

Н.А.ГЕППЕ, д.м.н., профессор, А.В.ГОРЕЛОВ, д.м.н., профессор,
И.А.ДРОНОВ, к.м.н., Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Проблемы антибактериальной терапии

ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени являются одной из наиболее актуальных мировых проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире происходит около 2 млрд случаев заболевания острой диареей. При этом диарея является второй по значимости причиной смерти детей в возрасте до 5 лет — ежегодно от нее умирает 1,5 млн детей [1].

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, антибактериальная терапия, фторхинолоны, ко-тримоксазол, макролиды, нитрофураны, аминогликозиды, цефалоспорины, дети

Современные методы диагностики позволяют определить этиологию ОКИ в 80—85% случаев. В течение последнего десятилетия в этиологической структуре ОКИ преобладают вирусные возбудители и вирусно-бактериальные ассоциации — на их долю приходится до 70% заболеваний с установленной этиологией. Однако по-прежнему большое значение имеют грамотрицательные патогенные бактерии (шигеллы, сальмонеллы, кампилобактеры, эшерихии, иерсинии, холерные вибрионы и др.), вызывающие наиболее тяжелые формы ОКИ [2].

В России проблема ОКИ также очень актуальна. По данным Роспотребнадзора, в 2010 г. было зафиксировано более 863 000 ОКИ, из них более 543 000 (63%) — у детей. При этом по сравнению с 2009 г. число ОКИ выросло почти на 16% [3]. При этом в 2009 г. 42 региона нашей страны были неблагополучными по ОКИ, вызванным неустановленными инфекционными возбудителями, 33 — по ОКИ, вызванным установленными бактериальными и вирусными возбудителями, 37 — по сальмонеллезу, 29 — по бактериальной дизентерии [4].

Энтеропатогенное воздействие возбудителей острых диарей различно. При инвазивных ОКИ («кровянистая диарея») происходит внедрение возбудителя в кишечную стенку и его внутриклеточное размножение (в энтероцитах и макрофагах) с выработкой энтеротоксинов и развитием выраженного воспаления. Данный тип ОКИ вызывают шигеллы, некоторые сальмонеллы, иерсинии, кампилобактеры, энтероинвазивные и энтерогеморрагические эшерихии. Также к этой группе относят ОКИ неустановленной этиологии с явлениями колита [2, 5].

При секреторных ОКИ («водянистая диарея») происходит колонизация возбудителем только поверхности энтеро-

цитов без развития выраженного воспалительного процесса, но с выработкой энтеротоксинов, которые нарушают обратное всасывание воды и солей в кишечнике и вызывают секрецию в просвет кишки большого количества жидкости. Данный тип ОКИ вызывают вибрионы, энтеротоксигенные и энтеропатогенные эшерихии, некоторые сальмонеллы, условно-патогенные бактерии. К группе «водянистых диарей» относят также ОКИ вирусной этиологии (вызванные ротавирусами, калицивирусами, астровирусами, аденовирусами и др.), которые реализуются за счет осмотического механизма. Вирусы вырабатывают энтеротоксин-подобные субстанции и разрушают энтероциты и их ферменты, расщепляющие дисахариды. В результате нарушается расщепление дисахаридов, которые накапливаются в кишечнике, что приводит к повышению осмотического давления и привлечению жидкости. Деление на секреторные и инвазив-

ные диареи весьма условно, т.к. при одних и тех же инфекциях развиваются оба механизма, но обычно преобладает один из них. Необходимо отметить, что при ОКИ, вызванных грамотрицательными бактериями, развитие диареи также связано с действием эндотоксинов (липополисахаридов), которые образуются в результате гибели возбудителей. Эти же токсины, проникая в кровь, обуславливают эндотоксинемию, проявляющуюся симптомами интоксикации [2, 5].

Особую группу среди ОКИ составляет так называемая «диарея путешественников», которая развивается при перемещении места жительства. Возбудители «диареи путешественников» зависят от конкретного региона. По современным данным, более 60% случаев «диареи путешественников» в мире вызваны бактериальными возбудителями: патогенными штаммами *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* и др. [6].

Отличием ОКИ у детей, особенно в раннем возрасте и в случае снижения иммунитета, является нередкое развитие генерализованных форм с транслокацией возбудителя за пределы кишечника. Генерализованное течение может на-

■ Отличием острых кишечных инфекций у детей, особенно в раннем возрасте и в случае снижения иммунитета, является развитие генерализованных форм с транслокацией возбудителя за пределы кишечника.

блюдаться при сальмонеллезе, иерсиниозе, дизентерии, кампилобактериозе [2].

Лечение ОКИ у детей должно быть комплексным, этапным и индивидуальным. Оно включает этиотропную (антибактериальные препараты, энтеросорбенты, бактериофаги), патогенетическую (регидратация, диета, ферментные препараты, пробиотики, иммуотропные препараты) и симптоматическую терапию [2]. Целесообразность антибактериальной терапии при ОКИ зависит от возбудителя и типа диареи. Если при секреторных ОКИ в большинстве случаев антибактериальная терапия не показана, то при инвазивных ОКИ она часто является решающим методом лечения [5].

Показаниями к назначению антибактериальных препаратов при ОКИ у детей являются:

- шигеллез — независимо от возраста;
- холера — независимо от возраста;
- брюшной тиф — независимо от возраста;
- генерализованная форма ОКИ — независимо от возраста и этиологии;
- тяжелые формы инвазивной ОКИ — независимо от возраста и этиологии;
- среднетяжелые формы инвазивной ОКИ у детей до 2 лет — независимо от этиологии;
- среднетяжелые формы инвазивной ОКИ у детей из группы риска (с врожденной патологией ЦНС и других органов и систем, иммунодефицитом, из закрытых детских коллективов и др.) — независимо от возраста и этиологии;
- легкие формы инвазивной ОКИ у детей до 1 года из группы риска — независимо от этиологии [2].

При выборе антибактериальной терапии у детей с ОКИ должны быть учтены следующие положения:

- спектр антимикробной активности — необходимо, чтобы препарат был высокоэффективен в отношении патогенных бактерий, но не вызывал серьезных нарушений нормальной микрофлоры;
- характер действия — предпочтение следует отдавать бактерицидным препаратам;
- чувствительность ведущих возбудителей ОКИ — резистентность к препарату в данном регионе должна отсутствовать или быть минимальной;
- фармакокинетика — препарат должен создавать высокие концентрации в очаге воспаления;
- профиль безопасности — необходимо отдавать предпочтение препаратам, редко вызывающим нежелательные явления у детей;
- фармакоэкономика — необходимо выбирать препарат, имеющий оптимальное соотношение эффективности, безопасности и стоимости [2].

Учитывая вышеназванные требования, выбор антибактериальной терапии при ОКИ у детей на сегодняшний день сопряжен с определенными трудностями. В связи с очень высоким уровнем резистентности основных бактериальных возбудителей, а также в связи с неудовлетворительным про-

филем безопасности на сегодняшний день практически утратили свое значение в лечении ОКИ у детей ампициллин, хлорамфеникол (Левомецетин) и тетрациклин [5, 7].

Согласно и международным, и отечественным руководствам у пациентов взрослого возраста в качестве стартовой терапии при дизентерии, сальмонеллезе, эшерихиозе, а также инвазивной ОКИ неизвестной этиологии рекомендованы фторхинолоны (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) [5, 8–10]. В ряде зарубежных доказательных клинических исследованиях была показана высокая клиническая эффективность фторхинолонов у детей (старше 6 месяцев) при инвазивных

ОКИ [11–12]. Учитывая высокую эффективность цiproфлоксацина при ОКИ, данный фторхинолон представлен как препарат выбора не только у взрослых, но и у детей в практическом руководстве ВОЗ по дизентерии [10]. Однако в России фторхинолоны ограничены к применению у детей до 18 лет и могут быть использованы только при жизнеугрожающих инфекциях в случае резистентности возбудителей к другим антибактериаль-

ным препаратам. Также необходимо учитывать, что в настоящее время отсутствуют пероральные формы фторхинолонов для детей.

В современных российских руководствах и справочниках по антибактериальной терапии в качестве препаратов для лечения ОКИ у детей предлагаются: ко-тримоксазол, налидиксовая кислота, азитромицин и нифуроксазид перорально, а также цефтриаксон и цефотаксим парентерально [5, 8, 13].

Клиническая эффективность ко-тримоксазола при дизентерии у взрослых и детей подтверждена результатами Кокрановского систематического обзора [14]. В рандомизированном контролируемом исследовании установлена высокая эффективность ко-тримоксазола при эмпирической терапии инвазивной диареи у детей [15]. Однако есть целый ряд факторов, ограничивающих применение препарата при ОКИ у детей в настоящее время. В России, как и во многих странах мира, среди ведущих бактериальных возбудителей диареи отмечается очень высокая резистентность к ко-тримоксазолу. По данным многоцентрового исследования, проведенного в 4 городах в 1998–2000 гг., у штаммов *Shigella* spp. уровень резистентности к ко-тримоксазолу составил более 90% [7]. Также необходимо учитывать, что препарат может вызывать серьезные нежелательные реакции [16].

Клиническая эффективность налидиксовой кислоты у детей при инвазивных диареях подтверждена результатами ряда доказательных исследований [17–18]. Однако препарат существенно уступает по эффективности фторхинолонам при ОКИ у детей [11, 19]. По данным российских исследований, уровень резистентности шигелл и сальмонелл к налидиксовой кислоте минимальный и не превышает 3,2% [5]. Низкий уровень резистентности или ее отсутствие указан-

■ Согласно и международным, и отечественным руководствам у пациентов взрослого возраста в качестве стартовой терапии при дизентерии, сальмонеллезе, эшерихиозе, а также инвазивной ОКИ неизвестной этиологии рекомендованы фторхинолоны.

ных возбудителей к препарату подтверждает ряд современных зарубежных исследований [20—21]. В то же время в других зарубежных исследованиях последних лет резистентность штаммов *Shigella* spp. и *Salmonella* spp. к препарату была существенно выше, достигая в отдельных случаях 50% [22—23]. Кроме того, налидиксовая кислота имеет возрастные ограничения: она не рекомендуется для детей младше 2 лет.

Азитромицин, в отличие от других макролидов, обладает высокой активностью против бактериальных возбудителей ОКИ [24]. У взрослых пациентов показано, что данный препарат имеет сопоставимую с фторхинолонами клиническую эффективность при дизентерии [25]. В научной литературе представлены доказательные исследования, подтверждающие высокую клиническую эффективность азитромицина при инвазивных ОКИ у детей [26]. Однако в зарубежной литературе за последние годы появились сообщения о снижении активности препарата в отношении шигелл [27].

В единичных исследованиях у взрослых пациентов была показана эффективность нифуроксазида при острой диарее [28]. Проведенные в России исследования свидетельствуют о том, что современные нитрофураны (нифуроксазид и нифурател) эффективны и безопасны при нетяжелых ОКИ у детей [29]. Однако необходимо отметить, что фармакокинетика нитрофуранов изучена недостаточно, в связи с чем при тяжелых формах ОКИ они не могут быть рекомендованы. От применения при ОКИ широко использовавшегося ранее препарата фуразолидон на сегодняшний день практически отказались из-за серьезных нежелательных эффектов [7].

Также в предыдущие годы при ОКИ у детей широко использовались аминогликозиды (парентерально и перорально). Данные препараты обладают эффективностью против патогенных энтеробактерий *in vitro*. Существуют отдельные свидетельства об их клинической эффективности при ОКИ у детей [2]. Однако в последние годы отмечается рост резистентности к аминогликозидам бактерий семейства кишечных [5].

Цефалоспорины III поколения рассматриваются как перспективные препараты для лечения ОКИ у детей в связи с высоким уровнем резистентности бактерий семейства кишечных к аминопенициллинам и цефалоспорином I—II поколения за счет продукции β -лактамаз [7]. Необходимо отметить, что, по данным российских исследований, резистентные к цефалоспорином III поколения штаммы бактериальных возбудителей кишечных инфекций встречались очень редко [5]. Мировые данные также свидетельствуют о том, что для шигелл характерна высокая чувствительность к цефалоспорином III поколения, что связано с редкой продукцией данными бактериями β -лактамаз расширенного спектра [7].

■ Цефалоспорины III поколения рассматриваются как перспективные препараты для лечения острых кишечных инфекций у детей в связи с высоким уровнем резистентности бактерий семейства кишечных к аминопенициллинам и цефалоспорином I—II поколения за счет продукции β -лактамаз.

Парентеральный цефалоспорин III поколения цефтриаксон существенно превосходит по эффективности ампициллин [30]. В рандомизированном контролируемом исследовании данный препарат демонстрировал высокую эффективность при инвазивной ОКИ у детей, сопоставимую с ципрофлоксацином [12].

В то же время клиническая эффективность другого парентерального цефалоспорином III поколения цефотаксима наблюдается не всегда, что, вероятно, связано с фармакокинетикой препарата [31]. Безусловно, что применение для лечения ОКИ у детей парентеральных цефалоспорином III поколения оправдано лишь при тяжелой форме заболевания.

В российских руководствах на сегодняшний день отсутствуют рекомендации по применению при ОКИ пероральных цефалоспорином III поколения — цефиксима и цефтибутена. Однако в научной литературе представлены многочисленные исследования, свидетельствующие о высокой эффективности данных антибиотиков при инфекционной диарее у детей. В частности, в рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что оба препарата превосходят по эффективности котримоксазол при инвазивных ОКИ у детей [32—33], цефиксим превосходит по эффективности ампициллин/сульбактам и азитромицин при шигеллезе у детей [34—35].

Большой интерес представляет рандомизированное клиническое исследование, включавшее 170 детей с ОКИ, разделенных на 2 группы: в первой группе пациенты получали цефтибутен, во второй — норфлоксацин, в обоих случаях в течение 5 дней. У пациентов были выделены штаммы *Shigella* spp. и *Salmonella* spp., чувствительные к обоим препаратам. Анализ результатов показал, что длительность диареи в обеих группах не имела статистически значимых различий — 2,48 и 2,29 дня соответственно ($p > 0,05$). Рецидивов заболевания и нежелательных реакций в ходе исследования не отмечено. В целом по результатам исследования был сделан вывод, что эффективность цефтибутена при ОКИ у детей сопоставима с фторхинолонами [36].

Таким образом, доказательные клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности цефтибутена при ОКИ у детей. Данный препарат обладает высокой активностью в отношении многих грамотрицательных бактерий: большинства представителей семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica* и др.), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* spp. [37]. По активности *in vitro* против возбудителей ОКИ (*Shigella* spp. и *Salmonella* spp., патогенные штаммы *Escherichia coli*) цефтибутен существенно превосходит ампициллин и хлорамфеникол, превосходит котримоксазол, сопоставим с цефтриаксоном и ципрофлоксацином [38].

Цефтибутен обладает выгодной фармакокинетикой. Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет 75–94%. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 1,7–3 часа. Период полувыведения цефтибутена составляет от 1,5 до 2,8 часа, что дает возможность принимать его 1 раз в сутки. Большая часть препарата выводится с мочой: 60–70% в неизменном виде и 10–20% в виде метаболитов. Фармакокинетические свойства цефтибутена у детей

Таким образом, на сегодняшний день в России имеются определенные сложности в выборе антибактериальной терапии при ОКИ у детей. Применение многих рекомендованных препаратов ограничено в связи с высоким уровнем

99

нем резистентности основных возбудителей и/или отсутствием достаточной доказательной базы эффективности и безопасности. Обоснованным и перспективным в педиатрической практике при ОКИ является применение цефтибутена (Цедекс®), который обладает рядом преимуществ:

- высокая стабильная бактерицидная активность в отношении ведущих возбудителей;
- доказанная эффективность и безопасность у детей;
- высокая комплаентность за счет наличия детской пероральной формы и однократного приема в сутки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень №330. Август 2009 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/index.html>.
2. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2006. — 109 с.
3. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь — декабрь 2010. http://rospotrebnadzor.ru/directions_of_activity/profilaktika/stats.
4. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 19 марта 2010 г. №21 «О профилактике острых кишечных инфекций».
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/Под ред. Л.С.Стречунского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007 — 464 с.
6. de la Cabada Bauche J, Dupont H.L. New Developments in Traveler's Diarrhea. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011 Feb;7(2):88–95.
7. Малеев В.В., Иванов А.С., Стречунский Л.С. Резистентность шигелл и современные возможности антибактериальной терапии шигеллезов.
8. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей/под ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. — М.: «Литтерра», 2003 — 1008 с.
9. The Sanford Guide to antimicrobial therapy
10. World Health Organization. Guidelines for the Control of Shigellosis, Including Epidemics due to Shigella Dysenteriae Type 1. Department of Child and Adolescent Health and Development. Geneva, 2005.
11. Bhattacharya K, Bhattacharya M.K., Dutta D., Dutta S., Deb M., Deb A., Das K.P., Koley H., Nair G.B. Double-blind, randomized clinical trial for safety and efficacy of norfloxacin for shigellosis in children. Acta Paediatr. 1997 Mar;86(3):319–20.
12. Leibovitz E, Janco J., Piglansky L., Press J., Yagupsky P., Reinhart H., Yaniv I., Dagan R. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. Pediatr Infect Dis J. 2000 Nov;19(11):1060–7.
13. Справочник по антимикробной терапии. — Смоленск: МАКМАХ, 2006 — 384 с.
14. Christopher PR., David K.V., John S.M., Sankarapandian V. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Aug 4(8):CD006784.
15. Rodriguez R.S., Chavez A.Z., Galindo E. A randomized, controlled, single-blind study comparing furazolidone with trimethoprim-sulfamethoxazole in the empirical treatment of acute invasive diarrhea. Scand J Gastroenterol Suppl. 1989;169:47–53.
16. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика, 2006 — 1648 с.
17. Islam M.R., Alam A.N., Hossain M.S., Mahalanabis D., Hye H.K. Double-blind comparison of oral gentamicin and nalidixic acid in the treatment of acute shigellosis in children. J Trop Pediatr. 1994 Dec;40(6):320–5.
18. Dutta P, Sett A., Sarkar A., Mitra U., Saha D., Manna B., Kundu B., Gupta A. Comparative efficacy of furazolidone and nalidixic acid in the empirical treatment of acute invasive diarrhea: randomized clinical trial. Indian Pediatr. 1995 Jan;32(1):13–9.
19. Vinh H., Wain J., Chinh M.T., Tam C.T., Trang P.T., Nga D., Echeverria P., Dietz T.S., White N.J., Parry C.M. Treatment of bacillary dysentery in Vietnamese children: two doses of ofloxacin versus 5-days nalidixic acid. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000 May-Jun;94(3):323–6.
20. Mota M.I., Gadea M.P., Gonzalez S., Gonzalez G., Pardo L., Sirok A., Rivas M., Algorta G., Schelotto F., Varela G. Bacterial pathogens associated with bloody diarrhea in Uruguayan children. Rev Argent Microbiol. 2010 Apr-Jun;42(2):114–7.
21. Mandomando I., Laintila D., Pons M.J., Valles X., Espasa M., Mensa L., Sigauque B., Sanz S., Sacaral J., Macete E., Abacassamo F., Alonso P.L., Ruiz J. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of resistance in Shigella and Salmonella isolates from children under five years of age with diarrhea in rural Mozambique. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jun;53(6):2450–4.
22. Kansakar P., Baral P., Malla S., Ghimire G.R. Antimicrobial susceptibilities of enteric bacterial pathogens isolated in Kathmandu, Nepal, during 2002–2004. J Infect Dev Ctries. 2011 Mar 21;5(3):163–8.
23. Ashtiani M.T., Monajemzadeh M., Kashi L. Trends in antimicrobial resistance of fecal Shigella and Salmonella isolates in Tehran, Iran. Indian J. Pathol Microbiol. 2009 Jan-Mar; 52(1): 52–5.
24. Gordillo M.E., Singh K.V., Murray B.E. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. Antimicrob Agents Chemother. 1993 May; 37(5): 1203–5.
25. Khan W.A., Seas C., Dhar U., Salam M.A., Bennis M.L. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1997 May 1; 126(9): 697–703.
26. Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. Pediatr Infect Dis J. 2003 Apr; 22(4): 374–7.
27. Howie R.L., Folster J.P., Bowen A., Barzilay E.J., Whichard J.M. Reduced azithromycin susceptibility in Shigella sonnei, United States. Microb Drug Resist. 2010 Dec; 16(4): 245–8.
28. Bouree P., Chaput J.C., Krainik F., Michel H., Trepo C. [Double-blind controlled study of the efficacy of nifuroxazide versus placebo in the treatment of acute diarrhea in adults]. Gastroenterol Clin Biol. 1989 May; 13(5): 469–72.
29. Каджаева Э.П. Этиологическая структура и вопросы этиотропной терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей//Автореф. дис. ... канд. мед. наук — М., 2006. — 23 с.
30. Varsano I., Eidlitz-Marcus T., Nussinovitch M., Elian I. Comparative efficacy of ceftriaxone and ampicillin for treatment of severe shigellosis in children. J Pediatr. 1991 Apr; 118(4 Pt 1): 627–32.
31. Hoffman J.A., Kim K.S. Failure of cefotaxime therapy in a child with shigellosis. Pediatr Infect Dis J. 1996 Feb; 15(2): 175–6.
32. Prado D., Lopez E., Liu H., Devoto S., Woloj M., Contrini M., Murray B.E., Gomez H., Cleary T.G. Cefibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of Shigella and enteroinvasive Escherichia coli disease. Pediatr Infect Dis J. 1992 Aug; 11(8): 644–7.
33. Ashkenazi S., Amir J., Waisman Y., Rachmel A., Garty B.Z., Samra Z., Varsano I., Nitzan M. A randomized, double-blind study comparing cefixime and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis. J. Pediatr. 1993 Nov; 123(5): 817–21.
34. Helvacı M., Bektaslar D., Ozkaya B., Yaprak I., Umutrak B., Ertugrul A. Comparative efficacy of cefixime and ampicillin-sulbactam in shigellosis in children. Acta Paediatr Jpn. 1998 Apr; 40(2): 131–4.
35. Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. Pediatr Infect Dis J. 2003 Apr; 22(4): 374–7.
36. Moolasart P., Eampokalap B., Ratanasrithong M. Comparison of the efficacy of cefibuten and norfloxacin in the treatment of acute gastrointestinal infection in children. Southeast Asian J. Trop Med. Public Health. 1999 Dec; 30(4): 764–9.
37. Цефтибутен: место в терапии инфекций / А.В.Веселов, Р.С.Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.
38. Shawar R., LaRocco M., Cleary T.G. Comparative in vitro activity of cefibuten (Sch 39720) against bacterial enteropathogens. Antimicrob Agents Chemother. 1989 May; 33(5): 781–4.
39. Kitzis M.D., Liassine N., Ferre B., Gutmann L., Acar J.F., Goldstein F. In vitro activities of 15 oral beta-lactams against Klebsiella pneumoniae harboring new extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1990 Sep; 34(9): 1783–6.
40. Bedenic B., Vranes J., Suto S., Zagar Z. Bactericidal activity of oral beta-lactam antibiotics in plasma and urine versus isogenic Escherichia coli strains producing broad- and extended-spectrum beta-lactamases. Int. J. Antimicrob Agents. 2005 Jun; 25(6): 479–87.
41. Wiseman L.R., Balfour J.A. Cefibuten. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs. 1994 May; 47(5): 784–808.