

Г.Н. НИКИФОРОВА, д.м.н., В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., профессор, К.Б. ВОЛКОВА
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

НОВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ЦЕФАЛОСПОРИН

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Острый риносинусит и назофарингит – одни из самых распространенных нозологий, с которыми ежедневно сталкиваются врачи различных специальностей. Лечение нетяжелых бактериальных осложнений т. н. «простудных» заболеваний в условиях стационара приобретает всю меньшую популярность и является экономически необоснованным. Повышение резистентности микроорганизмов к имеющимся антибиотикам, участвовавшие случаи хронизации инфекции – все это заставляет искать новые способы этиотропного лечения бактериальных инфекций.

Ключевые слова: острый риносинусит, назофарингит, антибактериальная терапия, пероральный антибиотик, цефалоспорины 3-го поколения, цефдиторен, Спектрацеф.

G.N. NIKIFOROVA, MD, V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., K.B. VOLKOVA

Sechenov First Moscow State Medical University

NEW PERORAL CEPHALOSPORIN IN THERAPY OF PATIENTS WITH BACTERIAL INFECTIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACTS DEPARTMENTS

Acute rhinosinusitis and nasopharyngitis are one of the most widely spread nosologies which doctors of various specialties face. Therapy of non-grave bacterial complications of the so-called colds in conditions of the inpatient clinic acquires lower popularity and is economically unviable. Increase of resistance of microorganisms to existing antibiotics, infection chronization cases that became more frequent – all this makes searching for new ways of etiotropic therapy of bacterial infections.

Keywords: acute rhinosinusitis, nasopharyngitis, antibacterial therapy, peroral antibiotic, third generation cephalosporins, cefditoren, Spectracef.

Наиболее частым поводом обращения больных к практикующим клиницистам различных специальностей являются симптомы острого воспаления верхних отделов респираторного тракта и уха – риносинусита, назофарингита, тонзиллофарингита, ларинготрахеита, отита. В холодное время года и в межсезонье количество таких пациентов возрастает многократно. Острые респираторные заболевания являются самой распространенной инфекционной патологией в развитых странах, в среднем взрослый ежегодно заболевает т. н. «простудой» не реже 2–3 раз в год, ребенок – до 6–10 раз [1, 2]. Неадекватная терапия инфекций дыхательной трубки способствует затяжному течению и хронизации патологического процесса, развитию различных осложнений и нежелательных эффектов. Рост устойчивости микроорганизмов к этиотропным препаратам и значительные финансовые потери – частое следствие нерационального лечения острых респираторных инфекций. Переоценить экономический и моральный ущерб в этих случаях достаточно сложно. Одной из основных проблем в лечении пациентов с респираторной патологией является определение показаний к системной антибиотикотерапии. Избыточное назначение системных антибактериальных препаратов в мире имеет глобальный характер, необходимо соблюдение строгих правил при использовании такого лечения. Показанием для назначения антибактериальных средств является документированная или предполагаемая с высокой вероятностью бактериальная

этиология заболевания. На течение вирусной инфекции назначение антибиотиков не оказывает никакого влияния, а мнение о возможности предотвращения у больных на фоне такой терапии бактериальных осложнений не находит подтверждения в клинической практике [3]. Патоморфологически респираторные инфекции являются воспалением слизистой оболочки полости носа и глотки, характеризующимся гиперемией, отеком и экссудативными проявлениями различного характера. Наиболее часто в роли причинного фактора воспаления верхних отделов дыхательных путей выступают респираторные вирусы или значительно реже представители бактериальной флоры. В подавляющем большинстве случаев бактериальному воспалению предшествует вирусный процесс. Основными вирусными агентами при респираторной патологии являются риновирусы, аденовирусы, вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синтициальные вирусы, коронавирусы, метапневмовирусы человека и др. Предрасполагающими факторами присоединения бактериальной инфекции являются несвоевременное и неадекватное лечение вирусного заболевания, иммунодефицитные состояния, сопутствующая хроническая патология, нарушения архитектоники органов (искривление перегородки носа, гипертрофия носовых раковин, аномалии остиомеатального комплекса, добавочное соустье в/ч пазухи, рубцово-спаечные процессы, гипертрофия лимфоидных образований) и другие факторы [4–8]. В большинстве случаев бактериальные воспалительные процес-

сы в полости носа, околоносовых пазухах и среднем ухе обусловлены такими возбудителями, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, однако не стоит также забывать об атипичных патогенах, к которым относятся *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, и других возможных этиотропных факторах – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, аэробных грамотрицательных микроорганизмах, грибковой флоре. У ряда пациентов (до 20%) определяются микстинфекции, в т. ч. бактериально-вирусные ассоциации. Для нозокомиальных процессов характерно преобладание грамотрицательных микроорганизмов, анаэробы обычно выявляются при сопутствующей стоматологической патологии. Наиболее значимыми возбудителями внебольничного бактериального риносинусита до настоящего времени остаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. С течением времени пневмококки выработали устойчивость ко многим антимикробным препаратам, на современном этапе отмечается практически повсеместное распространение резистентных штаммов этого возбудителя. По данным исследования TEST, пенициллин-резистентными на современном этапе являются 33% штаммов пневмококков в мире, к макролидам в среднем устойчивы 23% штаммов пневмококков, достигая в некоторых регионах 80%, причем к макролидам устойчивость данных микроорганизмов нарастает достаточно быстро [9, 10]. На этиологию бактериальных риносинуситов влияют анамнестические, географические, социально-экономические и некоторые другие факторы.

В глотке наиболее важными и частыми возбудителями бактериальных процессов являются β-гемолитические стрептококки группы А (БГСА). Несмотря на то что до настоящего времени все штаммы БГСА сохраняют чувствительность к пенициллинам, важным аспектом является возможность инактивации в глотке данных антибиотиков β-лактамазами ко-патогенов (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), в пользу чего свидетельствует лучшая клиническая эффективность цефалоспоринов второго и третьего поколения в лечении больных острым стрептококковым тонзиллофарингитом [11]. В литературе описана связь между применением макролидов и частотой устойчивости к ним БГСА. Так, в некоторых странах Европы при росте потребления макролидов в три раза резистентность БГСА к ним увеличилась с 5 до 19%, а на фоне снижения использования данных антибиотиков отмечалось и уменьшение уровня устойчивости [12]. Необходимо также учитывать, что, являясь экстрацеллюлярными патогенами, β-гемолитические стрептококки группы А продуцируют многочисленные инвазивные факторы, позволяющие им проникать в тонзиллярные эпителиальные и лимфоидные клетки. Внутриклеточно расположенные стрептококки недоступны для диагностики традиционными микробиологическими методами и для элиминации рядом антибактериальных препаратов. Стрептококковая ангина (острый стрептококковый тонзиллофарингит), как правило, развивается без предшествующего вирусного процесса. Определенное значение в развитии инфекционного воспаления в глотке имеют также стрептококки групп С и

G, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. В редких случаях при фарингеальной патологии выявляются синегнойная палочка, анаэробы, энтеробактерии, грибы, микстинфекция. Необходимо учитывать, что острый тонзиллофарингит может быть одним из проявлений специфических заболеваний [4–8, 12, 19].

Основанием для назначения системных антибактериальных препаратов является достоверное подтверждение бактериальной природы патологического процесса. Широкое и неадекватное использование антибактериальной терапии является главной причиной развития резистентности микроорганизмов. Феномен бактериальной устойчивости представляет большую проблему в терапии инфекционных заболеваний населения и создает реальную угрозу здравоохранению во всем мире. Необходимо менять тактику назначения системных антибиотиков – они должны использоваться только в случае абсолютной необходимости, с соблюдением оптимальных дозировок и продолжительности лечения. При определении показаний к назначению системной антибактериальной терапии необходимо использование точных и валидированных клинических критериев для установления бактериальной природы заболевания, определение соотношения пользы и риска, тактика «ожидание и наблюдение», выделение ситуаций, когда назначение антибиотиков может быть противопоказано [8, 14, 20].

Несмотря на то что до настоящего времени все штаммы БГСА сохраняют чувствительность к пенициллинам, важным аспектом является возможность инактивации в глотке данных антибиотиков β-лактамазами ко-патогенов, в пользу чего свидетельствует лучшая клиническая эффективность цефалоспоринов второго и третьего поколения в лечении больных острым стрептококковым тонзиллофарингитом

Общеизвестно свойство микроорганизмов к спонтанной эрадикации, частота которой определяется видом инфекционного агента. Так, результаты рандомизированных клинических исследований показали, что до 70% случаев острого бактериального риносинусита заканчиваются самопроизвольным выздоровлением без применения антибиотиков. Кроме того, отсутствуют достоверные различия скорости исчезновения симптомов заболевания при назначении пациентам антибиотика или плацебо [6, 14, 21, 23]. Однако спонтанное выздоровление у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания наблюдается в единичных случаях, часто встречаются ситуации, трудно поддающиеся терапии, имеющие высокий риск рецидивирования и хронизации патологического процесса. Возможность самопроизвольного разрешения бактериального процесса не является основанием не назначать системное этиотропное лечение при наличии показаний, т. к. заранее спрогнозировать



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

вать течение и исход заболевания достаточно сложно. Большинство оториноларингологов рекомендуют применять системные антибиотики для предотвращения неблагоприятного развития патологического процесса. Так, до начала применения антибиотиков внутричерепные осложнения на фоне гнойных инфекций ЛОР-органов наблюдались у 2% больных и до 25% всех пациентов соответствующих отделений составляли больные с внутричерепными осложнениями, а в настоящее время аналогичные осложнения имеют место в 0,04–0,15% клинических случаев [22–25]. Клиническая практика и данные литературы предоставляют четкие доказательства сокращения длительности симптомов и предотвращения ранних гнойных осложнений у больных острым стрептококковым тонзиллофарингитом при использовании системной антибактериальной терапии, в т. ч. отмечается снижение риска горизонтального распространения возбудителя. Рациональная антибактериальная терапия, обеспечивая бактериологическую эрадикацию возбудителей, уменьшает риск клинической неудачи более чем на 70%, способствует снижению вероятности возврата и рецидива заболевания и предотвращает формирование резистентности бактерий [26–29].

Наиболее оптимальным в каждом клиническом случае является выбор антибиотика по результатам микробиологического исследования, но необходимость достаточно длительного времени для получения информации не позволяет использовать данное правило в клинике. Основными проблемами антибиотикотерапии инфекций респираторного тракта и уха на современном этапе являются эмпирический подход (в большинстве случаев возбудитель не идентифицирован), рост резистентности флоры, определение оптимальной дозы, пути введения и длительности лечения, огромное количество торговых наименований препаратов антимикробного действия, восприимчивость пациентов к проводимому лечению (комплаенс), увеличение числа пациентов с хроническими заболеваниями и нарушением иммунного статуса. Спектр действия назначаемого антибиотика должен покрывать предполагаемых возбудителей, препарат должен обеспечивать эрадикацию микроорганизмов. Необходимо ограничение применения антибиотиков, к которым имеется высокий уровень резистентности или резистентность быстро нарастает, а также разумное использование неантибиотических свойств существующих лекарственных средств. Не рекомендуется рутинно использовать местно препараты системного действия [3, 5, 7, 8–12]. На выбор антибактериального средства влияют особенности течения патологического процесса и свойства самого препарата – высокая активность против большинства наиболее вероятных возбудителей данной патологии, эффективность, доказанная в контролируемых клинических исследованиях, способность проникать и накапливаться в очаге воспаления, низкая токсичность, небольшие частота и спектр нежелательных явлений, простота и удобство приема. Важными моментами являются данные анамнеза – переносимость лекарственных средств, возраст больного, наличие сопутствующих забо-

леваний, сведения о возможном приеме антибиотиков в предшествующие 4–6 недель. При назначении антимикробного лечения необходимо учитывать все вышеперечисленное. На современном этапе недопустимо назначение лечения, исходя только из личного опыта и субъективного мнения врача. Стандарты выбора препаратов основываются на результатах многочисленных клинических исследований, являющихся достоверными с позиций доказательной медицины. Эффективность антибиотика оценивается через 72 ч. При отсутствии положительной динамики, нарастании симптоматики или угрозе риска развития осложнений встает вопрос о смене препарата [3, 5, 7, 8, 12, 20].

Подтверждение бактериального характера воспаления респираторного тракта осуществляется на основании клинической картины и результатов ряда дополнительных исследований. Для острого бактериального риносинусита характерно нарастание основных симптомов после 5-го дня от начала заболевания или их сохранение на протяжении 10 и более дней. Бактериальный характер процесса можно диагностировать при наличии у пациента как минимум трех симптомов из нижеперечисленных:

- окрашенных выделений (больше с одной стороны) и гнойного секрета в полости носа;
- выраженной боли в области лица (больше с одной стороны); лихорадки ($t > 38^{\circ}\text{C}$);
- повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и/или уровня С-реактивного белка;
- внезапного нарастания тяжести течения заболевания после некоторого снижения выраженности его симптоматики [5, 14, 28, 30, 31].

Тяжесть риносинусита определяется степенью выраженности основных патологических признаков по 10-балльным визуально-аналоговым шкалам. Различают риносинуситы легкого (степень выраженности клинически значимых симптомов до 3 баллов), среднетяжелого (от 3 до 7 баллов) и тяжелого (более 7 баллов) течения [5, 14, 28]. При стрептококковой ангине обычно наблюдаются сильная боль в глотке, усиливающаяся при приеме пищи, выраженный лихорадочный синдром, разлитая гиперемия и отек слизистой оболочки стенок глотки и небных миндалин. Диагноз ангины более вероятен, если у пациента на фоне фарингеальной симптоматики отсутствуют кашель и насморк, но отмечаются увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов. Согласно международным рекомендациям, клиническими признаками бактериальной этиологии тонзиллофарингита являются воспалительные изменения миндалин, регионарный лимфаденит, повышение температуры, отсутствие респираторных симптомов. Эмпирическая антибиотикотерапия назначается при наличии всех вышеуказанных критериев, при отсутствии какого-либо признака необходимо проведение теста на наличие БГСА [3, 4, 8, 12, 13, 23].

Согласно российским и международным рекомендательным документам эмпирическое лечение пациентов с бактериальными инфекциями верхних отделов дыхательных путей рационально начинать с β -лактамов,

представителями которых являются препараты пенициллинового ряда и цефалоспорины. Препаратами выбора для терапии бактериальных процессов респираторного тракта остаются амоксициллин и амоксициллин/клавулановая кислота, предпочтение амоксициллина/клавуланату отдается при высоком риске наличия β -лактамазопroduцирующих штаммов микроорганизмов. Высокую эффективность в отношении наиболее вероятных респираторных патогенов демонстрируют цефалоспорины III поколения, но необходимо учитывать недостаточную антипневмококковую активность некоторых пероральных препаратов данной группы: цефиксима, цефтибутена, цефетамета. Макролиды и респираторные фторхинолоны являются альтернативными лекарственными средствами, однако макролиды обладают низкой природной активностью в отношении гемофильной палочки, кроме того, к этой группе антибиотиков отмечается быстрое нарастание уровня резистентности возбудителей. Необходимо учитывать, что респираторные фторхинолоны являются препаратами резерва [3, 8, 12, 20, 31, 32].

Рациональная антибактериальная терапия, обеспечивая бактериологическую эрадикацию возбудителей, уменьшает риск клинической неудачи более чем на 70%, способствует снижению вероятности возврата и рецидива заболевания и предотвращает формирование резистентности бактерий

В последнее время арсенал врачей практически не пополняется новыми антибактериальными средствами для лечения пациентов с острыми инфекциями респираторного тракта. В связи с этим на фоне роста числа антибиотик-резистентных штаммов возбудителей большой интерес представляют антимикробные препараты, разработанные ранее, но до недавнего времени в клинике широко не использовавшиеся. В данном аспекте внимания врачей многих специальностей, в т. ч. и оториноларингологов, заслуживает пероральный цефалоспорин III поколения цефдиторена пивоксил, выпускающийся фармацевтической компанией Meiji Pharma (Япония) под названием Спектрацеф. Цефдиторена пивоксил – полусинтетический β -лактамный антибиотик, бактерицидный механизм действия которого связан с ингибированием синтеза бактериальной стенки – нарушением синтеза пептидогликана и индукции лизиса микробной клетки в результате потери липотейхоевых кислот ее оболочки. Быстрая эрадикация возбудителя достигается высокой скоростью всасывания и созданием значительной концентрации препарата в жидкостных средах респираторного тракта. Цефдиторен является пролекарством, т. е. для начала действия ему необходимо пройти ряд химических реакций и перейти в активную форму. Но в отличие от многих пролекарств данный препарат активизируется не в печени с задействованием ее ферментов, а непосред-

ственно в стенке кишечника при прохождении через нее. После приема внутрь цефдиторена пивоксил всасывается в желудочно-кишечном тракте и под действием тканевых эстераз гидролизруется до цефдиторена. Прием внутрь 200 мг препарата (стандартная однократная доза) после еды сопровождается достижением максимальной концентрации (C_{\max}), равной 2,6 мкг/мл, примерно через 2,5 ч, тогда как прием 400 мг препарата приводит через тот же период времени к достижению концентрации C_{\max} равной 4,1 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефдиторена после приема внутрь составляет около 15–20%. Присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте ускоряет скорость всасывания цефдиторена пивоксила, что приводит к увеличению показателей C_{\max} и площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) на 50 и 70% по сравнению со значениями натощак соответственно [33–37].

Результаты зарубежных исследований показали, что цефдиторен значительно превосходит все антибиотики, рекомендуемые для терапии инфекций респираторного тракта, в отношении пенициллин-резистентных штаммов пневмококков

Цефдиторен высокоактивен в отношении основных бактериальных возбудителей острых внебольничных риносинуситов – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а также *S. pyogenes*, *S. aureus* (кроме метициллин-резистентных штаммов) и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Антимикробная и терапевтическая эффективность цефдиторена подтверждена целым рядом рандомизированных клинических исследований. Установлено, что цефдиторен обладает наибольшей активностью в отношении пневмококков по сравнению с другими пероральными цефалоспоридами – к данному препарату были чувствительны 97,1% штаммов [34]. Результаты зарубежных исследований показали, что цефдиторен значительно превосходит все антибиотики, рекомендуемые для терапии инфекций респираторного тракта, в отношении пенициллин-резистентных штаммов пневмококков. Активность цефдиторена была сравнима с активностью парентерального цефалоспорида III поколения цефтриаксона (95,4%) и респираторного фторхинолона левофлоксацина (97,4%), продолжительное время являющихся основой терапии среднетяжелых и тяжелых пневмококковых инфекций. В Италии цефдиторен применяется с 2008 г., однако, несмотря на это, в ходе исследования более 900 штаммов пневмококка не было обнаружено ни одного, устойчивого к препарату. Цефдиторен обладает высокой природной активностью в отношении гемофильной палочки. Продукция данным микроорганизмом бета-лактамаз не влияет на активность цефдиторена ввиду его природной устойчивости. Несмотря на то что в отечественной литературе встречалась информация о резистентности

пиогенного стрептококка к пенициллину, эти данные зачастую объясняются лабораторной ошибкой, и нигде в мире, и в России в частности, не выделено штаммов БГСА, устойчивого к пенициллинам или цефалоспоридам. Тревогу вызывает рост резистентности к макролидам, МПК которых превышает МПК цефдиторена в 10 раз, в то время как в практике цефалоспорины не рассматриваются как препараты выбора и при неэффективности первичной терапии клиницисты сразу переходят на макролиды, пропуская высокоэффективный класс цефалоспоринов [34–37].

Спектрацеф разрешен для использования в России с 2012 г., а с июня 2015 г. одобрен для терапии острого риносинусита, стрептококкового фарингита/тонзиллита, инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких, внебольничной пневмонии, а также инфекций кожи и мягких тканей у взрослых и детей старше 12 лет. Препарат выпускается в таблетированной форме по 200 и 400 мг. Стандартная дозировка для взрослых и детей старше 12 лет – 200 мг каждые 12 ч в течение 10 дней. Для пожилых пациентов, за исключением случаев тяжелого нарушения функции печени и/или почек, коррекции дозы не требуется. Спектрацеф можно применять не только в качестве стартовой терапии при бактериальных процессах, но и при переходе с парентеральной формы введения на пероральную. Результаты исследований по безопасности и фармакокинетики препарата установили, что после многократного и однократного приема препарата фармакокинетические параметры не отличались; это свидетельствует об отсутствии кумуляции. При этом связывание цефдиторена с белками плазмы составляет около 88%. Следует отметить, что фармакокинетика цефдиторена пивоксила не имеет существенных различий у человека в зависимости от пола. Противопоказаниями к приему Спектрацефа являются: повышенная чувствительность к цефдиторену или любому другому компоненту препарата, тяжелые аллергические реакции на бета-лактамы антибактериальные препараты; печеночная недостаточность класса С по Чайлд – Пью. Препарат не рекомендован пациентам, находящимся на гемодиализе, имеющим реакции гиперчувствительности к белку казеину в анамнезе, больным с первичной недостаточностью карнитина [35, 36]. Цефдиторен имеет высокий профиль безопасности, продемонстрированный результатами более десяти клинических исследований, в которых наблюдались в общей сложности около 6 тысяч пациентов с внебольничными инфекциями. Нежелательные эффекты на фоне применения Спектрацефа развивались достаточно редко, самыми распространенными из них (около 10% случаев) были тошнота, боль в животе, диспепсия, метеоризм, рвота. Относительно редко (до 1,1%) отмечались кандидозный вагинит, афтозный стоматит. Проведенные исследования цефдиторена с амоксициллином/клавуланатом по частоте побочных эффектов показали, что при приеме последнего диарея, тошнота, рвота встречаются более чем в четыре раза чаще [34–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне роста резистентности микроорганизмов к этиотропным препаратам и снижения темпов внедрения в клиническую практику новых антибиотиков появление в арсенале врачей ранее не использовавшегося для лечения инфекций респираторного тракта перорального цефалоспорины III поколения цефдиторен (Спектрацеф®) является важным событием. Возможность использования данного препарата не только для стартового перорального лечения амбулаторно, но и для ступенчатой терапии внебольничных инфекций в стационаре при переходе с использования

парентеральных цефалоспоринов демонстрирует дополнительные преимущества Спектрацефа по сравнению с другими препаратами данной группы. Оптимальная антимикробная активность в отношении всех основных возбудителей внебольничных инфекций ЛОР-органов и нижних отделов респираторного тракта, включая *S. pneumoniae* – одного из ключевых респираторных патогенов, высокая клиническая эффективность, хороший профиль безопасности и достаточная доказательная база позволяют рекомендовать Спектрацеф® к широкому использованию в практической медицине, в т. ч. в терапии риносинуситов и тонзиллофарингитов бактериальной этиологии.



ЛИТЕРАТУРА

- Seo YB et al. Etiology and clinical outcomes of acute respiratory virus infection in hospitalized adults. *Infect Chemother*, 2014 Jun, 46(2): 67-76.
- Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими инфекциями по г. Москве и эпидсезон 2009–2010 гг. *Еженедельный информационный бюллетень Роспотребнадзора*, 2010, 10: 22-6./Lytkina I.N. Analysis of flu and other infections prevalence rate in Moscow in the epidemic season 2009 – 2010. *Ezhenedelny informatsionnyy bulletin Rospotrebnadzora*, 2010, 10: 22-6.
- Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. *Инфекции и антимикробная терапия*, 2001, 3(2): 49-54./Dvoretzky L.I., Yakovlev S.V. Errors of antibacterial therapy of respiratory tracts infections in the outpatient practice. *Infektsii i Antimikrobnaya Terapiya*, 2001, 3 (2): 49-54.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М., 2001. 616 с./Palchun V.T., Kryukov A.I. Otorhinolaryngology: Guide for Doctors. M., 2001. 616 p.
- Свиштушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус? *Лечащий врач*, 2012, 11: 90-96./Svistushkin V.M., Grinev I.A., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Recommendations on management of adult patients with acute rhinosinusitis: is the consensus achievable? *Lechaschiy Vrach*, 2012, 11: 90-96.
- Лопатин А.С., Свиштушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения: Клинические рекомендации. М., 2009. 25 с./Lopatin A.S., Svistushkin V.M. Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnostics and therapeutic principles: Clinical recommendations. M., 2009, 25 p.
- Каманин Е.И., Козлов Р.С., Веселов А.В. Острый бактериальный риносинусит. *Клиническая микробиол. и антимикробная химиотерапия*, 2008, 10(1): 43-54./Kamanin E.I., Kozlov R.S., Veselov A.V. Acute bacterial rhinosinusitis. *Klinicheskaya Mikrobiol. i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2008, 10 (1): 43-54.
- Страчунский Л.С., Каманин Е.И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии. *РМЖ*, 1998, 6(11): 684-693./Strachunsky L.S., Kamanin E.I. Antibacterial therapy of infections in otorhinolaryngology. *RMZh*, 1998, 6 (11): 684-693.
- Hackel M, Lasclos C, Bouchillon S, Hilton B, Morgenstern D, Purdy J. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations. *Vaccine*, 2013, 31: 4881-4887.
- Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, 15(Suppl. 3): 7-11.
- Brook I, Gober AE. Increased recovery of *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* in association with group A b-haemolytic streptococci in healthy children and those with pharyngo-tonsillitis. *Journal of Medical Microbiology*, 2006, 55: 989-992.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского и др. МАКМАХ, 2007. 586 с./Practical guide on anti-infectious chemical therapy. Ed. by L.S. Strachunsky et al. MAKMAKH, 2007, 586 p.
- Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. <http://glav-otolar.ru/utverzhdennye-klinicheskie-rekomendacii/>. Differential diagnostics and therapy of acute tonsillpharyngitis. Clinical recommendations. http://glav-otolar.ru/utverzhdennye-klinicheskie-rekomendacii
- Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов Клинические рекомендации. <http://glav-otolar.ru/utverzhdennye-klinicheskie-rekomendacii/>. Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: Clinical recommendations. http://glav-otolar.ru/utverzhdennye-klinicheskie-rekomendacii
- Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.: Бином, 2000. 192 с./Bartlett J. Infections of respiratory tracts. Transl. From English. M.: Binom, 2000, 192 p.
- Арефьева Н.А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии*, 2012, 6: 10-13./Arefyeva N.A. Tonsillar pathology. Modern state of the problem. *Vestnik otorinolaringologii*, 2012, 6: 10-13.
- Сидоренко С.В., Гучев И.А. Тонзиллофарингит: вопросы диагностики и антибактериальной терапии. *Consilium medicum*, 2004, 06(4)/Sidorenko S.V., Guchev I.A. Tonsillopharyngitis: issues of diagnostics and antibacterial therapy. *Consilium medicum*, 2004, 06 (4).
- Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*, 2001, 344(3): 205-11.
- Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 509-17.
- AAP Releases New Principles for URI Antibiotics Pediatrics. 2013. 132: 1146-1154.
- Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2004, 193: 3-5.
- Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 307(7): 685-692.
- Крюков А.И., Туровский А.Б. Антибактериальная терапия острого воспаления в оториноларингологии. *Справочник поликлинического врача*, 2005, 1: 49-52./Kryukov A.I., Turovsky A.B. Antibacterial therapy of acute inflammation in otorhinolaryngology. *Spravochnik polyklinicheskogo vracha*, 2005, 1: 49-52.
- Brook I et al. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000, 182(suppl): 2-20.
- Sinus and Allergy Health Partnership. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123: 1-31.
- Benninger MS, Sedory Holzer SE, Lau J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 122: 1-7.
- Cohen JT et al. *Curr Infect Dis Rep*, 2000, 2: 130-140.
- Fokkens W, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) 2012. *Rhinology*, 2012, Suppl. 23: 1-298.
- Rosenfeld RM, et al. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 137(3): S1-S31.
- Foden N, Burgess C, Shepherd K, Almeyda R. A guide to the management of acute rhinosinusitis in primary care: management strategy based on best evidence and recent European guidelines. *Br J Gen Pract*, 2013, 63(616): 611-3.
- Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2008, 16(2): CD000243.
- Hadley JA, Pfaffler MA. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 57(3 Suppl): 47-54.
- Gooch W et al. In: Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, 2000.
- Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2014, 2(16): 111-129./Kozlov R.S., Dekhnich A.V. Ceftiroden pivoxil: clinical and pharmacological and microbiological characteristics. *Klinicheskaya Mikrobiologia i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2014, 2 (16): 111-129.
- FDA Инструкция по применению препарата Спектрацеф от 08.06.2012./FDA Spetracef Patient Information Leaflet dated 08.06.2012.
- Инструкция по применению препарата Спектрацеф ЛП-001420./Spectracef LP-001420 Patient Information Leaflet.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шевелев А.Н. Перспективы применения новых цефалоспоринов в терапии пневмококковых инфекций. *Пульмонология*, 2011, 3: 53-58./Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shevelev A.N. Prospects of use of new cefalosporins in therapy of pneumococcal infections. *Pulmonologia*, 2011, 3: 53-58.