

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

В ПРАКТИКЕ ЛОР-ВРАЧА

В статье представлены современные данные об адекватной антибактериальной терапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха, приводится краткий обзор наиболее часто применяемых антибиотиков в практике врача-оториноларинголога, а также клинические исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности препарата Спектрацеф, активным веществом которого является цефдиторен – представитель группы цефалоспоринов.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, острый бактериальный риносинусит, острый средний отит, антибиотикотерапия, цефалоспорины, цефдиторен, Спектрацеф.

S.V. MOROZOVA, MD, Prof., M.V. SVISTUSHKIN
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
ORAL CEPHALOSPORINS IN THE ENT-PRACTICE

The article presents modern data on antibacterial therapy for acute infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract and ear, provides a overview of the most commonly used antibiotics in the practice of ENT, as well as clinical studies devoted to the study of the efficacy and safety of the drug Spectracef – a representative of the cephalosporin group.

Keywords: acute tonsillopharyngitis, acute bacterial rhinosinusitis, acute otitis media, antibiotic therapy, cephalosporins, cefditoren, Spectracef.

Антибактериальные препараты занимают одну из центральных позиций в фармакотерапии заболеваний ЛОР-органов. Без преувеличения можно сказать, что практически каждому оториноларингологу ежедневно приходится решать вопросы, связанные с целесообразностью назначения антибактериальной терапии, выбором конкретного препарата, а также определением оптимальной схемы дозирования и сроков лечения, что характеризуется понятием «современная рациональная антибиотикотерапия». Среди множества точек приложения антибиотиков в ЛОР-практике, безусловно, распространены и важными являются терапия острых инфекций верхних отделов дыхательных путей и острого среднего отита бактериальной этиологии, обострений хронических воспалительных заболеваний, а также профилактика гнойных осложнений в до- и послеоперационном периоде и при травмах ЛОР-органов. К наиболее часто применяемым при этих патологических состояниях группам антибиотиков, по данным многих исследований, относятся бета-лактамы, фторхинолоны, макролиды и аминогликозиды [1–5]. Однако, несмотря на огромное количество доступных препаратов, одной из нерешенных проблем реальной клинической практики остается неснижающаяся резистентность к антимикробной терапии среди бактериальных патогенов, вызывающих инфекционные заболевания верхних отделов дыхательных путей и уха [6–8]. Многообразие и сложность механизмов формирования резистентности, в том числе разрушение молекул антибиотиков, защита от их проникновения в бактериальную клетку, активация механизмов вывода, модификация клеточных мишеней, определяют актуальность дальнейшего поиска новых, более совершенных антибактериальных препаратов [9–10]. За последние несколько лет одной из многообещающих тенденций в области антибактериальной фармакотерапии стало значительное раз-

витие направления оптимизации клинического применения пероральных цефалоспоринов. Цефалоспорины – это обширная группа препаратов, относящихся к бета-лактамам, в структурной основе которых находится 7-аминоцефалоспоровая кислота. Их рождение справедливо связывают с работами G. Brotzu, предположившего в начале 40-х гг., что периодическое самоочищение сточных вод в Сардинии обусловлено ингибирующей активностью особых микроорганизмов. В 1945 г. G. Brotzu удалось выделить гриб *Cephalosporium acremonium* (в настоящее время именуемый *Acremonium chrysogenum*), обладавший выраженной антибактериальной активностью. Из продуктов обмена данного гриба в дальнейшем был выделен цефалоспорин С – исходный субстрат для получения 7-аминоцефалоспоровой кислоты. Широкое клиническое применение цефалоспорины получили в 70-х гг. XX в., всего синтезировано более 50 цефалоспоринов [11]. Однако эволюция инъекционных и пероральных форм антибиотиков цефалоспоринового ряда проходила по-разному. Главным стимулом для совершенствования парентеральных цефалоспоринов были изменения в чувствительности бактерий, вызывающих тяжелые госпитальные инфекции. В результате к настоящему времени было создано пять поколений этих препаратов, характеризующихся последовательно возрастающей активностью против широкого спектра патогенных бактерий [12]. В то же время разработка пероральных форм цефалоспоринов происходила значительно медленнее вследствие относительно высокой чувствительности патогенов, вызывающих заболевания фокус-группы их применения – внебольничные инфекции легкой и средней степени тяжести. Изменения в этой области, произошедшие за последние годы, послужили решающим фактором для совершенствования пероральных цефалоспоринов. С одной стороны, повысилась роль микроорганизмов, таких как

M. catarrhalis, ранее считавшихся незначимыми в качестве возбудителей бактериальных инфекций дыхательных путей, среди которых отмечались резистентные к доступным пероральным бета-лактамам [13]. С другой – возросла антибактериальная устойчивость известных патогенов, например, увеличилось количество резистентных штаммов *H. influenzae* – продуцентов бета-лактамаз и *S. pneumoniae* [14, 15]. Пероральные формы цефалоспоринов к настоящему времени включают довольно обширный перечень препаратов, относящихся к I-III поколению. Первыми активно применявшимися в клинической практике пероральными цефалоспоринами стали цефалексин, цефаклор, цефадроксил и цефрадин, антибактериальный спектр которых схож с таковым у парентеральных форм I поколения (цефазолин и цефалотин) при существенно более низкой активности [16]. Позднее появились еще два препарата цефпрозил и лоракарбеф. Структурно цефпрозил напоминает цефадроксил, различаясь лишь пропениловым и метиловым радикалами в третьей позиции соответственно. В отношении антимикробных свойств цефпрозил активен против чувствительного к метициллину, бета-лактамаз-продуцирующего *S. aureus*, пенициллин-резистентных пневмококков, наиболее чувствительных энтеробактерий, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а также определенных грамположительных микроорганизмов, таких как *Clostridium spp.* и некоторых *Peptostreptococcus spp.* Лоракарбеф обладает аналогичным спектром, однако в целом более активен в отношении грамотрицательных бактерий [17, 18]. Ко второму поколению пероральных цефалоспоринов относятся цефуроксима аксетил и цефтиам гексетил, которые являются эфирами существующих парентеральных форм и имеют сходный с ними антимикробный спектр и активность. Эти препараты несколько более активны в отношении *Haemophilus* и *Enterobacteriaceae* по сравнению с цефпрозилом и лоракарбефом. Метоксиминовая группа цефуроксима обеспечивает ему большую устойчивость к действию бета-лактамаз и, соответственно, более высокую активность против *Haemophilus and Neisseria*. Грамположительные бактерии к этим препаратам имеют сходную либо несколько меньшую чувствительность, чем к препаратам I поколения. В отношении пневмококков цефуроксим и цефтиам обладают достаточно высокой активностью [19].

Третье поколение пероральных цефалоспоринов, самая динамично развивающаяся группа, представлена большим количеством препаратов. К нему относят цефиксим, цефетамет, цефподоксим, цефтибутен, цефдинир и др., однако для задач оториноларингологии одним из наиболее значимых является цефдиторен.

Цефдиторена пивоксил является антибиотиком широкого спектра действия, зарегистрированным в 26 странах для терапии острого бактериального риносинусита и тонзиллофарингита, обострения ХОБЛ, внебольничной пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей у взрослых и детей старше 12 лет [20]. Цефдиторен также входит в национальные клинические рекомендации национальной организации оториноларингологов как препарат второго ряда при лечении острых риносинуситов с при-

соединением бактериальной флоры, а также острых тонзиллофарингитов [21, 22].

В строении молекулы цефдиторена есть общее для всех цефалоспоринов цефемное ядро, характерная для большинства препаратов II и III поколений аминотиазолиловая, а также уникальная метилтиазолиловая группа, которая, по данным Yamada M. и соавт., определяет его крайне высокую аффинность к белку PBP 2X *S. pneumoniae* [23]. Этот белок входит в семейство пенициллинсвязывающих белков – ферментов, катализирующих полимеризацию и поперечное сшивание прекурсоров пептидогликана бактериальной клеточной стенки. Доказано, что именно разновидность PBP 2X часто ассоциирована с резистентностью *S. pneumoniae* к цефалоспоринам [24]. Цефдиторена пивоксил является пролекарством и в тонком кишечнике гидролизуется неспецифическими эстеразами с образованием активного метаболита – цефдиторена, абсолютная биодоступность при этом составляет около 15–20%. При приеме цефдиторена вместе с пищей с высоким содержанием жиров максимальная плазменная концентрация (C_{max}, мг/л) и площадь под фармакокинетической кривой (ПФК, мг × ч/л) возрастает на 50 и 70% соответственно по сравнению с приемом натощак [25]. Прием внутрь 200 мг препарата сопровождается достижением C_{max} 2,7 мг/л через 2,5 ч, тогда как прием 400 мг через тот же период времени – достижением C_{max} 4,1 мг/л. Следует отметить, что цефдиторен не обладает способностью аккумулироваться, многократный прием 400 мг не приводит к значимому изменению фармакокинетических параметров. [26]. В среднем 88% препарата в сыворотке крови находится в связанном с белками состоянии. Цефдиторен обладает хорошей проникающей способностью в различные ткани, в частности в слизистую оболочку дыхательных путей, а также ткань миндалин. Средняя концентрация цефдиторена в ткани миндалин у пациентов после тонзиллэктомии составляет 12% от концентрации в сыворотке крови – 0,18 мг/кг через 2–4 ч после однократного приема 200 мг препарата [25]. Препарат не подвергается значимому метаболизму и выводится почками преимущественно в неизменном виде. Отсутствуют данные о влиянии цефдиторена на фармакокинетические и фармакодинамические показатели других препаратов, в том числе и оральных контрацептивов, при этом следует отметить, что препараты, влияющие на pH желудочного сока, такие как антациды, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, в частности фамотидин, и, вероятно, ингибиторы протонной помпы снижают показатели C_{max} и ПФК цефдиторена на 11% и более, поэтому рекомендуется, чтобы период между их приемом составлял 2 ч [27].

Большое внимание было уделено изучению безопасности цефдиторена, которое проводилось в ходе 13 исследований и включало более 6000 пациентов. Оценивалась частота возникновения нежелательных лекарственных реакций на фоне приема цефдиторена. Результаты были представлены в метаанализе, который продемонстрировал, что профиль безопасности цефдиторена практически не отличается от такового у других сравниваемых

с ним препаратов (цефуроксим аксетил, цефподоксим проксетил, цефадроксил, кларитромицин, амоксициллин/клавуланат, феноксиметилпенициллин) и все нежелательные лекарственные реакции характеризовались легким или среднетяжелым течением и разрешались самостоятельно. Только с кларитромицином была зафиксирована статистически значимая разница в частоте развития нежелательных лекарственных явлений (36% – кларитромицин и 26% – цефдиторен). Также было установлено, что частота и выраженность нежелательных реакций напрямую зависела от величины дозы и длительности приема цефдиторена [28].

Единственным оригинальным цефдитореном, зарегистрированным в России, является Спектрацеф, выпускаемый испанской Tedec Meiji Pharma S.A.

Спектрацеф выпускается в виде таблеток для приема внутрь по 200 и 400 мг, покрытых пленочной оболочкой. Наиболее частый режим дозирования для взрослых и детей старше 12 лет – по 200 мг внутрь каждые 12 часов в течение 10 дней [29]. Данный режим дозирования рекомендован при остром риносинусите средней степени тяжести и остром тонзиллофарингите. Дозировка может варьироваться в зависимости от типа возбудителя и от состояния пациента. Таблетку следует принимать после еды, целиком, запивая достаточным количеством воды.

Широкое применение Спектрацеф получил в терапии острых бактериальных риносинуситов. Наиболее часто возбудителями бактериального синусита являются *Streptococcus pneumoniae* (до 47%), *Haemophilus influenzae* (26–47%), *Streptococcus pyogenes* (5–9%), *Moraxella catarrhalis* (1%), *Staphylococcus aureus* (2%) и др. При остром риносинусите пациенты чаще всего предъявляют жалобы на затруднение носового дыхания, выделения из носа слизисто-гнойного или гнойного характера, стекание слизи по задней стенке глотки, нарушение обоняния, головную и/или лицевую боль.

По характеру течения выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение острого риносинусита. Для легкого течения характерна субфебрильная температура, головная боль и слабость незначительно выражены, имеется затруднение носового дыхания и выделения из носа. При выполнении лучевых методов исследования, в частности рентгенографии околоносовых пазух, выявляется пристеночное утолщение слизистой оболочки пазух до 6 мм. Среднетяжелое течение характеризуется температурой тела в пределах 38,0–38,5 °С, более выраженной головной болью, толщиной слизистой оболочки, пораженной/пораженных околоносовых пазух более 6 мм либо тотальным снижением пневматизации пазухи или наличием горизонтального уровня в ней.

При тяжелом течении имеет место лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, возникает риск орбитальных и внутричерепных осложнений. Считается, что если симптомы риносинусита присутствуют менее 10 дней, то имеет место вирусная природа заболевания, однако, если симптомы усилились после 5-го дня заболевания и сохраняются после 10-го дня, речь идет о бактериальном риносинусите [30].

Системная антибиотикотерапия показана при среднетяжелых и тяжелых формах бактериального риносинусита в следующих случаях:

1. Усиление симптомов через 5–6 дней от начала заболевания, при предшествующем улучшении общего самочувствия пациента.
2. При сохранении симптомов заболевания более 10 дней.
3. Выраженные клинические симптомы в виде фебрильной температуры тела, обильные выделения из носогнойного характера, болезненность при перкуссии и пальпации в проекции околоносовых пазух, области лба или диффузная головная боль в течение 3–4 дней от начала заболевания [31].

В 2008 г. в Таиланде было проведено крупное исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности применения цефдиторена в терапии острых бактериальных синуситов у детей. Всего в исследование включили 142 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет. В основную группу, получающую цефдиторен в качестве системного антибиотика, вошло 70 детей (средний возраст 7,15 года), в контрольную, получающую амоксициллин/клавуланат, – 72 ребенка (средний возраст 6,6 года), наблюдение велось в течение 14 дней. Не было выявлено статистически значимого различия в эффективности цефдиторена в сравнении с амоксициллином/клавуланатом (78,8% против 84,7%), однако частота возникновения рецидивов острого синусита в группе детей, получавших цефдиторен, была ниже почти в 2 раза (3% против 5,6%). Также гораздо реже регистрировалась частота антибиотик-ассоциированной диареи в основной группе (4,5% против 18,1% в группе контроля) [32].

Спектрацеф показал отличную переносимость в качестве системной антибиотикотерапии острого бактериального риносинусита у взрослых. В 2016 г. в Москве в амбулаторных условиях наблюдалось 30 пациентов с бактериальным риносинуситом в возрасте от 19 до 67 лет. Наиболее частыми жалобами являлись: заложенность носа, головная боль, слизисто-гнойные выделения из носа, субфебрильная температура тела, боль и дискомфорт в проекции околоносовых пазух. Всем пациентам назначался Спектрацеф в дозе 200 мг 2 раза в день. Оценка эффективности проводилась на основании изменений клинической картины и данных ВАШ, на которых пациентам предлагалось трижды за весь период наблюдения отметить выраженность таких наиболее часто встречающихся симптомов, как головная боль, заложенность носа и выделения из носа. Также в качестве комплексной терапии назначалось промывание полости носа и назальные деконгестанты. На 5-й день терапии вышеуказанные три симптома были значительно менее выражены у всех 30 пациентов, на 10-й день ни один из исследуемых не предъявлял жалоб на головную боль, у 30% оставались выделения из носа, но значительно меньшей интенсивности и 20% продолжали отмечать заложенность носа, однако, по мнению авторов, при добавлении к терапии местных глюкокортикостероидов скорость разрешения данных явлений была бы значительно выше. Следует отметить, что ни один пациент не предъявлял жалоб на возникновение нежелательных явлений при приеме препарата Спектрацеф [34].

В России было проведено исследование, продемонстрировавшее высокую эффективность Спектрацефа в терапии острого риносинусита, а также его способность к эрадикации наиболее часто встречающихся возбудителей. В исследовании приняли участие 50 пациентов (средний возраст 44 года) с диагнозом «острый риносинусит», который также был подтвержден лабораторно-инструментальными методами. Всем пациентам был назначен Спектрацеф в дозировке 200 мг 2 раза в день в течение недели. Для оценки эффективности применялась балльная система оценки выраженности симптомов, на которые пациенты предъявляли жалобы наиболее часто, а именно: головная боль, затруднение носового дыхания, выделения из носа и др. Также у всех пациентов производился забор отделяемого из полости носа на бактериологический посев до начала лечения и на третий день терапии Спектрацефом. Результаты исследования были следующими: 27 пациентов ко второму визиту отметили выраженное улучшение общего состояния и уменьшение симптомов риносинусита. К концу недели полное выздоровление зафиксировано у 48 пациентов. Что касается бактериологических посевов, то на 3-й день в 100% случаев была выявлена полная эрадикация возбудителя. За время наблюдения было отмечено незначительное количество нежелательных реакций диспептического характера у пациентов, принимавших Спектрацеф, однако они не потребовали отмены препарата [35].

Острый тонзиллит (ангина) – острое инфекционное воспаление структур лимфоидного глоточного кольца, но чаще всего поражаются небные миндалины. Первое место среди возбудителей острого тонзиллита у взрослых занимают вирусы. Среди бактериальных возбудителей первостепенным считается бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*) – до 15% у взрослых и 20–30% у детей. В числе редких возбудителей острого тонзиллита бактериальной природы выделяют стрептококки групп С и G, *Streptococcus pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, спирохеты (ангина Симановского – Плаута – Венсана) [36–38].

Для решения вопроса об этиотропной терапии острого тонзиллофарингита необходимо провести дифференциальную диагностику между вирусной и бактериальной его формой. В пользу бактериальной природы будет говорить младший возраст пациента, сосредоточенность процесса только в пределах слизистой оболочки глотки, исключая прочие органы верхних и нижних дыхательных путей.

Необходимым этапом диагностики острого тонзиллофарингита является выделение БГСА. Для этого можно использовать бактериологический посев, однако минусом данного способа является его длительность (до 7 дней). В настоящее время более актуально использование экспресс-тестов на поверхностный антиген БГСА (стрептотест). Условия забора материала для бактериологического исследования или выполнения экспресс-теста:

- до начала антибактериальной терапии;
- до утреннего туалета полости рта, натошак или через 2 часа после еды;

- во время мезофарингоскопии;
- без контакта с зубами и языком;
- материал получают из устьев крипт небных миндалин и задней стенки глотки [31].

В 2010 г. в Японии при исследовании микробиологической активности цефдиторена зафиксировано, что из 790 пациентов с острым ларингофарингитом и тонзиллофарингитом, вызванным стрептококком, эрадикация возбудителя наблюдалась в 94,6% при ларингофарингите и в 92,4% – при тонзиллофарингите. При этом отмечен высокий профиль безопасности и степень переносимости препарата [42].

Важные в практическом плане данные представлены в метаанализе, демонстрирующем высокую микробиологическую эффективность цефдиторена. Исследование проводилось *in vitro* на фармакодинамической модели со стандартными режимами дозирования цефдиторена, амоксициллина, амоксициллина/клавуланата с использованием монокультур и смешанных культур одного штамма золотистого стафилококка, одного пенициллин-резистентного штамма пневмококка, одного β-лактамазопродуцирующего штамма *H. influenzae* и одного BLPACR-штамма *H. influenzae*. Было выявлено, что амоксициллин обладает меньшей эффективностью: после суточной экспозиции при эрадикации монокультуры *S. pyogenes* отсутствовала его эрадикация в культурах, содержащих *H. influenzae* (смешанные культуры), тогда как цефдиторен действовал одинаково эффективно на моно- и смешанные культуры [43].

В метаанализе, объединившем 3 исследования практической эффективности применения цефдиторена у 1322 детей с явлениями острого тонзиллита, приводятся следующие данные: не выявлено достоверно значимых различий в эффективности терапии цефдитореном и феноксиметилпенициллином (89,4 и 95,3% соответственно) [39].

Еще одно исследование сравнивало эффективность терапии острого тонзиллита у 258 детей. Эрадикация возбудителя (*S. pyogenes*) была достигнута у 99% детей, получавших цефдиторен, и у 100% детей, получающих амоксициллин/клавуланат, однако отдаленные результаты наблюдений за пациентами показали, что частота возникновения рецидивов острого тонзиллита в группе, получавшей цефдиторен, составила 8 случаев против 15 в группе, получавшей амоксициллин/клавуланат [40].

Острый средний отит – это остро развивающееся воспаление полостей среднего уха, к клиническим проявлениям которого относят, в соответствии со стадией заболевания, боль в ухе, повышение температуры тела, выделения из уха, снижение слуха, заложенность уха. Острый средний отит является распространенным в педиатрической практике: 71% детей до трех лет перенесли данную патологию [44]. Возможные отоскопические признаки заболевания представлены гиперемией, утолщением, выбуханием и неподвижностью барабанной перепонки, перфорацией и наличием отделяемого в слуховом проходе. Основными микроорганизмами, вызывающими острый средний отит, являются *Haemophilus influenzae*,

Moraxella catarrhalis, *Streptococcus pneumoniae*. До 10% острых средних отитов имеют вирусную этиологию.

В 2011 г. в Коста-Рике завершилось пятилетнее исследование, изучающее эффективность цефдиторена в лечении острого среднего отита у детей. В него вошло 1014 детей в возрасте от 2 до 96 месяцев с острым средним отитом, вызванным следующими возбудителями: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pyogenes*. Лечение проводилось различными представителями пенициллинов, в том числе и защищенными пенициллинами, цефалоспорины, в числе которых был цефдиторен. Результаты исследования показали, что цефдиторен, в отличие от других представителей семейства цефалоспоринов и от пенициллинов, показал высокую активность в отношении всех 4 возбудителей. Также отмечена хорошая переносимость препарата [45].

Согласно клиническим рекомендациям 2016 г. по терапии острого синусита Минздрава России, пероральные цефалоспорины II-III поколений могут использоваться для стартовой эмпирической терапии острого бактериального риносинусита у взрослых в качестве альтернативы препа-

ратам первой линии (амоксциллин). Оптимальным будет назначение цефдиторена и при неэффективности стартовой терапии, а также при повышенном риске АБ-резистентности в регионах с высокой частотой (>10%) распространенности инвазивных штаммов пенициллин-нечувствительных пневмококков, у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, иммунными нарушениями и получавших антибиотикотерапию в течение предшествующих 6 недель [46]. Для терапии инфекций верхних дыхательных путей назначение цефдиторена рекомендовано при нетяжелой аллергии на пенициллины [47].

Таким образом, можно резюмировать, что антибактериальный препарат Спектрацеф имеет благоприятный профиль безопасности и высокоэффективен в терапии острых бактериальных поражений ЛОР-органов при отсутствии противопоказаний и расхождений с утвержденными клиническими рекомендациями.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

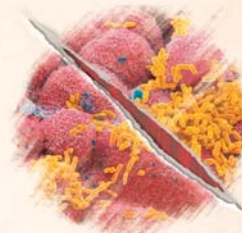
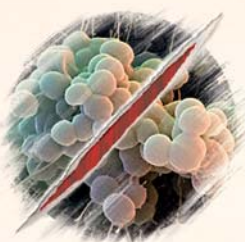
- Ain MR, Shahzad N, Aqil M, Alam MS, Khanam R. Drug utilization pattern of antibacterials used in ear, nose and throat outpatient and inpatient departments of a university hospital at New Delhi, India. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2010, 2(1): 8-12. doi: 10.4103/0975-7406.62695.
- Buchineni, Madhavulu & Pathapati, Rama & Srinivas, Golve & Kudagi, Babasaheb. (). Drug utilization study of antimicrobials in ent out patient department in a tertiary care hospital in south india. *Asian academic research journal of multidisciplinary*, 2014, 1: 426-432.
- Kishore Kumar Y, Cheekavolu C, Obulesu G. Drug utilization pattern in ENT OPD of government tertiary care teaching hospital in Raigarh. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*, 2017 sep, 3(4): 1042-1045.
- Vaniha M. Prescribing Pattern of Antibiotics in Patients Attending ENT OPD in A Tertiary Care Hospital. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 2017, 16.9: 30-33. doi: 10.9790/0853-1609023033.
- Sathiya Sanket B. et al. Drug utilization pattern of antimicrobial agents in an outpatient department of otorhinolaryngology in a tertiary care hospital: a prospective, cross-sectional study. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 2016 dec, 5(1): 65-69. doi: org/10.18203/2319-2005.ijbcp20160102
- Kousalya K, Thirumurugu S, Arumainayagam DC, Manavalan R, Vasantha J, Reddy CUM. Antimicrobial resistance of bacterial agents of the upper respiratory tract in south indian population. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 2010, 1(2): 207-215.
- Wang L, Qiao X, Ai L, Zhai J, Wang X. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech*, 2016, 6(2): 166. doi: 10.1007/s13205-016-0473-z.
- Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2014, 5(6): 229-241. doi: 10.1177/2042098614554919.
- Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*, 2016, 4(2). doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- Von Wintersdorff CJH, Penders J, van Niekerk JM, et al. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 173. doi: 10.3389/fmicb.2016.00173.
- Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б. и соавт. Место и эффективность цефоперазона/сульбактама в хирургии и интенсивной терапии (краткий обзор литературы и собственные наблюдения). *Consilium medicum. Инфекции в хирургии*, 2007, 5(2): 43-51. / Belocerkovsky B.Z., Gelfand E.B. et al. The place and efficacy of cefoperazone/sulbactam in surgery and intensive care (a brief review of the literature and own observations). *Consilium Medicum. Surgery infection*, 2007, 5(2): 43-51.
- García-Rodríguez JA, Muñoz Bellido JL, García Sánchez JE. Oral cephalosporins: current perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1995, 5(issue 4): 231-243. https://doi.org/10.1016/0924-8579(95)00015-Z.
- Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pneumoniae in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34: 2075-2080.
- Lark RL & Chenoweth C. Antimicrobial resistance in community-acquired respiratory tract pathogens. *Comprehensive Therapy*, 1999, 25(1): 20. https://doi.org/10.1007/BF02889831.
- Coffey TJ, Dowson CG, Daniels M, Spratt BG. Genetics and molecular biology of β -lactam-resistant pneumococci. *Microb. Drug. Resist*, 1995, 1: 29-34.
- Williams JD. Classification of cephalosporins. *Drugs*, 1987, 34(suppl 2): 15-22.
- Thornsberry C. Review of the in vitro antibacterial activity of cefprozil, a new oral cephalosporin. *Clin Infect Dis*, 1992, 14: 189-194.
- Doern G. In vitro activity of loracarbef, and effects of susceptibility test methods. *Am J Med*, 1992, 92(suppl 6A): 7-15.
- Bauernfeind A, Jungwirth R. Antibacterial activity of cefpodoxime in comparison with cefixime, cefdinir, cefetamet, ceftibuten, oracarbef, cefprozil, BAY 3522.
- Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2014, 16(2): 111-129. / Kozlov R.S., Dechnich A.V. Cefditoren of pivoxil: clinical, pharmacological and microbiological characteristics. *CMAC*, 2014, 16(2): 111-129.
- Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016: 12-14. / Differential diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. Clinical recommendations. National medical Association of otolaryngologists, 2016: 12-14.
- Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016: 14-17. Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis. Clinical recommendations. National medical Association of otolaryngologists. 2016: 14-17.
- Yamada M, Watanabe T, Miyara T et al. Crystal structure of cefditoren complexed with Streptococcus pneumoniae penicillin-binding protein 2X: structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 45-50.
- Asahi Y, Takeuchi Y, and Ubukata K.. Diversity of substitutions within or adjacent to conserved amino acid motifs of penicillin-binding protein 2X in cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae isolates. *Antimicrob. Agents Chemother*, 1999, 43: 1252-1255.
- Purdue Pharmaceutical Products L.P. Package insert: Spectracef® tablets (cefditoren pivoxil) [online]. Available from URL: http://www.pharma.com/PI/Prescription/spectracef.pdf Accessed 2004 Aug 23.
- Mulford D, Mayer M, Witt G. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of cefditoren [poster no. 310]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000 Sep 17-20, Toronto.
- FDA Spetracef Patient Information Leaflet dated 08.06.2012.
- Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Coronel P, Gimeno M, Prieto J. Safety profile of cefditoren. A pooled analysis of data from clinical trials in community-acquired respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter*, 2009, 22: 57-61.
- Реестр лекарственных средства – www.rls.net. Ссылка активна на 23.02.18. / Drugs reestr. www.rls.net. Accessed at 23.02.18
- Свиштушкин В.М., Славский А.Н., Пшонкина Д.М. Бактериофаги в комплексном лечении острого бактериального риносинусита. *РМЖ*, 2014, 26: 19-25. Svishtushkin V.M., Slavsky A.N., Pshonkina D.M. Bacteriophages in complex treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *RMJ*, 2014, 26: 19-25.

31. Свистушкин В.М., Топоркова Л.А. Национальные рекомендации по лечению больных острыми респираторными инфекциями верхних отделов дыхательных путей: что важно знать терапевту? *Фарматека*. 2017, 2: 17. / Svistushkin V.M., Toporkova L.A. National recommendations for the treatment of acute respiratory infections in the upper respiratory tract: what is important to know the physician? *Pharmateca*, 2017, 2: 17.
32. Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigatorblinded, controlled trial. *Clin Ther*, 2008, 30: 1870-9.
33. Poachanukoon O, Tangsathapornpong A and Tanuchit S. A Comparison of Cefditoren Pivoxil 8-12 mg/kg/day and Cefditoren Pivoxil 16-20 mg/kg/day in Treatment of Children With Acute Presumed Bacterial Rhinosinusitis: A Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Parallel-Group Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2015 Jun, 8(2): 129-135.
34. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Жарких М.А. Изучение эффективности и безопасности нового цефалоспоринового антибиотика при лечении острого бактериального риносинусита. *Вестник оториноларингологии*, 2016, 81(6): 73-77. doi: 10.17116/otorino201681673-77. / Saulevich E.L., Kozlov V.S., Zharkikh M.A. Study the efficacy and safety of a new cephalosporin antibiotic in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii*, 2016, 81(6): 73-77. doi: 10.17116/otorino201681673-77.
35. Крюков А.И., Кунецкая Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А., Шадрин Г.Б., Соколов С.С., Попова И.А. Эффективность цефдиторена в лечении острого гнойного синусита. *Медицинский Совет*, 2016, 18: 10-13. / Kryukov A.I., Kurilskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Oskina, M.A., Shadrin G.B., Sokolov S.S., Popova I.A. Efficiency cefditoren in the treatment of acute sinusitis. *Meditsinsky sovet*. 2016, 18: 10-13.
36. Bisno AL. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 2002, 35(2): 113-25.
37. Рязанцев С.В., Гарашенко Т.А., Карнеева О.В., Поляков Д.П., Свистушкин В.М., Кириченко И.М. Клинические рекомендации. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. М., 2014: 22. / Ryzantsev S.V., Gerashchenko T.A., Korneev O.V., Polyakov D.P., Svistushkin V.M., Kirichenko I.M. Clinical guidelines. Differential diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. Moscow 2014: 22.
38. Williams JG. Clinical guidelines online: do they improve compliance? *Postgraduate Medical Journal*, 2004, 80: 415-9.
39. Granizo JJ, Gimenez MJ, Barberan J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L. Efficacy of cefditoren in the treatment of upper respiratory tract infections: a pooled analysis of six clinical trials. *Rev Esp Quimioter*, 2008, 21: 14-21.
40. Ozaki T, Nishimura N, Suzuki M et al. Five-day oral cefditoren pivoxil versus 10-day oral amoxicillin for pediatric group A streptococcal pharyngotonsillitis. *J Infect Chemother*, 2008, 14: 213-218.
41. Kikuta H, Shibata M, Nakata S et al. Comparative study of 5-day and 10-day cefditoren pivoxil treatments for recurrent group A beta-hemolytic Streptococcus pharyngitis in children. *Int J Pediatr*, 2009: 863-608.
42. Kawamata S, Yamada H, Sato Y, Sasagawa Y, Iwama Y, Matumoto. Evaluation of the safety and efficacy of cefditoren pivoxil fine granules for pediatric use in pediatric patients with laryngopharyngitis and tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes. *The Japanese Journal of Antibiotics*, 2010 Aug 01, 63(4): 299-311.
43. Sevilano D, Aguilar L, Alou L et al. Beta-lactam effects on mixed cultures of common respiratory isolates as an approach to treatment effects on nasopharyngeal bacterial population dynamics. *PLoS One*, 2008, 3(12): 38-46.
44. Teele DN, Klein JO, Rosner B et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston. *Journal of Infectious Diseases*, 1989, 160: 83-94. doi: 10.1093/infdis/160.1.83.
45. Ulloa C, Guevara S, Soley C. Cefditoren against Middle Ear Fluid Isolates. *Chemotherapy*, 2014, 60: 211-218. doi: 10.1159/000371836.
46. Клинические рекомендации. Острый синусит. МКБ 10: J01. Возрастная категория: взрослые, дети ID: KP313. Год утверждения: 2016 (пересмотр каждые 3 года). Профессиональные ассоциации: Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016: 14-15. / Clinical guidelines. Acute sinusitis. ICD 10: J01. Age category: adults, children ID: KP313. Approved year: 2016 (revised every 3 years). Professional associations: National Medical Association of Otorhinolaryngologists. 2016: 14-15.
47. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. МКБ 10: J02/J03/B00.2/B08.5/B27. Возрастная категория: взрослые, дети ID: KP306. Год утверждения: 2016 (пересмотр каждые 3 года). Профессиональные ассоциации: Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016: 41-45. / Clinical guidelines. Acute tonsillopharyngitis. ICD 10: J02/J03/B00.2/B08.5/B27 Age category: adults, children ID: KP306. Approved year: 2016 (revised every 3 years). Professional associations: National Medical Association of Otorhinolaryngologists. 2016: 41-45.

Спектрацеф

Цефдиторен

**пероральный
цефалоспорин с высокой
антипневмококковой
активностью**



На правах рекламы.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Спектрацеф. В случае развития нежелательных явлений, пожалуйста, сообщите о них по электронной почте safety@rpharm.ru, либо по телефону +7(495)956-79-37, добавочные 1126 или 1506, либо по факсу +7(495)956-79-38.

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «Р-Фарм», Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корп.1
тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38, www.r-pharm.com

meiji

Р-ФАРМ
Иновационные
технологии
здоровья