

УДК 616.2-085.33:5477.182.24

## **Роль цефалоспоринов в терапии внебольничных инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей (На основе данных по чувствительности возбудителей в России)**

**А.А. Фокин**

*НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия*

Во всем мире бета-лактамы остаются одной из наиболее широко используемых в терапии внебольничных инфекций дыхательных путей групп антибактериальных препаратов. В их структуре одна из основных позиций принадлежит препаратам цефалоспоринового ряда, что обусловлено как широким спектром их активности в отношении наиболее значимых возбудителей данных инфекций, так и высокой безопасностью. В настоящем обзоре рассмотрены возможности

использования различных цефалоспоринов с учетом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, а также Российских данных по резистентности, в терапии наиболее значимых внебольничных инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей.

**Ключевые слова:** цефалоспорины, острый средний отит, острый риносинусит, острый тонзиллит/фарингит, ХОБЛ, внебольничная пневмония.

## **Cephalosporins in the Treatment of Community-Acquired Upper and Lower Respiratory Tract Infections Based on Antimicrobial Resistance Data from Russia**

**A.A. Fokin**

*Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia*

Beta-lactams remain one of the most commonly used antimicrobial classes in the treatment of community-acquired respiratory tract infections worldwide. Among them, cephalosporins take one of the main places because of their broad spectrum of activity against many important pathogens and favorable safety profiles. This review considers possibilities of the use of different cephalosporins based on their pharmacokinetic and

pharmacodynamic properties as well as Russian data on antimicrobial resistance, in the treatment of patients with the most significant community-acquired upper and lower respiratory tract infections.

**Key words:** cephalosporins, acute otitis media, acute rhinosinusitis, acute tonsillitis/pharyngitis, COPD, community-acquired pneumonia.

---

Контактный адрес:

Александр Александрович Фокин

Эл. почта: Alex.Fokin@antibiotic.ru

## Введение

Инфекции дыхательных путей были и остаются ведущим поводом для обращения за медицинской помощью. Так, в США частота визитов к врачам по поводу *острого среднего отита* (ОСО) в 1990 г. составляла около 25 млн в год, при этом затраты, связанные с оказанием помощи таким пациентам, ежегодно колеблются от 3 до 4 млрд долларов [1, 2]. За год в США регистрируется более 30 млн случаев острого риносинусита, затраты на которые ежегодно составляют около 6 млрд долларов [3]. В РФ, по расчетным данным, число случаев острого риносинусита достигает 10 млн случаев в год.

В структуре заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей лидирующую позицию занимает *внебольничная пневмония* (ВП): так, в США каждый год регистрируется 4–5 млн случаев ВП, из которых около 25% требуют госпитализации [4]; в Европе эти показатели варьируют от 5 до 11 случаев на 1000 человек населения [5]. Прямые затраты на лечение таких пациентов в США составляют приблизительно 8,5 млрд долларов в год [6]. Согласно российским данным, заболеваемость ВП в 2006 г. составила 344 случая на 100 тыс. взрослого населения, что, по мнению многих специалистов, указывает на существенную недооценку заболеваемости по данному показателю [7].

Преобладающими в структуре респираторных инфекций, по-прежнему, остаются инфекции верхних отделов дыхательных путей вирусной этиологии, однако и на бактериальные инфекции приходится значительный процент случаев. Ведущими препаратами при лечении большинства инфекций дыхательных путей бактериальной этиологии являются бета-лактамы *антибактериальные препараты* (АБП), среди которых одна из ключевых позиций принадлежит цефалоспорином. За более чем полувековую историю их существования было синтезировано около 70 соединений данной группы.

В настоящей статье рассмотрены возможности использования некоторых цефалоспоринов в лечении наиболее значимых инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей.

## Острый средний отит

Возбудителями ОСО могут быть различные бактерии и вирусы, относительная частота которых варьирует в зависимости от возраста пациентов и эпидемиологической ситуации. У детей старше 1 месяца и взрослых в 80% случаев возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae* и нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae*, реже – *Moraxella catarrhalis* [2, 8]. Менее чем в 10% случаев ОСО

вызывается *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* или ассоциацией этих микроорганизмов. На долю вирусов приходится около 6% всех случаев ОСО [9].

По данным D.K. Cherry с соавт. [10] и L.F. McCaig с соавт. [11], несмотря на снижение количества визитов к врачам по поводу ОСО в США с 25 млн до 16 млн в период с 1990 г. по 2000 г., число назначений АБП снизилось лишь с 809 до 802 на 1000 заболевших соответственно. Однако необходимо отметить, что вопрос о назначении АБП при данной патологии остается дискуссионным, так как в 70% случаев заболевание разрешается спонтанно [12]. В частности, это касается пациентов детского возраста как популяции, в которой наиболее часто регистрируется данное заболевание. Поэтому в некоторых странах врачи рекомендуют выжидательную тактику при терапии неосложненных форм ОСО [13, 14]. Подобный подход основан на результатах большого количества рандомизированных контролируемых исследований, кроме того, он позволяет как снизить частоту нерационального применения и затрат на АБП, так и предупредить возникновение и распространение антибиотикорезистентности и нежелательных лекарственных реакций при использовании АБП [15, 16]. Кроме того, назначение АБП при ОСО не снижает и частоту развития системных осложнений (мастоидит, бактериальный менингит и др.) [17, 18].

Существуют определенные критерии для назначения АБП или использования выжидательной тактики у детей с ОСО (табл. 1) [19, 20].

Ключевыми препаратами в терапии ОСО являются бета-лактамы АБП, в частности антибиотики пенициллинового ряда – амоксициллин и ингибиторозащищенные пенициллины. Цефалоспорины относятся к альтернативным препаратам в терапии данной инфекции. Если у пациента в анамнезе присутствуют указания на аллергию к амоксициллину, и отмеченные явления не относятся к реакциям гиперчувствительности I типа, в терапии ОСО могут быть использованы пероральные цефалоспорины II и III поколения [9, 21].

Высокую активность в отношении одного из основных возбудителей ОСО – гемофильной палочки проявляет и пероральный цефалоспорин III поколения цефтибутен [22–24], причем, по данным R. Wise с соавт. [23], в сравнении с такими препаратами, как амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефаклор и цефалексин, цефтибутен обладает более высокой активностью *in vitro* в отношении этого возбудителя.

По результатам многоцентрового исследования ПеГАС-II, чувствительными к цефтибутену среди

Таблица 1. Критерии для назначения АБП или использования выжидательной тактики у детей с ОСО ([19, 20] с дополнениями)

Возраст	Достоверный диагноз*	Недостоверный диагноз
Младше 6 месяцев	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия
От 6 месяцев до 2 лет	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия при тяжелом течении <sup>1</sup> . Выжидательная тактика <sup>3</sup> при нетяжелом течении <sup>2</sup> заболевания
От 2 лет и старше	Антибактериальная терапия при тяжелом течении <sup>1</sup> . Выжидательная тактика <sup>3</sup> при нетяжелом течении <sup>2</sup> заболевания	Выжидательная тактика <sup>3</sup> при нетяжелом течении <sup>2</sup> заболевания

**Примечание.**

<sup>1</sup>Тяжелое течение ОСО – умеренная/сильная ушная боль или лихорадка 39°C и выше.

<sup>2</sup>Нетяжелое течение ОСО – легкая ушная боль и лихорадка менее 39°C в течение последних 24 ч.

<sup>3</sup>Выжидательная тактика может использоваться только в том случае, если пациенту будет обеспечено дальнейшее наблюдение, при отсутствии признаков положительной динамики (в т.ч. персистирование возбудителя или ухудшение симптоматики) будет назначена антибиотикотерапия.

\* Диагноз считается достоверным при наличии всех 3 нижеперечисленных критериев: 1) недавнее и острое начало заболевания; 2) признаки выпота в барабанной полости; 3) признаки и симптомы воспаления среднего уха.

штаммов *H. influenzae*, выделенных в 15 регионах России в 2004–2005 гг., были 96,9% изученных, что позволяет использовать этот препарат в качестве препарата выбора для терапии ОСО, вызванного *H. influenzae* [25]. Говоря о фармакокинетических характеристиках различных пероральных цефалоспоринов, важно отметить, что при введении цефтибутена создаются одни из наиболее высоких концентраций в барабанной полости [26, 27]. Помимо этого, цефтибутен характеризуется более длительным периодом полувыведения в сравнении с другими пероральными цефалоспоридами, что сокращает частоту приема препарата и повышает показатели приверженности терапии (табл. 2) [22].

Что касается использования парентеральных цефалоспоринов, то, по данным S.M. Green с соавт. [31], однократное назначение цефтриаксона было достаточно эффективным у пациентов с ОСО, которые по тем или иным причинам не могли следовать пероральному режиму терапии. В другом исследовании была показана более высокая эффектив-

ность трехдневного курса терапии цефтриаксоном в сравнении с однодневным у пациентов с ОСО и неэффективностью стартовой антибиотикотерапии [32].

**Острый бактериальный риносинусит**

Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), ежегодно 1 из 7 взрослых пациентов заболевает острым риносинуситом [33]. Непрямые затраты, связанные с данной патологией, составляют около 73 млн дней ограничения активности в год [34]. Острый бактериальный риносинусит (ОБР) занимает пятое место в структуре заболеваний, по поводу которых наиболее часто назначаются АБП [35].

Основными возбудителями при ОБР являются *S. pneumoniae* (в 20–43% случаев), *H. influenzae* (в 22–35% случаев) и *M. catarrhalis* (в 2–10% случаев). Реже встречаются *S. aureus* и анаэробы [9, 36–40]. При выборе АБП врач должен руководствоваться тяжестью заболевания, анамнестическими

Таблица 2. Фармакокинетические параметры пероральных цефалоспоринов II и III поколения [22, 28–30]

Антибиотик	Биодоступность, %	C <sub>max</sub> <sup>1</sup> , мкг/мл (доза, г)	Влияние пищи на всасывание	T <sub>1/2</sub> <sup>2</sup> , ч	Связывание с белками, %	Путь выведения
Цефуроксим аксетил	37–52	8–9 (0,5)	Повышает	1,3	33–50	Почки
Цефаклор	95	13 (0,5)	Снижает	0,5–1	25–50	Почки
Цефтибутен	75–94	17 (0,4)	При приеме капсул – не влияет, при приеме пероральной суспензии – снижает на ≈20%	2,5–4	60–64	Почки

данными относительно аллергии на бета-лактамы и предшествующей антибактериальной терапии, а также локальными данными по антибиотикорезистентности [41–43].

Так, у пациентов с легким течением заболевания и при отсутствии аллергии на бета-лактамы, не получавших АБП в течение предшествующих 6 недель, а также в регионах с низкой частотой антибиотикорезистентности возбудителей препаратами выбора являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат [41–43]. Из цефалоспориновых АБП к препаратам выбора относятся цефуроксим аксетил, цефдинир\* и цефподоксим\* [41–43]. По результатам систематического обзора, проведенного J.R. Williams с соавт., активность амоксициллина, амоксициллина/клавуланата и различных цефалоспоринов в отношении основных возбудителей ОБР была практически сходной, однако частота выбывания (или исключения) из исследований по причине развития нежелательных лекарственных реакций была достоверно ниже для цефалоспоринов в сравнении с первыми двумя препаратами (относительный риск 0,47; 95% доверительный интервал 0,30–0,73) [44].

По данным ряда исследований, чувствительность к пероральным цефалоспорином (в том числе и к цефтибутену) штаммов *H.influenzae*, выделенных у пациентов с ОБР, была близкой к 100% и сходной к амоксициллину/клавуланату или превосходящей таковую в отношении других препаратов: цефдиниру\*, цефуроксиму аксетилу, цефпрозилу\*, цефаклору и амоксициллину (в порядке снижения) [45]. Согласно результатам исследования, проведенного Р. Krumpе с соавт., цефтибутен характеризовался способностью создавать высокие концентрации в различных тканях и жидкостях верхних и нижних дыхательных путей, в частности в назальном секрете [46].

В случае среднетяжелого течения заболевания и отсутствия аллергии на бета-лактамы у пациентов, которые получали АБП в течение предшествующих 6 недель, препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат и цефтриаксон. Цефалоспорины используются также при тяжелом течении ОБР и угрозе развития осложнений. В таких случаях назначают парентеральные цефалоспорины II (цефуроксим), III (цефотаксим, цефтриаксон) или IV поколений (цефепим) [41–43].

### Острый тонзиллит/фарингит

Основным бактериальным возбудителем *острого тонзиллита/фарингита* (ОТ/Ф) является *Streptococcus pyogenes* или  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) [9, 47, 48].

БГСА отличается высокой чувствительностью к бета-лактамам (пенициллинам и цефалоспорином). Эти АБП остаются единственным классом антимикробных препаратов, к которым у данных микроорганизмов не развилась резистентность. Препаратами выбора в терапии ОТ/Ф стрептококковой этиологии являются пенициллины (феноксиметилпенициллин, бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин). Цефалоспорины же относятся к препаратам второй линии: рекомендованы цефалоспорины I поколения (цефалексин, цефадроксил) и цефалоспорины II поколения (цефаклор, цефуроксим аксетил) [9, 47, 48]. Согласно результатам метаанализа, включившего 35 рандомизированных, контролируемых клинических исследований, проводивших сравнение терапии ОТ/Ф стрептококковой этиологии пероральными цефалоспорином и пероральными пенициллинами, не наблюдалось доказательного превосходства последних в показателях микробиологической и клинической эффективности [49]. При повторных случаях ОТ/Ф, указаниях на неэффективность в анамнезе пенициллина и других антимикробных препаратов в предшествующие 4 недели цефалоспориновые АБП используются в качестве препаратов выбора [9, 47, 48].

Такие пероральные цефалоспорины, как цефтибутен, цефдинир\* и цефподоксим\*, обладают высокой активностью в отношении *S. pyogenes*, и терапия ОТ/Ф стрептококковой этиологии является одним из показаний для их применения [50–52]. Для цефтибутена, цефдинира\* и цефподоксима\* была продемонстрирована высокая степень эрадикации возбудителя при длительности терапии  $\leq 5$  дней [50–53], в то время как обычный курс терапии ОТ/Ф, согласно данным различных руководств, составляет 10 дней [9, 47, 48]. Помимо этого, перечисленные пероральные цефалоспорины могут назначаться однократно в сутки, что значительно повышает комплаентность пациентов к терапии [53, 55–58]. Так, по результатам исследования, проведенного Р. Kardas с соавт., комплаентность при приеме цефтибутена составила 97,6% в сравнении с приемом других АБП по 2 (66,0%) или 3 раза (23,5%) в сутки [59].

Согласно недавно опубликованным данным, цефтибутен также обладает способностью снижать адгезию бактериальных клеток к эпителию верхних дыхательных путей, приводя, тем самым, к ограничению возможности образования бактериальных биопленок [60].

\* Не зарегистрирован в РФ

### Обострение хронической обструктивной болезни легких

Результаты современных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ) в странах Европы и Северной Америки страдают от 4 до 15% взрослого населения [61, 62]. По официальным данным, в РФ зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ. Однако данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может достигать 16 млн человек [63]. При этом у одного пациента с ХОБЛ частота обострений варьируется от 1 до 4 эпизодов в год [63].

Основными бактериальными возбудителями обострений ХОБЛ являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, удельный вес которых, по данным различных исследований, составляет 13–46%, 7–26% и 9–20% соответственно. У пациентов с обострениями ХОБЛ старше 65 лет, с хронической сопутствующей патологией, показателями объема форсированного выдоха за первую секунду меньше 50% от должных величин возрастает роль представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а при наличии бронхоэктазов, постоянной продукции гнойной мокроты – *P. aeruginosa* [63].

В настоящее время принято выделять три типа обострений ХОБЛ. В зависимости от типа обострения принимается решение о необходимости назначения антибактериальной терапии (табл. 3).

Также показанием к назначению АБП является любое обострение ХОБЛ, требующее проведения неинвазивной или искусственной вентиляции легких [63].

Препаратами выбора в терапии простых (неосложненных) обострений ХОБЛ являются амоксициллин и макролиды (кларитромицин, азитромицин), альтернативными – ингибиторозащитенные пенициллины и в случае аллергии на бета-лактамы – «респираторные» фторхинолоны [63]. Предпочтительным у данной категории амбулаторных пациентов является пероральный прием АБП.

Помимо этого существует ряд доказательных данных о сравнимой эффективности пероральных цефалоспоринов в терапии обострений ХОБЛ. Так, в ряде клинических исследований была продемонстрирована сходная эффективность цефтибутена (при однократном приеме в день), амоксициллина/клавуланата и кларитромицина (при 3-кратном приеме в день) в лечении данного инфекционного процесса [64, 65]. В одном исследовании [66] была сопоставлена эффективность длительности приема цефтибутена в течение 5 дней и амоксициллина/клавуланата при 10-дневном курсе.

Цефалоспориновые АБП являются препаратами выбора в случае тяжелого обострения, особенно у пациентов с факторами риска (инфицирование *P. aeruginosa*, объем форсированного выдоха за первую секунду <35%, бронхоэктатическая болезнь, хроническое отделение гнойной мокроты, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) и необходимостью проведения парентеральной терапии. В таких случаях могут назначаться цефепим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам [63], а пероральные цефалоспорины (цефуроксим аксетил, цефтибутен) рекомендуют использовать после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных препаратов для проведения ступенчатой терапии тяжелого обострения ХОБЛ [22, 67].

### Внебольничная пневмония

Как было сказано выше, ВП является широко распространенным заболеванием, несмотря на доступность современных АБП и эффективных вакцин [4, 5]. В США пневмония занимает 6-е место в перечне ведущих причин смерти и является лидером по числу летальных исходов в ряду инфекционных заболеваний [68].

Основную роль в этиологии ВП играет *S. pneumoniae*, на долю которого приходится от 30 до 50% случаев заболевания подтвержденной этиологии. В 8–30% случаев заболевания существенную роль играют атипичные микроорганизмы:

Таблица 3. Характеристика типов обострения ХОБЛ [63]

Тип обострения	Признаки	Необходимость назначения антибактериальной терапии
I	Наличие всех перечисленных признаков: – возникновение или усиление ранее присутствовавшей одышки; – увеличение объема отделяемой мокроты; – изменение характера мокроты (со слизистой на слизисто-гнойную или гнойную)	Да
II	Наличие 2 признаков обострения I типа	Да
III	Наличие 1 признака обострения I типа	Нет

*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. Намного реже (3–5% случаев) возбудителями являются *H. influenzae*, *S. aureus*, *Klasiella pneumoniae*, еще реже – другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, и в очень редких случаях, у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов, ВП может вызывать *P.aeruginosa* [68, 69].

При выборе препаратов для лечения ВП необходимо учитывать такие факторы, как возраст, тяжесть состояния пациента, наличие сопутствующих заболеваний, режим лечения пациента (стационарный или в амбулаторно-поликлинических условиях) и другие факторы.

Согласно данным российских руководств по ведению пациентов с ВП, у амбулаторных пациентов в возрасте до 60 лет с нетяжелой пневмонией и без сопутствующих заболеваний препаратами выбора являются амоксициллин или пероральные макролиды, альтернативными – пероральные «респираторные» фторхинолоны. У амбулаторных пациентов 60 лет и старше с нетяжелой пневмонией и/или с сопутствующими заболеваниями препаратами выбора являются пероральные ингибиторозащищенные пенициллины, препаратами второго ряда – пероральные «респираторные» фторхинолоны [68, 69].

В то же время у госпитализированных пациентов с ВП, наряду с пенициллинами препаратами выбора являются парентеральные цефалоспорины: при нетяжелой ВП – цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, при пневмонии тяжелого течения – цефотаксим, цефтриаксон. Данные препараты используются без или в сочетании с пероральными макролидами при нетяжелом течении и обязатель-

но в сочетании с парентеральными макролидами при тяжелом течении заболевания. Цефтазидим, цефепим и цефоперазон/сульбактам также используются при наличии факторов риска ВП, вызванной *P.aeruginosa* [68, 69].

Что касается пероральных цефалоспоринов, то данная группа препаратов может использоваться у госпитализированных пациентов с нетяжелым течением пневмонии для проведения ступенчатой терапии после стабилизации состояния пациента [22, 67–69]. Так, в исследовании, проведенном Р. Fernandez с соавт. [70], было продемонстрировано, что показатели клинической эффективности в группе пациентов, переведенных после трехдневной терапии цефтриаксоном и стабилизации состояния на цефтибутен (в течение 7 дней), были сходными с таковыми в группе пациентов, получавших 10-дневный курс терапии цефтриаксоном. Общеизвестно, что подход с использованием ступенчатой терапии способствует снижению длительности пребывания пациента в стационаре и, тем самым, сокращению затрат, связанных с оказанием медицинской помощи [71, 72].

## Заключение

Анализ приведенных данных свидетельствует о том, что цефалоспорины занимают одну из ведущих позиций в терапии внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов. Благодаря разнообразию фармакокинетических и фармакодинамических характеристик различных представителей данной группы антибактериальных препаратов существует возможность выбора наиболее подходящего препарата в зависимости от той или иной клинической ситуации.

## Литература

- Schappert S.M. Office visits for otitis media: United States, 1975–1990. *Adv Data Vital Health Stat* 1992; 214:1-20.
- Berman S. Otitis media in children. *N Engl J Med* 1995; 332:1560-5.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Available at: <http://www3.niaid.nih.gov/>.
- American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
- Ewig S. Community-acquired pneumonia. *Epidemiology, risk and prognosis. Eur Respir Mon.* 1997; 3:13-35.
- Barlow G.D., Lamping D.L., Davey P.G., Nathwani D. Evaluation of outcomes in community-acquired pneumonia: a guide for patients, physicians and policy-makers. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:476-88.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8(1):54-86.
- Klein J.O. Otitis media. *Clin Infect Dis* 1994; 19:823–33.
- Каманин Е.И., Стецюк О.У. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. - С. 248-57.
- Cherry D.K., Woodwell D.A. National ambulatory medical care survey: 2000 Summary. *Adv Data* 2002; 328:1–324.

11. McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 2002; 287:3096-102.
12. Rosenfeld R.M., Vertrees J.E., Carr J., et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994; 124(3):431.
13. Appelman C., Bossen P., Dunk J., et al. Guideline Dutch College of Family Doctors acute otitis media. Utrecht: Dutch College of Family Doctors, 1990.
14. Rovers M., Schilder A., Zielhuis G., et al. Otitis media. *Lancet* 2004; 363:465-73.
15. Le Saux N., Gaboury I., Baird M., et al. A randomized double-blind controlled non-inferiority trial of placebo versus amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years. *CMAJ* 2005; 172(3):335-41.
16. Damoiseaux R., van Balen F., Hoes A., et al. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000; 320:350-54.
17. Van Zuijlen D.A., Schilder A.G., Van Balen F.A., et al. National differences in acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:140-4.
18. Kilpi T., Anttila M., Kallio M.J., et al. Severity of childhood bacterial meningitis: duration of illness before diagnosis. *Lancet* 1991; 338:406-9.
19. New York Region Otitis Project. Observation Option Toolkit for Acute Otitis Media. Publication No. 4894. New York, NY: State of New York, Department of Health; 2002.
20. Rosenfeld R.M. Observation option toolkit for acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58:1-8.
21. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113:1451-65.
22. Козлов С.Н. Цефалоспорины. Под ред. Синопальникова А.И., Козлова Р.С. - М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. - С. 68-83.
23. Wise R., Andrews J.M., Ashby J.P., et al. Ceftibuten – *in vitro* activity against respiratory pathogens, beta-lactamase stability and mechanism of action. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(2):209-13.
24. Aracil B., Gumez-Garcias J.L., Alys J.I., et al. Sensitivity of *Haemophilus influenzae* isolates in Spain to 17 oral antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(3):131-6.
25. Проект ПеГАС-II. 2004-2005 гг. Неопубликованные данные. НИИ Антимикробной Химиотерапии ГОУ ВПО «СГМА Росздрава».
26. Craig W.A., Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(3):255-9.
27. Scaglione F., Demartini G., Dugnani S., et al. Interpretation of middle ear fluid concentrations of antibiotics: comparison between ceftibuten, cefixime and azithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(3):267-71.
28. Barr W.H.; Affrime M.; Lin C.C.; Batra V. Pharmacokinetics of ceftibuten in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(7 Suppl):S93-101.
29. Barr W.H.; Lin C.C.; Radwanski E., et al. The pharmacokinetics of ceftibuten in humans. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14(1):93-100.
30. Wise R., Nye K., O'Neill P., et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftibuten. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(6):1053-5.
31. Green S.M., Rothrock S.G. Single-dose intramuscular ceftriaxone for acute otitis media in children. *Pediatrics* 1993; 91:23-30.
32. Leibovitz E., Piglansky L., Raiz S., et al. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1040-50.
33. Lethbridge-Cejku M., Rose D., Vickerie J. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2004. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2006; 10(228):19-22.
34. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 193(Suppl):3-5.
35. Sinus and Allergy Health Partnership (SAHP). Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(Suppl):1-45.
36. Slavin R.G., Spector S.L., Bernstein I.L., et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(6):13-47.
37. Gwaltney J.M. Jr, Scheld W.M., Sande M.A., et al. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:457-62.
38. Berg O., Carenfelt C., Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis* 1988 ;20:511-6.
39. Gwaltney J., Syndor A., Sande M. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90:68-71.
40. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol* 1996; 25:249-56;
41. Каманин Е.И., Отвагин И.В., Козлов Р.С. и др. Острый бактериальный синусит. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(1):34-45.
42. Rosenfeld R.M., Andes D., Bhattacharyya N., et al. Clinical practice guideline: Adult sinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2007; 137:S1-S31.
43. Scheid D.C., Hamm R.M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment. *Am Fam Physician* 2004; 70(9):1697-704.
44. Williams J.W., Aguilar C., Cornell J., et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD000243.
45. Pichichero M.E., Doern G.V., Kuti J.L., et al. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against *Haemophilus influenzae* in children. *Paediatr Drugs* 2008; 10(6):391-7.

46. Krumpe P., Lin C.C., Radwanski E. The penetration of ceftibuten into the respiratory tract. *Chest* 1999; 116(2):369-74.
47. Pichichero M.E. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med* 1995;25: 390-403.
48. Bisno A.L., Gerber M.A., Gwantley J.M., Kaplan E.L., Schwartz R.H. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35: 113-25.
49. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113(4):866-82.
50. Adam D., Hostalek U., Troster K. 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime: comparison with 10-day treatment with penicillin V [in German]. Cefixime Study Group. *Klin Padiatr* 1996; 208:310-3.
51. Boccazzi A., Tonelli P., DeAngelis M., et al. Short course therapy with ceftibuten versus azithromycin in pediatric streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:963-7.
52. Tack K.J., Henry D.C., Gooch W.M., et al. Five-day cefdinir treatment for streptococcal pharyngitis. Cefdinir Pharyngitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1073-5.
53. Pichichero M.E., Gooch W.M., Rodriguez W., et al. Effective short-course treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: ten days of penicillin vs. 5 days or 10 days of cefpodoxime therapy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:1053-60.
54. Drago L., Ripa S., Zampaloni C., et al. Activity of ceftibuten, cefaclor, azithromycin, clarithromycin, erythromycin and telithromycin against *Streptococcus pyogenes* clinical isolates with different genotypes and phenotypes. *Chemotherapy*. 2005; 51(5):268-71.
55. Block S.L., Hedrick J.A., Tyler R.D. Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11:919-25.
56. Adam D., Hostalek U., Troster K. Five-day cefixime therapy for bacterial pharyngitis and/or tonsillitis: comparison with 10-day penicillin V therapy. Cefixime Study Group. *Infection* 1995; 23(2):S83-86.
57. Pichichero M.E., McLinn S.E., Gooch W.M. III, et al. Ceftibuten vs. penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: S102-107.
58. Nemeth M.A., Gooch W.M. III, Hedrick J., et al. Comparison of cefdinir and penicillin for the treatment of pediatric streptococcal pharyngitis. *Clin Ther* 1999; 21:1525-32.
59. Kardas P., Ratajczyk-Pakalska E. Patient adherence in respiratory tract infections: ceftibuten versus other antibiotics (PARTICULAR study). *Pol Merkur Lekarski* 2001; 10(60):445-9.
60. Maioli E., Marchese A., Roveta S. In vitro activity of ceftibuten at sub-inhibitory concentrations in comparison with other antibiotics against respiratory and urinary tract pathogens 2007; 19(2):152-60.
61. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004; 54:1408-13.
62. Anto J.M., Vermeire P., Vestbo J., et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17:982-94.
63. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких. Под ред. Синопальникова А.И., Козлова Р.С. - М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. - С. 267-94.
64. McAdoo M.A., Rice K., Gordon G.R., et al. Comparison of ceftibuten once daily and amoxicillin-clavulanate three times daily in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1998; 20(1):88-100.
65. Ziering W., McElvaine P. Randomized comparison of once-daily ceftibuten and twice-daily clarithromycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infection* 1998; 26(1):68-75.
66. Guest N., Langan C.E. Comparison of the efficacy and safety of a short course of ceftibuten with that of amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10(1):49-54.
67. Сидоренко С.В., Козлов С.Н. Группа цефалоспоринов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. - С. 77-83.
68. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония. Под ред. Синопальникова А.И., Козлова Р.С. - М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. - С. 295-333.
69. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Инфекции нижних дыхательных путей. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. - С. 258-66.
70. Fernández P., San Martín L. Community acquired pneumonia: from intravenous to oral cephalosporin sequential therapy. *Rev Med Chil* 2000; 128(3):267-72.
71. Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial stepdown therapy. *Clin. Drug Invest* 1996; 11(2):1-9.
72. Jewesson P. Cost-effectiveness and value of an IV switch. *PharmacoEconomics* 1994; 5(2):20-6.