

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АМОКСИЦИЛІН/СУЛЬБАКТАМУ В КОМБІНОВАНІЙ АНТИБАКТЕРІАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Т. О. Перцева, К. О. Белослудцева, О. П. Назаренко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме. У статті представлені результати визначення ефективності та безпеки застосування амоксицилін/сульбактаму (Трифамокс ІБЛ, «LaboratoriosBago S.A.», Аргентина) в комбінованій антибактеріальній терапії (АБТ) хворих на негоспітальну пневмонію тяжкого перебігу (ТНП), оцінки динаміки клініко-функціонального статусу пацієнтів та вираженості системного запалення з урахуванням етіологічного фактора та рівня маркера системного запалення прокальцитоніну.

Комбінована ступінчаста АБТ хворих ТНП з включенням амоксицилін/сульбактаму приводить до поліпшення клінічної симптоматики і достовірно знижує сироватковий рівень маркера системного запалення прокальцитоніну, добре переноситься хворими і не викликає побічних явищ, які б вимагали відміни препарату.

Ключові слова: *негоспітальна пневмонія тяжкого перебігу, антибактеріальна терапія, фактори запалення, прокальцитонін, амоксицилін/сульбактам, Трифамокс ІБЛ.*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТАМА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*Т. А. Перцева, К. О. Белослудцева,
А. П. Назаренко*

Резюме. В статье представлены результаты определения эффективности и безопасности применения амоксициллин/сульбактама (Трифамокс ИБЛ, «LaboratoriosBago S.A.», Аргентина) в комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) больных внебольничной пневмонией тяжелого течения (ТВП), оценки динамики клинико-функционального статуса пациентов и выраженности системного воспаления с учетом этиологического фактора и уровня маркера системного воспаления прокальцитонина.

Комбинированная ступенчатая АБТ больных ТВП с включением амоксициллин/сульбактама приводит к улучшению клинической симптоматики и достоверно снижает сывороточный уровень маркера системного воспаления прокальцитонина, хорошо переносится больными и не вызывает побочных явлений, которые требовали отмены препарата.

Ключевые слова: *внебольничная пневмония тяжелого течения, антибактериальная терапия, факторы воспаления, прокальцитонин, амоксициллин/сульбактам, Трифамокс ИБЛ.*

EXPERIENCE WITH AMOXICILLIN/SULBACTAM IN COMBINATION THERAPY OF PATIENTS WITH SERIOUS COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

*T. O. Pertseva, K. O. Belosludtseva,
O. N. Nazarenko*

Summary. The results determine the efficacy and safety of amoxicillin/sulbactam (Trifamoks IBL, «LaboratoriosBago SA», Argentina) in the combined antibacterial therapy (ABT) patients with severe community acquired pneumonia (CAP), evaluating the dynamics of clinical and functional status of patients and the severity of systemic inflammation including etiological factor and the level of a marker of systemic inflammation procalcitonin.

Combined step ABT of patients with the inclusion of amoxicillin/sulbactam leads to improvement of clinical symptoms and significantly reduces serum marker of systemic inflammation marker – procalcitonin, well tolerated by patients and does not causes side effects that would require removal of the drug.

Key words: *pneumonia, severe pneumonia, antibiotic therapy, inflammation factors, procalcitonin, amoxicillin/sulbactam, Trifamoks IBL.*

Адреса для листування:

Перцева Тетяна Олексіївна

*член-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор
зав. кафедри факультетської терапії та ендокринології
Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9*

ВСТУП

Приблизно 10 % випадків пневмонії можна віднести до тяжких, які потребують лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) [9, 10].

Виділення хворих з тяжкою негоспітальною пневмонією (ТНП) в окрему групу видається вкрай важливим з огляду на високий рівень летальності, наявність у багатьох пацієнтів тяжкої фонової патології, особливості етіології захворювання

вання та своєрідні вимоги до антибактеріальної терапії (АБТ).

Проблема раціональної АБТ ТНП відноситься до числа найбільш актуальних в сучасній медицині, тому що рівень летальності насамперед залежить від якості лікування. Незважаючи на потужний арсенал антибактеріальних засобів, повсюдно відмічається зростання захворюваності ТНП і погіршення результатів її лікування [6].

Ефективність лікування у першу чергу залежить від правильного вибору антибактеріального препарату і його відповідності етіології захворювання.

АБТ при ТНП повинна бути почата негайно після встановлення діагнозу, оскільки затримка з призначенням антибіотика навіть на 4 години достовірно підвищує ризик смерті таких пацієнтів [3].

Основні проблеми терапії хворих на ТНП: швидка диференціальна діагностика і постановка правильного діагнозу, швидка верифікація етіологічного агента, вибір антибактеріального препарату (переважно широкого спектра дії).

Актуальним також є пошук доступного маркера для обґрунтування початку і відміни АБТ. У зв'язку з цим в останні роки особливу увагу світових вчених став привертати прокальцитонін (ПКТ), сироватковий рівень якого підвищується при тяжкій бактеріальній інфекції і свідчить про необхідність призначення АБТ [7].

Нормальне значення сироваткової концентрації ПКТ менше 0,1 нг/мл [8, 11]. При сироватковому рівні ПКТ 0,1 – 0,25 нг/мл наявність бактеріального запалення малоімовірна та призначення АБТ не показано. При запальному процесі, викликаному бактеріальними і грибковими інфекціями, а також найпростішими під дією ендотоксинів мікроорганізмів рівень ПКТ в крові зростає протягом 6 – 12 годин. При рівні ПКТ 0,25 – 0,5 нг/мл присутність бактеріальної інфекції нижніх дихальних шляхів можлива і призначення АБТ рекомендовано, при сироватковому рівні ПКТ більше 0,5 нг/мл призначення АБТ суворо рекомендовано [8].

Під дією правильно вибраної АБТ рівень ПКТ в крові швидко знижується (на 30 – 50 % за добу). При інфекції нижніх дихальних шляхів моніторингування рівня ПКТ може оптимізувати тривалість АБТ. При зниженні рівня ПКТ на 80 % і більше та/або при рівні ПКТ менше 0,25 нг/мл лікування антибіотиками повинно бути припинено. При зберіганні підвищеного рівня ПКТ більше 4 днів потрібна корекція лікування [11].

Наступним питанням є вибір антибактеріального препарату при ТНП. Згідно вимог наказу МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 р. хворим на негоспітальну пневмонію IV групи, які не мають факторів ризику інфікування *Pseudomonas aeruginosa*, слід невідкладно призначити внутрішньовенно препарат I лінії (захисений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин

III покоління (цефотаксим, цефтриаксон) у поєднанні із макролідом. В якості альтернативної терапії пропонують комбінацію β -лактаму (карбопенему) з фторхінолоном III – IV покоління або макролідом [3].

Популярність захищених амінопеніцилінів в лікуванні пацієнтів з ТНП зберігається протягом 30 років, що обумовлено його бактерицидною активністю відносно типових збудників цього захворювання (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*), високою біодоступністю, здатністю утворювати високу концентрацію в легенях і плевральній рідині, швидкою проникністю в мокротиння і накопиченням в слизовій оболонці бронхів [12]. Важливою властивістю захищених амінопеніцилінів є хороший профіль безпеки. Так, згідно з результатами численних клінічних досліджень, небажані явища при застосуванні антибіотиків цього класу розвиваються відносно рідко, в більшості випадків є дозозалежними і носять транзиторний характер. Саме тому ця група препаратів рекомендована для лікування хворих на ТНП у поєднанні з патологією нирок та печінки, похилого віку, при алкоголізмі, у пацієнтів з цукровим діабетом. Їх також призначають пацієнтам з ТНП, що протікає на тлі епідемії грипу та інших вірусних інфекцій.

В даний час в клінічній практиці доступні наступні інгібітори β -лактамаз: клавуланова кислота, сульбактам та тазобактам. В цілому вони мають подібний спектр інгібуючої активності, однак встановлено, що сульбактам у порівнянні з клавулановою кислотою в меншій мірі індукуює продукцію хромосомних β -лактамаз, тим самим обумовлюючи низькі темпи зростання рівня резистентності мікроорганізмів. Слід відмітити, що тільки сульбактам має природну бактерицидну активність відносно *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis* і *Neisseria gonorrhoeae*.

Усі інгібітори практично в рівній мірі потенціюють ефект амінопеніцилінів щодо грамнегативних бактерій, при цьому сульбактам має значну перевагу — він активніше проникає в тканини. Порівняльна характеристика захищених амінопеніцилінів амоксицилін/клавуланату та амоксицилін/сульбактаму представлена в таблиці 1.

Таким чином, амоксицилін/сульбактам має ряд суттєвих переваг, а саме більш розширений спектр дії, можливість двократного прийому та менший спектр побічних реакцій.

Одним з препаратів амоксицилін/сульбактаму є Трифамокс ІБЛ, що представляє комбінацію напівсинтетичного амінопеніциліну широкого спектра дії амоксициліну та інгібітору β -лактамаз сульбактаму. Сульбактам володіє високою спорідненістю до β -лактамаз стафілококів та грамнегативних бактерій, незворотно пов'язуючи їх. Приєднання сульбактаму до амоксициліну дозволило розширити спектр дії антибіотика за рахунок грамнегативних бактерій (*Klebsiella spp.*,

Порівняльна характеристика представників захищених амінопеніцилінів[4, 6]

Параметр	Препарат	
	амоксицилін/клавуланат	амоксицилін/сульбактам
Активність відносно	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , інші — <i>in vitro</i>	<i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Peptococcus spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , в тому числі і <i>B. fragilis</i>
Відсутність активності відносно	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Кратність введення, рази/доба	3 – 4	2 – 3
Можливість застосування в ступінчастій АБТ	має	має
Термін досягнення максимальної сироваткової концентрації, годин	1,3	1,0
Побічні ефекти	Нудота, блювання, діарея, гастрит, стоматит, глосит, підвищення активності «печінкових» трансаміназ, гепатит, псевдомембранозний і геморагічний коліт, потемніння зубної емалі, зворотне збільшення протромбінового часу і часу кровотечі, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, еозинфілія, лейкопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, запаморочення, головний біль, гіперактивність алергічні реакції	Нудота, блювання, діарея, підвищення активності «печінкових» трансаміназ, гепатит, псевдомембранозний коліт, алергічні реакції

Proteus spp., *Citrobacter spp.*) і анаеробів групи *Bacteroides*. Препарат активний щодо метицилінчутливих стафілококів, *M. catarrhalis*, гемофільної палички, кишкової палички з набутою резистентністю. Амоксицилін/сульбактам не діє на метицилінрезистентні штами стафілокока, мультирезистентні штами пневмокока і синьогнійну паличку [4].

Важливо, що при лікуванні хворих на пневмонію амоксицилін/сульбактам може застосовуватися за «ступінчастою» методикою. Спочатку препарат вводиться внутрішньовенно в дозі 1,5 г (1 г амоксициліну, 500 мг сульбактаму) 2 рази на добу. Після оцінки клінічного стану та лабораторних параметрів пацієнт може бути переведений на прийом таблетованої форми амоксицилін/сульбактаму всередину у дозі 1,0 г (500 мг амоксициліну, 500 мг сульбактаму) 3 рази на добу [14]. Істотно, що парентеральна лікарська форма може застосовуватися як внутрішньовенно, так і внутрішньом'язово, у той час як поширений багато років амоксицилін/клавуланова кислота парентерально застосовується тільки внутрішньовенно [2].

Проте ефективність застосування препарату Трифамокс ІБЛ у хворих з ТНП вивчена недостатньо.

Саме тому метою нашого дослідження було визначити ефективність та безпеку застосування амоксицилін/сульбактаму в комбінованій антибактеріальній терапії хворих на ТНП, оцінити динаміку клініко-функціонального статусу та вираженості системного запалення з урахуванням етіологічного фактора та рівня маркера системного запалення ПКТ.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 22 хворих (середній вік — $(58,2 \pm 2,4)$ року; чоловіків — 14 (63,6 %), жінок — 8 (36,4 %)), які були спрямовані на лікування у ВРІТ з діагнозом негоспітальної пневмонії, IV група. Усі хворі дали письмову згоду на участь в дослідженні.

Критеріями включення була наявність клінічних та рентгенологічних ознак ТПН у пацієнтів старше 18 років (верифікація клінічного діагнозу НП проводилась згідно вимог національних рекомендацій [3]). Критеріями виключення були алергія до β -лактамних антибіотиків, ВІЛ-інфекція.

Усім хворим на ТНП призначено комбіновану АБТ — поєднання амоксицилін/сульбактаму з азитроміцином.

Лікування амоксицилін/сульбактамом (Трифамокс ІБЛ, «LaboratoriosBagy S.A.», Аргентина) розпочиналося з внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування антибіотика у дозі 1,5 г кожні 12 годин (а при вкрай тяжкому перебігу по 1,5 г кожні 8 годин). Парентерально препарат застосовувався до поліпшення стану хворого (нормалізація температури тіла і лейкоцитарної формули, явне клінічне покращання), зазвичай 2 – 4 дні. Після цього пацієнт переводився на пероральний прийом таблетованої форми препарату (500 мг амоксициліну + 500 мг сульбактаму) у дозі 1,0 г 3 рази на добу, який тривав 7–10 днів.

Азитроміцин (Сумамед, «Pliva», Хорватія) вводився внутрішньовенно у дозі 0,5 г 1 раз на добу протягом 2 – 4 днів, в подальшому терапію про-

довжували пероральним прийомом препарату у дозі 0,5 г 1 раз на добу протягом 5 – 7 днів.

При клінічному спостереженні оцінювалася наявність можливих побічних ефектів препаратів.

Методи дослідження включали аналіз об'єктивних даних, результатів загальноклінічних методів досліджень (загальний аналіз крові, харкотиння, рентгенографія органів грудної клітки). Для визначення тяжкості перебігу захворювання та ризику щодо потреби в респіраторній підтримці та вазопресорах була використана бальна оцінка даних за шкалою SMRT-CO [13], згідно з якою дуже низький ризик відповідав 0 балам, низький ризик – 1 балу, середній ризик – 2 балам, високий ризик – 3 балам, дуже високий – 4 та більше балам.

Ідентифікація етіологічного агента проводилась шляхом мікробіологічного дослідження харкотиння хворих та експрес-діагностики респіраторних збудників у харкотинні за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (*Haemophilus spp.*, *N. meningitidis*, *Streptococcus spp.*, *Legionella spp.*, *Pneumocystis jirovecii*).

Виразність системного запалення оцінювалася дворазово шляхом визначення сироваткових рівнів ПКТ високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою тест-систем «Elecsys PCT» фірми

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка фізикальних даних хворих за шкалою SMRT-CO склала ($3,57 \pm 0,22$) балу, що відповідає тяжкому перебігу пневмонії та високому ризику необхідності в респіраторній підтримці та вазопресорах.

За результатами мультиплексної експрес-діагностики респіраторних збудників у харкотинні — у 10 хворих виділено *S. pneumoniae*, у 2 — поєднання *S. pneumoniae* та *N. meningitidis*. Шляхом мікробіологічного дослідження харкотиння у 2 хворих виявлено *S. aureus*, у 1 — *S. pneumoniae*, чутливий тільки до моксифлоксацину, у 1 — поєднання *S. pneumoniae* та *Klebsiella spp.*, у 1 — *P. aeruginosa*.

Оцінка ефективності емпірично призначеної АБТ проводилась на 3-й день лікування за загальноприйнятими параметрами (зниження температури тіла, поліпшення загального стану, зменшення лейкоцитозу та нейтрофілозу) та за зменшенням сироваткового рівню ПКТ.

Згідно результатів оцінки ефективності АБТ на 3 день лікування хворі були поділені на 2 групи: 1-ша група — хворі на ТНП, що не потребували корекції АБТ (18 (81,8 %) пацієнтів), 2-га група — хворі на ТНП, що потребували корекції АБТ (4 (18,2 %) пацієнта). Основні відмінності між групами пацієнтів представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Характеристика груп хворих на ТНП

Параметр	Група хворих	
	1-ша (n = 18)	2-га (n = 4)
Виявлений збудник	- <i>S. pneumoniae</i> (у 10 хворих); - поєднання: <i>S. pneumoniae</i> та <i>Neisseria meningitidis</i> (у 2); - поєднання <i>S. pneumoniae</i> та <i>Klebsiella spp.</i> (у 1)	- <i>S. aureus</i> (у 2 хворих), - <i>S. pneumoniae</i> , резистентний до β -лактамів, чутливий тільки до моксифлоксацину (у 1); - <i>P. aeruginosa</i> (у 1)
Термін нормалізації температури тіла, доба	2 – 3	4 – 6
Середній рівень ПКТ, нг/мл:		
візит 1 (до АБТ)	$15,58 \pm 4,33$	$21,05 \pm 5,20$
візит 2 (3-тя доба АБТ)	$0,07 \pm 0,02$	$14,17 \pm 6,51$
візит 3 (5-та доба, після корекції АБТ)	–	$0,05 \pm 0,02$

«B.R.A.H.M.S», Німеччина з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного аналізатора «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина). Для цього проводився забір венозної крові до початку АБТ (візит 1), на 3-тю добу (візит 2) та на 5-ту добу (візит 3 — за потребою) від початку АБТ. Оцінка параметрів проводилася відносно встановлених норм [11].

Оцінка ВІЛ-статусу проводилась шляхом експрес-тестування крові хворих за допомогою СІТО TEST HIV 1/2 («Фармаско», Україна).

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [1, 5].

У хворих 1-ї групи на тлі парентерального введення комбінованої АБТ протягом перших 3 днів була відзначена нормалізація температури тіла, зменшення кашлю, зникнення слизисто-гнійного мокротиння, фіксувалась редукція аускультативних феноменів в легенях, поліпшився загальний стан. Приблизно у ці ж терміни (3 – 5-й день лікування) відзначалась позитивна динаміка лейкоцитарної формули крові.

У хворих 1-ї групи сироватковий рівень ПКТ на візиті 1 склав ($15,58 \pm 4,33$) нг/мл, що перевищувало прийнятну норму більш ніж у 100 разів (медіана 5,54 нг/мл). У хворих цієї групи на візиті 2, на фоні АБТ, рівень ПКТ становив ($0,07 \pm 0,017$) нг/мл, що знаходилось в межах встановлених норм (медіана 0,02 нг/мл) [8]. Тобто сироватковий рівень ПКТ вже через 3 дні

комбінованої АБТ з включенням амоксицилін/сульбактаму значущо знизився за критерієм Вілкоксона ($p=0,000027$) та критерієм знаків ($p=0,000004$). Динаміка сироваткового рівня ПКТ хворих 1-ї групи під час комбінованої АБТ представлена на рисунку 1. Позитивні клініко-лабораторні зміни дозволили в ступінчастому режимі АБТ змінити шлях введення антибіотиків з парентерального на пероральний.

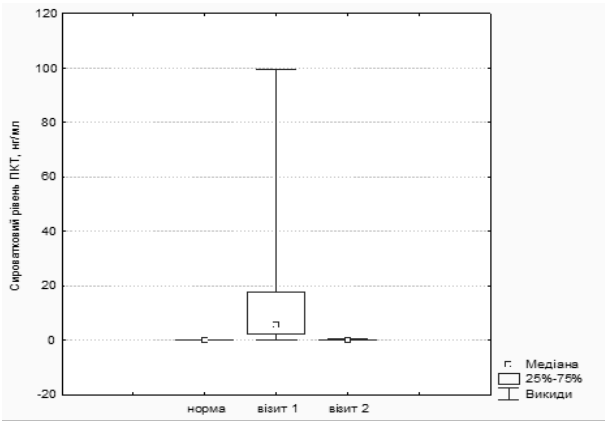


Рис. 1. Динаміка сироваткового рівня ПКТ у хворих на ТНП 1-ї групи (квартілі, відхилення, викиди), нг/мл.

У 3 пацієнтів 2-ї групи на 4-й день зберігався фебрилітет та не було покращання клінічної картини та позитивної динаміки лейкоцитарної формули та сироваткового рівня ПКТ. За результатами мікробіологічного дослідження у 2 пацієнтів виділили *S. aureus* та у 1 — *S. pneumoniae*, резистентний до β -лактамів, чутливий тільки до моксифлоксацину. В зв'язку з чим АБТ цим хворим продовжено респіраторними фторхінолонами.

У 1 хворого 2-ї групи на 3-й день лікування спостерігалась явна негативна динаміка. Довготривала наявність у хворого сечового катетера з приводу аденоми передміхурової залози свідчила на користь продовження АБТ препаратами із антисиньогнійною активністю. Доцільність такого рішення підтвердили і результат мікробіологічного дослідження харкотиння у цього хворого — було виділено *P. aeruginosa*.

У хворих 2-ї групи сироватковий рівень ПКТ на візиті 1 склав ($21,05 \pm 5,2$) нг/мл, на візиті 2, на фоні АБТ, — ($14,17 \pm 6,51$) нг/мл, що також значно перевищувало нормальні значення (рис. 2). Ці дані підтвердили необхідність заміни препарату і проведення візиту 3 для моніторингу рівня ПКТ після корекції терапії. На візиті 3 середній рівень ПКТ у хворих 2-ї групи склав ($0,05 \pm 0,02$) нг/мл, що не виходило за межі нормальних значень.

В усіх пацієнтів, включених у дослідження, констатовано одужання. Середній термін АБТ становив 12 днів (з них 3 — 4 дні антибіотики застосовувались парентерально, а 8 — 9 днів — перорально). При лікуванні хворих явних клінічних побічних ефектів препаратів (підвищення активності печінкових трансаміназ, рівня креатиніну та

ін.) зафіксовано не було. У 3 пацієнтів відзначалися тимчасові нудота та/або здуття живота, що не потребували відміни препаратів. Таким чином, при лікуванні хворих на ТНП амоксицилін/сульбактам в комбінації з азитроміцином виявився ефективним антибактеріальним препаратом першої лінії при застосуванні в режимі ступінчастої терапії. Клінічно значимих побічних явищ не виявлено.

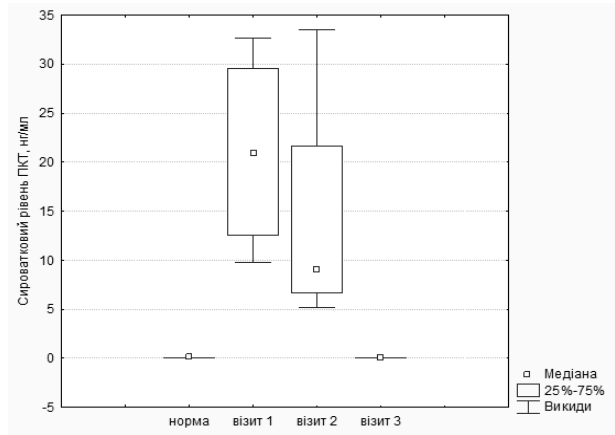


Рис. 2. Динаміка сироваткового рівня ПКТ у хворих на ТНП 2-ї групи (квартілі, відхилення, викиди), нг/мл.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження харкотиння (експрес-метод, бакпосів) є обов'язковим за наявності ТНП.
2. Визначення сироваткового рівня ПКТ дає можливість зорієнтуватися відносно необхідності та ефективності АБТ.
3. Комбінована ступінчаста АБТ хворих на ТНП з включенням амоксицилін/сульбактаму призводить до покращання клінічної симптоматики та достовірно знижує сироватковий рівень маркера системного запалення ПКТ.
4. Препарат амоксицилін/сульбактаму Трифамокс ІБЛ може бути рекомендований як препарат вибору при проведенні АБТ хворих на ТНП.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 320 с. — ISBN 966-7632-16-4. МедиаСфера, 2002. — 312 с.
- 2 Ноников, В. Е. Пневмонии: ступенчатая терапия амоксицилином/сульбактамом [Текст] / В. Е. Ноников // Справочник поликлинического врача. — №15. — 2007. — С. 8–12.
- 3 Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. — Київ, 2007. — 146 с.
- 4 Прохорович, Е. А. Амоксициллин/сульбактам — клиническая фармакология и клиническая эффективность [Текст] / Е. А. Прохорович // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 21. — С.1424–1427.
- 5 Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2002. — 312 с.
- 6 Синопальников, А. И., Внебольничная пневмония: стандарты эмпирической антибиотикотерапии [Текст] / А. И. Синопальников, С. В. Сидоренко //

- Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 44. – С. 22–28.
- 7 Christ-Crain, M. // Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic, antibiotic prescription, prognostic markers and mediators / M. Christ-Crain, B. Muller // *European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 30(3) – P. 556–573.
 - 8 Christ-Crain, M. Procalcitonin and Pneumonia: Is it a Useful Marker? / M. Christ-Crain, B. Muller // *Current Infectious Disease Reports*. – 2007 – Vol. 9(3) – P. 233–240.
 - 9 Donowitz, GR. Acute pneumoniae. / GR. Donowitz, GL. Mandell // *Principles and Practice of Infectious Diseases*. – 2000. – Vol. 5. – P. 717–743.
 - 10 Leroy, O. A 5-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an ICU / O. Leroy, C. Santre, C. Beuscart // *Intensive Care Med*. – 1995. – Vol. 21. – P. 24–31.
 - 11 Mirjam, C.-C. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia A Randomized Trial / C.-C. Mirjam, D. Stolz, R. Bingisser // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 174(1). – P. 84–93.
 - 12 Neu, H. Amoxycillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992 / H. Neu, A. Wilson, R. Gruneberg // *Journal of Chemotherapy*. – 1993. Vol. 5. P. 67–93.
 - 13 Patrick, G. P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia / G. P. Patrick Charles, R. Wolfe, M. Whitby // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 47 (3) – P. 375–384.
 - 14 Velzquez, A. Treatment with amoxicillin-sulbactam of community acquired, acute, upper and lower respiratory tract infections of bacterial in adults / A. Velzquez, A. Lasserre // *International Archives of Medicine*. – 1998. – Vol. 2. – P. 55–63.