

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В статье рассматриваются вопросы выбора оптимальной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей (внебольничная пневмония, хроническая обструктивная и болезнь легких). Даны практические рекомендации, представлены алгоритмы и схемы выбора антибактериальных препаратов.

Ключевые слова:

антибиотики

внебольничная пневмония

хроническая обструктивная болезнь легких

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой практического здравоохранения, что связано с высокой заболеваемостью и смертностью, экономическим «бременем» данного заболевания. В этиологии ВП преимущественное значение имеет *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится до 30–50% случаев заболевания [1–3]. «Атипичные» микроорганизмы – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ответственны за развитие 10–20% случаев [4], как правило, нетяжелых форм ВП. Типичные возбудители ВП – *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* встречаются реже (3–10%), их значение повышается у больных с тяжелым течением заболевания. *Legionella pneumophila* обнаруживают у 10% больных с тяжелой ВП, госпитализированных в ОРИТ. Клиническое значение *K. pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* возрастает при наличии таких факторов риска, как алкоголизм, проживание в домах престарелых, наличие сопутствующих заболеваний, длительная терапия пероральными кортикостероидами и частые/повторные курсы антибактериальной терапии [1, 5–6].

Антибактериальная терапия ВП должна проводиться сразу после установления диагноза заболевания, задержка с началом антибиотикотерапии ведет к ухудшению прогноза заболевания. В подавляющем большинстве случаев антибиотик назначается эмпирически, что требует знания спектра наиболее вероятных возбудителей и данных о локальной распространенности резистентных штаммов микроорганизмов. При выборе конкретного антибиотика необходимо учитывать следующие факторы: антимикробную активность в отношении потенциальных возбудителей ВП; при ведении амбулаторного больного – высокую биодоступность с учетом возрастных особенностей пациента и оптимальный режим дозирования (кратность приема не должна превышать двух раз в сутки,

в противном случае возрастает риск невыполнения режима лечения); приемлемый профиль безопасности; минимальный уровень лекарственных взаимодействий.

Практические рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии нетяжелой ВП у амбулаторных больных ВП представлены в таблице 1. Среди пациентов с нетяжелой ВП (лечение в амбулаторных условиях) выделяют 2 группы, которые различаются между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии [1]. В первую группу включены пациенты без сопутствующих заболеваний и не принимающие в последние 3 мес. антибактериальные препараты, т. е. пациенты без факторов риска терапевтической неудачи. В качестве средств выбора в данной ситуации рекомендуются амоксициллин или макролидные антибиотики. Макролидам следует отдавать предпочтение при непереносимости β-лактамов антибиотиков или при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Во вторую группу включены пациенты, получавшие в последние 3 мес. антибактериальные препараты, и больные сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела, курение). Учитывая вероятность участия в этиологии заболевания микроорганизмов, обладающих некоторыми механизмами антибиотикорезистентности, рекомендовано начинать стартовую терапию с «защищенных» аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам). Кроме того, у пациентов данной катего-

Таблица 1. Эмпирическая антибактериальная терапия нетяжелой ВП у амбулаторных пациентов [1]

Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней	Амоксициллин внутрь по 0,5–1 г 3 р/сут или Азитромицин внутрь по 0,5 г каждые 24 ч или Кларитромицин внутрь 0,5 г каждые 12 ч
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней	Амоксициллин/клавуланат внутрь по 0,625 г 3 р/сут или 1–2 г 2 р/сут ± азитромицин или кларитромицин или Левофлоксацин внутрь 0,5 г 1 р/сут или Моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сут или Гемифлоксацин 0,320 г 1 р/сут

рии возможно проведение комбинированной терапии «защищенный» аминопенициллин + макролид в связи с возможной ко-инфекцией с участием «атипичных» микроорганизмов. Альтернативой является применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

У пациентов, госпитализированных в отделение общего профиля, рекомендуется проведение терапии β -лактама $\pm$ макролид (табл. 2). Рекомендации о возможности комбинированной стартовой терапии базируются на исследованиях, доказавших, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорга-

низмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания больных в стационаре. В случае неэффективности проводимой терапии при наличии факторов риска антибиотикорезистентных микроорганизмов (пожилой возраст, сопутствующая патология, иммуносупрессия и пр.) пациентам с факторами риска грамотрицательных энтеробактерий и пациентам, проживающим в домах престарелых, рекомендовано использование «респираторных» фторхинолонов в режиме ступенчатой терапии [7].

Больным с тяжелым течением заболевания рекомендуется проведение комбинированной терапии β -лактама в/в + макролид в/в либо парентеральные формы «респираторных» фторхинолонов в комбинации с цефалоспоридами III-IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон) [8].

Наибольшие трудности при лечении ВП возникают в случае присутствия антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, при тяжелом течении пневмонии (повышение роли *S. aureus* и семейства *Enterobacteriaceae*), а также у больных пожилого и старческого возраста [7]. Именно в вышеуказанных ситуациях наиболее часто отмечается неэффективность антибактериальной терапии, развитие осложнений заболевания, высокая летальность. Факторы риска лекарственноустойчивых/проблемных возбудителей внебольничной пневмонии представлены на рисунке. При наличии данных факторов применение «респираторных» фторхинолонов в стартовой терапии ВП является приоритетным (при наличии факторов риска *P. aeruginosa* препаратом выбора является левофлоксацин). Перспективы применения «респираторных» фторхинолонов у пациентов с факторами риска терапевтической неудачи основываются на целом ряде клинических исследований, показавших, что их использование сопровождается меньшей, по сравнению с другими режимами антибиотикотерапии, неэффективностью лечения [9–10].

ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения ввиду широкой распространенности с отчетливой тенденцией к увеличению числа больных и смертности. Важнейшим фактором, опреде-

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия у госпитализированных пациентов с ВП [8]

Нетяжелая внебольничная пневмония (лечение в отделении общего профиля)	
бензилпенициллин в/в, в/м 2 млн ЕД каждые 4 ч ампициллин в/в 2,0 г каждые 6 ч амоксциллин/клавуланат в/в 1,2 г каждые 6–8 ч амоксциллин/сульбактам в/м, в/в 1 г каждые 8 ч цефотаксим в/в, в/м 1,0–2,0 г каждые 6–8 ч цефтриаксон в/в, в/м 2,0 г каждые 24 ч Эртапенем в/в, в/м	$\pm$ азитромицин 0,5 г каждые 24 ч внутрь или кларитромицин 0,5 г каждые 12 ч
моксифлоксацин 0,4 г каждые 24 ч (в режиме ступенчатой терапии) левофлоксацин 0,5 г каждые 12–24 ч (в режиме ступенчатой терапии)	
Тяжелая ВП без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> и аспирации (лечение в ОРИТ)	
амоксциллин/клавуланат ² в/в 1,2 г каждые 6–8 ч цефтаролин ² в/в 0,6 г каждые 12 ч ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г каждые 6–8 ч цефтриаксон в/в 2,0 г каждые 12 ч цефотаксим в/в 2,0 г каждые 6–8 ч цефепим в/в 2,0 г каждые 8–12 ч эртапенем ³ в/в 1 г каждые 24 ч	+ азитромицин в/в 0,5 г каждые 24 ч или кларитромицин в/в 0,5 г в/в каждые 12 ч
моксифлоксацин в/в 0,4 г каждые 24 ч левофлоксацин в/в 0,5 г каждые 12–24 ч	+ цефтриаксон в/в 2,0 г каждые 12 ч или цефотаксим в/в 2,0 г каждые 6–8 ч
Тяжелая ВП с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> (лечение в ОРИТ)	
пиперациллин/тазобактам в/в 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч цефепим в/в 2,0 г каждые 8 ч меропенем в/в 1–2 г каждые 8 ч имипенем/циластатин в/в 0,5 г каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч	+ ципрофлоксацин 0,6 г в/в каждые 12 ч или левофлоксацин в/в + амикацин в/в 15–20 мг/кг/сут каждые 24 ч или гентамицин 4–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч + азитромицин или кларитромицин в/в + амикацин в/в 15–20 мг/кг/сут каждые 24 ч или гентамицин в/в 4–5 мг/кг/сут каждые 24 ч + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
Тяжелая ВП с подтвержденной/предполагаемой аспирацией (лечение в ОРИТ)	
амоксциллин/клавуланат, в/в 1,2 г каждые 6 ч или ампициллин/сульбактам в/в 1,5 г каждые 6 ч пиперациллин/тазобактам в/в 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч или эртапенем в/в 1 г каждые 24 ч меропенем в/в 1–2 г каждые 8 ч или имипенем/циластатин 1 г каждые 8 ч	
цефтриаксон в/в 2,0 г каждые 12 ч цефотаксим в/в 2,0 г каждые 6–8 ч	+ клиндамицин в/в 0,6 г каждые 8 ч или метронидазол в/в

¹ В регионах с высокой распространенностью полирезистентных пневмококков (ПРП) при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП (предшествующая антибиотикотерапия, развитие пневмонии на фоне вирусной инфекции) предпочтение следует отдавать цефтаролину.

² При развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности.

³ У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем.

Рисунок. Факторы риска лекарственноустойчивых/проблемных возбудителей внебольничной пневмонии [1–3, 11]**ФАКТОРЫ РИСКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВП****Факторы риска
антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*:**

- возраст < 2 лет или > 65 лет;
- терапия β-лактамами в течение последних 3 мес.;
- повторные курсы β-лактамами, макролидами или фторхинолонами;
- наличие тяжелых соматических заболеваний;
- хронический алкоголизм;
- иммунодефицитные заболевания/состояния (включая терапию системными глюкокортикоидами);
- контакт с детьми, посещающими детские сады.

**Факторы риска грамотрицательных
энтеробактерий:**

- обитатели домов престарелых;
- сопутствующие сердечно-сосудистые (например, застойная сердечная недостаточность) и бронхолегочные (например, ХОБЛ) заболевания;
- проводимая антибактериальная терапия.

**Факторы риска
P. aeruginosa:**

- «структурные» заболевания легких (например, бронхоэктазия);
- системная терапия глюкокортикоидами (преднизолон > 10 мг/сут);
- терапия антибиотиками широкого спектра действия свыше 7 дней в течение последнего месяца;
- истощение.

ляющим темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, а также качество жизни больных и величину экономических затрат, является частота обострений [12–13]. В подавляющем числе случаев (75–80%) обострение ХОБЛ имеет инфекционную природу. Основными возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [14–15]. Реже из образцов мокроты больных ХОБЛ выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* [16–17]. Удельный вес «атипичных» возбудителей *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в развитии обострений составляет порядка 5% [18]. Порядка 30% обострений ХОБЛ имеют вирусную природу [19]. Чаще всего выявляют риновирусы – 20–25%, реже вирусы гриппа – 3–10%.

Тяжесть обострения ХОБЛ коррелирует с типом инфекционного агента. У пациентов с легким обострением ХОБЛ обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ₁, частые обострения в течение года) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* [20–21]. В случае тяжелого обострения нередко обнаруживают *P. aeruginosa*. Факторами риска синегнойной инфекции являются: выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ < 35%); бронхоэктатическая болезнь; хроническое гнойное отделяемое; предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты; недавняя госпитализация (продолжительность ≥ 2 дней в течение прошлых 90 дней); частое применение антибиотиков (≥ 4 курсов в течение года).

Эмпирическая антибиотикотерапия инфекционного обострения ХОБЛ предусматривает выбор препаратов,

активных в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей с учетом распространенности механизмов приобретенной устойчивости к различным классам антибиотиков. С учетом вышеперечисленных требований в лечении инфекционного обострения ХОБЛ применяются β-лактамы, макролиды и «респираторные» фторхинолоны. Эволюция отношения к вышеперечисленным классам антибиотиков берет свое начало с метаанализа, выполненного Siempos I. и соавт., 2007 [21], в ходе которого проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования макролидов, «респираторных» фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата в терапии обострения ХОБЛ. В результате метаанализа все перечисленные антибиотики продемонстрировали срав-

Таблица 3. Этиология инфекционного обострения ХОБЛ в зависимости от тяжести течения заболевания и направления антибиотикотерапии [28]

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	амоксициллин, азитромицин, кларитромицин, цефиксим, цефдиторен
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP	амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны – (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP Энтеробактерии, грам -	левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин
ХОБЛ крайнетяжелого течения	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Энтеробактерии, грам - <i>P. aeruginosa</i> **	левофлоксацин 750 мг, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью

Примечание. PRSP – пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*.

* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год).

** Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год); ОФВ₁ < 30%; выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*; частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели); бронхоэктазы.

нимую клиническую эффективность, при этом было отмечено, что использование «респираторных» фторхинолонов характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов заболевания по сравнению с макролидами. Очевидно, что в настоящий момент времени наиболее важным критерием эффективности антибиотикотерапии при ХОБЛ является длительность периода между обострениями. С этой точки зрения, наибольшие перспективы связаны с применением именно «респираторных» фторхинолонов, что доказано в целом ряде клинических исследований [22–25]. Так, в исследовании GLOBE прием больными гемифлоксацина характеризовался достоверным снижением частоты развития последующих обострений по сравнению с кларитромицином [26]. В исследование MOSAIC включались пациенты в стабильном состоянии. В последующем – при развитии у них обострения (I тип по Antonisen) – создавались рандомизированные лечебные группы, получающие антибиотикотерапию по одному из четырех режимов: моксифлоксацин, амоксициллин, кларитромицин или цефуроксим. Наблюдение продолжалось в течение 9 мес. после обострения. Процент выздоровевших больных оказался сходным, однако время безрецидивного периода было более продолжительным в группе лиц, получавших моксифлоксацин [27]. В исследовании Canut et al. путем создания терапевтической модели результатов было доказано, что фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, цiproфлоксацин), а также амоксициллин/клавуланат и цефдиторен обеспечивают наиболее высокую эффективность в

лечении пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению с эритромицином, азитромицином, кларитромицином и цефаклором [22]. В работе A. Ruiz-Gonzalez и соавт. применение левофлоксацина сопровождалось наименьшей по сравнению с другими препаратами частотой госпитализаций за 6 мес. периода наблюдения (34 против 66%) [23]. Российскими учеными было показано, что применение левофлоксацина характеризовалось более быстрым купированием симптомов заболевания и увеличением сроков между обострениями по сравнению с кларитромицином и азитромицином [24, 25].

В настоящее время предлагается следующий подход [28] к ведению пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (табл. 3). Антибиотиками выбора у пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без факторов риска являются амоксициллин, «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефдиторен. У пациентов с тяжелой ХОБЛ, переносящих обострение ХОБЛ, больных с факторами риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ≥ 2 в год) рекомендуется применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) или ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат). Присутствие же факторов риска синегнойной инфекции ($\text{O}^{\text{FV}}_1 < 35\%$ от должных значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) определяет выбор в пользу левофлоксацина в дозе 750 мг/сут или цiproфлоксацина.



ЛИТЕРАТУРА

- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 82 с.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17 (6): 1-59.
- Mandell, Wunderink R, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect. Dis*, 2007, 44 (2): 27-72.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*, 2012, 67: 71-79.
- Paganin F, Lillenthal F, Bourdin A et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respir J*, 2004, 24: 779-85.
- Arancibia F, Bauer TT, Ewig S et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 1849-58.
- Синопальников А.И., Андреева И.В., Стещук О.У. Пневмонии в домах престарелых: современный взгляд на проблему. *Клин Микробиол и Антимикроб Химиотер.*, 2007, 1(9): 4-19.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., с соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*, 2014, 4: 13-48.
- Menendez R, Torres A, Zalacain R et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*, 2004, 59: 960-5.
- Arancibia F, Ewig S, Martinez JA et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 154-60.
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. «Респираторные» фторхинолоны в терапии инфекций дыхательных путей. *ПМЖ*, 2010, 18(30): 1883.
- Makris D, Moschandreass J, Damianaki A et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med*, 2007, 101: 1305-12.
- Niewoehner D. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations to FEV(1) – An Intricate Tango. *Respiration*, 2009, 77(2): 229-35.
- Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society*, 2004, 1: 109-4.
- Murphy T, Parameswaran G. Moraxella catarrhalis, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(1): 124-31.
- Murphy T, Brauer A, Eschberger K et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(8): 853-60.
- Синопальников А.И., Козлов Р.С., Романовских А.Г., Рачина С.А. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Российские Медицинские Вестн*, 2006, XI(1): 4-18.
- Diederer B, van der Valk P, Kluytmans J et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2007, 30: 240-4.
- De Serres G, Lampron N, La Forge J et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Virol*, 2009, 46(2): 129-33.
- Lode H, Allewelt M, Balk S et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*, 2007, 35: 143-9.
- Siempos I, Dimopoulos G, Korbila I, Manta K, Falagas M. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2007. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/print.php?sid=1538>.
- Canut A, Martin-Herrero JE, Labora A, Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60: 605-612.
- Ruiz-Gonzalez A, Gimenez A, Gomez-Arbonas X et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 2007, 12(1): 117-121.
- Dvoretskii L, Dubrovskaya N, Grudinina S et al. Levofloxacin and macrolides in chronic bronchitis exacerbation: comparative analysis of the treatment efficacy and nonrelapsing periods. *Antib and chemoter*, 2007, 52(7-8): 21-31.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ: в фокусе длительность «безрецидивного» периода. *Consilium medicum*, 2012, 3(14): 74-78.
- Wilson R, Schentag JK, Ball P, Mandell IA. Comparison of gemifloxacin and claritromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Therap*, 2002, 24: 639-52.
- Wilson R, Allegra L, Huchon G et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Chest*, 2004, 125: 953-64.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2014. Режим доступа: http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y, свободный.