

АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ: КАКУЮ ДОЗУ ВЫБРАТЬ?

Н.А. Геппе, И.А. Дронов

ГОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития РФ, Москва

Амоксициллин/клавуланат широко используется в клинической практике уже 30 лет. Препарат обладает высокой стабильной активностью в отношении основных бактериальных возбудителей инфекций респираторной системы и ЛОР-органов у детей: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. В связи с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллинам в ряде стран мира рекомендовано использовать высокие дозы амоксициллина (80–90 мг/кг/сут). В России в настоящее время возможно использовать амоксициллин/клавуланат как в дозе 40–45 мг/кг/сут, так и в дозе 90 мг/кг/сут (в расчете на амоксициллин). Применение амоксициллина/клавуланата с высоким содержанием амоксициллина целесообразно у пациентов группы риска инфекции, вызванной пенициллин-резистентным пневмококком.

Ключевые слова: дети, инфекции дыхательных путей, острый средний отит, риносинусит, внебольничная пневмония, резистентность, амоксициллин/клавуланат

Amoxicillin/clavulanate is widely used in clinical practice for 30 years. This drug has highly stable activity against the major bacterial pathogens of the respiratory system and ENT-organs in children: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis. Due to the high level of resistance of pneumococcus to penicillin, the use of high-dose amoxicillin (80–90 mg/kg/day) is recommended in a number of countries. Currently, amoxicillin/clavulanate at a doses 40–45 mg/kg/day also 90 mg/kg/day (per amoxicillin) is possible to use in Russia. Administration of amoxicillin/clavulanate with a high content of amoxicillin is reasonable only in patients with risk of infection by penicillin-resistant pneumococcus.

Key words: children, respiratory tract infections, acute otitis media, rhinosinusitis, community-acquired pneumonia, drug resistance, amoxicillin/clavulanate

В этом году исполняется 30 лет с момента использования в клинической практике амоксициллина/клавуланата (Аугментина) — первого ингибиторзащищенного β-лактаманного антибиотика. В настоящее время в библиотеке Medline представлены сотни публикаций по данному препарату, в т. ч. результаты более 220 рандомизированных клинических исследований. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что амоксициллин/клавуланат с успехом используется при очень многих бактериальных инфекциях, но самую большую долю составляют исследования, касающиеся применения препарата при инфекции респираторной системы и ЛОР-органов у детей.

Амоксициллин является полусинтетическим антибиотиком группы аминопенициллинов, обладает бактерицидным действием за счет угнетения синтеза бактериальной стенки. Он является производным ампициллина, но имеет существенно лучшую фармакокинетику: при пероральном использовании биодоступность препарата составляет более 75 % и не

зависит от приема пищи (у ампициллина биодоступность составляет 35–40 % и снижается в 2 раза при одновременном приеме пищи). В результате этого амоксициллин создает более высокие и стабильные концентрации в крови и многих органах. Важной особенностью амоксициллина является создание высокой концентрации препарата в бронхиальном секрете, в 2 раза превышающей таковую в крови [1–2].

Так же как и природные пенициллины, аминопенициллины обладают активностью в отношении стафилококков (но только пенициллинчувствительных), стрептококков (включая *Streptococcus pneumoniae*), энтерококков, грамположительных палочек (*Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*), *Neisseria* spp., многих анаэробных бактерий, спирохет, актиномицетов. Отличием аминопенициллинов от природных пенициллинов является расширенный спектр действия за счет активности в отношении ряда грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori* и неко-

торых представителей семейства *Enterobacteriaceae* [1–2].

Наиболее частым и важным механизмом резистентности бактерий к β-лактаманым антибиотикам является ферментативная инактивация β-лактамазами [3–4]. Аминопенициллины, как и природные пенициллины, подвержены гидролизу всеми известными β-лактамазами. Во всем мире отмечается неуклонный рост резистентности бактериальных возбудителей инфекции (как нозокомиальных, так и внебольничных) к антибактериальным препаратам. К настоящему времени аминопенициллины утратили свое значение в лечении многих инфекций, в этиологической структуре которых преобладают бактерии с высоким уровнем вторичной резистентности, прежде всего за счет продукции β-лактамаз. Так, на сегодняшний день аминопенициллины полностью утратили значение в лечении стафилококковых инфекций, т. к. подавляющее большинство (более 80 %) штаммов *Staphylococcus aureus* и других видов продуцируют β-лактамазы. Резистентность к ами-

нопенициллинам приобрело также большинство штаммов *Escherichia coli*. В последние годы отмечается увеличение доли β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* [1, 4].

Преодоление β-лактамазной активности бактерий возможно двумя путями: использования устойчивых к этим ферментам антибиотиков и применения комбинации антибиотиков с ингибиторами β-лактамаз. По своей структуре ингибиторы (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам и ряд экспериментальных препаратов) также являются β-лактамами соединениями и практически не обладают антимикробной активностью, но способны необратимо связываться с ферментами бактерий, тем самым защищая антибиотики от разрушения. При одновременном применении ингибиторы β-лактамаз существенно расширяют спектр активности пенициллинов и цефалоспоринов как в результате восстановления активности антибиотика в отношении штаммов многих бактерий с вторичной резистентностью (обусловленной приоб-

ретенной продукцией β-лактамаз), так и за счет появления активности в отношении некоторых бактерий с первичной резистентностью (обусловленной природной способностью этих бактерий к продукции β-лактамаз). Сочетание амоксициллина с клавуланатом, во-первых, восстанавливает активность антибиотика в отношении изначально чувствительных к аминопенициллинам бактерий: пенициллин-резистентных стафилококков (но не метициллин-резистентных), β-лактамазопродуцирующих штаммов грамотрицательных бактерий, в частности *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Во-вторых, добавление клавуланата придает амоксициллину активность в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов с природной резистентностью к аминопенициллинам [5–6].

Однако для проведения рациональной антибактериальной терапии при инфекциях респираторной системы и ЛОР-органов крайне важно учитывать чувствительность основного возбудителя – *S. pneumoniae*. Пневмококки

лишены способности продуцировать β-лактамазы; механизм их резистентности к β-лактамам обусловлен модификацией мишени для антибиотиков в бактериальной клетке – пенициллинсвязывающего белка, в результате чего повышается минимальная подавляющая концентрация (МПК) этих препаратов и снижается клиническая эффективность. При этом уровень резистентности пневмококков к разным антибиотикам различается: карбапенемы и цефалоспорины III–IV поколений для парентерального применения, как правило, сохраняют высокую активность в стандартных дозах. Амоксициллин также сохраняет активность против пенициллин-резистентных пневмококков, однако для надежного клинического эффекта целесообразно использовать высокие дозы препарата, которые создают концентрации, превышающие МПК для штаммов с промежуточным уровнем резистентности [4]. Ингибиторы β-лактамаз не обладают активностью в отношении *S. pneumoniae*, но в экспериментальных работах было показано,

Аугментин СР и Аугментин ЕС. Современные лекарственные формы – новые расширенные возможности в лечении бактериальной инфекции.



Надежное излечение
от бактериальной инфекции
без осложнений и рецидивов

Краткая инструкция по применению препарата Аугментин®

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА. Аугментин является комбинацией антибиотика амоксициллина и ингибитора β-лактамаз клавулановой кислоты. Таблетки, покрытые оболочкой, таблетки с модифицированным высвобождением, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Аугментин: Инфекции дыхательных путей, урогенитальной тракта, кожи и мягких тканей, инфекции в акушерстве и гинекологии, вызванные чувствительными к амоксициллин/клавуланату микроорганизмами. Аугментин СР: лечение инфекций дыхательных путей и профилактика местных инфекций после хирургических вмешательств в стоматологии у взрослых старше 16 лет. Аугментин ЕС: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, тонзиллофарингит, синусит, инфекции кожи и мягких тканей у детей старше 3 месяцев.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Аугментин: Взрослые и дети от 12 лет или с массой тела более 40 кг: по одной таблетке 875/125 мг внутрь два раза в сутки или по одной таблетке 500/125 мг 3 раза в сутки. Дети младше 12 лет: 45 мг/кг/сут в два приема для лекарственных форм с соотношением амоксициллин/клавуланат = 7:1 или 40 мг/кг/сут; в три приема для лекарственных форм с соотношением амоксициллин/клавуланат = 4:1. Аугментин СР: Взрослые (16 лет и старше): по 2 таблетки 1000/62,5 мг 2 раза в день Аугментин ЕС: Дети от 3 месяцев: 90 мг/кг/сут в два приема.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к β-лактамам антибиотикам в анамнезе. Аугментин СР – возраст младше 16 лет. Аугментин ЕС – возраст младше 3 месяцев. Аугментин, Аугментин СР и ЕС противопоказаны пациентам, у которых они ранее вызывали желтуху или нарушение функции печени.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Побочные эффекты бывают преимущественно легкими и транзиторными. Со стороны желудочно-кишечного тракта возможны диарея, тошнота, рвота. Иногда наблюдается умеренное бессимптомное повышение уровня АЛТ и/или АСТ, очень редко гепатит или холестатическая желтуха. Выраженность побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта можно снизить, принимая Аугментин в начале еды. Также возможны кандидоз кожи и слизистых оболочек, иногда кожная сыпь, крапивница, головокружение, головная боль. Очень редко – ангионевротический отек и анафилаксия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед назначением Аугментина необходимо тщательно собирать анамнез для выявления случаев гиперчувствительности к пенициллинам, цефалоспорином и другим аллопатриям. Аугментин не следует назначать при подозрении на инфекционный мононуклеоз. На фоне приема Аугментина отмечается увеличение протромбинового времени, следовательно при необходимости его одновременного применения с оральными антикоагулянтами требуется тщательный контроль показателей свертывания крови. Суспензии содержат аспартам, поэтому их следует с осторожностью использовать при фенилкетонурии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ. Назначение препарата при беременности и лактации, как и всех других медикаментов, требует взвешенной оценки предполагаемой пользы для матери и потенциальной опасности для плода. С осторожностью у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Таблетки и порошок для приготовления суспензии следует хранить в сухом месте, недоступном для детей, при температуре не выше 25°C. Приготовленную суспензию хранить при температуре 2 – 8°C и использовать в течение 7 дней.

Регистрационные номера: П №015030/02-2003, П №011997/01, П №015030/02-2003, ЛСР-001522/08, П №015030/01-2003, П №015030/04, ЛСР-003616/10

Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению.



За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксОСмитКляйн»: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 9
Тел.: (495) 777-8900, факс: (495) 777-8901

Дата выхода рекламного материала - январь 2011

Реклама

что активность амоксициллина против пневмококков несколько повышается при комбинации с клавулановой кислотой [7].

В мире отмечается неуклонная тенденция роста резистентности бактерий к антимикробным препаратам, в частности пневмококка к пенициллину. Это диктует необходимость создания новых антибиотиков, а также пересмотра принципов использования существующих антибактериальных препаратов. Низкая токсичность пенициллинов, в частности амоксициллина, обуславливающая широкий терапевтический диапазон, определяет возможность для безопасного использования более высоких доз препарата. В то же время повышение дозы клавулановой кислоты чревато увеличением риска развития неблагоприятных эффектов. Первоначально соотношение амоксициллина и клавуланата в препарате Аугментин составляло 2 : 1 и 4 : 1 в таблетках, 4 : 1 в суспензии и 5 : 1 в форме для парентерального введения. В дальнейшем были разработаны формы амоксициллина/клавуланата с более высоким содержанием амоксициллина: вначале 7 : 1 и 8 : 1 – в таблетках и 7 : 1 – в суспензии, а затем 16 : 1 – в таблетках и 14 : 1 – в суспензии.

Формы амоксициллина/клавуланата с более высоким содержанием амоксициллина по сравнению со стандартными препаратами обладают рядом преимуществ:

- большая концентрация амоксициллина обеспечивает высокую активность в отношении пенициллин-резистентных пневмококков;
- возможность применять 2 раза в сутки вместо 3, что способствует лучшей приверженности лечению;
- меньшая вероятность побочных эффектов за счет снижения суточной дозы клавулановой кислоты в 1,5 раза при двукратном приеме [8–9].

В международном проекте, реализованном в десятках центров 26 стран (включая Россию) в 1998–2000 гг., была оценена чувствительность к 23 антибактериальным препаратам более 18 тыс. штаммов трех основных бактериальных возбудителей инфекций респираторной системы и ЛОР-

органов: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Установлено, что в целом 18,2 % штаммов *S. pneumoniae* резистентны к пенициллину (МПК \geq 2 мг/л). Самую высокую активность в отношении пневмококка среди β -лактамных антибиотиков проявлял амоксициллин/клавуланат с высоким содержанием амоксициллина (2000/125 мг, т. е. в соотношении 16 : 1) – к препарату были чувствительны 97,9 % штаммов. Несколько меньшей была активность в отношении пневмококка у амоксициллина/клавуланата в стандартной дозе – 95,5 %, амоксициллина и цефтриаксона – 95,1 %. Большую эффективность демонстрировали только респираторные фторхинолоны (98,5–98,9 %).

Таким образом, на основании результатов данного исследования можно ожидать, что в целом применение амоксициллина/клавуланата с высокой дозой амоксициллина будет обладать несколько большей эффективностью при пневмококковых инфекциях по сравнению с препаратами, содержащими стандартную дозу амоксициллина. В то же время в данном исследовании установлено, что в разных странах (в т. ч. одного региона) может наблюдаться принципиально разная чувствительность *S. pneumoniae*: например, в Чехии МПК90 амоксициллина/клавуланата (в стандартной дозе) составила 0,03 мг/л, а в Словакии – 2 мг/л. В отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis* амоксициллин/клавуланат (в стандартной дозе) вполне ожидаемо проявил очень высокую активность – 98,1–99,6 и 100 % соответственно, что было сопоставимо с цефалоспоридами III поколения и респираторными фторхинолонами [10].

В руководстве Американской Академии педиатрии по лечению острого среднего отита у детей на основании анализа результатов рандомизированных клинических и масштабных микробиологических исследований в качестве препарата выбора для антибактериальной терапии рекомендуется амоксициллин в дозе 80–90 мг/кг/сут [11]. В случаях тяжелого заболевания или когда есть вероятность того, что заболевание вызвано

β -лактамазопродуцирующими штаммами *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, рекомендуется применение амоксициллина/клавуланата в дозе 90/6,4 мг/кг/сут (соотношение 14 : 1), разделенной на два приема. В двух клинических исследованиях, включивших более 1000 детей, было показано, что использование данной схемы лечения в течение 10 дней обеспечивает высокий клинический эффект (выздоровление в 89,0–90,5 % случаев), а также очень высокий бактериологический эффект в отношении *S. pneumoniae* (эрадикация возбудителя в целом в 96–98 % случаев, в т. ч. пенициллин-резистентных штаммов в 91–92 % случаев) и *H. influenzae* (эрадикация возбудителя в 89,7–94,0 % случаев) [12–13].

В руководстве Американской Академии педиатрии по лечению синусита у детей в качестве препарата выбора для антибактериальной терапии при тяжелом течении рекомендуется амоксициллин/клавуланат в дозе 90/6,4 мг/кг/сут (соотношение – 14 : 1). При среднетяжелом и легком течении считается допустимым также использование амоксициллина как в высокой дозе (80–90 мг/кг/сут), так и в стандартной (45 мг/кг/сут) [14]. В рандомизированном клиническом исследовании была показана эффективность при остром бактериальном синусите у детей амоксициллина/клавуланата в дозе 90/6,4 мг/кг [15].

В рекомендациях ВОЗ в качестве препарата выбора для лечения нетяжелой пневмонии у детей, вызванной типичными возбудителями, рассматривается амоксициллин в дозе 50 мг/кг/сут. Но в случаях, когда имеется риск того, что пневмония вызвана β -лактамазопродуцирующими штаммами гемофильной палочки или пенициллин-резистентным штаммом пневмококка рекомендуется назначать амоксициллин/клавуланат с высоким содержанием амоксициллина (80–90 мг/кг/сут) [16].

Согласно российским руководствам, в педиатрической практике для лечения острого среднего отита, бактериального риносинусита и внебольничной пневмонии, вызванной типичными бактериями у детей старше 6

месяцев, препаратом выбора является амоксициллин в дозе 40–45 мг/кг/сут. Однако в регионах с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину (более 10 %), а также у детей с риском того, что заболевание вызвано резистентным штаммом пневмококка стоит вопрос об использовании дозы амоксициллина в два раза больше (80–90 мг/кг/сут). Эти группы риска общеизвестны: возраст до 2 лет, антибактериальная терапия за последние 3 месяца, посещение детских дошкольных учреждений и нахождение в детских образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием.

Однако у детей указанных групп риска одновременно имеется высокая опасность того, что инфекция будет вызвана β -лактамазопродуцирующим штаммом *H. influenzae* и, соответственно, амоксициллин вне зависимости от используемой дозы окажется не эффективным [4]. Для данной клинической ситуации наилучшим выбором в настоящее время является использование амоксициллина/клавуланата с высоким содержанием амоксициллина. Применение форм амоксициллина/клавуланата с обычным содержанием амоксициллина (соотношение – 2 : 1 и 4 : 1) невозможно, поскольку в случае назначения требуемой дозы амоксициллина (80–90 мг/кг) будет превышена максимальная суточная доза клавуланата – 15 мг/кг. Допустимым вариантом является одновременное назначение формы амоксициллина/клавуланата с соотношением 7 : 1 в дозе 40–45 мг/кг/сут (в расчете на амоксициллин) и дополнительно амоксициллина в дозе 40–45 мг/кг/сут. Однако в этом случае закономерно ожидать снижения приверженности терапии. Цефалоспорины II–III поколений для перорального применения также высокоэффективны в отношении *H. influenzae*, но малоэффективны в отношении пенициллин-резистентных пневмококков.

По данным российского исследования антимикробной резистентности ПЕГАС-III, проведенного в 2006–2009 гг. в нескольких десятках городов страны, уровень резистент-

ности *S. pneumoniae* (включая штаммы с умеренной резистентностью) к пенициллину составляет 11,2 % [17]. То есть формально превышен уровень резистентности, после которого рекомендуется использовать высокие дозы амоксициллина для эмпирической терапии инфекций, в этиологической структуре которых существенную роль играют пневмококки. Но в то же время, по данным того же исследования, амоксициллин и амоксициллин/клавуланат сохраняют высокую активность в отношении *S. pneumoniae*, т. к. лишь 0,4 % штаммов проявляют умеренную резистентность. Нужно также учитывать, что огромная территория России фактически не позволяет выработать универсальные рекомендации по антимикробной терапии, основываясь на результатах, полученных в отдельных центрах. В частности, по данным многоцентрового исследования, резистентность к пенициллину, макролидам и некоторым другим препаратам штаммов пневмококка, выделенных у детей в детских садах, в азиатской части России достоверно выше, чем в европейской. В то же время у детей в детских домах наблюдается очень высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* ко многим антибиотикам; в частности, более 40 % штаммов не чувствительны к пенициллину [18].

Таким образом, на основании анализа имеющихся на сегодняшний день научных данных можно сформулировать следующие положения, касающиеся выбора дозы амоксициллина/клавуланата у детей при лечении инфекций респираторной системы и ЛОР-органов:

- В России в большинстве случаев сохраняется возможность использования амоксициллина/клавуланата в стандартной дозе – 40–45 мг/кг/сут (в расчете на амоксициллин).
- Для повышения приверженности лечению предпочтительнее назначать формы препарата, применяющиеся 2 раза в сутки (соотношение амоксициллина и клавуланата – 7 : 1).
- У детей возрастом до 2 лет, детей, посещающих детские дошкольные учреждения или находящихся в дет-

ских образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием, детей из домов ребенка или у пациентов, получавших антибиотики в последние 3 месяца, необходимо использовать амоксициллин/клавуланат в высокой дозе – 80–90 мг/кг/сут (в расчете на амоксициллин). В этих случаях недопустимо использовать формы препарата со стандартным содержанием амоксициллина (соотношением – 2 : 1 и 4 : 1), возможно применение форм с содержанием амоксициллина и клавуланата в соотношении 7 : 1, но наиболее целесообразно использовать формы с соотношением компонентов 14–16 : 1. Форма 14 : 1 в виде суспензии (Аугментин ЕС 600/42,9 мг) в настоящее время в России уже зарегистрирована и доступна к применению. Форма 16 : 1 (Аугментин СР 1000/62,5 мг) представлена в виде таблеток и может применяться только с 16 лет.

Заключение

Амоксициллин/клавуланат широко используется в клинической практике уже 30 лет. Препарат обладает высокой стабильной активностью в отношении основных бактериальных возбудителей инфекций респираторной системы и ЛОР-органов у детей: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. В связи с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллинам в ряде стран мира рекомендовано использовать высокие дозы амоксициллина (80–90 мг/кг/сут). Проведенные доказательные исследования показали высокую эффективность применения амоксициллина/клавуланата в дозе 90/6,4 мг/кг/сут при пневмококковых инфекциях у детей. Результаты исследования резистентности *S. pneumoniae* в России показывают, что в настоящее время возможно использовать амоксициллин/клавуланат в дозе 40–45 мг/кг/сут (в расчете на амоксициллин). Применение амоксициллина/клавуланата с высоким содержанием амоксициллина в дозе 90 мг/кг/сут целесообразно у пациентов группы риска инфекции, вызванной пенициллин-резистентным пневмококком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник по антимикробной терапии. Смоленск, 2006. 384 с.
2. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Пенициллины. Часть I. Природные и полусинтетические пенициллины // Клиническая антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2. № 1. С. 32–8.
3. Williams JD. beta-Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997;24(3):494–97.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск, 2007. 464 с.
5. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Пенициллины. Часть II. Ингибиторозащищенные и комбинированные пенициллины // Клиническая антимикробная химиотерапия. 2000. Т. 2. № 2. С. 67–70.
6. Drawz SM, Vonono RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(1):160–201.
7. Smith GM, Slocombe B, Abbott KH, et al. Activity of amoxicillin-clavulanate against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in an experimental respiratory infection model in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):813–17.
8. White AR, Kaye C, Poupard J, et al. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl. 1):3–20.
9. Проект ЭРА (экспертные рекомендации по антибиотикотерапии). Современные режимы дозирования пероральных аминопенициллинов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6. С. 224–31.
10. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, et al. Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(2):229–46.
11. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113(5):1451–65.
12. Dagan R, Hoberman A, Johnson C, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(9):829–37.
13. Hoberman A, Dagan R, Leibovitz E, et al. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):525–32.
14. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001;108(3):798–808.
15. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 2009;124(1):9–15.
16. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2009;9(3):185–96.
17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 106 с.
18. Козлов Р.С. Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций. Автореф. дис. докт. мед. наук. Смоленск, 2004. 46 с.

Информация об авторах:

Герпе Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой детских болезней, директор клиники детских болезней ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Тел. 8(499) 248-42-77, e-mail: gerpe@mma.ru;

Дронов Иван Анатольевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней, врач-клинический фармаколог Университетской детской клинической больницы ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Тел. 8(499) 248-64-79, e-mail: dronow@mma.ru