

УДК 615.33.32.31.015.3

Современные режимы дозирования пероральных аминопенициллинов

Экспертная группа проекта «ЭРА»*

Образовательный проект «ЭРА» (*Экспертные Рекомендации по Антибиотикотерапии*) создан с целью объединения ведущих специалистов для решения сложных вопросов современной антибактериальной терапии. Одна из таких проблем – выбор аминопенициллинов и их дозирование, особенно у детей. Принятая в настоящее время в России практика назначения минимальных доз и минимальных курсов терапии часто

недостаточна для достижения цели антибактериальной терапии – эрадикации возбудителя из очага воспаления.

В данных рекомендациях обосновываются принципы дозирования пероральных аминопенициллинов в адекватных дозах и в удобном для пациентов режиме.

Ключевые слова: аминопенициллины, режимы дозирования, дети.

Current Dosing Regimens of Oral Aminopenicillins

The «ERA» Project Expert Group

The educational project “ERA” (Expert Recommendations on Antimicrobial Therapy) was established to join leading experts for the solution of the most important issues in antimicrobial therapy. One of such topics is a proper dosing regimen of aminopenicillins, particularly in children. Administration of too low doses and/or too short

courses of therapy that is not sufficient for eradication of pathogens is still commonly used in Russia.

Proposed recommendations justify the principles of dosing of oral aminopenicillins.

Key words: aminopenicillins, dosing regimen, children.

*Члены экспертной группы:

Белобородова Наталья Владимировна – д.м.н., проф., руководитель Кабинета рациональной антибиотикотерапии у детей, ГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, зав. лабораторией клинической микробиологии и антимикробной терапии НЦССХ им. А.Н. Бакулева

Блохин Борис Моисеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Российского государственного медицинского университета

Богомильский Михаил Рафаилович – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, главный детский оториноларинголог Минздравсоцразвития России, зав. кафедрой детской оториноларингологии Российского государственного медицинского университета

Борисова Ольга Иосифовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Бурмистров Виктор Вячеславович – к.м.н., главный детский реабилитолог Самарской области, кафедра педиатрии ИПО, Самарского государственного медицинского университета

Волков Игорь Константинович – д.м.н., зав. отделением пульмонологии Научного центра здоровья детей РАМН

Гарашенко Татьяна Ильинична – д.м.н., проф., кафедра детской оториноларингологии Российского государственного медицинского университета, главный детский оториноларинголог г. Москвы

Основные понятия

МПК – минимальная подавляющая концентрация

МПК₉₀ – МПК, при которой происходит задержка роста 90% исследованных штаммов

T>МПК – время, в течение которого концентрация антибиотика в крови или очаге воспаления превышает значения его МПК в отношении возбудителя

Пероральные аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) получили широкое распространение в амбулаторной и клинической практике.

Нарушение режима дозирования аминопенициллинов (разовая доза, кратность и длительность приема) существенно снижает эффективность проводимой антибактериальной терапии.

Проведение антибактериальной терапии подразумевает не только купирование симптомов острого воспаления, но и элиминацию (эрадикацию) основных возбудителей заболевания. Достижение эрадикации возбудителей предотвращает переход острой стадии в хроническую, уменьшает частоту рецидивов [1]. Применение недостаточных доз антибактериальных препаратов может способствовать персистенции возбудителей и селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Необходимость использования оптимальных режимов дозирования аминопенициллинов значительно возрастает ввиду увеличения частоты выделения пенициллинорезистентных штаммов пневмококков, а также возбудителей, продуцирующих β -лактамазы.

При назначении антибиотиков важным является не только выбор препарата с соответствующим спектром антибактериальной активности в нужной дозе, но и рекомендация оптимальной кратности приема.

Дудина Татьяна Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней Российского государственного медицинского университета

Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., проф., кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Коровина Нина Алексеевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, главный детский нефролог Минздравсоцразвития России

Лукушкина Елена Федоровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии Нижегородской медицинской академии

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., проф., главный детский пульмонолог Минздравсоцразвития России, руководитель отделения пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра МЗ РФ

Мумладзе Этери Борисовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., проф., зам. директора Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Петрова Светлана Ивановна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии

Рымарчук Галина Владимировна – д.м.н., проф., факультет усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии

Самсыгина Галина Андреевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Российского государственного медицинского университета

Таточенко Владимир Кириллович – д.м.н., проф., зав. диагностическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Тебloeва Лидия Тимофеевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-

стоматологического университета, ДКБ Св. Владимира

Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Координаторы проекта ЭРА:

Бачинская Е.Н., академическая группа академика РАМН Ю.Ф. Исакова, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

Белобородов С.М., фармацевтическая компания ГлаксоСмитКляйн

Таблица 1. Основные различия между ампициллином и амоксициллином [5]

Показатель	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
пневмококка	++	+++
сальмонелл	+++	+++
шигелл	+++	+
<i>Helicobacter pylori</i>	+	+++
Биодоступность при приеме внутрь	40%	90%
Влияние приема пищи на биодоступность	Снижает в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Невысокий и нестабильный	Высокий и стабильный
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
Диарея	Часто	Редко

Применение форм антибиотиков для 1–2 кратного приема оказывает положительное влияние на соблюдение пациентами предписаний врача [2, 3].

Параметры оптимизации использования аминопенициллинов

При выборе перорального антибиотика важно обращать внимание на такие показатели, как всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и биодоступность при приеме внутрь. Аминопенициллины относятся к кислотоустойчивым антибиотикам и поэтому могут назначаться внутрь. *Амоксициллин характеризуется наилучшим всасыванием в ЖКТ (75% и более), хуже всасывается ампициллин – 35–40%* [4]. Под термином биодоступность понимается количество неизмененного вещества в плазме крови относительно исходной дозы препарата. При пероральном применении лекарственного средства величина биодоступности определяется как уровнем его всасывание в ЖКТ, так и потерями после первого прохождения через печеночный барьер. Биодоступность амоксициллина *не зависит* от приема пищи, в то время как прием пищи практически в 2 раза уменьшает биодоступность ампициллина. Основные различия между амоксициллином и ампициллином представлены в табл. 1 [5].

Биодоступность ингибитора β -лактамаз клавуланата совпадает по фармакокинетике с амоксициллином и составляет 75%; под влиянием пищи может несколько увеличиваться [4]. Биодоступность амоксициллина/клавуланата при пероральном приеме составляет 90%.

Для того чтобы понять, каким образом эффективность антибиотика зависит от его дозы, необходимо рассматривать совокупность фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препарата [6].

Согласно принципам рациональной антибиоти-

котерапии, антибиотик должен создавать концентрации, способные вызывать гибель или задерживать рост присутствующих в очаге инфекции микроорганизмов [7]. Чувствительность микроорганизма к антибиотику характеризуется его *минимальной подавляющей концентрацией* (МПК). Создание в очаге инфекции субингибирующих концентраций способствует сохранению жизнеспособности части возбудителей и повышает вероятность реализации ими механизмов резистентности.

С ростом резистентности возбудителей возможно снижение эффективности антибактериальных препаратов и стандартных режимов их дозирования.

Время, в течение которого концентрация антибиотика превышает значения его МПК в отношении возбудителя, определяет эффективность аминопенициллинов. Важным является поддержание в крови и очаге инфекции концентрации препарата, не менее чем в 4 раза превышающей МПК [4]. Также установлено, что для эрадикации возбудителя концентрации бета-лактамов в крови должны превышать МПК для данного возбудителя в течение более 40% времени между введениями препарата (время поддержания концентрации выше МПК, $T > \text{МПК}$) (рисунок) [8].

Значения $T > \text{МПК}_{90}$ для различных режимов

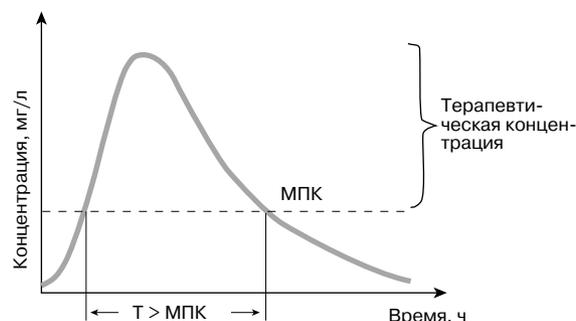


Таблица 2. Время, в течение которого сывороточная концентрация амоксициллина и амоксициллина/клавуланата превышает МПК₉₀ для основных возбудителей инфекций респираторного тракта (Т>МПК₉₀) [9–11]

Режим дозирования антибиотика	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , пенициллинорезистентный	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	% от интервала дозирования*		
Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки**	41	0	0
Амоксициллин/клавуланат 20 мг/кг/сут*** в 3 приема	≤ 30	≤ 30	≤ 30
Амоксициллин/клавуланат 250 мг*** 3 раза в сутки**	≤ 30	≤ 30	≤ 30
Амоксициллин/клавуланат 40 мг/кг/сут*** в 3 приема	44	44	44
Амоксициллин/клавуланат- 45 мг/кг/сут*** в 2 приема	41	41	41
Амоксициллин/клавуланат 500*** мг 3 раза в сутки**	41	41	94
Амоксициллин/клавуланат 875*** мг 2 раза в сутки**	42	42	78

Примечание. * предиктор эрадикации – Т>МПК более 40%; ** для взрослых и детей с массой тела >40 кг; *** по амоксициллину

дозирования амоксициллина и амоксициллина/клавуланата определены в отношении трех основных возбудителей инфекций респираторного тракта: пневмококков, гемофильной палочки и моракселлы [9–11] (табл. 2).

Значения показателя Т>МПК варьируют в зависимости от чувствительности микроорганизма [6, 12] (табл. 3).

Показано, что при дозе амоксициллина не менее 40–45 мг/кг в сутки достигаются условия для эффективной эрадикации, в том числе в отношении пенициллинорезистентных штаммов. При меньших дозах концентрация амоксициллина и амоксицил-

лина/клавуланата недостаточна. «Незащищенный» амоксициллин не активен против штаммов гемофильной палочки и моракселлы, продуцирующих β-лактамазы.

Учитывая фармакокинетические особенности, среди аминопенициллинов и «защищенных» аминопенициллинов для перорального приема следует отдавать предпочтение амоксициллину и амоксициллину/клавуланату.

Для достижения эрадикации ведущих возбудителей бактериальных инфекций респираторного тракта и мочевыводящих путей амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (в пересчете на амокси-

Таблица 3. Время, в течение которого сывороточная концентрация амоксициллина и амоксициллина/клавуланата превышает МПК для штаммов пневмококка с различной чувствительностью к пенициллину [6, 12]

Антибиотик	% от интервала дозирования для штаммов <i>S. pneumoniae</i>		
	пенициллиночувствительных	умеренно резистентных	пенициллинорезистентных
Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки, 875 мг 2 раза в сутки, 40 мг/кг в сутки в 3 приема, 45 мг/кг в сутки в 2 приема,	100	59	46
Амоксициллин/клавуланат 500 мг* 3 раза в сутки, 875 мг* 2 раза в сутки, 40 мг/кг в сутки* в 3 приема, 45 мг/кг в сутки* в 2 приема,	100	59	46

Примечание. * по амоксициллину

Таблица 4. Эффективность режимов дозирования аминопенициллинов

Показание	Страна, год исследования	Число пациентов	Режим дозирования аминопенициллина, препарат сравнения	Клиническая эффективность, %	Частота эрадикации основных возбудителей, %
Острый средний отит [13]	Великобритания 1997	217	Амоксициллин/клавуланат 40 мг/кг в сутки* в 3 приема	91,4	100
			Цефаклор 13,5 мг/кг 3 раза в сутки	78,6	77,8
Острый средний отит [14]	Израиль 2000	238	Амоксициллин/клавуланат 45 мг/кг в сутки* в 2 приема	86	83%
			Азитромицин – 10 мг/кг в 1-й день, 5 мг/кг со 2-го по 5-й день	70	49
Острый средний отит [3]	США 1997	868	Амоксициллин/клавуланат 45 мг/кг в сутки* в 2 приема	86,5	–
			Амоксициллин/клавуланат 40 мг/кг в сутки* в 3 приема	78,8	–
Острый синусит [15]	США 1998	117	Амоксициллин/клавуланат 875 мг* 2 раза в сутки	97	93
			Амоксициллин/клавуланат 500 мг* 3 раза в сутки	91	88
Стрептококковый фарингит [16]	Италия 2002	384	Амоксициллин 40 мг/кг в сутки* в 3 приема	91,9	89,6
			Цефаклор 40 мг/кг в сутки в 2 приема	91,4	85,7
Инфекции респираторного тракта [17]	Индонезия 1991	889	Ампициллин 25–30 мг/кг 3 раза в сутки	62	–
Внебольничная пневмония [18]	Нигерия 1989	100	Амоксициллин 250–500 мг 3 раза в сутки	60,4	–
			Амоксициллин/клавуланат 500 мг* 3 раза в сутки	93,8	–
Внебольничная пневмония [19]	Южная Африка 1997	557	Амоксициллин/клавуланат 875 мг* 2 раза в сутки	94	97
			Амоксициллин/клавуланат 500 мг* 3 раза в сутки	96	91
Инфекции мочевыводящих путей [20]	США 1990	158	Амоксициллин 1 г 3 раза в сутки	72,9	71,8
			Фосфомицина трометамол 3 г однократно	88,8	81,2
Инфекции мочевыводящих путей [21]	США 1984	100	Ампициллин 500 мг 4 раза в сутки	79,4	–
			Цефаклор 250 мг 2 раза в сутки	75,7	–

Примечание. «–» – нет данных по микробиологической эффективности; * по амоксициллину

циллин) у взрослых и детей с массой тела более 40 кг следует использовать в дозе 500 мг 3 раза в сутки или по 875 мг 2 раза в сутки, у детей с массой тела менее 40 кг – в дозе 40 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема, или 45 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема.

Доказанная эффективность режимов дозирования

При выборе режима дозирования следует ориентироваться на доказательства. Изучению клинической и микробиологической эффективности различ-

ных режимов дозирования аминопенициллинов посвящено большое количество клинических исследований. В табл. 4 представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований по эффективности аминопенициллинов при инфекциях респираторного тракта и мочевыводящих путей.

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность «защищенных» и «незащищенных» аминопенициллинов показана при использовании доз не менее 40–45 мг/кг в сутки. Адекватных доказательств эффективности меньших доз не имеется.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы дозирования амоксициллина и амоксициллина/клавуланата

Препараты	Взрослые и дети с массой тела >40 кг	Дети с массой тела < 40 кг	Связь с приемом пищи
	режим дозирования		
Амоксициллин	500 мг 3 раза в сутки	40–45 мг/кг/сут в 2–3 приема	Независимо
Амоксициллин/клавуланат	500 мг* 3 раза в сутки	40 мг/кг в сутки* в 3 приема	Независимо или в начале приема пищи
	875 мг* 2 раза в сутки	45 мг/кг в сутки* в 2 приема	То же

Примечание. * по амоксициллину

Таблица 6. Длительность курса терапии амоксициллином и амоксициллином/клавуланатом

Нозологическая форма	Длительность терапии, дни
Острый средний отит	7–10 (10 дней: дети до 2 лет; с отореей; посещающие детский сад)
Рецидивирующий тонзиллит	10
Острый синусит	7–10
Бронхит/пневмония	7–10
Острый цистит	7
Острый пиелонефрит	14
Инфекции кожи и мягких тканей	5–14

Согласно утвержденным инструкциям Минздрава России по применению аминопенициллинов рекомендуется дифференцированный подход к выбору режима дозирования в зависимости от тяжести течения заболевания и возраста пациента. При инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящего тракта предлагается использовать режим дозирования по амоксициллину 40 мг/кг в сутки, разделенные на 3 приема, или 45 мг/кг в сутки, разделенные на 2 приема. Применение амоксициллина/клавуланата в дозе 20–30 мг/кг в сутки возможно при рецидивирующем тонзиллите, инфекциях кожи и мягких тканей (поверхностные абсцессы, укусы животных, инфицированные хирургические раны).

Нежелательно использование низких доз аминопенициллинов при респираторных инфекциях в том случае, если частота выделения пневмококка с высоким уровнем пенициллинорезистентности (МПК пенициллина – 2–4 мг/л) в регионе (или закрытом учреждении) превышает 10%. В этом случае необходимо применение амоксициллина (амоксициллина/клавуланата) в дозе 80–90 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема [4].

Удобство и кратность приема пенициллинов

Наличие пероральных форм антибактериальных препаратов в значительной мере способствует

их широкому использованию в домашних условиях. Для детей следует использовать специальные лекарственные формы амоксициллина – растворимые таблетки или суспензии с различными фруктовыми вкусами.

Аминопенициллины принимаются с кратностью 2–4 раза в сутки. В ряде исследований показано, что комплаентность пациентов (соблюдение режима дозирования – % предписанной дозы, принятой пациентом) выше при использовании аминопенициллинов для двукратного применения. Например, при назначении амоксициллина/клавуланата 2 раза в сутки комплаентность пациентов составляет 89,5%, при использовании формы для трехкратного применения – 85,4% ($p < 0,0001$) [2, 3]. Двукратный прием антибиотика удобен не только для самого ребенка, но и для его родителей: чаще соблюдается правильный режим дозирования, ниже вероятность пропуска препарата.

Применение двукратных форм позволяет значительно снизить частоту нежелательных реакций [2]. По данным А. Нобергман и соавт. [3], при назначении амоксициллина/клавуланата в дозе 40 мг/кг в сутки в 3 приема частота развития диареи составила 26,7%, в то время как при использовании двукратной формы в суточной дозировке 45 мг/кг диарея встречалась в 9,6% случаев ($p < 0,0001$).

Эффективность двукратных режимов дозирования амоксициллина/клавуланата не уступает приему препарата 3 раза в сутки [2, 3, 15, 19].

Заключение

Современные режимы дозирования пероральных аминопенициллинов (основные рекомендации)

1. Учитывая низкую биодоступность при приеме внутрь ампициллина и ампициллина/оксациллина, нецелесообразно их пероральное использование. Применение ампициллина может быть оправданным в тех случаях, когда существует необходимость парентерального введения препарата (внутримышечно, внутривенно).

2. Для перорального применения среди аминопенициллинов рекомендуется использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

3. Рекомендуемые режимы дозирования аминопенициллинов для приема внутрь представлены в табл. 5.

4. Для повышения комплаентности пациентов целесообразен двукратный прием пероральных аминопенициллинов с коррекцией суточной дозы (45 мг/кг в сутки по амоксицилину в 2 приема) и использование тех препаратов, которые официально рекомендуются для двукратного введения.

5. Длительность курса терапии аминопенициллинами представлены в табл. 6.

Приложение

Таблица выбора дозы амоксициллина/клавуланата (современный подход: 45 мг/кг в сутки в 2 приема или 40 мг/кг в сутки в 3 приема)

Возраст	Масса тела	2 раза в сутки (оптимально)	3 раза в сутки
До года	2–4 кг	Суспензия 200* мг/ 5 мл по 2,5 мл	Суспензия 125* мг/ 5 мл по 2,5 мл
	5–9 кг	Суспензия 200* мг/ 5 мл по 5 мл	Суспензия 125* мг/ 5 мл по 5 мл
1–5 лет	10–18 кг	Суспензия 400* мг/ 5 мл по 5 мл	Суспензия 125* мг/ 5 мл по 10 мл
6–9 лет	19–28 кг	Суспензия 400* мг/ 5 мл по 7,5 мл, По 1 таблетке 500* (625) мг	Суспензия 125* мг/ 5 мл по 15 мл По 1 таблетке 250* (375) мг
10–12 лет	29–39 кг	По 1 таблетке 500* (625) мг	По 1 таблетке 250* (375) мг
Взрослые и дети старше 12 лет	Более 40 кг	По 1 таблетке 875* мг	По 1 таблетке 500* (625) мг

Примечание. * по амоксициллину

Литература

1. Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-haemolytic streptococci a prospective randomized study comparing penicillin and amoxicillin/clavulanate potassium J Antimicrob Chemother 1989; 24:227-33.
2. Behre U., Burow H.M., Quinn P., et al. Efficacy of twice-daily dosing of amoxicillin/clavulanate in acute otitis media in children. Infection 1997; 25:163-6.
3. Hoberman A., Paradise J.L., Burch D.J., et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:463-70.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес; 2002.
5. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Пенициллины: Часть 1. Природные и полусинтетические пенициллины. Клин антимикроб химиотер 2000; 2(1):32-9.
6. Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6:22-31.
7. Simon C., Stille W., Wilkinson P.J. Antibiotic Therapy in Clinical Practice. 2nd ed. New York, Schattauer; 1993.
8. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25:213-7.
9. Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for the respiratory tract infections. J Chemother 1997; 9(Suppl 3):38-44.
10. Thorburn C.E., Knott S.J., Edwards D.I. In vitro activities of oral β -lactams at concentrations achieved in humans against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci and potential to select resistance. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:1973-9.
11. Reed M.D. Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:949-54.
12. Jacobs M.R. Optimization of antimicrobial therapy using

- pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:589-96.
13. Deacon S. A randomized, observer blind, multicentre, parallel group study comparing the efficacy, safety and tolerability of Augmentin tid po versus cefaclor tid po in the treatment of acute otitis media in children. *SmithKline Beechem* 1997; Data on file.
 14. Dagan R., Johnson C.E., McLinn S., et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:95-104.
 15. Seggev J.S., Enrique R.R., Brandon M.L., et al. A combination of amoxicillin and clavulanate every 12 hours vs every 8 hours for treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:921-5.
 16. Esposito S., Marchisio P., Bosis S., Droghetti R, Mattina R, Principi N; Short Therapy Study Group. Comparative efficacy and safety of 5-day cefaclor and 10-day amoxycillin treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:28-33.
 17. Sutrisna B., Frerichs R.R., Reingold A.L. Randomised, controlled trial of effectiveness of ampicillin in mild acute respiratory infections in Indonesian children. *Lancet* 1991; 338:471-4.
 18. Jibril H.B., Ifere O.A., Odumah D.U. An open, comparative evaluation of amoxicillin and amoxicillin plus clavulanic acid (Augmentin) in the treatment of bacterial pneumonia in children. *Curr Med Res Opin* 1989; 11:585-92.
 19. Calver A.D., Walsh N.S., Quinn P.F., et al. Dosing of amoxicillin/clavulanate given every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for treatment of lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 1997; 24:570-4.
 20. Neu H.C. Fosfomicin trometamol versus amoxycillin - single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1):19-23.
 21. Baraff L.J., Ablon W.D. Cefaclor versus ampicillin for outpatient treatment of urinary tract infections. *Am J Emerg Med* 1984; 2:327-30.