 1 сопутствующего заболевания, в частности застойная сердечная недостаточность, служат вескими аргументами в пользу максимально раннего начала АТ [12, 13].

Частота бактериального обострения ХОБЛ оценивается в пределах 50–80 %, а при отсутствии такого признака, как гнойная мокрота – 15 % [14]. При нетяжёлых формах заболевания в качестве основных возбудителей обострения (> 60 %) выступают грамотрицательные микроорганизмы – *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и, реже *Enterobacteriaceae*. Роль *Haemophilus* spp. особенно актуальна у курильщиков (отношение рисков 8,1; 95 % ДИ 1,9–43) [21]. Одновременно у лиц, страдающих сахарным диабетом, возрастает вероятность клебсиеллёзной этиологии заболевания [18].

Меньшее значение в этиологии обострений нетяжёлой ХОБЛ отводится *Streptococcus pneumoniae*. В тоже время, с последним ассоциируется наибольшее количество случаев такого осложнения оХОБЛ, как пневмония [15, 16]. Как показано в работе Т.М. File, Jr и соавт, риск развития пневмонии при обострении ХОБЛ I/II, III и IV стадии составляет 18,3 %, 31,7 % и 48,9 % ($P < 0,001$) [15]. Поэтому потенциально фатальное для лиц пожилого возраста осложнение требует применения АБ, активных не только в отношении грамотрицательных микроорганизмов, преобладающих при оХОБЛ, но и пневмококка.

В данной ситуации, как и вообще при лечении инфекционной патологии, серьёзную проблему представляют устойчивые к АБ микроорганизмы. В частности, вероятность резистентных к макро-

ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксциллин / клавулановая кислота

Антибиотик широкого спектра действия



Гармония формы и содержания в лечении бактериальных инфекций респираторного тракта



 **astellas**
Смысл, ведущий к жизни

Таблица 1. Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни лёгких (Рекомендации GOLD 2008)		
Характер обострения	Препарат выбора	Альтернатива
Лёгкое, нет ФР неблагоприятного исхода. Пероральная АТ	β-лактам (пенициллин, амоксциллин), тетрациклин, ко-тримоксазол	Макролид, Цефалоспорин II-III, телитромицин
Среднетяжёлое, ФР неблагоприятного исхода	Амоксициллин/ клавуланат	Респираторные фторхинолоны, левофлоксацин, 750 мг
Тяжёлое, ФР <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, 750 мг	Антисинегнойные β-лактамы

лидам *S. pneumoniae* возрастает у пациентов, принимавших АБ в предшествующие 3 мес, у лиц старше 65 лет, а так же у пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией. Риск приобретения устойчивых штаммов увеличивается в случае контактов с детьми, посещающими дошкольные образовательные учреждения [17].

Исходя из наличия 3 ключевых симптомов, указывающих на бактериальную этиологию обострения у нашего пациента, проведение АТ было аргументировано с первых дней обострения [13]. Современные руководства в качестве средств выбора в программах АТ оХОБЛ предлагают достаточно широкий спектр препаратов (табл. 1).

Ранее считалось, что при обострении нетяжёлой ХОБЛ все АБ характеризуются одинаковой эффективностью [11]. В настоящее время достаточно оснований для пересмотра этого положения [22–25].

Применительно к рассматриваемому клиническому случаю, определим спектр реально действующих при обострении неосложнённой ХОБЛ препаратов. Исходя из этиологии, более чем в половине случаев представленной *Haemophilus spp.* и другими грамотрицательными бактериями, а также данных мета-анализа [26], выбор очевиден. Это аминопенициллины, защищённые ингибиторами β-лактамаз [26, 27].

Рассматривая причины неэффективности макролида отметим, что сопутствующая патология и длительный стаж курения определяли вероятность устойчивой к препаратам микрофлоры, в частности продуцирующей β-лактамазу *Haemophilus spp.* и, с меньшей вероятностью, *K. pneumoniae* [29, 30] – микроорганизма, природно устойчивого к макролидам. Не исключалась роль устойчивого к макролидам, но не аминопенициллинам, пневмококка, «приобретённого» пациентом при длительных контактах с ребёнком.

Клиническая эффективность аминопенициллинов, в т. ч. и защищённых ингибиторами β-лактамаз, в отношении инфекций, ассоциированных с устойчивыми к пенициллину штаммами пневмококка, в последние годы уже не вызывает сомнений. В част-

ности, в анализе Т. File и соавт. [31], включившем 6 проспективных исследований, клинический эффект амоксициллина достигнут у 43/44 (97,7 %) пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с устойчивым *S. pneumoniae*, включая 7/7 случаев инфекции, сопровождавшейся бактериемией. Безопасность амоксициллина в условиях повышенного риска респираторной патологии, вызванной умеренно резистентными пневмококками, приводят и другие исследователи [32, 33].

Таким образом, учитывая имеющиеся у пациента факторы риска, принимая во внимание данные о преобладании при оХОБЛ грамотрицательных микроорганизмов, в том числе синтезирующих β-лактамазы [29], а также изначально повышенный риск развития пневмонии, преимущественно вызываемой *S. pneumoniae* [15, 16, 34], выбор макролида был нелогичен. Ошибке также способствовало игнорирование данных о невысокой активности макролидов как против энтеробактерий, так и против гемофильной палочки [35–37], в т. ч. персистирующей внутриклеточно [38]. Не были учтены и результаты ряда клинических исследований, указывающих на меньшую, по сравнению с АМК и респираторными фторхинолонами, эффективность макролидов [25, 27, 39, 40].

Помимо клинической и микробиологической эффективности, ключевой характеристикой современного АП при нетяжелых инфекциях является благоприятный профиль безопасности, а также удобство приёма, так как от этих параметров во многом зависит комплаентность к проводимой терапии [41, 42]. Высокая приверженность к назначенному режиму АТ – это не только залог высокой эффективности, но и важное условие снижения риска селекции резистентных возбудителей. Частота НР при применении классических форм АМК у взрослых варьирует от 13 до 56 % [43–47], а связанная с НР отмена препарата производится в 4–6 % случаев, главным образом из-за диареи и болей в животе [33, 43–45]. Чаще всего НР развиваются в первые 5 суток АТ [33] и не требуют дополнительного лечения [48, 50].

Одним из возможных путей повышения переносимости АМК может быть применение лекарственных форм (ЛФ), обеспечивающих более полное и стабильное, в минимальной степени зависящее от особенностей пациента всасывание активных ингредиентов. Показано, что при приёме диспергируемых таблеток АМК отмечалась меньшая, по сравнению с традиционной используемой ЛФ в виде таблеток, покрытых оболочкой, вариабельность абсорбции клавулановой кислоты 51, 52]. Возможно, именно особенности фармакокинетики АМК в диспергируемой ЛФ особенно значимы и коррелируют с вероятностью развития НР

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	
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА Антибиотик группы пенициллина широкого спектра действия.	БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ При использовании Флемоклава Солютаб 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 Солютаб 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 Солютаб отмечено не было.
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.	Разделы: Противопоказания, Ограничения к применению, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

у наиболее «чувствительных» категорий пациентов, к которым относятся лица пожилого возраста и лица с сопутствующими воспалительными заболеваниями кишечника. Лучшая переносимость АМК в форме Солютаб по сравнению с оригинальным препаратом у детей и взрослых была также продемонстрирована в ряде отечественных исследований [53, 54]. В частности, в сравнительном исследовании, посвящённом переносимости диспергируемой и традиционной ЛФ АМК и включившем 200 пациентов, показано, что как минимум 1 НР наблюдалась у 15 и 31 % ($P = 0,01$) пациентов соответствующих групп. Как и ожидалось, преобладали НР, ассоциированные с органами пищеварения: 26 % vs. 53 % (ОШ = 0,49; 95 % ДИ 0,34–0,72; $P < 0,001$). Лучшая переносимость Флемоклава Солютаб выявлена при анализе частоты таких НР, как диарея: 6 % vs. 17 % ($P = 0,027$). Более отчётливое преимущество Флемоклава отмечено у пациентов старше 40 лет [54, 55].

Какие выводы можно сделать, анализируя описанный клинический случай? В первую очередь, очевидно, что применение макролидов, до сих пор популярных при обострении нетяжёлой ХОБЛ, не всегда обеспечивает купирование инфекционного процесса и не способствует продлению безинфекционного интервала.

Во-вторых, АМК, как признанное средство выбора при лечении большинства случаев оХОБЛ, по-прежнему сохраняет высокую эффективность.

И, наконец, пациенты пожилого возраста, представляющие основную массу больных ХОБЛ, чаще склонны к развитию нежелательных, преимущественно гастроинтестинальных реакций на АБ. Вероятно, что в этом случае предпочтительно использовать диспергируемую форму АМК, которая в меньшей степени влияет на микробиоту кишечника и, таким образом, снижает вероятность клинически значимых НР.

Литература

- Ben Saad H., Prefaut C., Tabka Z., Zbidi A., Hayot M. The forgotten message from gold: FVC is a primary clinical outcome measure of bronchodilator reversibility in COPD // Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2008; 21: 767–73.
- Allegra L., Blasi F., de Bernardi B., Cosentini R., Tarsia P. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study // Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2001; 14: 149–55.
- Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Annals of internal medicine. 1987; 106: 196–204.
- Russo R.L., D'Aprile M. Role of antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // The Annals of pharmacotherapy. 2001; 35: 576–81.
- de Jong Y.P., Uil S.M., Grotjohan H.P., Postma D.S., Kerstjens H.A., van den Berg J.W. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study // Chest. 2007; 132: 1741–7.
- Yamaya M., Yasuda H., Yoshida M., Nishimura H., Nakayama K. Treatment and prevention of COPD exacerbation // Nippon rinsho. 2007; 65: 734–9.
- National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Workshop report: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: updated 2007. Available from URL: <http://www.goldcopd.org>. Accessed November 29, 2009.
- Niewoehner D.E. Oral prednisolone was not inferior to intravenous prednisolone for treatment failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation // Evidence-based medicine. 2008; 13: 145.
- Hopkinson N.S., Man W.D., Dayer M.J. et al. Acute effect of oral steroids on muscle function in chronic obstructive pulmonary disease // Eur Respir J. 2004; 24: 137–42.
- Lindenauer P.K., Pekow P., Gao S., Crawford A.S., Gutierrez B., Benjamin E.M. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Annals of internal medicine. 2006; 144: 894–903.
- Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A., Garcia-Aymerich J., Barnes N.C. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2006: CD004403.
- 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.
- Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R., Seemungal T.A., Wedzicha J.A. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // American journal of respiratory and critical care medicine. 2004; 169: 1298–303.
- Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD // Chest. 2000; 117: 1638–45.
- File T.M., Jr., Monte S.V., Schentag J.J. et al. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic // International journal of antimicrobial agents. 2009; 33: 58–64.
- Mannino D.M., Davis K.J., Kiri V.A. Chronic obstructive pulmonary disease and hospitalizations for pneumonia in a US cohort // Respiratory medicine. 2008.
- 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.
- Ko W.C., Paterson D.L., Sagnimeni A.J. et al. Community-acquired Klebsiella pneumoniae bacteremia: global differences in clinical patterns // Emerging infectious diseases. 2002; 8: 160–6.
- Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7: 245–54.
- Soler N., Torres A., Ewig S. et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation // American journal of respiratory and critical care medicine. 1998; 157: 1498–505.
- Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos J.A., Maldonado J.A., Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD // Chest. 1999; 116: 40–6.
- Dimopoulos G., Siempos I.I., Korbila I.P., Manta K.G., Falagas M.E. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials // Chest. 2007; 132: 447–55.
- Destache C.J., Dewan N., O'Donohue W.J., Campbell J.C., Angelillo V.A. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // The Journal of antimicrobial chemotherapy. 1999; 43: Suppl A: 107–13.
- Georgopoulos A., Borek M., Ridl W. Randomized, double-blind, double-dummy study comparing the efficacy and safety of amoxicillin 1 g bd with amoxicillin 500 mg tds in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2001; 47: 67–76.
- Canut A., Martin-Herrero J.E., Labora A., Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? // A therapeutic outcomes model. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 60: 605–12.
- Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P., Manta K., Falagas M.E. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis // Eur Respir J. 2007; 29: 1127–37.
- Llor C., Naberan K., Cots J.M., Molina J., Ros F., Miravittles M. Risk factors for increased cost of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease // Archivos de bronconeumologia. 2006; 42: 175–82.
- Zervos M., Martinez F.J., Amsden G.W., Rothermel C.D., Treadway G. Efficacy and safety of 3-day azithromycin versus 5-day moxifloxacin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // International journal of antimicrobial agents. 2007; 29: 56–61.
- Lin S.H., Kuo P.H., Hsueh P.R., Yang P.C., Kuo S.H. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* // Respiriology (Carlton, Vic) 2007; 12: 81–7.
- Ko F.W., Lam R.K., Li T.S. et al. Sputum bacteriology in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and concomitant pneumonia in Hong Kong // Internal medicine journal. 2005; 35: 661–7.
- File T.M., Garau J., Jacobs M.R., Wynne B., Twynholm M., Berkowitz E. 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 // International journal of antimicrobial agents. 2005; 25: 110–9.
- Piroth L., Martin L., Coulon A. et al. Development of a new experimental model of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia and amoxicillin treatment by reproducing human pharmacokinetics // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1999; 43: 2484–92.

33. 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* // The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2006; 57: 536–45.
34. Ruiz De Ona J.M., Gomez Fernandez M., Celdran J., Puente-Maestu L. Pneumonia in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. Levels of severity and risk classification // Archivos de bronconeumologia. 2003; 39: 101–5.
35. Treyaprasert W., Schmidt S., Rand K.H., Suvanakoot U., Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of in vitro activity of azithromycin against four different bacterial strains // International journal of antimicrobial agents. 2007; 29: 263–70.
36. Harrison C.J., Woods C., Stout G., Martin B., Selvarangan R. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics // The Journal of antimicrobial chemotherapy 2009.
37. Dagan R., Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media // The Lancet infectious diseases. 2002; 2: 593–604.
38. Kratzer C., Graninger W., Macfelda K., Buxbaum A., Georgopoulos A. Comparative activities of antibiotics against intracellular non-typeable *Haemophilus influenzae* // Wiener klinische Wochenschrift 2007; 119: 297–302.
39. Niederman M.S., Anzueto A., Sethi S. et al. Eradication of *H. influenzae* in AECB: A pooled analysis of moxifloxacin phase III trials compared with macrolide agents // Respiratory medicine. 2006; 100: 1781–90.
40. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbones X. et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Respirology (Carlton, Vic.) 2007; 12: 117–21.
41. Kardas P. Non-compliance-some myths, some facts // Casopis lekaru ceskych. 2004; 143: 556–9; discussion 60.
42. Kardas P. Patient non-compliance as a cause of treatment failure // Pol Merkur Lekarski. 2000; 9: 732–5.
43. Garau J., Twynholm M., Garcia-Mendez E., Siquier B., Rivero A. 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 // The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2003; 52: 826–36.
44. Henry D.C., Riffer E., Sokol W.N., Chaudry N.I., Swanson R.N. 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 // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2003; 47: 2770–4.
45. 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: 708–20.
46. Arrieta J.R., Galgano A.S., Sakano E. et al. Moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis // American journal of otolaryngology 2007; 28: 78–82.
47. 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: 325–31.
48. File T.M., Jr., Lode H., Kurz H., Kozak R., Xie H., Berkowitz E. Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 mg) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 mg), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2004; 48: 3323–31.
49. Neu H.C., Wilson A.P., Gruneberg R.N. Amoxycillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992 // Journal of chemotherapy (Florence, Italy). 1993; 5: 67–93.
50. 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: 570–4.
51. Sourgens H., Bertola M.A., Verschoor J.S., Kuipers M., Rayer B. Amoxicillin/clavulanic acid (875/125 mg): bioequivalence of a novel Solutab tablet and rationale for a twice-daily dosing regimen // International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2004; 42: 165–73.
52. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S., Bertola M.A., Rayer B. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet // International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2001; 39: 75–82.
53. Карпов О.И., Рязанцев С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей // Детские инфекции. 2006: 57–60.
54. Guchev I.A., Ratchina S.A., Kozlov R.S. Efficacy and safety of novel amoxicillin/clavulanic acid formulation versus originator film-coated tablets in adult patients with lower respiratory tract infections. In: 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2008 19–22, Apr; Barcelona, Spain; 2008.
55. Гучев И.А., Козлов Р.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.