

М.К. БЕХТЕРЕВА^{1,2}, к.м.н., В.В. ИВАНОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

ВЫБОР АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ПЕДИАТРА

Медицинскую помощь детскому населению оказывают наиболее часто в амбулаторных условиях, при этом основную нагрузку несет участковый педиатр или врач общей практики. В связи с мерами по оптимизации системы здравоохранения роль специалиста первичного звена постоянно возрастает, при этом более 80% случаев обращения за медицинской помощью в педиатрии связаны с инфекционной патологией. Попытаемся проанализировать, с какой патологией, требующей назначения антимикробных препаратов, чаще всего сталкивается участковый педиатр.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, отит, фарингит, риносинусит, инфекции мочевой системы, антибактериальная терапия.

М.К. BEKHTEREVA^{1,2}, PhD in medicine, V.V. IVANOVA^{1,2}, MD, Prof., RAS associate

¹ Research Institute of Children's Infections FMBA, St. Petersburg

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia's Ministry of Health

THE CHOICE OF ANTIMICROBIAL AGENT IN THE PRACTICE OF DISTRICT PEDIATRICIANS

Most often, children receive medical care in outpatient settings where the heaviest burden is carried by district pediatrician or general practitioner. Within the framework of healthcare initiatives aimed at the system optimization, the role of primary care specialists is increasing, while more than 80% of pediatric patients who seek medical aid have infectious pathology. We are trying to analyze which pathology that requires administration of antimicrobial drugs is most frequently faced by district pediatricians.

Keywords: acute respiratory infections, otitis, pharyngitis, rhinosinusitis, urinary tract infections, antibiotic therapy.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – самое частое инфекционное заболевание человека: дети с рождения до 5 лет переносят в среднем 6–8 эпизодов ОРИ в год. Заболеваемость наиболее высока в период с сентября по апрель и составляет (регистрируемая) 87–91 тыс. на 100 тыс. населения [1]. Острые фарингиты у детей являются причиной 6% всех обращений к педиатру; тонзиллиты и фарингиты на фоне ОРИ развиваются у 21,6% школьников [2, 3]. Пациенты с острыми тонзиллофарингитами, вызванными β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА, *S. pyogenes*), нуждаются в проведении антимикробной терапии (АМТ) [4].

У детей ОРИ часто приводят к развитию острых средних отитов (ОСО), риносинуситов. По данным Health Maintenance Organization (HMO), у 48% детей отмечаются однократные эпизоды острого перфоративного или неперфоративного среднего отита в первые 6 месяцев жизни или более 2 эпизодов за 12 месяцев жизни, до 95% детей переносят хотя бы один эпизод острого среднего отита за первые 7 лет жизни [5, 6]. Основными возбудителями ОСО более чем в 80% случаев являются *S. pneumoniae* и нетипируемые штаммы *H. influenzae*, реже – *M. catarrhalis*, менее чем в 10% случаев ОСО вызывается *S. pyogenes*, *S. aureus* или ассоциацией перечисленных микроорганизмов [7, 8]. Появились сообщения, что *S. pyogenes* может находиться на втором месте после *S. pneumoniae* (13,7%) [9]. При этом в США 42% рецептов на пероральные антибиотики у детей выписывается по

поводу ОСО [6]. Абсолютным показанием к проведению АМТ является перфоративный отит (табл. 1).

В США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год, а в России – свыше 10 млн случаев в год. Острый риносинусит наиболее часто имеет вирусную этиологию, вторичная бактериальная инфекция придаточных пазух носа после перенесенной ОРИ развивается у 0,5–2% взрослых и у 5% детей. Однако риносинусит занимает 5-е место среди причин назначения антимикробных препара-

Таблица 1. Показания к назначению системного антимикробного препарата при ОСО и остром риносинусите у детей (адаптировано из Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years [12], The diagnosis and management of acute otitis media [13])

Риносинусит	Острый средний отит
Бактериальный риносинусит	Острый средний отит (подтвержденный или неподтвержденный у детей младше 6 мес.)
Пациенты с формами средней степени и тяжелой степени тяжести или развитие осложнений	Пациенты с формами средней степени и тяжелой степени тяжести или развитие осложнений
Симптомы, продолжающиеся более 10 дней, или развитие ухудшения после 5 дней лечения	Отсутствие эффекта от патогенетической и симптоматической терапии в течение 48–72 ч

тов (АМП) врачами общей практики. Острый риносинусит только в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев вызывается вирусами. Пациенты с вирусными риносинуситами должны получать только патогенетическую и посиндромную терапию. Учитывая, что основными возбудителями острых бактериальных риносинуситов (ОБРС) являются пневмококк (более 35% у детей и до 48% у взрослых), далее следуют гемофильная палочка (25%) и *Moraxella catarrhalis* (25%), спектр антимикробных препаратов должен быть ориентирован на данную группу бактериальных агентов [10, 11].

Заболевания органов дыхательной системы занимают четвертое место (15%) среди всех причин смерти в странах Европейского союза. Наибольшая доля летальных случаев от заболеваний органов дыхания приходится на пневмонию (3,5%) [15]. Максимальная заболеваемость внебольничной пневмонией у детей наблюдается в возрасте 6 мес. – 5 лет (5,3 на 1 000 в год) и у подростков в возрасте 15–18 лет [1, 15]. Антибактериальную терапию при установлении диагноза острой пневмонии или при подозрении на пневмонию и тяжелом состоянии пациента начинают немедленно.

Термин «инфекция мочевой системы» (ИМС) объединяет все инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевой системы и включает в себя пиелонефрит, цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию. У детей раннего возраста ИМС наблюдается у 10–15% госпитализированных детей с лихорадкой. По данным бактериологического исследования мочи при ИМС, полученным в НЦЗД РАМН (2005), у амбулаторных больных в 50% случаев выделяется *E. coli*, в 10% – *Proteus spp.*, в 13% – *Klebsiella spp.*, в 3% – *Enterobacter spp.*, в 11% – *Enterococcus fac.* [4].

В последние годы в педиатрической практике получил распространение термин «лихорадка без очага инфекции» (ЛБОИ), в эту группу согласно Международному консенсусу включаются дети в возрасте до 3 лет с фебрильной лихорадкой, у которых на момент обращения за медицинской помощью отсутствуют симптомы и синдромы, указывающие на топику инфекционного заболевания, локализацию или этиологию болезни [4]. Значительное число среди пациентов с ЛБОИ составляют дети с вирусными инфекциями (преимущественно с гриппом), «безболевым» острым средним отитом, «немой» пневмонией, ИМС без дизурии, однако встречаются и пациенты с иерсиниозами, инфекционным мононуклеозом.

В практическом здравоохранении не только отмечают ошибки в выборе антимикробного препарата для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, но и часто встречаются как недостаточные, так и избыточные дозы назначаемых препаратов, неадекватный способ введения, неправильный выбор интервалов между введениями, необоснованное сочетание двух и более антибактериальных средств. Если доза антибиотика недостаточна и не создает в крови и тканях концентрации, превышающие минимально подавляющие концентрации основных возбудителей инфекции, то это становится не только одной из причин неэффективности лечения, но и создает предпосылки для формирования антибиотикорезистентности микроорганизмов. В современной ситуации при

наличии высокоэффективных антимикробных препаратов широкого спектра действия показания к комбинированной антибактериальной терапии практически отсутствуют, и приоритет в лечении остается за монотерапией [4].

Кроме этого, до настоящего времени при оказании амбулаторной помощи детям антимикробные препараты назначаются при респираторных инфекциях «для профилактики», проводится необоснованно длительная антибактериальная терапия со сменой 3–4 лекарственных средств, широко назначаются повторные курсы антимикробных препаратов при реконвалесцентном или транзитном носительстве бактериальных агентов в рото- и носоглотке, выделении представителей семейства *Enterobacteriaceae*, реже имеет место неоправданно короткая антимикробная терапия.

Антимикробный препарат, предназначенный для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, должен отвечать следующим критериям: иметь высокую активность в отношении основных циркулирующих возбудителей бактериальных ОКИ; обладать бактерицидным действием; иметь высокую биодоступность действующего вещества и создавать высокую концентрацию в ЖКТ. Рекомендации по выбору оптимального антибактериального средства должны обязательно основываться на региональных данных по структуре антибиотикорезистентности. Немаловажную роль в педиатрии играют: профиль безопасности (количество и характер токсических эффектов), фармакоэкономические характеристики (соотношение эффективности, безопасности и стоимости) препарата и удобная для детей форма выпуска (суспензия) и режим дозирования лекарственного средства [4, 16, 17]. Кроме этого, в амбулаторной практике нежелательно использовать парентеральные лекарственные средства.

Принципы рациональной антибактериальной терапии бактериальных инфекций у детей включают:

- своевременное назначение препарата (период начала или разгара болезни);
- разделение используемых антимикробных препаратов на *стартовые*, *альтернативные* и препараты *резерва*;
- учет антибиотикочувствительности выделенных штаммов;
- использование оптимального способа, дозы, кратности введения и курса терапии, а также учет индивидуальных особенностей пациента (возраста, преморбидного фона и т. д.) [4, 16, 17, 18].

По нашему мнению, следует особо внимательно относиться к назначению парентеральных цефалоспоринов в амбулаторной практике, которое, к сожалению, получило широкое распространение в последние 10 лет. Известно, что при использовании парентеральных цефалоспоринов III поколения регистрируют ряд нежелательных явлений: тромбоцитоз, транзитное повышение уровня печеночных ферментов, аллергические реакции и лейкопению, их отмечают менее чем у 5% пациентов. После 1-й недели применения цефтриаксона риск нейтропении или тромбоцитопении возрастает и спустя 2 нед. от начала терапии может достигать 15% [19].

Среди нежелательных явлений при применении парентеральных цефалоспоринов регистрируются билиарный сладж и псевдолиитиаз, которые являются дозоза-

висимыми и развиваются преимущественно на фоне недостаточного употребления жидкости или застоя желчи [19, 20, 21]. Все вышесказанное диктует необходимость поиска альтернативных препаратов из группы цефалоспоринов III поколения с возможностью перорального приема лекарственного средства.

Цефалоспорины III поколения имеют широкие перспективы в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний у детей. Особенности цефалоспоринов III поколения являются более высокая активность *in vitro* в отношении грамположительных и грамотрицательных агентов; благоприятные фармакокинетические свойства (высокая биодоступность и длительный период полувыведения) и хорошее проникновение в ткани.

Цефиксим обладает хорошей биодоступностью (около 50%) и создает высокую сывороточную концентрацию после приема внутрь. Препарат создает эффективные концентрации в тканях, в т. ч. в слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете и легочной ткани. Пиковая концентрация в сыворотке крови достигается приблизительно через 4 ч после приема, а в тканях – через 6,7 ч. Важным отличием цефиксима от других пероральных ЦС является длительный период полувыведения (3–4 ч), что дает возможность применять препарат 1 раз в сутки [17, 22].

Цефиксим (Иксим Люпин) – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения для перорального приема широкого спектра действия с бактерицидным действием. Цефиксим устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефиксим оказывает бактерицидное действие на широкий круг грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *N. gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Citrobacter diversus*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и др. К цефиксиму устойчивы *Pseudomonas spp*, *Enterococcus (Streptococcus) faecalis*, *Listeria monocytogenes*, большинство *Staphylococcus spp*. (включая метициллин-резистентные штаммы), *Enterobacter spp*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp*.

Цефиксим наиболее подробно был изучен в Японии еще на стадии домаркетинговых испытаний при различных планах исследований (двойное слепое, сравнительное и несравнительное исследования и др.) с оценкой эффективности и переносимости препарата при различных нозологических формах инфекций, в основном при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, как осложненных, так и неосложненных. Эти данные послужили обоснованием показаний к применению цефиксима, рекомендаций доз и схем его назначения, позволили установить переносимость при различных режимах введения, симптомы, тяжесть и частоту возникновения побочных реакций и меры их профилактики [23, 24].

Цефиксим быстро всасывается в ЖКТ вследствие наличия винильной группы в 3-м положении молекулы цефиксима. Препарат обладает высокой биодоступно-

стью, которая составляет 40–52%. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [23, 24]. Максимальная концентрация цефиксима в сыворотке крови достигается через 4 ч. Связывание препарата белками плазмы составляет 70%. Период полувыведения в среднем составляет 3–4 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Цефиксим не метаболизируется в печени, поэтому присутствует в организме и выводится из него в активном виде. Примерно 50% цефиксима выводится в течение 24 ч с мочой в неизмененном виде и 10% – с желчью. Содержание препарата в моче во много раз превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей, кроме того, концентрация активного вещества в кишечнике оказывается высокой, что, безусловно, важно при лечении ОКИ. Цефиксим имеет высокую активность против основных патогенов, вызывающих ИМС.

Наряду с другими представителями β-лактамов, цефиксим обладает бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки бактерий, каркас которой составляют пептидогликаны. Активность препарата обусловлена высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) 3, 1a и 1b. Сродство в отношении ПСБ 1b объясняет высокую антимикробную активность цефиксима, сходную с таковой других пероральных цефалоспоринов – цефаклора и цефалексина. Отсутствие активности цефиксима в отношении *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков может быть объяснено низким сродством цефиксима к ПСБ 2 [25, 26].

В соответствии со спектром антимикробной активности и фармакокинетическими параметрами основным показанием для применения цефиксима являются внебольничные инфекции как верхних, так и нижних дыхательных путей, инфекции мочевых путей. Препарат Иксим Люпин выпускается в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, что дает возможность использовать его у детей раннего возраста.

Доказано, что чувствительность к цефиксиму сохраняется у 100% штаммов *S. pyogenes* [27]. Установлено, что у детей со стрептококковым тонзиллофарингитом клиническая и микробиологическая эффективность цефиксима не уступает пенициллину, который остается препаратом выбора для инфекций, вызванных *S. pyogenes* [28, 29] (табл. 2).

В отечественных открытых исследованиях оценена эффективность цефиксима при ОСО у детей, в 83,3% случаев наблюдали значительное улучшение, цефиксим оказался эффективнее цефазолина [31, 32]. Терапия цефиксимом и цефаклором у 63 больных детей с ОСО привела к выздоровлению в 97 и 78% случаев соответственно и эрадикации возбудителя – в 94 и 68% [33]. При сопоставлении эффективности цефиксима и амоксициллина при ОСО установлено, что амоксициллин проявлял большую активность при пневмококковой этиологии, а цефиксим – при заболевании, вызванном *H. influenzae*.

Международные согласительные документы по лечению острых риносинуситов в настоящее время не рекомендуют пероральные цефалоспорины II–III поколения для эмпирической монотерапии ОБРС в связи с тем, что

Таблица 2. Алгоритм выбора антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите [30, с изменениями]

Критерии выбора АМП		Аллергия на пенициллины в анамнезе	
		Нет	Есть
Недавнее лечение пенициллинами	Нет	Феноксиметилпенициллин Амоксициллин	Макролиды
Рецидивирующий тонзиллофарингит	Есть	Ингибиторозащищенные аминопенициллины Пероральные цефалоспорины	Линкозамиды

уровень антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* к ним значительно варьирует. Комбинация пероральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим или цефподоксим) с клндамицином может применяться в качестве терапии второй линии у детей с аллергией на пенициллины (кроме аллергии I типа) или в регионах, эндемичных по пенициллин-резистентным штаммам *S. pneumoniae*.

В отечественных источниках подчеркивается, что пероральные цефалоспорины 3-го поколения показаны и должны использоваться для лечения бактериальных риносинуситов у детей [11] (табл. 3, 4).

В исследовании Рафальского В.В. и соавт. [35] установлена высокая активность цефиксима в отношении штаммов уropатогенной *E. coli* по сравнению с ципрофлоксацином. Частота выделения чувствительных штаммов составила 98,9 и 88,9% соответственно. При этом минимальная подавляющая концентрация (МПК 90) в отношении *E. coli* для цефиксима оказалась существенно ниже, чем для ципрофлоксацина, – 0,5 и 6,4 мг/мл соответственно.

Мониторинг антибиотикочувствительности возбудителей ИМС у детей показал, что в большинстве случаев выделяемые уropатогены имеют высокую чувствительность к цефалоспорином III поколения, включая цефиксим, поэтому цефиксим был включен в рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии ИМС у детей

[36]. Продемонстрирована высокая эффективность цефиксима как в монотерапии, так и в качестве перорального компонента ступенчатой антибактериальной терапии после стартового 3-дневного лечения цефтриаксоном в многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем 306 детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет с ИМС, протекавшими с лихорадочным синдромом. Стерильность мочи была достигнута через 25 и 24 ч от начала лечения соответственно. Через 6 мес. после окончания лечения клинические и микробиологические симптомы рецидива инфекции наблюдались в 5,3 и 8,5% случаев соответственно [37]. В Кохрановском обзоре представлен анализ 23 исследований, включавших 3 407 больных детей с острым пиелонефритом. Показана эффективность как пероральной антибиотикотерапии, так и ступенчатой схемы лечения этих пациентов [38].

Важным достоинством препарата Иксим Люпин, обеспечивающим высокую комплаентность пациентов и,

Таблица 3. Препараты выбора для лечения острого среднего отита в амбулаторных условиях [7, с изменениями]

Препараты	Дозы и режимы применения
Амоксициллин/клавуланат	Внутрь, 40–90 мг/кг/сутки в 2–3 приема в течение 5–7 дней
Азитромицин	Внутрь, 10 мг/кг/сутки 1 раз в сутки в течение 3–6 дней
Кларитромицин	Внутрь, 15 мг/кг/сутки в 2 приема (максимально 500 мг/сутки) в течение 5–7 дней
Джозамицин	Внутрь, 40–50 мг/кг/сутки в 2–3 приема в течение 5–7 дней
Цефуроксим аксетил	Внутрь, 30 мг/кг/сутки в 2 приема в течение 5–7 дней
Цефиксим	Внутрь, 8 мг/кг/сутки в 1–2 приема в течение 5–7 дней
Цефтибутен	Внутрь, 9 мг/кг/сутки 1 прием в течение 5–7 дней

Таблица 4. Режимы антимикробной терапии острого бактериального риносинусита у детей* [11, 34]

Показания	Стартовые препараты	Альтернативные препараты
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин внутрь 40–60 мг/кг/сутки в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат внутрь 40–90 мг/кг/сутки в 2–3 приема или амоксициллин/сульбактам 2–6 лет 250 мг 3 раза в сутки; 6–12 лет 250–500 мг 3 раза в сутки Цефуроксим аксетил 30 мг/кг/сутки в 2 приема Цефиксим 8 мг/кг/сутки в 1–2 приема Цефтибутен 9 мг/кг/сутки, 1 прием
Наличие аллергии на лактамы	Азитромицин внутрь 10 мг/кг/сутки в 1 день, затем 5 мг/кг/сутки, 2–5 дней Кларитромицин внутрь 15 мг/кг/сутки в 2 приема (максимально 500 мг/сутки) Джозамицин 40–50 мг/кг/сутки в 2–3 приема	
Риск антибиотикорезистентности или неэффективность стартовой терапии**	Амоксициллин/клавуланат внутрь 90 мг/кг/сутки в 2 приема Ампициллин/сульбактам в/в 200–400 мг/кг/сутки в 4 введения, или цефтриаксон в/в 50 мг/кг/сутки в 2 введения, или цефотаксим в/в 100–200 мг/кг/сутки в 4 введения	

*В России фторхинолоны противопоказаны в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

** Риск АБ-резистентности: регионы с высокой частотой (>10%) распространенности инвазивных штаммов пенициллинорезистентных пневмококков, дети с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитом, получавшие АБП в течение предшествующих 90 дней или госпитализированные в течение предшествующих 5 суток, проживающие в «закрытых» учреждениях.

следовательно, эффективность терапии, является возможность его приема 1 раз в сутки, поскольку, согласно результатам исследования, выполненного компанией РОМИР, каждый второй пациент в России не соблюдает график приема антибиотиков, при этом 62% пациентов выбирали антибиотик с однократным приемом в течение суток [39]. О снижении комплаентности при нарастании кратности суточного приема антибиотика свидетельствуют и другие авторы [40, 41].

Следовательно, рост и изменение лекарственной чувствительности штаммов возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний у детей требует строгих подходов к назначению антимикробных препаратов, в амбулаторной практике целесообразно использовать пероральные антимикробные препараты и режим ступенчатой терапии, что определяется высокой клинической эффек-

тивностью и уменьшением психотравмирующего влияния на маленького пациента. При выборе антимикробного средства необходимо учитывать рекомендации российских и международных консенсусов по лечению наиболее распространенных бактериальных инфекций. Суточная доза цефиксима для детей от 6 мес. до 12 лет определяется из расчета 8 мг/кг/сутки в 1–2 приема, дети старшего возраста и взрослые принимают цефиксим по 400 мг 1 раз в сутки.

Таким образом, цефиксим (Иксим Люпин) характеризуется высокой клинической эффективностью при лечении распространенных бактериальных инфекций (тонзиллофарингита, острого гнойного отита, гнойного риносинусита, бактериальных ИМС, ЛБОИ), отсутствием побочных реакций, требующих отмены препарата, удобными для ребенка лекарственной формой и режимом приема. 

ЛИТЕРАТУРА

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015: 93–94.
- Karevold G, Kvestad E, Nafstad P, Kvarner KJ. Respiratory infections in schoolchildren: co-morbidity and risk factors *Arch Dis Child*, 2006, 91(5): 391–395.
- Nash D. R, Harman J, Wald E. R, Kelleher K. J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 2002, 156(11): 1114–1119.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. Москва. *Педиатр*, 2015, 288 с.
- Teele DN, Klein JO, Rosner B et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston. *J. Infect. Dis.*, 1989, 160: 83–94.
- Kligman EW. Earache. In: Weiss B.D, Ed. Twenty common problems in primary care. 1st edition. New York: McGraw Hill, 1999: 123–44.
- Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свиштушкин В.М. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. Под ред. Рязанцева С.В. СПб.: Полифорум Групп, 2014. 40 с.
- Каманин Е.И., Егорова О.А. Острый средний отит у детей: клиническое значение и антибактериальная терапия. *Клиническая антимикробная химиотерапия*, 2000, 2: 57–62.
- Радциг Е.Ю., Бугайчук О.В., Селькова Е.П. Основные возбудители острого среднего отита у детей дошкольного возраста. *Педиатрия*, 2015, 94(5): 72–76.
- Brook I, Guber A.E. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2007 Apr, 71(4): 575–9.
- Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свиштушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Под ред. Рязанцева С.В. СПб.: Полифорум Групп, 2014. 40 с.
- Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. <http://pediatrics.aappublications.org/content/132/1/e262.short>.
- The diagnosis and management of acute otitis media. <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/3/e964.short>.
- Gibson GL, Loddikenemper R, Lundback B et al. Chapter 1 The burden of lung disease European Lung White Book. <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-burden-of-lung-disease/2>.
- Таточенко В.К. Острые пневмонии у детей. Чебоксары, 1994, 323 с.
- Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001. 473 с.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
- Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. February 2012.
- Harrison CJ, Bratcher D. Cephalosporins: a review. *Pediatr Rev*, 2008, 29: 264–273.
- Fesharakiinia A, Ehsanbakhsh A-R, Ghorashadizadeh N. Ceftriaxone-Associated Nephrolithiasis in Children. *Iran J Pediatr*, 2013, Dec, 23(6): 643–647.
- Boggs Sarah R, Cunnion Kenji M, Raafat Reem H. Ceftriaxone-Induced Hemolysis in a Child With Lyme Arthritis: A Case for Antimicrobial Stewardship. *Pediatrics*, 2011, November, 128(5): 1289–1292.
- Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. *Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия*, 2008, 10(3): 270–282.
- Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение орального цефалоспоринового III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций. *Инфекции и антимикробная терапия*, 2012, 4(3): 38–40.
- Brogden RN, Campoli Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1989, 38: 524–550.
- Matsumoto Y, Kojo H, Kamimura T, Mine Y, Goto S. et al. The mechanism of action of cefixime, a new oral cephalosporin. *Chemotherapy*, 1985, 33: 123–133.
- Neu HC. In vitro activity of a new broad spectrum lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime. *Pediatric Infectious Disease*, 1987, 6: 958–962.
- Schito GC, Georgopoulos A, Prieto J. Antibacterial activity of oral antibiotics against community-acquired respiratory pathogens from three European countries. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2002, 50(Suppl. 1): 7–11.
- Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of Group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis.*, 2004, 38: 1526–1534.
- Adam D, Hostalek U, Traster K. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime. Comparison with 10 day treatment with penicillin V. *Klin Pediatr.*, 1996, 208(5): 310–313.
- Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Solliati S. et al. Analysis of different recommendation from international guidelines for management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin. Ther.*, 2011, Jan, 33(1): 48–58.
- Богомилский М.Р., Баясинская Т.Л., Лазаревич А.А., Ланда Р.И. Значение пероральной антибактериальной терапии в лечении заболеваний ЛОР-органов у детей. *Consilium medicum*, 2005, 7(1): 3–5.
- Малявина У.С., Гончарова М.Г., Овчинников А.Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2007, 1: 30–32.
- Rodriguez WJ, Khan W, Sait T, Chhabra OP, Bell TA, Akram S, Kohlbrenner VM. Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: a randomized, comparative study. *Pediatr Infect Dis J.*, 1993, 12(1): 70–74.
- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*, 2012, 50(1): 9–10.
- Рафальский В.В., Белокрысенко С.С., Малев И.В., Деревяцкий А.В., Галкин В.В., Остроумова М.В., Ляхова О.А. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефиксиму. *Лечащий врач*, 2008, 8: 89–91.
- Мальцев С.В., Сафина А.И., Галеева А.В. Современные подходы к антибактериальной терапии пиелонефритов у детей и подростков. *Педиатрия*, 2007, 6: 51–59.
- Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, Kearney DH, Reynolds EA, Rulley J, Janosky JE. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*, 1999, 104(1 Pt 1): 79–86.
- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007, 4. CD003772.
- Власова И. Пациенты предпочитают однократный прием антибиотиков. Фармацевтический вестник, 2007 (Электронный ресурс). URL: <http://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/4036.html>
- Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother.*, 2007, 59(3): 531–536.
- Pechère JC, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29(3): 245–253.