

Преимущества быстрорастворимых форм антибиотиков в лечении инфекций нижних дыхательных путей

Н.Б. Лазарева , <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Е.В. Реброва, <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>, katrina1987@rambler.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Антибактериальные препараты являются основой патогенетической терапии большинства инфекционных заболеваний, в том числе инфекций нижних дыхательных путей, которые продолжают занимать ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней во всем мире. В то же время продолжающийся неуклонный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, проблема создания и разработки новых антибактериальных препаратов для назначения в амбулаторной практике определяют степень важности оптимизации режима дозирования данной группы препаратов. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, препаратами выбора для лечения инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторной практике остаются аминопенициллины и ингибиторозащищенные пенициллины. В литературном обзоре отечественных и зарубежных исследований подробно рассмотрены и систематизированы преимущества быстрорастворимых форм антибактериальных препаратов при проведении фармакотерапии инфекций нижних дыхательных путей. Высокая биодоступность быстрорастворимых лекарственных форм обеспечивает высокий уровень фармакодинамической и клинической эффективности, более благоприятный профиль безопасности, удобство применения у пациентов детского и пожилого возраста, а также у пациентов с нарушенной функцией глотания, имеет фармакоэкономические преимущества. Таким образом, использование диспергируемых форм антибактериальных препаратов в амбулаторной практике при лечении инфекций нижних дыхательных путей позволяет повысить эффективность фармакотерапии, улучшить переносимость и приверженность пациентов к лечению, что особенно важно при самостоятельном приеме лекарственных средств, оптимизировать затраты на лечение, что будет способствовать сдерживанию развития антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, инфекции нижних дыхательных путей, резистентность патогенов, защищенные бета-лактамы, амоксицилина клавуланат, быстрорастворимые формы

Для цитирования: Лазарева НБ, Реброва ЕВ. Преимущества быстрорастворимых форм антибиотиков в лечении инфекций нижних дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2023;17(20):149–155. <https://doi.org/10.21518/ms2023-296>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Advantages of instant forms of antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infections

Natalia B. Lazareva , <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Ekaterina V. Rebrova, <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>, katrina1987@rambler.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Antibacterial drugs are the basis of pathogenetic therapy of most infectious diseases, including lower respiratory tract infections, which continue to occupy a leading place in the structure of morbidity and mortality from infectious diseases worldwide. At the same time, the continuing steady growth of antibiotic resistance of microorganisms, the problem of creating and developing new antibacterial drugs for use in outpatient practice determines the degree of importance of optimizing the dosage regimen of this group of drugs. According to domestic and foreign clinical recommendations, the drugs of choice for the treatment of lower respiratory tract infections in outpatient practice are aminopenicillins and inhibitor-protected penicillins. In the literature review of domestic and foreign studies, the advantages of instant forms of antibacterial drugs in the pharmacotherapy of lower respiratory tract infections are considered in detail and systematized. These include higher bioavailability of the drug, which provides an appropriate level of pharmacodynamic and clinical efficacy, a more favorable safety profile, ease of use in children and elderly patients, as well as in patients with impaired swallowing function, pharmacoeconomical advantages. Thus, the use of dispersible forms of antibacterial drugs in outpatient practice in the treatment of lower respiratory tract infections makes it possible to increase the effectiveness of pharmacotherapy, improve patient tolerance and adherence to treatment, which is especially important when taking medications independently, reduce treatment costs, which in combination helps to curb the development of antibiotic resistance.

Keywords: community-acquired pneumonia, lower respiratory tract infections, pathogen resistance, protected beta-lactams, amoxicillin clavulanate, instant dosage forms

For citation: Lazareva NB, Rebrova EV. Advantages of instant forms of antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):149–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-296>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах. По оценочным данным, число случаев внебольничной пневмонии (ВП) в России превышает 1,5 млн в год, а распространенность среди взрослого населения России составляет 5–8 случаев на 1000 человек. Несмотря на умеренные показатели летальности при ВП в общей популяции (<5%), у отдельных категорий больных (пожилые, проживающие в домах престарелых), а также при тяжелом течении заболевания летальность достигает 15–40%. Экономические потери общества включают не только прямые затраты на лекарственные средства и госпитализацию, но и ущерб, обусловленный временной и постоянной нетрудоспособностью и снижением производительности труда [1].

ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Основным возбудителем внебольничной пневмонии во всех возрастных группах является *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится до 30–50% всех случаев заболевания. Реже встречаются пневмонии, вызванные атипичными возбудителями (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* и грамотрицательными энтеробактериями [2].

Российские и международные клинические рекомендации свидетельствуют о необходимости применения аминопенициллинов, в том числе защищенных ингибиторами бета-лактамаз, в качестве терапии первой линии при амбулаторном лечении ВП легкой и средней степеней тяжести¹ [3]. Амбулаторным пациентам с установленным диагнозом ВП рекомендуется назначение пероральных лекарственных форм антибактериальных препаратов (АБП) системного действия с высокой биодоступностью с целью уменьшения риска осложнений и сокращения затрат [4]. В качестве препарата выбора у лиц в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии рекомендовано применение амоксициллина. Пациентам пожилого возраста и/или имеющим тяжелые сопутствующие заболевания рекомендовано применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой (табл. 1). Это сочетание препаратов оказывает бактерицидное действие в отношении ряда основных возбудителей внебольничных пневмоний, в первую очередь *S. pneumoniae*, характеризуется низкой

токсичностью и высоким профилем безопасности, а также многолетним опытом эффективного применения. Амоксициллина клавуланат эффективен не только в отношении *S. pneumoniae*, но и против бета-лактамазопroduцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, ряда энтеробактерий (*K. pneumoniae* и др.), метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов [5]. При нетяжелой ВП рекомендован пероральный путь введения антибиотиков, поскольку их парентеральное применение при высокой стоимости и риске постинъекционных осложнений не улучшает исходы терапии [6].

КЛЮЧЕВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИБИОТИКОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Все бета-лактамы антибиотики, доступные в настоящее время, содержат в своей структуре систему бета-лактамного кольца и циклического амида. Пенициллины представлены базовой бициклической структурой и 6-аминопенициллановой кислотой (6-АПА). Последняя состоит из замкнутого дипептида, образованного конденсацией L-цистеина и D-валина с образованием 2 колец – б-лактамного и тиазолидинового [7]. Первоначально пенициллины получали ферментацией: они представляли собой смеси различных б-лактамов. Возможность получения 6-АПА позволила создавать сотни синтетических и полусинтетических пенициллинов. Первым синтетическим пенициллином был метициллин, который отличается от бензилпенициллина замещениями метоксигруппами в положениях 2' и 6' бензольного кольца [8]. На сегодняшний день наиболее широкое распространение получили соединения, которые могут необратимо связываться с бета-лактамазами и, таким образом, инактивировать их – это клавулановая кислота, тазобактам, сульбактам [9]. Эти антибиотики имеют более широкий спектр антибактериальной активности, чем пенициллин (табл. 2).

Рассматривая эффективность использования АБП пенициллинового ряда против респираторных инфекций, важно отметить, что резистентность пневмококков к пенициллинам растет, что связывают с широким использованием пенициллиновых антибиотиков против пневмонии начиная с 60-х гг. прошлого века [10].

Рост резистентности *S. pneumoniae* к АБП является серьезной глобальной проблемой, ограничивающей выбор эмпирической терапии при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Уровень и структура устойчивости в разных странах имеют существенные различия, что доказывает необходимость получения актуальных региональных данных по чувствительности [11].

¹ Российское респираторное общество. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf.

● **Таблица 1.** Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых согласно российским клиническим рекомендациям (2021) [3]

● **Table 1.** Russian clinical guideline-based antibacterial therapy for community-acquired pneumonia in adults (2021) [3]

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов		
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, без предшествовавшей антибактериальной терапии и не имеющих других факторов риска. Наиболее частые возбудители: <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь	Макролид (азитромицин, кларитромицин) внутрь
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями, предшествовавшей антибактериальной терапией и/или имеющих другие факторы риска. Наиболее частые возбудители: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacterales</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь или ампициллин + сульбактам внутрь	Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь
Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре		
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, без предшествовавшей антибактериальной терапии и не имеющих других факторов риска. Наиболее частые возбудители: <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Ампициллин в/в, в/м, или амоксициллин + клавулановая кислота в/в, в/м, или ампициллин + сульбактам в/в, в/м	Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями, предшествовавшей антибактериальной терапией и/или имеющих другие факторы риска	Амоксициллин + клавулановая кислота в/в, в/м, или ампициллин + сульбактам в/в, в/м, или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в, в/м, или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в, или цефтаролина фосамил в/в, или эртапенем в/в, в/м	
Антибактериальная терапия тяжелой ВП в стационаре		
Пациенты без факторов риска инфицирования. <i>P. aeruginosa</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, цефалоспирин без антисегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролина фосамил) – с макролидом (терапия выбора) или респираторным фторхинолоном (альтернатива) в/в	
Пациенты с факторами риска инфицирования. <i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем + циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в, или пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или моксифлоксацин или левофлоксацин в/в +/- аминогликозид II–III поколения (амикацин) в/в	
Пациенты с подтвержденной / предполагаемой аспирацией	Амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам, пиперациллин + тазобактам, эртапенем – в комбинации с макролидом (терапия выбора) или респираторным фторхинолоном (альтернатива) в/в	
Пациенты с факторами риска инфицирования MRSA	Амоксициллин + клавулановая кислота ампициллин + сульбактам, цефотаксим или цефтриаксон дополнительно к стандартной АБТ рекомендуется назначение линезолида или ванкомицина, либо комбинация цефтаролина фосамила с макролидом или респираторным фторхинолоном в/в	

● **Таблица 2.** Классификация пенициллинов

● **Table 2.** Classification of penicillins

Группа	МНН
Природные	Бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин
Антистафилококковые	Оксациллин
Расширенного спектра (аминопенициллины)	Ампициллин, амоксициллин
Антисегнойные	
Карбоксипенициллины	Карбенициллин, азлоциллин
Уреидопенициллины	Пиперациллин
Комбинированные с ингибиторами β-лактамаз (ингибиторозащищенные)	Амоксициллин / клавулановая кислота, ампициллин / сульбактам, пиперациллин / тазобактам

Результаты российского многоцентрового эпидемиологического исследования «ПегАС 2014–2017» в целом свидетельствуют о невысокой активности ампициллина в отношении исследованных штаммов пневмококков: 14,3% изолятов относились к категории резистентных, 11,0% – чувствительных при увеличенной экспозиции препарата; МПК₅₀ составила 0,03 мг/л и располагалась в чувствительном диапазоне, МПК₉₀ – 4 мг/л (диапазон резистентности). В этой связи особую актуальность приобретает применение ингибитор-защищенных форм пенициллинов, в частности амоксициллина клавуланата [12].

Амоксициллина клавуланат и цефалоспорины III поколения могут применяться при инфекции, вызванной *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующими бета-лактамазы. У большинства β-лактамных АБП концентрация в паренхиме легкого меньше, чем в крови, а в мокроте – намного меньше, чем в слизистой бронхов. Поэтому для

успешного лечения требуются большие дозы АБП [13]. Эффективность бета-лактамов АБП зависит от времени, в течение которого концентрация препарата превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК). В терапевтических дозах большинство бета-лактамов эффективны против штаммов пневмококка, чувствительных к пенициллину и с промежуточной чувствительностью. В отношении *H. influenzae* эффективные концентрации создаются при использовании амоксициллина клавуланата, цефиксима и цефтриаксона. Большое значение при выборе антибактериальных препаратов имеют фармакокинетические параметры (повышенные показатели биодоступности, проникновение в бронхиальный секрет, создание высоких концентраций в очаге воспаления), профиль безопасности и удобство применения [14–16]. Фармакокинетические характеристики антибиотиков группы пенициллинов представлены в *табл. 3*.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ФОРМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Очевидно, что пероральный прием лекарств технически проще, чем парентеральные способы введения, что особенно актуально при назначении антибактериальной терапии амбулаторным пациентам [14].

На сегодняшний день не существует клинических данных, которые бы демонстрировали преимущество внутримышечного способа введения антибактериальных препаратов перед пероральным. Есть данные о существенном преимуществе внутривенного пути введения,

но исключительно для госпитализированных пациентов, находящихся в тяжелом состоянии [15].

Известно, что традиционные таблетированные лекарственные формы антибиотиков обладают определенными недостатками, среди которых можно выделить неравномерное всасывание лекарственного средства (в организме реально действует не более 70% принятой дозы амоксициллина в капсулах), ощущение неудобства при приеме обычных таблеток и капсул, особенно выраженное у детей; повышение риска развития функциональных нарушений пищеварительного тракта под воздействием невосаившейся части препарата. Указанные недостатки были минимизированы путем создания лекарственной формы диспергируемых таблеток (так называемой лекарственной формы с улучшенными фармакокинетическими характеристиками). Быстро распадаясь в водной среде (в течение 10–30 секунд), таблетка образует мелкодисперсную взвесь частиц (суспензию) [16]. Эта оптимизированная лекарственная форма обеспечивает более высокий и стабильный уровень абсорбции в тонком кишечнике, щелочная среда которого способствует высвобождению действующего вещества из микросфер. Таким образом, активная субстанция лекарственного препарата высвобождается только в зоне максимальной абсорбции, а более полное и предсказуемое его всасывание приводит к минимизации остаточной концентрации в кишечнике. Это гарантирует высокую биодоступность препарата независимо от способа приема таблетки и обеспечивает как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности антибактериального препарата вследствие минимального влияния

● **Таблица 3.** Фармакокинетические характеристики пенициллинов [17]

● **Table 3.** Classification of penicillins [17]

Лекарственный препарат	Всасывание в ЖКТ, %	Пища снижает всасывание	Связывание с белками, %	Экскреция	T _{1/2} , часы (норма)	T _{1/2} , часы (клиренс креатинина менее 10 мл/мин)
Природные						
Бензилпенициллин	20	-	60	Почки	0,5	10
Феноксиметилпенициллин	60	Нет	78	Почки	1	4
Антистафилококковые						
Оксациллин	30	Да	93	Почки, печень	0,5	1
Широкого спектра						
Ампициллин	40	Да	17	Почки	1	8
Амоксициллин	75	Нет	17	Почки	1	8
диспергируемые лекарственные формы	93					
Ингибиторозащитные						
Амоксициллин + клавулановая кислота	90/75	Нет	17/9	Почки / печень	1/1	8
диспергируемые лекарственные формы	до 95 – 97%					
Ампициллин + сульбактам	50/70-80	Нет	17/39	Почки / печень	1/1	8
Антисинегнойные						
Пиперациллин	-	-	50	Почки / печень	1	4

на микрофлору ЖКТ и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника [17].

Биодоступность амоксициллина в лекарственной форме диспергируемых таблеток (93%) значительно выше, чем у ампициллина (40%) и амоксициллина в капсулах (75%) и не зависит от способа приема препарата (проглатывание целиком или растворение в воде перед употреблением) [18]. Возможность растворения перед употреблением диспергируемых таблеток обуславливает их преимущество перед другими пероральными лекарственными формами в педиатрии и у пациентов с затруднением функции глотания [19].

Таким образом, основные преимущества диспергируемых лекарственных форм:

- быстрая, равномерная растворимость таблетки, более высокий и постоянный уровень абсорбции, обеспечивающей повышенную биодоступность;
- минимальное по времени воздействие на микрофлору кишечника и как следствие возможность снижения риска развития побочных эффектов;
- удобство приема: возможность принять в виде суспензии, нет необходимости в глотании крупных таблеток целиком, для растворения таблетки нужно всего 30–50 мл воды;
- возможность назначения детям, людям пожилого возраста, а также другим группам пациентов, испытывающих трудности с традиционным пероральным приемом лекарственных форм препаратов.

Благоприятным соотношением по упомянутым выше фармакокинетическим критериям обладает лекарственная форма водорастворимых (диспергируемых) таблеток, в частности Амоксициллин ЭКСПРЕСС (амоксициллин) и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (амоксициллина клавуланат). Высокая биодоступность Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС позволяет создавать в крови концентрации амоксициллина, близкие таковым при парентеральном введении, что обеспечивает высокую и прогнозируемую концентрацию препарата в очаге инфекции. Кроме того, Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС выпускается в дозировке 875/125 мг, которая предназначена для двукратного приема в сутки, что делает его более удобным для пациентов и позволяет улучшить режим соблюдения терапии. Высокая приверженность (комплаентность) назначенному режиму антибиотикотерапии – это не только залог высокой ее эффективности, но и важное условие снижения риска селекции резистентных возбудителей [20].

Подтвержденная высокая клиническая эффективность антибактериальных препаратов в диспергируемых таблетках позволила экспертам рекомендовать их предпочтительное использование при лечении внебольничных ИНДП, в том числе ВП [21]. В 2017 г. было проведено

проспективное неинтервенционное исследование эффективности и переносимости диспергируемых таблеток амоксициллина в стартовой антибактериальной терапии взрослых пациентов с острыми бактериальными ИНДП (за исключением пневмонии) в российской амбулаторной практике (FLeRIT). В исследование включались взрослые пациенты (старше 18 лет) с острыми ИНДП (кроме пневмонии) с подтвержденной или предполагаемой бактериальной этиологией, которые обращались за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения в разных регионах РФ (2015–2016 гг.). В исследование было включено 818 взрослых пациентов (321 мужчина и 497 женщин, возраст $46,5 \pm 17,6$ года) с диагнозом «острая бактериальная ИНДП», которые получали антибактериальную терапию амоксициллином в лекарственной форме – таблетки диспергируемые. Оцениваемый на завершающем визите показатель клинического выздоровления или улучшения, которое не требовало продолжения или смены антибактериальной терапии, по окончании лечения составил 97,8%. Антибактериальная терапия диспергируемыми таблетками амоксициллина была хорошо переносимой пациентами [22].

При проведении антибактериальной терапии у детей в амбулаторных условиях преимущество отдается пероральным формам, позволяющим точно, с учетом массы тела и возраста, дозировать препарат. У детей при ИНДП, в т. ч. ВП, могут использоваться диспергируемые таблетки, сиропы и пероральные суспензии. К недостаткам жидких лекарственных форм относится высокая частота ошибок их дозирования [23].

Диспергируемые таблетки служат альтернативой жидким лекарственным формам. При их использовании существенно ниже риск ошибки дозирования, поскольку диспергируемая таблетка – это 1 доза суспензии, заключенная в таблетке. Диспергируемую таблетку растворяют в небольшом количестве воды непосредственно перед приемом и дают выпить ребенку приготовленную суспензию. Эксперты Всемирной организации здравоохранения и ЮНИСЕФ считают целесообразным более широкое применение диспергируемых таблеток в детском возрасте [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение антибиотиков в лекарственной форме диспергируемых таблеток может повысить эффективность терапии, улучшать переносимость и удобство проводимой терапии ИНДП, в том числе ВП, для пациентов различных возрастных групп.



Поступила / Received 07.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 27.07.2023
Принята в печать / Accepted 05.08.2023

Список литературы / References

1. Яковлев СВ, Рафальский ВВ, Сидоренко СВ, Спичак ТВ. (ред.) *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские практические рекомендации*. М.: Пре100 Принт; 2016. 144 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/antib.pdf>.
2. Hargreaves S, Nellums L. (eds.) *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report*. Switzerland: World Health Organization; 2018. 268 p. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/searo/amr/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system---glass-report-early-implementation-2017-2018.pdf?sfvrsn=7e629fec_6.

3. Драпкина ОМ, Авдеев СН, Яковлев СВ, Булгакова ЕС, Евсютина ЮБ, Зятенкова ЕВ и др. (ред.) *Методические рекомендации по рациональной антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях*. М.: Видокс; 2019. 56 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41579789>.
4. Карпов ОИ. Флемоклав солютаб – новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2006;15(4):74–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41579789>.
5. Karpov OI. Flemoclav solutab – a new dosage form of amoxicillin / clavulanate in the treatment of sinusitis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2006;15(4):74–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9312869>.
6. Rimoin AW, Hoff NA, Fischer Walker CL, Hamza HS, Vince A, Rahman NA et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(6):535–542. <https://doi.org/10.1177/0009922810394838>.
7. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, Kochen MM, Rohde GG, Bjerre LM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD002109. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002109.pub4>.
8. Long AJ, Clifton IJ, Roach PL, Baldwin JE, Rutledge PJ, Schofield CJ. Structural studies on the reaction of isopenicillin N synthase with the truncated substrate analogues delta-(L-alpha-aminoadipoyl)-L-cysteinyl-glycine and delta-(L-alpha-aminoadipoyl)-L-cysteinyl-D-alanine. *Biochemistry*. 2005;44(17):6619–6628. <https://doi.org/10.1021/bi047478q>.
9. Sheehan JC. The chemistry of synthetic and semisynthetic penicillins. *Ann N Y Acad Sci*. 1967;145(2):216–223. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1967.tb50220.x>.
10. Лазарева НБ, Реброва ЕВ, Борисов МС. β -лактамы антибиотиков: современная позиция в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология*. 2018;(2):76–82. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2018_76.pdf.
11. Lazareva NB, Rebrova EV, Borisov MS. β -Lactam Antibiotics: Modern Position in Pulmonary Practice. *Practical Pulmonology*. 2018;(2):76–82. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2018_76.pdf.
12. Cole KA, Rivard KR, Dumkow LE. Antimicrobial Stewardship Interventions to Combat Antibiotic Resistance: An Update on Targeted Strategies. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(10):33. <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0689-2>.
13. Li L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of Streptococcus pneumoniae: An updated review. *Microbiol Res*. 2023;266:127221. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127221>.
14. Иванчик НВ, Чагарян АН, Сухорукова МВ, Козлов ЗС и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2019;21(3):230–237. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>.
15. Ivanchik NV, Chagaryan MV, Sukhorukova MV, Kozlov RS et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2019;21(3):230–237. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>.
16. Mocznarik J, Berger DJ, Noxon JO, LeVine DN, Lin Z, Coetzee JF, Mochel JP. Relative Oral Bioavailability of Two Amoxicillin-Clavulanic Acid Formulations in Healthy Dogs: A Pilot Study. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2019;55(1):14–22. <https://doi.org/10.5326/JAANA-MS-6872>.
17. Колбин АС, Вилум ИА, Проскурин МА, Балыкина ЮЕ. Фармакоэкономический анализ применения препарата Флемоклав Солютаб® у взрослых пациентов с острым синуситом в условиях российской рутинной амбулаторной клинической практики в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):4–10. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/72/72>.
18. Kolbin AS, Vilum IA, Proskurin MA, Balykina YE. Pharmacoeconomic analysis of Flemoclav Solutab® use in adult patients with acute sinusitis in routine outpatient clinical practice in Russia. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2017;(1):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/72/72>.
19. Babiker A, Li X, Lai YL, Strich JR, Warner S, Sarzynski S, Dekker JP, Danner RL, Kadri SS. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):697–710. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30523-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30523-5).
20. Таточенко ВК, Бакрадзе МД, Хохлова ТА, Рогова ОА. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2014;(1):62–67. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1224/0>.
21. Tatochenko V, Bakradze M, Khokhlova T, Rogova O. Rational antibiotic therapy of respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(1):62–67. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1224/0>.
22. Sánchez Navarro A. New formulations of amoxicillin/clavulanic acid: a pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(11):1097–1115. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544110-00001>.
23. Зырянов СК, Байбулатова ЕА. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3–4):81–91. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
24. Zyryanov SK, Baibulatova EA. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3–4):81–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
25. Суханов ДС, Марьюшкина ВС, Азовцев ДЮ. Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов. *Лечащий врач*. 2022;3(25):70–75. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/900/0>.
26. Sukhanov DS, Maryushkina VS, Azovtsev DYU. Modern features of acute bronchitis therapy. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs. *Lechaschi Vrach*. 2022;3(25):70–75. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/900/0>.
27. Вёрткин АЛ, Шамуилова ММ, Кнорринг ГЮ. Особенности и преимущества применения современных форм антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими свойствами. *Лечащий врач*. 2022;9(25):61–64. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.9.011>.
28. Vertkin AL, Shamulova MM, Knorring GYU. Features and benefits of using new forms of antibiotics with improved pharmacokinetic properties. *Lechaschi Vrach*. 2022;9(25):61–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.9.011>.
29. Cortvriendt WR, Verschoor JS, Hespse W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung*. 1987;37(8):977–979. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3675699/>.
30. Козлов РС, Зайцев АА. Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина в лечении острых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей. *Лечащий врач*. 2017;(10):37–42. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436824>.
31. Kozlov RS, Zaytsev AA. Efficacy of dispersible amoxicillin tablets in treatment of acute bacterial lower respiratory tract infections. *Lechaschi Vrach*. 2017;(10):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436824>.
32. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25–76. <https://doi.org/10.1093/cid/cir531>.
33. Малахов АБ, Зинкевич АП, Алискандиев АМ, Дронов ИА, Анджель АЕ, Коваленко ИВ и др. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии. *Практическая пульмонология*. 2019;(2):18–26. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_18.pdf.
34. Malakhov AB, Zinkevich AP, Aliskandiev AM, Dronov IA, Andzhel AE, Kovalenko IV et al. Community-Acquired Pneumonia in Children: Diagnostic Algorithms and Antibiotic Therapy. *Practical Pulmonology*. 2019;(2):18–26. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_18.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Б. Лазарева

Написание текста – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Сбор и обработка материала – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Обзор литературы – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Перевод на английский язык – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Анализ материала – Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва

Редактирование – Н.Б. Лазарева

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Б. Лазарева

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalia B. Lazareva**

Text development – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Collection and processing of material – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Literature review – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Translation into English – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Material analysis – **Natalia B. Lazareva, Ekaterina V. Rebrova**

Editing – **Natalia B. Lazareva**

Approval of the final version of the article – **Natalia B. Lazareva**

Информация об авторах:

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Реброва Екатерина Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; katrina1987@rambler.ru

Information about the authors:

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lazareva_n_b@staff.sechenov.ru

Ekaterina V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; katrina1987@rambler.ru