



Пропонуємо читачам «Медичної газети «Здоров'я України» нову рубрику «Антибіотикотерапія», присвячену сучасним підходам до застосування антибактеріальних препаратів. Про зміст рубрики і її завдання розповідає академік НАМН України, головний пульмонолог і фтизіатр МОЗ України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Іванович Фещенко.

– Тема раціонального призначення антибіотиків, без перебільшення, є однією з найактуальніших у сучасній медицині. Це обумовлено низкою проблем, з якими стикаються фахівці різних спеціальностей під час лікування пацієнтів з інфекційними захворюваннями. Пошук оптимальних стратегій терапії ускладнюється перш за все зростанням розповсюдженості збудників, стійких до дії антибіотиків, а також великим вибором антибактеріальних препаратів і їх лікарських форм, що представлені на світовому фармацевтичному ринку.

У рамках нової рубрики «Антибіотикотерапія» провідні вітчизняні фахівці розглянуть найбільш актуальні питання, пов'язані з призначенням антибіотиків у випадку інфекційних уражень низки органів і систем.

Будуть висвітлені сучасні підходи до застосування цієї групи препаратів у разі ЛОР-інфекцій, позагоспітальної і госпітальної пневмонії, захворювань органів сечовивідної системи. Низку статей рубрики буде присвячено оцінці ризиків і переваг, пов'язаних з використанням антибактеріальних препаратів у жінок у період вагітності і лактації, а також із застосуванням антибіотиків у педіатрії.

Крім того, особлива увага буде приділятися можливим ускладненням антибіотикотерапії у випадку неадекватного лікування, а також різним способам мінімізації негативного впливу препаратів на організм пацієнта.

Рубрика має на меті ознайомити лікарів-практиків з останніми даними наукових досліджень і рекомендаціями міжнародних погоджувальних документів. Сподіваємося, що матеріали рубрики стануть корисним посібником для українських медиків у їх повсякденній діяльності.

Раціональна антибіотикотерапія інфекцій нижніх дихальних шляхів

Ю.І. Фещенко, академік НАМН України, д.м.н., професор,
О.Я. Дзюблик, д.м.н., професор, Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, м. Київ

Раціональна антибіотикотерапія залишається надзвичайно важливою і актуальною проблемою сучасної медицини. Значення раціональної антибіотикотерапії збільшується у зв'язку з підвищенням резистентності найбільш розповсюджених збудників інфекційних захворювань до антимікробних засобів, а також через різке зменшення кількості нових антибіотиків, що з'явилися останнім часом на світовому фармацевтичному ринку [1].

Однією з проблемних сфер застосування антимікробних засобів є інфекції дихальних шляхів (ІДШ), доля яких серед усіх інфекційних захворювань становить близько 18% [2]. ІДШ сьогодні посідають провідні місця в структурі захворюваності та смертності населення, а також є причиною величезних соціально-економічних збитків. Так, у США протягом 1982-2000 рр. захворюваність і летальність від ІДШ збільшилися на 20%, а економічні збитки (в т. ч. вартість лікування і втрата робочих днів) становили понад 110 млрд доларів [3]. Крім того, ІДШ у цій країні щорічно є приводом для більш ніж 200 млн звернень до лікаря, що становить 16% усіх випадків звернення за амбулаторною медичною допомогою [4].

За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед основних причин смерті чоловіків (6,3%) і жінок (6,9%) респіраторні інфекції посідають 3-тє місце, поступаючись лише ішемічній хворобі серця та цереброваскулярним захворюванням, а в структурі інвалідності – 2-3-тє місце – 5,7 і 6,0% відповідно. За інформацією ВООЗ від 16 червня 2006 р., щорічні світові економічні втрати, пов'язані з ІДШ, є астрономічними і становлять понад 35 млн DALYs (стандартизованих років життя, втрачених через хворобу, непрацездатність або передчасну смерть) [5].

Сьогодні ІДШ є основним показанням для застосування антибактеріальної терапії. На їх долю припадає близько 2/3 усіх призначень антибіотиків [6]. У той же час, на думку експертів, приблизно в 50% випадків антибактеріальні препарати використовуються нерационально, що пов'язано з емпіричним застосуванням антибіотиків через неможливість встановити етіологію інфекційного процесу в більшості хворих, а також із відсутністю цілеспрямованих інформаційно-освітніх заходів серед медичних працівників. Важливим також є і той факт, що в 50-90% випадків пацієнт може придбати антибактеріальний препарат в аптеках без рецепта лікаря та приймати його самостійно 1-2 дні. Необхідно відзначити й необґрунтовано широку рекламу антибіотиків у засобах масової інформації [7].

Антибіотики – найбільш численна на сьогодні група лікарських засобів. Так, в Україні зараз використовуються близько 20 різних

класів зазначених лікарських засобів, кількість останніх (без урахування генериків) перевищує 130. Незважаючи на відмінності в хімічній структурі і механізмах дії, ці препарати об'єднують ряд унікальних ознак [8], а саме: 1) активність антибіотиків не спрямована на метаболічні процеси в організмі людини; 2) мікробіологічна активність виявляється в конкретних місцях макроорганізму (в основному у вогнищі ураження); 3) застосовуються у великій кількості пацієнтів, але протягом короткого часу; 4) використовуються як для профілактики, так і для лікування; 5) активність проти мікроорганізмів широко варіює і рідко направлена на одного специфічного збудника; 6) активність проти мікроорганізмів не є постійною, а знижується з часом, що зумовлено формуванням лікарської стійкості.

Антибактеріальна терапія у разі ІДШ практично завжди призначається емпірично. Слід пам'ятати, що головним завданням будь-якого антибіотика в межах раціональної антибіотикотерапії є знищення більшості бактерій у вогнищі інфекції, щоб решта була ефективно елімінована механізмами нормального імунного захисту організму. Застосування антибіотиків, що характеризуються максимальним потенціалом ерадикації, здатне оптимізувати клінічні наслідки захворювання, зменшити вартість лікування (головним чином, за рахунок скорочення кількості випадків неефективного лікування і наступних госпіталізацій), а також мінімізувати селекцію і розповсюдження антибіотикостійких штамів мікроорганізмів [9].

Однією з причин недостатньої ефективності антибіотиків у випадку ІДШ є резистентність збудників до препаратів цієї групи. Розвиток, формування та розповсюдження стійкості серед мікроорганізмів є наслідком широкого неконтрольованого застосування антибіотиків у клінічній практиці. Антимікробні препарати створюють селективний тиск, у результаті якого виникають мутації мікроорганізмів, а в подальшому – відбір та розмноження резистентних штамів.

Стійкість до антимікробних препаратів бактерії набувають різними шляхами, але завжди це пов'язано зі змінами їх генома. Резистентність збудників має велике

соціально-економічне значення і в деяких високорозвинених країнах світу розглядається як загроза національній безпеці. Інфекційні захворювання, викликані резистентними штамми, відрізняються тривалим перебігом; часто хворі потребують госпіталізації, тривалість перебування в стаціонарі у цьому випадку збільшується, а прогноз для пацієнтів погіршується.

Сьогодні існують певні проблеми з резистентністю основних збудників ІДШ. Особливу стурбованість спеціалістів [9] викликає ріст стійкості пневмококів до пеніциліну та інших β-лактамів (уперше це явище було описане ще в 1965 р., сьогодні в США його поширеність становить від 30 до 58%), а також до макролідів (наприклад, в Іспанії – 40%, Угорщині – 30%). Нерідко зустрічаються полірезистентні штами, яким властива стійкість до трьох і більше класів антибіотиків включно з тетрацикліном, ко-тримоксазолом, хлорамфеніколом та ін.; це характерно не тільки для Австралії і Папуа – Нової Гвінеї, де подібні штами були описані вперше в 1977 р., а й для країн Європи.

Основною проблемою резистентності гемофільної палички є стійкість до β-лактамів за рахунок продукції β-лактамаз. Однак відомо, що рівень продукції останніх цим збудником неоднаковий у різних країнах світу. Так, у Росії, за даними Alexander Project, частота виявлення β-лактамазопродукуючих штамів Haemophilus influenzae не перевищує 4% [10].

Щодо Moraxella catarrhalis, то основною проблемою резистентності є стійкість до незахищених пеніцилінів (пеніциліну, амоксициліну, ампіциліну) за рахунок продукції β-лактамаз – понад 90% штамів є продуцентами цього ферменту.

Необхідно відзначити, що адекватна (раціональна) антибактеріальна терапія – найефективніший захід обмеження розповсюдження лікарської стійкості мікроорганізмів. Іншим шляхом боротьби з резистентністю є створення нових антибактеріальних засобів. На жаль, потенціал розробки інноваційних антибактеріальних препаратів сьогодні досить обмежений. Незважаючи на скринінг великої кількості молекул, що проводиться в науково-дослідних лабораторіях фармацевтичних компаній, принципово

нові групи антибактеріальних препаратів створити останнім часом не вдається. У наукових колах часто висловлюється думка, що можливості в цій сфері практично вичерпані, у зв'язку з чим велике значення надається раціональному використанню існуючих антибіотиків.

У загальному вигляді основні принципи раціональної антибактеріальної терапії ІДШ можливо сформулювати так [11]:

- використання антибіотиків, ефективних до можливих збудників інфекційного захворювання;
- урахування регіональних даних про частоту резистентних до антибіотика штамів збудників;
- можливість створення високих концентрацій препарату у вогнищі ураження;
- призначення препарату в оптимальній дозі;
- оптимальна тривалість лікування.

Раціональність фармакотерапії визначається не тільки правильним вибором препарату, але і його правильним застосуванням (шлях введення, лікарська форма, доза, кратність застосування і тривалість лікування). Для оптимізації фармакотерапії розробляються національні і міжнародні рекомендації, у яких відображено алгоритми вибору препаратів, їх дози і тривалість курсів лікування.

Оптимальним для лікування хворих на ІДШ повинен бути антибіотик, активний стосовно трьох основних збудників – Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, – а також, по можливості, стосовно атипичних мікроорганізмів; з низьким рівнем набутої резистентності; ефективний і безпечний з точки зору принципів доказової медицини. Таким вимогам найбільшою мірою відповідають препарати трьох класів: β-лактами, нові макроліди та респіраторні фторхінолони. Адекватне застосування цих антибіотиків дозволяє досягати позитивних результатів лікування в більшості випадків і попереджати розвиток резистентності збудників до антибактеріальних препаратів.

У структурі ІДШ провідне місце займають негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів (НІДШ), серед яких найпоширенішими є пневмонія та інфекційне загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). У США щорічно реєструється 4-5 млн випадків негоспітальної пневмонії (НП), причому 1-1,2 млн хворих госпіталізують у стаціонар (17% хворих – у відділення загального профілю, а 2-3% – у відділення реанімації та інтенсивної терапії) [12].

Продовження на стор. 10.

Раціональна антибіотикотерапія інфекцій нижніх дихальних шляхів

Ю.І. Фещенко, академік НАМН України, д.м.н., професор,
О.Я. Дзюблик, д.м.н., професор, Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України,
м. Київ

Продовження. Початок на стор. 9.

В Європі захворюваність на НП становить 5-11 випадків на 1 тис. дорослого населення, причому існує так званий південно-північний феномен: на півночі Європи захворюваність на пневмонію дещо нижча, ніж на півдні [13]. У Росії в 1998 р. офіційно було зареєстровано 426 785 випадків НП, в 1999 р. – 440 тис., у 2004 р. – 380 тис.; у той же час, за даними О.Г. Чучаліна, реальна кількість пацієнтів із НП становить 1,5 млн осіб [14].

В Україні, за даними офіційної статистики [15], захворюваність на пневмонію у 2009 р. становила 459 випадків на 100 тис. дорослого населення, що на 16,5% більше, ніж 2008 року. При цьому найвища захворюваність на пневмонію спостерігалась у Київській, Тернопільській та Житомирській областях (740,3; 632,7 і 549,6 випадку на 100 тис. населення відповідно); у Вінницькій та Житомирській областях захворюваність на пневмонію зросла більш ніж на 20%. Незважаючи на зростання захворюваності на пневмонію у 2009 р., значною мірою пов'язане з епідемією грипу та ГРВІ, смертність від цієї недуги зменшилася до 11,1 випадку на 100 тис. дорослого населення, що на 20,7% менше, ніж у 2008 р. Найвищі показники смертності зафіксовано в м. Севастополі, Донецькій та Дніпропетровській областях; найнижчі – у Рівненській, Сумській і Закарпатській. У цілому в Україні помирають близько 2,4% хворих на пневмонію.

Розповсюдженість ХОЗЛ у світі, за даними метааналізу, становить близько 7%, при цьому серед міських жителів – 10,2%, серед курців – 15,4% [16]. Тільки в США щорічно з приводу інфекційного загострення ХОЗЛ до лікарів звертаються від 20 до 30 млн пацієнтів [17, 18].

На жаль, офіційних статистичних даних стосовно ХОЗЛ в Україні поки немає, доступні лише відомості про хронічний бронхіт (ХБ), куди віднесене й ХОЗЛ. Так, показник поширеності ХБ у нашій країні у 2009 р. становив 3066,7 випадку на 100 тис. дорослого населення, що на 16,6% менше, ніж 2008 року. При цьому найбільша поширеність ХБ була зареєстрована в Херсонській області, м. Києві та Вінницькій області (6807,2; 4699,4 і 4659,8 випадку на 100 тис. дорослого населення відповідно) [15].

Основну допомогу лікарю-практику у виборі раціональної емпіричної антибактеріальної терапії пацієнтів із НІНДШ можуть надати клінічні рекомендації, підготовлені провідними фахівцями за результатами проспективних рандомізованих порівняльних належно контрольованих досліджень з урахуванням постулатів доказової медицини. На жаль, проведення досліджень такого рівня в Україні поки що неможливе через економічний чинник. Тому слід враховувати дані, отримані в сусідніх країнах з подібною до нашої системою охорони здоров'я. Цей підхід є досить обґрунтованим для розробки алгоритму діагностики та обстеження хворих на пневмонію. У той же час виникають деякі проблеми з встановленням рівнів доказовості рекомендацій з антибактеріальної терапії. Це пов'язано з тим, що більшість рандомізованих клінічних досліджень антимікробних препаратів проводили до початку широкого застосування останніх, коли рівень резистентності мікроорганізмів був мінімальним. Крім того, слід враховувати регіональний рівень резистентності. Тому не завжди доцільно керуватися результатами досліджень, що були проведені в інших країнах.

Дані метааналізів низки досліджень свідчать, що попри привабливість і корисність рекомендацій (наприклад, у випадку НП це приводить до скорочення термінів лікування, в т. ч. і в стаціонарі, мінімізації прямих і непрямих витрат, а також зниження летальності)

впровадженню положень цих документів у практичну охорону здоров'я перешкоджають численні бар'єри [18, 19], а саме:

- недостатня обізнаність лікарів щодо наявності відповідних рекомендацій;
- неналежне знання змісту рекомендацій;
- незгода лікарів з деякими положеннями рекомендацій;
- небажання лікарів модифікувати свої діагностичні та терапевтичні навички відповідно до рекомендацій;
- недостатня впевненість у тому, що виконання вимог рекомендацій забезпечить найкраще лікування;
- відсутність у лікаря мотивації для зміни звичних схем ведення пацієнта;
- некоректна оцінка (багато лікарів вважає рекомендації складними та недостатньо зручними в застосуванні);
- відсутність можливості адекватно контролювати окремі позитивні наслідки широкого впровадження рекомендацій (економія часу, зменшення витрат та ін.).

В Україні протягом останніх 11 років колективом провідних спеціалістів тричі розроблялися клінічні рекомендації з діагностики та лікування основних НІНДШ. Перші з них були затверджені наказом МОЗ України від 30.12.1999 р. № 311, другі – наказом МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 і треті – наказом МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128.

Причинами внесення змін у попередні рекомендації були:

- поглиблення знань з питань епідеміології респіраторних інфекцій;
- підтвердження високої ефективності експрес-методів ідентифікації збудників НІНДШ;
- отримання численних даних щодо підвищення резистентності до антибіотиків основних респіраторних бактеріальних патогенів;
- розробка та широке застосування критеріїв оцінки факторів ризику несприятливого перебігу пневмонії;
- поява в клінічній практиці нових антибіотиків, насамперед карбапенемів (ертапенему, дорипенему), цефалоспоринів (цефтрипролу), респіраторних фторхінолонів та ін.

Відповідно до наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 [19] усі хворі на НП поділяються на 4 групи.

До 1-ї групи відносять пацієнтів з неважким перебігом, без супутніх захворювань і модифікуючих факторів, яких слід лікувати амбулаторно. Можливими збудниками НП є пневмокок, мікоплазма, хламідія, гемофільна паличка. Хворих 1-ї групи слід лікувати в амбулаторних умовах із застосуванням пероральних форм антибіотиків. Як препарати вибору використовують амоксицилін або макролід (азитроміцин, кларитроміцин чи спіраміцин). Альтернативою може бути респіраторний фторхінолон III-IV покоління (левофлоксацин, моксифлоксацин), а препаратом другого ряду – макролід чи доксицилін у разі неефективності амінопеніциліну або амінопеніциліну чи респіраторний фторхінолон у разі неефективності макроліду.

До 2-ї групи відносять хворих на НП з легким перебігом, які не потребують госпіталізації, з наявністю супутньої патології (ХОЗЛ, ниркової та серцевої недостатності, цереброваскулярного захворювання, пухлини, цукрового діабету, хронічного захворювання печінки різної етіології, психічного розладу, алкоголізму) та/або інших модифікуючих факторів. Збудниками НП у цих хворих є *S. pneumoniae* (у т. ч. антибіотикорезистентні штами), *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. Слід враховувати і можливість грамнегативної інфекції (родина *Enterobacteriaceae* – *E. coli*, *Klebsiella* spp.), особливо у людей похилого віку. Необхідно передбачити також імовірність анаеробної інфекції за наявності НП в осіб з несанованою порожниною рота,

клініко-анамнестичними даними щодо неврологічних захворювань та/або порушеннями акту ковтання. У пацієнтів цієї групи також можливе лікування в амбулаторних умовах пероральними формами антибіотиків. Як препарат вибору рекомендується амоксицилін/клавуланат або цефуроксим аксетил. У разі неможливості перорального використання антибіотика призначається цефтріаксон парентерально. Альтернативними засобами є макролід чи респіраторний фторхінолон, препаратами другого ряду – ті ж самі фторхінолони або ж до прийому β-лактаму слід додати макролід.

До 3-ї групи відносять хворих на НП з неважким перебігом, які потребують госпіталізації у терапевтичне відділення за медичними показаннями (наявність несприятливих прогностичних факторів). У пацієнтів цієї групи розвиток НП може бути зумовлений *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атипівними збудниками, грамнегативними ентеробактеріями. У 10-40% хворих 3-ї групи нерідко виявляють змішану інфекцію (тобто поєднання типових бактеріальних та атипівних збудників). Як стартове лікування рекомендується комбінована терапія амінопеніциліном (переважно захищеним) або цефалоспорином II-III покоління (парентерально) в поєднанні з макролідом (азитроміцином, кларитроміцином, спіраміцином), переважно per os. Альтернативним засобом може бути респіраторний фторхінолон для парентерального застосування, а препаратом другого ряду – або респіраторний фторхінолон, або карбапенем.

До 4-ї групи відносять хворих на НП з тяжким перебігом, які потребують госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Спектр мікробної флори у таких пацієнтів включає *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *H. influenzae*, грамнегативні ентеробактерії, *S. aureus* та *M. pneumoniae* (досить рідко). За наявності модифікуючих факторів збудником НП може бути *P. aeruginosa*. Як правило, у хворих 4-ї групи етіологічним фактором виступають полімікробні асоціації. Методом вибору є комбінована парентеральна терапія захищеним амінопеніциліном або цефалоспорином II-III покоління у поєднанні з макролідом. Як альтернативні препарати рекомендуються парентерально фторхінолон III-IV покоління у комбінації з парентеральним β-лактамом. Антибіотиками другого ряду можуть виступати комбінація карбапенему з респіраторним фторхінолоном.

За підозри на те, що причиною захворювання є інфекція *P. aeruginosa*, рекомендується внутрішньовенне застосування цефалоспоринової III-IV покоління із активністю проти цього збудника в поєднанні з аміноглікозидом (амікацином) і ципрофлоксацином або левофлоксацином. Терапія другого ряду – комбіноване лікування меропенемом у поєднанні з аміноглікозидом і ципрофлоксацином чи левофлоксацином.

Хворим 4-ї групи необхідно терміново призначати антибактеріальну терапію, оскільки відтермінування введення антибіотика більш ніж на 4 год у цих пацієнтів підвищує ризик смерті.

У разі інфекційного загострення ХОЗЛ вибір антибактеріальної терапії повинен базуватися на таких критеріях, як вік пацієнта, частота загострень протягом останнього року, наявність супутньої патології та рівень показника ОФВ₁. У хворих до 65 років з частотою загострень ХОЗЛ менше ніж 4 рази на рік за відсутності супутніх захворювань та ОФВ₁ >50% від належного основними збудниками є гемофільна паличка, пневмокок, моракселла та атипівні мікроорганізми. Як антибіотик вибору рекомендується застосовувати амінопеніцилін (амоксцилін) або макролід чи респіраторний фторхінолон для перорального прийому.

У пацієнтів понад віком 65 років з частотою загострень ХОЗЛ 4 і більше разів на рік з наявністю супутніх захворювань та ОФВ₁ у межах 30-50% від належного основними збудниками є гемофільна паличка, представники родини *Enterobacteriaceae*, а також пневмокок. Як препарат вибору рекомендується застосовувати захищений амінопеніцилін або цефалоспорино II покоління, або респіраторний фторхінолон для перорального прийому.

За ОФВ₁ <30% від належного, частих курсів антибіотикотерапії (понад 4 рази на рік) та необхідності постійного прийому кортикостероїдів причиною загострення ХОЗЛ може бути *P. aeruginosa*. У зв'язку з цим рекомендується парентеральне застосування фторхінолону II покоління (ципрофлоксацину) або респіраторного фторхінолону (левофлоксацину), або β-лактаму з антисиньогнійною активністю в комбінації з аміноглікозидом.

Наведені клінічні рекомендації з антибактеріальної терапії хворих на НП та інфекційне загострення ХОЗЛ планується найближчим часом дещо доповнити та змінити. Це пов'язано, головним чином, з тим, що в Україні отримані перші дані мікробіологічного скринінгу стосовно антибіотикорезистентності пневмокока до пеніциліну, макролідів та інших антибактеріальних засобів. У цьому проекті беруть участь провідні вітчизняні пульмонологи та оториноларингологи з м. Києва, Дніпропетровська, Вінниці, Львова, Івано-Франківська в тісній співпраці зі співробітниками мікробіологічних лабораторій та кафедр мікробіології вищих медичних навчальних закладів (лабораторія діагностичного центру Дніпропетровської медичної академії, лабораторія Головного військового клінічного госпіталю Міністерства оборони України, мікробіологічна лабораторія ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» та ін.). Розглядається питання про розширення географії дослідження за рахунок східних і південних регіонів країни.

Таким чином, раціональна антибіотикотерапія хворих на НІНДШ повинна базуватися на даних анамнезу з урахуванням клінічних проявів захворювання, факторів ризику, динаміки рівнів лабораторних показників та регіональних особливостей антибіотикорезистентності ймовірних етіопатогенів.

Література

1. Read R., Morrissey L., Ambler J. Respiratory tract infections and fluoroquinolones. – 2002. – 85 p.
2. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – № 163 (7). – P. 1730-1754.
3. Brinbaum H., Morley M., Greenberg P. et al. Economic burden of respiratory infections in an employed population // Chest. – 2002. – Vol. 122. – P. 603-611.
4. Vital and Health Statistics. Current estimates from the national health interview survey, 1996. Series 10, № 200. Atlanta GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Oct. 1999.
5. WHO Global Burden of Disease project, version 1.
6. How Do We Achieve Cost-effective Options in Lower Respiratory Tract Infection Therapy? R. F. Grossman. – 1998. – № 113. – P. 205-210.
7. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. – М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. – 352 с.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // Под ред. Стречунского Л.С., Белосова Ю.Б., Козлова С.Н. <http://antibiotic.ru/ab/>.
9. Козлов Р.С. Современные аспекты рациональной антибиотикотерапии // Здоров'я України. – 2007. – № 11-12. – С. 46.
10. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project // Schito G.C., Debbia E.A., Marchese A. J Antimicrob. Chemother. – 2000. – № 46 Suppl. T1. P. 3-9.
11. 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. Vol. 49. – P. 31-40.
12. Mandell L., 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. – Vol. 44. – S27-S72.
13. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Woodhead M., Blasi F., Ewig S. Eur Respir J. – 2005. – № 26 (6). – P. 1138-1180.
14. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Стречунский и др. Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. 2006; 8 (1). С. 33-47.
15. Фещенко Ю.І., Линник М.І., Недосласова О.П. та ін. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008-2009 рр. – Київ, 2010. – 47 с.
16. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis // Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Eur Respir J. – 2006. – № 28 (3). P. 523-32.
17. Anzueto A. Acute exacerbation of chronic bronchitis // J Crit Illness. – 1999. – Vol. 14 (Suppl). – S27-S33.
18. Cabana M., Rand C., Power N. et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement // JAMA. – 1999. – Vol. 282, № 5. – P. 1458-1465.
19. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» / Київ: ТОВ «Велес». – 2007. – 148 с.