

Использование бета-лактамовых антибиотиков

Кафедра клинической фармакологии БГМУ

В практике врача достаточно часто приходится пользоваться препаратами антибактериальной группы. На сегодняшний день зарегистрированы в нашей стране и разрешены для применения значительное количество данных средств, это ведет к трудности выбора для доктора в конкретной ситуации самого эффективного и безопасного препарата или наилучшего сочетания нескольких из них.

Данное сообщение будет посвящено краткой клинико-фармакологической характеристике группы бета-лактамовых антибиотиков, показаниям для их использования в практике, поскольку они составляют основу современной химиотерапии, занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекций.

Препараты бета-лактамов представлены 4 группами: пенициллины, цефалоспорины, карбопены и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное бета-лактамовое кольцо. Объединяет данные группы и целый ряд других общих характеристик:

- все они имеют бактерицидный тип действия;
- все они являются кислотонестойкими соединениями;
- у всех широкий коридор действия;
- большинство из них плохо проникают через ГЭБ;
- у всей концентрационнозависимая антимикробная активность;
- основной путь выведения для большинства из них – почки;
- важной проблемой, с которой сталкивается доктор при их использовании, являются частые аллергические реакции.

Тем не менее, при назначении бета-лактамовых антибиотиков следует учитывать особенности каждой из их групп.

I группа – Пенициллины

Классификация пенициллинов:

I поколение. Природные пенициллины, чувствительные к пенициллиназе: бензилпенициллина натриевая, калиевая и новокаиновая соли, феноксиметилпенициллин (V-пенициллин, пенициллин-ФАУ-Вольф-N, оспен), бензатин бензилпенициллин (бициллин I, ретарпен, экстенциллин), бензатин бензилпенициллин+бензилпенициллин (бициллин - 3, бициллин - 5).

II поколение. Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе: оксациллин (оксациллина натриевая соль), флуклоксациллин, диклоксациллин, метициллин.

III поколение: Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины): ампициллин (росциллин, стандациллин, эпикоциллин), амоксициллин (апо-амокси, амосин, амоксикар, амоксил, амокси-вольф, амоцилекс, бактокс, грамокс-Д, данемокс, моксипал, жульфамокс, оспамокс, упсамокс, флемоксин, хиконцил, Э-мокс), бакампициллин, пивампициллин;

IV поколение: Карбоксипенициллины: карбенициллин, карфециллин, тикарциллин;

V поколение: уреидопенициллины: мезлоциллин, азлоциллин (секуропен), пиперациллин (пипрацил);

VI поколение. Амидинопенициллины: амдиноциллин;

Комбинированные пенициллины: ампициллин+оксациллин, амоксициллин+клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам, амоксициллин+метронидазол, флуклоксациллин+ампициллин, тикарциллин+клавулановая кислота, пиперациллин+тазобактам.

* в скобках даны фирменные названия препаратов

Механизм действия пенициллинов связан с блокированием синтеза пептидогликана (биополимера, основного компонента клеточной стенки микроорганизма), что ведет к гибели бактерии. Для преодоления действия бета-лактамаз (особых ферментов микробов), сегодня предложено использование следующих химических веществ, получившие название ингибиторов бета-лактамаз: клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам. Новая группа пенициллинов соответственно стала называться – комбинированные, ингибиторозащищенные пенициллины.

I поколение пенициллинов проявляет активность в отношении стрептококков, стафилококков, энтерококков (менее выражена), к ним чувствительны листерии, эшерихии, коринебактерии, большинство анаэробов и спирохеты. Частота распространения приобретенной резистентности у взрослых людей к природным пенициллинам составляет 80–85%.

Показания для их использования у детей ограничиваются назначением для лечения рожи, тонзиллофарингита и сифилиса, для профилактики скарлатины и ревматизма.

| Дозировки препаратов первого поколения пенициллинов детям | | | |
|--|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| Препарат | Путь введения | Доза(новоро.) | Доза(старше 1 мес) |
| Бензилпенициллин | В\в | 25тыс ЕД\12ч | 50–150ЕД\кг\сут |
| 4 введения в\м, в\в | | | |
| Бензилпенициллин | В\м | 50тыс.ЕД\24ч | 50–100тыс. ЕД\кг\сут |
| прокаин | | | в 1–2 введения в\м |
| Бициллин-3 | В\м | – | 50тыс.ЕД\кг\сут. |
| | | | 1–2 введения в\м |
| Феноксиметил- | | | |
| пенициллин | орально | – | 30–40мг\кг\сут |
| | | | в 4 прием |

II поколение. Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе имеют значительные особенности, не позволяющие часто их использовать в педиатрической практике.

Оксациллин связывается с белками плазмы крови на 90–94% и представляет опасность для детей первых месяцев жизни из-за опасности развития у них ядерной желтухи. Почти половина препарата (45%) метаболизируется в печени (возможно поражение печени). Показан данный препарат у детей при инфекционных заболеваниях, вызванных микроорганизмами, продуцирующими пенициллиназу, как средство резерва: септицемия, абсцессы, флегмоны, послеоперационные инфекции, бактериальный эндокардит, остеомиелит. Детям старше 3 месяцев перорально назначается по 40–60 мг/кг/сут (не более 1,5 г/сут) в 3–4 приема, парентерально 200–300 мг/кг/сут в 4–6 введений (в/м, в/в).

III поколение: Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины).

Ампициллин усваивается в ЖКТ 50%, связывается с белками плазмы крови на 20%, метаболизируется в печени–10%, основной путь выведения – почки в неизменном виде. Уступает по активности амоксициллину в отношении *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, сальмонелл. Не рекомендован при инфекционном мононуклеозе у детей. У взрослых пациентов широко распространена устойчивость микроорганизмов к данному препарату. Детям может быть использован с месячного возраста для лечения инфекций почек и мочевыводящих путей, инфекций опорно-двигательного аппарата, менингита бактериального, септицемии. Перорально детям назначается 30–50 мг/кг/сут в 4 приема, парентерально – 50–100 мг/кг/сут в 4 введения (в/в и в/м)

Амоксициллин имеет усвоение в ЖКТ более значительное–75–90% (можно принимать вне зависимости от приема пищи), связь с белками 20%, 10% метаболизируется в печени, основной путь выведения – почки. Препарат рекомендован детям для лечения инфекций в ЛОР практике, инфекций мочеполовой системы, болезни Лайма, для эрадикации *H. Pylori*, профилактики эндокардита.

С одного месяца жизни ребенок может внутрь получать дозу 30–60 мг/кг/сут в 3 приема, в/венно при менингите детям назначается до 200 мг/кг/сут. При нарушении функции почек при клиренсе 15–40 мл/мин интервал между приемами данного препарата должен составлять 12 ч, при показателе более 10 мл/мин–дозу препарата уменьшают на 15–50%, при анурии максимальная доза составляет 2 г/сутки.

IV поколение: Карбоксипенициллины. Препараты активные в первую очередь в отношении Грамм «–» возбудителей, однако в последние годы отмечено развитие устойчивости по действию на синегнойную палочку. При их использовании описаны случаи развития кровотечений (требуется контроль протромбинового времени), нейтропении. Карбенициллин назначается детям старше месяца только парентерально в дозе 400–600 мг/кг/сут в 6–8 введений, желательно в сочетании с аминогликозидами III поколения или фторхинолонами. Показаниями для их использования являются нозокомиальные инфекции, чувствительные к *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактеру.

Тикарциллин\клавулановая кислота используется в педиатрической практике для детей с 3-х месячного возраста в качестве препарата резерва для лечения инфекций, вызванных устойчивой Грамм «–» флорой при тяжелых абдоминальных инфекциях (перитонит, осложненный аппендицит–в/в или интраперитонеально по 3 г каждые 4 часа), пневмония или бронхит при

муковисцидозе. При иммунодефицитных состояниях эффективна комбинированная терапия данного препарата с аминогликозидами.

V поколение: уреидопенициллины проявляют высокую активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, при пероральном приеме не усваиваются, проникают через ГЭБ, 75% выделяются с желчью. Являются препаратами резерва. У детей применяются при инфицированном муковисцидозе и у онкологических больных с нейтропенией. Азлоциллин 300мг\кг\сут каждые 4 часа, суточная доза для детей старше 14 лет – 8 г. Хорошо сочетается с тобрамицином. При эмпиеме плевры, остеомиелите, гнойных ранах, свищах можно применять для промываний местно. Если основными побочными эффектами для препаратов пенициллиновой группы I, II и III поколений являются аллергические реакции, нейротоксичность, дисбактериозы, с усилением Грамм «-» активности у препаратов IV, V, VI поколений токсичность усиливается и, наряду с аллергическими реакциями, проявляются: снижение агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения, кровоточивость слизистых оболочек, лейкопения, повышение активности трансаминаз печени, возбуждение ЦНС до судорог и галлюцинаций и формирование суперинфекции резистентными бактериями или дрожжевыми грибами.

Наиболее рациональной комбинацией для сочетания с препаратами группы пенициллинов является комбинация с аминогликозидными антибиотиками (исключается их совместное применение в одном шприце). Ослабляют бактерицидный эффект пенициллинов тетрациклины, сульфаниламиды, хлорамфеникол. При совместном применении с антикоагулянтами, тромболитиками, НПВС – повышается риск кровотечений.

II группа – Цефалоспорины.

Классификация цефалоспоринов.

I поколение: цефазолин (амзолин, интразолин, ифизол, кефзол, нацеф, оризолин, рефлин, тотациф, цефамезин, цефезол, цезолин), цефалексин (апо-цефалекс, оспексин, споридекс), цефалотин, цефрадин (тафрил-А), цефадроксил (биодроксил, дурацеф).

II поколение: цефаклор (альфацет, верцеф, цеклор), цефамандол (цефамабол, цефат, мандол), цефокситин (мефоксин), цефуроксим (аксетин, биофуроксим, зинекс, зинацеф, зиннат, кетоцеф, кимацеф, цефурабол, спизеф, кефстар).

III поколение: цефотаксим (биотаксим, валоран, глорифен, интратаксим, клафобрин, клафоран, мефотаксим, оритаксим, талцеф, такс-о-бид, тарцефоксим, цефабол, цефантрал, цефотакс, цефосин), цефоперазон (гепациф, медоцеф, цефобид), цефтазидим (биотум, лоразидим, орзид, фортум, фортазим, бестум, фортоферин, цефтум, тазицеф), цефтриаксон (азаран, биотраксон, ифициф, лораксон, лендацин, медаксон, новосеф, офрамокс, росин, роцефин, стеридеф, терцеф, тороцеф, цефамед, цефикар, цефограм, цефаксон, цефтиорин, цефтриабол, цефтрифин), цефтибутен (цедекс), цефиксим (супракс), цефтизоксим..

IV поколение: цефпиром, цефепим (максипим).

Комбинированные препараты: цефоперазон+сульбактам.

* в скобках даны фирменные названия препаратов

Цефалоспорины относятся к бета-лактамам и представляют одну из основных групп антибактериальных препаратов, применяемых в педиатрической практике.

Препараты данной группы высокоэффективны, низко токсичны и приемлимы по стоимости. Показания к клиническому применению препаратов каждого из поколений данной группы зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик препаратов. Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами предопределяют одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов.

| Сравнительная активность <i>in vitro</i> цефалоспориновых антибиотиков | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Поколение | Активность | Активность | Стабильность |
| цефало- споринов | в отношении грамм «+» бактерий | в отношении грамм «-» бактерий | грамм «+» бактерий |
| Первое | +++ | +/- | + |
| Второе | ++ | + | + |
| Третье | + | +++ | +/- |
| Четвертое | ++ | +++ | + |

Характеристика препаратов цефалоспоринов (I поколение):

Активны препараты на Грамм «+» флору: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, кроме *Streptococcus pneumoniae*; Грамм «-» флору : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*; не активны на: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*.

Показаниями для применения их являются: периоперационная профи-лактика в хирургии, для лечения кожи и мягких тканей. Пероральные формы уступают по антимикробной активности парантеральным. Для растворения парантеральных форм цефалоспоринов не используются растворы прокаина (новокаина) и другие растворы, содержащие каль-ций. В качестве растворителей могут быть: вода для инъекций, 5% раст-вор декстрозы, 5% раствор левулезы, 0,9% раствор Na Cl (для в\венных инъекций) и 1% раствор лидокаина (для в\мышечных инъекций).

Разведенные препараты цефалоспоринов не хранятся более 6 часов.

Цефалексин, цефадроксил и цефрадин могут быть представлены в пероральных формах выпуска: гранулы, суспензии, капсулы, таблетки, усвоение их в ЖКТ составляет 20–25%. Пероральные формы цефа-дроксила назначается детям только с 14 летнего возраста.

Цефазолин имеет показатель связи с белками крови 85%, данная характеристика предполагает осторожность при его использовании у новорожденных детей и детей первых 3–х месяцев жизни из-за опасности развития у них ядерной желтухи.

Первое поколение цефалоспоринов не метаболизируются в печени, плохо проходят ГЭБ, выводятся почками.

Цефалоспорины (II поколение)

Активны в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*. Минимальная подавляющая концентрация их в отношении стафилококка составляет 1 мкг\мл, стрептококка – 5 мкг\мл, кишечной палочки – 8 мкг\мл, протей – 32 мкг\мл, клебсиеллы – 8 мкг\мл. Показаны препараты детям при пиелонефритах средней тяжести, при периперитонеальной подготовке, в ЛОР-практике.

Цефуроксим – это единственный цефалоспориин II поколения проникающий через ГЭБ. Он хорошо усваивается в ЖКТ – 68%, имеется множество пероральных форм препарата, показатель сродства с белками плазмы крови составляет 30–50%, выводится почками. При лечении менингита данным препаратом у детей имели место случаи нарушения слуха. Цефуроксим ацетил используется перорально в дозе 30–40 мг\кг\сут в 2 приема во время еды, применяется при первой стадии болезни Лайма.

Цефалоспорины (III поколение)

Базовые препараты данной группы проявляют активность на энтерококки, VRSA, *L. Monocytogenes*, *B. anthracis* к действию их устойчивы.

Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим хорошо проникают через ГЭБ, способны создавать высокие концентрации в спинно-мозговой жидкости и применяются для лечения менингитов у детей. Два препарата 3 поколения цефоперазон и цефтриаксон экскретируются из организма с мочой и желчью, в результате их использования у детей часто наблюдаются кровотечения, гипопротромбинемии, псевдо-холелитиаз. Особенностью цефтриаксона является также и самый значительный период выведения – 6–8,5 часов, что позволяет его инфузионную форму использовать однократно в сутки.

Антисинегнойной активностью обладают только два препарата – цефоперазон и цефтазидим. Они активны в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов, менее активны в отношении стрептококков, высокая чувствительность у них имеется к гидролизу БЛРС.

Пероральные формы у препаратов III поколения имеют цефиксим и цефтибутен. Они отличаются также отсутствием активности на *Staphylococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *S. Freundii*, *Serratia spp.*, *M. Morganii*, *P. Stuartii*, *P. Rettgeri*. Назначается цефиксим (капсулы, суспензии) детям старше 6 мес по 8 мг\кг\сут в 1–2 приема, цефтибутен (порошок для суспензии, капсулы) дети получают в дозе 9 мг\кг\сут в 1–2 приема.

Цефалоспорины (IV поколение)

Препараты имеют широкий спектр антимикробной активности (более широкий по сравнению с цефалоспоридами III поколения), стабильны к различным β -лактамазам микроорганизмов, в том числе расширенного спектра, активны в отношении многих штаммов Грамм «–» бактерий, резистентных к цефалоспоридам III поколения, хорошо проникают в ткани, сохраняют там бактерицидные концентрации в течение 12 часов, удобны в дозировании (назначаются каждые 12 часов), имеют хорошую переносимость и отсутствие токсичности, их эффективность доказана в сравнительных клинических исследованиях.

Цефалоспорины IV поколения могут назначаться в качестве препаратов 1-го ряда при эмпирической терапии тяжелых госпитальных инфекций:

. Госпитальная пневмония тяжелого течения,

- включая вентилятор -ассоциированную;
- . Перитонит (в комбинации с метронидазолом);
- . Сепсис (обусловленный грамотрицательной флорой);
- . Инфекции у больных в отделении интенсивной терапии;
- . Инфекции у онкологических больных с нейтропенией;

Цефипим назначается детям в\м и в\в при тяжелых инфекциях дозой до 2 г в сутки с интервалом 8–12 часов.

Плохо сочетается использование всех препаратов группы цефалоспоринов со спиртосодержащими лекарственными средствами, с антикоагулянтами, тромболитиками и НПВС, и с другими группами лекарственных препаратов, обладающими нефротоксичностью. Факт значительного угнетения цефалоспоридами продукции витамина «К» микрофлорой кишечника заставляет использовать детям для профилактики кровотечений из-за его недостаточности препараты викасола 5 мг\сут.

III группа – КАРБОПЕНЕМЫ

Классификация: Карбопенемы: меропенем (меронем), имипенем+циластатин (тиенам).

Первый антибиотик этой группы – имипенем – появился в клинической практике в 1980г. В нашей стране на сегодняшний день используется только два препарата этой группы. Оба препарата имеют ультраширокий спектр действия, бактерицидный тип действия. Но, тем не менее, встречаются микроорганизмы с первичной (природной) и вторичной (приобретенной) резистентностью к ним. Устойчивые микроорганизмы (кроме синегнойной палочки) имеют перекрестную резистентность к имипенему и меропенему. По фармакокинетическим показателям имипенем и меропенем существенно не отличаются: период полувыведения обоих препаратов составляет почти 1 час, после введения имипенема в крови создаются несколько более высокие концентрации по сравнению с меропенемом, антибиотики одинаково проникают в спинномозговую жидкость. Принципиальным отличием меропинема является то, что он не разрушается почечной дегидропептидазой I и поэтому не требует добавления ингибитора этого фермента-циластатина, который входит в состав коммерческих препаратов имипенема (тиенам). Бактерицидное действие данной группы препаратов зависит от времени поддержания в крови уровня выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя. Достаточно поддержания ее на уровне 2–4-кратных значений. Принимая во внимание результаты эффективности, микробиологические и фармако-кинетические данные, можно считать, что один грамм меропенема эквивалентен одному грамму имипенема.

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ КАРБОПЕНЕМОВ

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

| МНН | Лек. форма | T1\2.ч | Режим дозирования | Особенности ЛС |
|---------------------|--|--------|--|--|
| Имипинем\циластатин | Пор. Для инф. 0,5г во флаконах. Пор для в\в и в\м инф. 0,5г во флаконах. | 1 | В\в до 3 мес. 60-100 мг\кг\сут (до 2г\сут) в 3-4 введения в\в; Старше 3 мес. При массе тела менее 40кг 15-25 мг\кг каждые 6 час.; При массе тела более 40кг 0,5-1,0г каждые 6-8 часов, но не более 2,0г\сутки. | более активен в отношении грамм «+» кокков, менее активен в отношении грамм «-» палочек; имеет более широкие показания, но не применяется при менингите. |
| Меропинем | Пор. для инф. 0,5г; 1,0г во флаконах | 1 | В\в детям с 3 мес.: 10-20 мг\кг каждые 8 часов, при менингите, мениэнцефалите 40 мг\кг каждые 8 часов (не более 6г\сут). | более активен в отношении грамм «-» бактерий; менее активен в отношении стафилококков и стрептококков; не инактивируется в почках (дегидропептидазой 1); не обладает просудорожной активностью; реже вызывает тошноту и рвоту; не применяется при инфекциях костей и суставов, бактериальном эндокардите; не применяется у детей до 3 месяцев; можно вводить болюсно в течение 5 минут; нет в\м лекарственной формы. |

Карбопенемы имеют антагонизм при совместном применении с пенициллинами, цефалоспоридами, монобактамом, хлорамфениколом. Имипенем при сочетании с ганцикловиром увеличивает риск генерализованных судорог.

IV группа – МОНОБАКТАМЫ

Единственный препарат, составляющий данную группу – Азтреонам (азактам).

Особенностью его является узкий спектр действия. Активен азтреонам прежде всего на микроорганизмы семейства *enterobacteriaceae* и на *P. Aeruginosa*. Не имеет активности на ацинетобактер, Грамм «+» кокки и анаэробы.

Редко назначается данное лекарственное средство детям самостоятельно, чаще в сочетании с препаратами, активными в отношении Грамм «+» кокков:

оксациллином, цефалоспоридами, линкозамидами, ванкомицином и анаэробов – метронидазолом. Плохим является сочетание азтреонама с карбопенемами.

Используется в детской практике с рождения ребенка в\в и в\м в дозе 30 мг\кг каждые 6–12 часов, старше месяца детям доза может быть увеличена до 120–150 мг\кг\сут применяется в 3–4 введения внутривенно.

Таким образом, можем утверждать, что несмотря на подобие химической структуры препаратов группы бета-лактамов, они имеют значительные отличия в клинико-фармакологических характеристиках. Большинство из них являются протокольными препаратами в педиатрии, другие составляют резерв.

Появление резистентных форм возбудителей привело к созданию новой группы препаратов – защищенных от действия бета-лактамаз пенициллинов и цефалоспоринов. Изучение развития врожденной и приобретенной резистентности у детей позволит более рационально выбирать лекарственное средство данной группы для получения достаточного противомикробного эффекта с минимальным проявлением побочных действий препаратов.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств. Т. 1, 2 (официальное издание по состоянию на 1 января 2006 г.). Москва, 2006 г. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Минздравсоцразвития, Россия, 2006.

2. Касихина, С. А. Антибактериальная терапия у новорожденных высокого риска в отделении реанимации и интенсивной терапии / С. А. Касихина, Н. В. Белобородова // Педиатрия. 1996. № 1. С. 41–461.
3. Кевра, М. К. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств / М. К. Кевра. БГМУ, 2003.
4. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общ. ред. А. Г. Гильмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберт; пер. с англ. М.: Практика, 2006. С. 1342–1344.
5. Козлова, Л. В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей / Л. В. Козлова, Ю. Л. Мизерницкий, Е. В. Галкина. Росс. Вестник перинатологии и педиатрии. 2005. № 3. С. 9–11.
6. Лекарственные средства: справочник-путеводитель практ. врача. М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2003. 794 с.
7. Нельсон, Дж. Д. Антимикробная терапия в педиатрии, справочник / Дж. Д. Нельсон. Витебск: Белмедкнига, 1997.
8. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. М., 2007.
9. Страчунский, Л. С. Проблема выбора карбопименовых антибиотиков в конце 90-х годов / Л. С. Страчунский, Р. С. Козлов, О. У. Стецук // Клиническая фармакология и терапия. 1997. № 6(4). С. 59–62.
10. Таточенко, В. К. Практическая пульмонология детского возраста / В. К. Таточенко. М., 2006. 254 с.
11. Чучалина, А. Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / А. Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2004. 874 с.