

## Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика

Р. С. Козлов, А. В. Дехнич

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, Смоленск, Россия

Цефдиторен — пероральный цефалоспори́н III поколения, недавно одобренный в РФ для терапии острого риносинусита, стрептококкового фарингита/тонзиллита, инфекционного обострения хронической обструктивной болезни лёгких, внебольничной пневмонии, а также инфекций кожи и мягких тканей у взрослых и детей старше 12 лет. Цефдиторен обладает высокой активностью в отношении широкого спектра аэробных внебольничных возбудителей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и многих представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Причем среди всех пероральных цефалоспоринов активность

цефдиторена против возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей и инфекций кожи и мягких тканей является наиболее сбалансированной. В статье подробно рассматриваются антимикробная активность цефдиторена, его фармакокинетика, сведения о клинической эффективности и безопасности препарата. Также представлены данные сравнительной *in vitro* активности цефдиторена в отношении внебольничных респираторных патогенов, выделенных в различных регионах РФ.

**Ключевые слова:** цефдиторен, пероральные цефалоспорины, синусит, фарингит, пневмония, обострение хронического бронхита, инфекции кожи и мягких тканей.

## Cefditoren Pivoxil: Clinical, Pharmacological, and Microbiological Aspects

R. S. Kozlov, A. V. Dekhnich

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Cefditoren is a 3<sup>rd</sup> generation, broad-spectrum oral cephalosporin recently approved for the treatment of acute sinusitis, streptococcal pharyngitis/tonsillitis, bacterial exacerbation of chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, and uncomplicated skin/skin structure infections in adult patients and children older than 12 years. This article reviews the antimicrobial activity, pharmacokinetics, evidence based data on the efficacy and safety of cefditoren by the MEDLINE search (up to the June 2013). In the article we also present the data on *in vitro* activity of

cefditoren against recently collected in different regions of Russia community-acquired respiratory pathogens. Cefditoren has a broad spectrum of activity against major community-acquired aerobic bacterial pathogens, including *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, and enterobacteria. This antimicrobial provides the best coverage for community-acquired respiratory pathogens and for bacteria causing community-acquired skin and soft tissue infections among all oral cephalosporins. Cefditoren is proven to be effective in the management of upper (sinusitis and pharyngitis/tonsillitis) and lower (community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic bronchitis) respiratory tract infections, as well as uncomplicated skin/skin structure infections. According to the data reviewed we can conclude that based on its

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич

Эл. почта: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

reported antimicrobial activity and data on its clinical efficacy and safety cefditoren has an excellent potential for empiric management of most commonly encountered bacterial community-acquired respiratory tract infections, and, with lesser extent, uncomplicated skin and soft tissue infections.

**Key words:** cefditoren, oral cephalosporins, sinusitis, pharyngitis, pneumonia, exacerbation of chronic bronchitis, skin and soft tissue infections.

## Введение

Цефдиторен был синтезирован ещё в 1989 г. В клинической практике в Японии применяется с 1991 г., в США был одобрен для лечения обострений хронического бронхита, стрептококкового тонзиллофарингита и неосложненных инфекций кожи и мягких тканей в 2001 г. [1, 2]. Так нужно ли вводить сейчас в клиническую практику в России препарат, имеющий уже 20-летнюю историю применения? Почему этого не было сделано раньше? Есть ли потенциальные преимущества и если да, то какие?

Конечно, данный препарат не сделает революции в лечении инфекций, но все же он имеет определенные преимущества в ряде клинических ситуаций перед другими режимами антибиотикотерапии. Поэтому — да: смысл в появлении цефдиторена на фармацевтическом рынке, причем не только на российском, есть. Об этом говорят и сроки регистрации препарата в других странах (табл. 1). Так, в Португалии и Греции цефдиторен был зарегистрирован в 2006 г., а в Италии — в 2008 г., т. е.

более чем через 15 лет после начала применения препарата в Японии.

На настоящий момент цефдиторен зарегистрирован в 26 странах (Россия, Япония, Китай, Южная Корея, США, Таиланд, Индонезия, Турция, Испания, Саудовская Аравия, ОАЭ, Бахрейн, Оман, Катар, Иордания, Ливан, Португалия, Греция, Мексика, Италия, Кувейт, Ливия, Йемен, Египет, Судан, Эфиопия). В табл. 1 приведены сроки регистрации и режимы дозирования для некоторых стран.

## Химическая структура

Цефдиторен пивоксил является пролекарством, абсорбируемым при пероральном приёме эфиром цефдиторена, являющегося, в свою очередь, антимикробно активным аминотиазолил цефалоспорином (рис. 1). Кроме цефемного ядра, общего для всех цефалоспоринов, цефдиторен содержит аминотиазолиловую группу (в позиции С7), важную для активности против грам(-) бактерий, и метилтиазо-

Таблица 1. Сроки регистрации цефдиторена и режимы его дозирования в некоторых странах

Страна	Торговое наименование	Форма выпуска	Пациенты	Доза и режим дозирования	Год регистрации
Южная Корея	Meiact	Табл. 100 мг	Взрослые	100 мг 3 раза в сут	1997
	Meiact	Гранулы 100 мг	Дети	3 мг/кг 3 раза в сут	2000
США	Spectracef	Табл. 200 мг, 400 мг	Взрослые	400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут	2001
Китай	Meiact	Табл. 100 мг	Взрослые	200 мг 2 раза в сут	2001
		Табл. 100 мг	Взрослые	100 мг 3 раза в сут	2003
Таиланд	Meiact	Гранулы 100 мг	Дети	3 мг/кг 3 раза в сут	2005
Испания	Meiact	Табл. 200 мг, 400 мг	Взрослые	400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут	2004
Индонезия	Meiact	Табл. 100 мг, 200 мг	Взрослые	400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут	2004
Турция	Spectracef	Табл. 200 мг	Взрослые	400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут	2004
		Гранулы 100 мг	Дети	3 мг/кг 3 раза в сут	2009
Португалия	Spectracef	Табл. 200 мг	Взрослые	400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут	2006
Греция	Spectracef	Табл. 200 мг, 400 мг	Взрослые	400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут	2006
Италия	Giasion	Табл. 200 мг	Взрослые	200 мг 2 раза в сут	2008

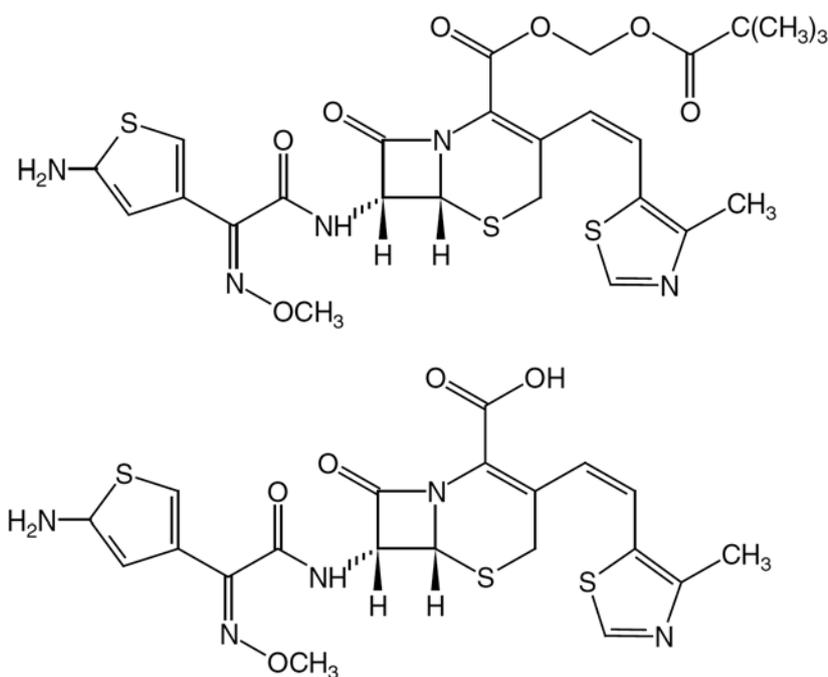


Рис. 1. Химическая структура цефдиторена пивоксила (вверху) и цефдиторена (внизу).

лиловую группу (в позиции С3), важную для повышения активности против грам(+) бактерий [3]. Причем последняя, отсутствующая у всех цефалоспоринов II–III поколения, при общем повышении активности против грам(+) бактерий, обеспечивает очень высокую аффинность цефдиторена в отношении пенициллинсвязывающего белка ПСБ2Х пневмококка, что объясняет сохранение *in vitro* активности препарата в отношении многих пенициллиннечувствительных штаммов данного возбудителя [4].

### Фармакокинетические параметры

**Абсорбция.** После перорального приема около 70% цефдиторена пивоксила всасывается и полно-

стью (100%) гидролизуется эстеразами при прохождении стенки тонкого кишечника на цефдиторен и пивалиновую кислоту [5–7].

Абсолютная биодоступность цефдиторена пивоксила при приеме натощак и с пищей с низким содержанием жиров составляет 14 и 16,1% соответственно [8]. Однако при приеме одновременно с пищей с высоким содержанием жиров биодоступность существенно повышается (на 25%), *максимальная концентрация* в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) и *площадь под фармакокинетической кривой* (ПФК) при этом возрастают на 50 и 70% соответственно [9, 10]. Следовательно, **цефдиторен должен приниматься во время еды, желателно одновременно с пищей с высоким содержанием жиров** [6].

**Распределение.** В сыворотке крови около 88% препарата находится в связанном с белками состоянии, причем степень связывания зависит как от концентрации препарата, так и от концентрации сывороточных альбуминов [2, 10].

Объем распределения цефдиторена по достижении равновесной концентрации составляет  $9,3 \pm 1,6$  л [11].

При множественном дозировании цефдиторен пивоксил и его метаболиты не аккумулируются.

Основные фармакокинетические параметры цефдиторена у здоровых добровольцев представлены в табл. 2.

Цефдиторен хорошо проникает в различные органы и ткани: слизистую оболочку дыхательных путей, *жидкость, выстилающую альвеолы* (ЖВА), ткани миндалин, кожу, жидкость волдырей [11, 12,

Таблица 2. Фармакокинетические параметры цефдиторена после однократного и многократного (2 раза в сутки 7 дней) применения во время приема пищи у здоровых добровольцев

Параметр	Однократное применение		Многократное применение
	200 мг [6]	400 мг [13–16]	400 мг 2 раза в сутки [13–15]
$C_{max}$ , мг/л	2,7	3,8–4,6	3,9–4,9
$T_{max}$ , ч	1,8	2,4–3,1	2,1–2,7
ПФК, мг×ч/л	10,8	11,4–17,4	11,4–15,7
$t_{1/2}$ , ч	1,4	1,4–1,7	1,5
$CL_R$ , л/ч	—	3,8–5,0	4,1–5,6

**Примечание.**  $C_{max}$  – максимальная концентрация в плазме крови;  $T_{max}$  – время достижения  $C_{max}$ ; ПФК – площадь под фармакокинетической кривой;  $t_{1/2}$  – конечный период полувыведения;  $CL_R$  – ренальный клиренс.

17, 18]. Через 1–4 ч после приема 400 мг цефдиторена натошак у пациентов, которым запланировано проведение бронхоскопии, концентрации препарата в слизистой бронхов (0,56–1,04 мг/кг) и ЖВА (0,30–0,39 мг/л) находились в терапевтическом диапазоне, при этом соотношение с концентрацией в сыворотке крови через 4 ч после приема препарата составляло 0,545 и 0,318 соответственно [17]. Концентрация препарата в жидкости волдырей составляла 40–56% от концентрации в сыворотке крови [12]. У пациентов, которым проводилась тонзилэктомия, средняя концентрация цефдиторена в ткани миндалин составила 0,18 мг/кг (12% от концентрации в сыворотке крови) через 2–4 ч после однократного приема 200 мг препарата [11]. Проникновение препарата в спинномозговую жидкость не изучалось.

**Метаболизм и экскреция.** Цефдиторен практически не метаболизируется и выделяется преимущественно с мочой в неизменном виде. Ренальный клиренс препарата при множественном дозировании составляет 4,1–5,6 л/ч, период полувыведения – 1, 5 ч [13–15].

После приема 400 мг концентрация цефдиторена в моче составляет в среднем 186,5 мг/л через 2–4 часа и 12,7 мг/л через 8–12 часов [18, 19].

Пивалиновая кислота, образующаяся при гидролизе цефдиторена пивоксила, выводится из организма на 98% с мочой в виде пивалоилкарнитина. В результате при многократном дозировании цефдиторена происходит транзитное снижение уровня карнитина в сыворотке крови, который быстро нормализуется после отмены препарата [8]. Здесь, по-видимому, стоит пояснить, какие потенциальные последствия может вызывать снижение уровня карнитина. Карнитин играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Все ткани, использующие жирные кислоты в качестве источника энергии, нуждаются в наличии карнитина [20]. Карнитиновая недостаточность может быть первичной и вторичной. Первичная карнитиновая недостаточность связана с врожденным дефектом системы транспорта карнитина через цитоплазматическую мембрану (в почках и мышечной ткани); вторичная карнитиновая недостаточность может быть связана с нарушениями метаболизма, рядом заболеваний и с ятрогенными факторами. Применение пивалатсодержащих пролекарств приводит к снижению концентрации карнитина в плазме крови, однако, поскольку более 99% карнитина находится в тканях, снижение плазменной концентрации обычно не приводит к нарушению каких-либо физиологических функций. В клинических исследовани-

ях после применения цефдиторена пивоксила по 400 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней снижение концентрации карнитина в сыворотке крови составило  $33,3 \pm 9,7$  нмоль/мл (63%). После отмены терапии уровень карнитина в крови нормализовался через 7–10 дней. Таким образом, происходила потеря только около 10% содержащегося в организме карнитина [11, 21].

### **Особенности фармакокинетики у отдельных категорий пациентов**

**Пожилые.** У пациентов старше 65 лет  $C_{max}$  цефдиторена выше на 26%, ПФК – выше на 33%, период полувыведения длительнее на 16–26%, почечный клиренс ниже на 20–24%. Данные отличия не являются существенными, ввиду чего в коррекции режима дозирования цефдиторена у пожилых пациентов необходимости нет [11].

**Пациенты с почечной недостаточностью.**  $C_{max}$  и ПФК свободного цефдиторена у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (КК 50–80 мл/мин) и у лиц с нормальной функцией почек (КК >80 мл/мин) существенно не различаются. Напротив, при среднетяжелой (КК 30–49 мл/мин) и тяжелой почечной недостаточности (КК <30 мл/мин)  $C_{max}$  и ПФК цефдиторена выше в 1,5–3 раза по сравнению с таковыми у лиц с нормальной функцией почек, а средний период полувыведения составляет 2,7–4,7 ч. Таким образом, при средне-тяжелой и тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция режима дозирования препарата – не более 200 мг 2 раза в сутки при среднетяжелой и не более 200 мг один раз в сутки при тяжелой почечной недостаточности [14].

У пациентов на гемодиализе фармакокинетика цефдиторена существенно различается. Так, период полувыведения в проведенном исследовании варьировал от 1,5 до 15 часов (в среднем 4,7 ч). При 4-х часовом сеансе гемодиализа удаляется около 30% препарата. Ввиду вариабельности кинетики при гемодиализе оптимальный режим дозирования цефдиторена у таких пациентов не установлен [11].

**Пациенты с печеночной недостаточностью.** При легкой и среднетяжелой печеночной недостаточности (класс А и В по Child-Pugh) не отмечается значимого изменения фармакокинетики цефдиторена. Кинетика препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Child-Pugh) не изучалась [15].

**Лекарственные взаимодействия.** Не опубликовано случаев значимого влияния цефдиторена на фармакокинетику других препаратов, в том числе на кинетику пероральных контрацептивов [22].

Одновременное применение внутривенного фамотидина и перорального цефдиторена приводило к снижению  $C_{max}$  и ПФК последнего на 27 и 22% соответственно. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение цефдиторена с блокаторам  $H_2$  гистаминовых рецепторов [9, 11, 16].

Аналогично, при одновременном приеме с алюминий- и магний-содержащими антацидами  $C_{max}$  и ПФК цефдиторена снижались на 14 и 11% соответственно. В связи с этим интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 часов [11,16].

Другие препараты, повышающие рН желудочного содержимого, в первую очередь ингибиторы протонной помпы, также могут снижать биодоступность цефдиторена, в связи с чем не рекомендуется их совместное применение [9].

Как и в случае с другими бета-лактамами, пробенецид ингибирует ренальный клиренс цефдиторена. При этом  $C_{max}$ , ПФК и период полувыведения цефдиторена возрастают на 49, 122 и 53% соответственно [11, 16].

### Антимикробная активность

**Механизм действия.** Цефдиторен, как и другие бета-лактамы, оказывает на чувствительные к нему микроорганизмы бактерицидный эффект за счет нарушения синтеза пептидогликана клеточной стенки и индукции лизиса микробной клетки. Структурная целостность пептидогликана клеточной стенки принципиально важна для сохранения жизнеспособности большинства бактерий. Бета-лактамы нарушают формирование пептидогликана за счет инактивирования *пенициллинсвязывающих белков* (ПСБ) — транспептидаз и карбоксипептидаз, катализирующих синтез пептидогликана клеточной стенки. Однако само по себе подавление синтеза пептидогликана приводит к развитию только бактериостатического эффекта. К значительно более серьезным последствиям для бактериальной клетки ведет потеря липотейхоевых кислот клеточной стенки под воздействием бета-лактамов антибиотиков [23]. Липотейхоевые кислоты подавляют активность муреингидролаз, снижение их концентрации в клеточной стенке ведет к неконтролируемому аутолизу клеточной стенки и соответственно — к осмотическому шоку и гибели микробной клетки [24, 25].

**Спектр активности.** Цефдиторен *in vitro* активен в концентрации, достаточной для достижения эффекта *in vivo*, в отношении достаточно широкого спектра бактерий. Наиболее клинически значимые возбудители, которые чувствительны к цефдиторену: *Streptococcus* spp. (включая *S. pneumoniae*,

*S. pyogenes* и др. стрептококки), *Staphylococcus aureus* (метициллинорезистентные штаммы устойчивы), *Haemophilus* spp. (включая *H. influenzae*, в том числе штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), *Moraxella catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), большинство представителей семейства *Enterobacteriaceae* (кроме штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, гиперпродуцентов хромосомных бета-лактамаз класса C и карбапенемаз различных классов) [18, 19].

### Активность в отношении ПСБ различных микроорганизмов

Для цефдиторена *концентрация, ингибирующая активность на 50% (ИК<sub>50</sub>)* ПСБ1А, ПСБ2Х и ПСБ2В у пенициллиночувствительных штаммов *S. pneumoniae*, составляет 0,41, 0,31 и 0,78 мг/л соответственно. Данные цифры сопоставимы с таковыми для амоксициллина, ампициллина и цефуроксима (кроме ПСБ2В) и ниже таковых для цефprozила и цефаклора. В отношении пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* ИК<sub>50</sub> цефдиторена составили 3,44 мг/л (ПСБ1А), 2,27 мг/л (ПСБ2Х) и 3,69 мг/л (ПСБ2В), что сопоставимо с таковыми для амоксициллина и цефуроксима. В то же время значения ИК<sub>50</sub> для цефprozила и цефаклора были в 21–134 раза выше [26].

Значения ИК<sub>50</sub> цефдиторена в отношении ПСБ *S. aureus* составляют 0,43 мг/л (ПСБ1), 0,20 мг/л (ПСБ2), 0,12 мг/л (ПСБ3) и 7,20 мг/л (ПСБ4) [27].

Значения ИК<sub>50</sub> цефдиторена в отношении различных ПСБ *H. influenzae*, по результатам двух исследований, были наиболее низкими для ПСБ4 (0,025 мг/л) и ПСБ3А (<0,008 мг/л), более высокими — для ПСБ2, ПСБ 4, ПСБ5 (>1 мг/л) и для ПСБ1, ПСБ 3 и ПСБ7 (>3,130 мг/л). Таким образом, активность цефдиторена в отношении ПСБ *H. influenzae* была также выше таковой цефаклора и цефдинира [27, 28].

ИК<sub>50</sub> цефдиторена для ПСБ *Escherichia coli* варьирует от <0,04 мг/л (ПСБ3) до >25 мг/л (ПСБ5 и ПСБ6) [27].

### In vitro активность в отношении клинических штаммов микроорганизмов

Оценка чувствительности к цефдиторену в сравнении с другими препаратами вызывает определенные сложности ввиду того, что в современных версиях рекомендаций *Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам* (EUCAST) и *Института по клиническим лабораторным стандартам США* (CLSI) соответствующие критерии интерпретации отсут-

Таблица 3. Сравнительная чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *S. pneumoniae* (n=1031) в различных регионах России [36]

Препарат	S, %	I, %	R, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Азитромицин	94,3	1,1	4,6	0,03	0,125	0,03–128
Амоксициллин	99,7	0,3	0	0,03	0,06	0,03–4
Кларитромицин	91,0	1,6	7,4	0,03	0,06	0,03–128
Ко-тримоксазол	78,5	5,5	16,0	0,5	4	0,06–64
Левифлоксацин	97,4	–	2,6	0,5	1	0,03–16
Пенициллин	88,3	10,8	0,9	0,03	0,125	0,03–8
Тетрациклин	72,6	3,4	24	0,25	16	0,125–256
Цефдиторен	97,1	1	1,9	0,016	0,06	0,016–4
Цефиксим	91,3	2,2	6,5	0,125	1	0,06–256
Цефтибутен	85,5	6,3	8,2	4	16	0,06–256
Цефтриаксон	95,4	2,6	2	0,016	0,125	0,03–8
Эритромицин	93,6	1,3	5,1	0,03	0,03	0,03–128

**Примечание** Здесь и в табл. 4 и 5: S – чувствительность; I – промежуточная резистентность; R – резистентность; МПК<sub>50</sub> – минимальная концентрация, подавляющая рост 50% исследованных штаммов; МПК<sub>90</sub> – минимальная концентрация, подавляющая рост 90% исследованных штаммов.

ствуют. А предложенные на основе *in vitro* фармакодинамических моделей «рабочие» критерии интерпретации различаются. Так, в США для *S. pneumoniae* и *H. influenzae* предложены следующие пограничные концентрации для чувствительных, промежуточно-резистентных и резистентных штаммов:  $\leq 0,125$ ,  $0,25$  и  $\geq 0,5$  мг/л, а в Европе –  $\leq 0,5$ ,  $1$  и  $\geq 2$  мг/л соответственно [29]. В связи с этим сравнительная оценка активности антимикробных препаратов в данном разделе будет основываться на сравнении значений минимальной подавляющей концентрации (МПК). Конечно же, использование значений МПК в качестве основного и единственного показателя потенциальной эффективности препарата, в отрыве от фармакокинетических и остальных фармакодинамических параметров, является недостаточным. Поэтому далее также будут приведены описанные в литературе фармакодинамические модели.

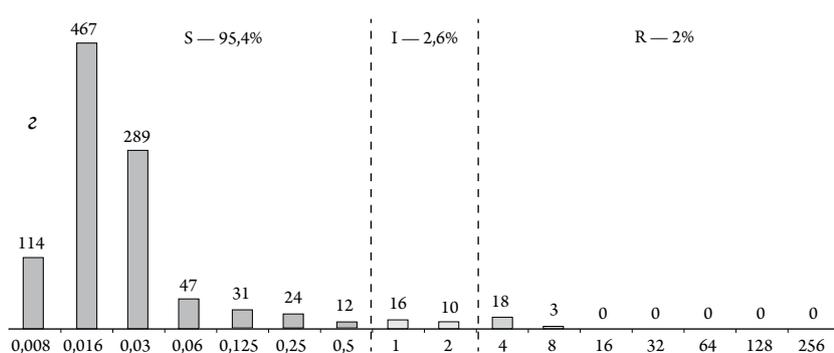
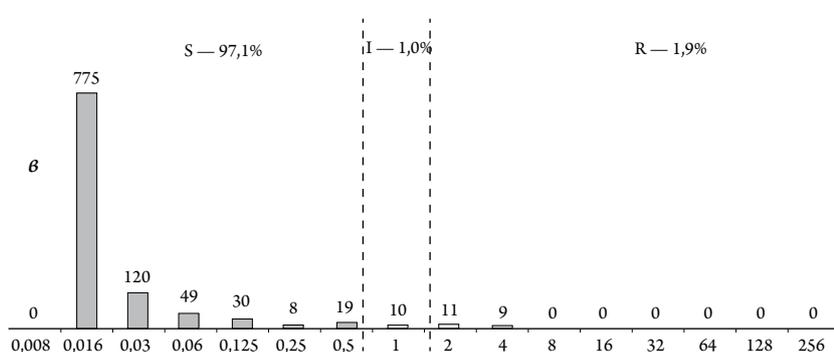
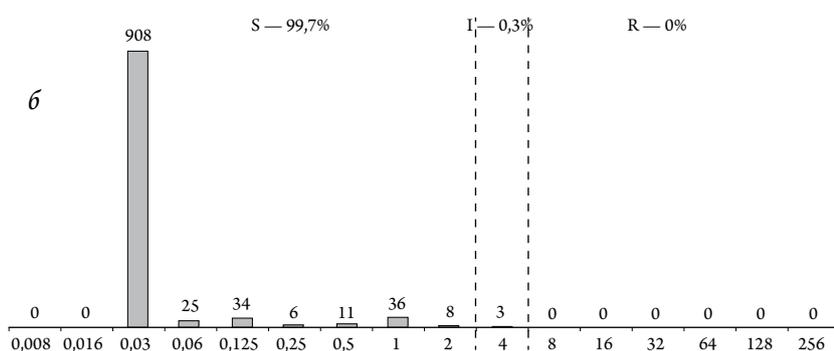
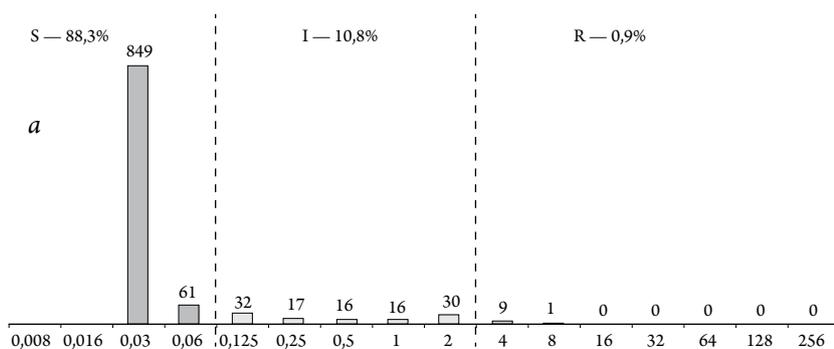
*Streptococcus pneumoniae*. Цефдиторен высокоактивен в отношении пенициллиночувствительных штаммов *S. pneumoniae*, его МПК<sub>90</sub> колеблется от  $\leq 0,03$  до  $0,06$  мг/л. Значение МПК<sub>90</sub> цефдиторена для промежуточно-резистентных и резистентных к пенициллину штаммов варьирует в разных исследованиях от  $0,25$  до  $0,5$  мг/л и от  $0,5$  до  $1$  мг/л соответственно и ниже таковых для других бета-лактамов (амоксицилина –  $8$  мг/л, цефуросима –  $32$  мг/л, цефтибутена –  $32$  мг/л, цефиксима –  $32$  мг/л, цефподоксима –  $4$  мг/л, цефотаксима –  $2$  мг/л, цефтриаксона –  $2$  мг/л) и небета-лактамов (кларитромицин, эритроми-

цин, левифлоксацин, тетрациклин) антибиотиков [30–35]. Более того, в недавно проведенном в Италии исследовании цефдиторен оказался формально единственным антибиотиком, активным в отношении всех исследованных штаммов *S. pneumoniae* (на втором месте находились парентеральные цефалоспорины III поколения: устойчивыми к цефотаксиму и цефтриаксону были 2% штаммов) [30].

Чувствительность респираторных патогенов – *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae* к цефдиторену в России также изучалась. Общие данные по сравнительной активности цефдиторена (критерии чувствительности/устойчивости –  $\leq 0,5$ ,  $1$  и  $\geq 2$  мг/л соответственно) и других антибиотиков в отношении *S. pneumoniae* представлены в табл. 3 [36].

В связи с тем, что именно *S. pneumoniae* является не только наиболее значимым респираторным патогеном, но и в зависимости от МПК для конкретного штамма может представлять существенную проблему с точки зрения достижения целевых фармакодинамических показателей, на рис. 2 представлены распределения значений МПК цефдиторена и других бета-лактамов. В целом, цефдиторен по *in vitro* активности был наиболее активным из протестированных антимикробных препаратов в отношении штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ [36].

*Haemophilus influenzae*. Цефдиторен обладает высокой природной активностью в отношении штаммов *H. influenzae*: его МПК<sub>90</sub>  $\leq 0,06$  мг/л



в проведенных исследованиях [30, 31, 35, 37, 38]). Продукция бета-лактамаз не влияет на активность цефдиторена в отношении данного возбудителя. В отношении штаммов, устойчивых к ампициллину вследствие мутации в гене *ftsI* (кодирует ПСБЗ), цефдиторен также является наиболее *in vitro* активным пероральным цефалоспорином [30]. Чувствительность к цефдиторену и другим антибиотикам штаммов *H. influenzae*, выделенных в различных регионах РФ, представлена в табл. 4 и рис. 3 [39].

Другие представители рода *Haemophilus* также высокочувствительны к цефдиторену [31].

*Streptococcus pyogenes*. Устойчивость к бета-лактамам не является проблемой для *S. pyogenes*. До настоящего времени не было выявлено клинических штаммов данного возбудителя с МПК пенициллина >0,12 мг/л [30]. Чувствительность к цефдиторену и другим антибиотикам штаммов *S. pyogenes*, выделенных в различных регионах РФ, представлена в табл. 5 и рис. 4 [39].

*Moraxella catarrhalis*. Значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> цефдиторена в отношении *M. catarrhalis* в различных исследованиях составляют от ≤0,016 до 0,5 мг/л и от ≤0,016 до 0,5 мг/л соответственно. Продукция бета-лактамаз данным возбудителем несколько повышает МПК цефдиторена: МПК<sub>50</sub> с ≤0,008 до 0,06–0,12 мг/л, МПК<sub>50</sub> с ≤0,03 до 0,25–0,5 мг/л [30, 31, 35, 37].

*Staphylococcus aureus*. МПК<sub>90</sub> цефдиторена для метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* составляет по результатам отдельных исследований 0,5–1 мг/л, что сопоставимо со значениями МПК<sub>90</sub> цефуроксима и цефдинира, в то время как цефаклор (МПК<sub>90</sub> 4–8 мг/л), цефиксим (МПК<sub>90</sub> >4–8 мг/л) и цефподоксим (МПК<sub>90</sub> 2–>4 мг/л) менее

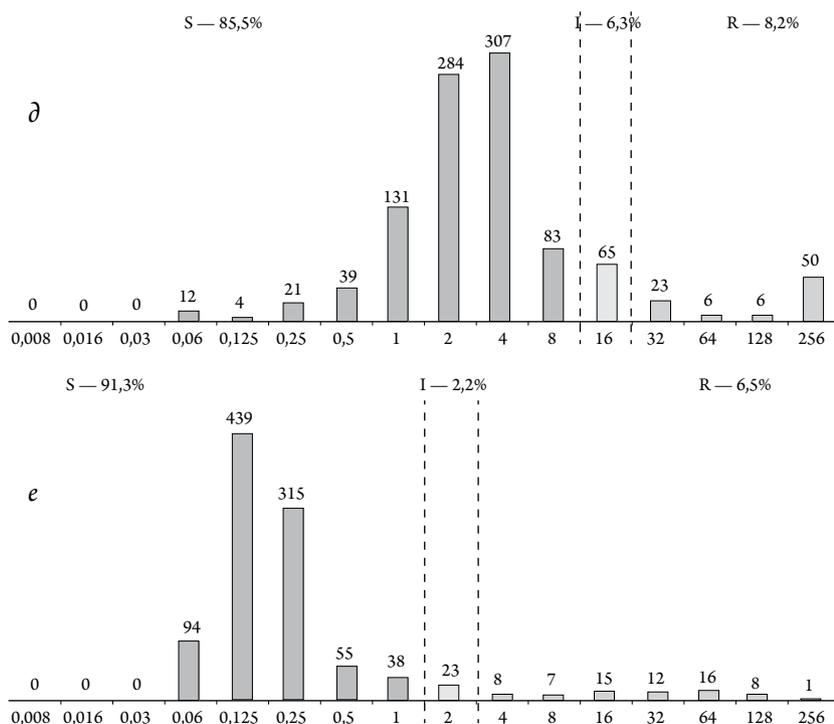


Рис. 2. Распределение значений МПК (в мг/л) пенициллина (а), амоксициллина (б), цефдиторена (в), цефтриаксона (г), цефтибутена (д) и цефиксима (е) для выделенных в России штаммов *S. pneumoniae* (n=1031).

активны [29]. Как и все бета-лактамы (кроме анти-MRSA-цефемов), цефдиторен не активен в отношении MRSA.

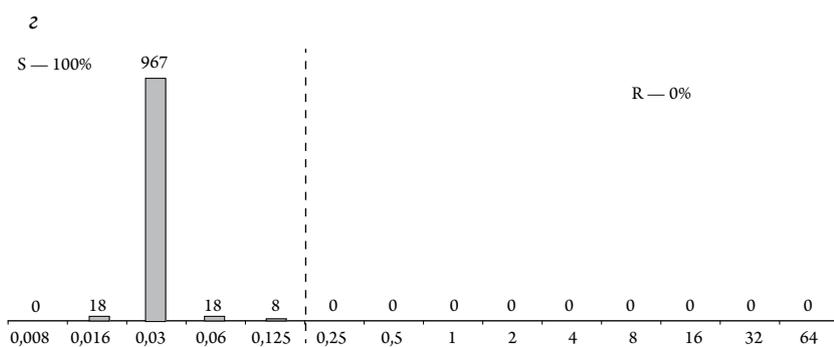
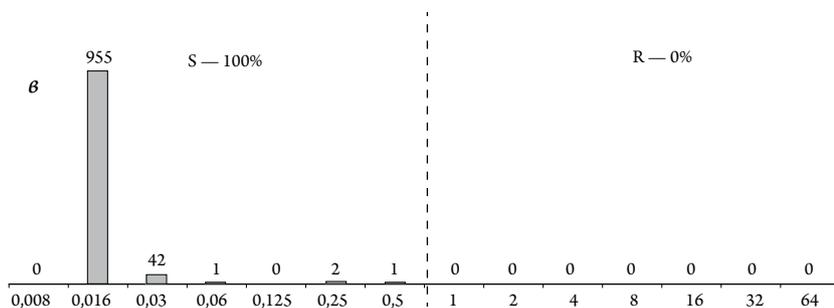
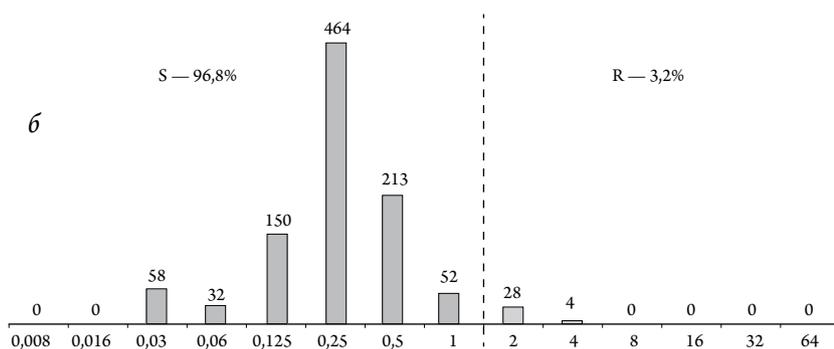
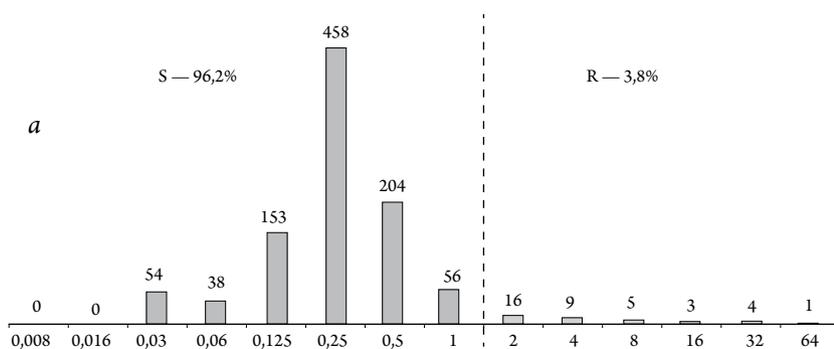
*Enterobacteriaceae*. Представители семейства *Enterobacteriaceae* редко являются возбудителями нетяжелых внебольничных респираторных инфекций и неосложненных внебольничных ИКМТ, т. е. тех патологий, при которых показан цефдиторен. Поэтому сведения об активности данного препа-

рата против энтеробактерий ограничены. В отдельных исследованиях значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> цефдиторена в отношении *E. coli* составили от 0,06 до 0,25 мг/л и от 1 до 16 мг/л соответственно. Для *K. pneumoniae* соответствующие значения составили 0,25 мг/л и от 2 до 64 мг/л [31]. Однако эти цифры мало о чем говорят. Как и для других цефалоспоринов III поколения чувствительность энтеробактерий к цефдиторену зависит от наличия конкретных механизмов резистентности и может значительно варьировать. При продукции бета-лактамаз расширенного спектра, гиперпродукции хромосомных бета-лактамаз класса C и карбапенемаз различных классов штамм должен расцениваться как устойчивый к цефалоспорином III поколения, включая цефдиторен. Хотя и при инфекциях мочевых путей цефдиторен официально не показан, определенный интерес представляют данные по активности препарата, полученные в недавно проведенном в Греции исследовании чувствительности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей (рис. 5) [40].

*Neisseria gonorrhoeae*. Лечение гонококковой инфекции не входит в перечень показаний для применения цефдиторена. Тем не менее, как и все цефалоспорины III поколения, цефдиторен *in vitro* высокоактивен в отношении *N. gonorrhoeae*

Таблица 4. Сравнительная чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *H. influenzae* (n=1001), выделенных в различных регионах России [39]

Препарат	S, %	I, %	R, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Азитромицин	99,7	—	0,3	1	2	0,06–8
Амоксициллин	96,2	—	3,8	0,25	1	0,03–64
Амоксициллин/клавуланат	96,8	—	3,2	0,25	0,5	0,03–4
Кларитромицин	97,2	2,8	0	4	8	0,06–16
Ко-тримоксазол	70,8	4,8	24,4	0,125	8	0,03–32
Левифлоксацин	100	0	0	0,015	0,03	0,008–0,125
Тетрациклин	96,7	0,2	3,1	0,25	0,5	0,06–32
Цефдиторен	100	—	0	0,015	0,015	0,015–0,5
Цефиксим	100	0	0	0,06	0,125	0,03–8
Цефтибутен	100	—	0	0,06	0,125	0,03–16
Цефтриаксон	100	—	0	0,03	0,03	0,03–0,125



(МПК<sub>50</sub> – 0,015 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 0,12 мг/л) [31].

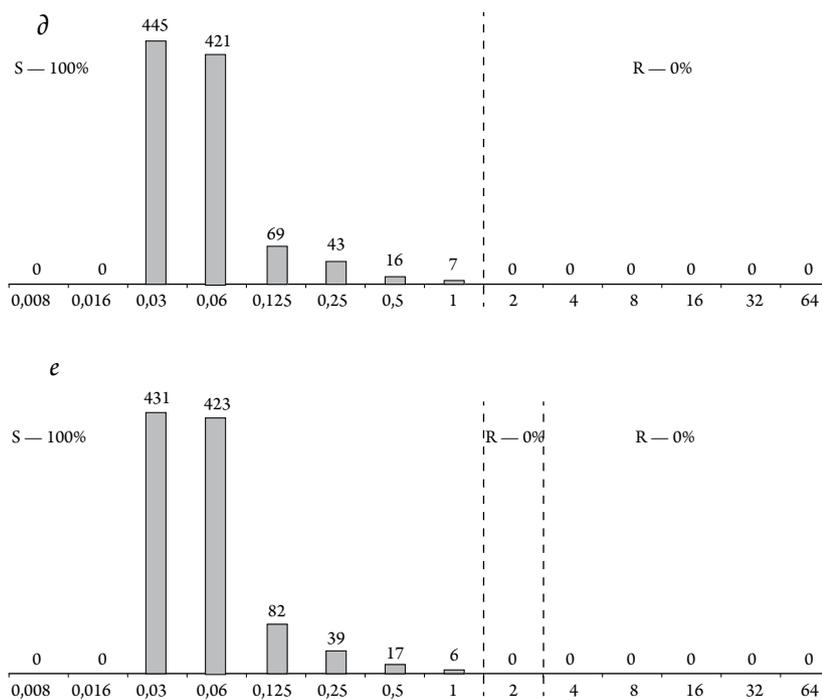
**Бактерицидная активность**

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) – концентрация препарата, необходимая для киллинга 99,9% изначального бактериального инокулюма (или снижение плотности бактерий как минимум на 3lg от изначального уровня), при применении цефдиторена в *in vitro* исследованиях была эквивалентна его МПК или не более чем в 4 раза выше МПК для большинства грам(+) и грам(–) бактерий (*S. pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. aureus*) [41]. В исследованиях, оценивавших кривую гибели бактерий, бактерицидная концентрация цефдиторена через 24 часа экспозиции составляла 0,5 мг/мл как для пенициллиночувствительных, так и для пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* [42]. Более того, концентрация цефдиторена, в 4 раза превышающая МПК, вызывала гибель 99% всех штаммов *S. pneumoniae* уже через 6 часов экспозиции. При этом данный параметр составил 24 часа для ампициллина, цефподоксима и цефдинира и 12 часов – для амоксициллина, цефуросима, цефиксима и цефаклора [42].

Увеличение плотности бактериального инокулюма не оказывало видимого эффекта на значение МБК в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Но в то же время отмечалось незначительное (обычно не более чем в 2 раза) повышение МПК для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [18, 43].

**Постантибиотический эффект**

После экспозиции цефдиторена в концентрации, в 4 раза превышающей его МПК, постантибиотический эффект составляет от 0 до 5 ч в отношении пенициллин-чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, 1,2–2,5 ч – для пенициллинорези-



**Рис. 3.** Распределение значений МПК (в мг/л) амоксициллина (а), амоксициллина/клавуланата (б), цефдиторена (в), цефтриаксона (г), цефтибутена (д) и цефиксима (е) для выделенных в России штаммов *H. influenzae* (n=1001).

стентных штаммов *S. pneumoniae*, 1–1,9 ч — для *S. pyogenes*, 0–1,2 ч — для *S. aureus* и 0–1,75 ч — для *M. catarrhalis*. В отношении гемофильной палочки постантибиотический эффект отсутствует [29].

**Оценка фармакодинамического профиля.**

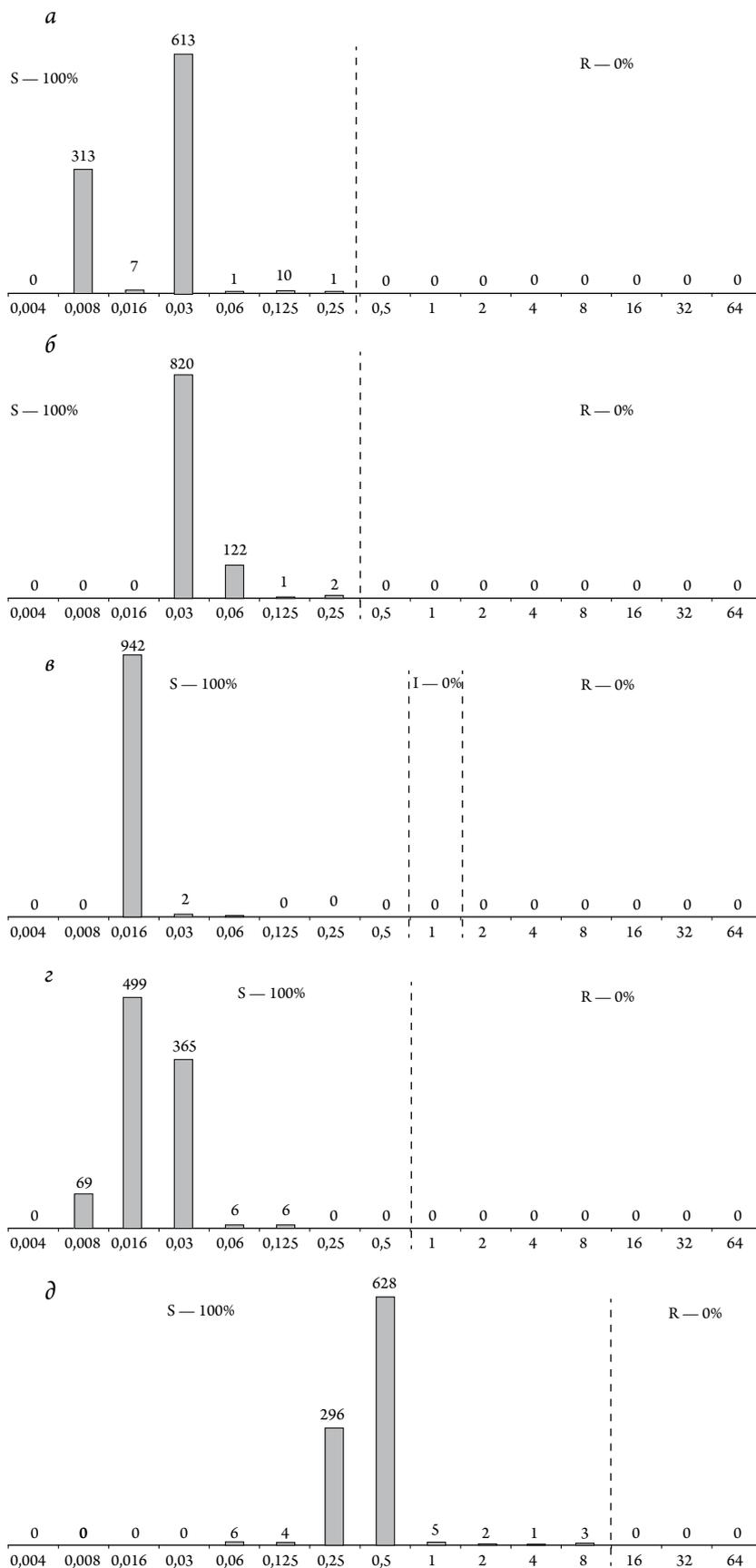
Предиктором эффективности цефдиторена, как и всех бета-лактамов, является время (в % от интервала дозирования препарата), в течение которого

концентрация антибиотика превышает его МПК для конкретного возбудителя ( $t > \text{МПК}$ ). В случае цефалоспоринов, целевое значение  $t > \text{МПК}$ , необходимое для развития бактерицидного эффекта и эрадикации возбудителя, составляет  $\geq 40\%$  от интервала дозирования [44,45]. Максимальная эффективность развивается при значении  $t > \text{МПК}$ , равном 60–70%. Целевое значение  $t > \text{МПК}$ , составляющие  $\geq 33\%$ , может использоваться в качестве «бактериостатического предиктора эффективности», что являлось основой для выработки критериев интерпретации определения чувствительности *Администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) и CLSA*. В последних изданиях рекомендаций CLSI критерии для цефдиторена отсутствуют и для оценки чувствительности *S. pneumoniae* к цефдиторену предлагается использовать результаты определения чувствительности к пенициллину [46–48].

Как видно на рис. 6, при режиме дозирования по 200 мг 2 раза в сутки  $t > \text{МПК}$  цефдиторена превышает 40% интервала дозирования в отношении как чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, так и промежуточно-резистентных штаммов (МПК — 0,5 мг/л). Причем в отношении последних  $t > \text{МПК}$  цефдиторена составляет 54% и выше соответствующего показателя других пероральных бета-лак-

**Таблица 5. Сравнительная чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *S. pyogenes* (n=945), выделенных в различных регионах России [39]**

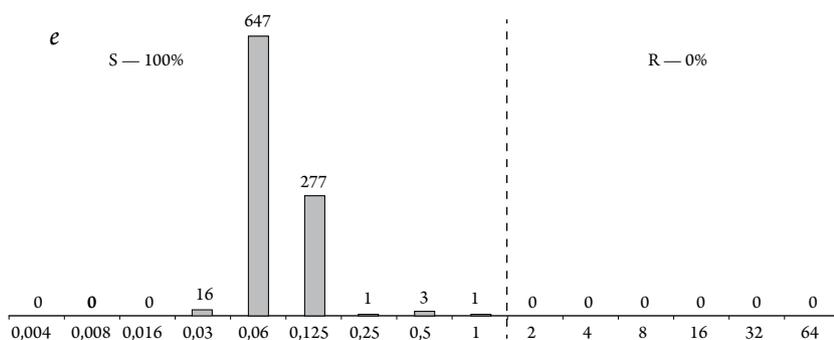
Препарат	S, %	I, %	R, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Азитромицин	87,5	2,2	10,3	0,06	1	0,016–128
Амоксициллин	100	–	–	0,03	0,03	0,03–0,25
Кларитромицин	95,2	1,9	2,9	0,03	0,125	0,016–128
Ко-тримоксазол	99,9	0	16,1	0,125	0,125	0,06–4
Левофлоксацин	99,2	0,8	0	0,5	1	0,016–2
Пенициллин	100	–	–	0,03	0,03	0,008–0,25
Тетрациклин	56,1	2,1	41,8	0,125	32	0,125–64
Цефдиторен	100	–	–	0,016	0,016	0,016–0,06
Цефтибутен	100	–	–	0,5	0,5	0,06–8
Цефтриаксон	100	–	–	0,016	0,03	0,008–0,125
Эритромицин	94,9	1,7	3,4	0,03	0,125	0,016–8



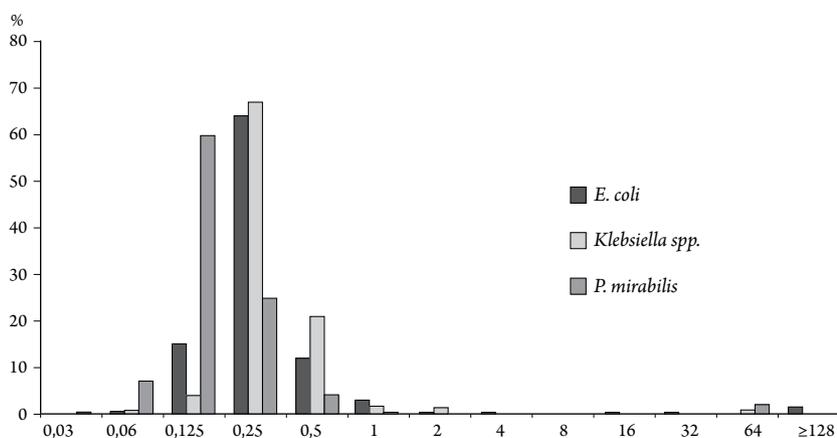
мов, включая амоксициллин/клавуланат ( $t > \text{МПК} - 40\%$ ). При увеличении дозы цефдиторена до 400 мг 2 раза в сутки становится возможным достижение  $t > \text{МПК}$  более 40% даже в отношении пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* (рис. 6) [49–51].

Данные другого исследования I фазы (проводилось у лиц европеоидной расы) продемонстрировали, что применение цефдиторена в дозе 400 мг 2 раза в сутки давало  $t > \text{МПК}$  общей фракции препарата около 55% для штаммов с МПК 0,5 мг/л, 68% — для штаммов с МПК 0,25 мг/л, 81% — при МПК 0,12 мг/л и 94% — при МПК 0,06 мг/л [52].

Классически считается, что только несвязанная (с белками крови) фракция антибиотиков является микробиологически активной. Однако обратимость связи с белками и динамический характер этого процесса заставляют усомниться в абсолютности этого представления даже для препаратов с высокой степенью связывания с белками [53]. В организме человека 88% цефдиторена находится в связанном с белками состоянии. Исходя из этого можно было бы предположить, что высокая степень связывания с белками способна снижать активность препарата *in vivo*. Показатели степени связывания цефдиторена с белками у человека и мышей практически не различаются, поэтому экстраполяция результатов экспериментальных работ на мышах представляет существенный интерес. В модели пневмококкового сепсиса у мышей, вызванного штаммами с очень высокими значениями МПК цефдиторена (1–2 мг/л), выжило 100% инфицированных животных, при том что  $t > \text{МПК}$  для общей фракции препарата было ~35%, несвязанной фракции — ~20%. В контрольной группе животных, не получавших антибиотик, летальность составила 100% [54]. В другой *in vitro* фармакодинамической модели, симулиру-



**Рис. 4.** Распределение значений МПК (в мг/л) для пенициллина (а), амоксициллина (б), цефдиторена (в), цефтриаксона (з), цефтибутена (д) и цефиксима (е) для выделенных в России штаммов *S. pyogenes* (n=945).



**Рис. 5.** Распределение (в %) значений МПК цефдиторена для штаммов энтеробактерий (n=563), выделенных в 2005–2007 гг. при внебольничных инфекциях мочевых путей в Греции [40].

ющей в том числе 86% связывание с альбуминами, снижение числа бактериальных клеток (2 штамма с МПК 0,25 мг/л) на 99,9% происходило при значении  $t > \text{МПК}$  несвязанной фракции цефдиторена, равном лишь ~20% от интервала дозирования [55].

При имитационном моделировании по методу Монте-Карло (использованы данные исследования I фазы [52]) с использованием «бактериостатического целевого значения»  $t > \text{МПК}$  (33% — для общей фракции препарата) сделан вывод, что штаммы с МПК  $\leq 0,5$  мг/л «перекрываются» при применении терапевтических доз цефдиторена. Для несвязанной фракции — соответствующее значение МПК составило бы 0,25 мг/л [47]. При использовании «классического» для цефалоспоринов целевого значения  $t > \text{МПК}$ , равного 40%, и расчета, исходя из несвязанной фракции препарата, уверенно «перекрываются» должны штаммы с МПК  $\leq 0,12$  мг/л [47]. Таким образом, пограничная концентрация, разделяющая чувствительные и нечувствительные штаммы, должна находиться в диапазоне от 0,12 до 0,5 мг/л.

Исследование, направленное на изучение фармакодинамической активности цефдиторена в отношении *H. influenzae*, показало, что препарат оказывает бактерицидное действие на данный возбудитель в течение интервала дозирования вне зависимости от продукции  $\beta$ -лактамаз или наличия мутаций гена *ftsI* [56].

При моделировании исходов лечения инфекционных обострений хронической обструктивной болезни лёгких был сделан вывод о том, что с фармакодинамической точки зрения цефдиторен является одним из самых перспективных препаратов для терапии данного заболевания [57].

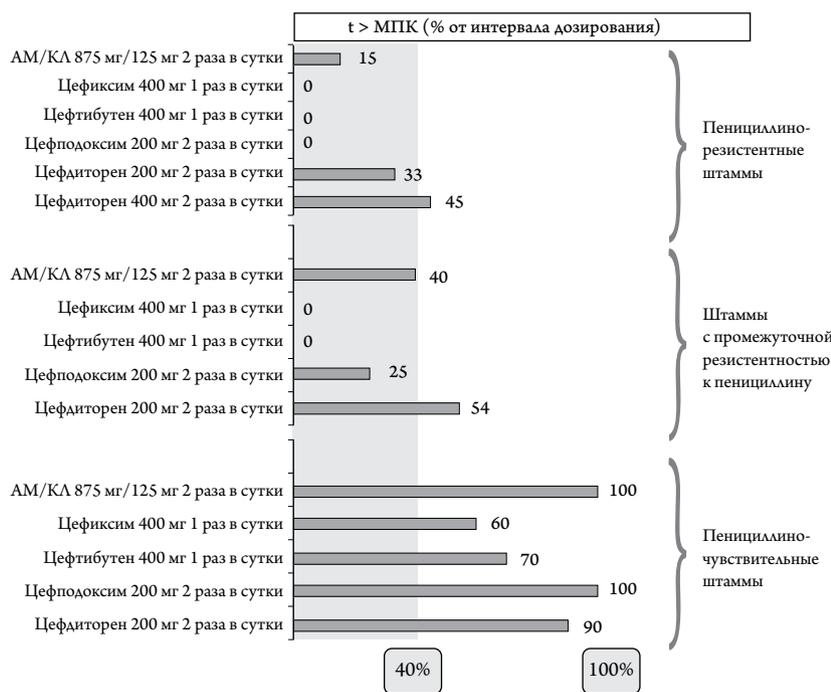
### Результаты клинических исследований

#### Инфекции верхних дыхательных путей

**Стрептококковый тонзиллит/фарингит.** До регистрации препарата было проведено 3 контролируемых многоцентровых исследования цефдиторена в сравнении с феноксиметилпенициллином у пациентов в возрасте  $\geq 12$  лет со стрептокок-

ковым тонзиллитом/фарингитом. Суммарно в эти исследования были включены 1322 пациента. При объединенном анализе результатов не было выявлено статистически значимых различий в клинической эффективности цефдиторена и феноксиметилпенициллина, которая составила в зависимости от исследования от 89,4 до 95,3% [58]. Частота эрадикации *S. pyogenes* была выше при терапии цефдитореном, как на момент окончания терапии (90,4 и 82,7% соответственно;  $p=0,002$ ), так и на контрольном визите (84,7 и 76,7% соответственно;  $p=0,008$ ) [58]. Из объединенного анализа видно, что при терапии цефдитореном эрадикация возбудителя происходила чаще, чем при применении феноксиметилпенициллина. Исследователи предположили, что персистенция возбудителя при лечении пенициллинами может быть связана с разрушением их  $\beta$ -лактамазами «сопутствующей микрофлоры».

В этой связи интерес представляет метаанализ, демонстрирующий значимо более высокую частоту микробиологической неэффективности пенициллинов в сравнении с цефалоспоридами [59].



**Рис. 6.** Время поддержания концентрации выше МПК ( $t > \text{МПК}$ ) в отношении *S. pneumoniae* для пероральных бета-лактамов [49–51]. АМ/КЛ – амоксициллин/клавуланат.

Подобная «ко-патогенность» также была показана в *in vitro* фармакодинамической модели (в расчет бралась несвязанная фракция препаратов), симулирующей следующие режимы терапии: 875 мг амоксициллина 3 раза в сутки, 875/125 мг амоксициллина/клавуланата 2 раза в сутки, 400 мг цефдиторена 2 раза в сутки с использованием инокулюмов монокультур и смешанных культур (в пропорциях 1:1:1) одного штамма *S. pyogenes*, одного пенициллинорезистентного штамма *S. pneumoniae*, одного  $\beta$ -лактамазо-продуцирующего штамма *H. influenzae* и одного VLPACR штамма *H. influenzae* [60]. После 24-часовой экспозиции амоксициллин эрадикаровал монокультуру *S. pyogenes*, но не мог полностью эрадикаровать данный микроорганизм в смешанных культурах, содержащих *H. influenzae* [60]. В то же время цефдиторен был одинаково эффективен как в отношении монокультур *S. pyogenes*, так и в отношении смешанных культур с *H. influenzae* [60].

Результаты еще двух исследований эффективности цефдиторена при стрептококковом тонзиллите/фарингите у детей были недавно опубликованы [61, 62]. В одном из них сравнивалась терапия цефдитореном (3 мг/кг 3 раза в сутки, 5 дней) и амоксициллином (10 мг/кг 3 раза в сутки, 10 дней). В исследование было включено 258 пациентов [61]. Эрадикация *S. pyogenes* была достиг-

нута в 100% случаев при терапии амоксициллином и в 99% – при терапии цефдитореном. Рецидивы заболевания документированы у 15 пациентов, получавших амоксициллин и у 8 пациентов, получавших цефдиторен [61]. Во втором исследовании изучалась эффективность 5-дневных (77 пациентов) и 10-дневных (149 пациентов) курсов терапии цефдитореном (3 мг/кг 3 раза в сутки, максимально 300 мг/сут) у детей со стрептококковым тонзиллитом/фарингитом [60]. Частота неэффективности значительно не различалась в обеих группах (9,1 и 11,4% соответственно), однако число рецидивов было выше у пациентов, получавших 5-дневный курс терапии (9,1% в сравнении с 0,7% соответственно;  $p=0,03$ ) [62].

**Острый синусит.** Было проведено три исследования, сравнивающих эффективность лечения взрослых пациентов с острым синуситом при применении цефдиторена в сравнении с цефуросимом или амоксициллином/клавуланатом.

Всего в эти три исследования было включено 1819 пациентов. При объединенном анализе результатов не было выявлено достоверных различий между эффективностью цефдиторена и препаратов сравнения как на момент окончания терапии (80,2% в сравнении с 84,8% соответственно), так и на момент визита контроля излечения (71,2% в сравнении с 77,4% соответственно) [58].

Еще одно исследование было проведено в Таиланде для изучения эффективности цефдиторена у детей с острым бактериальным синуситом. При этом дети в исследуемой группе получали цефдиторен в дозе 4–6 мг/кг 2 раза в сутки (максимальная доза 300 мг/сут), в контрольной группе – амоксициллин/клавуланат (80–90 мг/кг по амоксициллину в максимальной дозе 800 мг/сут 2 раза в сутки) в течение 14 дней [63]. Клиническая эффективность была сопоставима в обеих группах (78,8% в сравнении с 84,7% соответственно), так же как и частота рецидивирования симптомов синусита (3,0% в сравнении с 5,6% соответственно) [63].

### Инфекции нижних дыхательных путей

Было проведено 7 клинических исследований эффективности цефдиторена при инфекци-

ях нижних отделов дыхательных путей, из них 4 — при *внебольничной пневмонии* (ВП) и 3 — при обострениях *хронической обструктивной болезни лёгких* (ХОБЛ). Был проведен объединённый анализ результатов терапии 4159 пациентов, включённых в рандомизированные клинические исследования цефдиторена при инфекциях нижних отделов дыхательных путей [62]. Препаратами сравнения являлись амоксициллин/клавуланат и цефподоксим при ВП, цефуросим и кларитромицин — при обострениях ХОБЛ.

Объединённый анализ исследований при ВП показал отсутствие значимых различий в частоте ответа на терапию между цефдитореном и препаратами сравнения. При этом клиническая эффективность составляла от 89,2 до 91,8% на момент окончания терапии и от 85,9 до 90,4% на контрольном визите [64].

Клиническая эффективность цефдиторена и препаратов сравнения при обострениях ХОБЛ в объединённом анализе проведенных клинических исследований составила от 85,8 до 91,3% на момент окончания терапии и от 81,2 до 83,3% на контрольном визите, при отсутствии статистически значимых различий между группами терапии [64].

Для оценки микробиологической эффективности цефдиторена при инфекциях нижних отделов дыхательных путей был проведен объединённый анализ результатов клинических исследований цефдиторена при ВП и обострениях ХОБЛ. При этом всего до начала терапии было выделено 1223 предполагаемых возбудителя, включая 406 штаммов *S. pneumoniae* (из них 56 были нечувствительны к пенициллину) и 595 штаммов *H. influenzae* [64]. Не было выявлено значимых различий в частоте эрадикации *S. pneumoniae* (от 88,5 до 92,0%). Среди нечувствительных к пенициллину (МПК  $\geq 0,12$  мг/л) штаммов *S. pneumoniae* все 100% ( $n=20$ ) штаммов в группе пациентов, получавших терапию цефдитореном в дозе 400 мг 2 раза в сутки, 84,2% (16 из 19) штаммов в группе пациентов, получавших терапию цефдитореном в дозе 200 мг 2 раза в сутки, и 94,1% (16 из 17) штаммов в группах пациентов, получавших терапию препаратами сравнения, были эрадицированы [64]. Для пенициллинорезистентных (МПК  $\geq 2$  мг/л) штаммов частота эрадикации составила 94,4% (17 из 18) при обоих режимах терапии цефдитореном, в сравнении с 90,9% (10 из 11) в контрольных группах [64]. Различия в частоте эрадикации *H. influenzae* также были статистически незначимыми (от 82,7 до 86,6%) [64].

В последнее опубликованное исследование эффективности цефдиторена при терапии инфекционного обострения ХОБЛ было включено

40 амбулаторных пациентов с обострениями ХОБЛ лёгкой и средней степени тяжести, получавших терапию цефдитореном (200 мг 2 раза в сутки, 5 дней) или левофлоксацином (500 мг 1 раз в сутки, 7 дней) [65]. В данном исследовании изучались не только клиническая и микробиологическая эффективность терапии, но и её влияние на биомаркеры воспаления. Авторы исследования отмечают, что терапия цефдитореном ассоциировалась со значительным снижением IL-6 и KL-6 — двух важнейших медиаторов воспаления, в том числе ответственных за повреждение эпителия дыхательных путей. Снижение KL-6 и IL-6 было зафиксировано во всей популяции пациентов (с  $19 \pm 11$  UI/мл до  $6 \pm 8$  UI/мл,  $p=0,0001$  для KL-6 и с  $13,35 \pm 16,41$  пг/мл до  $3,0 \pm 4,7$  пг/мл,  $p=0,0001$ ), получавших терапию. На момент отмены терапии клиническая эффективность составила 80% в группе цефдиторена и 75% — в группе левофлоксацина. Эрадикация возбудителя была достигнута у 85% пациентов. Оба режима терапии хорошо переносились больными. В результате исследователи заключили, что цефдиторен является адекватным выбором в терапии инфекционных обострений ХОБЛ в амбулаторных условиях. Результаты данного исследования подтверждают ранее полученные данные фармакодинамического моделирования, согласно которому именно бета-лактамы (цефдиторен и амоксициллин/клавуланат) и фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), но не макролиды и не амоксициллин являются наиболее адекватными препаратами для лечения обострений ХОБЛ [57].

### Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей

Эффективность цефдиторена оценивалась в двух рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях у пациентов  $\geq 12$  лет с легкими и среднетяжелыми неосложненными инфекциями кожи и мягких тканей (целлюлит, раневые инфекции, простые абсцессы). В обоих исследованиях был идентичный дизайн, оба были проведены в США, результаты их репортировались одновременно [66]. В исследованиях сравнивалась терапия цефдитореном в дозе 200 мг или 400 мг 2 раза в сутки с терапией цефуросимом аксетиллом (250 мг 2 раза в сутки) или цефадроксиллом (500 мг 2 раза в сутки). Длительность терапии для всех режимов составляла 10 дней. Наиболее часто выделяемыми возбудителями были *S. aureus* (54%), *S. pyogenes* и *Peptostreptococcus* spp. Несмотря на большое число включённых в данные исследования пациентов ( $>1600$ ), микробиологически оценива-

емая популяция составила лишь ~55% ввиду низкой частоты положительного результата микробиологического исследования на момент включения пациента в исследование [66]. Частота клинического выздоровления при терапии цефдитореном (81,5–85,3%), была сопоставима с таковой при терапии цефуроксимом аксетилом и цефадроксилом. Бактериологическая эффективность составила 80,9–87,4, 88,6 и 76,6% для групп терапии цефдитореном, цефуроксимом аксетилом и цефадроксилом соответственно. Частота эрадикации возбудителя при терапии цефдитореном в дозе 200 мг 2 раза в сутки была значимо выше, чем при терапии цефадроксилом ( $p=0,018$ ), но в то же время значимо ниже, чем при терапии цефуроксимом аксетилом ( $p=0,043$ ); для режима терапии цефдитореном по 400 мг 2 раза в сутки значимой разницы с режимами сравнения не было [66].

### Профиль безопасности

Данные по безопасности цефдиторена получены в ходе 13 клинических исследований, в которые в общей сложности было включено около 6 тыс. пациентов с внебольничными инфекциями.

В объединенном анализе была оценена безопасность применения препарата у 4592 пациентов, получивших хотя бы одну дозу цефдиторена [67]. В подавляющем большинстве случаев *нежелательные лекарственные реакции* (НЛР) были легкой или средней степени тяжести и самостоятельно разрешались. Не было зарегистрировано летальных случаев и постоянной утраты функции какого-либо органа. Наиболее часто регистрируемыми НЛР являлись диарея (9,9%), вагиноз (3,9%), тошнота (3,5%), боль в животе (1,8%) и диспепсия (1,1%). Частота отмены препарата в связи с развитием НЛР составила всего 2,6% [67].

В большинстве исследований профиль безопасности цефдиторена был сопоставим с таковым препаратов сравнения (цефуроксим аксетил, цефподоксим проксетил, цефадроксил, кларитромицин, амоксициллин/клавуланат, феноксиметилпенициллин).

Единственным препаратом, с которым была зафиксирована статистически значимая разница в общей частоте развития НЛР, являлся кларитромицин (36% — в группе кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки — 10 дней; 26% — в группе цефдиторена по 200 мг 2 раза в сутки — 10 дней;  $p \leq 0,05$ ) [68]. Кроме того, в одном исследовании частота развития тошноты была достоверно ниже у пациентов, получавших терапию цефдитореном в дозе 200 мг 2 раза в сутки, по сравнению с цефуроксимом аксетилом (1% vs. 7%;  $p=0,006$ ) [69]. В то же время в нескольких исследованиях частота развития диареи была выше при терапии цефдитореном в дозе 400 мг 2 раза в сутки в сравнении с цефуроксимом аксетилом (19% vs. 7%;  $p < 0,001$ ), цефадроксилом (19% vs. 8%;  $p < 0,001$ ), кларитромицином (15% vs. 10%;  $p \leq 0,05$ ) и цефподоксимом проксетилом (7,5% vs. 3,2%;  $p=0,037$ ), а также при терапии цефдитореном в дозе 200 мг 2 раза в сутки в сравнении с цефуроксимом аксетилом (14% vs. 7%;  $p < 0,001$ ), цефадроксилом (14% vs. 8%;  $p < 0,001$ ) и феноксиметилпенициллином (3% vs. 1%;  $p \leq 0,05$ ) [66, 70–72]. При этом частота отмены цефдиторена во всех приведенных исследованиях не отличалась от таковой в группах сравнения.

Значимые нарушения лабораторных показателей (не связанные с приемом исследуемого препарата), отмечавшиеся у более 1% пациентов, получавших цефдиторен: гематурия — 3,1%, лейкоцитурия — 2,3%, снижение гематокрита — 2,2%, повышение уровня глюкозы — 1,1% [11]. Прием цефдиторена пивоксила может сопровождаться снижением уровня карнитина в сыворотке крови. Однако при коротких курсах терапии развитие значимой недостаточности карнитина является маловероятным [20].

### Одобрены в РФ показания к применению и режимы дозирования цефдиторена

**Взрослые и дети старше 12 лет.** Рекомендуются показания и режимы дозирования цефдиторена приведены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые показания и режимы дозирования\*

Инфекционные заболевания	Доза**	Длительность терапии
Острый синусит	200 мг 2 р/сут	10 дней
Острый тонзиллит/фарингит	200 мг 2 р/сут	10 дней
Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких	200 мг 2 р/сут	5 дней
Внебольничная пневмония	200–400 мг 2 р/сут	14 дней
Неосложненные ИКМТ	200 мг 2 р/сут	10 дней

**Примечание.** \* указанные в российской инструкции к препарату; \*\* принимать во время еды

**Пациенты пожилого возраста.** Для пожилых пациентов, за исключением случаев тяжелого нарушения функции печени и/или почек, коррекции дозы не требуется.

**Нарушение функции почек.** У пациентов с легким нарушением функции почек коррекции дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) рекомендованная доза не должна превышать 200 мг два раза в день. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) максимальная суточная доза не должна превышать 200 мг. У пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендованная доза не установлена.

**Нарушение функции печени.** У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (классы А или В по Чайлд-Пью). При тяжелой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) данные, позволяющие назначить рекомендованную дозу, не получены.

## Заключение

В последнее десятилетие число новых антибактериальных препаратов, как приходящих в клиническую практику, так и находящихся в стадии разработки, значительно снизилось. Да, в первую очередь это является проблемой терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными грам(–) бактериями. Но ведь и для терапии внебольничных инфекций принципиально новых препаратов на рынок давно не выходило. Поэтому на фоне возрастающей антибиотикорезистентности определенный интерес представляют ранее разработанные антибиотики, имеющие те или иные ранее недооцененные преимущества, в первую очередь микробиологические. Пероральный

цефалоспорин III поколения цефдиторен является одним из таких препаратов. В первую очередь он интересен наиболее «сбалансированным» спектром активности среди пероральных цефалоспоринов. Так, в отличие от цефалексина, цефуроксима, цефиксима и цефтибутена, цефдиторен высокоактивен в отношении всех основных «типичных» бактериальных возбудителей внебольничных респираторных инфекций и инфекций кожи и мягких тканей: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Фармакокинетический профиль цефдиторена позволяет назначать его 2 раза в сутки. Клиническая и микробиологическая эффективность цефдиторена подтверждены целым рядом рандомизированных клинических исследований. Фармакодинамическое моделирование показывает некоторые преимущества данного препарата, в сравнении с другими пероральными бета-лактамами, в отношении грам(+) бактерий, включая штаммы *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину. Данные факторы, наряду с хорошим профилем безопасности, делают цефдиторен интересным выбором в терапии внебольничных инфекций кожи и мягких тканей и, особенно, внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Причем цефдиторен может применяться не только для стартовой пероральной терапии внебольничной пневмонии, острого синусита, обострений хронического бронхита и стрептококкового тонзиллита/фарингита в амбулаторных условиях, но и как препарат для ступенчатой терапии внебольничных инфекций у госпитализированных пациентов, являясь в данном случае единственным адекватным пероральным бета-лактамом для перехода с терапии парентеральными цефалоспоридами III поколения.

## Литература

1. Sakagami K., Atsumi K., Yamamoto Y., et al. Synthesis and oral activity of pivaloyloxymethyl-7-I(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3(Z)-(4-methyl-ol-5-yl)vinyl-3-cephem-carboxylate (ME1207) and its related compound. *Chem Pharm Bull* 1991; 39:2433-6.
2. Spectracef [package insert]. Lake Forest, Ill: TAP Pharmaceuticals; 2001.
3. Kuti J.L., Quintiliani R. Cefditoren pivoxil: a novel broad-spectrum oral cephalosporin. *Formulary* 2001; 36:265-75.
4. Yamada M., Watanabe T., Miyara T., et al. Crystal structure of cefditoren complexed with *Streptococcus pneumoniae* penicillin-binding protein 2X: structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:45-50.
5. Guay D.R. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clin Ther* 2001; 23:1924-37.
6. Li J.T., Hou F., Lu H., Li T.Y., Li H. Phase 1 clinical trial of cefditoren pivoxil (ME 1207): pharmacokinetics in healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1997; 23:145-50.
7. Guay D. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clinical therapeutics* 2001; 23:1924-37.
8. TAP Pharmaceuticals Inc. Spectracef (cefditoren) package insert. Lake Forest, IL; 2001.
9. Tedec-Meiji Farma S.A. Summary of product characteri-

- stics: Spectracef® film-coated tablets. Madrid: Tedec-Meiji Farma S.A., 2004.
10. Sawchuk R.J., Mulford D.J., Mayer M.D. Pharmacokinetics of a new cephalosporin. *J Respir Dis* 2001; 22(suppl 8):43-51.
  11. Purdue Pharmaceutical Products L.P. Package insert: Spectracef tablets (cefditoren pivoxil). Available from URL: <http://www.pharma.com/PI/Prescription/spectracef.pdf>
  12. Mayer M., Mulford D., Witt G. Pharmacokinetics of cefditoren in blister fluid and plasma [abstract no. 656]. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
  13. Mulford D., Mayer M., Witt G. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of cefditoren [poster no. 310]. 40<sup>th</sup> Inter science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
  14. Mulford D., Mayer M., Witt G. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of cefditoren [poster no. 311]. 40<sup>th</sup> Inter science Conference on Antimicrobial Agents and Chemother apy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
  15. Mayer M., Mulford D., Witt G. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of cefditoren [poster no. 312]. 40<sup>th</sup> Inter science Conference on Antimicrobial Agents and Chemother apy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
  16. Mayer M., Mulford D., Witt G. Effect of an H2 receptor ant agonist or an antacid on the pharmacokinetics of cefditoren [poster no. 313]. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Anti microbial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
  17. Kinzig-Schippers M., Hinder M., Geohler K., et al. Tissue penetration of cefditoren (CEE) into bronchial mucosa (BM) and epithelial lining fluid (ELF) in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy [abstract no. 946]. 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16-19; Chicago.
  18. Felmingham D., Robbins M.J., Ghosh G., et al. An *in vitro* characterization of cefditoren, a new oral cephalosporin. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20:127-47.
  19. Sevillano D., Aguilar L., Alou L., et al. Urine bactericidal activity against *Escherichia coli* isolates exhibiting different resistance phenotypes/genotypes in an *in vitro* pharmacodynamic model simulating urine concentrations obtained after oral administration of a 400-milligram single dose of cefditoren-pivoxil. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1184-86.
  20. Brass E.P. Pivalate-generating prodrugs and carnitin homeostasis in man. *Pharmacol Rev* 2002; 54:589-98.
  21. Brass E.P., Mayer M.D., Mulford D.J., Stickler T.K., Hoopel C.L. Impact on carnitine homeostasis of short-term treatment with the pivalate prodrug cefditoren pivoxil. *Clin Pharmacol ther* 2003; 73:338-47.
  22. Mulford D., Mayer M., Witt G. Effect of cefditoren on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol [abstract no. 314]. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
  23. Tomasz A., Holtje J.V. Murein hydrolases and the lytic and killing action of penicillin. In: *Microbiology*. Schlessinger D. ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1977, pp. 209-15.
  24. Holtje J.V., Tomasz A. Lipoteichoic acid: a specific inhibitor of autolysin activity in pneumococcus. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975; 72:1690-4.
  25. Tomasz A. The mechanism of the irreversible antimicrobial effects of penicillins: how the  $\beta$ -lactam antibiotics kill and lyse bacteria. *Annu Rev Microbiol* 1979; 33:113-37.
  26. Nagai K., Davies T., Jacobs M., et al. Affinity of penicillin-binding proteins (PBP) 1A, 2X and 2B for amoxicillin (AX), cefditoren (CD) and other  $\beta$ -lactams among 18 *Streptococcal pneumoniae* (Sp) clinical isolates [abstract no. 647a]. 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16-19; Chicago.
  27. Watanabe Y., Hatano K., Matsumoto Y., et al. *In vitro* antibacterial activity of FK041, a new orally active cephalosporin. *J Antibiot (Tokyo)* 1999; 52:649-59.
  28. Shimizu M., Takata T., Masuyoshi S., et al. Antibacterial activity, bactericidal effect and  $\beta$ -lactamase stability of CDTR, and its binding affinity to PBPs against clinical isolate of *Haemophilus influenzae*. *Jpn J Chemother* 1995; 43:815-20.
  29. Wellington K., Curran M.P. Cefditoren pivoxil. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2004; 64:2597-618.
  30. Tempera G., Furneri P.M., Carlone N.A., et al. Antibiotic susceptibility of respiratory pathogens recently isolated in Italy: focus on cefditoren. *J Chemother* 2010; 22:153-9.
  31. Biedenbach D.J., Jones R.N. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64:202-12.
  32. Fenoll A., Gimenez M.J., Robledo O., et al. Influence of penicillin/amoxicillin non-susceptibility on the activity of third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:75-80.
  33. Fritsche T.R., Biedenbach D.J., Jones R.N. Update of the activity of cefditoren and comparator oral beta-lactam agents tested against community-acquired *Streptococcus pneumoniae* isolates (USA, 2004-2006). *J Chemother* 2008; 20:170-4.
  34. Seral C., Suarez L., Rubio-Calvo C., et al. *In vitro* activity of cefditoren and other antimicrobial agents against 288 *Streptococcus pneumoniae* and 220 *Haemophilus influenzae* clinical strains isolated in Zaragoza, Spain. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:210-5.
  35. Stefani S., Mezzatesta M.L., Fadda G., et al. Antibacterial activity of cefditoren against major community-acquired respiratory pathogens recently isolated in Italy. *J Chemother* 2008; 20:561-9.
  36. Козлов Р.С. Перспективы применения новых цефалоспоринов в терапии пневмококковых инфекций. *Пульмонология* 2011; (3):53-8.
  37. Biedenbach D.J., Jones R.N., Fritsche T.R. Antimicrobial activity of cefditoren tested against contemporary (2004-2006) isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* responsible for community-acquired respiratory tract infections in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61:240-4.

38. Garcia-De-Lomas J., Lerma M., Cebrian L., et al. Influence of *Haemophilus influenzae* beta-lactamase production and/or *fst* gene mutations on *in vitro* activity of and susceptibility rates to aminopenicillins and second- and third-generation cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:190-2.
39. Report on multicenter study of susceptibility to ceftidoren of clinical strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pyogenes* in Russia. Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, 2010 (data on file).
40. Hatzaki D., Poulakou G., Katsarolis I., et al. Ceftidoren: comparative efficacy with other antimicrobials and risk factors for resistance in clinical isolates causing UTIs in outpatients. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:228-37.
41. Jones R.N., Pfaller M.A., Jacobs M.R., et al. Ceftidoren *in vitro* activity and spectrum: a review of international studies using reference methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:1-14.
42. Spangler S.K., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Time-kill studies on susceptibility of nine penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to ceftidoren compared with nine other  $\beta$ -lactams. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:141-8.
43. Soriano F., Coronel P., Gimeno M., et al. Inoculum effect and bactericidal activity of ceftidoren and other antibiotics against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:761-3.
44. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-10.
45. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H., et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.
46. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA; 2009.
47. Granizo J.J., Sódaba B., Honorato J., et al. Monte Carlo simulation describing the pharmacodynamic profile of ceftidoren in plasma from healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:396-8.
48. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA; 2013.
49. Clark C.L., Nagai K., Dewasse B.E., Pankuch G.A., Ednie L.M., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Activity of ceftidoren against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:33-41.
50. Blasi F., Concia E., Mazzei T., Moretti A.M., Nicoletti G., Novelli A., Tempera G. Role of the oral beta-lactams in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis: critical analysis and therapeutics recommendations. *J Chemother* 2010; 22 (Suppl 1):3-4.
51. Di Marco F., Braidò F., Santus P., Scichilone N., Blasi F. The role of ceftidoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18:321-32.
52. Sadaba B., Azanza J.R., Quetglas E.G., et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of ceftidoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20:51-60.
53. Soriano F., Giménez M.-J., Aguilar L. Ceftidoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. *Drug Design, Development and Therapy* 2011; 5:85-94.
54. Cafini F., Yuste J., Giménez M.J., et al. Enhanced *in vivo* activity of ceftidoren in pre-immunized mice against penicillin-resistant *S. pneumoniae* (serotypes 6B, 19F and 23F) in a sepsis model. *PLoS One* 2010; 5(8):e12041.
55. Sevillano D., Aguilar L., Alou L., et al. High protein binding and cidal activity against penicillin-resistant *S. pneumoniae*: a ceftidoren *in vitro* pharmacodynamic simulation. *PLoS One* 2008; 3(7):e2717.
56. Alou L., Gimenez M.J., Sevillano D., et al. Are  $\beta$ -lactam breakpoints adequate to define non-susceptibility for all *Haemophilus influenzae* resistance phenotypes from a pharmacodynamic point of view? *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:652-7.
57. Canut A., Martín-Herrero J., Labora A., Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:605-12.
58. Granizo J.J., Gimenez M.J., Barberan J., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L. Efficacy of ceftidoren in the treatment of upper respiratory tract infections: a pooled analysis of six clinical trials. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21:14-21.
59. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1526-34.
60. Sevillano D., Aguilar L., Alou L., et al. Beta-lactam effects on mixed cultures of common respiratory isolates as an approach to treatment effects on nasopharyngeal bacterial population dynamics. *PLoS One* 2008; 3(12):e3846.
61. Ozaki T., Nishimura N., Suzuki M, et al. Five-day oral ceftidoren pivoxil versus 10-day oral amoxicillin for pediatric group A streptococcal pharyngotonsillitis. *J Infect Chemother* 2008; 14:213-218.
62. Kikuta H., Shibata M., Nakata S., et al. Comparative study of 5-day and 10-day ceftidoren pivoxil treatments for recurrent group A beta-hemolytic *Streptococcus* pharyngitis in children. *Int J Pediatr* 2009; 86:3608.
63. Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of ceftidoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther* 2008; 30:1870-9.

64. Granizo J.J., Giménez M.J., Barberón J., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L. The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: a pooled analysis of seven clinical trials. *Clin Ther* 2006; 28:2061-9.
65. Blasi F., Tarsia P., Mantero M., Morlacchi L.C., Piffer F. Cefditoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9:55-64.
66. Bucko A.D., Hunt B.J., Kidd S.L., et al. Randomized, double-blind, multicenter comparison of oral cefditoren 200 or 400 mg bid with either cefuroxime 250 mg bid or cefadroxil 500 mg bid for the treatment of uncomplicated skin and skin-structure infections. *Clin Ther* 2002; 24 (7): 1134-47.
67. Granizo J.J., Aguilar L., Gimenez M.J., Coronel P., Gimeno M., Prieto J. Safety profile of cefditoren. A pooled analysis of data from clinical trials in community-acquired respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:57-61.
68. Tucker R., Rhudy J., Hunt B., et al. Safety and efficacy of cefditoren in acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) [abstract no. 836 plus poster]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto, 495.
69. Henry D.C., Poling T.L., Bettis R.B., et al. A double-blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB. *J Respir Dis* 2001; 22 (8 Suppl.):69-74.
70. Fogarty C.M., Cyganowski M., Palo W.A., et al. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. *Clin Ther* 2002; 24(11): 1854-70.
71. van Zyl L., le Roux J.G., LaFata J.A., et al. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2002; 24(11): 1840-53.
72. Gooch W., Marsh D., Stickler T., et al. Cefditoren is safe and effective treatment for streptococcal pharyngitis [abstract no. 837 plus poster]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto, 495.