

ЕФЕКТИВНІСТЬ АМОКСИЦИЛІНУ/КЛАВУЛАНАТУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

О.Я. Дзюблик¹, О.О. Мухін¹, Н.М. Недлінська¹, Г.Б. Капітан¹, В.Г. Слабченко¹, Л.В. Чечель¹, Р.Є. Сухін¹, В.Я. Клягін¹, О.Й. Бялик¹, М.Г. Собко², Т.М. Єнгаличева²

¹Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

²Головний військовий клінічний госпіталь, Київ

Резюме. Результати проведеного дослідження свідчать, що застосування амоксициліну/клавуланату у формі таблеток (625 мг 3 рази на добу протягом 7 днів) дає змогу досягти високої ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії з інфекційним загостренням I типу.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, інфекційне загострення, антибактеріальна терапія, захищені амінопеніциліни, амоксициліну/клавуланат, АУГМЕНТИН.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин, Н.Н. Недлинская, Г.Б. Капитан, В.Г. Слабченко, Л.В. Чечель, Р.Е. Сухин, В.Я. Клягин, Е.И. Бялик, М.Г. Собко, Т.Н. Енгаличева

Резюме. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что использование амоксициллина/клавуланата в форме таблеток (625 мг 3 раза в сутки на протяжении 7 дней) дает возможность достигнуть высокой эффективности в лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких II стадии с инфекционным обострением I типа.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, инфекционное обострение, антибактериальная терапия, защищенные аминопенициллины, амоксициллина/клавуланат, АУГМЕНТИН.

EFFICACY OF AMOXICILLIN/CLAVULANIC ACID IN TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.Ya. Dzyublyk, O.O. Mukhin, N.M. Nedlinska, G.B. Kapitan, V.G. Slabchenko, L.V. Chechel, R.E. Sukhin, V.Ya. Klyagin, O. J. Byalyk, M.G. Sobko, T.N. Engalicheva

Summary. As a result of conducted study the following conclusion was received — using of amoxicillin/clavulanic acid tablets (625 mg three times a day during 7 days) is high effective in treatment of patients with I type of infect exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases on the II stage.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic obstructive bronchitis, infect exacerbations, anti-bacterial therapy, protected aminopenicillins, amoxicillin/clavulanic acid, AUGMENTIN.

Адреса для листування:

Дзюблик Олександр Ярославович
03680, Київ, вул. Миколи Амосова, 10
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і в XXI столітті залишається однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем у світі. За рівнем таких показників як поширеність та смертність ХОЗЛ займає провідну позицію серед хронічних захворювань, а в більшості країн відмічають тенденцію до їх подальшого збільшення [1–3].

Одним із актуальних та не повністю вирішених завдань залишається оптимізація лікувальних заходів у разі наявності загострення ХОЗЛ, виникнення якого пов'язано з розмаїттям взаємопов'язаних факторів. Робочою групою спеціалістів з хвороб легень США та Європи загострення ХОЗЛ визначається як «відносно тривале (не менше 24 год) погіршення стану хворого, яке за своєю тяжкістю виходить за межі нормальної добової варіабельності симптомів, характеризується гострим початком та вимагає зміни схеми звичайної

терапії» [3]. Майже половина усіх випадків загострень зумовлені інфекційними агентами, із яких 50–60% припадає на долю бактеріальних збудників. У якості етіологічних факторів інфекційного загострення ХОЗЛ виступають різні бактерії, однак переважне значення мають *H. influenzae* та *S. pneumoniae*, оскільки є причиною 60–80% усіх бактеріальних загострень [4, 5].

Звичайно у випадку бактеріального загострення ХОЗЛ призначають антибактеріальну терапію, що є предметом дискусії, так як виявлені під час загострення мікроорганізми нерідко визначають і в період ремісії захворювання. У частини пацієнтів інфекційне загострення проходить без лікування, але у такому випадку воно має більш тривалий перебіг та можливий розвиток пневмонії або інших ускладнень [6]. Результати проведених в минулому столітті багатьох плацебо-контрольованих досліджень свідчать, що застосування антибактеріальних препаратів сприяє більш швидкій

ліквідації симптомів загострення, скорочує терміни досягнення фази ремісії.

Останні 2 десятиліття характеризуються глобальною тенденцією до зростання резистентності *H. influenzae* та *S. pneumoniae* до антибактеріальних препаратів. На жаль, в Україні поки що відсутні достовірні дані щодо рівня антибіотикорезистентності цих патогенів. Така ситуація зумовлена численними причинами, основною з яких є відсутність стандартизованих рекомендацій з тестування мікроорганізмів (визначення чутливості патогенів до антибіотиків, необхідні живильні середовища, критерії інтерпретації результатів дослідження). За таких обставин доцільно враховувати результати таких досліджень у інших країнах і, в першу чергу, в країнах Європи. Для інтерпретації результатів визначення чутливості мікроорганізму до антибактеріального препарату використовують критерії, які рекомендовані Національним комітетом з клінічних лабораторних стандартів США (NCCLS). Про активність антибіотика у відношенні до мікроорганізмів свідчить величина його мінімальної подавляючої концентрації (МПК) — чим менше значення МПК, тим більш активний антибіотик.

Основний механізм резистентності *H. influenzae* до β -лактамних антибіотиків зумовлений продукцією β -лактамаз, які гідролізують амінопеніциліни, а також цефалоспорины I покоління. Решта β -лактамних антибіотиків зберігають, як правило, високу активність. Більше 90% β -лактамазопозитивних штамів *H. influenzae* продукують плазмідні TEM-1 β -лактамази. Крім плазмідної резистентності приблизно у 8% штамів стійкість до β -лактамів обумовлена синтезом хромосомної β -лактамази ROB-1 [7].

Однак резистентність *H. influenzae* до β -лактамів може бути пов'язана не тільки з продукцією β -лактамаз. Останнім часом стали з'являтися дані про штами гемофільної палички, що мають резистентність до ампіциліну та амоксициліну і не продукують β -лактамази [8]. Такі мікроорганізми одержали назву BLNAR (β -lactamase-negative ampicillin-resistance). Їхня стійкість пов'язана зі зміною пеніцилінзв'язуючого білка (ПЗБ) чи зниженням проникності зовнішньої клітинної мембрани, у результаті чого вони стають резистентними до інгібіторозахищених пеніцилінів і окремих цефалоспоринов [9].

У 1995 р. з'явилося перше повідомлення про штами *H. influenzae*, які продукують β -лактамази з різною резистентністю до амоксициліну/клавуланату і тому позначені як BLPACR (β -lactamase-producing and amoxicillin-clavulanate-resistant) [10]. Можливі пояснення цього феномена — гіперпродукція β -лактамаз TEM-1 і ROB-1, продукція змінених β -лактамаз, які резистентні до дії клавуланової кислоти, а також β -лактамаз нового типу, що ефективно не подавляються клавуланатом, вироблення змінених ПЗБ на додаток до продукції типових β -лактамаз TEM-1 і ROB-1.

За даними дослідження PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin), проведеного 1999–2000 рр., у середньому 10–15% штамів *H. influenzae* продукують β -лактамази [11]. Найбільш високі рівні β -лактамазопозитивних штамів цього збудника були виявлені в Північній Америці (28,7%), Мексиці (23,7%), Саудівської Аравії (24,7%), Сінгапурі (24%), Гонконгу (20%). У той же час у Бразилії висівали 18,6% β -лактамазопозитивних штамів *H. influenzae*, у Кенії — 13,5%, у Південній Африці — 7%, у Японії — 8%, а в Європі — 12,3%. Поширеність β -лактамазопродукуючих штамів *H. influenzae* на європейському континенті коливається в широких межах: від 41,6% у Франції [12] до 0,3% у Росії [13].

За сумарними даними дослідження Alexander Project (1998–2000 рр.), яке проведено в 26 країнах різних регіонів світу, із досліджених 8523 штамів *H. influenzae* 16,9% продукували β -лактамази, а 0,2% були одночасно β -лактамазонегативними та ампіцилінорезистентними [14]. Найбільшу активність *in vitro* у відношенні до *H. influenzae* мали амоксицилін/клавуланат, азитроміцин та фторхінолони, суттєво меншу — амоксицилін, еритроміцин та ко-тримоксазол (табл. 1).

Таблиця 1
Чутливість *in vitro* до антибіотиків 8523 штамів *H. influenzae* в різних країнах світу за даними дослідження Alexander Project (1998–2000 рр.)

Антибіотик	МПК ₉₀ , мг/л	Кількість чутливих штамів, %
Амоксицилін	>16	83,2
Амоксицилін/клавуланат	1	99,6
Азитроміцин	2	99,5
Кларитроміцин	16	79,6
Левовфлоксацин	0,015	99,9
Моксифлоксацин	0,03	99,8
Ко-тримоксазол	>4	78,3
Ципрофлоксацин	0,03	99,9

Основний механізм резистентності *S. pneumoniae* до пеніциліну полягає в появі мутантної ДНК у генах, що кодують пеніцилінзв'язуючий білок (ПЗБ) [15]. Модифікація ПЗБ може призводити до розвитку резистентності не тільки до пеніцилінів, але й до інших β -лактамних антибіотиків, наприклад, цефалоспоринов. У ряді випадків спостерігається перехресна резистентність між цими групами антибіотиків. Р. Appelbaum [16] було встановлено, що цефалоспорины більш вузького спектра дії, такі, як цефалотин, і деякі цефалоспорины II покоління, наприклад цефамандол і цефокситин, неактивні у відношенні до пневмококів із проміжним (МПК від 0,1 до 1 мг/л) і високим (МПК $\geq$ 2 мг/л) рівнем резистентності до пеніциліну.

В дослідженні PROTEKT була визначена чутливість до широкого кола антибіотиків 3362 штамів *S. pneumoniae*, яких виділили в 65 центрах 25 країн впродовж 1999–2000 рр [12]. Із протестованих штамів патогена 22% були резистентними до пеніциліну (в країнах Європи — 26,8%), але найбільш високі рівні резистентності були визначені в країнах Азії (53,4%) та південно-західної Європи (у Франції — 46,2%, в Іспанії — 42,1%). Виявлені значні відмінності рівня резистентності *S. pneumoniae* до пеніциліну в залежності від географічного положення: в Нідерландах — 0%, в Південній Кореї — 71,5%.

Узагальнені дані по європейським країнам наведені в табл. 2.

Таблиця 2
Чутливість *in vitro* до антибіотиків 1521 штамів *S. pneumoniae* в різних країнах Європи за даними дослідження PROTEKT (1999–2000 рр.)

Антибіотик	МПК ₉₀ , мг/л	Кількість чутливих штамів, %
Пеніцилін	2	73,2
Амоксицилін/клавуланат	2	97,5
Еритроміцин	>64	74,9
Кларитроміцин	>32	75,0
Левовфлоксацин	1	99,8
Моксифлоксацин	0,25	99,9
Ко-тримоксазол	11,2	66,3
Тетрациклін	32	75,9
Тейкопланін	0,12	100

Одночасно із ростом резистентності *S. pneumoniae* до пеніциліну відмічено таку ж тенденцію у відношенні до еритроміцину та інших макролідних антибіотиків. Більшість пеніцилін-резистентних штамів *S. pneumoniae* одночасно були резистентними і у відношенні до макролідів. Високий рівень резистентності цього збудника (майже 25% штамів) у відношенні до всіх макролідних антибіотиків пояснює деяке зниження їх клінічної ефективності при лікуванні пацієнтів з пневмококовою інфекцією.

Недостатньо активними у відношенні до *S. pneumoniae* були ко-тримоксазол і тетрациклін — резистентними були, відповідно, 33,7 та 24,1% штамів цього патогена.

Результати дослідження PROTEKT свідчать, що найбільш високий рівень чутливості *S. pneumoniae* зберігся у відношенні до амоксицилін/клавуланат, респіраторних фторхінолонів і тейкопланіну.

Основними критеріями вибору антибіотика для лікування хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ вважають:

- природну активність препарату у відношенні до основних збудників загострення,

- наявний в популяції рівень набутої резистентності збудників до препарату,
- фармакодинаміку антибіотика у відношенні до основних збудників загострення,
- здатність препарату спричинювати елімінацію збудників із слизової оболонки бронхів.

Одним із антибактеріальних препаратів, який у повному обсязі відповідає наведеним критеріям є амоксицилін/клавуланат.

Мета роботи — вивчення ефективності та безпеки амоксицилін/клавуланату в лікуванні хворих з ІЗ ХОЗЛ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включили 32 пацієнтів (24 чоловіків та 8 жінок) у віці 45–70 років (в середньому — 59,4±4,6 року) з наявністю ІЗ ХОЗЛ І типу (N.R. Anthonisen et al. [17]). У всіх хворих діагностували ХОЗЛ II стадії — ОФВ₁ рівний або більший 50%, але менший 80% та ОФВ₁/ФЖЄЛ менше 70% від належних значень [18]. У 84,4% хворих відзначали сильний кашель, у решти — помірний. В усіх хворих мокротиння було гнійним, обсяг якого у 75,0% пацієнтів становив 60–90 мл/добу, у решти — 30–60 мл/добу. Задихка була сильною у 68,8% хворих, помірною — у 21,9% та слабкою — у 9,4%. У 12,5% пацієнтів температура тіла була вище 38°C, у 25,0% — субфебрильною, у решти — нормальною.

Серед обстежених 84,4% мали стаж тютюнопаління, в середньому 14,7±7,5 року. Середня тривалість ХОЗЛ становила 12,4±4,7 року, даного ІЗ — 3,7±2,6 дня. У 28,1% пацієнтів ІЗ ХОЗЛ виникло втретє протягом року, у 59,4% — вчетверте, у решти — вп'яте. Попередня антибіотикотерапія макролідами, ко-тримоксазолом або тетрациклінами була неефективною у 46,9% хворих.

У дослідження не включали жінок у період вагітності або годування груддю, а також пацієнтів з пневмонією, муковісцидозом, документованими бронхоектазами, тяжкими захворюваннями нирок, печінки та травного тракту, тяжкими порушеннями серцевого ритму або провідності, судомним синдромом в анамнезі, гіперчутливістю до амінопеніцилінів або їх прийомом в період даного ІЗ.

Обстеження та лікування хворих проводили в амбулаторних умовах. Тривалість антибактеріальної терапії складала 7 днів — застосовували перорально амоксицилін/клавуланат калію (Аугментин, ГлаксоСмітКляйн, Великобританія) по 625 мг 3 рази на добу незалежно від прийому їжі. Усім хворим також призначили салметерол (Серевент, ГлаксоСмітКляйн, Великобританія) у дозі 25 мкг 2 рази на добу, бекламетазону дипропіонат — 250–500 мкг 3 рази на добу та карбоцистеїн — 750 мг 3 рази на добу.

Для виявлення основних етіологічних агентів ІЗ до початку антибактеріальної терапії досліджували мокротиння, яке отримували після глибокого відкашлювання до їди. Доцільність подальшого

проведення мікробіологічного дослідження матеріалу визначали за результатами аналізу забарвленого за Грамом мазка мокротиння — наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин в полі зору ($\times 100$). Кількісну оцінку мікробної популяції, яка вегетує в мокротинні, проводили кількісним методом за Dixon та Miller (1965) в модифікації Л.Г. Селіної (1980) шляхом посіву на відповідні щільні живильні середовища. Діагностично значущими вважали результати дослідження мокротиння, якщо в ньому виявляли потенційний патоген у титрі не менше 10^6 КУО/мл [19].

Загальний стан та вираженість клінічних ознак ХОЗЛ оцінювали до призначення антибіотика, на 3-й, 8–10-й день після початку лікування. У цей же час визначали (в % від належних значень) показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) (форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 с (ОВФ₁) та ОВФ₁/ФЖЄЛ) за допомогою приладу «Пульмовент-2» («Сенсорні системи», Україна) [20]. До початку та на 8–10-й день після лікування всім хворим виконували клінічний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубіну, активність трансаміназ, креатиніну, вміст сечовини), рентгенологічне (рентгенографія або флюорографія органів грудної порожнини; повторно — за показаннями), мікроскопічне (мазок, пофарбований за Грамом) та бактеріологічне дослідження мокроти, а також електрокардіографію.

Клінічну ефективність антибіотика оцінювали за критеріями, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів [21]:

- клінічне видужання — вираженість симптомів відповідає початковому рівню (тобто досягнення фази ремісії);
- клінічне покращання — зменшення вираженості симптомів захворювання та нормалізація температури тіла (тобто досягнення фази неповної ремісії);
- клінічна неефективність — відсутність позитивної динаміки.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ: будь-якого несприятливого явища (в тому числі і клінічно значущого відхилення показників лабораторних досліджень), що виникало під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язане воно чи ні з прийомом досліджуваного препарату. За визначеними критеріями оцінювали зв'язок між небажаним явищем та прийомом досліджуваного препарату (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) і ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий) цього явища.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку лікування у 32 хворих при бактеріологічному дослідженні мокротиння виділили

34 штами мікроорганізмів: *H. influenzae* — 47,1%, *S. pneumoniae* — 23,5%, *K. pneumoniae* та *M. catarrhalis* — по 10,5%, *E. coli* та *S. aureus* — по 5,9%. Асоціацію збудників виявили у 2 пацієнтів — *K. pneumoniae* та *M. catarrhalis* або *K. pneumoniae* та *S. aureus*. Всі мікроорганізми були чутливими до амоксициліну/клавуланату.

У 2 (6,2%) хворих, у яких виявили асоціацію збудників, на 4–5-й день лікування залишились гнійним мокротиння та субфебрильною температура тіла, не покращались значення показників ФЗД та результати лабораторних досліджень крові. Наведені ознаки свідчили про клінічну невдачу лікування, що зумовило заміну антибактеріальної терапії — призначили моксифлоксацин внутрішньо.

Комплексна терапія з використанням амоксициліну/клавуланату сприяла зменшенню вираженості симптомів захворювання у 93,8% пацієнтів з ІЗ ХОЗЛ.

Із 30 пацієнтів, які закінчили лікування досліджуваним препаратом, до початку лікування сильний кашель відзначали у 83,3% хворих, помірний — у решти; на 3-й день лікування — відповідно у 20,0 та 63,3%, у решти — слабкий. На 8–10-й день від початку лікування лише у 16,7% пацієнтів інтенсивність кашлю залишалась помірною і перевищувала початковий рівень.

На початку лікування в усіх хворих мокротиння було гнійним, на 3-й день лікування — лише у 23,3%, у решти — слизово-гнійним. На 8–10-й день мокротиння стало слизовим в усіх хворих.

Обсяг виділюваного мокротиння на початку лікування у 73,3% хворих становив 60–90 мл/добу, у решти — 30–60 мл/добу; на 3-й день зменшився до 30–60 мл/добу лише у 33,3% із них; на 8–10-й день — в усіх хворих, але у 20,0% не досяг початкового рівня.

До початку лікування задишка була сильною у 66,7% хворих, помірною — у 23,3% та слабкою — у 10,0%, на 3-й день — у 10,0; 40,0 та 50,0% хворих, відповідно. На 8–10-й день від початку лікування вираженість задишки перевищувала висхідний рівень лише у 23,3%.

На початку лікування температура тіла у 6,7% пацієнтів була вище 38 °C, у 26,7% — субфебрильною, у решти — нормальною; на 3-й день у 16,7% — залишалась субфебрильною, а у решти — стала нормальною, а на 8–10-й день у 10,0% — залишалась субфебрильною.

На 8–10-й день лікування в усіх хворих рівні показників ФЗД практично не змінились, однак результати лабораторних досліджень крові достовірно ($p < 0,05$) покращились (табл. 3).

Аналіз динаміки даних клінічних, функціональних та лабораторних досліджень свідчить про досягнення клінічного видужання (фази ремісії) у 62,5% та клінічного покращання (фази неповної ремісії) у 31,3% хворих з ІЗ ХОЗЛ.

Відзначено також добру переносимість хворими амоксицилін/клавуланату. Лише у 15,6%

Таблиця 3
Динаміка функціональних та лабораторних показників
у хворих на ХОЗЛ (n=30)

Показник	На початку лікування	8–10-й день від початку лікування
ОФВ ₁ , %	61,1±5,2	65,3±3,3
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	62,3±5,1	64,4±3,2
Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л	11,9±2,5	5,3±1,8
ШОЕ, мм/год	16,8±3,2	6,9±2,8

пацієнтів незначно підвищилась активність трансаміназ у крові та у 9,4% виникла нудота, які не вимагали дострокової відміни препарату.

Таким чином, результати проведеного дослідження дають змогу вважати амоксициліну/клавуланат препаратом вибору при лікуванні ІЗ І типу у хворих на ХОЗЛ II стадії — застосування Аугментину у формі таблеток (625 мг 3 рази на добу протягом 7 днів) є високоефективним (у 93,8% хворих) та безпечним (у 84,4%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Ю.И. Фещенко, А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин (2002) Антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций нижних дыхательных путей и возможности левофлоксацина в ее преодолении. Укр. Химиотер. Журн. 1: 3–10.
2. McCrory D.C., Brown C., Gelfand S.E., Bach P.B. (2001) Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. Chest, 119(4): 1190–1209.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2003) <http://www.goldcopd.com>.
4. Fagon J.Y., Chastre J., Gibert C. (1995) Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Bacterial infection as a precipitating factor. In: J. P. Derenne, W. A. Whitelaw, T. Silimovski (Eds.) Acute respiratory failure. Marcel Dekker Inc., New York, p. 337–389.
5. Obaji A., Sethi S. (2001) Acute exacerbations of chronic bronchitis: what role for the new fluoroquinolones? Drugs & Aging, 18(1): 1–11.
6. Niederman M. (2000) Antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchitis. Semin. Respir. Infect., 15: 57–90.
7. Groot R., Dzilić-Danilovic G., Kliger B. et al. (1991) Antibiotic resistance in *H. influenzae*: mechanisms, clinical importance and consequences for therapy. Eur. J. Pediatr., 150: 534–546.
8. Ishiwada N., Kuruki H., Ishiwada N. et al. (1998) Characteristics of b-lactamase-producing and amoxicillin-clavulanate-resistant strains of *H. influenzae* isolated from pediatric patients. J. Infect. Chemother., 4: 112–115.
9. Jones R., Jacobs M., Washington J. et al. (1997) A 1994–95 survey of *H. influenzae* susceptibility to ten orally administered agents. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 27: 75–83.
10. Burry A., Fuchs P., Pfaller M. (1993) Susceptibility of b-lactamase-producing and nonproducing ampicillin-resistance strains of *H. influenzae* to ceftibuten, cefaclor, cefuroxime, cefotaxime and amoxicillin-clavulanate acid. Antimicrob. Agents Chemother., 37: 14–18.
11. Felmingham D. (2002) Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens: first results from the PROTEKT global surveillance study. J. Infect., 44(Suppl. A): 1–8.
12. Talon D., Estavoyer J., Dupont M. et al. (1998) Phenotypic and genotypic characterization of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the nasopharyngeal specimens of children in day-care centers in eastern France. Proceedings of the 38th ICAAC, Sept. 24–27, San Diego, California, 1998.
13. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К. и др. (2002) Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер., 4(1): 33–41.
14. The Alexander Project (1999) Latest susceptibility data from community-acquired lower respiratory tract infections. GlaxoSmithKline (data on file).
15. Laible G., Spratt B., Hakenbeck R. (1991) Interspecies recombinational events during the evolution of altered PBP 2 genes in penicillin-resistant clinical isolates of *S. pneumoniae*. Mol. Microbiol., 5: 1993–2002.
16. Appelbaum P. (1995) New prospects for antibacterial agents against multidrug-resistant pneumococci. Microb. Drug Resist., 1: 43–48.
17. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. (1987) Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med., 106: 196–204.
18. Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень (2003). Наказ № 499 від 28.10.2003 р. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень, Київ, 100 с.
19. Навашин С.В., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. (1998) Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Москва, 28 с.
20. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. (1993) Функционально-диагностические исследования в пульмонологии. Метод. рекомендации. Санкт-Петербург, 47 с.
21. Beam Jr. T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M. (Eds.) (1996) Европейское руководство по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств (Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г., Страчунского Л.С.). Амипресс, Смоленск, 320 с.