

А.С.Соколов, И.Д.Апутьцина, С.Н.Авдеев, Е.Н.Гугуцидзе, Н.В.Кучкина

ЦЕФПИРОМ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CEFTPIROM IN THE TREATMENT FOR INFLAMMATORY RESPIRATORY DISEASES

A.S.Sokolov, I.D.Apultsina, S.N.Avdeev, Ye.N.Gugutsidze, N.V.Kuchkina

Summary

The efficacy of a new cephalosporin of the third generation — Cefpirom (Roussel Uclaf) — was studied in a group of 22 patients with inflammatory respiratory diseases. All patients were divided into three groups: the 1-st group consisted of 14 patients with the severe course of pneumonia, the 2-nd group — of 4 patients with the exacerbation of chronic purulent obstructive bronchitis and the 3-rd group — of 4 patients with cystic fibrosis.

The examination of all patients included physical checkup, laboratory and roentgenologic examination, electrocardiography, study of external respiration and bacteriological examination of sputum. The antibiotic sensitivity to Cefpirom was studied by the agar diffusion method using standard discs provided by the Roussel Uclaf company.

Cefpirom was prescribed depending on the disease severity in a dose of 2—4 g divided into 2 slow intravenous infusions every 12 hours. The therapy was ceased after 2—3 days of afebrile temperature, if the differential blood count became normal.

12 of 14 patients with pneumonia had positive dynamics after the treatment with Cefpirom. The recovery was achieved in 64.3% of cases, and the clinical improvement was achieved in 21.4% of cases. There was no effect in 2 cases. The disease remission was achieved for all patients with exacerbation of chronic purulent bronchitis who were treated with Cefpirom. For patients with cystic fibrosis the clinical effect was observed in 3 of 4 cases (75%).

Cefpirom in the given caused few or no side effects and was low toxic.

This study demonstrated that Cefpirom in daily doses of 2—4 g was effective for treating inflammatory respiratory diseases.

Резюме

Эффективность нового цефалоспоринового антибиотика 3-го поколения — цефпирома (фирма Roussel Uclaf) была изучена у 22 больных с воспалительными заболеваниями органов дыхания. Все больные были разделены на три группы: 1-я группа — 14 человек с тяжелым течением пневмонии, 2-я группа — 4 больных с обострением хронического гнойного обструктивного бронхита и 3-я группа — 4 человека с муковисцидозом.

Всем больным проводились клиническое, лабораторное, рентгенологическое обследование, электрокардиограмма, оценка функции внешнего дыхания и бактериологическое исследование мокроты. Чувствительность к цефпиromу определяли методом диффузии в агар с помощью стандартных дисков, предоставленных фирмой "Roussel".

Цефпиrom назначали в зависимости от тяжести заболевания по 2—4 г в 2 приема с интервалом 12 часов в виде медленной внутривенной инфузии. Терапию прекращали на 2—3 день афебрильной температуры при условии нормализации формулы белой крови.

Положительная динамика на терапию цефпиromом отмечена у 12 из 14 пациентов с пневмонией. В 64,3% случаев достигнуто выздоровление и клиническое улучшение в 21,4%. В 2 случаях эффекта не достигнуто. У всех больных с обострением хронического гнойного бронхита применение цефпирома привело к ремиссии заболевания. Клинический эффект достигнут при лечении больных муковисцидозом в 3 из 4 случаев (75%).

Следует отметить хорошую переносимость и низкую токсичность цефпирома в применяемых дозах.

Проведенное исследование показало, что цефпиrom в дозах 2—4 г в сутки является эффективным препаратом для лечения воспалительных заболеваний органов дыхания.

Больные с инфекцией нижних дыхательных путей составляют около 25% от общего числа больных, обращающихся в медицинские учреждения [1]. В последнее время растет количество штаммов, резистентных ко многим антибиотикам [8]. Ведущими механизмами в развитии устойчивости микроорганизмов является выработка энзимов, способных разрушить структуру антибиотика, изменение рецепторных мест связывания антибиотика [8]. В связи с возникшей проблемой привлекают все большее внимание препараты, устойчивые к бета-лактамазам, комбинации антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз (амоксиклав, тиментин, тазоцин); препараты с новыми свойствами и препараты, обладающие способностью избегать действия бактериальных ферментов за счет очень быстрого проникновения в бактериальную стенку через наружную мембрану [3]. К таким препаратам относятся новые цефалоспорины 3-го поколения — цефпиром и цефепим (некоторые авторы называют их препаратами 4-го поколения) [7,15].

Цефпиром — новый цефотаксимподобный аминотиазолиновый антибиотик, имеющий сверхширокий спектр действия по сравнению с другими цефалоспорины 3-го поколения. Цефпиром устойчив к действию бета-лактамаз. Кроме выраженной активности по отношению к грамотрицательной флоре: *Enterobacteriaceae*, в том числе *Enterobacter*, *Citrobacter*, *E.coli*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* и *P.aeruginosa*, цефпиром активен при инфекциях, вызванных грамположительной флорой *Streptococcus* в том числе и умеренно к *S.faecalis* [14], *Staphylococcus*. Широта спектра и высокая активность позволяют сравнивать цефпиром с имипенемом [2,3,

10,15]. Противомикробная активность этих препаратов представлена в табл.1

Клинические исследования цефпирома позволили рекомендовать его для лечения серьезных и жизнеугрожающих инфекций: септицемий, инфекций нижних дыхательных путей, инфекций кожи и мягких тканей, осложненных инфекций мочевого тракта.

Нами изучена клиническая эффективность цефпирома (фирмы "Roussel Uclaf") при лечении пневмоний, обострений хронического бронхита и муковисцидоза.

Лечение цефпиромом проводили 22 больных с инфекцией нижних отделов дыхательных путей в НИИ пульмонологии МЗ РФ на базе пульмонологического отделения 57 ГКБ. Все больные были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 14 больных с пневмонией, во 2-ю группу — 4 больных с хроническим обструктивным бронхитом и в 3-ю — 4 человека с муковисцидозом.

В 1-й группе было 8 мужчин и 6 женщин в возрасте 16—68 лет (средний возраст $38,7 \pm 4,3$ года) со средней массой тела $65,3 \pm 3,5$ кг. Диагноз был установлен на основании комплекса клинко-лабораторного и рентгенологического методов обследования.

Во 2-ю группу вошли 4 человека: 2 мужчин и 2 женщины в возрасте 43—58 лет (средний возраст $51,2 \pm 3,2$ года), средняя масса тела $70,5 \pm 2,7$ кг. Все больные страдали хроническим обструктивным бронхитом от 2,8 до 30 лет (в среднем $16,2 \pm 3,7$ года).

3-ю группу составили 4 больных с легочно-кишечной формой муковисцидоза, имевшие на момент поступления обострение хронического бронхолегочного заболевания (хронический обструктивный бронхит, бронхоэктазы). Возраст больных 19—33 года (средний

Таблица 1

Противомикробная активность цефпирома в сравнении с другими антибиотиками [2,9,15]

Микроорганизм	Цефпиром		Имипенем		Цефотаксим	
	МИК 50	МИК 90	МИК 50	МИК 90	МИК 50	МИК 90
<i>S.aureus oxacillin-чув.</i>	0,5	2,0	0,06	0,12	1,56	6,36
<i>S.aureus oxacillin-рез.</i>	8,0	64,0	8,0	>64,0	32,0	>128,0
<i>S.epidermidis</i>	2,0	32,0	2,0	>64,0	16,0	64,0
<i>S.pyogenes</i>	<0,02	0,07	2,0	128,0	0,02	0,15
<i>S.pneumoniae</i>	<0,02	0,21	<0,02	1,0	0,02	0,34
<i>S.faecalis</i>	1,60	4,0	2,0	>128,0	>128,0	>128,0
<i>E.coli</i>	<0,125	<0,125	0,06	0,25	<0,125	1,0
<i>Klebsiella spp.</i>	8,0	<0,125	0,25	2,0	16,0	<0,125
<i>Salmonella typh.</i>	0,02	0,07	0,02	0,06	0,02	0,06
<i>Enterobacter spp.</i>	2,0	64,0	0,25	1,0	16,0	>64,0
<i>Citrobacter spp.</i>	1,0	8,0	0,5	1,0	1,5	32,0
<i>Serratia spp.</i>	0,01	0,14	0,5	1,0	0,39	3,15
<i>Prot.mirabilis</i>	<0,125	<0,125	<0,125	2,0	<0,125	0,5
<i>Morg.morganii</i>	0,13	1,5	2,0	4,0	0,13	3,72
<i>P.aeruginosa</i>	6,78	9,87	2,0	16,0	1,0	>100,0
<i>Pasterella mulf.</i>	0,06	0,85	0,02	1,0	0,02	0,83

возраст $24,4 \pm 4,6$ года), средняя масса тела $46,2 \pm 5,3$ кг. К моменту поступления в клинику диагноз муковисцидоза был верифицирован у всех больных.

Всем больным проводилось клиническое, лабораторное (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови), рентгенологическое обследование, электрокардиография, оценка функции внешнего дыхания и бактериологическое исследование мокроты. Диагностически значимым считали концентрацию 10^6 и более бактерий в 1 мл мокроты. Чувствительность к цефпирому определяли методом диффузии в агар с помощью стандартных дисков, представленных фирмой "Rossel Uclaf". Анаэробные и атипичные культуры не были исследованы. Микроорганизм считался чувствительным к антибиотику, если зона подавления роста была больше 18 мм, резистентным — до 14 мм. Подавление роста бактерий в зоне 14—18 мм оценивали как промежуточную чувствительность.

Цефпиром назначали в зависимости от тяжести заболевания по 2—4 г в 2 приема с интервалом 12 часов, в виде медленной внутривенной инфузии. Терапию прекращали на 2—3-й день афебрильной температуры при условии нормализации формулы белой крови.

Клиническую эффективность лечения оценивали как выздоровление при исчезновении всех исходных симптомов, улучшение — уменьшение проявлений хотя бы одного из симптомов без ухудшения других, отсутствие эффекта — если симптомы сохранялись или даже усиливались.

Бактериологический ответ был оценен как элиминация — снижение концентрации причинного штамма или полная эрадикация в результате лечения. Суперинфекция — эрадицирован первичный патоген, но выделен новый и сохранились признаки инфекции. Персистенция — сохранение причинного фактора до и после лечения; рецидив — появление причинного фактора вновь после доказанной его эрадикации.

Из 14 больных 1-й группы пациенты с тяжелой пневмонией составили большинство: у 3 больных была билобарная пневмония, у 3 — двусторонняя и у 8 человек была поражена одна доля. У 9 пациентов в процесс была вовлечена плевральная оболочка, в 4 случаях пневмония была осложнена абсцедированием.

У всех пациентов до начала лечения регистрировалась лихорадка от $37,8$ до $40,6^\circ\text{C}$ (в среднем $38,8 \pm 0,51^\circ\text{C}$). В первые дни все жаловались на ознобы, кашель с отделением слизисто-гнойной (у 8 человек) и гнойной (у 4 человек) мокроты. На боли в грудной клетке жаловались 9 (64%) человек, на одышку — 7 (50%) пациентов. При аускультации у 12 (85%) пациентов выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы, у 6 (43%) — крепитация, у 5 (36%) — шум трения плевры и у 2 (14%) — звуковых феноменов не выявлено.

По данным бактериологического анализа, причинными факторами у больных были: *S.pneumoniae* (5 человек), *H.influenzae* (3 человека), *Neisseria* (3 человека), *Streptococcus* (3 человека), реже высевались *Staphylococcus* (2 человека), грамотрицательная флора (*Enterobacteriaceae* — 1, нефермент. грамотрицательная палочка — 1). У 5 (36%) больных пневмония была

вызвана ассоциацией микроорганизмов (пневмококк, стрептококки и грамотрицательная флора). Фоновыми заболеваниями до развития пневмонии были: кортикозависимая бронхиальная астма (2 человека); хронический обструктивный бронхит (5 человек), бронхоэктатическая болезнь (1 человек); сахарный диабет (1 человек); хронический гастрит, язвенная болезнь желудка (1 человек);

8 больных до назначения цефпинома получали терапию другими антибиотиками, которые были неэффективны.

Положительная динамика при лечении цефпиромом отмечалась у 12 из 14 пациентов. На 3-й день у большинства больных (10 человек — 74%) отмечено улучшение состояния: снизилась температура тела, прекратились ознобы, уменьшились другие симптомы интоксикации. Мокрота стала слизистой, уменьшилось ее количество у всех 14 больных. Аускультативная картина изменилась в положительную сторону: уменьшилась область выслушиваемых влажных хрипов, уменьшилась зона крепитации. Значительное улучшение аускультативной картины у большинства пациентов отмечено к 6—8-му дню лечения. Терапию продолжали от 7 до 14 дней (в среднем $9,6 \pm 1,7$ дня).

Лечение цефпиромом оказалось неэффективным у 2 пациентов. Первая больная — 42 лет с лобарной пневмонией на фоне бронхоэктатической болезни. Причинным фактором являлся *S.aureus*, резистентный к большинству имеющихся в наличии антибиотиков. Лихорадка и ознобы сохранялись на фоне терапии цефпиромом в дозе 4 г/сутки. Из-за отсутствия эффекта препарат был отменен на четвертые сутки. В дальнейшем больной была назначена комбинация ломефлоксацина и амоксициллина, что дало положительный результат. Второй больной — 36 лет с негоспитальной тяжелой билобарной пневмонией, осложненной абсцедированием. Терапии цефпиромом предшествовало безуспешное лечение ампициллином и гентамицином в течение 3 суток. Бактериологическое исследование мокроты выявило *Str.epidermidis*, чувствительный к цефпирому, и *Neisseria* с промежуточной чувствительностью. Возможно, причиной неудачи послужило недостаточно эффективное дренирование абсцесса. Элиминация патогенов достигнута комбинацией линкомицина и ципрофлоксацина. Суммарные данные о клинической и бактериальной эффективности цефпинома в табл.2 и 3.

У одного больного пневмония была нозокомиальной, возникшей в условиях пульмонологического стационара (на 5-е сутки госпитализации). Фоновыми заболеваниями были бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка, анемия. Длительное время больной принимал системные стероиды. Началу терапии цефпиромом предшествовало неэффективное лечение комбинацией препаратов — цефотаксима и гентамицина. Причинным фактором явилась ассоциация *S.epidermidis*, *H.influenzae*. Пневмония осложнилась развитием множественных абсцессов размерами 0,5—1,5 см. У данного больного монотерапия цефпиромом в дозе 4 г/сутки в течение 14 дней оказалась эффективной.

Вторую группу составили больные с тяжелым обострением хронического гнойно-обструктивного бронхита.

Таблица 2

Клиническая эффективность цефпинома при лечении инфекций нижних дыхательных путей

Группы больных	Выздоровление	Улучшение	Отсутствие эффекта
Пневмония n=14	9	3	2
Хронический бронхит, обострение n=4	—	4	—
Муковисцидоз n=4	—	3	1
Всего n=22	9	10	3

Пациенты были включены в исследуемую группу лишь после идентификации возбудителя. Причинными факторами бронхиальной инфекции явились "агрессивные" или "сложные" возбудители, все чувствительные к цефпиному: *Ps.aeruginosa* (1 больной), *Staphylococcus spp.* (3 человека), *K.pneumoniae* (1 больная). У 1 больного выделена ассоциация микроорганизмов: *S.aureus*, *Str.viridans*, *K.pneumoniae*. Во всех случаях назначению цефпинома предшествовала неэффективная терапия антибиотиками в течение 4—9 дней (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины и аминогликозиды). Обострение заболевания проявлялось повышением температуры до 37,5 — 38,2°C, сопровождавшимся ознобами у 2 человек, кашлем с отделением гнойной мокроты у всех пациентов в количестве от 50 до 200 мл за сутки. У 3 больных была бронхиальная астма, среди них один постоянно получал системные глюкокортикостероиды.

Больным проводили терапию цефпиномом в дозах 4 г в сутки в 2 приема в виде монотерапии в течение 7—14 дней. У всех больных к концу лечения достигнут клинический эффект, улучшение состояния уже на 2—3-й день.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой клинической и бактериологической эффективности цефпинома при тяжелом обострении хронического бронхита, связанного с бактериальной инфекцией.

Таблица 3

Бактериологическая эффективность цефпинома при лечении инфекций нижних дыхательных путей

Группы больных	Элиминация	Элиминация с персистенцией	Рецидив	Персистенция
Пневмония n=14	9	3	—	2
Хронический бронхит n=4	1	3	—	—
Муковисцидоз n=4	1	1	—	2
Всего n=22	11	7	—	4

В 3-ю группу вошли больные муковисцидозом. К моменту поступления в клинику у всех больных отмечались признаки обострения хронического воспалительного процесса: лихорадка, продукция гнойной мокроты, усиление одышки, лейкоцитоз крови. Сопутствующими заболеваниями были: хронический панкреатит с ферментативной недостаточностью (у всех больных); врожденный дефицит α_1 -антитрипсина с развитием первичной эмфиземы легких у 1 больной. Всем больным проводили терапию в течение 14 дней (такой временной интервал является оптимальным [6]) в максимальной дозе 4 г в сутки в 2 приема через 12 часов. В образцах мокроты, взятых до начала антибиотикотерапии у 3 больных, обнаружена *Ps.aeruginosa* в диагностически значимых титрах — 10^5 — 10^8 , у 1 больного — *Str.viridans*.

Полная элиминация *Ps.aeruginosa* достигнута у 1 больного, у 1 пациента снизился титр *Ps.aeruginosa* и у 1 синегнойная палочка сохранялась после лечения в том же титре, что и до лечения (табл.4). Клинически улучшение достигнуто у 3 больных (уменьшилась одышка, нормализовалась температура, уменьшилось количество отделяемой мокроты, она стала менее гнойной).

Определенный интерес представляет проведенное нами исследование влияния цефпинома на функциональную активность нейтрофилов периферической крови (реакция "кислородного взрыва") у больных муковисцидозом. Реакцию "кислородного взрыва", индуцированную форбол-12-миристан-13-ацетатом, регистрировали с помощью метода люминолзависимой хемилюминесценции. Нами было показано, что у этих пациентов интенсивность "кислородного взрыва" до лечения практически не отличается от показателей у здоровых лиц. Это согласуется с данными литературы [16]. После лечения цефпиномом у пациентов с муковисцидозом также не было обнаружено изменений в функциональной активности нейтрофилов.

Следует отметить хорошую переносимость и низкую токсичность цефпинома в применяемых дозах. Препарат не оказывал влияния на биохимические показатели. Из побочных эффектов нами были отмечены: кратковременное послабление стула у 4 больных, сухость во рту — у 2, кожный зуд — у 3, аллергичес-

Таблица 4

Результаты бактериологического исследования мокроты больных муковисцидозом до и после лечения

Больные	Возбудитель до лечения	Титр	Возбудитель после лечения	Титр
1	<i>Str.viridans</i>	105	—	—
			<i>Acinetobacter</i>	104
2	<i>Ps.aeruginosa</i>	106	<i>Ps.aeruginosa</i>	106
3	<i>Ps.aeruginosa</i>	106	<i>Ps.aeruginosa</i>	105
		106	—	—
4	<i>Ps.aeruginosa</i>	108	—	—

кий ринит — у 1. Вышеописанные побочные эффекты не требовали отмены препарата, проходили самостоятельно в процессе лечения.

Проведенное исследование показало, что цефпиром в дозах 2—4 г в сутки является эффективным препаратом для лечения воспалительных заболеваний органов дыхания. При этом следует подчеркнуть, что препарат в основном применялся у больных с тяжелой респираторной инфекцией.

Клиническая эффективность цефпинома достаточно высока: в группе больных с пневмонией цефпиром обеспечил выздоровление в 57% случаев и клиническое улучшение в 29%. Только в 2 случаях: у пациента с развитием пневмонии на фоне бронхоэктатической болезни, возбудитель *S.aureus*, и у пациента с пневмонией, вызванной ассоциацией *Str.viridans* и *Neisseria*, и осложненной абсцедированием — эффекта достигнуто не было. Цефпиром оказался эффективным и в случае нозокомиальной пневмонии, развившейся в условиях пульмонологического стационара.

У всех больных с тяжелым хроническим гнойным бронхитом, вызванным ассоциацией штаммов, отмечено улучшение самочувствия и состояния.

Клинический эффект достигнут при лечении больных муковисцидозом в 3 (75%) из 4 случаев. Полная элиминация *Ps.aeruginosa* в 1 из 3 случаев, снижение титра в 1 случае, отсутствие эффекта у 1 человека. В доступной нам литературе мы не нашли сведений о лечении больных муковисцидозом цефпиромом.

Сложность ведения этой группы пациентов заключается в невозможности элиминации бактериальных агентов, которыми наиболее часто являются *H.influenzae*, *S.aureus* и *Ps.aeruginosa* [6]. Инфекция *Ps.aeruginosa* имеет основное значение у данной категории больных, часто отмечена ее полирезистентность к антибактериальным препаратам. Кроме того, сложность ведения этих пациентов в том, что в организме изменяется фармакокинетика антибиотиков: ускоряется их клиренс, снижается период полувыведения, что требует применения внутривенного введения антибиотиков в максимальных дозах [4]. Развитие резистентности штаммов *Ps.aeruginosa* обусловлено частым применением антибиотиков: цефалоспоринов, хинолонов и аминогликозидов [12]. Однако несмотря на это в литературе подчеркивается необходимость антибиотикотерапии, так как лишь благодаря контролю легочной инфекции удалось увеличить продолжительность жизни больных муковисцидозом [6].

Ввиду быстрого развития резистентности *Ps.aeruginosa* к существующим антибиотикам (в том числе и к цефалоспорином, обладающим действием против синегнойной палочки — цефтазидиму, цефперазону) после кратковременного применения использование цефпинома у данной группы больных, как в виде монотерапии, так и в комбинации с синергичными антибиотиками (хинолонами, аминогликозидами), представляется перспективным. Цефпиром обладает привлекательными качествами по сравнению с другими препаратами из группы цефалоспоринов 3-го поколения:

сверхширокий спектр действия (благодаря этому качеству некоторые исследователи относят цефпиром к препаратам 4-го поколения) [15], высокая активность в отношении инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*, *S.aureus*, *Ps.aeruginosa*, *S.faecalis*. Учитывая, что во многих случаях при тяжелых инфекциях химиотерапия должна начинаться до получения результатов бактериологического исследования, цефпиром как антибиотик широкого спектра может использоваться в качестве первого терапевтического агента для лечения этих заболеваний. Некоторые фармакокинетические параметры цефпинома, в частности его высокая способность к накоплению в мокроте, слизистой бронхов и легочной паренхиме [10,11,13], позволяют рекомендовать цефпиром как один из наиболее эффективных препаратов для лечения тяжелых инфекций органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Пневмония — актуальная проблема медицины // Тер. арх. — 1995. — № 7. — С.3—7.
2. Ansorg T. et al. An update on the *in vivo* activity of ceftazidime and ceftaxime against blood culture isolates // Chemotherapy. — 1990. — Vol.36, № 1. — P.24—28.
3. Ara L. et al. Therapeutic effects of ceftazidime, a new cephalosporin on various models of infections in mice and rats // J. Antibiotic. — 1993. — Vol.46. — P.877—883.
4. Bosso G. Advances in the pharmacotherapy of cystic fibrosis // Clin. Pharmacol. Ther. — 1992. — Vol.17. — P.263—270.
5. Casellas J.M. et al. In vitro activity of ceftazidime compared with other third generation cephalosporins against nosocomial isolates in Argentina // Infection. — 1990. — Vol.18, № 3. — P.193—195.
6. Fiel S.B. Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis // Lancet. — 1993. — Vol.341. — P.1070—1074.
7. Finch R.G. et al. Third-generation cephalosporins: a decade of progress in the treatment of severe infections // Am. J. Med. — 1990. — Vol.84, № 4-A. — P.255—315.
8. Friendland N. et al. Therapy of penicillin and cephalosporin-resistant pneumococcal infection // Ann. Med. — 1993. — Vol.25, № 5. — P.451—455.
9. Graft D.F. et al. Granulocyte chemiluminescence in adolescent patients with cystic fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis. — 1982. — Vol.125. — P.540—543.
10. Klesel N. et al. Comparative chemotherapeutic activity of ceftazidime and imipenem in experimental infections // J. Antibiotic. — 1990. — Vol.43, № 1. — P.100—106.
11. Porados D. et al. Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activities of ceftazidime, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem and ciprofloxacin // Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — Vol.36, № 10. — P.2085—2092.
12. Shisido H. et al. Penetration of ceftazidime into sputum in chronic respiratory infections: comparison of administration of 0.5 and 1.0 g in the same patients // Int. J. Clin. Pharmacol. — 1993. — Vol.13, № 4. — P.225—229.
13. Smith A. Antibiotic resistance is not relevant in infections in cystic fibrosis // Pediatr. Pulmonol. — 1990. — Vol.5, Suppl. — P.93.
14. Strenkoski L.C. et al. Ceftazidime clinical pharmacokinetics // Clin. Pharmacokinet. — 1993. — Vol.25, № 4. — P.263—273.
15. Wheat P.F. et al. In vitro activity of ceftazidime against *Enterococcus* species // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1990. — Vol.9, № 3. — P.235—237.
16. Yoshimura H. et al. The antimicrobial activity in vitro of ceftazidime and other beta-lactam antibacterial agents against clinical isolates // J. Antibiotic. — 1993. — Vol.46. — P.877—883.