

# МЕСТО ЦЕФАЛОСПОРИНОВ III ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И УХА

Подавляющее большинство острых респираторных инфекций имеет вирусную природу. Основными бактериальными патогенами, обуславливающими развитие острого синусита и острого среднего отита, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. В статье даны клинические признаки бактериальной инфекции околоносовых пазух и уха, показания к системной антибактериальной терапии. Рассмотрены вопросы выбора антибактериального препарата для лечения острого бактериального синусита и острого среднего отита, показано место цефалоспоринов III поколения в лечении указанной патологии. В статье приводится обзор данных клинических исследований эффективности и безопасности цефиксима при заболеваниях ВДП и уха.

**Ключевые слова:** острый средний отит, острый бактериальный синусит, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, антибиотикотерапия.

G.S. MALTSEVA, MD, Prof., S.B. RYAZANTSEV, MD, Prof.

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of Russia

NICHE OF THIRD GENERATION CEPHALOSPORINS IN TREATMENT OF ACUTE BACTERIAL UPPER RESPIRATORY TRACT AND EAR INFECTIONS

The vast majority of acute respiratory infections have a viral etiology. *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* are the major bacterial pathogens responsible for the development of acute sinusitis and acute otitis media. The article presents clinical signs of bacterial paranasal sinuses and ear infections and indications for systemic antibacterial therapy. The issues of choice of antibacterial drugs for the treatment of acute bacterial sinusitis and acute otitis media are reviewed. The niche of third generation cephalosporins in the treatment of this pathology is also examined in this article. The article provides an overview of clinical trials of the efficacy and safety of cefixime in patients with URT and ear diseases.

**Keywords:** acute otitis media, acute bacterial sinusitis, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, antibiotic therapy.

**И**нфекционные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) и среднего уха, особенно у детей, являются самой частой причиной обращения к врачу общей практики.

Как известно, подавляющее большинство острых респираторных инфекций имеет вирусную природу и не требует проведения системной антибактериальной терапии [1].

*Показания к назначению антибактериальной терапии*

Показанием к назначению системных антибиотиков является развитие явно бактериального воспалительного процесса в верхних дыхательных путях: гнойного среднего отита, гнойного синусита, стрептококкового тонзиллофарингита, тяжелого ларингита. В данной статье мы не будем останавливаться на особенностях острого тонзиллофарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А, так как он требует отдельного рассмотрения и подхода к лечению.

Причинами возникновения острого бактериального риносинусита (ОБРС) и острого среднего отита (ОСО) являются главным образом 3 ключевых бактериальных патогена. Это *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Поэтому мы в своей статье рассмотрим именно эти две нозологии, так как они имеют общую этиологию.

Как правило, данные микроорганизмы колонизируют слизистую оболочку носоглотки и ротовой полости. Раз-

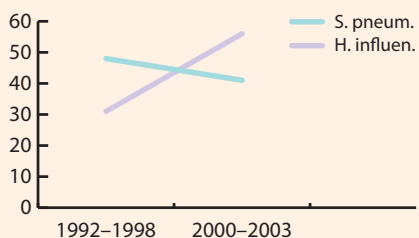
витию как ОБРС, так и ОСО довольно часто предшествует вирусная инфекция верхних дыхательных путей. Происходит отек слизистой оболочки носоглотки, евстахиевой трубы, соустьев синусов, что способствует попаданию бактериальных патогенов из носоглотки в стерильные в норме полости с последующим размножением и развитием инфекции.

**Важным критерием, позволяющим отличить ОРВИ от ОБРС, часто называют длительность присутствия симптомов. У 60% пациентов с длительностью симптомов ОРВИ более 10 дней были высеяны бактерии из отделяемого синусов**

Однако клиницисту не всегда легко определить переход вирусной инфекции в бактериальную. Основываясь на общей клинической картине, врачи могут правильно поставить диагноз ОБРС только в 50% случаев [2].

Важным критерием, позволяющим отличить ОРВИ от ОБРС, часто называют длительность присутствия симптомов [3]. Исследование, посвященное изучению патогенеза риновирусной инфекции, продемонстрировало, что продолжительность заболевания может варьировать от 1 до 33 дней, при этом большинство пациентов выздоровело или

### Рисунок. Изменения микробного пейзажа при ОСО после введения пневмококковой вакцинации [9]



почувствовало облегчение через 7–10 дней. У 60% пациентов с длительностью симптомов ОРВИ более 10 дней были высеяны бактерии из отделяемого синусов [2]. Таким образом, 7 дней (10 дней для детей [4]) можно считать сроком, после истечения которого необходимо заподозрить ОБРС при наличии типичных клинических проявлений [5].

В качестве самых надежных клинических симптомов, указывающих на наличие ОБРС, в настоящее время являются следующие 4 признака:

- гнойные выделения из носа;
- верхнечелюстная зубная боль, лицевая боль (особенно односторонняя);
- односторонняя болезненность при пальпации в проекции верхнечелюстного синуса;
- ухудшение симптомов после начального улучшения [6].

Таким образом, представляется обоснованным заподозрить наличие ОБРС у пациента, имеющего на протяжении не менее 7 дней 2 или более вышеуказанных симптомов. Этот диагноз также можно заподозрить у пациентов с ухудшением симптомов после 5–7 дней течения заболевания или у пациентов с тяжелыми симптомами независимо от давности заболевания [6]. Маловероятно наличие ОБРС у пациентов с нетяжелым течением заболевания длительностью менее 5 дней. Такие пациенты должны получать симптоматическое лечение при ОРВИ, и им не должны назначаться антибиотики.

Бактериальный ОСО встречается в 30–50% случаев всех ОСО. ОСО чаще всего встречается у детей раннего возраста. К трем годам свыше 90% детей переносят его хотя бы один раз. Заболевание, как мы уже отметили, обычно развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции. ОСО может быть вирусной природы, но чаще вызывается бактериями или вирусно-бактериальными ассоциациями.

Абсолютными показаниями к назначению антибиотиков при ОСО являются:

- возраст до двух лет;
- формы заболевания с выраженным болевым синдромом, температурой тела выше 38 °С и сохранением симптомов более суток.

В остальных случаях возможна выжидательная тактика, если она не ухудшает прогноз заболевания. Эксперты Американской академии педиатров рекомендуют отложить назначение антибиотиков у детей старше двух лет с нетяжелым ОСО, если в последующие два-три дня они

будут находиться под наблюдением. Если по истечении этого периода состояние улучшится, применять антибиотики не стоит.

### ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

До недавнего времени самым опасным микроорганизмом, вызывающим инфекции ВДП, был пенициллин-резистентный *S. Pneumoniae*. *S. Pneumoniae* являлся самой частой причиной такого распространенного в детском возрасте заболевания, как ОСО. Рецидивы ОСО, как правило, были обусловлены резистентными штаммами этого микроорганизма, которые могут приводить к угрожающим жизни так называемым инвазивным заболеваниям, таким как пневмония, бактериемия и менингит [Cartwright]. Центральным звеном терапии больных с указанными выше заболеваниями является адекватная антимикробная терапия, направленная на борьбу с пенициллин-резистентными штаммами *S. Pneumoniae*. Препаратом первого ряда при пневмококковой инфекции является амоксициллин один или в комбинации с ингибиторами β-лактамаз, так как многочисленными исследованиями показана почти 100%-ная чувствительность пневмококка к амоксициллину (Козлов Р.С., 2004). В то же время чувствительность *Hemophilus influenza* и *Moraxella catarrhalis* к амоксициллину значительно ниже и составляет 81,6 и 22,7% соответственно [7].

### Сравнительное исследование микрофлоры при ОСО у детей в возрасте 7–24 месяцев до и после введения вакцинации против пневмококков показало, что место *S. Pneumoniae* заняла *H. influenza*

Однако в США и большинстве стран Западной Европы внедрение и широкое использование вакцинации против *S. Pneumoniae* в детской практике в течение последнего десятилетия привело к изменениям в значимости основных этиологических бактериальных патогенов, вызывающих инфекции ВДП и уха.

Произошло уменьшение доли *S. Pneumoniae* в этиологии ОСО и ОБРС на 6–8% [8]. Это привело к опреде-

Таблица 1. Возбудители ОБРС [10]

Возбудитель	Доля вызванных синуситов, %
<i>Haemophilus influenzae</i>	35
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	34
Анаэробы	6
Грамотрицательные бактерии	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2

**Таблица 2. Активность in vitro β-лактамных антибактериальных препаратов против *S. pneumoniae*, *H. influenza* и *M. catarrhalis*, выделенных от пациентов с инфекциями ВДП, в том числе ОСО (Alexander Project, 1998–2000)**

Антибактериальный препарат	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenza</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
	МПК (мг/л)	Чувствительность (%)	МПК (мг/л)	Чувствительность (%)	МПК (мг/л)	Чувствительность (%)
Ampicillin	4	N/A	>16	N/A	16	N/A
Amoxicillin	2	95,1	>16	81,6	16	22,7
Amoxicillin-clavulanate	2	95,5	1	98,1	0,25	100
Cefaclor	>64	21,8	16	1,4	4	10,9
Cefuroxime	8	78,6	2	83,6	2	61,9
Cefprozil	16	78,1	8	22,3	8	16
Cefixime	>16	69,2	0,06	99,8	0,5	100
Cefdinir	8	76,5	0,5	92	0,5	100

ленным сдвигам в патогенной микрофлоре ВДП в сторону таких микроорганизмов, как *H. influenza*. Сравнительное исследование микрофлоры при ОСО у детей в возрасте 7–24 месяцев до и после введения вакцинации против пневмококков показало, что место *S. Pneumoniae* заняла *H. influenza* [9]. Так, частота *S. Pneumoniae* снизилась с 48% (1992–1998) до 31% (2000–2003), в то же время частота *H. influenza*, по данным этих авторов, увеличилась с 41% (1992–1998гг.) до 56% (2000–2003) (рис.). То есть увеличение частоты *H. influenza* – пропорционально снижению частоты *S. Pneumoniae*. Наибольшее увеличение коснулось β-лактамазо-продуцирующих штаммов *H. influenza* – с 23 до 36%.

**Исследование эффективности цефиксима при острых и хронических синуситах у взрослых и детей показало, что полное выздоровление или значительное улучшение наблюдалось у 98,3 и 100% детей и у 98,5 и 98,4% взрослых при остром и хроническом синусите соответственно**

То же самое касается возбудителей ОБРС. Частота выделения *Haemophilus influenzae* превзошла частоту выделения *Streptococcus pneumoniae* (табл. 1) [10].

Несмотря на то что *S. Pneumoniae* все еще остается важным патогеном в возникновении ОБРС и ОСО, следует отметить, что 72% выделенных штаммов чувствительны к пенициллину (против 54% в более ранние периоды, до вакцинации).

Тем не менее некоторые штаммы *S. pneumoniae*, не вошедшие в вакцину, имеют тенденцию к увеличению антимикробной резистентности [11]. В настоящее время уже разработаны и начинают применяться пневмококковые вакцины с более широким диапазоном штаммов, что поможет снизить частоту инвазивных пневмококковых инфекций [11].

Следует учесть, что с 2014 г. у нас в стране также производится обязательная пневмококковая вакцинация, причем современными 13- и 23-валентными вакцинами. Поэтому произошедшие изменения микрофлоры при инфекциях ВДП в зарубежных странах в скором будущем коснутся и нас. К этому надо быть готовыми.

Таким образом, как мы уже отметили, инфекции ВДП и среднего уха, вызванные резистентными пневмококками, в настоящее время не являются такой большой проблемой, как раньше. Однако в возникновении инфекций ВДП возросла роль других патогенов, таких как *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Возросла доля резистентных штаммов *H. influenzae*, которые реализуют свою резистентность как путем продукции β-лактамаз, так и другими путями (β-lactamase-negative amoxicillin-resistant [BLNAR] штаммы) [7]. Для *M. catarrhalis* продукция β-лактамаз – это главная причина резистентности, т.к. большинство штаммов этого микроорганизма изначально β-лактамазо-позитивны. Произшедшие сдвиги в значимости патогенов, вызывающих инфекции ВДП, должны учитываться при выборе адекватной терапии.

Применение клавулановой кислоты в соединении с амоксициллином может решить проблему продукции β-лактамаз, и поэтому амоксициллина клавуланат продолжает оставаться препаратом выбора у пациентов с инфекционными заболеваниями ВДП, где β-лактамазо-обусловленная резистентность может быть проблемой.

Фторхинолоны могли бы рассматриваться в качестве одной из опций для взрослых, однако они не пригодны для лечения детей из-за их потенциального токсичного действия. К тому же фторхинолоны имеют склонность к быстрому развитию антибактериальной резистентности.

И наконец, давно используемые оральные цефалоспорины III поколения, такие как цефиксим и цефдинир, могут быть альтернативной опцией для лечения инфекций ВДП, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Многочисленными исследованиями in vitro

показано, что цефиксим имеет самую низкую МПК среди β-лактамов перорального приема к клиническим образцам *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, полученным от пациентов с инфекциями ВДП, в том числе с ОСО (табл. 2). Значения МПК против пенициллин-чувствительных *S. pneumoniae* были не такими низкими, но зато 70% образцов оставались чувствительными [7]. Также подтвержден низкий уровень МПК против BLNAR штаммов *H. influenzae* [12].

Благодаря микробиологическим и фармакодинамическим характеристикам цефиксима его эффективность и безопасность при инфекциях ВДП и уха широко изучены в многочисленных клинических исследованиях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦЕФИКСИМА

Исследование эффективности цефиксима при острых и хронических синуситах у взрослых и детей показало, что полное выздоровление или значительное улучшение наблюдалось у 98,3 и 100% детей и у 98,5 и 98,4% взрослых при остром и хроническом синусите соответственно [13].

Большое количество исследований посвящено исследованию эффективности цефиксима при ОСО. Так в 2 больших исследованиях участвовали 25 800 и 1 700 детей с ОСО соответственно. Данные этих исследований показали эффективность цефиксима (выздоровление или значительное улучшение) в 86 и 98% соответственно. В то же время побочные эффекты встречались в 9,4 и 1,1% соответственно [13].

Сравнительное изучение эффективности цефиксима и амоксициллина при ОСО проведено в нескольких клинических исследованиях. Результаты отражены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, цефиксим немного более эффективен при *H. influenzae* и *M. Catarrhalis* (89–100% против 62–83% соответственно), в то время как амоксициллин немного более активен в отношении *S. pneumoniae* (93–100% против 75–94% соответственно).

Сравнительное исследование цефиксима (однократного приема в день) и цефаклора (трехкратного приема в день) показало превосходство первого как по клинической эффективности (89–97% против 78–97% соответственно), так и по бактериологической (73–97% против 62–90% соответственно) [17].

Кроме того, имеются исследования по сравнению эффективности цефиксима с амоксициллин-клавуланатом [18].

Эти исследования показали, что однократный прием в день цефиксима эквивалентен 2–3-кратному приему амоксициллин-клавуланата. Однако лечение цефиксимом имеет меньше побочных эффектов.

Анализ данных всех этих исследований показывает, что цефиксим – эффективный антибактериальный препарат, с хорошей переносимостью и всего лишь с однократным приемом в день может шире применяться при инфекционных заболеваниях ВДП и уха. Учитывая все возрастающую частоту неудач лечения традиционными антибиотиками, цефиксим может чаще применяться в качестве препарата первой линии при ОБРС и ОСО. Кроме того, цефиксим имеет ряд преимуществ, таких как превосходную активность против β-лактамазо-продуцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. Catarrhalis*, хороший профиль безопасности и режим приема всего 1 раз в день.

**Исследования показали, что однократный прием в день цефиксима эквивалентен 2–3-кратному приему амоксициллин-клавуланата. Однако лечение цефиксимом имеет меньше побочных эффектов**

В 2011 г. одна из самых авторитетных общественных организаций в области антибактериальной терапии – Международное общество антимикробной химиотерапии выпустило 10 рекомендаций по антимикробной терапии. Один из важнейших пунктов в этом списке – рекомендация способствовать комплаентности пациента. К факторам, способствующим комплаентности лечения, можно отнести кратность приема, короткий курс и хорошую переносимость [19].

Как известно, чем меньше частота приема препарата, тем выше комплаентность (соблюдение предписаний врача). Так, при однократном приеме в сутки комплаентность составляет  $79 \pm 14\%$ , при двукратном –  $69 \pm 15\%$ , при трехкратном –  $65 \pm 16\%$ , а при четырехкратном –  $51 \pm 20\%$  [15]. Таким образом, однократный прием в сутки цефиксима способствует высокой комплаентности лечения.

Цефиксим быстро всасывается в желудочно-кишечный тракт. Препарат обладает высокой биодоступностью,

**Таблица 3. Результаты сравнительного исследования цефиксима и амоксициллина при ОСО**

	McLinn [14] cefixime:amoxicillin	Owen et al. [15] cefixime:amoxicillin	Johnson et al. [16] cefixime:amoxicillin
Частота в % полного клинического ответа	93:94	57:52	90:88
Частота в % полного бактериологического ответа	94:95	NA	87:79
<i>H. influenzae</i>	89:71	94:83	100:62
<i>S. pneumoniae</i>	94:100	81:93	75:93
<i>M. catarrhalis</i>	100:100	100:64	86:88

которая составляет 40–50%. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [21, 22].

**Внебольничные инфекции ВДП обычно лечат эмпирически, и в будущем лечение должно быть скорректировано с учетом доминирующей роли *H. influenza* и *M. Catarrhalis*. Цефалоспорины III поколения, и в частности цефиксим, являются альтернативой амоксициллин-клавуланату и могут обеспечить адекватное лечение таких инфекций**

Максимальная концентрация цефиксима в сыворотке крови достигается через 2–6 ч. Период полувыведения в среднем составляет 3–4 ч. Цефиксим не метаболизируется в печени, поэтому присутствует в организме и выводится из него в активном виде.

Среди преимуществ цефиксима следует также отметить, что он разрешен к применению у детей с 6 месяцев, а также у беременных женщин.

Таким образом, при выборе адекватной антибактериальной терапии пациентам с инфекциями ВДП и уха необходимо учитывать данные по изменениям в микробном пейзаже пациентов с указанными инфекциями, а также принимать во внимание данные о чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Следует признать, что после введения вакцины против пневмококка снизилось число инвазивных пневмококковых инфекций и доминирующим патогеном стал *H. influenza*. Рекомендации по лечению должны отражать изменение соотношения патогенов. Внебольничные инфекции ВДП обычно лечат эмпирически, и в будущем лечение должно быть скорректировано с учетом доминирующей роли *H. influenza* и *M. Catarrhalis*.

Цефалоспорины III поколения, и в частности цефиксим, являются альтернативой амоксициллин-клавуланату и могут обеспечить адекватное лечение таких инфекций. Эти цефалоспорины до недавнего времени считались препаратами второй линии, но в настоящее время назрела необходимость чаще их использовать в качестве препаратов первой линии при инфекциях ВДП, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenza* и *M. catarrhalis*.



## ЛИТЕРАТУРА

- Scheid DC, Hamm RM. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment. *Am Fam Physician*, 2004, 70: 1697-704, 1711-2.
- Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis*, 1996, 23: 1209-23.
- Dosh SA, Hickner JM, Mainous A G3d, Ebell MH. Predictors of antibiotic prescribing for nonspecific upper respiratory infections, acute bronchitis, and acute sinusitis. An UPRNet study. Upper Peninsula Research Network. *J Fam Pract*, 2000, 49: 407-14.
- Ueda D, Yoto Y. The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15: 576-9.
- Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 1999, 9: 1-5.
- Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 498-505.
- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN, Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob. Chemother.*, 2003, 52(2): 229-246.
- Brunton S. Current face of acute otitis media: Microbiology and prevalence resulting from widespread use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin. Ther.*, 2006, 28(1): 118-123.
- Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis.*, 2004, 23(9): 829-833.
- Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW Jr, Remy H, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *CMAJ*, 1997, 156(Suppl 6): 1-14.
- Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr. Infect. Dis.*, 2007, 26(2): 123-128.
- Jansen WTM, Verel A, Beitsma M, Verhoef J, Milatovic D. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicro. Chemother.*, 2006, 58: 873-877.
- Hausen Th, Weidlich G, Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in the treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection*, 1995, 23(suppl 2): 65–69.
- McLinn SE. Randomized, open label, multicenter trial of cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J*, 1987, 6: 997–1001.
- Owen MJ, Anwar R, Nguyen HK, Swank PR, Bannister ER, Howie VM: Efficacy of cefixime in the treatment of acute otitis media in children. *Am J Dis Child*, 1993, 147: 81–86.
- Johnson CE, Carlin SA, Super DM, Rehms JM, Roberts DG, Christopher NC, Whitwell JK, Shurin PA. Cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media. *J Pediatr*, 1991, 119: 117–122.
- Rodriguez WJ, Khan W, Sait T, Chhabra OP, Bell TA, Akram S, Kohlbrenner VM: Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: A randomized, comparative study. *Pediatr Infect Dis J*, 1993, 12: 70–74.
- Gooch WM III, Philips A, Rhoades R, Rosenberg R, Schaten R, Starobin S: Comparison of the efficacy, safety and acceptability of cefixime and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(suppl 2): 21–24.
- Яковлев С.В. Стратегия и тактика рационального применения антибиотиков. *Consilium medicum, Экстравыпуск*, 2013: 3-4
- Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение орального цефалоспорины III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций. *Инфекции и антимикробная терапия*, 2012, 4(3): 38–40.
- Brogden RN, Campoli Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1989, 38: 524–50.