

УДК 615.33:577.18

Цефтаролин – sui generis*

Р.С. Козлов, А.В. Голуб

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

Цефтаролин – новый цефалоспориновый антибиотик, обладающий значимой активностью в отношении многих возбудителей инфекций человека, включая некоторые «проблемные» с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмы. Главной отличительной особенностью препарата по сравнению с другими бета-лактамами является активность в отношении *метициллинорезистентных штаммов Staphylococcus aureus* (MRSA). Наличие, наряду с этим, сопоставимой с цефалоспоридами III–IV поколения активности в отношении гемофильной палочки (включая штаммы, продуцирующие

бета-лактамазы), энтеробактерий, стрептококков и пневмококков (включая множественно-резистентные штаммы), позволяет успешно применять данный препарат при внебольничной пневмонии, а также при инфекциях кожи и мягких тканей. В обзоре приведены характеристики цефтаролина и рассмотрены результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность препарата при указанных инфекциях.

Ключевые слова: цефтаролин, цефалоспорины, внебольничная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей.

Ceftaroline – ‘Sui Generis’

R.S. Kozlov, A.V. Golub

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Ceftaroline fosamil is a novel cephalosporin antibiotic that has a high activity against multiple bacterial pathogens, including important drug-resistant microorganisms. The main benefit of the ceftaroline fosamil compared to other beta-lactams is an activity against *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). In addition, activity against *Haemophilus influenzae* (including beta-lactamase-producing strains), enteric bacteria, streptococci, and *Streptococcus pneumoniae* (including multidrug-resistant strains) which is comparable to that of third- or

fourth-generation cephalosporins makes ceftaroline suitable for the treatment of community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections. This paper reviews characteristics of ceftaroline fosamil and clinical studies providing evidence of its efficacy in patients with the above infections.

Key words: ceftaroline, cephalosporins, community-acquired pneumonia, skin and skin structure infections.

* единственный в своем роде – лат.

Введение

Растущая устойчивость возбудителей инфекций к *антимикробным препаратам* (АМП) является глобальной экологической проблемой и частным вопросом антимикробной терапии. На фоне стагнации темпов появления новых антибиотиков, способных преодолеть механизмы микробной резистентности, появление действительно эффективных препаратов является настоящим событием, заслуживающим самого пристального внимания. Именно таким событием является появление на рынке нового представителя *цефалоспоринов* (ЦС) – цефтаролина, обладающего рядом отличительных и весьма ценных свойств, главным из которых следует считать активность в отношении такого «проблемного» возбудителя *инфекций кожи и мягких тканей* (ИКМТ), как метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA). Активность в отношении пенициллино-, макролидо- и фторхинолонорезистентных пневмококков, а также штаммов *Haemophilus influenzae*, способных продуцировать бета-лактамазы, предоставляет возможности терапии инфекций дыхательных путей. В 2010 году, на основании результатов качественных исследований эффективности цефтаролина при осложненных ИКМТ и *внебольничной пневмонии* (ВП), Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрило использование препарата при данных заболеваниях. В 2012 году, на основании положительного заключения Комитета по медицинским продуктам для человека (Committee for Medical Products for Human Use), Европейская Комиссия выдала регистрационное свидетельство цефтаролину, что положило начало его продвижению на рынках объединенной Европы. В России препарат уже зарегистрирован, причем осень 2012 года отмечена стартом национального исследования чувствительности возбудителей осложненных ИКМТ и ВП к цефтаролину и другим АМП – «ЦЕРБЕРУС», совместно проводимого НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» и НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства. Далее рассмотрим основные характеристики цефтаролина, обсудим данные об активности препарата в отношении возбудителей инфекций, а также приведем сведения по его эффективности и переносимости, полученные в клинических исследованиях.

Микробиологическая активность цефтаролина

Цефтаролин является активным метаболитом *цефтаролина фосамила*, по сути представляющего из себя пролекарство. Бактерицидное действие препарата, как и других ЦС, обусловлено ингибированием *пенициллинсвязывающих белков* (ПСБ), вовлеченных в процесс синтеза и восстановления клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий. Причем в отличие от других бета-лактамов цефтаролин обладает высокой афинностью в отношении двух белков – ПСБ2а и ПСБ2х, определяющих устойчивость к метициллину у *Staphylococcus aureus* и к пенициллину у *Streptococcus pneumoniae* соответственно [1, 2]. Афинность цефтаролина ко всем шести ПСБ пневмококка делает его активным в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину, амоксициллину, ЦС, макролидам и фторхинолонам [3–6]. Важным свойством препарата является активность в отношении MRSA штаммов, устойчивых к другим классам анти-MRSA антибиотиков [7, 8]. Антимикробный спектр препарата распространяется на *H. influenzae* (включая штаммы, способные продуцировать бета-лактамазы) и большинство энтеробактерий (за исключением штаммов, продуцирующих *бета-лактамазы расширенного спектра* – БЛРС и карбапенемазы) [1, 7, 9]. Антианаэробная активность препарата достаточно высока в отношении грамположительных анаэробов (равна таковой у амоксициллина/клавуланата), но отсутствует в отношении *Bacteroides fragilis* [10]. Препарат не обладает активностью в отношении атипичных микроорганизмов и неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [7].

In vitro активность цефтаролина по отношению к превалирующим возбудителям внебольничных инфекций дыхательных путей и осложненных ИКМТ была исследована в Европе в рамках Международной программы наблюдения резистентности (AWARE) в 2010 г. При изучении 1563 и 2438 штаммов этих возбудителей была показана высокая активность препарата, в том числе в отношении резистентных стрептококков и гемофилов – возбудителей инфекций дыхательных путей (табл. 1) и резистентных стафилококков – возбудителей осложненных ИКМТ (табл. 2) [11, 12].

Фармакокинетика препарата

После парентерального введения пролекарство цефтаролина фосамила претерпевает быстрое превращение в активный цефтаролин под действи-

Таблица 1. МПК цефтаролина для возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей

Возбудитель	МПК _{50/90} , мкг/мл
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (все штаммы)	≤0,008/0,12
пенициллинорезистентные	0,12/0,25
с промежуточной устойчивостью	0,03/0,12
пенициллиночувствительные	≤0,008/≤0,008
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,015/0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06/0,12

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Таблица 2. МПК цефтаролина для возбудителей осложненных ИКМТ

Возбудитель	МПК _{50/90} , мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> (все штаммы)	0,25/1
MRSA*	1,0/2,0
MSSA**	0,25/0,25
β-гемолитические стрептококки	≤0,008/0,015
<i>Streptococcus viridans</i>	0,03/0,06
<i>Escherichia coli</i> ‡	0,12/0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ‡	0,06/1,0

Примечание. * – метициллинорезистентный золотистый стафилококк; ** – метициллиночувствительный золотистый стафилококк; ‡ – штаммы, не продуцирующие БЛРС.

ем фосфатаз крови. Максимальные сывороточные концентрации (C_{max}), равные 20 мг/л, достигаются к концу часовой внутривенной инфузии 600 мг препарата. Аналогичная внутримышечная доза ведет к достижению $C_{max}=8,5$ мг/л через 2 часа после введения. Период полувыведения цефтаролина при однократном и повторных введениях составляет 1,6 и 2,7 ч соответственно. Связывание препарата с белками плазмы составляет ~20%, а объем распределения ~20 л, что соответствует характеристикам других ЦС. Цефтаролин подвергается незначительному метаболизму с образованием неактивного производного, которое наряду с неизмененным препаратом выводится почками. Именно поэтому у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) требуется коррекция дозы. Система цитохрома P450 не задействована в метаболизме цефтаролина, что подразумевает невысокий риск лекарственных взаимодействий препарата; функции печени также не влияют на его системный клиренс [13–15].

Цефтаролин, как и все ЦС, является время-зависимым антибиотиком, т. е. для его клинической эффективности важна длительность периода, в течение которого концентрации препарата в плазме превышают минимальные подавляющие концен-

трации для возбудителя. Заявленные фармакокинетические характеристики и невысокие значения МПК для большинства чувствительных патогенов позволяют назначать препарат дважды в сутки.

Клиническая эффективность препарата

Инфекции кожи и мягких тканей. Доминирующими возбудителями внебольничных ИКМТ являются золотистый стафилококк и пиогенный стрептококк. Некротизирующий фасциит, флегмона или абсцесс мягких тканей, тяжелое течение фурункулеза, инфицированные язвы или ожоги, а также невозможность перорального приема АМП предполагают парентеральную антибактериальную терапию.

Частота выделения MRSA при внебольничных ИКМТ в РФ по состоянию на 2006 г. не превышает 3,8%, а *S. pyogenes* сохраняет свою высокую природную чувствительность к бета-лактамам [16, 17]. На фоне такой относительно благоприятной картины чувствительности амбулаторных возбудителей к АМП и невысокой частоты встречаемости «проблемных» возбудителей, абсолютно противоположной представляется картина, наблюдаемая в недавнем исследовании антибиотикорезистентности грамположительных возбудителей инфекций в

стационарах – «РЕВАНШ». Так, при исследовании клинического материала от пациентов с ИКМТ доля штаммов *S. aureus* составила 86,5% (275/318), причем доля MRSA составила 60,4% (166/275). При оценке возбудителей из различных отделений стационара были получены еще более угрожающие данные о том, что в отделениях хирургической инфекции и в ожоговых отделениях частота выделения MRSA гораздо выше – 84,9% (101/119) при сходных показателях выделения золотистого стафилококка в качестве возбудителя – 86,9% (119/137) [18].

Несмотря на то что ИКМТ характеризуются относительно предсказуемой этиологией, представленной, главным образом, грамположительными кокками, необходимо помнить, что в ряде клинических ситуаций (при абсцессах мягких тканей у внутривенных наркоманов, синдроме диабетической стопы, инфицированных укусах и т. д.) этиология может быть и полимикробной, что следует учитывать при выборе АМП для эмпирической терапии.

Данные клинической эффективности цефтаролина при лечении осложненных ИКМТ были получены в масштабных исследованиях CANVAS1-2, 111 центров которых располагались в США, Европе (включая Россию) и Латинской Америке. В исследование было включено 1378 пациентов с целлюлитом, абсцессами мягких тканей, инфицированными ранами, язвами и ожогами. Эффективность монотерапии цефтаролином оценивалась в сравнении с комбинированным режимом ванкомицин+ азтреонам (В/А). Клиническая и микробиологическая эффективность сравниваемых режимов в исследовании CANVAS 1 оказалась высока, достоверно не отличалась и составила для цефтаролина 96,7 и 95,2%, а для В/А – 88,9 и 85,7% соответственно. Наиболее частым возбудителем ИКМТ ожидаемо являлся *S. aureus* (74,6%), 76,6% штаммов которого были MRSA. Сходная клиническая и микробиологическая эффективность, превышающая 90% для сравниваемых режимов, была продемонстрирована и в исследовании CANVAS 2. В данном исследовании MRSA являлся возбудителем ИКМТ у 36,9% пациентов. Интересно, что в подгруппе пациентов, у которых перед началом лечения выделялись грамотрицательные патогены (главным образом энтеробактерии), эффективность цефтаролина также оказалась достаточно высока и составила 84,1% в сравнении с 85,2% для В/А [19, 20].

Отсутствие достоверных различий эффективности режимов в описанных выше проспективных исследованиях связано, прежде всего, с особенностями их дизайна. При ретроспективном интергративном анализе обоих исследований были выявле-

ны интересные факты, касающиеся достоверных различий в соотношении пациентов, положительно ответивших на антибактериальную терапию к определенному дню лечения. Ранний клинический ответ к 3 дню терапии определялся как остановка прогрессирования инфекции и отсутствие лихорадки у пациентов с обширной площадью инфекционного поражения ≥ 75 см², глубоким и/или распространенным целлюлитом, большими абсцессами или инфицированными ранами. Таким образом, ранний клинический ответ к 3 дню терапии был достоверно выше в группе цефтаролина и наблюдался у 74,0% пациентов, по сравнению с 66,2% в группе В/А (различие 7,8%; 95% ДИ 1,3–14,0%, $p=0,018$). В группе пациентов, у которых возбудителем являлся MRSA, достоверной разницы частоты клинического ответа продемонстрировано не было (81,7 и 77,4% для исследуемой и контрольной групп пациентов соответственно) [21].

Результаты цитируемых клинических исследований демонстрируют высокую эффективность цефтаролина в терапии осложненных ИКМТ, вызванных как традиционной грамположительной и грамотрицательной микрофлорой, так и MRSA. Принимая во внимание особенности эпидемиологии возбудителей ИКМТ и их резистентности в России, с учетом существования парентеральной формы цефтаролина, можно сделать вывод, что данный АМП может быть весьма востребован для терапии госпитализированных пациентов как с внебольничными осложненными ИКМТ, так и в особенности пациентов с нозокомиальной природой данных инфекций.

Внебольничная пневмония. Превалирующим в этиологической структуре ВП следует считать *S. pneumoniae*, на долю которого приходится 30–50% всех случаев заболевания. Тем не менее у амбулаторных пациентов старше 60 лет и/или имеющих сопутствующую патологию, существенную роль могут играть *H. influenzae*, *S. aureus* и представители семейства *Enterobacteriaceae*, причем обозначенный круг возбудителей более характерен для пациентов с пневмонией, госпитализированных в отделения общего профиля [22]. В 1999–2009 гг. устойчивость пневмококков к пенициллину в России составляла 8,1–14,5% при сохранении чувствительности к аминопеницилинам. Однако способность грамотрицательных возбудителей к синтезу бета-лактамаз заставляет подходить к выбору терапии более ответственно, в результате чего препаратами выбора могут быть только антибиотики, способные преодолеть указанные механизмы резистентности. В целом динамика резистентности пневмококка к пеницилинам и макролидам в России представляется мед-

ленно прогрессирующей с некоторым скачком роста устойчивости в последние годы [23].

Особенностью антимикробного спектра цефтаролина является упомянутая выше активность не только в отношении грамположительных возбудителей, но и представителей семейства энтеробактерий (за исключением продуцирующих БЛРС), а также гемофил, включая штаммы, способные продуцировать бета-лактамазы. Активность в отношении пенициллино- и макролидорезистентных пневмококков (как и «перспективная» активность против не встречающихся пока в России фторхинолонорезистентных штаммов) обусловлена высоким сродством препарата ко всем имеющимся ПСБ патогена. Все указанные качества позволяли предположить высокую эффективность цефтаролина в лечении ВП бактериальной этиологии.

Доказательства эффективности цефтаролина в терапии ВП были получены в многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях FOCUS 1 и 2, в которые были включены 1240 пациентов в 198 центрах, находящихся в США, Европе (включая Россию), Латинской Америке, Азии и Африке. Эффективность цефтаролина изучалась в сравнении со стандартной терапией ВП цефтриаксоном. Все госпитализированные в терапевтические отделения пациенты закономерно имели среднетяжелое или тяжелое течение пневмонии и требовали проведения внутривенной антибактериальной терапии (III–IV класс риска по шкале PORT). В дополнение к сравниваемым режимам в первый день лечения все пациенты получали кларитромицин [24, 25]. Суммарный анализ двух исследований выявил сходную эффективность цефтаролина и цефтриаксона, составившую соответственно 84,3 и 77,7% (различие 6,7%; 95% ДИ 1,6–11,8%) [26].

В то же время интегративный ретроспективный анализ цитируемых исследований ставил целью выявить разницу в частоте раннего положительного ответа на терапию в сравниваемых группах к 4 дню лечения, согласно рекомендациям FDA. Ожидаемый ответ подразумевал нормализацию некоторых клинических показателей (лихорадка, количество лейкоцитов в крови, артериальное давление, частота дыхательных движений) и положительную динамику симптомов ВП (кашель, одышка, количество мокроты, боль в грудной клетке). Таким образом, ранний положительный клинический ответ к 4 дню терапии в группе цефтаролина был достигнут у 69,5% пациентов, а в группе цефтриаксона – у 59,4% (различие 10,1%; 95% ДИ -0,6-20,6%). В подгруппе пациентов с подтвер-

жденной пневмококковой этиологией ВП положительный клинический ответ для цефтаролина и цефтриаксона к 4 дню терапии был отмечен уже у 73,0 и 56,0% пациентов (различие 17,0%, $p=0,03$). При стафилококковой этиологии соответствующий показатель составил 58,3 и 54,8%. Исследователи сделали вывод о превосходстве цефтаролина над препаратом сравнения при оценке раннего положительного клинического ответа к 4 дню терапии [27].

Немаловажными представляются результаты математического анализа эффективности цефтаролина в сравнении с цефтриаксоном в подгруппе пациентов с пневмококковой этиологией пневмонии, задачей которого являлось определение различия в частоте выздоровления после поправки на возможные ко-варианты. Оценивались следующие ко-варианты: демографические данные, степень тяжести заболевания, наличие бактериемии и свойства возбудителя. Итоговая подгруппа включала в себя 139 пациентов (69 – цефтаролин, 70 – цефтриаксон). Нескорректированная частота выздоровления составила 85,5 и 68,6% (различие 16,9%, $p=0,009$) в группе цефтаролина и группе цефтриаксона соответственно. После проведения логистического регрессионного анализа по-прежнему сохранялась зависимость между лечением цефтаролином и более высокой частотой выздоровления. Для подтверждения этой гипотезы, тем не менее, требуется проведение реальных клинических исследований [28].

Полирезистентные штаммы пневмококка в качестве возбудителей инфекций дыхательных путей уже являются проблемой в ряде регионов мира. В России этот вопрос пока не имеет острого характера, несмотря на медленную динамику роста резистентности к пенициллину и макролидам. Тем не менее цефтаролин благодаря своим характеристикам может стать кандидатом в препараты выбора у группы пациентов с ВП среднетяжелого и тяжелого течения (нередко сопровождающейся бактериемией), госпитализированных в отделения терапевтического профиля и требующих проведения парентеральной антимикробной терапии.

Заключение

Инфекции дыхательных путей и ИКМТ относятся к наиболее частым инфекционным заболеваниям человека, ассоциированным со значительными социальными и экономическими потерями. Адекватная стартовая терапия инфекций позволяет минимизировать обозначенные потери, однако сегодняшние реалии эпидемиологии резистентности даже внебольничных возбудителей заставляют учитывать возможность присутствия устойчивых

микроорганизмов в качестве этиологических агентов у значительной доли пациентов и подходить к выбору АМП особенно тщательно. В группу пристального внимания здесь входят множественнорезистентные грамположительные кокки – *S. aureus* и, в ближайшем будущем, *S. pneumoniae*.

Новейшая история знает немало примеров, когда самые перспективные соединения отсеивались на доклиническом этапе или уже доступные на рынке антибиотики, способные решить проблему резистентности, отзывались в связи с выявленной высокой частотой *нежелательных лекарственных явлений* (НЛЯ). Принадлежность к одному из самых безопасных классов АМП – цефалоспоринов уже выступает своего рода гарантом безопасности применения препарата, убедительные доказательства которой были получены в приведенных выше

исследованиях, когда частота НЛЯ была сравнима с таковой у цефтриаксона или комбинации ванкомицина с азтреонамом [19, 20, 24, 25]. Невысокий показатель степени связывания с белками плазмы и отсутствие вовлеченности в метаболизм препарата системы цитохрома Р450 также свидетельствуют в пользу хорошей переносимости и отсутствия риска лекарственных взаимодействий. Подтверждением сказанному является факт наличия препарата на рынке США уже в течение 3 лет.

Появление на рынке нового цефалоспоринового антибиотика с уникальными свойствами заслуживает приветствия и просто обязывает к проведению дальнейшего поиска новых ниш применения цефтаролина, когда тяжесть состояния пациентов обуславливает повышенную ответственность эмпирического выбора АМП.

Литература

1. File T.M., Wilcox M.H., Stein G.E. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Suppl. 3):173-80.
2. Saravolatz L.D., Stein G.E., Johnson L.B. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011; 52:1156-63.
3. Brown S.D., Traczewski M.M. *In vitro* antimicrobial activity of a new cephalosporin, ceftaroline, and determination of quality control ranges for MIC testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1271-4.
4. Kosowski-Shick K., McGhee P., Appelbaum P. Affinity of ceftazidime and other beta-lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1670-7.
5. McGee L., Biek D., Ge Y., et al. *In vitro* evaluation of antimicrobial activity of ceftaroline against cephalosporin-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:552-6.
6. Fenoil A., Aguilar L., Robiedo O., et al. *In vitro* activity of ceftaroline against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting resistance to penicillin, amoxicillin, and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4209–10.
7. Ge Y., Biek D., Talbot G. S. *In vitro* profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3398-407.
8. Saravolatz L., Pawlak J., Johnson L. *In vitro* activity of ceftaroline against community-associated methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3027-30.
9. Mushtaq S., Warner M., Ge Y., et al. *In vitro* activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:300-11.
10. Citron D., Tyrrell K., Merriam C., et al. *In vitro* activity of ceftaroline against 623 diverse strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1627-32.
11. Farrell D.J., Flamm R.K., Jones R.N., et al. Spectrum and potency of ceftaroline tested against leading pathogens causing community-acquired respiratory tract infections in Europe (2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75:86-8.
12. Farrell D.J., Flamm R.K., Sander H.S., et al. Spectrum and potency of ceftaroline tested against leading pathogens causing skin and soft-tissue infections in Europe (2010). *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:337-42.
13. Riccobene T., Fang E., Thye D.A. A single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of ceftaroline (CPT) administered by intramuscular (IM) injection to healthy subjects. Proceedings of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy - 46th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2008 Washington, DC. Abstract 1888.
14. Ge J.Y., Hubbel A. *In vitro* evaluation of plasma protein binding and metabolic stability of ceftaroline (PPI-0903M). Proceedings of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006 San Francisco, CA. Abstract 1935.
15. Riccobene T., Jakate A., Rank D., et al. An open-label pharmacokinetic, safety and tolerability study of single-dose intravenous ceftaroline in subjects with end-stage renal disease on intermittent haemodialysis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl. S4):S407.
16. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7:255-70.
17. Nikulin A., Dekhnich A., Ivanchik N., et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in the community settings in Russia. 19th ECCMID, Helsinki, Finland, 16-19 May 2009. Poster# P1077.

18. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). НИИ антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2009.
19. Corey G.R., Wilcox M.H., Talbot G.H., et al. CANVAS 1: The first phase III, randomized double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patient with complicated skin and skin structured infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl. 4):41-51.
20. Wilcox M.H., Corey G.R., Talbot G.H., et al. CANVAS 2: The second phase III, randomized double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patient with complicated skin and skin structured infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl. 4):53-65.
21. Friedland H.D., O'Neal T., Biek D., et. al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structures infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2231-6.
22. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город; 2007. – 352 с.
23. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12:329-41.
24. File T.M., Low D.E., Eckburg P.B., et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl. 3):19-32.
25. Low D.E., File T.M., Eckburg P.B., et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 (Suppl. 3):33-44.
26. File T.M., Low D.E., Eckburg P.B., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1395-405.
27. Eckburg P.B., Friedland H.D., Llorens L., et. al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamile versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. *Infect Dis ClinPract* 2012; 20:254-60.
28. Shorr A.F., Kollef M., Eckburg P.B., et al. Assessment of ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: insights from two randomized trials. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75:298-303.