

РОЛЬ АМОКСИЦИЛЛИНА В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ММА им. И.М.Сеченова, МГУ им. М.В.Ломоносова

В последние десятилетия число антибактериальных средств постоянно увеличивалось. Благодаря этому арсенал врача включает в себя широкий спектр антибиотиков, обладающих активностью в отношении по сути дела всех патогенных бактерий. Одновременно стала очевидной обратная сторона широкого применения антибактериальных средств - растущая резистентность возбудителей. В этих условиях возникает вопрос: как относиться к антибиотикам, которые уже 30-40 лет используются в клинической практике? Эксперты давно пришли к выводу, что ключевое значение для успеха терапии имеет не новизна антибиотика, а рациональность его выбора. Далеко не все возбудители проявляют высокую устойчивость к антибактериальным средствам. В ряде случаев возможную резистентность удается преодолеть путем увеличения дозы или изменения схемы применения препарата. Примером могут служить аминопенициллины, которые на протяжении многих лет остаются средствами выбора в лечении различных внебольничных инфекций.

Амоксициллин или ампициллин?

Аминопенициллины обладают сходным спектром действия, который включает в себя грамположительные и отдельные грамотрицательные микроорганизмы (табл. 1). *In vitro* амоксициллин значительно превосходит ампициллин по активности в отношении пневмококка, но менее активен против энтерококков, составляющих основу нормальной микрофлоры кишечника. Два аминопенициллина значительно отличаются друг от друга по фармакокинетическим свойствам (табл. 2) [1]. Амоксициллин хорошо всасывается в желудочно-кишечном

тракте и обладает высокой и стабильной биодоступностью. Биодоступность ампициллина непостоянна, у препарата российского производства она составляет приблизительно 20%, в то время как у амоксициллина всегда превышает 50%. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность амоксициллина и ухудшает всасывание ампициллина. Среди существующих форм амоксициллина самой высокой биодоступностью (93%) обладает «Флемоксин Соллютаб», который выпускается в виде растворимых таблеток, содержащих микрогранулы действующего вещества. В одном исследовании максимальная концентрация амоксициллина в плазме после приема «Флемоксина Соллютаб» достигалась на 30 минут раньше и была на 30% выше, чем после приема амоксициллина в капсулах [2]. Таблетки можно проглатывать целиком или принимать в виде раствора (рис. 1) [3]. Кроме того, «Флемоксин Соллютаб» можно назначать 2 раза в день, в то время как другие препараты амоксициллина необходимо принимать 3-4 раза в день. Хотя амоксициллин выпускается только в форме для приема внутрь, однако при необходимости возможна ступенчатая терапия, которую начинают с внутримышечного или внутривенного введения ампициллина с последующим переходом на пероральное применение амоксициллина. Такой подход позволяет значительно снизить затраты, связанные с парентеральной терапией [4]. В последние годы при прогнозировании эффективности антибиотиков учитывают соотношение их фармакокинетических и фармакодинамических свойств [5]. Для бета-лактамов основным критерием является интервал времени, в течение которого сывороточный уровень

превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя - $T > \text{МПК}$ (он должен быть $>50\%$). Хорошая и стабильная биодоступность определяет достижение более высоких уровней препарата в сыворотке и более длительное их сохранение. Соответственно, амоксициллин по клинической эффективности может превосходить ампициллин даже при сопоставимой активности двух препаратов *in vitro*. В западных странах наиболее широко использует-

ся именно амоксициллин, а не ампициллин. Российские врачи до сих пор нередко отдают предпочтение последнему, что можно объяснить только недостаточной осведомленностью о преимуществах амоксициллина (стоимость в данном случае не имеет значения, так как амоксициллин в любых формах относится к недорогим лекарствам, а улучшение результатов лечения должно обеспечить экономию затрат).

Таблица 1

Спектр активности аминопенициллинов *in vitro* (инструкция по применению)

Бактерии	МПК, мкг/мл		
	0,01-0,1	0,1-1,0	1-10
Грам (+)	Гемолитический <i>S. pneumoniae</i> <i>Ct. tetani</i> <i>O. elchii</i>	<i>S. aureus</i> (не продуцирующий) <i>B. anthracis</i> <i>B. subtilis</i> <i>L. monocytogenes</i>	<i>S. faecalis</i>
Грам (-)	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>N. meningitidis</i>	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>B. pertussis</i> <i>H. pylori</i>	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. typhi</i> <i>Sh. sonnei</i> <i>V. cholerae</i>

Таблица 2

Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина

Свойства	Ампициллин	Амоксициллин
Активность в отношении пневмококка	++	+++
Путь введения	Внутрь, в/м, в/в	Внутрь
Биодоступность (внутри)	40%	75-93%
Влияние пищи на биодоступность	Ухудшает в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Низкий, нестабильный	Высокий, стабильный
Диарея	Часто	Редко

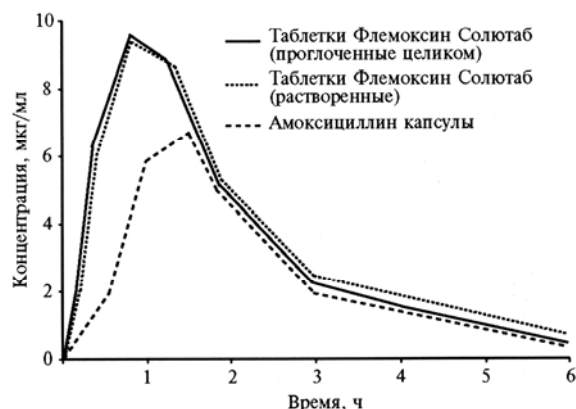


Рис. 1. Фармакокинетика амоксициллина при приеме Флемоксина Солютаб и обычных капсул

Возрастает ли резистентность к амоксициллину?

Одним из главных показаний к назначению амоксициллина являются инфекции, вызванные *S. pneumoniae*. В последние годы отмечается распространение штаммов пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах доля таких штаммов достигает 60%, причем многие из них устойчивы к различным антибиотикам. В России уровень устойчивости пневмококков к пенициллину не превышает 10%, при этом в большинстве случаев обнаруживают умереннорезистентные шта-

ммы, которые сохраняют чувствительность к амоксициллину. В рамках многоцентрового исследования ПеГАС в 1999-2005 гг. была изучена чувствительность около 1700 клинических штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в нашей стране [6]. На протяжении этого периода все штаммы возбудителя сохраняли чувствительность к амоксициллину (доля штаммов с умеренной резистентностью не превышала 1%), причем за последние 2 года ситуация не изменилась. По активности в отношении пневмококка амоксициллин был сопоставим с цефтриаксоном и левофлоксацином, в то время как частота резистентности к тетрациклину составляла около 24%, к ко-тримоксазолу — 11%, к макролидам — 6%. Необходимо отметить, что пневмококки не вырабатывают ферменты, разрушающие пенициллины, поэтому применение амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой при подозрении на пневмококковую инфекцию не имеет смысла.

Еще одним распространенным возбудителем внебольничных инфекций является *H. influenzae*, штаммы которого могут продуцировать β -лактамазы, разрушающие аминокпенициллины. В исследовании ПеГАС-П устойчивость к аминокпенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae*, выделенных в России в 2003-2005 гг., составила всего 4,7%.

Основным механизмом резистентности *M. catarrhalis* к амоксициллину также является выработка β -лактамаз. Этот возбудитель характеризуется более высоким уровнем устойчивости к аминокпенициллинам. По данным многоцентрового исследования, проводившегося в 26 странах, лишь 22,7% штаммов *M. catarrhalis* (n=874) были чувствительными к амоксициллину [7]. Случаев резистентности к амоксициллину / клавуланату обнаружено не было. Как и все β -лактамы, аминокпенициллины не оказывают действия на атипичные возбудители, в том числе *M. pneumoniae*.

Таким образом, амоксициллин сохраняет высокую активность в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, которые являются возбудителями большинства инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Инфекции нижних дыхательных путей. Внебольничная пневмония.

Пневмония относится к самым распространенным инфекционным заболеваниям дыхательных путей: в России ежегодно регистрируется, по крайней мере 1500000 случаев пневмонии. Ведущими этиологическими факторами внебольничной пневмонии являются пневмококк (30-50%), а также атипичные микроорганизмы (прежде всего *M. pneumoniae*) и *H. influenzae*, значительно реже — *S. aureus*, *K. pneumoniae* и другие энтеробактерии. Этиология пневмонии зависит от возраста, тяжести течения, наличия сопутствующих заболеваний и других факторов. Например, у детей и молодых людей выше доля *M. pneumoniae*, а у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и курильщиков повышается роль *H. influenzae* и других грамотрицательных возбудителей. Во всех зарубежных и отечественных рекомендациях амоксициллин отнесен к средствам выбора в лечении пневмонии [8-10]. В первую очередь его следует применять у амбулаторных пациентов в возрасте до 60 лет, не страдающих сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем). Рациональность выбора амоксициллина определяется тем, что он является безопасным и доступным препаратом, обладающим высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и не индуцирующим его резистентность. У пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями предпочтение следует отдать амоксициллину/клавуланату, чтобы преодолеть возможную устойчивость грамотрицательных возбудителей.

Учитывая роль атипичных возбудителей в этиологии внебольничной пневмонии, к препаратам выбора, наряду с амоксициллином, обычно относят макролидные антибиотики и респираторные фторхинолоны. В последние годы многие авторы рекомендуют шире использовать макролиды на первой степени лечения внебольничной пневмонии, а также включать их в схемы комбинированной терапии у больных тяжелой пневмонией (например, в сочетании с β -лактамом). Однако роль атипичных возбудителей в этиоло-

гии пневмонии, по-видимому, несколько преувеличивается [11, 12]. G. Mills и соавторы [13] обобщили результаты 18 клинических исследований, в которых сравнивали β-лактамы и антибактериальные препараты, обладающие активностью в отношении атипичных возбудителей, у 6749 больных легкой и среднетяжелой внебольничной пневмонией. Авторы анализировали вероятность отсутствия ответа на лечение. Макролиды, фторхинолоны и кетолиды по эффек-

тивности не имели преимуществ перед β-лактамами (рис. 2). Следует отметить, что сходные результаты были получены у больных с диагностированной микоплазменной или хламидийной пневмонией. Бета-лактамы уступали препаратам сравнения только у больных с инфекциями, вызванными *Legionella spp.* Возможными объяснениями "эффективности" β-лактамов при атипичных пневмониях могут служить неправильный диагноз, спонтанное излечение и т.п.

	Препараты сравнения	Бета-лактамы
Макролид или кетолид		
Эритромицин	17/49	13/42
Азитромицин	2/32	0/39
Телитромицин	28/199	44/205
Всего (95% ДИ)	280	286
Хинолоны		
Темафлоксацин	19/123	24/120
Сапрфлоксацин	26/159	26/170
Ципрофлоксацин	17/107	20/110
Грепафлоксацин	27/114	26/111
Левифлоксацин	6/82	4/41
Левифлоксацин	62/348	24/168
Спарфлоксацин	45/168	48/162
Грепафлоксацин	72/235	66/240
Тровафлоксацин	11/152	18/160
Гатифлоксацин	30/228	42/228
Грепафлоксацин	36/190	31/180
Моксифлоксацин	27/200	37/208
Гемифлоксацин	24/167	25/153
Гатифлоксацин	86/519	72/532
Всего (95% ДИ)	2792	2583
Хинолон или макролид		
Спарфлоксацин или эритромицин	131/609	45/199
Всего (95% ДИ)	609	199
Всего (95% ДИ)	3681	3068

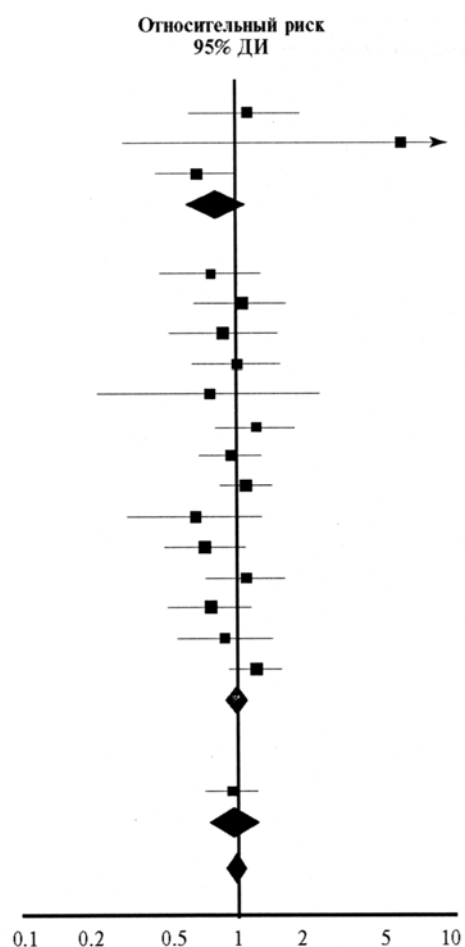


Рис. 2. Результаты мета-анализа сравнительных исследований β-лактамов и антибиотиков, активных в отношении атипичных возбудителей, у больных внебольничной пневмонией (вероятность отсутствия ответа)

Подходы к лечению внебольничной пневмонии у детей имеют некоторые особенности [14]. Результаты многочисленных исследований указывают на важность респираторных вирусов в развитии пневмонии у детей дошкольного возраста и *M. pneumoniae* – у школьников. Бактерии, в

том числе пневмококк, по-видимому, играют большую роль в этиологии более тяжелых пневмоний. Дифференцировать типичную (бактериальную) и атипичную (вирусную или микоплазменную) пневмонии у детей сложно. В некоторых исследованиях отмечали более высокую частоту приступов

удушья при вирусной инфекции. Определенное значение имеют результаты рентгенографии. Наличие типичного инфильтрата, особенно в сочетании с плевральным выпотом, обычно указывает на бактериальную природу пневмонии. В пользу бактериальной этиологии свидетельствуют также выраженный лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка и сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Учитывая высокую роль микоплазмы в этиологии пневмонии, у детей в возрасте от 5 до 15 лет препаратами выбора являются макролидные антибиотики [15]. При лечении предполагаемой пневмококковой пневмонии в амбулаторных условиях показано применение амоксициллина. Если пациент плохо отвечает на лечение, следует добавить макролид.

Инфекционное обострение ХОБЛ. В России зарегистрировано более 2 млн больных ХОБЛ, хотя истинное их число намного выше. Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырех и более обострений в год [16]. Частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические затраты [17]. Простыми (неосложненными) обострениями ХОБЛ обозначают нечастые обострения (<4 в год), возникающие у больных в возрасте до 65 лет, у которых отсутствуют серьезные сопутствующие заболевания и выраженные нарушения бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1 с – ОФВ₁ >50% от должного). Признаками осложненного обострения ХОБЛ являются возраст >65 лет, ОФВ₁ <50% от должных значений, серьезные сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечная недостаточность, нарушение функции печени или почек), частые обострения (>4 в год), госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 мес и/или использование системных кортикостероидов или антимикробных препаратов в предшествующие 3 мес. Основными возбудителями инфекционных обострений ХОБЛ являются *H. influenzae* (13-46%), *S. pneumoniae* (7-26%) и *M. catarrhalis* (9-20%), реже встречаются *H. parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*. Риск обнаружения ус-

тойчивых микроорганизмов выше у больных с осложненным обострением ХОБЛ [18].

Лечение антибиотиками показано не всем больным с обострением ХОБЛ, так как в значительной части случаев причинами его являются неинфекционные факторы или вирусы. Антибактериальную терапию считают обоснованной при наличии по крайней мере 2 из 3 признаков инфекционного обострения (усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты; гнойная мокрота). В таких случаях антимикробные средства по эффективности достоверно превосходили плацебо [19]. Применять амоксициллин следует только при неосложненных обострениях ХОБЛ, возбудители которого характеризуются чувствительностью к этому антибиотику. При осложненных обострениях целесообразно использовать ингибиторзащищенный пенициллин (амоксициллин/клавуланат).

Инфекции верхних дыхательных путей. Острый синусит. Одной из самых распространенных инфекций верхних дыхательных путей является синусит, частота встречаемости которого у взрослых достигает 1-5%. Ведущую роль в этиологии острого синусита играют *S. pneumoniae* (20-40%) и *H. influenzae* (20-35%), реже обнаруживают *M. catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы. Острый синусит в целом характеризуется благоприятным течением и может закончиться спонтанным выздоровлением. Однако антибактериальная терапия ускоряет разрешение инфекции и предупреждает развитие гнойных осложнений. Средствами выбора при лечении острого синусита в амбулаторных условиях считают (β-лактамы антибиотики, в первую очередь амоксициллин. J. Williams и соавторы [20] проанализировали результаты 49 рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность различных антибиотиков у 13600 больных острым синуситом. Эффективность пенициллинов и других антибиотиков достоверно не отличалась. Авторы пришли к выводу о том, что у больных острым синуситом препаратами выбора остаются пенициллин или амоксициллин (7-14 дней).

Средний отит. Целесообразность назначения антибиотиков при остром среднем отите является спорной, так как в значительном проценте случаев выздоровление происходит и без лечения [21]. Антибиотики необходимы только трети детей с острым средним отитом, у которых эрадикация возбудителя ведет к более быстрому выздоровлению. У детей в возрасте старше 2 лет при отсутствии выраженных симптомов интоксикации, лихорадки и болевого синдрома можно ограничиться симптоматической терапией. Однако при сохранении симптомов или отсутствии улучшения в течение 24 ч необходимо назначить антибиотики. Основными возбудителями острого среднего отита являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [22,23]. Частота их выделения из жидкости среднего уха у детей со средним отитом составляет примерно 25-50, 15-30 и 3-20% соответственно.

Учитывая сходство этиологии синусита и острого среднего отита, подходы к их лечению также одинаковые [24]. У большинства детей лечение целесообразно начинать с амоксициллина в дозе 80-90 мг/кг/сут. Доводами в пользу применения этого препарата являются его высокая клиническая эффективность, безопасность, низкая стоимость, приемлемый вкус и адекватный спектр активности [25]. В более тяжелых случаях возможно применение амоксициллина/клавуланата, который обеспечивает необходимую активность в отношении штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих (β-лактамазы. Следует отметить, что большинство детей со средним отитом отвечают на лечение даже при наличии устойчивых возбудителей.

Острый фарингит. Основными этиологическими факторами острого фарингита являются вирусы. Среди бактериальных возбудителей преобладает β-гемолитический стрептококк, который вызывает 15-30% случаев ангины у детей и 5-10% — у взрослых [26]. Лечение антибиотиками обосновано только у больных стрептококковым фарингитом, наличие которого можно подтвердить путем исследования мазка из глотки. Необходимость эрадикации стрептококка определяется тем, что он может привести к развитию серьез-

ных осложнений, в том числе ревматической лихорадки, гломерулонефрита и инвазивных инфекций [27]. Стандартом лечения стрептококкового фарингита остается бензилпенициллин, который сохраняет очень высокую активность в отношении этого возбудителя [28]. Альтернативой является 10-дневный курс перорального применения амоксициллина. В нескольких исследованиях продемонстрирована возможность назначения его один раз в день. Н. Feder и соавторы [29] сопоставили результаты терапии амоксициллином в дозе 750 мг один раз в сутки и пенициллином V в дозе 250 мг три раза в сутки у 152 детей со стрептококковым фарингитом. По эффективности два препарата не отличались. Частота эрадикации возбудителя составила 95 и 89% соответственно.

Хеликобактерная инфекция

Амоксициллин является единственным бета-лактамом, который используется для лечения хеликобактерной инфекции. Эксперты Европейской группы по изучению *H. pylori* рекомендуют включать его в состав стандартной схемы терапии первой линии [30]. Кроме того, амоксициллин входит в состав других схем, в частности на основе висмута. В последние годы отмечается рост резистентности *H. pylori* к различным антибиотикам. Например, в некоторых странах, в том числе в России, уровень устойчивости возбудителя к кларитромицину достиг 15-20%, а к метронидазолу — 35-40% [31], что заставляет пересматривать подходы к лечению хеликобактерной инфекции. В то же время активность амоксициллина в отношении *H. pylori* остается очень высокой. Практически во всех странах устойчивые штаммы не встречаются, или их доля не превышает 1%.

Инфекции мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей относятся к наиболее распространенным заболеваниям как в амбулаторной, так и внутрибольничной практике. Например, расчетное число случаев острого цистита в России составляет 26-36 млн в год [32]. Основными возбудителями неосложненных инфекций мочевыводящих путей являются грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *E. coli* (70-95%), и *S. saprophyticus*. *E.*

coli обладает природной (первичной) чувствительностью ко многим антибиотикам, в том числе сульфаниламидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, аминопенициллинам. В России уровень резистентности *E. coli* к ампициллину достигает 30%, поэтому препаратами выбора в лечении инфекций мочевыводящих путей считают фторхинолоны [32]. Достойной альтернативой им может служить амоксициллин/клавуланат. При остром цистите достаточно эффективен и амоксициллин, который определяется в моче в высоких концентрациях. Н.А.Лопаткин и соавторы [32] рекомендуют использовать его для терапии первой линии острого цистита у беременных женщин.

Заключение

При выборе антибиотика для лечения нетяжелых внебольничных инфекций необходимо следовать принципу разумной достаточности, т.е. нет смысла назначать мощные антибиотики широкого спектра дейст-

вия в тех случаях, когда такого же эффекта можно добиться с помощью доступных препаратов, обладающих необходимой активностью в отношении наиболее вероятных возбудителей. Несмотря на многолетний опыт применения, амоксициллин сохраняет высокую активность в отношении основных возбудителей инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, а также *H. pylori* и остается средством выбора в их лечении. Эффективность антибактериальных средств зависит от их фармакокинетических и фармакодинамических свойств, которые, в свою очередь, частично определяются формой выпуска. Применение амоксициллина в виде растворимых таблеток, содержащих микрогранулы действующего вещества (Флемоксин Соллютаб), обеспечивает увеличение биодоступности и способствует улучшению результатов лечения. Важными достоинствами амоксициллина являются безопасность и хорошая переносимость, в том числе у детей.

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Стречунского и др. М.: Боргес, 2002.
2. Cortvriendt W., Verschoor J., Hesppe W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung*, 1987, 37 (8), 977-979.
3. Sourgens H., Bertola M., Verschoor J. et al. Amoxicillin/clavulanic acid (875/125): bioequivalence of a novel Solutab tablet and rationale for a twice-daily dosing regimen. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 42 (3), 165-173.
4. Карпов О.И. Эффективность амоксициллина (Флемоксина соллютаб) при ступенчатой антибиотикотерапии внебольничной пневмонии. *Клин. фармакол. тер.*, 2001, 10 (2), 26-29.
5. Сидоренко СВ. Фармакодинамика антибиотиков. *Клин. фармакол. тер.*, 2002. 11 (2), 12-15.
6. Kozlov R.S., Sivaja O.V., Stratchounski L.S. 7-years monitoring of resistance of clinical *S. pneumoniae* in Russia: results of prospective multicenter study (PENASus). *Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, 2005, Sep 21-24, New Orlean.
7. Jacobs M., Felmingham D., Appelbaum P. et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2003, 52, 229-246.
8. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 2001, 56 (Suppl. 4), 1-64.
9. Bartlett J., Dowell S., Mandell L. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31, 347-382.
10. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова. М.: Атмосфера, 2005.
11. Oosterheert J., Bonten M., Hak E. et al. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? *J. Antimicrob. Chemother.*, 2003, 52, 555-563.
12. Hedlund J., Ortqvist A. Management of patients with community-acquired pneumonia treated in hospital in Sweden. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2002, 34, 887-892.
13. Mills G., Oehley M., Arrol B. Effectiveness of beta-lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ*, 2005, 330 (7489), 456.
14. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346(6), 429-437.

15. Jadavji T., Law B., Lebel M. et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ*, 1997, 156, S703-S711.
16. Snider G. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 167 (5), 678-683.
17. Donaldson G., Seemungal T., Bhowmik A., Wedzicha J. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2002, 57, 847-852.
18. Eller J., Ede A. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*, 1998, 113, 1542-1548.
19. Saint S., Bent S., Vittinghoff TE. et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*, 1995, 273, 957-960.
20. Williams J., Aguilar C, Cornell J. et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003, (2):CD000243.
21. Страчунский Л.С., Каманин Е.И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии. *Русс. мед. журнал*, 1998, 6 (11), 684-693.
22. Berman S. Otitis media in children. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1560-1565.
23. Klein J. Otitis media. *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 19, 823-833.
24. American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 2004, 113, 1451-1465.
25. Piglansky L., Leibovitz E., Raiz S. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2003, 22, 405-413.
26. Bisno A. Acute pharyngitis. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 205-211.
27. Carapetis J., Steer A., Mulholland E., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect. Dis.*, 2005, 5 (11), 685-694.
28. Bisno A., Gerber M. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 35, 113-125.
29. Feder H., Gerber M., Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics*, 1999, 103 (1), 47-51.
30. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, 16, 167-180.
31. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*, 2004, 53, 1374-1384.
32. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. *Клин, микробиол. антимикробная химиотер.*, 2000, 2 (1), 69-76.