



МЕСТО ЦЕФАЛОСПОРИНОВ В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Одамбоев Д.Б.

Матризаев Т.Ж.

Киличев А.Р.

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8339943>

ARTICLE INFO

Received: 04th September 2023

Accepted: 12th September 2023

Online: 13th September 2023

KEY WORDS

Цистит, инфекция нижних
мочевыводящих путей,
уропатогены,
цефалоспорины, цефиксим,
клинические рекомендации.

ABSTRACT

Терапия инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП), таких как цистит или бессимптомная бактериурия, зачастую на практике оказывается задачей более сложной, чем кажется на первый взгляд. Выбор антибактериальных препаратов необходимо проводить с учетом их эффективности, доказанной в клинических исследованиях, переносимости, побочных эффектов, а также их стоимости и доступности. Многочисленные результаты эпидемиологических исследований указывают на неуклонный рост резистентности уропатогенов к антибиотикам, который, в свою очередь, приводит к увеличению числа случаев неэффективности терапии и рецидивирующих форм заболевания. С учетом того, что при выборе антибиотика следует отдавать предпочтение препаратам с низким риском селекции устойчивых микроорганизмов и развития сопутствующего ущерба, в качестве препаратов первой линии терапии рекомендованы фосфомицин и нитрофураны. Согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям цефалоспорины III поколения рекомендованы к использованию в качестве альтернативной терапии ИНМП, в том числе у беременных женщин, при аллергии, непереносимости, отсутствии чувствительности возбудителя по данным бакпосева или при предшествующем неэффективном лечении препаратами первой линии. В статье приведены данные литературы по эффективности применения цефалоспоринов III поколения в лечении ИНМП.



Введение

Терапия инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП), таких как цистит или бессимптомная бактериурия, зачастую на практике оказывается задачей более сложной, чем кажется на первый взгляд. Приходится учитывать довольно много факторов, среди которых спектр возбудителей и их чувствительность/резистентность к антибиотикам в данном регионе, сопутствующая и недавняя лекарственная терапия, рецидивирующий характер, перенесенные хирургические вмешательства и манипуляции, беременность, грудное вскармливание, наличие аллергических реакций и др. [1–3]1,2,3.

Выбор антибактериальных препаратов необходимо проводить на основании их эффективности и безопасности, которые были проверены и доказаны в ходе клинических исследований, а также с учетом их стоимости и доступности. Результаты эпидемиологических исследований указывают на неуклонный рост резистентности уропатогенов к антибиотикам, который, в свою очередь, приводит к увеличению числа случаев неэффективности терапии и рецидивов. По мнению большинства авторов, причиной этого служит необоснованное, бесконтрольное использование антибактериальных препаратов как врачами, так и самими пациентами, широко распространенное в последние десятилетия, которое, наряду с высокой способностью уропатогенов, особенно *Escherichia coli*, приспосабливаться и модифицировать собственную защиту от антибиотиков, делает ситуацию катастрофической [4–6].

Современные подходы к антибактериальной терапии ИНМП

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) с 2012 г. говорит о рациональной фармакотерапии и ее принципах, которые, в первую очередь, касаются использования антибактериальных препаратов. Реализация рациональной терапии требует изменения существовавших долгое время стереотипов лечения ИНМП [7–9]4.

На основании результатов многочисленных исследований, в том числе международного исследования DARMIS (Dynamics of Antibiotic Resistance: Results of the Multicenter Study), проведенного в 2018 г., целью которого было исследование активности антибиотиков в отношении возбудителей, выделенных от пациентов с инфекцией мочевыводящих путей (ИМП), были внесены принципиальные изменения в клинические рекомендации Минздрава Узбекистана по лечению ИНМП 2020–2022 гг. [1]1,2. Одним из таких ключевых изменений стал запрет на применение антибактериальных препаратов группы фторхинолонов при неосложненной ИНМП. Несмотря на то, что еще несколько лет назад препараты данной группы входили в первую линию терапии, в актуальных клинических рекомендациях по лечению цистита они исключены даже из числа препаратов для альтернативной терапии5,6. Данные эпидемиологических исследований, таких как DARMIS-2018, продемонстрировали снижение чувствительности микроорганизмов к препаратам фторхинолонового ряда на фоне их массового применения. Так, чувствительность *E. coli* к ципрофлоксацину за 7 лет снизилась почти на 20% — с 79,9 до 60% [1].

Необоснованное применение фторхинолонов при ИНМП было зарегистрировано еще в 2016 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), которое рекомендовало исключить



данные препараты из эмпирической терапии как из-за развития резистентности, так и из-за высокого риска развития гипогликемии, сердечно-сосудистых нарушений, повреждения сухожилий, хрящей, мышц, нервов, диспептических расстройств, поражений центральной нервной системы [1, 10, 11]. Также сохраняется высокий уровень устойчивости *E. coli* к пенициллинам (более 50%), в том числе амоксицилину/клавуланату (более 40%), а также триметоприму/сульфаметоксазолу (более 35%), что тоже ограничивает возможности их применения в эмпирической терапии. Таким образом, результаты исследования DARMIS-2018 в Узбекистане стали обоснованием для ограничения применения большого числа антибактериальных препаратов в лечении ИМП [1]1,2.

Что же осталось в нашем арсенале? В действующих клинических рекомендациях для лечения неосложненного цистита у женщин в качестве препаратов первой линии терапии рекомендованы фосфомицин и нитрофураны. Это связано, в первую очередь, с сохранением высокой чувствительности (более 90%) к ним уропатогенных штаммов *E. coli* на протяжении ряда лет — с 2012 по 2018 г. [9]1,2.

Следует помнить, что если во врачебной среде принципы рациональной антибиотикотерапии активно внедряются и используются, то сами пациенты очень часто принимают антибактериальные препараты без назначения врача, по совету родственников или знакомых. В большинстве таких случаев не соблюдается ни дозировка препарата, ни продолжительность курса лечения. Согласно результатам опросов около 50% женщин с нарушениями мочеиспускания не обращались к врачам при возникновении симптомов. Более 17% из них принимали препараты на основании советов родственников и знакомых, около 25% — по рекомендации сотрудника аптеки, около 16% искали информацию в Интернете [12]. При этом очевидно, что наиболее часто используемыми подобным образом препаратами будут те, которые ранее уже применялись или ранее были назначены врачом и помогли: фосфомицин и нитрофураны. В подобных случаях большое значение имеет возможность применения альтернативной терапии, в том числе цефалоспоринов III поколения1,2.

Пероральные цефалоспорины III поколения сохраняют свою высокую эффективность в отношении уропатогенных штаммов кишечной палочки, в связи с чем они также включены в рекомендации по лечению неосложненной ИМП у женщин [1, 10]. Согласно действующим клиническим рекомендациям они показаны в качестве альтернативной терапии ИМП, при наличии аллергических реакций и непереносимости препаратов первой линии терапии, могут применяться в том числе у беременных женщин, а также при отсутствии чувствительности возбудителя к препаратам выбора по результатам бактериологического исследования мочи или при их неэффективности в ходе предшествующего лечения1,2.

Спектр цефалоспоринов III поколения для перорального приема не так широк. Одним из наиболее хорошо изученных препаратов является цефиксим. На фармакологическом рынке в России зарегистрировано несколько торговых наименований препарата, наиболее экономически доступным при высоком качестве является Цефиксим Экспресс в форме диспергируемых таблеток производства компании «Фармстандарт»7,8,9.



К наиболее значимым достоинствам диспергируемой формы антибактериальных препаратов можно отнести отсутствие растворения в желудке и максимальное всасывание в верхних отделах тонкого кишечника. Цефиксим в форме диспергируемых таблеток обладает более стабильной кинетикой растворения и меньшей зависимостью от кислотности среды по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой. Так, в исследовании С.К. Зырянова [13] по изучению сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима в форме диспергируемых таблеток и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, удалось установить, что количество растворенного цефиксима через 1 ч при исследовании таблеток, покрытых пленочной оболочкой, было на 20–30% меньше по сравнению с цефиксимом в диспергируемых таблетках. До 30% действующего вещества из таблеток, покрытых пленочной оболочкой, не перешло в раствор, что в условиях *in vivo* может сопровождаться снижением биодоступности препарата и приводить к созданию субтерапевтических концентраций антибиотика в очаге инфекции. В связи с этим использование таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может сопровождаться увеличением риска развития клинических неудач и повышением уровня антибиотикорезистентности.

Улучшенные фармакокинетические свойства диспергируемых таблеток обеспечивают повышенную биодоступность действующего вещества и минимальное воздействие на микрофлору кишечника, что позволяет снизить риск развития побочных реакций со стороны ЖКТ [14–16].

Согласно данным литературы при пероральном приеме диспергируемых лекарственных форм создаваемые в крови концентрации практически не отличаются от таковых при внутримышечном введении препарата при нетяжелых формах заболевания [16]. Использование диспергируемых форм является одним из немаловажных аспектов современной стратегии антибактериальной терапии, направленной на борьбу с антибиотикорезистентностью [13, 16].

Фокус на цефиксим

Цефиксим — это полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения для приема внутрь широкого спектра действия, обладающий бактерицидным эффектом. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза клеточной мембраны возбудителя. Как и другие β -лактамы антибиотики, цефиксим связывается со специфическими пенициллин-связывающими белками (penicillin-binding proteins), локализованными внутри бактериальной клетки, вызывая ингибирование третьей, и последней, стадии синтеза бактериальной клеточной стенки. Далее клеточный лизис опосредуется ферментами бактериальной клеточной стенки, такими как аутолизины. Цефиксим имеет высокое сродство к PSP 3, 1a и 1b, что объясняет его быструю литическую активность в сравнении с другими пероральными цефалоспоридами (цефаклор и цефалексин). Цефиксим высокоустойчив к действию β -лактамаз. Лекарственное средство всасывается в кишечнике при пероральном приеме, что связано с наличием винильной группы в молекуле.

Цефиксим активен в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Лекарственное средство также обладает активностью *in vitro* против



грамположительных (*Streptococcus agalactiae*) и грамотрицательных (*Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*) бактерий. К цефиксиму устойчивы *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, большинство штаммов *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacteroides fragilis* и *Clostridium* spp. Биодоступность цефиксима не зависит от приема пищи и антацидов. Максимальная концентрация цефиксима в крови достигается через 3–4 ч после приема препарата, а его связывание с белками плазмы составляет 65%. Наиболее высокие концентрации лекарственного средства достигаются в моче и желчи. Цефиксим не метаболизируется в печени, 50–55% от дозы выводится с мочой в неизмененном виде, около 10% выводится с желчью. При этом для цефиксима характерен относительно длительный период полувыведения ($t_{1/2}$). Он составляет 3–4 ч, что влияет на кратность его приема. Цефиксим назначается 1 р/сут, что является удобным для пациентов и позволяет повысить их приверженность лечению. Необходимо также учитывать, что $t_{1/2}$ увеличивается при почечной недостаточности [17–20]8.

Первые исследования цефиксима проводились еще в 1980-х годах. Были описаны механизм действия препарата и его активность в отношении возбудителей. К настоящему времени опубликовано большое число исследований, демонстрирующих эффективность цефиксима при неосложненных ИНМП [17–30]. Кроме того, цефиксим включен в клинические рекомендации по лечению цистита у женщин 2021 г., а также в клинические рекомендации по лечению ИМП при беременности 2022 г.1,2.

Сравнительная эффективность однократного приема цефиксима, офлоксацина и ко-тримоксазола в лечении женщин с неосложненным циститом была оценена в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Германии. В нем приняли участие 80 женщин в возрасте от 18 до 35 лет, которые были рандомизированы на 4 группы. В 3 группах пациентки принимали соответственно цефиксим 400 мг, офлоксацин 200 мг и ко-тримоксазол 160/800 мг, а в 4-й — плацебо. Через 14–17 дней была проведена оценка результатов, критериями эффективности считались отсутствие клинических симптомов заболевания и бактериурии. Все препараты продемонстрировали равноценную микробиологическую эффективность в сравнении с плацебо. Согласно полученным результатам терапия цефиксимом была эффективна в 89,4% случаев, офлоксацином — в 89,4%, ко-тримоксазолом — в 84,2%, а плацебо — в 26,3% [21]. В ходе многоцентрового двойного слепого исследования с участием 565 женщин с неосложненной ИНМП была проведена сравнительная оценка эффективности цефиксима и амоксициллина. Согласно полученным результатам эрадикация возбудителя была зарегистрирована у 92% пациенток в группе терапии цефиксимом, и у 84% — в группе терапии амоксициллином [26].

В.В. Рафальский и соавт. [23] провели сравнительную оценку эффективности ципрофлоксацина и цефиксима в отношении уропатогенных штаммов *E. coli*. Полученные в ходе исследования данные свидетельствовали о более высокой чувствительности микроорганизмов к цефиксиму. Она составила 98,9% к цефиксиму и



88,9% к ципрофлоксацину. Кроме того, минимальная подавляющая концентрация для цефиксима оказалась существенно ниже и составила 0,5 мг/мл против 6,4 мг/мл у ципрофлоксацина.

Сравнительный анализ эффективности однократного и двукратного приема цефиксима был проведен в ходе двойного слепого исследования с участием 528 пациентов. Результаты данного исследования продемонстрировали небольшое преимущество однократного приема препарата. Так, в группе пациентов, которые принимали цефиксим по 400 мг 1 р/сут, эффективность составила 100%, а в группе пациентов, получавших препарат по 200 мг 2 р/сут, — 97% [18].

В.В. Галкиным и соавт. [24] было проведено клинико-экономическое проспективное исследование, в ходе которого оценивалась эффективность 5-дневных курсов терапии ципрофлоксацином и цефиксимом. 104 пациентки были рандомизированы в 3 группы: в 1-й женщинам проводилась терапия цефиксимом по 400 мг 1 р/сут, во 2-й — ципрофлоксацином по 250 мг 2 р/сут, в 3-й — ципрофлоксацином по 500 мг 2 р/сут. Согласно полученным результатам к 8-м суткам терапии элиминация возбудителя была отмечена у 95,9% женщин в 1-й группе, у 55,6% во 2-й и у 71,4% в 3-й. Кроме того, был рассчитан коэффициент «эффективность — стоимость», который в 1-й, 2-й и 3-й группах составил 3229,2 руб., 7280,6 руб. и 4111,5 руб. соответственно, что свидетельствовало о более высокой клинико-экономической эффективности короткого курса цефиксима в сравнении с другими предложенными схемами терапии.

Широкий спектр действия цефиксима, особенности его фармакокинетики и фармакодинамики позволяют использовать данный препарат не только в лечении неосложненной ИМП. Это подтверждается результатами нескольких исследований [25–30]. Основными возбудителями ИМП в этих исследованиях были микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae. Эрадикация возбудителя на фоне 5–7-дневного курса терапии цефиксимом, согласно представленным данным, наблюдалась в 69–79% случаев.

В структуре инфекционных заболеваний беременных ИМП занимают одно из первых мест по частоте встречаемости. По результатам многоцентрового исследования БЕСТ, ИМП диагностируют у 40% беременных женщин с инфекционными заболеваниями [31]. При этом необходимо помнить, что врачи встречаются с большим количеством ограничений и запретов при лечении данной категории больных. Пероральные цефалоспорины III поколения, в том числе цефиксим, входят в число антибактериальных препаратов, рекомендованных для лечения ИМП у беременных. Кроме того, препараты данной группы, в частности цефиксим, активно используются педиатрами в лечении наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний у детей, что обусловлено не только широким спектром противомикробной активности и хорошей фармакокинетикой, но и высоким профилем безопасности препарата [32].

Заключение

Таким образом, согласно данным литературы, пер-оральные цефалоспорины III поколения, в число которых входит цефиксим, обладают широким спектром антимикробной активности, включающим возбудителей с β -лактамазной



активностью, и высоким профилем безопасности, что позволяет эффективно использовать его в терапии неосложненного цистита у женщин и ИПМ у беременных в качестве альтернативной терапии при непереносимости препаратов первой линии. Учитывая бесконтрольное применение пациентами антибактериальных препаратов первой линии, следует отметить, что цефалоспорины III поколения, в частности цефиксим, сохраняют свое стратегическое значение в терапии женщин с ИНМП, которое в будущем может увеличиться. С учетом более высокой экономической доступности препарата Цефиксим Экспресс по сравнению с аналогами в диспергируемой форме и в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, препарат может быть рекомендован к широкому применению у данной категории больных. Удобство его применения, хорошая переносимость и высокая клинико-экономическая эффективность позволяют использовать препарат как для стационарного лечения в качестве этапа ступенчатой терапии, так и для амбулаторного лечения женщин с ИМП.

References:

1. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клин микробиол и антимикроб химиотер.* 2019;21(2):134–146. DOI: 10.36488/смас.2019.2.134-146.
2. Сигитова О.Н. Инфекции мочевыводящих путей. В кн.: *Общая врачебная практика. Национальное руководство.* В 2-х томах. Под ред. Кузнецовой О.Ю., Лесняк О.М., Фроловой Е.В. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:655–678.
3. Зайцев А.В., Ширяев А.А., Ким Ю.А. и др. Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога. *РМЖ.* 2019;1:21–26.
4. Сурсякова К.И., Сафьянова Т.В. Некоторые эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей у пациентов госпиталя для ветеранов войн. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019;18(1):105–111. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-105-111.
5. Lee D.S., Lee S.J., Choe H.S. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7656752. DOI: 10.1155/2018/7656752.
6. Bonkat G., Wagenlehner F. In the Line of Fire: Should Urologists Stop Prescribing Fluoroquinolones as Default? *Eur Urol.* 2019;75(2):205–207. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.057.
7. Tandan M., Cormican M., Vellinga A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(5):529–540. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.014.
8. Kabbani S., Hersh A.L., Shapiro D.J. et al. Opportunities to Improve Fluoroquinolone Prescribing in the United States for Adult Ambulatory Care Visits. *Clin Infect Dis.* 2018;67(1):134–136. DOI: 10.1093/cid/ciy035.



9. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: Уромедиа; 2020.
10. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010– 2011). Клинический микробиол и антимикроб химиотер. 2012;14(4):280–302.
11. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. Trends Mol Med. 2016;22(11):946–957. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.09.003.
12. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. Вестник урологии. 2018;2:30–37. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37.
13. Зырянов С.К. Исследование сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима. Фарматека. 2016;10:67–71.
14. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и без-опасности антибактериальной терапии. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64(3-4):81–91. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10020.
15. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64(3-4):47–57. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100017.
16. Орлова Н.В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии. Медицинский Совет. 2022;(8):89–97. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97.
17. Brogden R.N., Campoli-Richards D.M. Cefixime. A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1989;38(4):524–550. DOI: 10.2165/00003495-198938040-00004.
18. Faulkner R.D., Bohaychuk W., Desjardins R.E. et al. Pharmacokinetics of cefixime after once-a-day and twice-a-day dosing to steady state. J Clin Pharmacol. 1987;27(10):807–812. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1987.tb03001.x.
19. Matsumoto Y., Kojo H., Kamimura T. et al. The mechanism of action of cefixime, a new oral cephalosporin. Chemotherapy. 1985;33:123–133. DOI: 10.1125/chemotherapy1953.33.Supplement6_123.
20. Neu H.C. In vitro activity of a new broad spectrum, beta-lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime. Pediatr Infect Dis J. 1987;6(10):958–962. DOI: 10.1097/00006454-198710000-00034.
21. Asbach H.W. Single dose oral administration of cefixime 400mg in the treatment of acute uncomplicated cystitis and gonorrhoea. Drugs. 1991;42 Suppl 4:10–13. doi: 10.2165/00003495-199100424-00005.
22. Iravani A., Richard G.A., Johnson D., Bryant A. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. Am J Med. 1988;85(3A):17–23. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90459-7.



23. Рафальский В.В., Белокрысенко С.С., Малев И.В. и др. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефиксиму. *Лечащий врач*. 2008;8:89–91.
24. Галкин В.В., Довгань Е.В., Козлов С.Н., Рафальский В.В. Цефиксим в сравнении с ципрофлоксацином при остром неосложненном цистите: клинико-экономическое исследование. *Клин микробиол и антимикроб химиотер*. 2012;1:50–66.
25. Yamamoto M., Yoshida T., Ohishi K. et al. Fundamental and clinical studies of cefixime, a new oral cephalosporin. *Chemotherapy*. 1985;33:459–469. DOI: 10.11250/chemotherapy1953.33.Supplement6_459.
26. Hasegawa Y., Fujimoto Y., Takeda A. et al. Usefulness of cefixime in urinary tract infection fundamental study with in vitro model of urinary bladder and clinical study. *Chemotherapy*. 1985;33:650–666. DOI: 10.11250/chemotherapy1953.33.Supplement6_650.
27. Kishi H., Kitahara K., Tominaga T., Niijima T., Nishimura Y. et al. Experimental and clinical studies on cefixime in urinary tract infections. *Chemotherapy*. 1985;33:541–558.
28. Seko S., Sumii T., Nakano H. et al. Clinical studies of cefixime in the urological field. *Chemotherapy*. 1985;33:735–750. DOI: 10.11250/chemotherapy1953.33.Supplement6_735.
29. Washida H., Tsugaya M., Iwase Y. et al. Clinical studies of cefixime in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy*. 1985;33:667–694. DOI: 10.11250/chemotherapy1953.33.Supplement6_667.
30. Kameoka H., Takano Y., Miyoshi S. et al. [Clinical experience with cefixime in urinary tract infections]. *Jpn J Antibiot*. 1989;42(12):2540–2547 (in Japanese). PMID: 2614911.
31. Чилова Р.А., Ищенко А.И., Антонович Н.И. Антимикробная терапия инфекций мочевых путей у беременных: многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006;1:38–43.
32. Савенкова М.С. Значение и место оральных цефалоспоринов III поколения в педиатрической практике. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2007;2:62–66.