

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

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

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

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

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

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

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

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

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

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

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 221 Микробиологическая диагностика внебольничных инфекций мочевых путей: резолюция экспертного совещания
Исаева Г.Ш., Исаева Р.А.
- 225 Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*
Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Тюменков Ю.О., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В.
- 239 Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи при лечении инфицированных ран мягких тканей

Антимикробные препараты

- Захаренкова П.В., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мамчич Д.С., Стрелкова Д.А., Шишкина К.К.
- 247 Практика применения антибиотиков населением различных регионов Российской Федерации: качественный, сравнительный анализ
Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М.
- 260 Фармакокинетика биापенема у пациентов в критических состояниях
Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А.
- 266 Пероральный цефалоспориин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций
Рачина С.А., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Голуб А.В.
- 277 Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей

Антибиотикорезистентность

- Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н.
- 283 Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре

Опыт работы

- Стрелкова Д.А., Купрюшина О.А., Яснева А.С., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Федина Л.В., Иванова О.В., Каледина И.В., Ананичева Н.А.
- 297 Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре
Попов Д.А., Вострикова Т.Ю.
- 304 Быстрая синдромная диагностика бактериемии – результаты первого опыта
Козлова О.П., Хостелиди С.Н., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Машкевич И.Р., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Васильева Н.В., Лобзин Ю.В., Клишко Н.Н.
- 311 Перитонит, обусловленный *Candida* spp. (описание клинических случаев, анализ регистра и обзор литературы)
Орлова Е.А., Петров В.И., Дорфман И.П., Шаталова О.В., Орлов М.А.
- 321 Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в многопрофильном стационаре

Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей

Рачина С.А.¹, Алхлавов А.А.¹, Гасанова Д.Р.¹, Голуб А.В.²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Светлана Александровна Рачина
Эл. почта: rachina_s_a@staff.sechenov.ru

Ключевые слова: цефодизим, цефалоспорины, внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, инфекции нижних дыхательных путей, пневмококки, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании «АлФарма». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «АлФарма».

Цефодизим – впервые ставший доступным в России цефалоспорин III поколения для парентерального применения. В статье раскрыты особенности антимикробной активности препарата и определено его место в современной клинической практике с учетом текущего состояния локальной антимикробной резистентности бактериальных возбудителей респираторных инфекционных заболеваний, а также результатов клинических исследований его эффективности и безопасности.

Review

Cefodizime: pharmacological characteristics and potential for clinical use in lower respiratory tract infections

Rachina S.A.¹, Alkhlovov A.A.¹, Gasanova D.R.¹, Golub A.V.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Svetlana A. Rachina
E-mail: rachina_s_a@staff.sechenov.ru

Key words: cefodizime, cephalosporins, community-acquired pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, lower respiratory tract infections, pneumococci, antimicrobial resistance.

Conflicts of interest: this article is supported by AlPharma. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of AlPharma.

Cefodizime is a third-generation cephalosporin for parenteral use that has become available for the first time in the Russia. This paper reviews the use of this antibiotic in clinical practice based on the current data on antimicrobial resistance in pathogens causing lower respiratory tract infections and the results of completed clinical studies of its efficacy and safety.

Исторические аспекты

Момент появления первого цефалоспориана (ЦС) III поколения – цефотаксима в конце 70-х гг. XX в. был поистине многообещающим и долгожданным событием. Спектр антимикробной активности, включавший широкий круг грамотрицательных и грамположительных возбудителей, вкпе с возможностями

преодолевать актуальные на тот момент времени механизмы резистентности, позволяли рекомендовать его для моно- и комбинированной терапии инфекций дыхательных и мочевых путей, инфекций кожи и мягких тканей, абдоминальных инфекций, гонореи и многих других [1].

Тем не менее, несмотря на успешное решение поставленных задач в плане эффективности и безопасности терапии, параллельно шли процессы дальнейшего научного поиска и путей усовершенствования, в т.ч. и «материнской» молекулы. Результатом этой деятельности можно считать появление цефтриаксона и цефодизима – препаратов, отличающихся от цефотаксима в функциональном плане только увеличенным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), что позволяло реже дозировать их (1–2 р/сут). Последнее, как известно, относится к немаловажному фактору повышения комплаентности пациентов к терапии и снижению стоимости последней за счет непрямых логистических расходов и трудозатрат медицинского персонала [2].

Непосредственное авторство молекулы цефодизима (под внутренним кодом HR-221) принадлежит швейцарской фармацевтической компании Hoechst AG, но большинство *in vitro* исследований активности препарата, клинических исследований эффективности и безопасности проведено японскими фармкомпаниями с начала 80-х гг. прошлого столетия [3, 4]. С тех пор широко описан богатый опыт клинического применения цефодизима в Европе, Азиатско-Тихоокеанском регионе, а также Китае [5–7].

Исторически, одним из основных достоинств ЦС III поколения являлась их высокая активность в отношении грамотрицательных возбудителей, однако в настоящее время это значение в некоторой степени утрачено в связи с известной проблемой распространения штаммов энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), даже при внебольничных инфекциях. Тем не менее, грамположительные и некоторые грамотрицательные возбудители инфекций дыхательных путей по-прежнему сохраняют свою высокую чувствительность к этому классу антимикробных препаратов (АМП), что и определяет место последних в современной клинической практике.

Фармакологическая характеристика

Цефодизим является амино-2-тиазолил метокси-иминоцефалоспорином, структурно чрезвычайно схожим с цефотаксимом и цефтриаксоном. Отличие с цефотаксимом в боковой цепи дигидротиазинового кольца существенно увеличивает $T_{1/2}$ препарата (более 2-х и 5-ти ч. у здоровых добровольцев при внутривенном и внутримышечном введении соответственно), что позволяет дозировать его 1–2 р/сут [7, 8] (Рисунок 1).

После внутривенного/внутримышечного введения (биодоступность 100/~90% соответственно) препарат демонстрирует линейную дозозависимую фармакокинетику. При однократном болюсном внутривенном введении 1–2 г препарата максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигает 215–394 мг/л, а после часовой внутривенной инфузии аналогичных доз – 124–217 мг/л. При этом C_{max} после внутримышечного введения 1 г цефодизима составляет от 60 до 75 мг/л через 1–1,5 ч. у здоровых добровольцев [7]. Связывание пре-

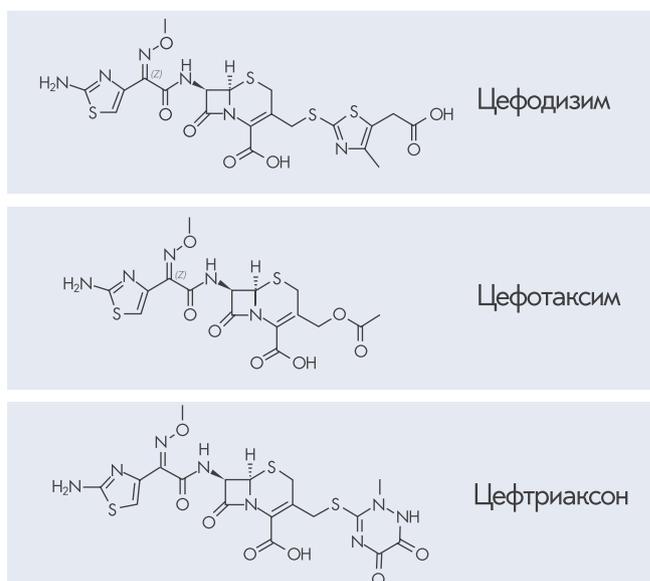


Рисунок 1. Структурные формулы цефалоспоринов III поколения [7]

парата с белками плазмы составляет 73–89%, при этом объем распределения составляет 6,2–8,5 л, что свидетельствует о хорошей пенетрации в ткани и жидкости организма (легкие, почки, простату, фаллопиевы трубы, мягкие ткани, мокроту, плевральную и асцитическую жидкости, мочу), где его концентрации значительно превышают минимальные подавляющие концентрации (МПК) для чувствительных микроорганизмов [8].

Выводится цефодизим преимущественно почками (80%) в неизменном виде, что следует учитывать у пациентов с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина < 30 мл/мин необходима коррекция дозы до 50% от обычной при сохранении частоты введения). Оставшаяся часть препарата (20%) выводится с желчью, также в неизменном виде [8–10]. В современных исследованиях установлено, что фармакокинетика цефодизима после однократного введения пожилым пациентам в критическом состоянии соответствует показателям у здоровых волонтеров [11].

Антимикробная активность и неантибактериальные свойства

Бактерицидная антимикробная активность всех ЦС обусловлена их высокой аффинностью к пенициллин-связывающим белкам микроорганизмов, что ведет к нарушению синтеза микробной стенки в результате чего протопласт впоследствии разрушается благодаря разнице осмотического давления [7].

Сходство химической структуры цефодизима с цефотаксимом изначально предполагало эквивалентную активность препаратов в отношении возбудителей инфекционных заболеваний и схожие показатели в фармакодинамических моделях, что было не раз продемонстрировано в прошлом [12, 13]. Исторически,

Таблица 1. Сравнительная *in vitro* активность цефодизима и цефотаксима в отношении избранных возбудителей (состояние на 1984 г.) [3]

Микроорганизм	АМП	МПК (мкг/мл)		
		50%	90%	Интервал
<i>Streptococcus</i> spp.	Цефодизим	0,03	0,11	0,004–0,25
	Цефотаксим	0,002	0,04	≤ 0,002–0,125
<i>H. influenzae</i>	Цефодизим	≤ 0,002	< 0,004	≤ 0,002–0,004
	Цефотаксим	≤ 0,002	< 0,008	≤ 0,002–0,008

применительно к интересующим нас инфекциям нижних дыхательных путей, всегда отмечалась сравнимо высокая чувствительность *Streptococcus* spp. (групп А, В и С) и *Haemophilus influenzae* к цефодизиму и ставшими в настоящем «классическими» ЦС III поколения – цефотаксиму и цефтриаксону (Таблица 1) [3, 14–18].

Данный факт, по аналогии с парой цефотаксим/цефтриаксон, в полной мере позволяет нам экстраполировать полученные в настоящем актуальные данные об активности цефотаксима в отношении выделяемых штаммов возбудителей и на цефодизим.

Так, сегодня в России любому медицинскому специалисту, занимающемуся лечением пациентов с инфекционной патологией, доступен уникальный инструмент оперативного получения актуальной информации о локальной, региональной или национальной картине устойчивости большинства микроорганизмов с помощью открытой онлайн платформы анализа данных резистентности к антибиотикам – карты антимикробной резистентности (AMRmap, <http://map.antibiotic.ru>), обладающей богатейшим функционалом [19].

При обращении к данному ресурсу в мае текущего года с запросом о спектре и чувствительности возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей по всей России с 2001 по 2021 г. и при условии формирования запроса по взрослым пациентам (с 18 лет и старше), терапевтическому профилю в амбулаторном звене и отделениях стационаров, локализации инфекции в дыхательной системе с широкой гаммой исследуемого клинического материала (мокрота, эндотрахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, плевральная жидкость, кровь), мы получили данные по 2 257 штаммам микроорганизмов. Наиболее частыми группами возбудителей являлись пневмококки – 38,2% (863/2257), гемофилы – 24,1% (543/2257) и энтеробактерии – 18,2% (410/2257). Среди отдельных микроорганизмов «лидерами» являлись *Streptococcus pneumoniae* – 38,2% (863/2257), *H. influenzae* – 24,0% (542/2257) и *Klebsiella pneumoniae* – 9,3% (211/2257). При этом чувствительность к цефотаксиму протестированного 221 штамма пневмококков и 396 штаммов гемофил, как основных возбудителей, составила значительные 95,9 и 99,2% соответственно. Чувствительность респираторных изолятов *K. pneumoniae* (211 штаммов) к цефотаксиму оказалась ожидаемо более низкой и составила лишь 55,4%.

Интересным моментом в досье цефодизима является достаточно глубокое изучение его неантибактериальных свойств. В ряде экспериментальных исследований, результаты которых опубликованы в авторитетных международных профильных изданиях, было показано, что препарат обладает определенным регулирующим влиянием на воспалительный ответ и стимулирует различные звенья иммунитета, подразумевая некоторый модулирующий эффект в условиях недостаточного или избыточного иммунного ответа при инфекционных заболеваниях.

В частности, *in vivo* была продемонстрирована способность стимулировать подавленный фагоцитоз у пациентов с уреимией; улучшать функцию клеточного иммунитета путем устранения дисбаланса CD4/CD8 и Th1/Th2 в периферической крови у пациентов пожилого возраста с бактериальной пневмонией; влиять на выработку цитокинов нейтрофилами [20–23].

Тем не менее, считаем нужным подчеркнуть, что при назначении АМП пациентам с инфекциями следует принимать во внимание в первую очередь его известную антимикробную активность и сведения о локальной резистентности возбудителей.

Результаты клинических исследований эффективности и безопасности

В большинстве зарубежных сравнительных исследованиях эффективности ЦС III поколения при инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП) была показана равная и высокая клиническая эффективность цефодизима, цефотаксима и цефтриаксона, составляющая от 78 до 99% с частотой микробной эрадикации от 71 до 98% [24–28].

Наиболее репрезентативные сводные данные, касающиеся сравнительной эффективности цефодизима или цефотаксима/цефуросима у 301 и 299 пациентов с ИНДП свидетельствуют об удовлетворительном клиническом исходе и частоте бактериологической эрадикации до 95 и 100% случаев соответственно [24]. А в отдельном, имеющем наибольшую ценность, проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании у 180 пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) клиническое излечение в группах пациентов, принимавших цефодизим и цефотаксим в режиме 1 г два раза в день в течение 7 дней, составило впечатляющие 99 и 96% соответственно. При этом препараты сравнения назначались внутримышечно [25].

Некоторые исследователи особенно подчеркивают отсутствие достоверной разницы в клинической и микробиологической эффективности различных режимов назначения цефодизима (однократно или 2 р/сут) при сохранении одинаковой суточной дозы (2 г) [29].

В сводных данных из клинических исследований отмечена высокая безопасность цефодизима (нежелательные лекарственные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции отмечены с

частотой от ~3% у молодых до ~8% у пожилых пациентов), свойственная всем ЦС [7].

Клинические рекомендации для России

Бактериальные ИНДП в целом и пневмонии в частности по-прежнему являются актуальной проблемой современного здравоохранения. При этом ЦС III поколения могут быть с успехом рекомендованы как в качестве моно-, так и комбинированной терапии таких пациентов. Согласно актуальной версии официальных клинических рекомендаций, безотлагательные показания к назначению эмпирической монотерапии парентеральными ЦС III поколения возникают у госпитализированных в терапевтическое отделение пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП), имеющих факторы риска (пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней), и/или сопутствующие заболевания (ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), и/или принимавших в последние 3 месяца другие АМП. Путь введения АМП может быть, как внутривенный, так и внутримышечный.

Для всех госпитализированных пациентов с тяжелой ВП без факторов риска наличия синегнойной палочки, БЛРС-продуцентов или метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA) в качестве возбудителей, для эмпирической терапии рекомендуется обязательно комбинировать парентеральные ЦС III поколения с современными макролидами или респираторными фторхинолонами [30]. Общими и «универсальными» факторами риска присутствия относительно редких этиологически значимых резистентных возбудителей являются факты предшествовавшей госпитализации и/или антибактериальной терапии, старческий возраст, пребывание в домах ухода, подтвержденная инфекция или колонизация возбудителем в анамнезе. К частным и относительно достоверным факторам риска для синегнойной палочки относят длительную терапию системными глюкокортикостероидами > 10 мг/сут в расчете на преднизолон, муковисцидоз и бронхоэктазы, для MRSA – недавно перенесенные оперативные вмешательства, постоянный внутривенный катетер и диализ, а для БЛРС-продуцентов – сахарный диабет.

Литература

1. Linzenmeier G., Rosenthal E. *In vitro* testing of newer cephalosporins. *Infection*. German. 1979;7(Suppl. 2):S225–7. DOI: 10.1007/BF01641128
2. Zajcev A.A., Vlasova A.V. Compliance with antibacterial therapy of respiratory tract infections. *Farmateka*. 2016;20:43–48. Russian. (Зайцев А.А., Власова А.В. Комплаентность антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей. *Фарматека*. 2016;20:43–48.)
3. Limbert M., Kleisel N., Seeger K., Seibert G., Winkler I., Schrinner E. Cefodizime, an aminothiazolylcephalosporin.

С учетом вышеприведенных данных о чувствительности бактериальных возбудителей ИНДП в России, эмпирическое назначение парентеральных ЦС III поколения также закреплено в официальных клинических рекомендациях от Российского респираторного общества и пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ легкого и средне-тяжелого течения (с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $> 50\%$) в отсутствии общих факторов риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, обострения 2 и более раз в год) и факторов риска присутствия синегнойной инфекции (курсы антибиотиков > 4 за год; ОФВ₁ $< 30\%$; выделение *Pseudomonas aeruginosa* в предыдущие обострения или колонизация *P. aeruginosa*; частые курсы системных глюкокортикостероидов в дозе > 10 мг преднизолона в последние 2 недели; бронхоэктазы) [31].

Заключение

Залогом успеха терапии пациентов с инфекционными заболеваниями является своевременность назначения АМП или их комбинации, обладающих соответствующим спектром активности. При этом следует учитывать вероятность присутствия резистентных возбудителей и, в случае наличия таких рисков, проводить эмпирическую терапию препаратом, способным ее преодолеть. В этой связи, несмотря на солидный «возраст» цефодизима, доводом к началу его использованию является основной принцип рационального выбора АМП исходя из известной активности и национальной картины антибиотикорезистентности возбудителей ИНДП (ВП и ХОБЛ) [32].

Успешная история препарата на определенных зарубежных рынках, богатый и длительный клинический опыт его эффективного и безопасного использования в европейских и азиатских странах служат хорошей предпосылкой для начала применения цефодизима по показаниям у пациентов и в России. При этом дополнительными, но немаловажными факторами справедливого интереса к цефодизиму могут являться успешное решение вопроса импортозамещения (в разделе парентеральных ЦС) и аспекты обеспечения высоких требований, предъявляемых в настоящем к качеству АМП. Последнее, безусловно, может быть гарантировано только производителями оригинальных препаратов или высококачественных (как правило, брендированных) генериков при сохранении их относительно невысокой стоимости [33].

- J Antibiot. 1984;37(8):892–900. DOI: 10.7164/antibiotics.37.892
4. Matsumoto K. Cefodizime: The Japanese clinical experience. *Infection*. 1992;20(Suppl. 1):S31–5. DOI: 10.1007/BF01709948
 5. Bassi O., Zuccarelli S., Amalfitano M. Clinical and economic outcomes of empiric parenteral antibiotic therapy for pneumonia: a retrospective study of 1,032 hospitalized patients. *J Chemother*. 1998;10(5):369–374. DOI: 10.1179/joc.1998.10.5.369
 6. Ren X., Liu D., Ding N., Huang K., Xiong Y., Du G., et al. Safety evaluation of cephalosporins based on utilization and adverse drug events: analysis of two databases in China. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(5):689–697. DOI: 10.1517/14740338.2012.699037
 7. Barradel L.B., Brogden R.N. Cefodizime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1992;44(5):800–834. DOI: 10.2165/00003495-199244050-00008
 8. Barré J. Pharmacokinetics of cefodizime: a review of the data on file. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26(Suppl. C):95–101. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_c.95
 9. Brockmeier D., Dagrosa E. Pharmacokinetic profile of cefodizime. *Infection*. 1992;20(Suppl. 1):S14–7. DOI: 10.1007/BF01709944
 10. Loffreda A., Lampa E., Lucarelli C., Amorena M., Contaldi C., Calderaro V., et al. Pharmacokinetics of cefodizime in patients with various degrees of renal failure. *Chemotherapy*. 1999;45(1):1–7. DOI: 10.1159/000007158
 11. Meyer B., Traunmueller F., Bojic A., Locker G., Schmid R., Winkler S., et al. Single-dose pharmacokinetics of cefodizime in critically ill elderly patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(4):335–338. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.11.018
 12. Drago L., Mombelli B., Fassina M.C., De Vecchi E., Gismondo M.R. Evaluation of antibacterial activity of cefodizime, ceftriaxone and cefonicid in *Klebsiella pneumoniae*-infected guinea pigs. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5:371–373. DOI: 10.1111/j.1469-0691.1999.tb00156.x
 13. Blandino G., Milazzo I., Musumeci R., Nicolosi V.M., Speciale A., Nicoletti G. Comparative activity of cefodizime and ceftriaxone against respiratory pathogens in an *in vitro* pharmacodynamic model simulating concentration-time curves. *J Chemother*. 2000;12(6):503–508. DOI: 10.1179/joc.2000.12.6.503
 14. Suzuki Y., Ishihara R., Ishii Y., Nakazawa A., Deguchi K., Matsumoto Y., et al. Antimicrobial activity of cefodizime against clinical isolates. *Jpn J Antibiot*. Japanese. 1996;49(10):947–965. PMID: 8986558.
 15. Jones R.N., Barry A.L., Thornsberry C., Wilson H.W. *In vitro* antimicrobial activity evaluation of cefodizime (HR221), a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981;20(6):760–768. DOI: 10.1128/AAC.20.6.760
 16. Ahonkhai V.I., Cherubin C.E., Shulman M.A. *In vitro* activity of cefodizime (HR-221). *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22(4):715–718. DOI: 10.1128/AAC.22.4.715
 17. Paniara O., Platsouka E., Dimopoulou H., Constantoulaki S. *In vitro* evaluation of cefodizime, cefuroxime, ceftriaxone against respiratory pathogens. *J Chemother*. 1994;6(1):35–38. DOI: 10.1080/1120009x.1994.11741126
 18. Nicoletti G., Blandino G., Cocuzza G., Dainelli B., Maida A., Debbia E., et al. Comparative *in vitro* activity of cefodizime and other antibiotics against pathogens recently isolated in Italy. *Chemotherapy*. 1996;42(2):100–106. DOI: 10.1159/000239428
 19. Kuzmenkov A.Ju., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2017;19(2):84–90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84–90.)
 20. Vanholder R., Van Landschoot N., Dagrosa E., Ringoir S. Cefodizime: a new cephalosporin with apparent immunostimulating properties in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1988;3(2):221–224. PMID: 3140091.
 21. Bergeron Y., Ouellet N., Deslauriers A-M., Simard M., Olivier M., Bergeron M.G. Reduction by cefodizime of the pulmonary inflammatory response induced by heat-killed *Streptococcus pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(10):2527–2533. DOI: 10.1128/AAC.42.10.2527
 22. Song H., Li G., Ye J., Wan F., Qian Y. Immunomodulating effects of cefodizime on *Klebsiella pneumoniae*-stimulated neutrophils. *Immunobiology*. 2004;209(3):277–282. DOI: 10.1016/j.imbio.2004.05.003
 23. Wang B., Bian R., Wei C., Sun S., Gao P. Cefodizime increases peripheral blood CD4/CD8 and Th1/Th2 ratios in senile patients with bacterial pneumonia. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2015;31(4):528–531. PMID: 25854575.
 24. Grassi G.G. Cefodizime in clinical use: a review of the clinical trial reports. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26(Suppl. C):117–125. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_c.117
 25. Maessen F.P.V., Davies B.I., van den Bergh J.J.A.M., Gubbeldmans H.L.L., Meek J.C.E., Geraedts W.H. Cefodizime and cefotaxime in acute exacerbations of chronic bronchitis: a randomized double-blind prospective study in 180 patients. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25(3):413–422. DOI: 10.1093/jac/25.3.413
 26. Takebe K., Imamura K., Masuda M., Murakami S., Tomiyama M., Tamura T., et al. A comparative study between cefodizime (CDZM) and cefotaxime (CTX) in respiratory tract infections. *Kansenshogaku Zasshi*. 1989;63(4):318–351. DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.63.318
 27. Zanussi C., Cocuzza G. Open, controlled, randomized study on the efficacy and safety of cefodizime single daily dose versus two daily doses and versus ceftriaxone single daily dose in patients with acute purulent bronchitis and acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. *J Chemother*. 1995;7(6):535–542. DOI: 10.1179/joc.1995.7.6.535

28. De Palma M., Rocchi D., Canepa G., Peri A., Cantone V. Single daily dose of cefodizime in patients with community-acquired pneumonia: an open-label, controlled, randomized study. The Italian Multicentre Community-Acquired Pneumonia Group. *Clin Ther.* 1995;17(3):413–424. DOI: 10.1016/0149–2918(95)80106–5
29. Palombini B.C., André-Alves M.R., Dagrosa E.E. Cefodizime given in single or divided doses for the treatment of lower respiratory tract infection. *Arzneimittelforschung.* 1997;47(3):299–302. PMID: 9105549.
30. Community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations. Russian Respiratory Society. Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1. Accessed September 2023. Russian. (Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2021. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1. Ссылка активна на сентябрь 2023 г.)
31. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations. Russian Respiratory Society. 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/NOBL_2021.pdf?ysclid=lkh23nanw8685838253. Accessed September 2023. Russian. (Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Клинические рекомендации. Российское респираторное сообщество. 2021. Доступно по адресу: https://spulmo.ru/upload/kr/NOBL_2021.pdf?ysclid=lkh23nanw8685838253. Ссылка активна на сентябрь 2023 г.)
32. Kozlov R.S., Golub A.V. Antimicrobial stewardship as a renaissance of the ‘Golden Age’ of antibiotics. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2011;13(4):322–332. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011;13(4):322–332.)
33. Golub A.V. Specifics of Russian pharmaceutical market in the XXI century: original drugs or generics? *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2009;11(4):335–340. Russian. (Голуб А.В. Особенности фармацевтического рынка генериков в XXI веке: единство непохожих и что мы выбираем? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009;11(4):335–340.)