



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Эйдельштейн И.А.
332 *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя
- Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А.
350 Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19
- Долгополов И.С., Зайцева А.В., Хамцова Ж.В., Иванова А.В., Цветкова Е.О.
358 Диссеминированная инфекция *Mycobacterium genavense* у ранее здорового ребенка: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Резолюция совета экспертов
366 Цефподоксима проксетил – новые возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В.
372 *In vitro* активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- Веселов А.В.
379 Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола
- Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., Каляпин А.А., Балыкина Ю.Е., Курылев А.А., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
395 Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование

Антибиотикорезистентность

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
401 Новые мутации в генах, связанных с устойчивостью к цефидероколу, у клинического изолята *Pseudomonas aeruginosa*

Опыт работы

- Коробова А.Г., Мещурова С.Ю., Трушина Е.Е., Самоходская Л.М.
408 Опыт использования автоматического анализатора для диагностики инфекций мочевыводящих путей
- Каражас Н.В., Пульнова Н.Л., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И.
415 Значение герпесвирусных инфекций в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию сердца
- Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н.
421 Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами
- Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Башкина О.А., Наумов В.З.
428 Роль персонализированной медицины в оценке эффективности лечения лепры

DOI: 10.36488/cmacc.2023.4.366-371

Цефподоксима проксетил – новые возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций

Резолюция совета экспертов

Cefpodoxime proxetil – new opportunities in antibacterial therapy of respiratory infections

Resolution of the Board of Experts

Заседание совета экспертов было организовано Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) 9 декабря 2023 г. под председательством профессора Р.С. Козлова (профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, президент МАКМАХ). В работе Совета также приняли участие С.Н. Авдеев (профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России), И.В. Андреева (доцент, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России), А.В. Горелов (профессор, академик РАН, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора), А.В. Гуров (профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета им. акад. Б.С. Преображенского, профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России), А.В. Дехнич (заместитель директора по научной работе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России), С.К. Зырянов (профессор, заведующий кафедрой общей и клиниче-

ской фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения города Москвы), Е.П. Карпова (профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России), И.В. Лещенко (профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение «Новая больница» Екатеринбург), А.Ю. Овчинников (профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России), С.А. Рачина (профессор РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России), С.В. Рязанцев (профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, главный отоларинголог Северо-Западного федерального округа), В.М. Свистушкин (профессор, директор клиники болезней уха, горла и носа, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа), А.И. Синопальников (профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президент МАКМАХ), О.У. Стецюк (старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России).

Введение в проблему

Проблема резистентности к антимикробным препаратам (АМП) является одной из самых масштабных для современной медицины. Особенно это актуально сейчас, так как в период пандемии новой коронавирусной инфекции наблюдался существенный рост частоты назначения антибиотиков (АБ). Инфекции, вызванные устойчивыми к АБ бактериями, создают значительную экономическую и социальную нагрузку на системы здравоохранения многих стран. В 2022 г. в журнале *Lancet* были опубликованы результаты проекта *Global Research on Antimicrobial Resistance*, включавшие оценку по 204 странам [1]. Они свидетельствуют о том, что в 2019 г. смерть 4,95 млн человек была связана с лекарственно-устойчивыми бактериальными инфекциями, причем 1,27 млн смертей были непосредственно вызваны резистентными к АБ возбудителями инфекций.

В последнее десятилетие определенное беспокойство вызывает снижение чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к различным классам АБ, в первую очередь пенициллинам и макролидам, что существенно осложняет выбор режимов эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии (АБТ). [2] Все более очевидным становится то, что пандемия COVID-19, сопровождавшаяся неоправданным применением азитромицина [3], способствовала росту частоты выявления макролидо-резистентных изолятов *S. pneumoniae*. Устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину, ампициллину и 14-15-членным макролидам в амбулаторном сегменте по данным AMRmap.ru за 2019–2021 гг. составила 25,6%, 17,4% и 23,7% соответственно [4].

В связи со стремительным распространением резистентности доступные АБ становятся менее эффективными, а риски неблагоприятных исходов лечения ежегодно растут. Важным фактором, способствующим появлению и распространению резистентных микроорганизмов, является нерациональное использование АБ, включающее их назначение в отсутствие показаний, неправильный выбор препарата, режима его дозирования и пути введения, низкий уровень комплаентности пациентов и самолечение.

Перечень эффективных АБ сокращается на фоне растущей резистентности и дефицита поступления в клиническую практику новых препаратов. Более 95% всех применяющихся в клинической практике АБ создано еще в 40–80-х гг. XX в. Исследование и разработка новых препаратов представляет сложную задачу из-за многообразия механизмов резистентности и рисков появления в ходе их разработки новых механизмов устойчивости. В результате количество крупных фармацевтических компаний, инвестирующих в разработку новых АБ, с 1984 по 2012 г. снизилось с 18 до 5, а число новых зарегистрированных препаратов сократилось в 8 раз.

Необходимо отметить, что согласно данным Американской системы врачебного аудита, более половины назначений АМП приходится на лечение респираторных

инфекций [5]. Поэтому вопрос применения АБ при лечении инфекций именно этой локализации является одним из приоритетных, в том числе и в контексте борьбы с распространением резистентности.

В связи с этим, появлению на российском фармацевтическом рынке цефподоксима проксетила – перорального цефалоспорины (ЦС) III поколения, высокоактивного против возбудителей инфекций дыхательных путей, включенного в международные клинические рекомендации (КР) по лечению респираторных инфекций (внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита, острый бактериальный риносинусит) [6–11] открывает клиницистам дополнительные возможности эффективной АБТ. Высокая *in vitro* активность цефподоксима в отношении респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes*), фармакокинетические характеристики, результаты клинических исследований эффективности и безопасности позволяют обсуждать включение данного препарата в современные российские КР по лечению внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у амбулаторных пациентов и для ступенчатой АБТ указанных инфекций в стационаре.

Целью экспертного совета являлось определение места цефподоксима в алгоритмах АБТ инфекций верхних и нижних дыхательных путей и формирование согласованной позиции по его применению в клинической практике. На основании имеющихся данных рассматривается возможность внесения цефподоксима в национальные КР по лечению риносинусита, острого тонзиллофарингита, внебольничной пневмонии (ВП), а также инфекционных обострений хронического бронхита (ХБ) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ).

Спектр активности цефподоксима включает ключевых бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей, таких как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, а также некоторых других грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* и др.), грамположительных бактерий (стафилококки, кроме метициллинорезистентных) и некоторых облигатных анаэробов [12].

В ряде крупных международных исследований продемонстрирована высокая *in vitro* активность цефподоксима в отношении ведущих респираторных возбудителей. По активности против пневмококков цефподоксим не уступал амоксициллину и превосходил ряд других изученных пероральных ЦС [13,14].

Результаты исследования, проведенного в 2023 г. на базе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, включавшего определение чувствительности 558 изолятов бактерий, в том числе 184 штаммов гемофильной палочки, 186 штаммов пневмококка и 188 штаммов пиогенного стрептококка, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в различных регионах России, свидетельствуют о высокой *in vitro* активности цефподоксима в отношении указанных возбудителей [15].

К цефподоксиму были чувствительны все протестированные изоляты гемофильной палочки, и в отношении данного возбудителя цефподоксим превосходил по *in vitro* активности такие пероральные АБ, как амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефтибутен, левофлоксацин, тетрациклин, ко-тримоксазол, макролиды. Среди исследованных изолятов *S. pneumoniae* 81,7% были чувствительны к цефподоксиму. По активности в отношении пневмококков цефподоксим несколько уступал респираторным фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину), линезолиду, цефтаролину, хлорамфениколу, но был эквивалентен амоксициллину (81,7% vs. 83,9%) и цефтриаксону (81,7% vs. 82,9%). При сравнении с другими пероральными ЦС III поколения цефиксимом и цефтибутеном антипневмококковая активность цефподоксима была значительно выше – минимальная подавляющая концентрация (МПК)_{50/90} цефиксима – 0,125/8 мг/л, цефтибутена – 2/256 мг/л, цефподоксима – 0,06/4 мг/л; диапазон значений МПК: цефиксим – 0,06/256 мг/л, цефтибутен – 0,06/256 мг/л, цефподоксим – 0,03/32 мг/л. *In vitro* активность цефподоксима в отношении исследованных изолятов *S. pyogenes*, исходя из значений МПК_{50/90} и диапазона значений МПК, была выше таковой других пероральных ЦС III поколения при сохранении к нему 100%-ой чувствительности.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что активность цефподоксима *in vitro* в отношении *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* сопоставима с активностью амоксициллина и, соответственно, амоксициллина/клавуланата, в то время как в отношении *H. influenzae* цефподоксим демонстрирует более высокую активность. Немаловажным является то, что в отношении протестированных респираторных патогенов пероральный цефподоксим по активности *in vitro* не уступал «классическим» парентеральным ЦС III поколения – цефотаксиму и цефтриаксону, что позволяет рекомендовать его использование в рамках ступенчатой АБТ терапии при лечении госпитализированных больных, а также предоставляет возможность эффективной замены парентеральных ЦС III поколения (в частности, цефтриаксона), которые неоправданно широко применяются в амбулаторной практике в России.

Это положение также подтверждается результатами опубликованного ранее исследования по прогнозированию чувствительности бактерий к цефподоксиму с использованием МПК цефтриаксона [16]. Jones R. и соавт. проводилась оценка соответствия интерпретации результатов определения чувствительности к цефподоксиму и цефтриаксону для 3700 штаммов *Streptococcus* spp., *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, метициллиночувствительных стафилококков и *N. gonorrhoeae*. На основании результатов этого исследования был сделан вывод о том, что МПК цефтриаксона позволяет достаточно точно прогнозировать чувствительность микроорганизмов к цефподоксиму с приемлемой частотой серьезных ошибок в интерпретации результатов (1,5%) и абсолютным соответствием в категоризации чувствительности

> 92% [15]. Это исследование имеет прикладное практическое значение, так как в связи с временным отсутствием в России расходных материалов для определения чувствительности микроорганизмов к цефподоксиму диско-диффузионным методом, теоретически можно экстраполировать показатели чувствительности к цефтриаксону на цефподоксим.

Цефподоксима проксетил имеет благоприятный профиль безопасности. По данным крупного клинического исследования, при назначении в дозировках 100–400 мг 2 раза в день лишь 2,7% пациентов прекратили лечение в связи с нежелательными явлениями, большинство из которых представляли собой диспепсические расстройства [17].

Учитывая результаты проведенного *in vitro* исследования [15], фармакокинетический профиль, а также данные клинических исследований по эффективности и безопасности, рекомендуется рассматривать цефподоксим в качестве одного из вариантов стартовой пероральной терапии внебольничных бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Цефподоксим ранее отсутствовал в большинстве российских КР по лечению инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов в связи с отсутствием на фармацевтическом рынке России [18–21].

В связи с высокой *in vitro* активностью против *S. pyogenes* [15, 17], высокими концентрациями в очаге инфекции [13, 17], высокой клинической эффективностью и хорошей переносимостью [22–24], а также наличием соответствующего показания в утвержденной инструкции по медицинскому применению [25], цефподоксима проксетил может быть включен в КР «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)» [18] в качестве варианта АБТ при переносимости пенициллинов. Необходимо отметить, что согласно результатам международных исследований, при лечении острого стрептококкового тонзиллофарингита цефподоксимом в течение 10 и 5 дней частота микробиологической эрадикации не различалась [23, 26]. Принимая во внимание, что низкая комплаентность 10-дневных курсов АБТ является важным фактором неудач лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита, возможность применения цефподоксима более короткими курсами может рассматриваться как одно из потенциальных преимуществ препарата в терапии данного заболевания.

Результаты международного проспективного многоцентрового рандомизированного исследования, включавшего 512 пациентов с острым риносинуситом (ОРС), свидетельствуют о том, что 5-дневный курс терапии цефподоксимом не уступал по эффективности 8-дневному курсу амоксициллина/клавуланата при лучшей переносимости и более высокой комплаентности [27]. Указанные данные позволяют рассматривать цефподоксима проксетил в качестве одного из вариантов терапии острого бактериального риносинусита у амбулаторных больных и включить его в соответствующие КР. Вместе с тем цефподоксим может применяться для ступенчатой АБТ у госпитализированных пациентов при назначении

парентеральных ЦС III поколения, например, цефтриаксона.

Согласно исследованиям Geddes A. и Periti P. и соавт. [28, 29], цефподоксим обладал сопоставимой с амоксициллином и амоксициллин/клавуланатом клинической и микробиологической эффективностью при лечении обострений ХБ, а также продемонстрировал преимущества в клинической эффективности перед амоксициллином/клавуланатом при лечении пожилых пациентов с обострением ХБ и ВП в открытом рандомизированном сравнительном исследовании [30]. В настоящее время цефподоксим включен в российские КР по лечению ХБ в качестве препарата выбора наряду с амоксициллином, цефдитореном и цефиксимом [31].

Сходный перечень АМП представлен в российских КР по лечению ХОБЛ 2021 г. [20]. В разделе, касающемся АБТ инфекционных обострений ХОБЛ, ЦС III поколения указаны наряду с амоксициллином и макролидами в качестве рекомендуемых вариантов лечения у пациентов с легкой или умеренной степенью обструкции (GOLD I-II) без факторов риска [20].

Ряд исследований подтверждает эффективность и безопасность цефподоксима при лечении ВП [28, 32, 33]. Это позволяет обсуждать возможность его включения в российские КР как в качестве одного из вариантов лечения амбулаторных пациентов, так и в качестве компонента ступенчатой АБТ у госпитализированных больных при назначении стартовой терапии парентеральными ЦС III поколения.

Цефподоксима проксетил в сравнительном исследовании при лечении больных ВП с дополнительными факторами риска (пожилой возраст, сопутствующие заболевания и др.) по клинической и микробиологической эффективности не уступал цефтриаксону [33]. Таким образом, применение цефподоксима вместо цефтриаксона, который все еще используется в России как один из возможных вариантов лечения амбулаторных пациентов с ВП, позволит снизить риск развития постинфекционных осложнений и повысить приверженность пациентов лечению. Кроме того, цефподоксим может рассматриваться в качестве обоснованного варианта ступенчатой АБТ у госпитализированных пациентов с ВП, первоначально получавших лечение цефтриаксоном и цефотаксимом парентерально. Как показывает практика, подобный подход позволяет сократить стоимость лечения и длительность пребывания больного в стационаре, что обеспечивает общее снижение затрат системы здравоохранения и пациентов [34, 35].

Участники совета экспертов сформулировали следующие рекомендации по определению места цефподоксима в алгоритмах АБТ инфекций верхних и нижних дыхательных путей:

1. При назначении АБ, в том числе цефподоксима, учитывать уровень резистентности основных респираторных возбудителей в России и в конкретном регионе, а также индивидуальные факторы риска инфицирования лекарственно-устойчивыми бактериальными возбудителями.

2. Рекомендовано применение цефподоксима в случае доказанной или высоковероятной стрептококковой этиологии острого тонзиллофарингита при непереносимости АБ пенициллинового ряда. Рекомендовано включение цефподоксима в КР «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)».

3. Рекомендовано применение цефподоксима в качестве альтернативного препарата при назначении АБТ амбулаторным пациентам с ОРС. Цефподоксим рекомендуется включить в качестве варианта ступенчатой терапии у госпитализированных пациентов после лечения парентеральными ЦС III (цефтриаксон), а также в качестве альтернативы цефтриаксону в стационарных условиях при отсутствии показаний к парентеральной АБТ. Рекомендовано включение цефподоксима в КР «Острый синусит».

4. Рекомендовано применение цефподоксима в качестве одного из вариантов лечения бактериальных обострений ХОБЛ с нетяжелой степенью бронхиальной обструкции и без факторов риска синегнойной инфекции. Рекомендовано включение цефподоксима в КР «Хроническая обструктивная болезнь лёгких».

5. Рекомендовано использовать цефподоксим в качестве одного из вариантов пероральной терапии при лечении амбулаторных пациентов с ВП и дополнительными факторами риска. Рекомендовано включить цефподоксим в качестве ступенчатой терапии у госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП при наличии у них факторов риска, а также при нетяжелом течении ВП в качестве альтернативы парентеральной терапии в случае госпитализации пациента по немедицинским показаниям. Рекомендовано включение цефподоксима в КР «Внебольничная пневмония у взрослых».

6. В связи с временным отсутствием в клинических лабораториях России дисков для определения и оценки чувствительности микроорганизмов к цефподоксиму диско-диффузионным методом, с учетом исследования по прогнозированию чувствительности бактерий к цефподоксиму с использованием результата определения МПК цефтриаксона, для прогнозирования клинической эффективности цефподоксима микробиологическим лабораториям различного уровня следует ориентироваться на результаты определения чувствительности выделенного возбудителя к цефтриаксону.

7. Обеспечить образовательные мероприятия по информированию врачебного сообщества о внедрении нового антибактериального препарата с действующим веществом цефподоксима проксетил в алгоритмы лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Единственный на момент выхода данной публикации препарат цефподоксима проксетил, представленный на фармацевтическом рынке России – «Доксеф» [36], признан весомым дополнением к имеющемуся арсеналу АМП для лечения внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Резолюция рассмотрена и принята 9 декабря 2023 г.

Литература

1. The Lancet. Antimicrobial resistance: time to repurpose the Global Fund. *Lancet*. 2022;399(10322):335. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00091-5
2. Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I., et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014-2017». *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2019;21(3):230-237. Russian. (Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования ПЕГАС 2014-2017. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):230-237.) DOI: 10.36488/смас.2019.3.230-237
3. On the use of antibacterial therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Terpevticheskij arhiv*. 2020;11:4. Russian. (О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терпевтический архив*. 2020;11:4.)
4. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90.) DOI: 10.36488/смас.2017.2.84-90
5. Vanderkooi O.G., Low D.E., Green K., Powis J.E., McGeer A.; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial assistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1288-1297. DOI: 10.1086/429242
6. Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A.; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164:425-434. DOI: 10.7326/M15-1840
7. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
8. Balter M.S., La Forge J., Low D.E., Mandell L., Grossman R.F.; Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J*. 2003;10(Suppl. B):3B-32B. DOI: 10.1155/2003/486285
9. Medscape. Bronchitis empiric therapy. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2012603-overview>. Accessed May 23, 2023.
10. Medscape. Acute rhinosinusitis empiric therapy. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2002860-overview>. Accessed May 23, 2023.
11. Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program. SHC Cough Syndromic Antimicrobial Selection Guidelines. Available from: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/outpatientASP/SHC-Outpatient-Cough-Guide.pdf>. Accessed May 23, 2023.
12. Bauernfeind A., Jungwirth R. Antibacterial activity of cefpodoxime in comparison with cefixime, cefdinir, cefetamet, ceftibuten, loracarbef, cefprozil, BAY 3522, cefuroxime, cefaclor and cefadroxil. *Infection*. 1991;19(5):353-362. DOI: 10.1007/bf01645369
13. Gehanno P., Andrews J.M., Ichou F., Sultan E., Lenfant B. Concentrations of cefpodoxime in plasma and tonsillar tissue after a single oral dose of cefpodoxime proxetil. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26(Suppl. E):47-51. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_e.47
14. Mason Jr. E.O., Lamberth L.B., Kershaw N.L., Prosser B.L., Zoe A, Ambrose PG. *Streptococcus pneumoniae* in the USA: *in vitro* susceptibility and pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(5):623-631. DOI: 10.1093/jac/45.5.623
15. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Report on research work «Study of the activity of the drug cefpodoxime against bacterial pathogens of community acquired respiratory infections isolated from patients in different regions of the Russian Federation». Smolensk, 2023. Russian. (Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение активности препарата цефподоксим в отношении бактериальных возбудителей внебольничных респираторных инфекций, выделенных от пациентов в различных регионах РФ». Смоленск, 2023 г.)
16. Jones R.N., Zurenko G.E. Prediction of bacterial susceptibility to cefpodoxime by using the ceftriaxone minimum inhibitory concentration result. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;17(4):313-316. DOI: 10.1016/0732-8893(93)90041-5
17. Frampton J.E., Brogden R.N., Langtry H.D., Buckley M.M. Cefpodoxime proxetil: a review. *Drugs*. 1992;44(5):889-917. DOI: 10.2165/00003495-199244050-00011
18. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis). 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/306_2. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/306_2.)

- gov.ru/recomend/306_2. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
19. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Acute sinusitis. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый синусит. 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
 20. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
 21. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Community acquired pneumonia in adults. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
 22. Bergogne-Berezin E. Cefpodoxime proxetil in upper respiratory tract infections. *Drugs*. 1991;42(Suppl. 3):25-33. DOI: 10.2165/00003495-199100423-00007
 23. Portier H., Chavanet P., Gouyon J.B., Guetat F. Five-day treatment of pharyngotonsillitis with cefpodoxime proxetil. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26(Suppl. E):79-85. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_e.79
 24. Hamid O.A., Dokhan M., El Gamea A., Ahmed H.A., Feseekh N.T., El Deghedy M.A., Hussei M.A. Effectiveness and safety of cefpodoxime in upper respiratory tract infections in adult Egyptian population a report from the Egyptian STAR registry. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2017;8(2):131-135. DOI: 10.1016/j.ejenta.2017.08.002
 25. Instructions for use of the medicinal product for medical use Doxef. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e7320a63-02b0-4a86b7ab-3a58d3841f81. Accessed October 01, 2023. Russian. (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Доксеф. Доступно по адресу: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e7320a63-02b0-4a86-b7ab3a58d3841f81. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
 26. Portier H., Chavanet P., Waldner-Combernoux A., Kisterman J.P., Grey P.C., Ichou F., Safran C. Five versus ten days treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled trial comparing cefpodoxime proxetil and phenoxymethyl penicillin. *Scand J Infect Dis*. 1994;26(1):59-66. DOI: 10.3109/00365549409008592
 27. Polonovski J.M., El Mellah M. Traitement des sinusites maxillaires aiguës de l'adulte. Efficacité et tolérance du cefpodoxime-proxétel versus amoxicilline-acide clavulanique [Treatment of acute maxillary sinusitis in adults. Comparison of cefpodoxime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid]. *Presse Med*. 2006;35(1 Pt. 1):33-38. French. DOI: 10.1016/s0755-4982(06)74516-x
 28. Geddes A.M. Cefpodoxime proxetil in the treatment of lower respiratory tract infections. *Drugs*. 1991;42(Suppl. 3):34-40. DOI: 10.2165/00003495-199100423-00008
 29. Periti P., Novelli A., Schildwachter G., Schmidt-Gayk H., Ryo Y., Zuck P. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with co-amoxiclav in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26(Suppl. E):63-69. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_e.63
 30. Lezama M.A.S. Comparison of cefpodoxime proxetil and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of elderly patients with acute exacerbations of chronic bronchitis and pneumonia. *Curr Ther Res*. 1996;57(13):97-102. DOI: 10.1016/S0011-393X(96)80106-8
 31. Ministry of Healthcare of Russian Federation. Clinical recommendations. Chronic bronchitis. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/655_1. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хронический бронхит. Возрастная категория: взрослые. 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/655_1. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
 32. Bittner M.J., Toney J.F., Eleftheriou P., Ribner B.S. Randomized, double-blind comparison of oral cefpodoxime and parenteral ceftriaxone in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. Available at: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:9144207>.
 33. Zuck P., Rio Y., Ichou F. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with ceftriaxone in vulnerable patients with bronchopneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26(Suppl. E):71-77. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_e.71
 34. Hendrickson J.R., North D.S. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patents from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother*. 1995;29(6):561-565. DOI: 10.1177/106002809502900601
 35. Balfour J.A., Benfield P. Cefpodoxime proxetil. An appraisal of its use in antibacterial cost-containment programmes, as stepdown and abbreviated therapy in respiratory tract infections. *Pharmacoeconomics*. 1996;10(2):164-178. DOI: 10.2165/00019053-199610020-00008
 36. IQVIA retail audit monitoring system data for 2022-2023, as of 09.12.2023. Available at: <https://reports.solutions.iqvia.com>. Accessed December 12, 2023. Russian. (Данные системы мониторинга розничного аудита IQVIA за 2022-2023 гг., по состоянию на 09.12.2023. Доступно по адресу: <https://reports.solutions.iqvia.com>. Ссылка активна на 12 декабря 2023 г.)