

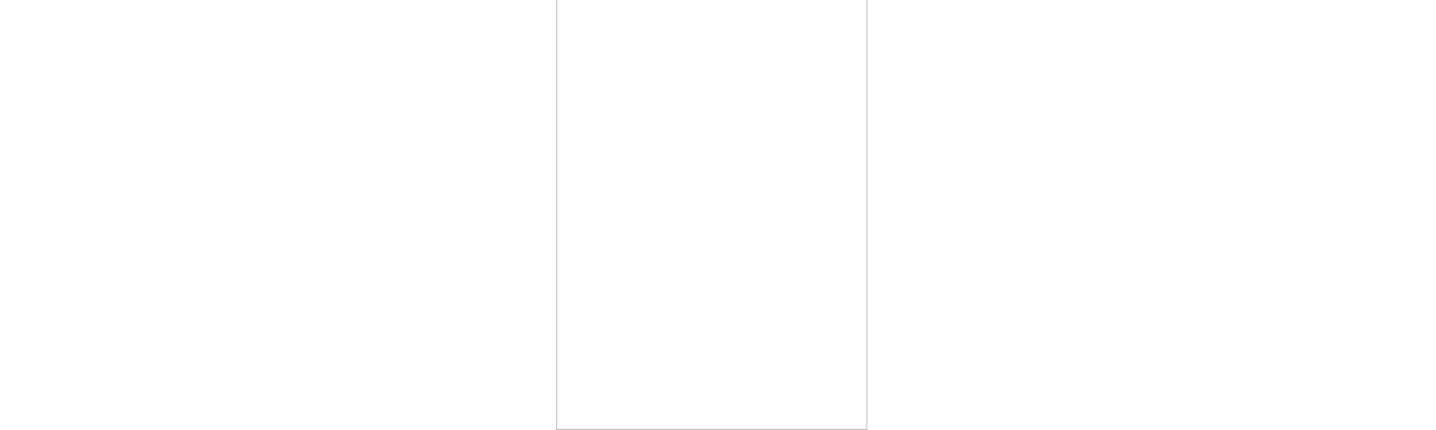
Обґрунтування раціональної антибактеріальної терапії бактеріальних захворювань респіраторного тракту в дітей

Автори: Леженко Г.О., Пашкова О.Є. - Запорізький державний медичний університет

Рубрики: Педиатрія/Неонатологія

Разделы: Справочник специалиста

Статья опубликована на с. 8-10 (Мир)



Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) продовжують займати провідне місце в структурі гострої інфекційної патології. За даними офіційної статистики, у структурі захворюваності дітей від 0 до 14 років хвороби органів дихання займають перше місце і становлять близько 62–65 % [3]. Інфекціями дихальних шляхів та складними формами легеневих хвороб захворюють кожні 90 тисяч із 100 тисяч дітей [1].

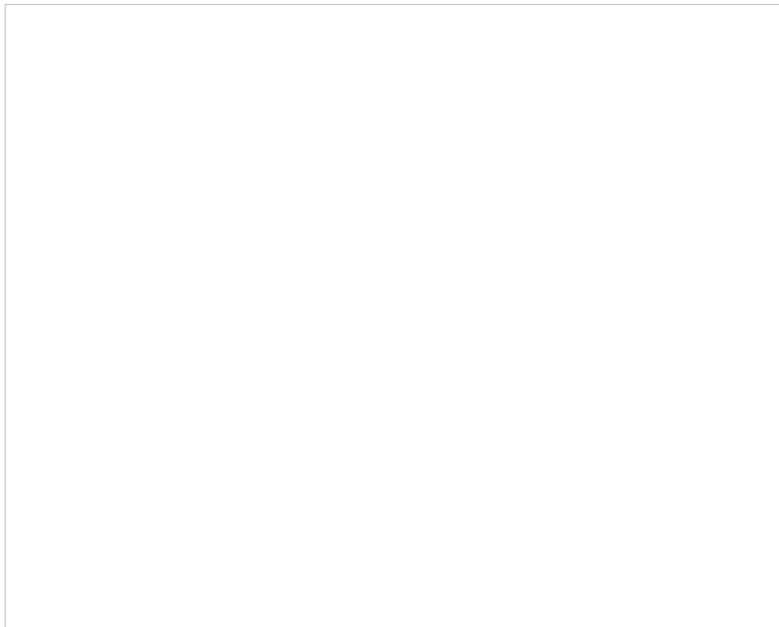
Респіраторні інфекції, особливо при рецидивуючому їх перебігу, в клінічній практиці дуже часто є поєднанням інфекції верхніх дихальних шляхів та лор-патології. При цьому одне з перших місць серед захворювань лор-органів посідає гострий риносинусит. У світі щорічно реєструють близько 1 млрд випадків вірусних інфекцій дихальних шляхів, близько 5–13 % із яких ускладнюються бактеріальною інфекцією навколоносових синусів [8, 35].

Успішне лікування пацієнтів із запальними захворюваннями органів дихання та лор-органів, в основі яких лежить бактеріальний процес, залежить насамперед від раціональної антибактеріальної терапії, що є невід'ємним компонентом терапії будь-якого мікробно-запального процесу [13, 14, 29]. Незважаючи на значний прогрес у розробці нових та ефективних протимікробних лікарських засобів, питання успішної терапії інфекційних захворювань продовжують зберігати свою актуальність. При цьому особливої гостроти ця проблема набуває в педіатричній практиці. Це пов'язано як із значним поширенням зазначених захворювань у дітей, так і з високою частотою розвитку в них серйозних бактеріальних ускладнень. Не можна не відзначити і зростання при цьому резистентності бактеріальних збудників до антибіотиків внаслідок невідповідно широкого й безконтрольного застосування антибактеріальних препаратів у дітей.

У сучасних умовах надзвичайно важливі й питання фармакономіки. Зважаючи на зростання вартості лікарських засобів, зміна антибактеріальної терапії на тлі неефективності стартових засобів, крім питань щодо якості надання медичної допомоги, пов'язана з проблемою значного зростання вартості курсу терапії. Усе це обумовлює необхідність суворого дотримання принципів раціональної антимікробної терапії з урахуванням імовірного збудника інфекційного процесу.

Стартова антибактеріальна терапія призначається емпірично з урахуванням можливого збудника, а при нозокоміальній етіології захворювання — з урахуванням мікрофлори медичного закладу. Необхідно чітко дотримуватися дози і кратності введення препарату, враховувати супутню патологію, здатну вплинути на фармакокінетику антибіотика.

Проведений нами аналіз результатів бактеріологічного моніторингу збудників респіраторних захворювань у дітей — жителів Запорізької області, результати якого надані в табл. 1, показав, що бактерії роду *Haemophilus* відіграють провідну роль в етіології інфекцій дихальних шляхів, при яких на частку вказаних мікроорганізмів припадає 52,7 % випадків. Частота виділення *Haemophilus influenzae* при рецидивуючому бронхіті становила 40,3 %, при пневмонії — 12,8 %, гострому бронхіті — 43 %, тонзиліфарингіті та риносинуситі — 35–38 %.



Haemophilus influenzae — грамнегативна бактерія, що є факультативним анаеробом. Вона має природну стійкість до макролідів та аміноглікозидів, низьку природну чутливість до цефалоспоринів I покоління. Однак на сучасному етапі не отримано клінічних штамів *Haemophilus influenzae*, стійких до цефалоспоринів III–IV поколінь і карбапенемів [9].

Проведені нами дослідження чутливості до антибактеріальних препаратів *Haemophilus influenzae*, виділеної з верхніх дихальних шляхів 210 дітей, хворих на запальні захворювання бронхолегеневої системи, показали, що основна частина бактерій роду *Haemophilus* (92 %) була здатна до синтезу цефінази, що обумовлювало резистентність мікроорганізмів до амінопеніцилінів, карбокспеніцилінів та уреїдопеніцилінів. У 24 % випадків виділені штами гемофільної палички проявляли стійкість до амоксициліну клавуланату, та у 74 % штамів відмічена резистентність до ампіциліну. При цьому у всіх випадках мікроорганізми, що були виділені, мали високу чутливість до цефалоспоринів II–III покоління.

Streptococcus pneumoniae — грампозитивна бактерія, що є другим за частотою збудником респіраторних захворювань у дітей. Згідно з проведеними нами дослідженнями, найбільш часто *Streptococcus pneumoniae* виступав етіологічним фактором при пневмоніях (15 дітей — 25 %) та рецидивуючому бронхіті (2 дитини — 25 %). У 38 хворих (20,9 %) *Streptococcus pneumoniae* ускладнювала перебіг обструктивного бронхіту, при трахеїті та синуситі цей мікроорганізм виділявся у 19 (16,2 %) та 2 пацієнтів (16,7 %) відповідно. Проведений аналіз чутливості *Streptococcus pneumoniae* до антибіотиків показав, що найбільшу чутливість він проявляв щодо цефалоспоринів III покоління, ванкомицину та ципрофлоксацину. Звертала на себе увагу висока антибіотикорезистентність *Streptococcus pneumoniae* до кліндаміцину (50,0 %) та пеніцилінів (96,8 %) [17].

Останнім часом спостерігається значне зростання резистентності *Streptococcus pneumoniae* і до макролідів [16]. Відомо, що неадекватний вибір антибіотика, використання нераціональних режимів дозування певною мірою сприяють хронізації запального процесу, призводять до збільшення тривалості лікування та зростання витрат на надання медичної допомоги.

Використання в педіатрії антибіотиків регламентується низкою особливостей дитячого віку, в першу чергу постійною зміною фізіологічних процесів, що визначають характер фармакодинаміки і фармакокінетики антибактеріальних препаратів.

З усього різноманіття фізіологічних процесів, що постійно змінюються, в організмі дитини найбільший вплив на фармакокінетику і фармакодинаміку антибактеріальних препаратів справляють:

- характер та інтенсивність абсорбції препарату, що тісно пов'язано з характеристиками шлунково-кишкового тракту (при прийомі всередину) і з характеристиками гемодинаміки й метаболізму (при парентеральному введенні);
- рівень активності ферментних систем, що тісно пов'язаний із віком дитини;
- обсяг екстрацелюлярної рідини й концентрація білка в плазмі крові, що також залежать від віку дитини;
- функціональна зрілість органів виведення — нирок і печінки.

До критеріїв вибору антибіотика в педіатричній практиці, крім урахування його антимікробної активності, пред'являють ще ряд особливих вимог [25]:

- високий ступінь безпеки;
- системність дії;
- мінімальний вплив на мікробіоценоз, в першу чергу кишечника.

При виборі способу введення антибіотика (парентеральний і пероральний) по можливості в дітей слід віддати перевагу саме пероральному шляху як природному, найбільш щадному, який дозволяє мінімізувати психотравмуючий ефект.

Крім того, антибіотики повинні мати стабільну біологічну активність, не інактивуватися в макроорганізмі і не чинити на нього токсичну дію. Термін «ідеальний протимікробний засіб» має на увазі селективну токсичність відносно мікроорганізму і відсутність такої щодо макроорганізму [12, 27].

Найбільш часто при респіраторних інфекціях у дітей призначаються бета-лактамі антибіотики:

- амінопеніциліни;
- комбінації амінопеніцилінів з інгібіторами лактамаз;
- цефалоспоринони;
- макроліди.

Пеніциліни й цефалоспоринони, як правило, добре переносяться. Проте напівсинтетичні пеніциліни при застосуванні рет ос можуть викликати неспецифічне подразнення слизової оболонки шлунка й кишечника з розвитком діареї. Найбільш небезпечна група ускладнень — дисбактеріоз і суперінфекція. З усіх випадків псевдомембранозного коліту, які реєструються в цей час, 35 % пов'язані із застосуванням напівсинтетичних пеніцилінів, 25 % — цефалоспоринів, 15 % — фторхінолонів, 12 % — аміноглікозидів, 7 % — лінкозамінів і макролідів [16, 24].

Реакції гіперчутливості до напівсинтетичних пеніцилінів проявляються у вигляді шкірного висипу, набряку Квінке, бронхоспазму, еозинофілії, анафілактичного шоку. Серед побічних дій, характерних для цієї групи препаратів, — гранулоцитопенія, погіршення функції печінки й нирок, порушення гемостазу; при призначенні їх у високих дозах — енцефалопатія. Найбільш часто побічні реакції реєструються на амоксицилін, особливо в комбінації з клавулановою

кислотою, що пояснюється тим фактом, що клавуланова кислота також є бета-лактамом [26]. Серед частих побічних ефектів при прийомі амоксициліну/клавуланової кислоти відзначаються розлади з боку травного тракту, в першу чергу діарея, що пов'язано з ефектами клавуланової кислоти [15]. За даними American Academy of Pediatrics, амоксицилін слід використовувати як препарат першої лінії тільки в дітей, які були раніше здоровими, та вакцинованих дітей [28].

Біосинтетичні пеніциліни малотоксичні й добре переносяться хворими. Ускладнення при їх застосуванні найчастіше проявляються у вигляді алергічних реакцій (10 %) — шкірної висипки різного типу, в тому числі кропив'янки, що з'являється зазвичай після 7–10 днів лікування і може супроводжуватися підвищенням температури, лімфаденопатією, рідко — набряком [24]. Реакції гіперчутливості можуть розвиватися й після першого введення цих лікарських засобів, що може бути результатом сенсибілізації (при лікуванні пеніцилінами в минулому; вживанні продуктів, що містять слідові кількості антибіотиків; при переливанні крові зі слідами біосинтетичних пеніцилінів тощо). Алергізуючі властивості мають не тільки молекули цих лікарських засобів, а й продукти їх деградації [4].

Для цефалоспоринів також характерний ряд загальних системних проявів побічних дій. У першу чергу це стосується їх нефротоксичності, що характерна для препаратів I генерації, які елімуються шляхом екскреції нирковими каналцями. Реакції підвищеної чутливості, які зустрічаються у 2–18 % випадків, представлені переважно різними проявами лікарської алергії. Особливе значення має перехресна алергія, тому хворі, які мали раніше алергічні реакції на пеніциліни, не повинні отримувати цефалоспорини. За ступенем ризику розвитку алергічних реакцій цефалоспорини можна розташувати в такому порядку: цефтріаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим. Ризик розвитку перехресних реакцій на цефалоспорини у хворих з алергією на пеніцилін найбільш високий (10–15 %) для цефалоспоринів I покоління і мінімальний (1–2 %) — для препаратів III–IV генерації [5]. Порушення з боку нервової системи, як правило, виникають при внутрішньовенному введенні препаратів цієї групи у вигляді психомоторного збудження, галюцинацій, екстрапірамідного синдрому, енцефалопатії. Зміни системи кровотворення зустрічаються нечасто. На сьогодні описані такі стани, як агранулоцитоз, нейтропенія. Пероральне застосування цефалоспоринів може призводити до розвитку диспептичних явищ, нудоти, блювоти, діареї [24].

Макроліди на сьогодні становлять групу антибіотиків, на які найбільш часто виникають побічні реакції. На жаль, і до цього часу реєструються так звані серйозні побічні реакції на азитроміцин. Серйозна побічна реакція — це будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), що призводить до смерті, становить загрозу життю, вимагає госпіталізації або подовження терміну госпіталізації, призводить до довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності або до вродженої аномалії чи вади розвитку. FDA попередило про загрозу застосування азитроміцину в пацієнтів, які страждають від серцево-судинних захворювань. Азитроміцин викликає порушення електричної активності серця й підвищує ймовірність розвитку аритмії. У групі ризику знаходяться хворі з подовженим інтервалом QT, брадикардією, гіпокаліємією та гіпомагніємією. Прийом азитроміцину може поглибити серцево-судинні порушення і призвести до такого потенційно загрозливого ускладнення, як шлуночкова тахікардія за типом «пірует» (torsades de pointes). Існують повідомлення, що застосування азитроміцину асоціюється з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті [28, 33].

Одним із шляхів мінімізації побічних реакцій антибактеріальних лікарських засобів є застосування цефалоспоринів, які виробляються за унікальною технологією prodrug (проліки). Зазначена технологія дозволяє підвищити біодоступність препарату, знижує його токсичність та мінімізує низку побічних дій, що притаманні антибактеріальним препаратам, — порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту. Крім того, технологія prodrug дозволяє підвищити пероральну абсорбцію препарату, захистити активну речовину від руйнування, вирішити питання захисту від дії соляної кислоти шлунка, забезпечити високу швидкість всмоктування.

На сьогодні за технологією prodrug виробляється пероральний цефалоспорин III покоління цефподоксиму проксетил (Цефодокс), тобто це проліки, що стають активними лише в стінці тонкої кишки, де вони перетворюються на активну форму (цефподоксим).

Цефподоксиму проксетил активний щодо грампозитивної та грамнегативної флори. Особливості фармакокінетики препарату забезпечують збереження необхідної концентрації діючої речовини в плазмі крові протягом 12 годин, що обумовлює можливість ерадикації збудників [10, 23].

Цефподоксим швидко проникає в тканини, в тому числі мигдалини, легені й рідини організму. Концентрація цефподоксиму швидко досягає максимальних рівнів. Крім того, терапевтична концентрація цефподоксиму в слизовій оболонці носа й раковини виявляється вже після введення одноразової дози. Цефподоксим добре проникає в міжклітинну рідину і запальний ексудат, пов'язані з пошкодженням шкіри. Клінічно значущі концентрації цефподоксиму виявляються в міометрії і простаті. Невелика кількість цефподоксиму виділяється в грудне молоко [30].

У слизовій оболонці гайморових пазух концентрація цефподоксиму становить 0,34 мг/л, в тканині піднебінних мигдалин — 0,24 мг/л, в паренхімі легенів — 0,63 мг/л, в слизовій оболонці бронхів — 0,91 мг/л, в плевральній рідині — 1,84 мг/л, а в запальній рідині — 2,84 мг/л [2]. Концентрація цефподоксиму в легеневій тканині через 6–8 годин вища від МПК90 для таких респіраторних збудників, як *Moraxella catarrhalis* — у 2 рази, *Haemophilus influenzae* і *Streptococcus pneumoniae* — у 20 разів, *Streptococcus pyogenes* — приблизно в 70 разів [7].

Цефподоксу притаманний тривалий період напіввиведення. Фармакокінетичні властивості цефподоксиму не залежать від віку пацієнтів.

У педіатричній практиці Цефодокс призначається перорально у вигляді таблеток або суспензії з розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла на добу. Розрахункова доза розподіляється на 2 прийоми після їжі.

На сучасному етапі накопичена значна доказова база ефективності застосування цефподоксиму проксетилу в терапії бактеріальних респіраторних захворювань у дітей. Перш за все це вітчизняне проспективне дослідження «Цеф-ПРОСТО», у якому було показано високу ефективність препарату (88 % — висока та 10,2 % — помірна ефективність) у лікуванні бактеріальних захворювань органів дихання в дітей, а також доведено високий рівень безпеки препарату [6].

У проспективному дослідженні «ЦЕНТР» було показано, що ефективність застосування препарату Цефодокс становила 93,1 % у хворих на позагоспітальну пневмонію [11].

Результати проведеного багатоцентрового, подвійного сліпого, рандомізованого дослідження показали високу клінічну ефективність застосування цефподоксиму в лікуванні гострих бактеріальних інфекцій дихальних шляхів, яка становила 94,57 %. Частота побічних ефектів не перевищувала 5 % (4,48 %) [31].

Крім того, аналіз *in vitro* спектра антимікробної дії пероральних цефалоспоринів, що найбільш часто призначають в амбулаторній практиці при лікуванні інфекцій дихальних шляхів (цефаклор, цефдинір, цефподоксим, цефуроксиму аксетил, цефалексин), та амоксициліну клавуланату показав, що пероральні цефалоспорини III покоління мають більш широкий спектр активності проти основних бактеріальних патогенів порівняно з іншими пероральними цефалоспоринами попередніх поколінь або амоксициліном. Було показано, що на відміну від цефалексину й цефаклору цефподоксим проявляв високу активність щодо *Streptococcus pneumoniae*, як до пеніцилінчутливих штамів, так і до штамів із проміжною резистентністю до пеніциліну та

пеницилінрезистентних [30, 34]. Також цефподоксим проявляв активність і щодо *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, у тому числі штамів, що продукують β-лактамази [34].

За своєю клінічною ефективністю цефподоксиму проксетил не поступався цефтріаксону при лікуванні позалікарняної пневмонії в госпіталізованих пацієнтів, які мали додаткові фактори ризику (похилий вік, дихальна недостатність, серцево-судинні захворювання або куріння) [30].

Цефподоксим проявляє високу інгібуючу активність щодо анаеробних патогенних мікроорганізмів дихальних шляхів, включаючи *Prevotella*, *Peptostreptococcus* і *Fusobacterium* spp. [30].

Достатньо відомі праці науковців, присвячені ефективному застосуванню Цефодоксу при захворюваннях лор-органів у дітей та дорослих [2, 22]. Результати, отримані професором В.В. Бережним із співавт. (2007) у порівняльному дослідженні терапії гнійних синуситів із використанням Цефодоксу або комбінації амоксицилін + клавуланова кислота, свідчили про відсутність побічних реакцій в групі хворих, які приймали Цефодокс. У той же час в групі пацієнтів, у якій як стартовий антибіотик застосовувався амоксицилін/клавуланат, у 15 % дітей була відмічена діарея. У 5 % дітей був алергічний висип [2].

У дослідженнях Н. Portier і співавт. (1994) проведено порівняльний аналіз ефективності застосування цефподоксиму проксетилу 100 мг два рази на день протягом 5 днів та феноксиметилпеніциліну 600 мг три рази на день протягом 10 днів у терапії бактеріального фарингіту/тонзиліту у 220 дорослих та дітей шкільного віку. Наприкінці лікування задовільна клінічна відповідь була отримана у 96,6 % пацієнтів, які приймали цефподоксиму проксетил, і в 96,1 % хворих, які застосовували феноксиметилпеніцилін. Було встановлено, що ерадикація β-гемолітичного стрептококу була досягнута в 96,3 % пацієнтів, які приймали цефподоксиму проксетил, і в 94,1 % — при застосуванні феноксиметилпеніциліну. Повторне бактеріологічне дослідження через 20–30 днів після закінчення лікування показало відсутність β-гемолітичного стрептококу в 93,1 % пацієнтів, які отримували цефподоксиму проксетил, і в 91,8 % пацієнтів, які приймали феноксиметилпеніцилін. При цьому погану переносимість препарату відмічали тільки 2 % пацієнтів, які приймали цефподоксиму проксетил, проти 16 % хворих, які застосовували феноксиметилпеніцилін. У результаті проведеного дослідження авторами було зроблено висновок, що за рахунок меншої тривалості терапії в поєднанні з більш високою клінічною та бактеріологічною ефективністю цефподоксиму проксетил є препаратом вибору для лікування фарингітів/тонзилітів, викликаних β-гемолітичним стрептококом [32].

У попередніх наших дослідженнях було показано високу ефективність застосування цефподоксиму проксетилу в терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей, в тому числі рецидивуючих бронхітів та пневмонії, викликаних як *Haemophilus influenzae*, так і іншими збудниками [18–21].

Список літератури

1. Альбицкий В.Ю. Прогноз развития научных исследований в педиатрии на 2006–2010 гг. / В.Ю. Альбицкий, И.И. Балаболкин, А.А. Баранов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 111-113.
2. Бережной В.В. Опыт использования препарата «Цефодокс» в комплексной терапии гнойных синуситов у детей / В.В. Бережной, В.Г. Козачук, И.Б. Орлюк [и др.] // —Современная педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 88-92.
3. Василишин Х.І. Динаміка вмісту цинку та міді в дітей переддошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією / Х.І. Василишин // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: Збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 16–18 квітня 2014 р. / М.В. Погорелов. — Суми: СумДУ, 2014. — С. 179.
4. Викторов А.П. Проблемы безопасности применения пенициллинов / А.П. Викторов, И.А. Логвина, Е.В. Матвеева, К.А. Посохова // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2007. — № 1. — С. 36-38.
5. Викторов А.П. Анализ побочных действий антибиотиков группы цефалоспоринов в Украине по итогам 2005 года / А.П. Викторов, К.А. Посохова, Е.В. Матвеева [и др.] // Семейная медицина. — 2006. — № 3. — С. 42-43.
6. Волосовец А.П. Результаты многоцентрового исследования «Цеф-ПРОСТО» (цефподоксима проксетил в стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей) в Украине / А.П. Волосовец, А.Е. Абатуров, Л.В. Беш [и др.] // Современная педиатрия. — 2011. — № 2(36). — С. 107-112.
7. Волосовец А.П. Цефодокс (цефподоксима проксетил): трехлетний анализ клинического использования в педиатрии / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, О.Л. Дзюба [и др.] // Современная педиатрия. — 2009. — № 4. — С. 34-38.
8. Волянська Л.А. Гострий риносинусит у дітей у практиці лікаря загальної практики та раціональна антибіотикотерапія при його бактеріальній природі // Здоров'я ребенка. — 2013. — № 6. — С. 9-13.
9. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*: Метод. рекомендации для микробиологов // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 93-109.
10. Диференційоване застосування антибактеріальних препаратів в педіатрії (за матеріалами IX Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії») // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 21–22. — С. 230-231.
11. Дядык А.И. Опыт применения цефподоксиму у больных с внегоспитальными пневмониями: Результаты проспективного открытого исследования «ЦЕНТР» / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Н.Л. Суровцева [и др.] // Ліки України. — 2009. — № 8. — С. 73-75.
12. Жель Ф. Від антибіотикограми до рецепту / Ф. Жель, М. Шомара, М. Уебер [та ін.]. — К.: Логос, 2007. — С. 87-89.
13. Зоркин С.Н. Взгляд на антибактериальную терапию у детей с урологической патологией / С.Н. Зоркин, Л.К. Катосова, З.Н. Музыченко // Лечащий врач. — 2010. — № 8. — С. 6-10.
14. Коровина Н.А. Клинические аспекты применения цефалоспориновых антибиотиков в педиатрической практике / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников. — М., 2000.

15. Крюков А.И. Возможности современных макролидов в стартовой терапии острого бактериального синусита / А.И. Крюков, А.В. Гуров, Г.Н. Изотова // Русский медицинский журнал. — 2012. — № 20(27). — С. 1374-1377.
16. Кунельская Н.Л. Рациональная антибактериальная терапия острого отечно-инфильтративного ларингита / Н.Л. Кунельская, Г.Н. Изотова, С.Г. Романенко // Медицинский совет. — 2013. — № 7. — С. 18-20.
17. Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Пантюшенко Л.І. Вибір раціональної антибактеріальної терапії у дітей з бактеріальними захворюваннями органів дихання в умовах зростання рівня антибіотикорезистентності // Современная педиатрия. — 2014. — № 5. — С. 77-82.
18. Леженко Г.О. Роль *Haemophilus influenzae* у формуванні інфекційної патології в дітей / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова, Л.І. Пантюшенко // Здоровье ребенка. — 2013. — № 1. — С. 67-72.
19. Леженко Г.О. Досвід застосування цефодоксу в лікуванні позалікарняних пневмоній та рецидивуючих бронхітів у дітей / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова // Здоровье ребенка. — 2010. — № 4. — С. 29-31.
20. Леженко Г.О. Обґрунтування вибору тактики фармакотерапії гострих синуситів у дітей / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова, Л.І. Пантюшенко // Совр. педиатрия. — 2012. — № 3. — С. 95-98.
21. Леженко Г.О. Раціональна антибактеріальна терапія захворювань органів дихання у дітей / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова, Л.І. Пантюшенко // Совр. педиатрия. — 2013. — № 7. — С. 88-92.
22. Митин Ю.В. Целесообразность применения в лор-практике цефалоспоринов III поколения для приема внутрь / Ю.В. Митин, Я.Ю. Гомза // Журнал ушных, носовых та горлових хвороб. — 2007. — № 2. — С. 59-63.
23. Нові перспективи використання пероральних цефалоспоринів в педіатрії. За матеріалами V конгресу педіатрів України, 15–17 жовтня, м. Київ // Здоров'я України. — 2008. — № 24/1. — С. 36-37.
24. Посохова К.А. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навч. посібник / К.А. Посохова, О.П. Вікторов. — Тернопіль: ТДМУ, 2005. — 296 с.
25. Самсыгина Г.А. Цефалоспорины в педиатрии // В мире лекарств. — 2000. — № 1. — С. 18-21.
26. Скороходкина О.В. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии / О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, вып. 3. — С. 60-67.
27. Хапалюк А.В. Клинико-фармакологическая характеристика и сравнительный анализ основных групп антибактериальных лекарственных средств / А.В. Хапалюк // Лечебное дело. — 2010. — № 5. — С. 64-82.
28. XV щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» — Сідельниковські читання // Здоров'я України. Тематичний випуск «Педіатрія». — 2013. — С. 22-23.
29. Bartkowski D.P. Recognizing UTIs in infants and children. Early treatment prevents permanent damage / D.P. Bartkowski // Postgraduate medicine. — 2001. — Vol. 109, № 1. — P. 177-181.
30. Frampton J.E. Cefpodoxime proxetil / J.E. Frampton, R.N. Brogden, H.D. Langtry, M.M. Buckley // Drugs. — 1992. — Vol. 44(5). — P. 889-917.
31. Hui-ling W.A.N.G. Multicenter, double-blind, randomized controlled clinical trial of cefcapene pivoxil hydrochloride tablets in the treatment of acute bacterial infections / W.A.N.G. Hui-ling, H.U.O. Li, W.A.N.G. Zhen-shan [et al.] // The Chinese Journal of Clinical Pharmacology. — 2012. — Vol. 1. — P. 002.
32. Portier H. Five versus ten days treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled trial comparing cefpodoxime proxetil and phenoxymethyl penicillin / H. Portier, P. Chavanet, A. Waldner-Combernoux [et al.] // Scandinavian journal of infectious diseases. — 1994. — Vol. 26(1). — P. 59-66.
33. Ray W.A. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death / W.A. Ray, K.T. Murray, K. Hall [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366. — P. 1881-1890.
34. Sadera H.S. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate / H.S. Sadera, M.R. Jacobsb, T.R. Fritsche // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. — 2007. — Vol. 57 (3). — P. S5-S12.