

Пероральный цефалоспориин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций

Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А.

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

Контактный адрес:

Ольга Ульяновна Стецюк
Эл. почта: olga.stetsiuk@antibiotic.ru

Ключевые слова: цефподоксим, цефподоксима проксетил, цефалоспорины III поколения, респираторные инфекции, тонзиллофарингит, синусит, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, внебольничная пневмония.

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

Пероральный цефалоспориин III поколения цефподоксима проксетил доступен в арсенале зарубежных врачей уже более 30 лет, однако, в отличие от других пероральных цефалоспоринов (например, цефиксима), ему не уделялось должного внимания в российской клинической практике в связи с его малой доступностью на отечественном фармацевтическом рынке. В то же время высокая активность цефподоксима в отношении респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. pyogenes*), фармакологические характеристики, результаты клинических исследований безопасности и эффективности, а также появление препарата на фармацевтическом рынке России (на момент выхода публикации в России доступен один препарат – Доксеф), позволяют обсуждать включение данного препарата в современные российские клинические рекомендации по лечению внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов, в первую очередь, у амбулаторных пациентов, а также по ступенчатой терапии указанных инфекций в стационаре. Кроме того, немаловажной является эквивалентная клиническая и микробиологическая эффективность и, соответственно, возможность перевода пациента с парентеральной терапии, в частности, цефтриаксоном, на пероральный прием цефподоксима.

Review

Oral third-generation cephalosporin cefpodoxime in the therapy of respiratory infections

Stetsiuk O.U., Andreeva I.V., Shevchik I.A.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Olga U. Stetsiuk
E-mail: olga.stetsiuk@antibiotic.ru

Key words: cefpodoxime, cefpodoxime proxetil, 3rd generation cephalosporins, respiratory infections, tonsillopharyngitis, sinusitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, community-acquired pneumonia.

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

Oral 3rd generation cephalosporin cefpodoxime proxetil has been available in the antibiotic armamentarium for more than 30 years, however, unlike other oral cephalosporins (e.g. cefixime), it has not been given due recognition in clinical practice in Russia due to its low availability on the domestic pharmaceutical market. At the same time, the high activity of cefpodoxime against respiratory pathogens (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *S. pyogenes*), pharmacological characteristics, results of clinical trials of its safety and efficacy, allow us to discuss the inclusion of this antimicrobial into Russian clinical guidelines for the treatment of community-acquired respiratory infections, primarily in outpatients, as well as for step-down therapy of these infections in the hospital. In addition, cefpodoxime is a reliable option to replace parenteral therapy, in particular with ceftriaxone, which is unreasonably often prescribed in outpatient practice in Russia, without the threat of loss of the treatment efficacy.

Введение

Открытие пенициллина А. Флемингом в 1928 г. и внедрение его в клиническую практику в 40-х гг. XX в. ознаменовало начало новой эры в терапии инфекционных заболеваний. Несмотря на то что в настоящее время известны более 20 различных классов антибактериальных препаратов (АБП), полусинтетические пенициллины по-прежнему рассматриваются как препараты

первой линии в лечении внебольничных бактериальных инфекций респираторного тракта.

Антибиотики цефалоспоринового ряда также относятся к классу бета-лактамов антибиотиков и имеют общие с пенициллинами элементы химической структуры (бета-лактамовое кольцо) и механизм действия, однако за счет вариаций боковых цепей было получено

множество молекул цефалоспоринов с широким и разнообразным спектром активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий и различной степенью устойчивости к воздействию механизмов резистентности бактерий (в первую очередь, к действию различных типов бета-лактамаз).

Несмотря на то, что цефалоспорином в настоящее время отводится роль альтернативных препаратов при лечении респираторных инфекций, их высокая эффективность и безопасность обеспечивают им популярность среди врачей и безусловное лидерство среди назначений АБП в стационарах России [1].

В амбулаторной практике цефалоспорины назначаются гораздо реже, так как препаратов для перорального применения в этой группе антибиотиков относительно немного. Поэтому появление на российском рынке цефподоксима – перорального цефалоспорина III поколения, высокоактивного против возбудителей инфекций дыхательных путей, представляет клиницистам дополнительные возможности в терапии респираторных инфекций.

Клинико-фармакологическая характеристика

Цефподоксим – полусинтетический цефалоспорин III поколения – был синтезирован еще в 1984 г. и достаточно широко применяется в различных странах мира для лечения респираторных и ряда других инфекций [2]. Цефподоксим входит в топ-5 препаратов, на долю которых приходится 90% всех цефалоспоринов, потребляемых населением в 28 странах Европейского Союза/ Европейской экономической зоны (ЕС/ЕЭЗ) по данным 2017 г., что также указывает на перспективы его применения в России [3]. Как и все бета-лактамы антибиотики, цефподоксим обладает бактерицидным действием за счет нарушения синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий, что приводит к нарушению роста и последующей гибели микробной клетки.

Спектр активности

Спектр активности цефподоксима включает бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, а также других грамотрицательных (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*), грамположительных бактерий (стафилококки, кроме метициллинорезистентных, зеленящие стрептококки) и некоторых анаэробов (*Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Fusobacterium* spp.) [4]. Цефподоксим не активен против «атипичных» респираторных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp.), энтерококков, метициллинорезистентных стафилококков, полирезистентных штаммов энтеробактерий, синегнойной палочки и ацинетобактеров.

Фармакокинетика

В клинической практике цефподоксим используется в виде пролекарства цефподоксима проксетила, который

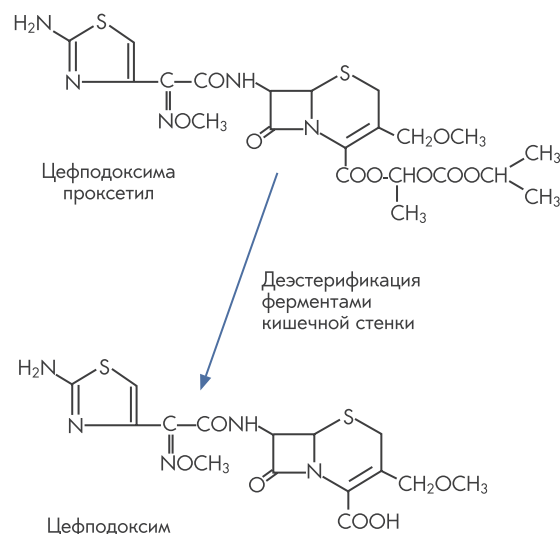


Рисунок 1. Химическое строение цефподоксима проксетила и его активного метаболита *in vivo* цефподоксима

всасывается и деэстерифицируется в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта до активного метаболита цефподоксима (Рисунок 1), что обеспечивает абсолютную биодоступность около 50% при пероральном приеме. При приеме препарата совместно с пищей повышается степень адсорбции в желудочно-кишечном тракте: средние значения C_{max} и ПФК (площадь под фармакокинетической кривой) были выше (на 15–24% и на 21–33% соответственно, $p < 0,05$) при приеме с пищей в сравнении с приемом натощак [5].

Фармакокинетические параметры цефподоксима были изучены не только у взрослых здоровых добровольцев, но также и у детей разных возрастных групп и у пациентов с различной степенью нарушений функции почек [5]. Основные фармакокинетические показате-

Таблица 1. Основные фармакокинетические параметры цефподоксима при однократном и многократном приеме у взрослых здоровых добровольцев [5]

Доза	ПФК, мг/л × ч	C_{max} , мг/л	t_{max} , ч	$t_{1/2}$, ч
Однократный прием				
100 мг	7,38	1,45	2,00	2,09
200 мг	13,1	2,34	2,25	2,45
400 мг	22,7	3,72	2,56	2,84
Многократный прием*				
100 мг каждые 12 ч.	6,57/6,56	1,23/1,19	2,25/1,88	2,28/2,28
200 мг каждые 12 ч.	12,8/11,8	2,34/2,23	2,38/2,00	2,29/2,32
400 мг каждые 12 ч.	22,5/20,5	3,76/3,62	3,07/2,43	2,24/2,27

* Представлены данные по значениям после приема первой дозы и по достижении равновесного состояния.

тели при однократном и многократном приеме препарата взрослыми здоровыми добровольцами приведены в Таблице 1 [5].

Как видно из представленных в Таблице 1 данных, максимальная концентрация препарата в сыворотке крови (C_{\max}), время ее достижения (t_{\max}) и площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) повышаются при увеличении дозы препарата. Период полувыведения составляет 2–3 ч., что позволяет назначать препарат 2 р/сут. Цефподоксим практически не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде почками (около 80%). У пациентов с нарушением функции почек экскреция снижается: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 50–80 мл/мин/1,73 м² $t_{1/2}$ составляет в среднем 3,5 ч.; при СКФ 30–40 мл/мин/1,73 м² увеличивается до 5,9 ч., а при СКФ 5–29 мл/мин/1,73 м² – до 9,8 ч. соответственно [6].

Объем распределения препарата после приема однократной дозы цефподоксима 100 или 200 мг здоровыми добровольцами составляет 0,7–1,15 л/кг, степень связывания препарата с белками плазмы крови – 18–23% [5]. Препарат хорошо распределяется в организме и создает терапевтические концентрации в тканях верхних и нижних дыхательных путей (миндалинах, слизистой оболочке придаточных пазух носа, бронхов, легочной паренхиме и плевральной жидкости) [7]. После однократного перорального приема дозы в 100 мг уровень цефподоксима, достигаемый в ткани миндалин, превышал МПК₉₀ для наиболее распространенного возбудителя тонзиллита и/или фарингита *S. pyogenes* в течение не менее 7 ч. [8]. В слизистой оболочке бронхов концентрация цефподоксима после однократного приема 100 мг также превышала МПК₉₀ для большинства респираторных патогенов на протяжении до 7 ч. [9], а в легочной паренхиме и плевральной жидкости концентрация антибиотика сохранялась \geq МПК₉₀ для наиболее частых «типичных» возбудителей внебольничной пневмонии – *S. pneumoniae* и *H. influenzae* – на протяжении 12 ч. [10].

Коррекция дозы

У пациентов любого возраста с нормальной функцией почек или с клиренсом креатинина более 40 мл/мин/1,73 м², с нарушениями функции печени коррекции дозы цефподоксима не требуется. При выраженной почечной недостаточности требуется увеличение интервала дозирования: при СКФ 10–39 мл/мин/1,73 м² пациентам назначается стандартная разовая доза препарата каждые 24 ч., а при СКФ < 10 мл/мин/1,73 м² – каждые

48 ч. У пациентов, получающих гемодиализ, рекомендуется назначение разовой дозы цефподоксима после каждого сеанса гемодиализа [6].

Лекарственные взаимодействия

Из клинически значимых лекарственных взаимодействий цефподоксима следует отметить влияние средств, повышающих рН желудочного сока, на биодоступность препарата. Так, антациды, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов снижают всасывание цефподоксима. Поэтому рекомендуется соблюдать 2-часовой интервал между приемом подобных лекарств и цефподоксима.

Активность цефподоксима против основных респираторных патогенов

Активность цефподоксима *in vitro* в отношении бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей (ИДП) изучалась с момента его внедрения в клиническую практику. В исследованиях, проведенных в 90-х гг. прошлого века, была продемонстрирована высокая активность цефподоксима в отношении основных респираторных возбудителей, превосходящая таковую цефалоспоринов I (цефалексин) и II (цефуроксим) поколения. По активности против пневмококков цефподоксим не уступал амоксициллину/клавуланату и превосходил другие изученные пероральные цефалоспорины (Таблица 2) [7].

В связи с появлением и распространением в различных странах мира штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину, в отношении которых также менее активны пероральные цефалоспорины, были проведены дополнительные исследования активности цефподоксима *in vitro* с включением в них изолятов пневмококков с различной степенью чувствительности к пенициллину. Так, в крупномасштабном многоцентровом исследовании в США оценивалась активность *in vitro* различных АБП против штаммов *S. pneumoniae*, чувствительных к пенициллину (n = 2849), со сниженной чувствительностью к нему (n = 1059) и пенициллинорезистентных изолятов (n = 582) [11]. В отношении пенициллиночувствительных штаммов цефподоксим проявлял такую же активность, как амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и цефуроксим и превосходил по активности цефиксим (Таблица 3). В отношении изолятов пневмококков со сниженной чувствительностью и резистентных к пенициллину цефподоксим несколько уступал по активности амоксициллину и амоксициллину/клавуланату, но значительно превосходил цефиксим [11].

Таблица 2. Сравнительная активность *in vitro* цефподоксима и других пероральных бета-лактамов антибиотиков против бактериальных возбудителей ИДП [7]

Микроорганизм	Среднее значение МПК ₉₀ антибиотика в отношении вида микроорганизма, мг/л					
	Цефподоксим	Цефиксим	Цефуроксим	Цефалексин	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат
<i>S. pyogenes</i>	≤ 0,02	0,13	≤ 0,03	0,61	≤ 0,02	≤ 0,03
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,05	≤ 0,51	0,18	5,8	0,01	0,05
<i>H. influenzae</i>	≤ 0,24	≤ 0,13	3,8	86,2	> 56	1,5

Таблица 3. Сравнительная активность *in vitro* цефподоксима и других пероральных бета-лактамов против *S. pneumoniae* с различной чувствительностью к пенициллину [11]

<i>S. pneumoniae</i>	Среднее значение МПК ₉₀ антибиотика в отношении вида микроорганизма, мг/л				
	Цефподоксим	Цефиксим	Цефуросим	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат
Пенициллин-Ч	≤ 0,125	1,0	≤ 0,125	≤ 0,125	≤ 0,125
Пенициллин-УР	2,0	16,0	4,0	2,0	2,0
Пенициллин-Р	8,0	32,0	8,0	4,0	4,0

Ч – чувствительные; УР – умеренно-резистентные; Р – резистентные (критерии CLSI).

Аналогичные данные были получены в исследовании Schito G. и соавт. [12] в трех странах Европы (Италия, Испания, Австрия). По результатам данного исследования было показано, что цефподоксим более активен, чем цефаклор, цефиксим и цефтибутен, против штаммов *S. pneumoniae*, особенно изолятов со сниженной чувствительностью к пенициллину. Кроме того, цефподоксим оказался более активным, чем цефаклор и цефуросим в отношении штаммов гемофильной палочки [12].

Отдельно следует отметить исследование по прогнозированию чувствительности бактерий к цефподоксиму с использованием результата определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) цефтриаксона [13]. В данном исследовании проводилась оценка согласия в интерпретации результатов определения чувствительности к цефподоксиму и цефтриаксону для 3700 штаммов энтеробактерий, метициллиночувствительных стафилококков, *Streptococcus* spp., *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *N. gonorrhoeae*. Оказалось, что МПК цефтриаксона позволяет достаточно точно прогнозировать чувствительность (или резистентность) микроорганизмов (за исключением *Enterobacter* spp. и *Morganella morganii*), к цефподоксиму с приемлемой частотой серьезных ошибок в интерпретации результатов (1,5%) и абсолютным согласием в категоризации чувствительности > 92% [13].

Для того, чтобы оценить потенциальную эффективность применения цефподоксима в России при лечении респираторных инфекций, в 2023 г. на базе НИИ ан-

тимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета было проведено микробиологическое исследование его активности *in vitro* в отношении штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в различных регионах России [14]. Всего в исследование было включено 558 изолятов, в том числе, 184 штамма гемофильной палочки, 186 пневмококков и 188 пиогенных стрептококков.

По результатам проведенного исследования цефподоксим, в целом, продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций – *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*. К цефподоксиму были чувствительны все протестированные изоляты гемофильной палочки, и в отношении данного возбудителя цефподоксим превосходил по *in vitro* активности все другие пероральные АБП (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефтибутен, тетрациклин, ко-тримоксазол, макролиды), кроме респираторных фторхинолонов – левофлоксацина и моксифлоксацина [14].

Среди исследованных изолятов *S. pneumoniae* 81,7% были чувствительны к цефподоксиму. Все штаммы, устойчивые к пенициллину, амоксициллину и цефтриаксону были также устойчивы и к цефподоксиму. По активности в отношении пневмококков цефподоксим уступал респираторным фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину), линезолиду, цефтаролину, хлорамфениколу. При сравнении же с другими перораль-

Таблица 4. Сравнительная активность *in vitro* цефподоксима и других бета-лактамов против основных бактериальных возбудителей ИДП [14]

Антибиотики	<i>H. influenzae</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. pyogenes</i>	
	Ч, %	МПК _{50/90} , мг/л	Ч, %	МПК _{50/90} , мг/л	Ч, %	МПК _{50/90} , мг/л
Цефподоксим	100	0,016/0,03	81,7	0,06/4	–*	0,03/0,03
Бензилпенициллин			69,9	0,03/2	100	0,016/0,016
Ампициллин/Амоксициллин	91,3	0,125/0,5	83,9	0,03/1	–*	0,016/0,016
Амоксициллин/клавуланат (перорально)	98,9	0,25/0,5				
Цефиксим	97,8	0,016/0,03	–*	0,125/8	–*	0,06/0,125
Цефтибутен	96,7	0,016/0,125	–*	2/256	–*	0,5/0,5
Цефотаксим/Цефтриаксон	97,8	0,008/0,016	82,9	0,016/1	–*	0,03/0,03

* Современные критерии интерпретации отсутствуют.

ными цефалоспоридами III поколения – цефиксимом и цефтибутеном – активность цефподоксима *in vitro* была значительно выше исходя из значений МПК_{50/90} (цефиксим – 0,125/8 мг/л, цефтибутен – 2/256 мг/л, цефподоксим – 0,06/4 мг/л) и диапазона значений МПК (цефиксим – 0,06–256 мг/л, цефтибутен – 0,06–256 мг/л, цефподоксим – 0,03–32 мг/л) [14].

Среди исследованных изолятов *S. pyogenes* не было выявлено штаммов, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам. При этом, исходя из значений МПК_{50/90} и диапазона значений МПК *in vitro*, активность цефподоксима была выше таковой других пероральных цефалоспоринов III поколения (цефиксима и цефтибутена).

Примечательно, что в отношении протестированных респираторных патогенов пероральный цефалоспорин III поколения цефподоксим практически не уступал по активности *in vitro* «классическим» парентеральным представителям данной группы – цефотаксиму и цефтриаксону, что делает его оптимальным вариантом при проведении ступенчатой терапии цефалоспоридами III поколения в стационаре, а также предоставляет возможность замены парентеральной терапии (в частности, цефтриаксоном), неоправданно широко используемой в амбулаторной практике в России и имеющей существенные неудобства и риски использования вне стационара, на пероральную терапию цефподоксимом без угрозы потери эффективности.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования *in vitro* активности в отношении *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, цефподоксим может рассматриваться в качестве одного из вариантов стартовой пероральной терапии внебольничных бактериальных инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, а также в качестве рационального варианта ступенчатой терапии при применении «классических» парентеральных цефалоспоринов III поколения в стационаре. Можно сказать, что в России цефподоксима проксетил – первый пероральный цефалоспорин с «инъекционной» эффективностью.

Результаты клинических исследований эффективности цефподоксима при ИДП

В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность цефподоксима при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (острый тонзиллофарингит, бактериальный риносинусит) и нижних отделов дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), в том числе в сравнении с пенициллинами (феноксиметилпенициллином, амоксициллином и амоксициллина/клавуланатом) и цефалоспоридами (цефаклором, цефуроскимом и цефтриаксоном) [7].

Острый тонзиллофарингит

Эффективность цефподоксима в дозе 100 мг 2 р/сут внутрь в течение 5–10 дней была изучена более чем у 500 пациентов в клинических исследованиях в сравне-

нии с феноксиметилпенициллином (1 млн ЕД 3 р/сут в течение 10 дней), амоксициллином (500 мг 3 р/сут в течение 10 дней) и цефуроскима аксетилом (250 мг 2 р/сут в течение 5 дней) [15]. Показатели клинической эффективности цефподоксима варьировали от 90 до 100%, микробиологической – от 78 до 96,7%. Примечательно, что частота микробиологической эрадикации не отличалась при терапии острого тонзиллофарингита цефподоксимом в течение 10 и 5 дней [16, 17]. Принимая во внимание, что низкая комплаентность 10-дневных курсов антибактериальной терапии пенициллинами является важным фактором бактериологической неэффективности (отсутствия эрадикации возбудителя) при остром стрептококковом тонзиллофарингите возможность применения цефподоксима более короткими курсами (от 5 до 10 дней) может рассматриваться как один из предпочтительных вариантов терапии данного заболевания.

Острый бактериальный синусит

В настоящее время большинство оториноларингологов рассматривают амоксициллин/клавуланат в качестве препарата выбора для лечения острого бактериального риносинусита (ОБРС). В клинических исследованиях у пациентов с ОБРС цефподоксим (в дозе 200 мг 2 р/сут внутрь в течение 5–10 дней) продемонстрировал по меньшей мере сравнимую эффективность с амоксициллином (500 мг 3 р/сут 10 дней) и амоксициллином/клавуланатом (625 мг 3 р/сут 8 дней) [18, 19].

В более позднем исследовании [20] также была подтверждена сравнимая клиническая эффективность 5-дневного курса лечения цефподоксимом и 8-дневного курса терапии амоксициллином/клавуланатом у 512 взрослых пациентов с острым максиллярным синуситом. Показатели клинической эффективности составили 92,3% (215/233) и 93,6% (204/218) соответственно. Приверженность пациентов к лечению (комплаентность) оказалась достоверно выше в группе терапии цефподоксимом в сравнении с амоксициллином/клавуланатом (99,2% против 95,5%; $p = 0,011$). Цефподоксим также отличался значительно лучшей переносимостью: так, только 1,2% (3/247) пациентов, получавших данный препарат, сообщали о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР), в то время как в группе лечения амоксициллином/клавуланатом НЛР были отмечены у 26 из 244 пациентов (10,7%; $p < 0,001$) [20].

В другом многоцентровом международном проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании цефподоксима проксетил продемонстрировал высокую бактериологическую – 95% и клиническую – 91% эффективность при лечении ОБРС в сравнении с цефаклором, который показал результаты на уровне 93% и 91% соответственно ($p = 0,01$) [21].

Эффективность цефподоксима была также проанализирована в сравнении с цефуроскимом аксетилом у взрослых пациентов и детей с ОБРС или обострениями хронического риносинусита [22]. По результатам анализа медицинской документации не было выявлено раз-

личий в частоте клинической неэффективности в течение 30 дней от момента начала лечения между двумя группами терапии.

В масштабном проспективном многоцентровом observationalном исследовании оценивали эффективность и безопасность терапии цефподоксимом в дозе 200 мг в сутки в течение 5–10 дней (продолжительность курса лечения определялась лечащим врачом) у 1425 взрослых пациентов с острым максиллярным синуситом или острым тонзиллофарингитом [23]. Средняя продолжительность курса лечения составила $5,87 \pm 1,73$ дня. В целом, клиническое выздоровление наблюдалось у 83,3% больных, еще у 16,2% пациентов было отмечено клиническое улучшение. Эффективность терапии была достоверно выше у пациентов с острым тонзиллофарингитом в сравнении с больными острым синуситом (86,3% против 77,4% соответственно; $p < 0,001$). НЛР были отмечены у 0,8% пациентов, все они были легкими или умеренными по тяжести и разрешились после завершения лечения [23].

Обострение хронического бронхита и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

В первоначальных сравнительных исследованиях у пациентов с обострениями хронического бронхита (ХБ) было показано, что цефподоксим эквивалентен по эффективности амоксициллину, амоксициллину/клавуланату и цефуросиму аксетилу [7].

В европейском многоцентровом двойном слепом исследовании оценивалась эффективность и переносимость цефподоксима проксетилу по сравнению с амоксициллином/клавуланатом при лечении обострений ХБ. Исследование проводилось в 27 центрах Западной Германии, Франции и Италии, всего в нем принял участие 251 пациент. Общая клиническая эффективность составила 97,2% в группе цефподоксима и 94,7% в группе лечения амоксициллином/клавуланатом; бактериологическая эффективность составила 80% в группе цефподоксима и 72,7% в группе лечения амоксициллином/клавуланатом ($p < 0,005$); частота развития НЛР была сходной в обеих группах [24].

В более позднем исследовании сравнивали эффективность гемифлоксацина с таковой цефподоксима (как эталонного препарата) у пациентов с обострениями ХБ II типа (по Anthonisen) [25]. Показатели клинической эффективности после 7-дневного курса лечения составили 84,6% и 83,3% в группах терапии гемифлоксацином и цефподоксимом соответственно.

Эффективность и безопасность цефподоксима при инфекциях нижних дыхательных путей была изучена в 6 рандомизированных сравнительных исследованиях, 5 из которых были крупными (с участием более 200 пациентов) и двойными слепыми. Цефподоксима проксетил в дозе 200 мг 2 р/сут внутрь в течение 5–10 дней не уступал по клинической (86,3% и 86,2%) и микробиологической (94,2% и 88,7%) эффективности амоксициллину/клавуланату (по 500/125 мг 3 р/сут) при лечении острого или обострений хронического бронхита [26].

Внебольничная пневмония

В проведенных первоначально несравнительных исследованиях у пациентов с внебольничной пневмонией была продемонстрирована высокая эффективность цефподоксима [27, 28]. Показатели клинической и микробиологической эффективности составили 98% и 93% соответственно, после, как минимум, 5-дневного курса терапии [28].

Цефподоксима проксетил в дозе 200 мг 2 р/сут внутрь в течение 5–10 дней не уступал по клинической (92,8% и 90,4%) и микробиологической (93,6% и 100%) эффективности амоксициллину (500 мг 3 р/сут) при лечении внебольничной пневмонии [26].

В сравнительном исследовании также было показано, что цефподоксим в дозе 200 мг 2 р/сут не уступает по эффективности амоксициллину: клиническая эффективность составляла 90% и 99% для цефподоксима в сравнении с 93% и 96% для амоксициллина при первичной оценке и на визите последующего наблюдения соответственно; микробиологическая – 100% и 94% для цефподоксима и амоксициллина соответственно [29].

Особенный интерес представляют результаты исследований, сравнивавших эффективность перорального цефподоксима и парентерального цефтриаксона при лечении внебольничной пневмонии. В одно из этих исследований были включены 88 пациентов, госпитализированных с рентгенологически подтвержденной пневмонией, но не имеющих дополнительных факторов риска (нейтропении, почечной недостаточности, нарушений функции печени, острого респираторного дистресс-синдрома, сердечной недостаточности и пр.) [30]. Показатели клинической эффективности (выздоровление и улучшение) составили 84,8% в группе терапии цефподоксимом в сравнении с 80,8% при лечении цефтриаксоном соответственно. Таким образом, у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией без факторов риска пероральный цефподоксим не уступал по эффективности парентеральному цефтриаксону.

В другом исследовании цефподоксима проксетил сравнивали с терапией цефтриаксоном (1 г в сутки в/м) у госпитализированных пациентов с рентгенологически подтвержденной внебольничной пневмонией, имеющих дополнительные факторы риска (возраст старше 65 лет, дыхательная недостаточность, заболевания сердечно-сосудистой системы, курение или злоупотребление алкоголем) [31]. Показатели клинической эффективности составили 97,7% и 95,1%, бактериологической – 94,3% и 97,4% в группах лечения цефподоксимом и цефтриаксоном соответственно. Таким образом, пероральный прием цефподоксима не уступал по эффективности парентеральному цефтриаксону у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией, имеющих факторы риска неблагоприятного течения заболевания.

Эффективность цефподоксима при лечении амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией также сравнивали с таковой другого перорального цефалоспорины III поколения – цефдиторена в дозах 200 и 400 мг 2 р/сут [32]. В исследовании принимал уча-

стие 851 пациент. Показатели клинической эффективности составили 90,5% (162/179), 89,7% (148/165) и 92,2% (153/166) для цефдиторена в дозе 400 мг, 200 мг и цефподоксима на момент завершения лечения и 88,4% (160/181), 87,2% (143/164) и 90,4% (151/167) на визите последующего наблюдения соответственно. Показатели микробиологической эффективности, в целом, составили 88,7% (134/151), 89,9% (134/149) и 95,7% (134/140) в соответствующих группах терапии, при этом по микробиологической эффективности цефподоксим статистически значимо превосходил цефдиторен в дозе 200 мг 2 р/сут ($p = 0,031$). Эрадикация *S. pneumoniae* была достигнута в 93,8% (45/48), 95,7% (45/47) и 95,6% (43/45) случаев в каждой из групп терапии соответственно; *H. influenzae* – в 90,2% (46/51), 97,7% (43/44) и 97,4% (37/38) случаев соответственно [32].

Кроме того, эффективность и безопасность цефподоксима оценивали у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) с обострениями ХБ или внебольничной пневмонией в сравнении с терапией амоксициллином/клавуланатом [33]. Курс лечения составлял от 5 до 10 дней. Клиническая эффективность была отмечена в 100% случаев при лечении цефподоксимом и только в 73% в группе терапии амоксициллином/клавуланатом (различия статистически достоверны, $p = 0,05$). При лечении цефподоксимом не было зарегистрировано ни одного случая неэффективности, в то время как отсутствие эффекта было отмечено у 27% пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат ($p = 0,04$). Таким образом, в данном исследовании были продемонстрированы достоверные преимущества цефподоксима в сравнении с амоксициллином/клавуланатом при лечении пациентов пожилого возраста с обострениями ХБ и внебольничной пневмонией [33].

В наблюдательном исследовании (real life-study), проведенном в 2021 г. у амбулаторных пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей (инфекционными обострениями ХОБЛ и внебольничной пневмонией) оценивали эффективность цефподоксима в дозе 200 мг 2 р/сут [34]. Оценку состояния пациентов проводили на 3-й, 5-й, 7-й и 10-й день лечения. Показатели клинической эффективности составили 77,9% у пациентов с инфекционными обострениями ХОБЛ и 81,3% у больных пневмонией. Время до достижения ремиссии составило $6,5 \pm 0,3$ дня у пациентов с ХОБЛ и $7,8 \pm 0,5$ дней у пациентов с пневмонией [34].

Место цефподоксима в современной клинической практике

Одной из наиболее важных сфер применения цефподоксима являются бактериальные инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей. Исходя из этиологии внебольничных респираторных инфекций, цефподоксим является одним из пероральных АБП с наиболее сбалансированным спектром активности в отношении типичных бактериальных возбудителей данной группы инфекций, а также обладает хорошим профилем эффективности и

переносимости, что делает его ценным вариантом для терапии внебольничных инфекций ЛОР-органов, верхних и нижних отделов дыхательных путей у амбулаторных пациентов, а также для проведения ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов у госпитализированных пациентов.

Преимуществом цефподоксима также является минимальный риск перекрестных аллергических реакций с пенициллинами и цефалоспоринами I-II поколений, так как у них отсутствуют идентичные R1 и R2 цепи в строении молекул бета-лактамов [35, 36]. Таким образом, по мнению экспертов ЕААСИ (Европейской академии аллергии и клинической иммунологии), цефподоксим может применяться у пациентов с аллергическими реакциями на указанные группы антибиотиков [36]. В инструкции по применению препарата указано, что препарат может применяться с осторожностью у пациентов с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности к другим бета-лактамам (пенициллинам, монобактамы и карбапенемы) [6].

Клинические рекомендации по респираторным инфекциям и инфекциям ЛОР-органов

В связи с тем, что лекарственные препараты с действующим веществом «цефподоксим» ранее отсутствовали в аптечных сетях в России данный антибиотик не был включен в первоначальные версии большинства клинических рекомендаций (КР) по лечению инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов, которые были приняты в 2021 г. [37–40]. Однако, срок действия данных рекомендаций заканчивается в 2023 г., и в настоящее время профильными медицинскими сообществами (Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов, Российским респираторным обществом и др.) проводится обсуждение необходимых изменений для включения цефподоксима в новые версии КР по указанным нозологиям.

В КР «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)» 2021 г. [37] указано, что АБП системного действия рекомендуется назначать только в случае доказанной бактериальной инфекции или высоковероятной стрептококковой этиологии острого тонзиллофарингита. В качестве препарата выбора у пациентов без аллергических реакций на пенициллины рассматривается амоксициллин. При наличии в анамнезе аллергической реакции (за исключением анафилаксии) на пенициллины рекомендуется применение цефалоспоринов II и III поколений. В перечне предлагаемых препаратов, однако, указан цефалексин, что является ошибкой, так как данный препарат относится к цефалоспоринам I поколения. Список также включает цефуроксима аксетил (III поколение), цефиксим и цефдиторен (III поколение). В данный перечень, несомненно, должен быть добавлен цефподоксим, поскольку он проявляет высокую активность *in vitro* против *S. pyogenes* [7, 14], создает высокие концентрации в очаге инфекции [7, 8], обладает высокой клинической эффективностью и хорошей переносимостью.

стью [15, 16, 23], имеет данное показание в утвержденной инструкции по медицинскому применению [6].

КР по острому бактериальному риносинуситу в настоящее время пересматриваются Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов с участием Союза педиатров России и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). В исходной версии рекомендаций [38] в качестве препарата выбора у пациентов без аллергических реакций на бета-лактамы антибиотики указан амоксициллин, а в качестве альтернативных препаратов для стартовой эмпирической антибактериальной терапии – амоксициллин/клавуланат, цефуроксима аксетил, цефиксим и цефдиторен. В обсуждаемом проекте КР предлагается в качестве альтернативного препарата у пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях, добавить цефподоксим. Кроме того, цефподоксим планируется включить в качестве варианта ступенчатой терапии у госпитализированных пациентов после лечения парентеральными препаратами цефалоспоринов III-IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим).

В рекомендациях, разработанных в рамках Стэнфордской программы антимикробной безопасности и устойчивого развития (Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program), в качестве предпочтительных режимов терапии острого синусита у взрослых амбулаторных пациентов предлагается использовать амоксициллин/клавуланат, цефподоксим или цефуроксима аксетил, а при аллергии на бета-лактамы антибиотики – левофлоксацин в дозе 750 мг 1 р/сут внутрь [41]. Как уже было отмечено ранее, при остром синусите цефподоксим не уступает по клинической эффективности амоксициллину/клавуланату, но имеет достоверные преимущества по переносимости и приверженности пациентов лечению [20].

В КР по ХБ 2021 г. [42] цефподоксим уже был представлен в качестве препарата для лечения простого (неосложненного) обострения ХБ у пациентов без факторов риска наряду с амоксициллином, цефдитореном и цефиксимом. В проекте новой версии КР по ХБ, который сейчас обсуждается на сайте Российского респираторного общества [43], антибиотики, рекомендуемые для лечения простого (неосложненного) обострения ХБ, подразделены на препараты выбора (амоксициллин и пероральные цефалоспорины III поколения) и альтернативы (амоксициллин/клавуланат и респираторные фторхинолоны).

Сходные перечни АБП представлены как в действующих КР по лечению ХОБЛ 2021 г. [39], так и в проекте КР по данной нозологии 2023 г. [44]. В разделе, касающемся антибактериальной терапии при инфекционном обострении ХОБЛ, цефалоспорины III поколения указаны наряду с амоксициллином и «новыми» макролидами (азитромицином или кларитромицином) в качестве рекомендуемых вариантов лечения у пациентов с ХОБЛ легкой или умеренной степени (I-II по GOLD) без факторов риска [39, 44].

С учетом высокой активности против основных возбудителей инфекционных обострений ХБ и ХОБЛ у па-

циентов без факторов риска (*H. influenzae* и *S. pneumoniae*), доказанной эффективности и безопасности у пациентов с указанными нозологиями цефподоксим может рассматриваться в качестве одного из предпочтительных вариантов лечения в вышеперечисленных клинических ситуациях.

Большое количество данных, демонстрирующих эффективность и безопасность цефподоксима при лечении пациентов с внебольничной пневмонией, позволяет обсуждать возможность включения данного АБП в КР по лечению внебольничной пневмонии, как в качестве одного из вариантов для лечения амбулаторных пациентов, так и для проведения ступенчатой терапии у госпитализированных больных. В настоящее время цефподоксим отсутствует в утвержденных КР по внебольничной пневмонии в России [40].

Так, при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у пациентов без факторов риска предусмотрено назначение амоксициллина (препарат выбора) или макролидов – азитромицина или кларитромицина (альтернатива), а у пациентов с факторами риска – ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам) или респираторных фторхинолонов (левофлоксацин или моксифлоксацин) соответственно.

У пациентов с нетяжелой пневмонией, госпитализированных в терапевтическое отделение стационара, при отсутствии у них факторов риска рекомендуется парентеральная терапия ампициллином, амоксициллином/клавуланатом или ампициллином/сульбактамом (препараты выбора) или респираторными фторхинолонами (альтернатива). При наличии значимых сопутствующих заболеваний и/или других факторов риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями предусмотрено назначение перечисленных выше ингибиторозащищенных пенициллинов, парентеральных цефалоспоринов III поколения (цефотаксим или цефтриаксон), респираторных фторхинолонов, а у отдельных категорий пациентов – цефалоспорина V поколения цефтаролина, или эртапенема [40].

В то же время в зарубежных рекомендациях цефподоксим (наряду с респираторными фторхинолонами) приводится в качестве альтернативного варианта лечения внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов, не имеющих [45] и имеющих факторы риска (при наличии факторов риска – в комбинации с макролидами или доксициклином) [45, 46]. Факторами риска считаются сопутствующие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, печени и почек, аспления, сахарный диабет, алкоголизм, злокачественные новообразования.

Наличие данных о сравнимой эффективности терапии внебольничной пневмонии цефподоксимом и цефтриаксоном [30, 31] позволяет обсуждать включение цефподоксима в российские КР в качестве варианта пероральной терапии внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов. Это может способствовать сокращению частоты необоснованного назначения парентеральной терапии цефтриаксоном у пациентов с

пневмонией, которым госпитализация не показана или невозможна в силу определенных причин. Учитывая неудобства, возможные риски и осложнения парентеральной терапии цефтриаксоном, у таких пациентов пероральное применение цефподоксима может служить приемлемой альтернативой без угрозы снижения бактериологической и клинической эффективности. Такая замена позволит исключить риски развития жизнеугрожающих НЛР на парентеральное введение антибиотика (реакций гиперчувствительности, нарушений со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной системы на лидокаин) и постинъекционных осложнений и повысить приверженность пациентов лечению.

Кроме того, цефподоксим может рассматриваться в качестве обоснованного варианта ступенчатой терапии у госпитализированных пациентов, первоначально получавших лечение парентеральными препаратами цефалоспоринов III поколения. Как показывает практика, подобный подход позволяет сократить стоимость терапии и длительность пребывания больного в стационаре, что обеспечивает общее снижение затрат системы здравоохранения [47, 48].

Заключение

Цефподоксима проксетил является ценным дополнением к имеющемуся арсеналу АБП для лечения внебольничных инфекций ЛОР-органов и верхних и нижних

отделов дыхательных путей. Как показали результаты исследований активности препарата *in vitro*, цефподоксим сохраняет высокую активность в отношении большинства клинических изолятов основных респираторных патогенов (пиогенного стрептококка, пневмококка и гемофильной палочки), выделенных в России у амбулаторных и госпитализированных пациентов. Благодаря сбалансированному спектру активности, фармакологическим характеристикам, подтвержденной высокой эффективности, хорошей безопасности и переносимости, цефподоксим может рассматриваться в качестве одного из вариантов стартовой пероральной терапии внебольничных бактериальных инфекций респираторного тракта, а также для проведения ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов III поколений у госпитализированных пациентов. Кроме того, немаловажной является возможность замены парентеральной терапии (в частности, цефтриаксоном), неоправданно широко используемой в амбулаторной клинической практике в России, на пероральный прием цефподоксима без угрозы снижения эффективности лечения.

На момент выхода данной публикации единственным препаратом цефподоксима проксетила, представленным на фармацевтическом рынке России по данным системы мониторинга розничного аудита IQVIA за 2022–2023 гг. (по состоянию на 23.11.2023 г.), является препарат Доксеф.

Литература

1. Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A. Consumption of systemic antibiotics in Russian Federation in 2017-2021. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaa himioterapia*. 2022;24(3):220-225. Russian. (Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220-225.) DOI: 10.36488/смас.2022.3.220-225
2. Versporten A., Bruyndonckx R., Adriaenssens N., Hens N., Monnet D.L., Molenberghs G., Goossens H., Weist K., Coenen S. Consumption of cephalosporins in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(Suppl. 2):ii22-ii29. DOI: 10.1093/jac/dkab174
3. Lin X., Kück U. Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106:8007-8020. DOI: 10.1007/s00253-022-12272-8
4. Bauernfeind A., Jungwirth R. Antibacterial activity of cefpodoxime in comparison with cefixime, cefdinir, cefetamet, ceftibuten, loracarbef, cefprozil, BAY 3522, cefuroxime, cefaclor and cefadroxil. *Infection*. 1991;19(5):353-362. DOI: 10.1007/bf01645369
5. Borin M.T. A Review of the pharmacokinetics of cefpodoxime proxetil. *Drugs*. 1991;42(Suppl. 3):13-21. DOI: 10.2165/00003495-199100423-00005
6. Instructions for use of the medicinal product for medical use Doxef. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e7320a63-02b0-4a86-b7ab-3a58d3841f81. Accessed October 01, 2023. Russian. (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Доксеф. Доступно по адресу: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e7320a63-02b0-4a86-b7ab-3a58d3841f81. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
7. Frampton J.E., Brogden R.N., Langtry H.D., Buckley M.M. Cefpodoxime proxetil. *Drugs*. 1992;44(5):889-917. DOI: 10.2165/00003495-199244050-00011
8. Gehanno P., Andrews J.M., Ichou F., Sultan E., Lenfant B. Concentrations of cefpodoxime in plasma and tonsillar tissue after a single oral dose of cefpodoxime proxetil. *J Antimicrob Chemother*. 1990;26(Suppl. E):47-51. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_e.47
9. Baldwin D.R., Honeybourne D., Andrews J.M., Wise R. Penetration of cefpodoxime into bronchial mucosa. *Proceedings of the International Congress of Infectious Diseases*. Montreal, Canada; July 15-19, 1990.

10. Couraud L., Andrews J.M., Lecoer H., Sultan E., Lenfant B. Concentrations of cefpodoxime in plasma and lung tissue after a single oral dose of cefpodoxime proxetil. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26(Suppl. 1):35-40. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_e.35
11. Mason Jr. E.O., Lamberth L.B., Kershaw N.L., Prosser B.L., Zoe A., Ambrose P.G. *Streptococcus pneumoniae* in the USA: *in vitro* susceptibility and pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(5):623-631. DOI: 10.1093/jac/45.5.623
12. Schito G.C., Georgopoulos A., Prieto J. Antibacterial activity of oral antibiotics against community-acquired respiratory pathogens from three European countries. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(Suppl. 1):7-11. DOI: 10.1093/jac/dfk802
13. Jones R.N., Zurenko G.E. Prediction of bacterial susceptibility to cefpodoxime by using the ceftriaxone minimum inhibitory concentration result. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;17(4):313-316. DOI: 10.1016/0732-8893(93)90041-5
14. Inter-regional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Report on the research project "Study of the activity of the drug cefpodoxime against bacterial pathogens of community-acquired respiratory infections isolated from patients in various regions of the Russian Federation". Smolensk, 2023. Russian. (Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение активности препарата цефподоксим в отношении бактериальных возбудителей внебольничных респираторных инфекций, выделенных от пациентов в различных регионах РФ». Смоленск, 2023 г.)
15. Bergogne-Berezin E. Cefpodoxime proxetil in upper respiratory tract infections. *Drugs.* 1991;42(Suppl. 3):25-33. DOI: 10.2165/00003495-199100423-00007
16. Portier H., Chavanet P., Gouyon J.B., Guetat F. Five day treatment of pharyngotonsillitis with cefpodoxime proxetil. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26(Suppl. E):79-85. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_e.79
17. Portier H., Chavanet P., Waldner-Comberoux A., Kisterman J.P., Grey P.C., Ichou F., Safran C. Five versus ten days treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled trial comparing cefpodoxime proxetil and phenoxymethyl penicillin. *Scand J Infect Dis.* 1994;26(1):59-66. DOI: 10.3109/00365549409008592
18. Von Sydow C., Savolainen S., Soderqvist A. Treatment of acute maxillary sinusitis – comparing cefpodoxime proxetil with amoxicillin. *Scand J Infect Dis.* 1995;27:229-234. DOI: 10.3109/00365549509019014
19. Sabater F., Larrosa F., Guiroa M., Ciges M., Figuerola A., Fernandez F. Cefpodoxime proxetil (5 days) vs amoxicillin/clavulanate (8 days) in the treatment of acute maxillo-ethmoidal sinusitis in adult outpatients. *Can J Infect Dis.* 1995;(Suppl. C). Abstract 3100.
20. Polonovski J.-M., El Mellah M. Traitement des sinusites maxillaires aiguës de l'adulte. *La Presse Médicale.* 2006;35(1):33-38. DOI: 10.1016/s0755-4982(06)74516-x
21. Walker S.E. Comparison of cefpodoxime versus cefuroxime axetil for acute sinusitis. Proceedings of 2012 American Academy of Clinical Pharmacy (AACCP) Meeting. Florida, USA; October 21-24, 2012. Abstract #13.
22. Hamid O.A., Dokhan M.A.A.A., El Gamea A., Ahmed H.A., Feseekh N.T., El Deghedy M.A., Hussei M.A. Effectiveness and safety of cefpodoxime in upper respiratory tract infections in adult Egyptian population a report from the Egyptian STAR registry. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences.* 2017;8(2):131-135. DOI: 10.1016/j.ejenta.2017.08.002
23. Periti P., Novelli A., Schildwachter G., Schmidt-Gayk H., Ryo Y., Zyck P. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with co-amoxiclav in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26(Suppl. E):63-69. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_E.63
24. Chatterjee S., Biswas T., Dutta A., Sengupta G., Mitra A., Kundu S. Clinical effectiveness and safety of gemifloxacin versus cefpodoxime in acute exacerbation of chronic bronchitis: a randomized, controlled trial. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(1):40-44. DOI: 10.4103/0253-7613.75667
25. Geddes A.M. Cefpodoxime proxetil in the treatment of lower respiratory tract infections. *Drugs.* 1991;42(Suppl. 3):34-40. DOI: 10.2165/00003495-199100423-00008
26. Cogo R., Bonfiglio G., Monzani G.P., Mattavelli M., Anelli M. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil 100 mg bid in the treatment of hospitalized patients with pneumonias. Proceedings of the International Congress of Infectious Diseases. Montreal, Canada; July 15-19, 1990. p. 27.
27. Sieling W.S., Calver A., Dansey R., Davies T., Pope A. Cefpodoxime proxetil (RU 51807) in the treatment of adult community-acquired pneumonias: a multicentre study. Proceedings of the International Chemotherapy Congress. Jerusalem, Israel; June 11-16, 1989. pp. 31-32.
28. Leophonte P., Rouquet R.M., Gustin M., Robience Y., Balzer P.D. Cefpodoxime proxetil vs amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia in adult patients. Proceedings of the International Congress of Infectious Diseases. Montreal, Canada; July 15-19, 1990. p. 32.
29. Bittner M., Marvin J., Toney J.F., Eleftheriou P., Ribner B.S. Randomized, double-blind comparison of oral cefpodoxime and parenteral ceftriaxone in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. Available at: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:9144207>. Accessed October 01, 2023.
30. Zuck P., Rio Y., Ichou F. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with ceftriaxone in vulnerable patients with bronchopneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26(Suppl. E):71-77. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_e.71
31. Van Zyl L., Le Roux J.G., Lafata J.A., Volk R.S., Palo W.A., Flamm R., Hom R.C. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther.* 2002;24(11):1840-1853. DOI: 10.1016/S0149-2918(02)80083-2

32. Lezama M.A.S. Comparison of cefpodoxime proxetil and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of elderly patients with acute exacerbations of chronic bronchitis and pneumonia. *Curr Ther Res.* 1996;57(13):97-102. DOI: 10.1016/S0011-393X(96)80106-8
33. Minov J., Stoleski S., Petrova T., Vasilevska K., Mijakoski D., Bislimovska D. Cefpodoxime in the outpatient treatment of lower respiratory tract infections. *Acad Med J.* 2021;1(1):37-48.
34. Chaudhry S.B., Veve M.P., Wagner J.L. Cephalosporins: a focus on side chains and β -lactam cross-reactivity. *Pharmacy (Basel).* 2019;7(3):103. DOI: 10.3390/pharmacy7030103
35. Romano A., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., Bircher A., Brockow K., Caubet J., Torres M. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75:1300-1315. DOI: 10.1111/all.14122
36. Ministry of Healthcare of Russian Federation. Clinical Recommendations. Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis). 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/306_2. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/306_2. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
37. Ministry of Healthcare of Russian Federation. Clinical Recommendations. Acute sinusitis. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый синусит. 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
38. Ministry of Healthcare of Russian Federation. Clinical Recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. Age category: adults. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Возрастная категория: взрослые. 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
39. Ministry of Healthcare of Russian Federation. Clinical Recommendations. Community-acquired pneumonia. Age category: adults. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. Возрастная категория: взрослые. 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
40. Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program. SHC ABX Guidelines: Acute Rhinosinusitis in Adults. Available at: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/outpatientASP/SHC-Outpatient-Sinusitis-Guide.pdf>. Accessed October 01, 2023.
41. Ministry of Healthcare of Russian Federation. Clinical Recommendations. Chronic bronchitis. Age category: adults. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/655_1. Accessed October 01, 2023. Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хронический бронхит. Возрастная категория: взрослые. 2021 г. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/655_1. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
42. Clinical Recommendations. Chronic bronchitis. Age category: adults. 2023. Draft. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HB_2023_draft.pdf. Accessed October 01, 2023. Russian. (Клинические рекомендации. Хронический бронхит. Возрастная категория: взрослые. 2023 г. Проект. Доступно по адресу: https://spulmo.ru/upload/kr/HB_2023_draft.pdf. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
43. Clinical Recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. Age category: adults. 2023. Draft. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf. Accessed October 01, 2023. Russian. (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Возрастная категория: взрослые. 2023 г. Проект. Доступно по адресу: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf. Ссылка активна на 01 октября 2023 г.)
44. Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program. SHC Cough Syndromic Antimicrobial Selection Guidelines. Available at: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/outpatientASP/SHC-Outpatient-Cough-Guide.pdf>. Accessed October 01, 2023.
45. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
46. Hendrickson J.R., North D.S. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patents from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother.* 1995;29(6):561-565. DOI: 10.1177/106002809502900601
47. Balfour J.A., Benfield P. Cefpodoxime proxetil. *PharmacoEconomics.* 1996;10(2):164-178. DOI: 10.2165/00019053-199610020-00008