

Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике

С. В. ЯКОВЛЕВ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

New Concept of Rational Use of Antibiotics in Outpatient Practice

S. V. YAKOVLEV

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

В последние годы в большинстве регионов мира и, в том числе, России отмечено значительное увеличение частоты устойчивых к антибиотикам возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, прежде всего, пневмококка. Это требует пересмотра рекомендаций по применению антибиотиков при лечении инфекций в амбулаторной практике. В 2017 г. вышли два основополагающих документа по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации (документ доступен на сайте www.antimicrob.net) и документ ВОЗ — 20-й пересмотр перечня жизненно-необходимых лекарственных препаратов с рекомендациями по выбору антибиотиков при внебольничных инфекциях. Мнения экспертов этих двух документов практически полностью совпали в основных положениях рациональной антибиотикотерапии. Выделены 5 основных положений этих документов: 1. В рекомендациях по антибактериальной терапии антибиотики разделены на три линии или группы по приоритету назначения. 2. Амоксициллин — антибиотик 1-й линии терапии при лечении всех острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей. 3. Макролиды следует рассматривать как антибиотики 2-й линии терапии (или второй группы) при респираторных инфекциях; их назначение обосновано только при невозможности применения пенициллинов; азитромицин не рекомендован для лечения респираторных инфекций из-за экологической небезопасности и риска кардиотоксичности. 4. Фторхинолоны — антибиотики резерва и не рекомендованы для лечения острых неосложнённых инфекций в амбулаторной практике. 5. Антибиотик должен быть надлежащего качества и в оптимальной лекарственной форме; эксперты ВОЗ и UNICEF рекомендуют применять антибиотики в наиболее оптимальной форме — в виде диспергируемых таблеток, что повышает безопасность лечения и приверженность пациентов врачебным рекомендациям.

Ключевые слова: внебольничные инфекции, антибактериальная терапия, устойчивость, рациональное применение антибиотиков.

In recent years, there has been a significant increase in the frequency of antibiotic-resistant pathogens of community-acquired respiratory infections, especially pneumococcus, in most regions of the world, including Russia. This requires a review of recommendations on the use of antibiotics in the treatment of infections in outpatient practice. In 2017, two fundamental documents on the rational use of antibiotics in outpatient practice were issued: Eurasian Clinical Guidelines (document available at www.antimicrob.net) and the 20th WHO Essential Medicines List with recommendations on the choice of antibiotics for community-acquired infections. The opinions of the experts in these two documents almost completely coincided with the main provisions of rational antibiotic therapy. 5 key provisions of these documents are as follows. 1. In the recommendations for antibiotic therapy, antibiotics are divided into three lines or groups by administration priority. 2. Amoxicillin is an antibiotic of the 1st line of therapy in the treatment of all acute infections of the upper and lower respiratory tract. 3. Macrolides should be considered as antibiotics of the 2nd line of therapy (or the second group) for respiratory infections; their use is justified only when it is impossible to use penicillins; Azithromycin is not recommended for the treatment of respiratory infections due to environmental hazards and the risk of cardiotoxicity. 4. Fluoroquinolones are reserve antibiotics and are not recommended for the treatment of acute uncomplicated infections in outpatient practice. 5. The antibiotic must be of adequate quality and in optimal dosage form; WHO and UNICEF experts recommend the use of antibiotics in the most optimal form — in the form of dispersible tablets, which increases the safety of treatment and patient adherence to medical recommendations.

Keywords: community-acquired infections, antibacterial therapy, resistance, rational use of antibiotics.

1. Современные проблемы антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в амбулаторной практике

Открытие антибиотиков в середине XX века и последующее внедрение их в медицинскую прак-

тику привело к отчётливому снижению летальности при наиболее тяжёлых и распространённых инфекционных болезнях (пневмония, эндокардит, менингит, туберкулёз, сепсис), а также снижению заболеваемости некоторыми социально значимыми болезнями, такими как острая ревматическая лихорадка, гонорея, сифилис.

Первоначальные успехи применения антибиотиков и дальнейшие успешные разработки новых антимикробных препаратов позволили учёным и клиницистам в 50-е и 60-е годы прошлого

© С. В. Яковлев, 2019

Адрес для корреспонденции: 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина

столетия высказать оптимистическое мнение о победе медицины над микробами и реальном устранении инфекционных болезней в обществе [1]. Действительно, вскоре после внедрения в 1941 г. в клиническую практику первого антибиотика бензилпенициллина были разработаны и успешно изучены около 10 новых классов антимикробных средств, и к 60-м годам XX века в клинической практике реально применялись около 30 антибиотиков.

Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причём особую остроту и драматизм ситуация приобрела в XXI веке, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиотикам. Такая ситуация позволила специалистам высказать опасение о приближении «постантибиотической эры» [2].

Проблема антибиотикорезистентности имеет важное не только медицинское, но и социально-экономическое значение для общества. Инфекции, вызванные устойчивыми микробами, отличаются более длительным течением, чаще требуют госпитализации, повышают риск летальности. Достоверных расчётов, свидетельствующих об экономическом ущербе, наносимом устойчивыми возбудителями при «амбулаторных» инфекциях не существует. Что касается госпитализированных пациентов, то показано, что при неэффективности антибактериальной терапии, связанной с устойчивостью возбудителя, пребывание больного в стационаре увеличивается на 6–13 сут. [3]. Как результат, возрастают затраты системы здравоохранения [3–4]. В исследовании ЭРГИНИ [5] по распространённости инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российских стационарах установлено, что у пациентов с развившейся в ЛПУ нозокомиальной инфекцией риск летального исхода увеличивается в 5,5 раза, а средняя длительность стационарного лечения — на 8,4 дня у взрослых и на 10,7 дней у детей. При этом при нозокомиальных инфекциях 88,1% возбудителей характеризовались полирезистентностью (устойчивостью к 3 и более антибиотикам), а 7,1% — чрезвычайной резистентностью (XDR — Extremely Drug Resistant), то есть сохранявшие чувствительность только к одному или максимум двум антибиотикам. По причине антибиотикорезистентности в Европе ежегодно умирает 25 тыс. человек, при этом дополнительные расходы здравоохранения превышают 1,5 млрд евро [6].

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность микроорганизмов формировать устойчивость (резистентность) к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при нео-

боснованном и избыточном применении антимикробных препаратов в качестве средств профилактики в медицине, средств самолечения широкими кругами населения, средств стимуляции роста животных и птиц в сельском хозяйстве. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности была осознана научным сообществом практически сразу же после появления первых антибиотиков, однако в течение многих лет проблема решалась за счёт разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих устойчивость.

Ситуация стала меняться к худшему с середины 90-х годов прошлого столетия, когда в силу ряда экономических причин и фундаментальных биологических препятствий процесс разработки и внедрения в практическую медицину новых антимикробных препаратов замедлился, а процесс распространения резистентности ускорился за счёт роста потребления этих препаратов, прежде всего, за счёт их доступности. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятом Всемирной Организацией Здравоохранения в 2001 г. документе «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности» [1]. В этом документе были предложены конкретные меры по сдерживанию антибиотикорезистентности на государственном уровне, а их реализацию было рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения.

В следующем документе 2014 г. ВОЗ призывает все заинтересованные стороны, включая лиц, формирующих политику и осуществляющих планирование в системе здравоохранения, общественность, практикующих врачей и провизоров, а также фармацевтическую промышленность, принимать конкретные ответственные меры по борьбе с нарастающей антибиотикорезистентностью [7–8]. Актуализируя проблему антибиотикорезистентности, эксперты ВОЗ предупреждают врачей и общество о реальности наступления «постантибиотической эры», когда инфекционные заболевания опять станут неизлечимыми. В документе предложены конкретные шаги на разных уровнях (регуляторные органы здравоохранения, руководители лечебно-профилактических учреждений, врачи стационаров и врачи амбулаторно-поликлинического звена) по сдерживанию антибиотикорезистентности и сохранению арсенала эффективных антибиотиков.

Наконец, крайне важным для нашей страны является документ Правительства РФ «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», утверждённый 25 сентября 2017 г., где обозначена глобальная проблема антибиотикорезистентности в нашей стране и намечены основные меры по её сдерживанию [9].

Однако в глобальном плане эти меры будут недостаточными. Результаты различных эпидемиологических исследований документируют рост и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов как в стационарах, так и вне стационаров. Это объясняется тем, что формирование устойчивости микробов к антибиотикам является многофакторным процессом, причём многие его составляющие взаимосвязаны. Известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведёт к росту их устойчивости к используемым антибиотикам и снижению их эффективности. Другим, гораздо более глобальным по последствиям феноменом, является формирование устойчивости не только у микробов — возбудителей инфекции, но и среди представителей сапрофитной микрофлоры, не являющихся этиологически значимыми. Этот феномен получил название «сопутствующий ущерб» (collateral damage) антибиотикотерапии. Таким образом, распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра.

Российские исследования, как и международный опыт, подтверждают: неконтролируемое применение антибиотиков, самолечение пациентами, недостаточные дозы, как, возможно, и широкое применение воспроизведённых препаратов с недоказанной биоэквивалентностью и сомнительным качеством привело к потере важных для медицины препаратов — ранних цефалоспоринов, тетрациклинов и ко-тримоксазола. Выявленная в последние годы чёткая тенденция свиде-

тельствует: в ближайшее время под угрозу будет поставлен ещё один класс жизненно важных антибиотиков — макролидов [10].

Указанные тревожные тенденции распространения антибиотикорезистентных штаммов в популяции уже привели к росту устойчивости в России наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций к некоторым группам антибиотиков, традиционно рекомендуемых для лечения инфекций в амбулаторной практике (табл. 1). Эти негативные тенденции требуют неотложных мер, прежде всего, коррекции устоявшихся привычек и стереотипов врачей в назначении антибиотиков.

Наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего, для лечения острых респираторных и мочевых инфекций. Поэтому определяющим составляющим сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования. Этому способствует в немалой степени как обучение врачей первичного звена здравоохранения основам рационального применения антибиотиков, так и неукоснительное соблюдение врачами рекомендаций по выбору антибиотика с учётом ситуации с антибиотикорезистентностью в стране и регионе, сопутствующей патологии, оценки у пациента риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями, а также определение адекватного дозирования антибиотика. Такие рекомендации можно найти в клинических документах профессиональных сообществ врачей по ведению пациентов с различными заболеваниями. В наиболее полном виде рекомендации по рациональ-

Таблица 1. Наиболее актуальные проблемы устойчивости к антибиотикам внебольничных возбудителей в РФ [11–12]

Инфекции	Микроорганизм	Антибиотики	Препараты	% устойчивых штаммов
Дыхательных путей	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Макролиды	Азитромицин Кларитромицин Эритромицин	> 30 20–30 20–25
		Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол	> 30
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Макролиды	Все	100 (EUCAST) ¹
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (БГСА)	Макролиды	Азитромицин Кларитромицин Джозамицин	10–20 10–15 < 5
		Тетрациклины	Тетрациклин	> 30
Мочевыводящих путей	<i>Escherichia coli</i>	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Левифлоксацин	Около 20
		Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол	20–30
ИППП	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Пенициллины	Бензилпенициллин	50–75
		Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	35–50
		Тетрациклины	Тетрациклин	30–50
		Макролиды	Азитромицин	5–10
ЖКТ	<i>Helicobacter pylori</i>	Нитроимидазолы	Метронидазол	20–30
		Фторхинолоны	Левифлоксацин	20–30

Примечание.¹ — Европейская организация EUCAST трактует гемофильную палочку как природно слабо чувствительную к макролидным антибиотикам; макролиды не должны применяться для лечения инфекций, вызванных *H. influenzae* (www.eucast.org).

ному применению антибиотиков в амбулаторной практике (как общие вопросы, так и показания к назначению и выбор антибиотика при различных заболеваниях) представлены в двух основополагающих документах, опубликованных в 2017 г. — Евразийском [12] и Всемирной Организации Здравоохранения [13—14].

II. Два стратегических клинических документа 2017 г. по рациональному использованию антибиотиков в амбулаторной практике

В 2014 г. экспертами МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» в сотрудничестве с Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов и Российским обществом акушеров-гинекологов были созданы Российские практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» [15], внедрение которых привело к определённым положительным сдвигам по снижению необоснованной и нерациональной антибактериальной терапии в практическом здравоохранении.

За прошедшие после издания рекомендаций 2 года произошли существенные изменения в состоянии антибиотикорезистентности, характеризующиеся, прежде всего, значительным ростом в России, странах Восточной Европы и Средней Азии устойчивости пневмококков к макролидным антибиотикам (превысившим уровень в 20%), продолжающимся снижением чувствительности урогенитальной кишечной палочки к фторхинолонам, появлением устойчивых штаммов микоплазм к макролидам, распространением резистентных штаммов *H. pylori* к метронидазолу, левофлоксацину и кларитромицину. Эти тревожные факты послужили основанием для пересмотра рекомендаций в разделе, посвящённом выбору антибиотиков для лечения инфекций различной локализации.

Проблема резистентности имеет важное социально-экономическое значение. Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека, в том числе внебольничных, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков, представляет серьёзную угрозу системам здравоохранения большинства стран мира.

В этих условиях формирование стратегии рациональной антимикробной терапии приобретает первостепенное значение. Учитывая глобализацию антибиотикорезистентности и одинаковые тенденции её распространения в странах с общим географическим положением, тесными социально-экономическими связями и сходными системами здравоохранения, наиболее эффективными

такие мероприятия по сдерживанию антибиотикорезистентности будут при объединении специалистов из разных стран и согласованной программе действия.

На основании Резолюции 1-го Евразийского экспертного совета по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике, состоявшегося 1 октября 2015 г. в г. Тбилиси, были приняты основополагающие решения для сотрудничества:

1. Антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социально-экономическое значение.

2. Для разработки эффективной стратегической программы по ограничению распространения антибиотикорезистентности и рационализации применения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике необходимо объединение врачей разных специальностей из разных стран и разработка совместных мер по достижению этих целей.

3. В качестве первоочередной и определяющей дальнейшие этапы задачи целесообразно создание совместных Евразийских клинических рекомендаций по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике.

Евразийские рекомендации по рациональному использованию антибиотиков в амбулаторной практике [12] были обсуждены на совещаниях экспертов 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г. и в январе 2017 г. были опубликованы. Евразийские рекомендации имеют межгосударственный и междисциплинарный характер и разработаны на основании консенсуса экспертов с позиций доказательной медицины, ситуации с антибиотикорезистентностью в Евро-азиатском регионе и акцентом на экологическую безопасность лечения антибиотиками. В создании Евразийского документа приняли участие эксперты из Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, России, Туркменистана, Узбекистана, которые представляли разные медицинские специальности (терапия, педиатрия, пульмонология, клиническая фармакология, оториноларингология, инфекционные болезни, ревматология, микробиология).

В Евразийских рекомендациях по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике эксперты достигли консенсуса по 6 наиболее важным и принципиальным вопросам, которые представлены ниже.

6 основных положений рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике, отмеченных в Евразийских рекомендациях:

1. Для более чёткого позиционирования антибиотиков принято решение в рекомендациях по лечению выделять средства 1-й, 2-й и 3-й

линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деления препаратов на средства выбора и альтернативные.

2. В связи с существенным ростом устойчивости *S.pneumoniae* к макролидным антибиотикам и необходимостью сохранения этого класса препаратов в медицине эксперты рекомендуют позиционировать макролиды для лечения респираторных инфекций как средства 2-й, и даже 3-й линии терапии. Большинство экспертов признано целесообразным для лечения инфекций дыхательных путей ограничить перечень рекомендованных макролидов только двумя — 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином с указанием на предпочтение джозамицина в связи с более низкой к нему устойчивостью пневмококков. Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей у взрослых в связи с концепцией параллельного ущерба, так как макролиды с длительным периодом полувыведения способствуют формированию устойчивости среди респираторных патогенов и в глобальном плане ответственны за сложившуюся неблагоприятную ситуацию с этим классом антибиотиков [16—19]. Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях [13]. Кроме того, нельзя обойти вниманием наличие у азитромицина кардиотоксичности и документированным в ряде исследований повышением риска внезапной смерти у некоторых категорий пациентов, что не позволяет считать азитромицин безопасным антибиотиком [20].
3. Назначение фторхинолонов в амбулаторной практике следует существенно ограничить как по неблагоприятному профилю безопасности этих препаратов, так и в концепции параллельного ущерба (нарушения микроэкологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск антибиотикоассоциированной суперинфекции, вызванной *C.difficile*, риск формирования устойчивости у микобактерий туберкулёза). Данная позиция совпадает с мнением экспертов Управления по лекарственным препаратам и пищевым продуктам США (Food and Drug Administration), призвавших ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита и неосложнённых инфекций мочевыводящих путей [21—22]. Сходную позицию высказали эксперты Европейского медицинского агентства (ЕМА) 5 октября 2018 г., рекомендовав ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике, по крайней

мере в тех ситуациях, когда возможно применение других антибиотиков [23].

4. В рекомендациях по лечению инфекций дыхательных путей выделены подгруппы пациентов, имеющих риск инфекций, вызванных полирезистентными пневмококками. Подчёркнута необходимость увеличения суточной дозы пенициллинов для преодоления устойчивости у этой категории пациентов. Рекомендовано увеличение суточной дозы амоксицилина у взрослых с 1,5 до 3 г в сутки и у детей с 50—60 до 80—90 мг/кг в сутки. Такие же рекомендации представлены по увеличению суточной дозы амоксицилина в комбинации с клавулановой кислотой. Подчёркнута целесообразность оценки у пациентов факторов риска респираторной инфекции, вызванной полирезистентными пневмококками, к которым относятся: применение антибиотиков в предшествующие 3 месяца, наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, дети и взрослые, проживающие в домах длительного ухода.
5. С целью преодоления и сдерживания антибиотикорезистентности эксперты новой редакции клинических рекомендаций подчёркивают необходимость обращать внимание пациентов на строгое соблюдение предписанного режима и длительности антибактериальной терапии. Следует помнить о необходимости использовать современные оптимальные лекарственные формы антибиотиков с гарантированной высокой и стабильной биодоступностью. В частности, лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб обладают более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью [24—25], и их назначение следует рассматривать как важный компонент в реализации мероприятий по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности [26]. Данная позиция совпадает с точкой зрения экспертов ВОЗ и UNICEF, рекомендовавших использование у детей антибиотиков исключительно в форме диспергируемых таблеток [27—29].

Принципиально важным разделом в Евразийских рекомендациях является обсуждение стратегических вопросов уменьшения необоснованного использования антибиотиков при острых респираторных инфекциях, что является важным компонентом глобальной задачи по сдерживанию антибиотикорезистентности в популяции. Острые инфекции дыхательных путей являются самыми частыми заболеваниями в амбулаторной практике. В большинстве случаев этих инфекций врачи назначают антибиотики, при этом не все острые респираторные инфекции имеют бактериальную этиологию. Часть инфекций (в педиатрической практике — большая часть) вызываются вируса-

Таблица 2. Факторы риска бактериальных возбудителей — обоснование назначения антибиотика при острых респираторных инфекциях

Заболевание	Возбудители	Показания для назначения антибиотика
Острый тонзиллит	Вирусы; Бактерии: <i>S.pyogenes</i> (БГСА) у детей — 30%, у взрослых — 10%	<ul style="list-style-type: none"> • Положительный Стрептатест • Количество баллов по шкале McIsaak ≥ 3 • Выделение БГСА (<i>S.pyogenes</i>) • Клинические признаки осложнённого течения — паратонзиллярный абсцесс
Острый риносинусит	Вирусы; Бактерии (10—30%): <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Гнойная ринорея • Выраженная интоксикация и лихорадка • Клинические признаки осложнённого течения — мастоидит, интраорбитальные осложнения, менингит • Новый эпизод лихорадки и симптомов в течение 10 дней
Острый средний отит (ОСО)	Вирусы; Бактерии (20—50%): <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>S.pyogenes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ОСО с отореей в любом возрасте • Билатеральный ОСО у ребенка < 2 лет • Односторонний ОСО у ребенка < 6 мес • Любое подозрение на вовлечение ЦНС
Острый бронхит у взрослых	Вирусы; Бактерии (5—15%): <i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст >65 лет + коморбидность • Бронхообструкция, требующая применения бронхолитиков • ЧСС >100 в мин и/или SaO₂<88% и/или ЧД>30 в мин • Длительность лихорадки > 5 дней

ми, на которые антибиотики не действуют; более того, профилактическое назначение антибиотиков при ОРВИ и гриппе также не оправдано с позиций доказательной медицины, так как в этих случаях антибиотики не способны предотвратить развитие бактериальных осложнений, таких как пневмония или острый средней отит [30—32]. По данным различных фармакоэпидемиологических исследований, в 20—50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков признано не оправданным [30, 33—34].

Переоценка практическими врачами эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей и бронхите объясняется высокой частотой спонтанного выздоровления пациентов при этих инфекциях и ошибочным мнением врачей, что антибиотики предотвращают развитие бактериальной суперинфекции при вирусных заболеваниях [30—31, 34].

Степень необоснованного назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях различна. Назначение антибиотиков при простуде или ОРВИ, остром ларингите, трахеите, бронхите у детей, рините, ринофарингите почти всегда не оправдано, так как в большинстве случаев (>90%) это — вирусные инфекции. В тоже время назначение антибиотиков при остром синусите, остром среднем отите, тонзиллите и остром бронхите у взрослых в ряде случаев оправдано, однако должно быть серьёзно обосновано. Показания для назначения антибиотика при острых респираторных инфекциях приведены в табл. 2. Сходных позиций придерживаются эксперты педиатрического респираторного общества, клинические рекомендации которого недавно опубликованы [35].

Кроме перечисленных выше признаков к наиболее общим критериям бактериальной инфек-

ции при внебольничных инфекциях можно отнести тяжёлое состояние пациента, выраженность интоксикации, сильную головную боль, у детей также отказ от еды и питья, рвота, снижение активности и адинамию. Также антибактериальная терапия при острых респираторных инфекциях обоснована у пациентов с нейтропенией и ятрогенной иммуносупрессией (цитостатики).

В то же время наличие таких симптомов, как катаральные явления, насморк, сухой кашель, конъюнктивит, миалгии и артралгии скорее свидетельствуют в пользу вирусной этиологии заболевания. При отсутствии критериев для назначения системного антибиотика при острой инфекции дыхательных путей можно применять препараты, содержащие местные антимикробные средства — антисептик (например, бензидамин) или даже антибиотик (тиамфеникол). Местное применение антисептиков/антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей не сопровождается риском развития органотоксичности и в меньшей степени, по сравнению с системными антибиотиками, приводит к сопутствующему ущербу.

В марте 2017 г. ВОЗ опубликовала 20-й пересмотр перечня жизненно-необходимых лекарственных препаратов [13], дополнив этот список рекомендациями по выбору антибиотиков при наиболее актуальных внебольничных инфекциях [14]. Эксперты подчеркивают, что это — самый значительный и принципиальный пересмотр раздела по антибиотикам, сделанный ВОЗ за последние 40 лет.

Два стратегических обсуждаемых нами документа по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике опубликованы практически одновременно — Евразийские рекомендации [12] в январе 2017 года, а документ ВОЗ — через 3 месяца [13—14], но разрабатывались раз-

Таблица 3. Основные положения и выводы, которые были сделаны экспертами в разделе респираторных инфекций в двух опубликованных документах [12–14]

Положения	Евразийские рекомендации [12], декабрь 2016 г.	Рекомендации ВОЗ (WHO Model List of Essential Medicines) [13–14], март 2017 г.
1. Приоритетность назначения антибиотиков	В рекомендациях по антибактериальной терапии рекомендовано выделять средства 1-й, 2-й и 3-й линии терапии	Антибиотики по приоритету назначения разделены на 3 группы — Access, Watch, Reserve
2. Антибиотик первой линии терапии	Амоксициллин — антибиотик 1-й линии терапии при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей	Амоксициллин — антибиотик группы Access и основной препарат для лечения всех острых респираторных инфекций
3. Макролиды	Макролиды — антибиотики 2-й или 3-й линии терапии при острых респираторных инфекциях, рекомендованы при невозможности применения бета-лактамовых антибиотиков по причине анафилаксии. Азитромицин исключен из рекомендаций по лечению респираторных инфекций у взрослых из-за экологической небезопасности	Макролиды относятся к антибиотикам 2-й группы Watch при респираторных инфекциях. Азитромицин не рекомендован при респираторных инфекциях
4. Фторхинолоны	Фторхинолоны — антибиотики резерва и не рекомендованы для лечения острых неосложнённых инфекций в амбулаторной практике	Фторхинолоны относятся к антибиотикам 2-й группы Watch и не рекомендуются в амбулаторной практике для лечения острых нетяжёлых респираторных инфекций
5. Лекарственная форма антибиотика	Антибиотик должен быть высокого качества и в оптимальной лекарственной форме	Антибиотик должен быть надлежащего качества и в оптимальной лекарственной форме

ными экспертами независимо друг от друга. Это совпадение по времени свидетельствует об актуальности и насущности проблемы, требующей безотлагательного решения. С другой стороны, практически полное совпадение основных положений и рекомендаций в этих двух независимых документах свидетельствует о правильности предложенных решений (табл. 3).

В Евразийских рекомендациях по приоритету и этапности назначения эксперты рекомендуют выделять препараты 1-й, 2-й и 3-й линии терапии:

- 1-я линия: препарат, обеспечивающий высокую клиническую эффективность у большинства пациентов при минимальном влиянии на рост резистентности основных респираторных возбудителей при массовом применении в популяции и максимально безопасный для пациента; при большинстве респираторных инфекций антибиотиком 1-й линии является амоксициллин, при некоторых инфекциях (например, ХОБЛ) также амоксициллин/клавуланат.
- 2-я линия: препарат активен против основных возбудителей, применяется при высокой вероятности резистентности ключевых возбудителей, при затяжных, рецидивирующих инфекциях, сложных клинических ситуациях; к препаратам 2-й линии терапии острых инфекций дыхательных путей отнесены амоксициллин/клавуланат и пероральные цефалоспорины II—III поколений — цефиксим, цефдиторен и цефуроксим аксетил
- 3-я линия: анафилаксия на бета-лактамы, отсутствие эффекта от предыдущей терапии, невозможность назначения антибиотиков 1-й или 2-й линии; к препаратам 3-й линии отнесены 14- и 16-членные макролидные антибиотики — кларитромицин и джозамицин с указа-

нием на предпочтительный выбор джозамицина при респираторных инфекциях из-за более низкого уровня резистентности *S.pneumoniae* и *S.pyogenes*, а также респираторные фторхинолоны — левофлоксацин и моксифлоксацин.

В документе ВОЗ жизненно-необходимые антибиотики по приоритету назначения разделены на 3 группы (табл. 4), выделены антибактериальные препараты для амбулаторной практики. Эксперты ВОЗ подчёркивают, что антибиотики группы WATCH имеют более высокий потенциал развития устойчивости по сравнению с антибиотиками группы ACCESS.

Таким образом, для лечения острых респираторных инфекций в амбулаторной практике с позиций эффективности, а также фармакологической и экологической безопасности в Евразийских рекомендациях рекомендовано к применению 8 антибиотиков с различной приоритетностью назначения:

Амоксициллин — антибиотик первой линии терапии при всех острых бактериальных инфекциях дыхательных путей лёгкого и среднетяжёлого течения, рекомендованная доза составляет 1,5–2 г в сутки у взрослых и 50–60 мг/кг в сутки у детей; у пациентов с риском резистентных пневмококков (применение антибиотиков в предшествующие 3 мес., наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, дети и взрослые, проживающие в домах длительного ухода) рекомендовано увеличить дозу до 3 г в сутки у взрослых и 80–90 мг/кг у детей.

Амоксициллин/клавуланат — антибиотик 1-й линии терапии у пациентов старше 65 лет, с коморбидностью (сахарный диабет, цирроз печени, инфекция ВИЧ, хроническая алкогольная интоксикация, ХПН), во время эпидемии гриппа.

Таблица 4. Приоритетность назначения антибиотиков в перечне жизненно-важных препаратов ВОЗ [13–14]

Группа по приоритетности назначения	Основные антибиотики*	Антибиотики только по особым, ограниченным показаниям*
Группа 1 — ACCESS	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Ампициллин Бензатинпенициллин Бензилпенициллин Феноксиметилпенициллин Цефалексин Цефазолин Клоксациллин Клиндамицин Доксициклин Амикацин Гентамицин Нитрофурантоин Хлорамфеникол Метронидазол Ко-тримоксазол	Цефиксим ¹ Цефотаксим ² Цефтриаксон ³ Пиперациллин/тазобактам ⁴ Меропенем Азитромицин ⁵ Кларитромицин ⁶ Ципрофлоксацин ⁷ Ванкомицин в/в Ванкомицин внутрь
Группа 2 — WATCH	Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин) Цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) Пиперациллин/тазобактам Карбапенемы (меропенем, имипенем)	
Группа 3 — RESERVE	Азтреонам Цефепим Цефтаролин Полимиксин В, колистин Фосфомицин (в/в) Линезолид Тигециклин Даптомицин	

Примечание. * Выделены антибиотики для применения в амбулаторной практике; ¹ — бактериальная диарея/дизентерия и гонорея; ² — тяжёлая внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, среднетяжёлая осложнённая интраабдоминальная инфекция, острый менингит; ³ — тяжёлая внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, среднетяжёлая осложнённая интраабдоминальная инфекция, острый менингит; ⁴ — нозокомиальная пневмония, осложнённая интраабдоминальная инфекция, фебрильная нейтропения; ⁵ — инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, трахома; ⁶ — эрадикация *H. pylori*; ⁷ — бактериальная диарея/дизентерия, фебрильная нейтропения низкого риска, пиелонефрит, бактериальный простатит.

При назначении амоксициллина/клавуланата необходимо помнить о рисках, которые несёт его применение:

- Высокая анаэробная активность этого антибиотика нередко влечёт за собой развитие антибиотик-ассоциированной диареи, которая в некоторых случаях может переходить в *Clostridioides difficile*-ассоциированную диарею и псевдомембранозный колит с риском для жизни.
- Клавулановая кислота обладает холестатическим типом гепатотоксичности. Также она оказывает мотиллиноподобное действие на тонкий кишечник, что может приводить к диспептическим расстройствам, в т. ч. тошноте и рвоте.
- Назначение антибиотика с избыточно широким спектром действия приводит к селекции резистентных штаммов возбудителей и росту антибиотикорезистентности.

Пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефдиторен) — антибиотики первой линии у пациентов с ХОБЛ и коморбидностью, при инфекции, вызванной *H. influenzae*, антибиотика 2-й линии при неэффективности стартовой терапии.

Макролиды (джозамицин, кларитромицин) и доксициклин — антибиотики 2-й или 3-й линии терапии; назначение обосновано при аллергии к бета-лактамам (анафилаксии) или при обоснованном предположении об атипичной этиологии пневмонии (микоплазма, хламидофила); эксперты подчеркивают предпочтительный выбор джозамицина из-за меньшей частоты устойчивых штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* и лучшего профиля безопасности.

Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) — антибиотики резерва из-за токсичности и экологической небезопасности; назначение обосновано при невозможности назначения или

Таблица 5. Рекомендации по выбору antimикробных препаратов в амбулаторной практике при инфекциях нижних дыхательных путей лёгкого и среднетяжёлого течения

Заболевания	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии
Внебольничная пневмония		
Евразийские рекомендации	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат Джозамицин Кларитромицин Левифлоксацин ¹ Моксифлоксацин ¹
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин Феноксиметилпенициллин	Амоксициллин/клавуланат Доксициклин
Острый бронхит		
Евразийские рекомендации	Амоксициллин ²	Цефиксим Доксициклин
Рекомендации ВОЗ	Рекомендации отсутствуют по этому показанию	
Обострение хронического бронхита/ХОБЛ		
Евразийские рекомендации	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Цефиксим	Левифлоксацин ³ Моксифлоксацин ³ Ципрофлоксацин ³
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат	Цефалексин Доксициклин

Примечание. ¹ – при риске резистентности у пациентов с коморбидной патологией; ² – показания для антибактериальной терапии приведены в табл. 2; ³ – у пациентов с коморбидностью и риском инфицирования *P.aeruginosa* (бронхоэктазы).

Таблица 6. Рекомендации по выбору antimикробных препаратов в амбулаторной практике при инфекциях верхних дыхательных путей неосложнённого течения

Заболевания	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии
Острый риносинусит			
Евразийские рекомендации	Амоксициллин ¹ Амоксициллин/клавуланат ²	Цефиксим Цефдиторен	Джозамицин Кларитромицин Левифлоксацин ³ Моксифлоксацин ³
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат	Нет	Левифлоксацин Моксифлоксацин
Острый средний отит			
Евразийские рекомендации	Амоксициллин ¹ Амоксициллин/клавуланат ²	Цефиксим Цефтибутен	Джозамицин Кларитромицин
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат	Нет
Острый А-стрептококковый тонзиллит/фарингит			
Евразийские рекомендации	Амоксициллин Феноксиметилпенициллин	Бензатинпенициллин Цефуросима аксетил Цефиксим Цефтибутен Цефдиторен	Джозамицин Кларитромицин Клиндамицин
Рекомендации ВОЗ	Феноксиметилпенициллин Амоксициллин	Кларитромицин Цефалексин	Нет
Рецидивирующий А-стрептококковый тонзиллит			
Евразийские рекомендации	Амоксициллин/клавуланат	Цефиксим Цефтибутен Цефдиторен Клиндамицин	Бензатинпенициллин
Рекомендации ВОЗ	Рекомендации отсутствуют по этому показанию		

Примечание. ¹ – назначение врача общей практики, терапевта; ² – назначение врача оториноларинголога; ³ – при тяжёлом, затяжном или осложнённом течении.

неэффективности антибиотиков 1-й и 2-й линии терапии.

Лекарственная форма антибиотика имеет определяющее значение в конечном результате антибактериальной терапии, что подчёркивается экспертами ВОЗ и Евразийских рекомендаций. Назначение антибиотика в форме диспергируемых таблеток повышает вероятность эрадикации возбудителя за счёт более высокой биодоступности и соответственно достижения более высоких и

стабильных концентраций препарата в крови, а, с другой стороны, снижает риск возникновения диареи (за счёт более полного всасывания), и, вероятно, изменений кишечного микробиома. Всё это делает лечение антибиотиком более комфортным для пациента, что способствует повышению его приверженности лечению, то есть комплаентности. При применении амоксициллина в форме диспергируемых таблеток достигается биодоступность 93% (против 70% у обычных таблеток),

Таблица 7. Рекомендации по выбору антимикробных препаратов в амбулаторной практике при инфекциях мочевыводящих путей, ИППП и инфекциях кожи и мягких тканей

Заболевания	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии
Острый цистит		
Евразийские рекомендации ¹		Цефиксим Цефтибутен Фуразидин калий Нитрофурантоин Фосфомицина трометамол
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Ко-тримоксазол Нитрофурантоин	Нет
Пиелонефрит		
Евразийские рекомендации	Цефиксим Левофлоксацин	Амоксициллин/клавуланат
Рекомендации ВОЗ	Ципрофлоксацин Цефотаксим	Цефтриаксон
Острый пиелонефрит у беременных		
Евразийские рекомендации	Цефиксим Цефтибутен Цефотаксим Цефтриаксон	Эртапенем Меропенем Пиперациллин/тазобактам Амоксициллин/клавуланат ²
Рекомендации ВОЗ	Рекомендации отсутствуют по этому показанию	
Неосложнённые инфекции кожи и мягких тканей — пиодермия, рожа, раны		
Евразийские рекомендации	Цефалексин Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин ³	Клиндамицин Линкомицин Джозамицин ⁴ Кларитромицин Азитромицин
Рекомендации ВОЗ	Амоксициллин/клавуланат Клоксациллин	Цефалексин

Примечание. ¹ — эксперты указывают на сопоставимую клиническую эффективность всех перечисленных антибиотиков; в этой связи принято решение не распределять антибиотики на 1- и 2-ю линии терапии; ² — только при известной чувствительности возбудителя; ³ — только при неосложнённой роже; ⁴ — возможность терапии беременных женщин.

что практически соответствует парентеральному введению антибиотика.

Осознавая необходимость повышения комплаентности пациентов, целесообразно при выборе антибиотика учитывать рекомендации ВОЗ и UNICEF о применении высокотехнологичных лекарственных форм антибиотиков, таких как диспергируемые таблетки [27—29, 36], особенно Солютаб, обеспечивающих не только комплаентность, но и лучшую фармакокинетику антимикробного препарата [24—25, 37]. За счёт возможности растворения диспергируемой таблетки Солютаб в небольшом объёме воды без изменения биодоступности такие лекарственные формы антибиотика могут безопасно назначаться детям первых лет жизни и пожилым пациентам с сердечной недостаточностью. При применении диспергируемых таблеток Солютаб также исключе-

ны ошибки в дозировании, что возможно при использовании детских лекарственных форм антибиотика в виде суспензии; для последних также возможны проблемы со стабильностью разведённого антибиотика.

III. Рекомендации по выбору антибиотика для лечения острых инфекций в амбулаторной практике

На основании анализа двух стратегических документов (Евразийские рекомендации и ВОЗ) можно привести взвешенные и разумные рекомендации по выбору антибиотика в амбулаторной практике для лечения инфекций нижних дыхательных путей (табл. 5), острых инфекций верхних дыхательных путей (табл. 6) и инфекций других локализаций (табл. 7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart W.H. New challenges in public health in The United States of America. Bol Oficina Sanit Panam 1967; 62 (1): 53—56.
2. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. (Assesed at http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1).
3. http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf.
4. Roberts R.R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and social costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis 2009; 49: 1175—1184.

5. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространённость и клиническое значение нозокомальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотер. — 2016. — Т. 61. — № 5-6. — С. 32—42. / Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelonov S.V. i chleny issledovatel'skoy gruppy ERGINI. Rasprostranennost i klinicheskoe znachenie nozokomialnykh infektsiy v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i khimioter 2016; 61: 5—6: 32—42. [in Russian]
6. ECDC/EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react, September 2009 (доступно по ссылке: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Tim_e_to_React.pdf).

7. Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. Webcast of Q-A Session on global report on surveillance, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1).
8. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень №194. WHO Media Centre, 2013. (доступно на сайте: www.who.int). / Ustoychivost k protivomikrobnym preparatam. Informatsionnyy byulleten №194. WHO Media Centre, 2013. (dostupno na sayte: www.who.int). [in Russian]
9. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 года, № 2045-р. / Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnou rezistentnosti v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda. Rasporyazhenie Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii ot 25 sentyabrya 2017 goda, № 2045-r. [in Russian]
10. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности: фокус на мероприятия в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Резолюция. Вестник практического врача. — 2014. — №3. — С. 8—13. / Yakovlev S.V., Sidorenko S.V., Rafalskiy V.V. Antibiotikorezistentnost kak ugroza natsionalnoy bezopasnosti: fokus na meropriyatiya v ambulatorno-poliklinicheskom zvene zdravookhraneniya. Rezolyutsiya. Vestnik prakticheskogo vracha 2014; 3: 8—13. [in Russian]
11. Карта антимикробной резистентности России (доступно: map_antibiotic.ru). / Karta antimikrobnou rezistentnosti Rossii (dostupno: map_antibiotic.ru). [in Russian]
12. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.:Издательство «Пре100 Принт», 2016 — 144 с. (доступно на сайте: www.antimicrob.net). / Strategiya i taktika ratsionalnogo primeneniya antimikrobnoukh sredstv v ambulatornoy praktike: Evraziyskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Yakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafalskogo, T.V.Spichak. M.:Izdatelstvo «Pre100 Print», 2016 — 144 s. (dostupno na sayte: www.antimicrob.net). [in Russian]
13. WHO Model List of Essential Medicines, 20th List. (March 2017). Доступно на сайте ВОЗ: www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en
14. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Доступно на сайте ВОЗ: (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157-eng.pdf;jsessionid=B30EB53483079A0031CFAC1708FE542E?sequence=1>). Executive summary: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2017_ExecutiveSummary.pdf?ua=1
15. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Издательство «пре100 Принт», 2014 г. — 121 с. / Strategiya i taktika ratsionalnogo primeneniya antimikrobnoukh sredstv v ambulatornoy praktike: Rossiyskie prakticheskie rekomendatsii / pod red. S.V.Yakovleva, S.V.Sidorenko, V.V.Rafalskogo, T.V.Spichak. M.: Izdatelstvo «pre100 Print», 2014 g. — 121 s. [in Russian]
16. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl. 3): 12—15.
17. Golikova M., Strukova E., Alieva K., Portnoy Y., Dovzhenko S., Kobrin M., Zinner S., Firsov A. Comparative resistance studies using *in vitro* dynamic models: amoxicillin versus azithromycin against *Streptococcus pneumoniae*. ECCMID 2017, Poster P0251 (www.eccmid.org).
18. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? J Chemother 1999 Feb;11 Suppl 1: 35—43.
19. Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K., Powis J.E., McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. Clin Infect Dis 2005 May 1; 40 (9): 1288—1297.
20. Ray W.A., Murray K.T., Hall K. et al. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med 2012; 366 (20): 1881—1890.
21. FDA approves safety labeling changes for fluoroquinolones <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm500325.htm>
22. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm513183.htm>
23. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. 5 October 2018. EMA/668915/2018.
24. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S.C., Bertola M.A., Rayer D. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. Intern J Clin Pharmacol Ther 2001; 39 (2): 75—82.
25. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К. Рациональная терапия острого тонзиллита: все ли препараты амоксициллина одинаковы? Consilium Medicum. — 2010. — № 4 (12). — С. 5—10. / Belousov Yu.B., Danilov A.N., Zyryanov S.K. Ratsionalnaya terapiya ostrogo tonzillita: vse li preparaty amoksitsillina odinakovy? Consilium Medicum 2010; 4 (12): 5—10. [in Russian]
26. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. — 2014. — № 6. — С. 4—5. / Yakovlev S.V., Dovgan E.V. Aspekty effektivnosti antibiotikov. Spravochnik poliklinicheskogo vracha 2014; 6: 4—5. [in Russian]
27. Pocket book of hospital care for children, Geneva, WHO, 2005.
28. ВОЗ. Центр СМИ. Пневмония. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> / VOZ. Tsentr SMI. Pnevmoniya. Informatsionnyy byulleten. Noyabr 2016 g. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> [in Russian]
29. UNICEF. www.unicef.org/supply/files/Dispersible_tablets.pdf. UNICEF 2013. www.unicef.org/supply/index_69800.html.
30. Ball P., Baquero F., Cars O. et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. J Antimicrob Chemother 2002; 49 (1): 31—40.
31. Snow V., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. Ann Intern Med 2001; 134 (6): 487—489.
32. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. Ann Intern Med 2001; 134 (6): 498—505.
33. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic policies. Clin Microbiol Infect Dis 2001; 7 (Suppl 6): 5—8.
34. Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. Ann Intern Med 2001; 134 (6): 479—486.
35. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство / Под ред. Н. А. Гепле и др. М.: МедКом-Про, 2018. — 200 с. / Ostrye infektsii dykhatelnykh putey u detey. Diagnostika, lechenie, profilaktika: klinicheskoe rukovodstvo / Pod red N. A. Geppe i dr. M.: MedKom-Pro, 2018; 200. [in Russian]
36. 18th WHO Model List of Essential Medicines and the 4th Model List of Essential Medicines for Children. April 2013, Final Amendments — October 2013. WHO, 2013.
37. Зверков Ю.Б., Лелищентев А.А., Липатова И.С. и др. Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм амоксициллина. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2009. — № 11. — С. 211—217. / Zverkov Yu.B., Lelishentsev A.A., Lipatova I.S. i dr. Sravnitelnoe farmakokineticheskoe issledovanie lekarstvennykh form amoksitsillina. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya 2009; 11: 211—217/ [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва