



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

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А, www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 24.07.2025

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

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология

и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Козлов Р.С., Голуб А.В.
Комплексная оценка роли нитрофуранов при инфекциях нижних отделов мочевых путей
Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мержоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В., Кашаканова Н.М., Федорова А.Ю., Валиулина Д.С., Семёнова Н.С., Ухорская Ю.А.
- 11 Роль соотношения прокальцитонин/ферритин в дифференциальной диагностике поражения легких вирусной и бактериальной этиологии
Свищева М.В., Колесникова Е.А.
- 18 Клиническое значение бактерий рода *Weissella*: краткий обзор
Рябенко Ю.Н., Рябенко Э.Б.
- 23 Дифтерия и ее профилактика
Ортенберг Э.А., Вешкурцева И.М.
- 27 Интракраниальные абсцессы: некоторые клинико-фармакологические аспекты мультидисциплинарного подхода

Антимикробные препараты

- 33 Струкова Е.Н., Голикова М.В.
Фармакодинамика меропенема и комбинации меропенема с авибактамом при воздействии на *Klebsiella pneumoniae* в динамической системе *in vitro*
- 42 Цефиксим (современный пероральный цефалоспорин III поколения) и его место в клинической практике. Резолюция Совета экспертов

Антибиотикорезистентность

- 51 Резолюция X Всероссийской научно-практической конференции «Стратегия контроля антибиотикорезистентности в стационаре»
Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Гуляева Н.А., Свято О.П.
- 54 Модель экономических потерь при некорректной микробиологической диагностике антимикробной резистентности и нерациональном применении антимикробных препаратов
Венчакова В.В., Оганесян Э.Г., Гусева А.О., Ковыршин С.В., Русецкая Е.В., Марочкович О.А., Долго-Сабурова Ю.В., Богомолова Т.С., Чжан Ф.-М., Мэн Ц., Васильева Н.В., Тараскина А.Е.
- 73 Молекулярно-биологические особенности штаммов *Candida albicans* – возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с различной чувствительностью к противогрибковым лекарственным средствам *in vitro*
Бочарова Ю.А., Кулешов К.В., Чеботарь И.В., Маянский Н.А.
- 88 Феномен изменения чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к азтреонаму при формировании колистинорезистентности *in vitro*

Опыт работы

- Халитова Ю.А., Жестков А.В., Мياкишева Ю.В.
- 94 Микробиологический статус пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника
Кайтуков А.О., Глушкова Е.В., Брико Н.И., Крыжановский В.Г., Салмина Т.А., Орлова О.Е., Каширина А.Ю.
- 101 Резистентность к антимикробным препаратам стрептококков различных видов в отделениях многопрофильного стационара
Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Лавренюк Н.А., Добротина И.С., Фалалеева Е.А.
- 111 Особенности микробиоты у пациентов с различными клиническими фенотипами ХОБЛ и хронического бронхита профессиональной этиологии

DOI: 10.36488/cmhc.2025.1.42-50

Цефиксим (современный пероральный цефалоспори́н III поколения) и его место в клинической практике. Резолюция Совета экспертов

Cefixime (advanced oral third-generation cephalosporin) and its place in clinical practice

29 мая 2025 г. состоялось заседание Совета экспертов «Цефиксим (современный пероральный цефалоспори́н III поколения компании Сандоз) и его место в клинической практике», в состав которого вошли представители ведущих российских научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений, ведущие эксперты в области антибиотикорезистентности, пульмонологии, оториноларингологии и педиатрии: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор С.Н. Авдеев, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Р.С. Козлов, доктор медицинских наук, профессор В.М. Свистушкин, доктор медицинских наук, профессор А.И. Синопальников, доктор медицинских наук, профессор О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор С.К. Зырянов, доктор медицинских наук, профессор Е.П. Карпова, доктор медицинских наук, профессор Г.Н. Никифорова, доктор медицинских наук, профессор С.В. Рязанцев, кандидат медицинских наук И.В. Андреева, кандидат медицинских наук А.В. Дехнич, кандидат медицинских наук Е.В. Довгань, кандидат медицинских наук О.У. Стецюк.

Введение

Антимикробная терапия и борьба с антибиотикорезистентностью являются ключевыми вопросами современной медицины и здравоохранения в целом. Их актуальность обусловлена фундаментальными причинами, которые затрагивают не только медицинскую, но и социальную, экономическую и даже политическую сферы.

Рост антибиотикорезистентности происходит на фоне дефицита новых системных антибиотиков. Рынок противомикробных препаратов, несмотря на высокую неудовлетворенную потребность, остается непривлекательным для инвестиций, многие фармацевтические компании прекратили работу в этой области по причине сложности проведения клинических исследований и ограниченной экономической привлекательности разработки новых антибиотиков.

Цель проведения Экспертного совета: определение места современного перорального цефалоспори́на III поколения цефиксима в лечении инфекций ЛОР-органов, дыхательных и мочевых путей у взрослых и детей.

В 2024 г. зарегистрированы две лекарственные формы цефиксима производства компании Сандоз (торговое наименование препарата – Скерццо): 1) таблетки, покрытые пленочной оболочкой с содержанием 400 мг активного вещества в одной таблетке (7 таблеток в одной упаковке) для применения у взрослых пациентов и детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг [1] и 2) порошок для приготовления суспензии для приема внутрь с содержанием активного вещества 20 мг в 1 мл готовой суспензии (флаконы объемом 50 мл и 100 мл) [2].

Цефиксим, как и другие цефалоспорины III поколения, проявляет высокую бактерицидную активность прежде всего в отношении грамотрицательных микроорганизмов порядка *Enterobacterales*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, а также против *Streptococcus pyogenes* и пенициллиночувствительных штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Цефиксим обладает низкой активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и неактивен против *Pseudomonas aeruginosa* [3].

Структура молекулы цефиксима представлена на Рисунке 1 [3]. Благодаря наличию амино-тиазолиновой группы цефиксим обладает высоким сродством к пенициллиносвязывающим белкам и, соответственно, проявляет высокую антибактериальную активность, а также стабильность к действию многих бета-лактамаз. Винильная группа в 3 положении молекулы обуславливает хорошее всасывание препарата при пероральном приеме.

Чувствительность основных бактериальных патогенов к цефиксиму в России

«Респираторные патогены»

Чувствительность основных бактериальных патогенов к цефиксиму *in vitro* была изучена в рамках нескольких проектов НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России с использованием изолятов, выделенных в различных регионах Российской Федерации [4–6].

Цефиксим обладает высокой активностью в отношении штаммов *S. pyogenes* (бета-гемолитического стрептококка группы А – БГСА). Несмотря на то, что

формальные критерии интерпретации результатов определения чувствительности БГСА к цефиксиму не разработаны, низкие значения МПК₅₀ и МПК₉₀ – 0,06 мг/л и 0,125 мг/л соответственно, в отношении 188 протестированных штаммов *S. pyogenes* позволяют с уверенностью утверждать, что пиогенный стрептококк обладает высокой чувствительностью к цефиксиму [4].

При тестировании пневмококка также не определены критерии интерпретации результатов определения чувствительности к цефиксиму. Однако по данным исследования 186 изолятов *S. pneumoniae*, 76,4% из них имели МПК 0,5 мг/л, при этом аналогичные значения МПК амоксициллина и цефтриаксона имели 83,9% и 82,9% штаммов соответственно, и были отнесены к категории чувствительных. Таким образом, цефиксим несомненно уступает по активности против *S. pneumoniae* амоксициллину и цефтриаксону, однако примерно 3/4 изолятов можно все же рассматривать как потенциально чувствительные к нему [4].

Цефиксим обладает высокой активностью в отношении изолятов *H. influenzae*. Так, в исследовании Jansen W. и соавт. [7], включавшем 578 штаммов гемофильной палочки, выделенных в европейском регионе, цефиксим обладал наиболее высокой активностью среди пероральных бета-лактамов антибиотиков как в отношении «диких» штаммов *H. influenzae*, так и в отношении изолятов, устойчивых к другим препаратам (Таблица 1).

В исследовании НИИАХ среди 184 протестированных штаммов гемофильной палочки 97,8% оказались чувствительными к цефиксиму, причем значения МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,03 мг/л и 0,06 мг/л соответственно [4]. По активности *in vitro* против *H. influenzae* цефиксим не уступает цефотаксиму и имеет явные преимуще-

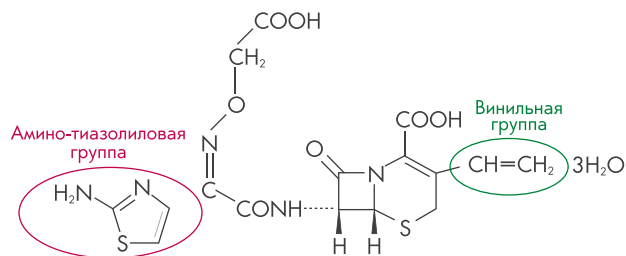


Рисунок 1. Структура молекулы цефиксима [3]

ства перед амоксициллином/клавуланатом, к которому большинство (98,9%) штаммов гемофильной палочки рассматриваются как «чувствительные при увеличенной экспозиции» (ранее эта категория обозначалась как «промежуточные» или «умеренно-резистентные» штаммы). Примечательно, что устойчивость *H. influenzae* к цефиксиму в России ниже, чем к фторхинолонам (моксифлоксацину, ципрофлоксацину и левофлоксацину) и составляет 4% против 14% соответственно [5].

Все штаммы *M. catarrhalis* чувствительны к цефиксиму, при этом значения МПК₅₀ и МПК₉₀ составляют 0,25 мг/л и 0,5 мг/л соответственно, что даже ниже соответствующих значений для цефтриаксона (0,5 мг/л и 1,0 мг/л) [5].

Представители порядка Enterobacterales

Активность цефиксима против энтеробактерий следует рассматривать прежде всего в аспекте чувствительности к нему возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей (ИМП), в том числе у детей и у беременных женщин. К сожалению, распространение штаммов основного возбудителя внебольничных ИМП, *Escherichia*

Таблица 1. Чувствительность *H. influenzae* к цефиксиму и другим пероральным бета-лактамам [7]

Штаммы	АБП	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У, %	Р, %
Все штаммы (n = 578)	Амоксициллин	0,5	4	83,6	6,4	10
	Амоксициллин/клавуланат	0,5	1	99,8	0,0	0,2
	Цефуроским	0,5	2	98,1	1,6	0,3
	Цефиксим	0,03	0,06	100	0	0
«Дикие» штаммы (n = 483)	Амоксициллин	0,25	0,5	100	0	0
	Амоксициллин/клавуланат	0,25	0,5	100	0	0
	Цефуроским	0,5	2	99,2	0,8	0
	Цефиксим	0,03	0,03	100	0	0
Бета-лактамазо- продуцирующие (n = 44)	Амоксициллин	> 8	> 8	0	2,3	97,7
	Амоксициллин/клавуланат	1	2	100	0	0
	Цефуроским	0,5	2	100	0	0
	Цефиксим	≤ 0,015	0,03	100	0	0
Ампициллино- резистентные, не продуцирующие бета-лактаму BLNAR (n = 51)	Амоксициллин	2	4	0	70,6	29,4
	Амоксициллин/клавуланат	2	4	98	0	2
	Цефуроским	2	4	86,3	9,8	3,9
	Цефиксим	0,03	0,06	100	0	0

Таблица 2. Сравнительная активность АМП (% Ч, У и Р штаммов) против *E. coli*, выделенных при внебольничных ИМП в РФ (ДАРМИС-2024) [6]

АМП	Все пациенты (n = 788)			Взрослые (n = 480)			Беременные (n = 182)			Дети и подростки до 18 лет (n = 126)		
	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р
Ампициллин	41,2	-	58,8	40,0	-	60,0	47,5	-	52,5	36,5	-	63,5
Амоксициллин/клавуланат	64,7	-	35,3	63,8	-	36,3	66,9	-	33,2	65,1	-	34,9
Цефотаксим	73,1	0,9	26,1	72,3	0,6	27,1	77,9	0,6	21,6	69,1	2,4	28,6
Цефтазидим	76,9	7,9	15,3	75,2	7,3	17,5	81,8	8,8	9,4	76,2	8,7	15,1
Цефиксим	71,5	-	28,5	70,2	-	29,8	77,4	-	22,7	68,3	-	31,8
Цефепим	80,4	6,2	13,3	78,3	6,3	15,4	84,5	6,1	9,4	82,5	6,4	11,1
Пиперациллин/тазобактам	91,6	-	8,4	89,8	-	10,2	97,8	-	2,2	89,7	-	10,3
Меропенем	99,5	-	0,5	99,2	-	0,8	100	-	-	100	-	-
Амикацин	99,2	-	0,8	99,0	-	1,0	100	-	-	99,2	-	0,8
Ципрофлоксацин	65,4	3,6	31,0	60,4	2,9	36,7	75,1	2,8	22,1	70,6	7,1	22,2
Ко-тримоксазол	69,4	0,3	30,4	66,3	0,2	33,5	75,1	-	24,9	73,0	0,8	26,2
Фосфомицин	92,9	-	7,1	90,4	-	9,6	95,6	-	4,4	98,4	-	1,6
Нитрофурантоин	99,5	-	0,5	99,6	-	0,4	100	-	-	98,4	-	1,6

coli, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), приводит к снижению активности всех цефалоспориновых антибиотиков [6]. Сравнительная активность антимикробных препаратов (АМП) против *E. coli*, выделенных при внебольничных ИМП в России у различных категорий пациентов, по данным исследования ДАРМИС-2024 представлена в Таблице 2.

Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных при внебольничных ИМП в России, к цефиксиму составляет около 70% [6]. Цефиксим является наиболее активным среди всех доступных в России пероральных бета-лактамов и препаратом, который можно безопасно применять при инфекциях верхних отделов мочевых путей у детей и беременных женщин [8].

Примечательно, что активность цефиксима против изолятов кишечной палочки при осложненных ИМП у взрослых пациентов не уступает таковой при неосложненных ИМП: доля чувствительных штаммов составляет 73,1% против 69,2% соответственно ($p = 0,43$) [6].

Основные фармакокинетические характеристики

Цефиксим хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при пероральном приеме и распределяется в различных органах и тканях организма (миндалины, полость среднего уха, слизистая оболочка придаточных пазух носа и бронхов и др.), создавая в них терапевтические концентрации [9]. М. Ajmal с соавт. выполнили систематический обзор 38 публикаций, в которых были представлены данные по фармакокинетике цефиксима у здоровых добровольцев и разных категорий пациентов [10]. Средние значения основных фармакокинетических параметров цефиксима представлены в Таблице 3.

Биодоступность цефиксима при пероральном приеме составляет 40–50%, степень связывания с белками плазмы крови – около 70%. Средний объем распределения (V_d) примерно равен 0,6–1,1 л/кг, а период по-

Таблица 3. Средние значения основных фармакокинетических параметров цефиксима [10]

ФК параметр	Доза цефиксима		
	200 мг	400 мг	8 мг/кг (дети)
$ПФК_{0,\infty}$	20,9	33,2	15,1
C_{max} (мкг/мл)	2,6	4,4	3,1
T_{max} (ч)	4,0	4,0	4,0

луыведения ($t_{1/2}$) – 3–4 часа, что позволяет назначать цефиксим 1–2 раза в сутки [10, 11, 12]. Для цефиксима характерно дозозависимое увеличение ПФК и C_{max} – при приеме 400 мг препарата указанные показатели примерно в 1,5 раза выше, чем после приема дозы в 200 мг цефиксима (Таблица 3).

Цефиксим выводится из организма преимущественно почками в неизменном виде [9]. Клиренс цефиксима снижается в зависимости от степени почечной недостаточности, поэтому у пациентов с нарушениями функции почек необходима коррекция дозы препарата. Так, при клиренсе креатинина 21–60 мл/мин или у пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу цефиксима следует уменьшить на 25%, а при клиренсе креатинина < 20 мл/мин или у больных, находящихся на перитонеальном диализе – на 50% от обычно рекомендуемой [11]. Пациентам с клиренсом креатинина < 60 мл/мин, а также больным, находящимся на гемодиализе или перитонеальном диализе, для обеспечения точности дозирования рекомендуется применять препарат в виде суспензии для приема внутрь [12].

Клиническое применение

Цефиксим производства АО «Сандоз» (Скертцо) разрешен к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 мес. до 18 лет для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекций верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит);
- среднего отита;
- инфекций нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита);
- инфекций мочевых путей (цистит, цистоуретрит, неосложненный пиелонефрит, уретрит);
- острой неосложненной гонорее [11, 12].

Рекомендуемая суточная доза препарата в таблетках у взрослых пациентов и детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг составляет 400 мг 1 раз в сутки, при острой неосложненной гонорее – 400 мг однократно [11].

При применении препарата в форме суспензии для приема внутрь у взрослых пациентов и детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг стандартная доза составляет 400 мг 1 раз в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки. Детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с массой тела менее 50 кг препарат назначают в дозе 8 мг/кг 1 раз в сутки или по 4 мг/кг 2 раза в сутки (каждые 12 часов) [12].

Средняя продолжительность лечения большинства респираторных инфекций – 7–10 дней; при инфекциях, вызванных *S. pyogenes*, курс лечения должен составлять не менее 10 дней [11, 12]. Длительность терапии острого пиелонефрита, как правило, не должна быть менее 10–14 дней [13].

Острый тонзиллит и фарингит

В утвержденных в России клинических рекомендациях «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)» 2024 г. [14] в качестве препарата выбора указан амоксициллин. Цефиксим же (наряду с цефуроксимом, цефподоксимом и цефдитореном) рассматривается как препарат для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита (ОТФ) при наличии у пациентов в анамнезе нетяжелых аллергических реакций на антибиотики пенициллинового ряда. Важно отметить, что в отличие от двух других пероральных цефалоспоринов

III поколения цефподоксима и цефдиторена, которые в России разрешены только с 12 лет, цефиксим может назначаться детям с 6-месячного возраста, а также это единственный препарат из группы бета-лактамов, который может применяться при ОТФ 1 раз в сутки [14].

Острый синусит

При лечении острого бактериального синусита у взрослых и детей цефиксим, наряду с амоксициллином/клавуланатом, цефуроксимом и другими пероральными цефалоспоридами III поколения (цефподоксимом и цефдитореном), рассматривается как альтернатива амоксициллину в качестве стартовой эмпирической терапии (Таблица 4) [15].

Острый средний отит

Как и при ОТФ, при лечении острого среднего отита (ОСО) цефиксим (наряду с цефуроксимом) рекомендован при наличии в анамнезе неанафилактических реакций на бета-лактамы антибиотики, в том числе на антибиотики пенициллинового ряда [16].

Следует отметить, что в последние десятилетия в связи с массовым внедрением программы пневмококковой вакцинации в мире отмечается изменение этиологической структуры ОСО у детей.

Микробиологические исследования экссудата из полости среднего уха у детей с ОСО до начала пневмококковой вакцинации демонстрировали преобладающую роль *S. pneumoniae* в этиологии данного заболевания [17]. В настоящее время лидирующим возбудителем при ОСО у детей является *H. influenzae* [18–22].

Исследование бактериальной этиологии ОСО у детей от 6- до 36-месячного возраста, охватившее 18-летний период с 2006 по 2023 г. позволило оценить влияние пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) на структуру возбудителей [18]. Так, уже после внедрения 7-валентной ПКВ (ПКВ-7) было отмечено уменьшение доли пневмококка и, соответственно, увеличение роли гемофильной палочки в этиологии ОСО. Проведение

Таблица 4. Стартовая эмпирическая терапия острого бактериального синусита [15]

Категория	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Взрослые	Амоксициллин внутрь 500 ¹ мг или 1000 ² мг 3 раза в сутки	Амоксициллин + Клавулановая кислота внутрь 500/125 мг 3 раза в сутки или 875/125 мг 2 раза в сутки Цефуроксим 250–500 мг 2 раза в сутки Цефиксим 400 мг 1 раз в сутки Цефдиторен внутрь 200 мг 2 раза в сутки Цефподоксим внутрь 200 мг 2 раза в сутки
Дети	Амоксициллин внутрь 40–60 ¹ мг/кг/сутки или 80–90 ² мг/кг/сутки	Амоксициллин + Клавулановая кислота внутрь 45–60 мг/кг/сутки в 2–3 приема Цефуроксим 30 мг/кг/сутки (не более 500 мг в сутки) в 2 приема Цефиксим 8 мг/кг/сутки в 1–2 приема Цефдиторен (детям старше 12 лет) внутрь по 200 мг 2 раза в сутки Цефподоксим (детям старше 12 лет) внутрь по 200 мг 2 раза в сутки

¹ При отсутствии факторов риска устойчивости пневмококка к бета-лактамам (применение антибиотиков в предшествующие 3 месяца, наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, взрослые, проживающие в «закрытых» учреждениях).

² При наличии факторов риска устойчивости пневмококка к бета-лактамам (применение антибиотиков в предшествующие 3 месяца, наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, взрослые, проживающие в «закрытых» учреждениях).

Таблица 5. Основные бактериальные возбудители ОСО у детей [20–22]

Микроорганизм	2015–2019 гг. [21]	2019–2020 гг. [20]	2021–2023 гг. [22]
<i>S. pneumoniae</i> , %	24	Нет данных	19
<i>H. influenzae</i> , %	34	43	40
<i>M. catarrhalis</i> , %	15	Нет данных	17

Таблица 6. Рекомендации по пероральной антибактериальной терапии ОСО [16]

АБП	Взрослые	Дети
Препараты выбора		
Амоксициллин	0,5 ¹ –1,0 ² г 3 раза в сутки	50–60 ¹ мг/кг/сут в 2–3 приема
Амоксициллин + Клавулановая кислота	500/125 мг 3 раза в сутки или 875/125 мг 2 раза в сутки	40–45 мг/кг/сут в 2–3 приема
При аллергии на бета-лактамы АБП, пенициллины (не анафилактической)		
Цефуроксим	500 мг/сут в 2 приема	Дети < 3 лет 30 мг/кг/сут в 2 приема, дети > 3 лет 500 мг/сут в 2 приема
Цефиксим	400 мг/сут в 1 прием	8 мг/кг/сут в 1 прием
При аллергии на бета-лактамы, пенициллины и другие бета-лактамы (цефалоспорины)		
Кларитромицин	1000 мг/сут в 2 приема	15 мг/кг/сут в 2 приема

¹ При отсутствии факторов риска устойчивости пневмококка к бета-лактамам (применение антибиотиков в предшествующие 3 месяца, наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, взрослые, проживающие в «закрытых» учреждениях).

² При наличии факторов риска устойчивости пневмококка к бета-лактамам (применение антибиотиков в предшествующие 3 месяца, наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, взрослые, проживающие в «закрытых» учреждениях).

вакцинации 13-валентной ПКВ (ПКВ-13) привело к дальнейшему достоверному уменьшению вероятности пневмококковой этиологии ОСО на 43% [18]. Структура возбудителей ОСО по данным микробиологического исследования жидкости среднего уха в различные периоды времени представлена в Таблице 5 [20–22].

Таким образом, на данный момент *H. influenzae* является ведущим возбудителем ОСО у детей, что может служить основанием для определенной переоценки существующих клинических рекомендаций по лечению данной патологии. Так, в утвержденных клинических рекомендациях «Отит средний острый» 2024 г. [16] в качестве препаратов выбора для перорального применения указаны амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (Таблица 6). В то же время необходимо учитывать, что каждый 5-й штамм *H. influenzae*, выделенный в России, является резистентным к незащищенным аминопенициллинам (ампициллину и амоксициллину) [5] и практически все изоляты гемофильной палочки в настоящее время рассматриваются как «чувствительные при увеличенной экспозиции» (ранее эта категория обозначалась как «промежуточные» или «умеренно-резистентные» штаммы) [4]. Эти эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске клинической неэффективности при применении амоксициллина или амоксициллина/клавуланата при лечении ОСО, вызванного *H. influenzae*.

Классическое исследование бактериологической эффективности различных антибиотиков при ОСО, вызванном гемофильной палочкой, было проведено Dagan R. и соавт. [23, 24]. При повторном исследовании экссудата из полости среднего уха, взятого на 2–6 день от начала антибактериальной терапии, оказалось,

что *H. influenzae* сохраняет жизнеспособность на фоне терапии амоксициллином в 30,4%, амоксициллином/клавуланатом – в 23,1%, цефуроксимом – в 15,2% случаев. В то же время терапия цефиксимом обеспечивала 100%-ю эрадикацию возбудителя, что минимизирует риски затяжного течения заболевания и/или рецидива инфекции. Таким образом, высокая активность цефиксима *in vitro* против *H. influenzae* обеспечивает его превосходство по эффективности в сравнении с другими пероральными бета-лактамами при ОСО гемофильной этиологии.

Таким образом, при ОСО гемофильной этиологии цефиксим следует рассматривать как препарат выбора среди всех рекомендуемых пероральных антибиотиков для лечения данного состояния. Дополнительным преимуществом цефиксима является возможность его применения 1 раз в сутки.

Обострения хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких

В этиологии инфекционных обострений хронического бронхита (ХБ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ведущая роль среди бактериальных патогенов принадлежит *H. influenzae* [25, 26]. Высокая активность цефиксима против гемофильной палочки и практически 100%-я чувствительность к нему данного возбудителя позволяют рассматривать цефиксим в качестве одного из наиболее предпочтительных антибиотиков для лечения обострений ХБ и ХОБЛ. В утвержденных в России клинических рекомендациях [25, 26] цефиксим, наряду с другими пероральными цефалоспоридами III поколения (цефподоксимом и цефдитореном), рассматривается в качестве препарата выбора при про-

стом («неосложненном») обострении ХБ и при инфекционном обострении ХОБЛ у пациентов с градацией по GOLD I-II, не имеющих факторов риска.

Инфекции мочевых путей (ИМП)

В настоящее время в России утверждены клинические рекомендации «Инфекция мочевых путей» (возрастная категория: дети); «Цистит у женщин» и «Инфекция мочевых путей при беременности» [13, 27, 28]. Цефиксим присутствует во всех перечисленных клинических рекомендациях по лечению ИМП (как препарат выбора или альтернатива), однако особое значение он имеет при лечении инфекций у детей и у беременных женщин.

Для определения роли цефиксима при лечении ИМП следует учитывать целый ряд факторов:

1. Сравнительную активность АМП против основного возбудителя (*E. coli*) и распространение антибиотикорезистентности [6]
2. Создание терапевтических концентраций АМП не только в моче, но и в тканях почек (возможность лечения не только цистита, но и пиелонефрита)
3. Возможность перорального приема препарата
4. Наличие соответствующих лекарственных форм для применения у детей
5. Безопасность применения АМП на различных сроках беременности

С учетом всего вышеперечисленного цефиксим рассматривается в качестве альтернативного препарата для лечения цистита у детей и женщин, в том числе во время беременности [13, 27, 28]. В педиатрической практике следует учитывать возрастные ограничения для назначения препаратов выбора для лечения цистита, а именно фосфомицин (с 12 лет), фуразидина (с 3 лет) и нитрофурантоина (с 6 лет) [13]. При бессимптомной бактериурии и цистите во время беременности применение нитрофурантоина считается небезопасным, особенно в первом триместре беременности, а к эффективным и безопасным опциям для применения на любом сроке беременности относятся фосфомицин (для перорального применения) и цефиксим [8, 28]. При остром неосложненном цистите (ОНЦ) у небеременных женщин в качестве препарата 1-й линии предлагается использовать фосфомицин (3 г внутрь однократно), а также фуразидин и нитрофурантоин [27]. Цефиксим при данной нозологии рекомендован как альтернативный АМП в случае резистентности или аллергии к препаратам 1-й линии или если цистит вызван энтеробактериями, отличными от *E. coli* (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) [27].

При лечении нетяжелого пиелонефрита (при котором возможно проведение антибактериальной терапии пероральными препаратами) у детей и у беременных женщин цефиксим рассматривается как препарат выбора [13, 28], и эффективных и безопасных альтернатив ему на сегодняшний день нет. К сожалению, распространение среди возбудителей внебольничных ИМП в России штаммов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС (от 24% до 34% у различных субпопуляций пациентов с ИМП [6]), приводящие к резистентности к цефиксиму и другим це-

фалоспоринам, обуславливает необходимость обязательного определения чувствительности выделенного возбудителя и назначения этиотропной терапии с учетом полученных результатов. При этом следует понимать, что опции терапии в случае выделения БЛРС-продуцирующих бактерий крайне ограничены и включают только препараты для парентерального применения [13, 28].

Применение во время беременности

Несмотря на то, что в официальной инструкции по применению препарата [11, 12] указано, что «Применение цефиксима при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода», эксперты во всем мире рассматривают его как **безопасный препарат для применения на любом сроке беременности**. В целом, все цефалоспорины рассматриваются как относительно безопасная группа препаратов при использовании во время беременности – в 10-летнем популяционном когортном исследовании, проведенном в Канаде [32], тератогенного влияния у данной группы антимикробных препаратов не выявлено.

Применение у пациентов с аллергическими реакциями на бета-лактамы

Препарат противопоказан у пациентов с гиперчувствительностью к цефиксиму и цефалоспоринам (ЦС), а также при тяжелых реакциях гиперчувствительности немедленного типа на другие бета-лактамы в анамнезе [11, 12]. В то же время цефиксим может применяться с осторожностью при нетяжелых реакциях гиперчувствительности немедленного типа на пенициллины и другие бета-лактамы в анамнезе [11, 12], при этом в ряде Российских клинических рекомендаций [13, 16] эксперты рассматривают его (наряду с другими цефалоспоринами II-III поколений) как препарат выбора для назначения пациентам с нетяжелыми (неанафилактическими) реакциями на пенициллины в анамнезе. В настоящее время доказано, что аллергических реакций на основную структуру бета-лактамного кольца не существует, а причиной перекрестной аллергии являются общие для некоторых пенициллинов и ЦС I поколения боковые цепи [33, 34]. Современные исследования показывают, что перекрестная аллергия на ЦС отмечается только у 2–4% пациентов с положительной кожной пробой на пенициллин [33, 35], при этом наиболее высокая вероятность перекрестной аллергии отмечается с ЦС I поколения, минимальная – с ЦС III-IV, включая цефиксим, поскольку у него отсутствуют общие с пенициллинами боковые цепи [36].

Заключение

Появление на российском фармацевтическом рынке современного перорального цефалоспорина III поколения – цефиксима компании Сандоз (Скертцо, произ-

водится в Австрии) обеспечивает дополнительные возможности для эффективного и качественного лечения инфекций мочевых путей и респираторного тракта у взрослых пациентов, включая беременных, и детей от 6 мес. Цефиксим включен в Российские клинические рекомендации по лечению острого тонзиллита и фарингита и острого среднего отита у детей и взрослых с нетяжелыми аллергическими реакциями на пенициллины в анамнезе, синусита у детей и взрослых пациентов, обострений хронического бронхита и ХОБЛ у взрослых пациентов, инфекций мочевых путей у детей, острого неосложненного цистита у женщин и инфекций мочевых путей при беременности.

Преимуществами цефиксима являются его хорошая активность против наиболее вероятных возбудителей перечисленных инфекций, способность создавать длительно сохраняющиеся терапевтические концентрации

в очагах инфекции при пероральном приеме, возможность применения один раз в сутки и благоприятный профиль безопасности, обеспечивающие высокую комплаентность пациентов.

Цефиксим компании Сандоз (Скертцо) имеет две лекарственные формы – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и порошок для приготовления суспензии, что дает возможность использовать препарат не только у взрослых, но и у детей с 6 месяцев. Суспензия имеет приятный клубничный вкус и не требует особых условий хранения.

Таким образом, цефиксим компании Сандоз (Скертцо) представляет собой ценную терапевтическую опцию для лечения пациентов с нетяжелыми инфекциями ЛОР-органов, респираторного тракта и мочевых путей у детей и взрослых пациентов (в том числе во время беременности) в амбулаторных условиях.

Литература

1. Package leaflet – information for the patient. Skertzo, 400 mg, film-coated tablets. ЛП-№(008229)-(ПГ-RU) dated 12/23/2024. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5d670903-9bc3-4e0a-acf0-472c827b2fe4. Accessed June 2025. Russian. (Листок-вкладыш – информация для пациента. Скертцо, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ЛП-№(008229)-(ПГ-RU) от 23.12.2024 г. Доступно по адресу: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5d670903-9bc3-4e0a-acf0-472c827b2fe4. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
2. Package leaflet – information for the patient. Skertzo, 20 mg/ml, powder for preparation of oral suspension. ЛП-№(008249)-(ПГ-RU) dated 12/24/2024. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=09ba7c8a-a9f1-4dac-8b51-1bb0b8fab399. Accessed June 2025. Russian. (Листок-вкладыш – информация для пациента. Скертцо, 20 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. ЛП-№(008249)-(ПГ-RU) от 24.12.2024 г. Доступно по адресу: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=09ba7c8a-a9f1-4dac-8b51-1bb0b8fab399. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
3. Brogden R.N., Campoli-Richards D.M. Cefixime. A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 1989;38(4):524-550. DOI: 10.2165/00003495-198938040-00004
4. Kozlov R.S., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Mikotina A.V., Azizov I.S., Trushin I.V., Dekhnich A.V. *In vitro* activity of cefpodoxime against Russian clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2023;25(4):372-378. Russian. (Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В. *In vitro* активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(4):372-378.) DOI: 10.36488/смас.2023.4.372-378
5. Methodological Verification Center for Antimicrobial Resistance – Reference Center for Clinical Pharmacology. Analytical report. The state of antibiotic resistance of bacterial pathogens in the Russian Federation. 2024. Available at: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf. Accessed June 2025. Russian. (Методический верификационный центр по вопросам антимикробной резистентности – референс-центр по клинической фармакологии. Аналитический отчет. Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации. 2024 г. Доступно по адресу: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
6. Kozlov R.S., Palagin I.S., Ivanchik N.V., Trushin I.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., et al. National monitoring of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter epidemiological study «DARMIS-2023». *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2024;26(3):328-337. Russian. (Козлов Р.С., Палагин И.С., Иванчик Н.В., Трушин И.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В. и соавт. Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(3):328-337.) DOI: 10.36488/смас.2024.3.328-337

7. Jansen W.T., Verel A., Beitsma M., Verhoef J., Milatovic D. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother. 2006;58(4):873-877. DOI: 10.1093/jac/dkl310
8. Shperling M.I., Shperling N.V., Neimark A.I., Kovaleva Yu.S. Modern approaches to diagnostics and treatment of urinary tract infections during pregnancy. Urology. 2024;(4):116-122. Russian. (Шперлинг М.И., Шперлинг Н.В., Неймарк А.И., Ковалева Ю.С. Современные подходы к диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности. Урология. 2024;(4):116-122.) DOI: 10.18565/urology.2024.4.116-122
9. Castle S.S. Cefixime. In: xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. Eds. Enna S.J., Bylu D.B. Elsevier Inc., 2008.
10. Ajmal M., Zamir A., Rehman A.U., Imran I., Saeed H., Majeed A., et al. Clinical pharmacokinetics of cefixime: a systematic review. Xenobiotica. 2023;53(3):149-162. DOI: 10.1080/00498254.2023.2217265
11. General characteristics of the medicinal product. Skertzo, 400 mg, film-coated tablets. ЛП-№(008229)-(ПГ-РУ) dated 12/23/2024. Russian. (Общая характеристика лекарственного препарата. Скерцо, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ЛП-№(008229)-(ПГ-РУ) от 23.12.2024 г.)
12. General characteristics of the medicinal product. Skertso, 20 mg/ml, powder for preparation of suspension for oral administration. ЛП-№(008249)-(ПГ-РУ) dated 12/24/2024. Russian. (Общая характеристика лекарственного препарата. Скерцо, 20 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. ЛП-№(008249)-(ПГ-РУ) от 24.12.2024 г.)
13. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Urinary tract infection. Age category: children. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/281_3. Accessed June 2025. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Инфекция мочевых путей. Возрастная категория: дети. 2024 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/281_3. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
14. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis). 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/306_3. Accessed June 2025. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). 2024 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/306_3. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
15. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Acute sinusitis. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/313_3. Accessed June 2025. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый синусит. 2024. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/313_3. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
16. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Acute otitis media. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/314_3. Accessed June 2025. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Отит средний острый. 2024 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/314_3. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
17. Bluestone C.D., Stephenson J.S., Martin L.M. Ten-year review of otitis media pathogens. Pediatr Infect Dis J. 1992;11(8 Suppl.):S7-11. DOI: 10.1097/00006454-199208001-00002
18. Fuji N., Salamone F.N., Kaur R., Bajorski P., Gonzalez E., Wang L., et al. Eighteen year longitudinal study of uncomplicated and complex acute otitis media during the pneumococcal conjugate vaccine era, 2006-2023. J Infect Dis. 2025 Mar 20;jiaf154. DOI: 10.1093/infdis/jiaf154
19. Sánchez Arlegui A., Del Arco Rodríguez J., De Velasco Vázquez X., Gallego Rodrigo M., Gangoti I., Mintegi S. Bacterial pathogens and antimicrobial resistance in acute otitis media. An Pediatr (Engl Ed). 2024;100(3):173-179. DOI: 10.1016/j.anpede.2023.12.013
20. Fuji N., Pichichero M., Kaur R. *Haemophilus influenzae* prevalence, proportion of capsulated strains and antibiotic susceptibility during colonization and acute otitis media in children, 2019-2020. Pediatr Infect Dis J. 2021;40(9):792-796. DOI: 10.1097/INF.0000000000003171
21. Kaur R., Fuji N., Pichichero M.E. Dynamic changes in otopathogens colonizing the nasopharynx and causing acute otitis media in children after 13-valent (PCV13) pneumococcal conjugate vaccination during 2015-2019. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022;41(1):37-44. DOI: 10.1007/s10096-021-04324-0
22. Kaur R., Schulz S., Sherman A., Andrejko K., Kobayashi M., Pichichero M. Anticipated effects of higher-valency pneumococcal conjugate vaccines on colonization and acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2024;43(10):1004-1010. DOI: 10.1097/INF.0000000000004413
23. Dagan R., Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. Lancet Infect Dis. 2002;2(10):593-604. DOI: 10.1016/s1473-3099(02)00394-8
24. Dagan R., Leibovitz E. Achieving bacterial eradication using pharmacokinetics pharmacodynamics principles. Int J Infect Dis. 2003;7:S21-S26. DOI: 10.1016/s1201-9712(03)90067-1
25. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Chronic bronchitis», 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3. Accessed June 2025. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Хронический бронхит», 2024 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
26. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)», 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3. Accessed June 2025. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Хроническая об-

- структивная болезнь легких (ХОБЛ)», 2024 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
27. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Cystitis in women. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/14_3. Accessed June 2025. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Цистит у женщин. 2024 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/14_3. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
28. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Urinary tract infection during pregnancy. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/719_1. Accessed June 2025. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Инфекция мочевых путей при беременности. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/719_1. Ссылка активна на июнь 2025 г.)
29. Crider K.S., Cleves M.A., Reefhuis J., Berry R.J., Hobbs C.A., Hu D.J. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(11):978-985. DOI: 10.1001/archpediatrics.2009.188
30. Goldberg O., Moretti M., Levy A., Koren G. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(2):150-156. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30337-6
31. Ailes E.C., Summers A.D., Tran E.L., Gilboa S.M., Arnold K.E., Meaney-Delman D., Reefhuis J. Antibiotics dispensed to privately insured pregnant women with urinary tract infections – United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(1):18-22. DOI: 10.15585/mmwr.mm6701a4
32. Muanda F.T., Sheehy O., Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(11):2557-2571. DOI: 10.1111/bcp.13364
33. Zagursky R.J., Pichichero M.E. Cross-reactivity in β -Lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):72-81.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.027
34. Castells M., Khan D.A., Phillips E.J. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338-2351. DOI: 10.1056/NEJMra1807761
35. Shenoy E.S., Macy E., Rowe T., Blumenthal K.G. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA*. 2019;321(2):188-199. DOI: 10.1001/jama.2018.19283
36. Romano A., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., Bircher A.J., Brockow K., Caubet J.C., et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-1315. DOI: 10.1111/all.14122