

УДК

Хинолоны в педиатрической практике и при беременности. Обоснованность их применения

Е.Н. Падейская

Межрегиональная общественная организация Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва, Россия

Рассматривается вопрос о применении у детей разных возрастных групп антибактериальных препаратов класса хинолонов, как фторированных (ФХ), так и нефторированных. ФХ на основании экспериментальных данных по хондротоксичности для неполовозрелых животных противопоказаны для применения в педиатрической практике. Клинические данные по эффективности и переносимости ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина, начиная с 1986–1988 гг., показывают возможность и обоснованность их применения (внутривенно, перорально) у детей и подростков для лечения тяжелых инфекций при неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии, полирезистентности возбудителей инфекции, но при сохранении их чувствительности к ФХ. Отмечается в целом хорошая переносимость ФХ детьми, низкий риск нежелательных реакций со стороны суставов (артропатий). Показано отсутствие повреждающего действия ФХ на хрящ, костно-суставную систему, на рост и развитие ребенка, в том числе и при длительных курсах ле-

чения. Выделяется группа риска, у которой более высока вероятность нежелательных реакций со стороны суставов. При применении ФХ у детей не отмечено возникновения тендинитов. Подчеркивается необходимость ограничивать применение ФХ в педиатрии случаями инфекций, при которых не эффективны другие высокоактивные антибактериальные препараты, разрешенные для применения у детей и подростков; необходимость в специальных методических рекомендациях по возможному применению ФХ у детей и подростков, включающих как перечень показаний, так и те условия, при которых ФХ могут быть применены. Приводятся немногочисленные данные по применению ФХ у беременных по жизненным показаниям без отрицательного влияния на плод и развитие ребенка.

Ключевые слова: хинолоны, фторхинолоны, офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, дети, подростки, артропатии, артротоксичность, муковисцидоз, апластическая анемия, беременность.

Quinolones in Childhood and Pregnancy. Is There a Rationale for Their Use?

E.N. Padeiskaya

Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Moscow, Russia

The usage of quinolones and fluoroquinolones (FQ) in children and adolescents as well as in pregnant women is

considered in this paper. Based on joint toxicity of FQ observed in immature animals this class of antimicrobial agents is officially contraindicated in children. Since the 1986–88s clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin, ofloxacin, and pefloxacin demonstrate that

Контактный адрес:
Елена Николаевна Падейская
Эл. почта: lialia.z@mtu-net.ru

these agents could be used for the treatment of severe bacterial infections in children and adolescents caused by multidrug resistant but susceptible to FQ microorganisms, and refractory to standard antimicrobial regimens. In general, FQ antimicrobials are well tolerated in children and the risk for adverse events, such as joint toxicity, is low. Both short- and long-term administration of fluoroquinolones have shown not to affect cartilages, bones and joints, as well as child growth and development. There were no cases of tendinitis in children treated with FQ. Author highlight that the use of fluoroquinolones

should be limited to infections refractory to other antimicrobials that approved for children and adolescents. There is a need to develop special guidelines for the possible use of FQ in children and adolescents. A number of data published on the FQ use for the life-saving treatment in pregnancy with no cases of adverse effect on fetus and child development.

Key words: quinolones, fluoroquinolones, ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, children, adolescents, joint toxicity, cystic fibrosis, aplastic anemia, pregnancy.

Введение

Лечение тяжелых форм бактериальных инфекций – одна из наиболее сложных проблем в педиатрической практике, которая осложняется особенно высокими требованиями к переносимости и безопасности лекарственного средства.

При отсутствии эффекта стартовой антибактериальной терапии перед врачом часто возникает вопрос о необходимости при тяжелых инфекциях обращаться к другим высокоактивным препаратам, но имеющим ограничения или противопоказания (по тем или иным причинам) для применения у детей разных возрастных групп. Подобная ситуация может встречаться при тяжелых острых системных инфекциях, длительно текущих хронических заболеваниях, трудно поддающихся терапии (остеомиелит, инфекции легких при муковисцидозе, туберкулез), при лечении особо опасных инфекций (сибирская язва, чума).

К таким препаратам относятся фторхинолоны, точнее 6-фторхинолоны – химиотерапевтические средства класса хинолонов с широкими показаниями к применению для лечения бактериальных инфекций у взрослых, но ограниченные для применения у детей и подростков.

Фторхинолоны (ФХ) – одна из важнейших групп современных антимикробных химиотерапевтических средств. Двадцатилетний опыт применения в медицинской практике показывает высокую эффективность большинства ФХ при лечении бактериальных инфекций различной этиологии и локализации. Большое значение имеет и то, что большинство ФХ выпускается как в парентеральной, так и в пероральной формах, что делает возможным проведение ступенчатой терапии. Анализ данных по переносимости и безопасности ФХ позволяет отнести их к антибактериальным препаратам с достаточно хорошей переносимостью взрослыми пациентами, что не исключает некоторых редких специфичных для ФХ нежелательных реакций [1–6].

К настоящему времени эффективность ФХ в клинике оценена с положительным результатом по более широкому показанию, чем предусмотрено в официальных инструкциях по их применению, это же относится и к педиатрии (табл. 1). Расширение области применения ФХ логично определялось спектром и степенью антибактериальной активности, фармакокинетическими и токсикологическими характеристиками и успешным применением в клинике, в частности при тяжелых инфекциях.

Среди непростых проблем антимикробной терапии вопрос об обоснованности противопоказаний и о возможности применения ФХ в педиатрической практике требует обсуждения и определенного конкретного решения, крайне важного для практикующего врача. В непосредственной связи с ним находится и вопрос о возможности применения или абсолютном запрете использования ФХ при беременности.

Проблемы, связанные с применением ФХ в педиатрической практике

ФХ, несмотря на противопоказания к применению, используются в педиатрической практике по жизненным показаниям, начиная с 1986–1988 гг.; к настоящему времени их применение у детей и подростков значительно расширилось [7]. Серия обзоров, опубликованных в 1989–2003 гг., посвященных применению ФХ в педиатрии, показывает их высокую эффективность. Одновременно подчеркивается необходимость ограничения к применению ФХ у детей с инфекционными заболеваниями, в том числе при неэффективности терапии другими антибактериальными препаратами [7–15].

При этом запрет к применению ФХ у детей, при беременности и кормлении грудью основывается только на результатах, полученных в экспериментах на животных. Было показано, что препараты повреждают ткани суставного хряща опорных суставов у неполовозрелых животных. Наблюдается до-

Таблица 1. Использование фторхинолонов при бактериальных инфекциях в случаях, не предусмотренных инструкциями по их применению

Препараты*	Применены в клинике или рекомендованы для лечения (по материалам публикаций)**	Указания в текстах инструкций по применению фторхинолонов
Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин	У взрослых больных для лечения вторичных гнойных менингитов	Отсутствуют преимущественные показания, дозы и схемы лечения
Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Тровафлоксацин	У детей разных возрастных групп для лечения тяжелых генерализованных инфекций, в том числе гнойных менингитов	Противопоказаны к применению у детей и подростков
Ципрофлоксацин Офлоксацин Норфлоксацин	У беременных для лечения инфекций мочевыводящих путей и брюшного тифа	Противопоказаны к применению при беременности и кормлении грудью
Ципрофлоксацин Офлоксацин	У взрослых, детей, подростков и у беременных для лечения и профилактики опасных инфекций	Рекомендации отсутствуют
Ципрофлоксацин Офлоксацин Левифлоксацин Ломефлоксацин Спарфлоксацин Моксифлоксацин	У взрослых в комбинированной терапии лекарственно-резистентного туберкулеза; единичные сообщения о применении в педиатрии ципрофлоксацина и офлоксацина	Рекомендованы к применению ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин у взрослых больных

Примечание. * Разрешенные для применения в России. ** Показана эффективность и хорошая переносимость.

зозависимый эффект, происходит нарушение функции суставов, а при высоких (токсичных) дозах процесс носит необратимый характер [1, 13, 16–21]. ФХ проходят через плацентарный барьер и проникают в грудное молоко [12–14].

Практически важная для клиники проблема применения ФХ в педиатрии нуждается в уточнении и анализе накопленного к настоящему времени опыта по ряду позиций:

- обобщение результатов экспериментальных данных, на основании которых введены ограничения к применению ФХ у детей;

- уточнение закономерности связи артротоксичности, выявляемой в эксперименте, с фторированием молекулы хинолона по С₆ или с другими функциональными группами в их молекуле, поскольку это свойство характерно и для нефторированных хинолонов;

- возможные механизмы повреждения ткани хряща хинолонами;

- анализ опыта применения ФХ в педиатрической практике (несмотря на противопоказания) с точки зрения эффективности и возможных побочных реакций у маленьких детей и подростков, в первую очередь степени риска артротоксичности и необратимых инвалидизирующих изменений в тканях сустава;

- обоснованность противопоказаний к применению ФХ в педиатрии;

- влияние ФХ на состояние плода и развитие новорожденных в случае их применения матерью во время беременности.

Нарушение нормального развития ткани хряща опорных суставов у неполовозрелых животных с последующим нарушением функции (экспериментальная артротоксичность) является необычным свойством для лекарственных препаратов, и как токсикологическая характеристика при системном применении описана только для класса хинолонов. Вопросы артротоксичности хинолонов в эксперименте (характер поражений, механизм действия, зависимость между структурой ФХ и артротоксичностью) подробно рассмотрены в ряде обзоров [2, 13, 19, 21]. Впервые это свойство, причем резко выраженное, было выявлено в 1977–1978 гг. в опытах на щенках и затем на неполовозрелых крысах для трех нефторированных хинолонов (НФХ) – налидиксовой, пипемидиевой и оксолиниевой кислот [22, 23]. НФХ к этому времени применялись в педиатрической практике более 10 лет и продолжают использоваться до сих пор. Отрицательное влияние НФХ на костно-суставную и мышечную системы в процессе лечения детей или по данным катамнеза не наблюдали. Показаниями для применения этих препаратов являются инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) и кишечные инфекции [24–26]. Диапазон доз НФХ для детей различных возрастных групп представлен в табл. 2. Основные нежелатель-

Таблица 2. Применение (пероральное) НФХ у детей разных возрастных групп [24–26, 36]¹

Препарат	Возраст ребенка	Показания к применению	Режим дозирования	Примечание
Налидиксовая кислота (НК)	От 3 мес и старше	ИМВП ² : цистит, уретрит, пиелит, пиелонефрит, профилактика рецидивов. Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты	Начальная доза (1-й день) 60 мг/кг в сутки в 4 приема; поддерживающая – 30 мг/кг в сутки в 4 приема; или 55 мг/кг в сутки в 4 приема	Основной курс до 2 нед, затем снижать дозу в 2 раза. T ^{1/2} – 1–2,5 ч
Оксолиниевая (оксолиновая) кислота (ОК) ³	От 2 лет и старше	Главным образом ИМВП (см. НК)	0,25 г каждые 12 ч или 60 мг/кг в сутки в 4 приема	Курс 7–10 дней. T ^{1/2} – 6–7 ч
Пипемидиевая (пипемидовая) кислота (ПК) ³	От 1 года и старше	Главным образом ИМВП (см. НК)	15 мг/кг в сутки в 2 приема	Курс 7–10 дней T ^{1/2} – 3–4 ч

Примечание. ¹ Данные по НФХ, разрешенным к применению в России; ² НФХ применяются в первую очередь при неосложненных острых ИМВП; при пиелонефрите могут быть недостаточными их концентрации в тканях почки, поэтому рекомендуют применение НФХ при переходе на ступенчатую терапию [26] ³ ОК и ПК по широте антибактериального спектра и степени активности имеют преимущества в сравнении с НК, они могут применяться также и при кишечных инфекциях.

ные реакции, наблюдавшиеся при терапии налидиксовой кислотой: со стороны ЖКТ (тошнота, рвота), единичные случаи судорожных реакций и повышения внутричерепного давления, кожные реакции, редко – анемия, геморрагические реакции как результат несовместимости с варфарином, очень редкие транзиторные артралгии без повреждения функции суставов [19, 24–28].

В связи с проблемой хинолоновых артропатий и экспериментальными данными по НФХ и ФХ неясна логика возрастных противопоказаний к применению НФХ у детей: налидиксовая кислота – до 3 мес, оксолиниевая кислота – до 2 лет, пипемидиевая кислота – до 1 года. Четких обоснований именно этих сроков не приводится. Для более старших возрастных групп ограничений нет (в отличие от ФХ). Вместе с тем все три НФХ характеризуются высокой экспериментальной хондротоксичностью и с позиций доказательной медицины более уязвимы, чем ФХ [19, 21–23].

В настоящее время оценка артротоксичности в эксперименте на щенках или неполовозрелых крысах является обязательным тестом при доклинических токсикологических исследованиях для всех препаратов класса хинолонов, независимо от наличия или отсутствия фтора в молекуле (в цикле или в структуре заместителя). Это относится и к наиболее новым, так называемым дез-6-фторхинолонам, которые не содержат фтор непосредственно в цикле по положениям C₆ или C₈, но фтор может быть введен в структуру некоторых заместителей по положениям 1, 7 и 8 цикла (рисунок).

Артротоксичность в эксперименте практически

для всех хинолонов – ФХ и НФХ (которые применялись в медицинской и ветеринарной практике) – регистрируется только у неполовозрелых животных в строго определенный возрастной период: у щенков в возрасте от 2 нед до 8–9 мес, у крыс – до 8 нед. Исключением является пefлоксацин. В обзоре литературы [13] приводятся данные W.Christ и соавт. (1988), которые указывают, что пefлоксацин при длительном применении может вызывать артротоксический эффект как у неполовозрелых щенков, так и у взрослых собак. Повреждение суставов у взрослых собак при длительном применении пefлоксацина отмечено и в другой работе [29]. Интересно, что в процессе поисковых исследований удалось синтезировать хинолоны, замещенные по положению 6 нитрогруппой (см. рисунок), не повреждающие хрящевую ткань у неполовозрелых животных в опытах на крысах в очень высоких суточных дозах (800 мг/кг) при тяжелом поражении тканей хряща в контрольных группах животных, получавших ципрофлоксацин или оксолиниевую кислоту [30].

Через 5–6 лет после введения в практику первых ФХ три препарата этой группы – ципрофлоксацин, офлоксацин и пefлоксацин (несмотря на противопоказания) начали применяться в педиатрической практике для лечения тяжелых инфекций у детей. Первые сообщения касались применения ципрофлоксацина для лечения бронхолегочной инфекции у 60 детей с муковисцидозом в возрасте от 2 лет и старше [31, 32] и лечения тяжелых генерализованных инфекций у трех детей в возрасте 5 и 7 лет (в том числе один случай менингита) при неэффективности предшествующей антибиотикотера-



- X = C (хинолоны) или N (нафтиридоны);
- R₆ = H (нефторированные хинолоны);
- R₆ = F (6-фторхинолоны, дифторхинолоны);
- R₆, R₈ = F (6,8-фторхинолоны, дифторхинолоны);
- R₆ = F, R₁ = C₆H₃F₂ (трифторхинолоны);
- R₆ = H, R₈ = OCH₂F (дез-6-фторхинолоны);
- R₆ = NO₂ (6-нитрохинолоны)

Химическое строение хинолонов (нафтиридонов): возможное положение атомов фтора в молекуле и связь структуры с хондротоксическим эффектом.

пии [33]. В Японии было проведено специальное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности норфлоксацина у детей, и этот ФХ с 1992 г. разрешен в Японии для применения в педиатрии [34, 35].

Основанием для применения ФХ у детей были: 1) высокая эффективность при лечении тяжелых генерализованных инфекций у взрослых пациентов; 2) в целом хорошая переносимость ФХ взрослыми пациентами; 3) большой клинический опыт по применению НФХ, которые (при аналогичных токсикологических характеристиках в эксперименте) с 1962 г. применялись у детей без выявления каких-либо нарушений со стороны костно-суставной системы; 4) тяжелые инфекции, когда была неэффективной стандартная терапия известными препаратами при полирезистентности возбудителей, но чувствительности их к ФХ.

Практически параллельно указанные три ФХ начали применяться у детей как при тяжелых генерализованных бактериальных инфекциях (септические состояния, менингит, брюшной тиф) без сопутствующей неинфекционной патологии, так и у детей с муковисцидозом для лечения бронхолегочной инфекции, а также в онкологической практике у больных с апластической анемией для профилактики и лечения инфекционных осложнений. Особенно часто применялся цiproфлоксацин ввиду его наиболее высокой активности в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Учитывая тяжесть инфекционного процесса и жизнеугрожающие состояния,

ФХ применялись не только в монотерапии, но и в комбинированных схемах лечения в сочетании чаще всего с цефалоспориными III поколения или с аминогликозидами.

Непростой вопрос о **дозировках препаратов**. Какие-либо рекомендации о дозах для детей в инструкциях по применению отсутствуют. На первых этапах ФХ применялись внутривенно или внутрь, исходя из доз для взрослых: 7–10–15 мг/кг в сутки в два приема, при снижении до 4 мг/кг для детей раннего возраста. Затем, учитывая хорошую переносимость препаратов, при наиболее тяжелых формах инфекции или при хронических процессах дозы в ряде наблюдений увеличивались до 25–50 мг/кг в сутки. Более высокие дозы использовались при пероральном применении с учетом возраста больного, особенностей инфекции и возможных изменений фармакокинетики препаратов при патологических процессах, в частности при хронической бронхолегочной инфекции у больных муковисцидозом. Повышение доз не привело к ухудшению переносимости препаратов детьми и подростками.

К началу 2004 г. описано применение цiproфлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина и норфлоксацина с положительными результатами более чем у 10000 детей, в том числе новорожденных, детей первого года жизни, в возрасте 2–10 лет и подростков [7–14, 18, 31–61]. При этом не получено каких-либо данных о повреждении ФХ хрящевой или костно-мышечной ткани или нарушениях роста и развития пациентов, включая данные катамнеза.

В опубликованной в 1994 г. монографии [36] подробно рассмотрен вопрос о возможности применения хинолонов, как фторированных, так и нефторированных у детей и подростков. Авторы оценивают проблему так называемых хинолоновых артропатий с точки зрения экспериментов на животных и данных клиники. Рассмотрение одновременно двух групп препаратов (НФХ и ФХ) неслучайно. Повреждение ткани хряща в опорных суставах щенков и грызунов характерно для всех хинолонов, применяемых в медицинской практике. Одно из важных положений монографии: неполовозрелые собаки (щенки любых пород) и грызуны (в первую очередь крысы) при оценке артротоксичности хинолонов не являются адекватной моделью для переноса данных эксперимента на клинику. Это положение рассматривается на примере налидиксовой кислоты – препарата с наиболее высокой степенью артротоксичности: «Ни крысы, ни собаки не являются моделью, определяющей возможную токсичность (артротоксичность) налидиксовой кислоты для человека» и «Эти результаты предполагают, что артропатия, связанная с хинолонами (у животных), не наблюдается у

Таблица 3. Примеры эффективности ФХ при лечении тяжелых форм бактериальных инфекций у детей

Заболевание	Число больных	Возбудители	Эффективность*	Ссылка
Менингит, сепсис	1	<i>Acinetobacter</i> spp.	1	[33]
	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	
		<i>Escherichia coli</i>	1	
Менингит	5	<i>Escherichia coli</i>	5	[37]
		<i>Enterobacter cloacae</i>		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Менингит, вентикулит	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	[38]
Менингит	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	[42]
Менингит, пневмония, сепсис	51	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38	[41, 43]
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
		<i>Serratia liquefaciens</i>		
Септицемия	1	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	[39]
Пневмония	10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	[40]
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
		<i>Serratia marcescens</i>		
		<i>Staphylococcus aureus</i>		
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
Генерализованная инфекция	28	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	[46]
Экстраинтестинальный сальмонеллез	97	<i>Salmonella</i> spp.	88% в случаях бактериемии, 100% – при артритях	[47]
Брюшной тиф	79	<i>Salmonella typhi</i> (устойчивые к ампициллину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу).	79	[48]
Злокачественный отит	68	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68	[49, 50]

Примечание. * Число пациентов, у которых был получен клинический эффект.

детей, даже после длительных курсов терапии» [29, 36]. В монографии приводится серия клинических работ по успешному применению ФХ в педиатрии и анализ переносимости препаратов, в том числе с точки зрения артралгий и артропатий [36].

Приводим результаты некоторых наблюдений по лечению тяжелых инфекций (менингит, пневмония, бактериемия, сепсис) у детей в возрасте от новорожденности (в том числе недоношенных) до 12–13 лет (табл. 3) [33, 37–43, 46, 61]. Как видно из табл. 3, эффективность терапии колеблется от 50 до 100%, свидетельствуя о высоком клиническом эффекте, учитывая тяжесть процесса и применение ФХ при неэффективности предшествующей антибактериальной терапии. Практически во всех наблюдениях отмечается хорошая переносимость ФХ, редкие транзиторные реакции со стороны суставов в виде артралгий или артропатий. Заслуживают внимания данные по эффективности препаратов при менингитах.

Ципрофлоксацин применяли у 5 детей в возрасте от 8 до 80 дней в комбинированной терапии с аминогликозидами для лечения гнойных менингитов, вызванных *Escherichia coli* (3), *Enterobacter cloacae* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1). ФХ был включен в схему лечения после безуспешного применения цефалоспоринов в сочетании с аминогликозидами. Препарат применяли в суточных дозах от 10 до 20–30 мг/кг в течение 10–43 дней. Более высокие дозы назначали перорально (в режиме ступенчатой терапии) в трех наблюдениях при клиническом улучшении и нормализации ликвора. У 4 детей выздоровление наступило после первого курса лечения, у 1 ребенка с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*, наблюдался рецидив заболевания; после проведенного повторного курса с включением ципрофлоксацина наступило выздоровление. Проведен контроль за состоянием детей в течение 9 мес после окончания терапии, не обнаружено отклонений в развитии и каких-либо нарушений со стороны костно-суставной системы [37].

Таблица 4. Сравнительные данные (%) по эффективности trovafloxацина и цефтриаксона в монотерапии или в комбинации с ванкомицином при лечении бактериальных менингитов у детей в возрасте от 3 мес до 12 лет ([61], с дополнениями)*

Результаты лечения	Тривафлораксацин (анализ эффективности у 91 пациента)	Цефтриаксон ± ванкомицин (анализ эффективности у 105 пациентов)
Клиническая эффективность через 6–12 мес	73–77	79–81
Летальные исходы	2,9	6,6
Эрадикация возбудителя через 24–36 ч	97,4	98,9
Артропатии	0,8 (1/125)	2,2 (3/136)

Примечание. * Тривафлораксацин применяли у 125 пациентов в дозе 5 мг/кг внутривенно (первая доза) и затем каждые 12 ч по 2,5 мг/кг; цефтриаксон – в монотерапии или в сочетании с ванкомицином (в стандартных дозах) – у 136 больных.

Ципрофлоксацин был применен у ребенка 3,5 лет для лечения менингита, вызванного *P. aeruginosa* (возбудитель выделен из ликвора и из крови, чувствителен только к ФХ и карбапенемам). Инфекция развилась как осложнение после ряда оперативных вмешательств по поводу кисты задней черепной ямки и прогрессирующей окклюзионной гидроцефалии (наложение вентрикуло-абдоминального шунта, удаление абдоминального шунта, операция вентрикуло-атриостомии, наружный вентрикулярный дренаж через передний рог правого желудочка). Комбинированная химиотерапия в соответствии со стандартными схемами была неэффективна, не удавалось добиться санации ликвора. По жизненным показаниям назначен ципрофлоксацин внутривенно по 20 мг/кг в сутки (суточная доза составила 300 мг) в два приема. Санация ликвора достигнута через три дня одновременно с клиническим улучшением. На фоне применения ципрофлоксацина проведен вентрикулярный дренаж и костно-пластическая трепанация с удалением из правого желудочка имплантированного катетера. Во время этого оперативного вмешательства ФХ применяли одновременно с метронидазолом. Общий курс ципрофлоксацина – 30 дней при хорошей переносимости препарата. Ребенок выписан в хорошем состоянии в стадии компенсации. По данным последующего наблюдения (более 6 мес), осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата отсутствовали [42].

Об успешном применении у детей ципрофлоксацина или пefлораксацина для лечения менингита, вызванного грамотрицательной микрофлорой, сообщается и в ряде других работ [33, 38, 41, 43].

Для лечения бактериальных менингитов у 125 детей в возрасте от 3 мес до 12 лет применялся трифторхинолон тривафлораксацин. Эффективность тривафлораксацина в очень низких суточных дозах (5 мг/кг начальная и 2,5 мг/кг поддерживающая) была высокой и сопоставимой с эффективностью в

контрольной группе (136 больных), получавших по стандартным схемам цефтриаксон в монотерапии или в комбинации с ванкомицином (табл. 4). Отмечалась хорошая переносимость тривафлораксацина и только один случай артропатии (0,8%), в группе больных, получавших цефтриаксон ± ванкомицин, частота артропатий была несколько выше (2,2%). Не наблюдались гепатотоксические реакции, которые возможны при терапии тривафлораксацином и препятствуют его широкому применению в лечебной практике [61].

Показана эффективность ФХ, главным образом ципрофлоксацина, при других формах системных бактериальных инфекций: бактериемии, сепсисе, пневмонии, злокачественном отите, остеомиелите [33, 36, 39–41, 43, 44, 46, 49–51]. Ципрофлоксацин после неэффективной терапии антибиотиками (цефалоспорины III поколения, имипенем, аминогликозиды) был применен у 10 недоношенных новорожденных с тяжелой инфекцией легких, вызванной у 9 детей *P. aeruginosa* (8 штаммов, устойчивых к имипенему), в том числе в нескольких случаях в сочетании с *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* или *Staphylococcus aureus*. У одного ребенка инфекция была вызвана *Mycoplasma pneumoniae*. Ципрофлоксацин применяли внутривенно в суточных дозах от 15 до 40 мг/кг в среднем в течение 10 дней. При инфекции, вызванной грамотрицательной микрофлорой, дополнительно назначали амикацин (7,5 мг/кг каждые 12 ч). После включения в схему ципрофлоксацина лечебный эффект получен у 8 из 9 детей, в том числе и при микоплазменной инфекции [40].

У 8 детей раннего возраста (от <6 мес до 1,5 лет) с тяжелой формой бронхолегочной инфекции (7) и вторичным пиелонефритом (1) после неэффективной комбинированной терапии цефалоспоридами, аминогликозидами и метронидазолом были применены ФХ: ципрофлоксацин у 6 детей в суточной дозе 6–7 мг/кг в два приема и пefлораксацин у 2 детей

по 10 мг/кг в сутки также в два приема. Длительность лечения составляла от 5 до 10 дней. Эффективность лечения зарегистрирована у 7 детей, улучшение состояния отмечалось уже на 2–3-и сутки. У одного ребенка с врожденной патологией бронхолегочной системы и диагностированной цитомегаловирусной инфекцией применение ФХ было неэффективным [44].

Высокая эффективность ФХ показана при лечении сальмонеллезов и шигеллезов, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителей кишечных инфекций [45, 47, 48]. Одно из важных наблюдений – успешное применение цiproфлоксацина у 97 детей при тяжелом генерализованном сальмонеллезе с бактериемией и с сальмонеллезной инфекцией костей и суставов. Инфекция протекала на фоне различной патологии: тяжелая дистрофия, серповидно-клеточная анемия, малярия, туберкулез, ВИЧ-инфекция. Цiproфлоксацин применяли по 10 мг/кг два раза в сутки, при бактериемии в среднем 9 дней, при инфекции костей и суставов – до 6 нед. Выздоровление от инфекции по клиническим и бактериологическим показателям достигнуто в 88% случаев при генерализованной инфекции и у всех больных при инфекции костей и суставов. Изменения со стороны костно-суставной системы отсутствовали [47].

Наибольшее число наблюдений по применению ФХ у детей и подростков, чаще всего цiproфлоксацина, касается лечения инфекций у больных муковисцидозом [7–10, 11–13, 16, 18, 36]. Это связано в том числе и с высокой эффективностью препаратов при пероральном применении. Большой опыт в этом направлении накоплен клиницистами России [52–57].

Цiproфлоксацин применяли для лечения инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у 139 детей с муковисцидозом в возрасте от 6 мес до 16 лет (72 мальчика и 67 девочек). У половины пациентов течение болезни было расценено как тяжелое. 119 пациентов получали цiproфлоксацин внутрь в суточной дозе 25–50 мг/кг, 20 – внутривенно в суточных дозах 10–23 мг/кг. Длительность внутривенного курса составляла 14–18 дней, перорального – до 42 дней. При повторных курсах, включая и применение препарата с целью профилактики рецидивов инфекции, суммарные курсы могли быть более длительными, достигая в одном наблюдении 210 дней. Суточные дозы вводились в два приема с интервалом 12 ч. В условиях стационара проводили комбинированную терапию ФХ в сочетании с цефтазидимом или с аминогликозидом. В амбулаторных условиях у 53 детей ФХ применяли перорально только в монотерапии. Клинический эффект при

применении цiproфлоксацина (в моно- или в комбинированной терапии) наступал у большинства пациентов через две недели, причем длительность ремиссии после курса монотерапии составляла в среднем 62 дня. У 7 детей цiproфлоксацин применен сразу после первого высева *P. aeruginosa* для предотвращения хронической колонизации; из них у 4 пациентов удалось добиться стойкой элиминации возбудителя в течение года. Отмечена хорошая переносимость цiproфлоксацина. В числе нежелательных реакций в 8% случаев наблюдали реакции со стороны ЖКТ, кожно-аллергические (в том числе фотодерматоз), боли по ходу трубчатых костей, чаще отмечали транзиторное повышение уровня аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Отмена препарата была у 3 из 139 больных в связи аллергическими реакциями и выраженной диареей. Ни у одного пациента не наблюдали реакций со стороны суставов, по данным катамнеза не отмечено снижения динамики роста и нарушения развития костно-суставной системы, в том числе и у пациентов, получавших повторные курсы цiproфлоксацина. Отмечается хорошая совместимость препарата с цефалоспоридами и аминогликозидами [54].

Цiproфлоксацин включали в комплексную терапию для лечения бронхолегочной инфекции у 78 детей с муковисцидозом в возрасте от 1 года до 17 лет, в том числе 60 больных с тяжелым и 18 со среднетяжелым течением процесса и с устойчивостью инфекции к терапии ранее применяемыми антибактериальными препаратами. ФХ применяли внутрь в суточных дозах 25–45 мг/кг (средняя 37 мг/кг) в два приема. При наиболее тяжелом течении инфекции лечение начинали с внутривенного введения в суточной дозе 15–20 мг/кг в два приема, через 5–7 дней переходили на пероральное применение препарата. Длительность курсов цiproфлоксацина – от 14 до 28 дней. Включение ФХ в схему лечения позволило получить клинический эффект через 10–14 дней у 72 из 78 больных, у 5 пациентов эффект достигался через 21 день. Только в одном случае первый курс с включением цiproфлоксацина не позволил достичь клинического эффекта, несмотря на чувствительность к препарату возбудителей инфекции (*P. aeruginosa* и *S. aureus*). Клиническая ремиссия при применении ФХ наступала в среднем на 3 дня раньше в сравнении с контрольной группой. Показано преимущество цiproфлоксацина с точки зрения меньшей частоты выделения устойчивых вариантов *P. aeruginosa* по сравнению с цефтазидимом. Отмечены трудности в снижении элиминации *S. aureus* – второго по значимости возбудителя бронхолегочных инфекций у пациентов с муковисцидозом.

Показана возможность успешного повторного применения препарата как с целью терапии, так и с целью профилактики рецидивов инфекции у больных муковисцидозом. Больные со среднетяжелым течением инфекции получили до 20 курсов терапии с включением ФХ (общая продолжительность до 298 дней), больные с тяжелым течением инфекции – до 112 курсов (общая продолжительность применения цiproфлоксацина 1699 дней). Нежелательные реакции при включении в схему терапии ФХ отмечены у 9 (11,5 %) из 78 пациентов, что не превышает частоту возможных нежелательных реакций у взрослых больных при терапии ФХ. Отмечены флебиты, боли и эритема в области внутривенных инъекций (7,7 %) и диспепсические явления (3,8 %). Ни у одного пациента не наблюдали каких-либо реакций со стороны суставов или в дальнейшем (в течение 4-6 лет) отклонений в росте и развитии ребенка, в том числе и после повторных длительных курсов цiproфлоксацина. Отсутствие отрицательного влияния на скорость роста и на развитие костно-суставной системы подтверждено антропометрическими данными в динамике (через 3 и 5 лет). Не отмечено отрицательного влияния ФХ на функцию суставов и при назначении детям одновременно по показаниям кортикостероидов. Из 78 больных муковисцидозом, получавших цiproфлоксацин без каких-либо осложнений со стороны суставов, в 3 случаях наблюдался летальный исход, связанный с основным заболеванием (возраст больных 8, 14 и 16 лет). Постмортально не обнаружено изменений в ткани хряща опорных суставов, в зоне роста количество и размеры хондроцитов были сопоставимы с этими же показателями в контрольной группе больных, не получавших ФХ (дети, погибшие от уличной травмы). Со стороны синовиальной оболочки сустава регистрировался продуктивный синовит (утолщение оболочки, лимфоидная инфильтрация, в одном случае участок очаговой деструкции). Подчеркивается безопасность применения цiproфлоксацина у детей и подростков [56].

Особый интерес представляет сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности трех ФХ – цiproфлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина в моно- или в комбинированной терапии бронхолегочной инфекции у детей и подростков с муковисцидозом, а также в профилактике и лечении инфекции у детей с апластической анемией [57]. Изучали механизм развития возможных артропатий и артралгий при включении в схему лечения ФХ. В течение почти 10 лет исследования под наблюдением находились 224 пациента, в том числе: 169 – со смешанной формой муковисцидоза тяжелого или среднетяжелого тече-

ния и 55 – с апластической анемией. Большинство больных (149) в возрасте от 15 дней до 16 лет получали цiproфлоксацин внутривенно или внутрь по 15–50 мг/кг в сутки. Офлоксацин применяли по 10–25 мг/кг в сутки у 31 больного и пефлоксацин – по 10–39 мг/кг у 44 больных только перорально. Возраст в этих двух группах: от 5–7 до 12–16 лет. Величина суточной дозы (вводилась в два приема) зависела от тяжести заболевания и пути введения. Максимальная доза (50 мг/кг в сутки) при пероральном приеме применялась у больных муковисцидозом с учетом особенностей кинетики лекарственных препаратов при этой бронхолегочной патологии. Для профилактики инфекции у больных с онкогематологией применяли минимальные дозы. Все три ФХ проявили высокую клиническую эффективность по показателю наступления ремиссий. Значительно менее выраженным было влияние препаратов на элиминацию возбудителей. ФХ вызывали в основном снижение обсемененности мокроты *P. aeruginosa*. Пефлоксацин проявил достаточно выраженное действие на элиминацию *S. aureus*: эрадикация возбудителя наблюдалась в 82,3% случаев на 7-е сутки терапии. Отмечена хорошая переносимость ФХ детьми и подростками. Реакции со стороны суставов (артралгии, артропатии, артриты) не наблюдались при применении офлоксацина (в том числе и при повторных курсах), практически отсутствовали при применении цiproфлоксацина и в достаточно высоком проценте случаев отмечены в группе больных, получавших пефлоксацин (от 400 до 800 мг в сутки перорально в два приема). Прослеживается связь артропатий с отягощенным артрологическим и аллергологическим анамнезом, с возрастом (подростки), полом (чаще у девочек). У 4 пациентов пефлоксацин был отменен в связи с артропатиями. ФХ проявили достаточно высокий профилактический эффект у 55 пациентов с апластической анемией. На фоне назначения ФХ наблюдалось только 3 фебрильных эпизода без летальных исходов. И у этой группы пациентов пефлоксацин чаще других ФХ вызывал реакцию со стороны суставов: у 2 из 5 больных; цiproфлоксацин – у 4 из 38 детей; для офлоксацина (12 больных) случаев развития артропатий зарегистрировано не было. Наблюдение в течение более 9 лет за больными, получавшими ФХ, показало отсутствие каких-либо признаков нарушений со стороны суставов и костно-мышечной системы; ни у одного из более 200 пациентов не наблюдалось отклонений от нормы в скорости годового роста (при сравнении с контрольной группой, не получавших ФХ). Безопасность ФХ для тканей суставов подтверждена морфологическими и морфометрическими исследованиями,

проведенными у 21 больного муковисцидозом (11) и апластической анемией (10), длительно получавших ФХ, у которых смерть наступила вследствие основного заболевания (контрольную группу составили 10 здоровых детей, погибших от травмы). Не обнаружено изменений в различных участках суставного хряща и в структуре хондроцитов. Отмечено некоторое повышение количества хондроцитов нормальных размеров в сравнении с контрольной группой и реакция со стороны синовиальной оболочки в виде реактивного асептического синовита. Полученные данные, учитывая транзиторный характер артропатий, позволили автору [57] рассматривать реакции со стороны суставов при терапии ФХ у детей и подростков только как реактивный синовит, а хинолоновую артропатию – как самостоятельную клиническую форму артрита без повреждения костной ткани и ткани хряща, принципиально отличающуюся от характера поражения суставов в эксперименте у неполовозрелых животных. По мнению автора [57], ципрофлоксацин и офлоксацин могут быть рекомендованы для применения в комплексной терапии бактериальных инфекций у больных муковисцидозом и апластической анемией.

Безопасность и переносимость ФХ маленькими детьми и подростками с точки зрения реакций со стороны костно-мышечной системы изучены в многоцентровом сравнительном исследовании в 1998–2000 гг. [7]. Авторы обращают специальное внимание на расширение применения ФХ, в частности в США, у пациентов моложе 18 лет (несмотря на противопоказания). Это требует внимания к изучению переносимости ФХ детьми. В исследование было включено 276 детей в возрасте менее 2 лет и старше (70%) и подростки в начале пубертатного периода (29%), среди них: 90 больных муковисцидозом и 186 больных, у которых генетической патологии не обнаружено. Больные получали ципрофлоксацин (87%), офлоксацин (9%) и пефлоксацин (4%). При муковисцидозе ФХ применяли для лечения бронхолегочной инфекции (93%), с целью профилактики инфекции (4%) и для лечения синусита (2%). Из 186 больных без муковисцидоза ФХ применяли при бронхолегочной инфекции (22%), инфекциях мочевыводящих путей (18%), фебрильной нейтропении (13%), сепсисе (12%), сальмонеллезе или шигеллезе (12%), инфекциях уха, горла, носа (6%), костей и суставов (6%) и менингитах (5%). ФХ назначали только при осложненных формах заболеваний с тяжелым течением, в большинстве случаев при выделении лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей инфекции. Нежелательные реакции – транзитор-

ные, легкие или средней степени тяжести, характерные для ФХ, наблюдались у 52 больных, в том числе у 10 (3,8%) пациентов старше 6 лет (8 девочек) отмечены артралгии в области крупных суставов или миалгии. Реакции со стороны суставов и мышечные боли в основном проявлялись в течение первой недели применения ФХ или на второй неделе с момента начала лечения. Все суставные реакции были слабо или умеренно (7 пациентов) выражены. При терапии офлоксацином артралгии и артропатии не наблюдались; при применении ципрофлоксацина были отмечены у 8 (3,3%) из 240 больных, при лечении пефлоксацином – у 2 из 11 больных. Не отмечено связи возникновения артропатий с медицинским анамнезом или с применением курса ФХ в течение предыдущих пяти лет. Тендиниты не наблюдались. В контрольной группе 249 больных с аналогичной патологией получали для лечения бактериальной инфекции антибиотики (защищенные бета-лактамы, цефалоспорины, пенициллины, ванкомицин). Реакции со стороны суставов отмечены у одного больного с муковисцидозом (0,4%). Авторы пришли к следующим выводам: 1) низкий риск возникновения артропатий у детей и подростков при лечении ФХ, в отличие от высокого риска для экспериментальных животных с повреждением ткани хряща; 2) оценка касается только трех изученных ФХ (полученные данные не следует обобщать для всех ФХ); 3) необходимо применять ФХ у детей и подростков по строго ограниченному показанию (в соответствии с рекомендациями Американской академии педиатрии) и проводить дальнейшее изучение вопросов переносимости и безопасности этих препаратов у данного контингента больных, в частности у новорожденных и детей раннего возраста [7].

В другом исследовании на основании анализа данных от 11 клинических центров проведено сравнение частоты реакций со стороны суставов и сухожилий у детей и подростков, получавших ФХ, и в контрольной группе у пациентов, где в качестве антибактериальной терапии применялся азитромицин, для которого неизвестно отрицательное влияние на хрящ и сухожилия ни у человека, ни у животных. Отбор данных осуществлялся на основании заключений независимых экспертов. Частота нежелательных реакций со стороны суставов и сухожилий, достоверно связанная с применением препаратов, наблюдалась при применении ципрофлоксацина – у 37 (0,82%) из 4531 пациентов; офлоксацина – у 13 (0,82%) из 1593 пациентов; левофлоксацина – ни в одной случае (всего препарат применен у 16 пациентов); азитромицина – у 118 (0,78%) из 15073 больных. Таким образом, группа детей и подростков, по-

Таблица 5. Частота артропатий (артралгий) при лечении ФХ бактериальных инфекций у детей с различными заболеваниями

Авторы [ссылка]	ФХ	Число пациентов	Число артропатий; заболевание
Н.И. Капранов, Л.А. Шабалова [54]	ЦФЛ	139	0; МВ
С.Ю. Семькин [56]	ЦФЛ	78	0; МВ
С.С. Постников [57]	ЦФЛ	111	1 (<1%); МВ
	ЦФЛ	38	4 (10,5%); АА
	ОФЛ	31	0; МВ и АА
	ПФЛ	39	12 (30,7%); МВ
	ПФЛ	5	2 (40%); АА
V. Chisky, R. Hullmann [9]	ЦФЛ	634	8 (1,3%); МВ
A. Black, et al. [16]	ЦФЛ	205	5 (2,4%); МВ
R. Stahlmann, H. Lode [2]	ЦФЛ	1795	1,5%; МВ
E. Pertuiset, et al., цит. по R. Stahlmann, H. Lode [2]	ОФЛ	Всего 63	0; МВ
	ПФЛ		14%; МВ
M. Chalumeau, et al. [7]*	ОФЛ	25	0
	ЦФЛ	240	8 (3,3%)
	ПФЛ	11	2 (18,2%)
C.L. Yee, et al. [60]*	ЦФЛ	4531	37 (0,82%)
	ОФЛ	1593	13 (0,82%)

Примечание. ЦФЛ – ципрофлоксацин, ОФЛ – офлоксацин, ПФЛ – пефлоксацин; МВ – муковисцидоз, АА – апластическая анемия.

*Группы больных с различными заболеваниями: с МВ, без генетической патологии, с онкологическими заболеваниями, с острыми бактериальными инфекциями различной локализации.

лучавших ФХ, по частоте реакций со стороны суставов и сухожилий достоверно не отличалась от группы больных, пролеченных азитромицином. Подчеркивается низкий риск развития нежелательных реакций у детей и подростков со стороны суставов и сухожилий при терапии ФХ и одновременно необходимость дальнейшего изучения вопроса и критического подхода к применению этих высокоактивных препаратов у детей и подростков [60].

Частота реакций со стороны суставов у детей и подростков при терапии ФХ, по данным ряда публикаций, суммирована в табл. 5.

Проблемы, связанные с применением ФХ в акушерстве

Вопрос о возможности или об абсолютном запрете к применению ФХ при беременности возникает при жизнеугрожающих ситуациях и должен решаться с позиции польза/риск. С этой точки зрения важно учитывать как результаты доклинических токсикологических исследований, так и определенный накопленный клинический опыт. В отличие от педиатрической практики клинический опыт применения ФХ у беременных очень не велик. В инструкциях по применению все хинолоны, как фторированные, так и нефторированные, противопоказаны при беременности.

Все ФХ, примененные в педиатрической практике, изучались в эксперименте с точки зрения тератогенного действия и влияния на фертильность. Препараты проходят через плацентарный барьер. Ципрофлоксацин в опытах на крысах и мышках при применении в дозах, которые в 6 раз превышают терапевтические, не оказывал неблагоприятного влияния на плод, однако мог повышать частоту самопроизвольных выкидышей. В опытах на кроликах в дозе 100 мг/кг внутрь и 20 мг/кг внутривенно препарат не оказывал токсического действия на организм матери и эмбриона, не проявлял тератогенного действия. Офлоксацин в опытах на крысах и кроликах в очень высоких суточных дозах – 160, 360 и 810 мг/кг не проявлял тератогенного действия и не оказывал в дозе 360 мг/кг неблагоприятного влияния на плод на поздних стадиях беременности и, что важно, в дальнейшем на жизнеспособность помета. Только в дозах, в 50–100 раз (!) превышавших рекомендуемые для человека, препарат мог вызывать снижение массы тела плода у крыс и повышенную смертность плодов у кроликов; отмечались незначительные изменения костей скелета. Пефлоксацин в дозах до 400 мг/кг в сутки также не вызывал у крыс и кроликов нарушений внутриутробного развития плода, в том числе и при внутривенном введении. Только в более высоких дозах (до

1000 мг/кг) отмечалось уменьшение потребления корма самками, снижение массы тела и жизнеспособности плодов. Несмотря на то, что все три препарата не проявляют тератогенного действия, они по классификации FDA относятся к категории «С» в связи с артротоксичностью для рожденных, но неполовозрелых особей. На этом основании (потенциальный риск) ограничивается применение ФХ не только у детей, но и у беременных женщин, несмотря на то что на экспериментальных моделях у беременных особей этот эффект не наблюдался [24, 62]. Оценивая эти ограничения необходимо подчеркнуть, что нарушения развития и повреждения ткани хряща у неполовозрелых животных в опытах на щенках отмечаются только в строго определенный возрастной период. При применении препаратов у новорожденных щенков в течение первых двух недель жизни НФХ и ФХ не влияют отрицательно на развитие хрящевой ткани.

У человека адекватных строго контролируемых исследований по влиянию ФХ на беременность и плод не проводилось. Тем не менее в ряде наблюдений препараты применялись на различных сроках беременности по жизненным показаниям с целью антибактериальной терапии или изучалась их способность проникать через плацентарный барьер в случаях, когда беременность прерывалась по медицинским показаниям. Изучение фармакокинетики ФХ показывает, что после введения внутривенно 200 мг цiproфлоксацина с интервалом 12 ч беременным женщинам концентрация препарата в амниотической жидкости определялась стабильно на уровне 0,1 мг/л через 2 и 12 ч после очередной дозы препарата, за этот период концентрация в сыворотке снижалась с 0,3 до 0,01 мг/л [63]. После применения цiproфлоксацина внутрь по 750 мг каждые 12 ч концентрация в молоке кормящих грудью женщин через 2 ч после приема препарата составляла в среднем 3,8 мг/л, через 12 ч – 0,2 мг/л, в сыворотке определяли 2,1 и 0,1 мг/л соответственно. После приема пефлоксацина внутрь в дозе 400 мг в том же режиме концентрация в молоке через 2 ч после приема препарата составляла 3,54 мг/л, в сыворотке в это же время – 4,75 мг/л; через 24 ч после третьей дозы концентрация в молоке составляла 75–104% от сывороточной [63].

Цiproфлоксацин был применен для лечения инфекций мочевыводящих путей у 10 беременных женщин перорально в суточной дозе 1 г (в два приема) в течение 8 дней и норфлоксацин у 28 беременных в суточной дозе 800 мг также в течение 8 дней. Не отмечено повреждений у плода и нарушений развития у детей, родившихся от матерей, леченных ФХ [64].

В другом наблюдении цiproфлоксацин применяли у беременных для лечения брюшного тифа, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами *Salmonella typhi*. Семь женщин получали цiproфлоксацин в течение 4–5 дней внутривенно по 200 мг каждые 12 ч, затем по 500 мг два раза в день перорально в течение 2 нед. Родившиеся дети были без каких-либо нарушений развития или симптомов повреждения хрящей суставов. Проведены наблюдения за 130 случаями применения цiproфлоксацина у беременных в первом триместре. Нарушений развития костно-суставной системы у родившихся детей не наблюдали [65]. При лечении брюшного тифа у трех беременных по схеме, указанной выше, отклонений от нормы у родившихся детей не было [66]. Применение офлоксацина у беременных рассматривается в двух работах [67, 68]. Отклонений со стороны костно-суставной системы у новорожденных детей не отмечено, но указывается, что противопоказания к применению ФХ при беременности должны быть сохранены.

Заключение

Таким образом, к настоящему времени в педиатрической практике имеется опыт достаточно широкого применения для лечения тяжелых инфекций трех ФХ – цiproфлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина. Получены данные о клинической эффективности и хорошей переносимости препаратов детьми и подростками. Наиболее важными являются доказательства отсутствия повреждения костно-суставной системы и тканей хряща по данным клиники, рентгеновских исследований, ядерно-магнитного резонанса, катамнеза (наблюдения более 9 лет) и по результатам сравнительных морфологических и морфометрических исследований. Реакции со стороны суставов при терапии монофторхинолонами тяжелых инфекций у детей рассматриваются как синовиты и синовииопатии без повреждения ткани хряща, протекающие транзиторно, не влияющие на развитие костно-суставной системы и в последующем на рост и развитие ребенка и подростка. Выделена группа риска с предрасположенностью к указанным реакциям (артрологические и аллергические реакции в анамнезе, преимущественно подростковый возраст). Отмечается хорошая переносимость ФХ детьми раннего возраста. Полученные в клинике результаты хорошо согласуются с точкой зрения о неадекватности моделей на щенках и грызунах для переноса экспериментальных данных в клинику; соответственно и неправомерность ограничения по этому показателю применения ФХ в педиатрии.

Детальное изучение механизма артротоксичности ФХ для неполовозрелых животных показывает

Таблица 6. Возможные показания к применению ФХ у детей разных возрастных групп

Авторы [ссылка]	Возможные показания к применению ФХ в педиатрии
Y. Aujard, D. Gendrel [36]	Бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом, в первую очередь вызванная <i>P. aeruginosa</i> ; шигеллез и сальмонеллез у новорожденных и детей с иммунодефицитом; полirezистентный брюшной тиф; осложненные ИМВП; остеомиелит, вызванный MRSA, <i>P. aeruginosa</i> ; менингит (вентрикулит), вызванный MRSA, <i>S.epidermidis</i> ; злокачественный отит (наружный, средний), вызванный <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ; назофарингеальное носительство <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>
U.B. Schaad [13]	Бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом, вызванная <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ; осложненные ИМВП, вызванные грамотрицательными бактериями; кишечные инфекции, вызванные полirezистентными <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>E. coil</i> , <i>V. cholerae</i> ; хронический (>6 нед) средний отит, вызванный <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ; бактериальный менингит, вызванный полirezистентными <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ; бактериальная инфекция на фоне нейтропении у онкологических больных; назофарингеальное носительство <i>N. meningitidis</i> (профилактика менингита одной дозой)
Н.В. Белобородова, и соавт. [41]; Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова [43]	Сепсис (бактериальный); вторичный гнойный менингит, вентрикулит; госпитальная пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями; бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом; инфекция на фоне нейтропении при онкогематологических заболеваниях; хронический остеомиелит
L.A. Mandell, et al. [15]	Бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом; инвазивные кишечные инфекции; осложненные ИМВП; хронические инфекции уха; инвазивные бактериальные инфекции, вызванные полirezистентными штаммами; фебрильные нейтропении

дозозависимый эффект и четкое влияние дефицита магния в диете животных на возникновение повреждений в структуре суставного хряща. ФХ образуют хелатные комплексы с ионами магния, исключая необходимый магний из процесса формирования нормальной ДНК хондроцитов. Связывание магния идет по карбоксильной группе молекулы хинолона (см. рисунок). Это объясняет артротоксичность в эксперименте как ФХ, так и НФХ. Для решения вопроса о возможной роли фтора в артротоксическом эффекте важны сравнительные наблюдения в эксперименте не только с моно-, но и с ди- и трифторхинолонами. В случае 6- или 8-фторхинолонов атом фтора прочно связан с хинолоновым циклом и не высвобождается в процессе метаболизма (метаболиты также являются 6- или 8-, или 6,8-фторпроизводными).

Наиболее уязвимым с точки зрения частоты возникновения реакций со стороны суставов у детей и подростков оказался монофторхинолон пefлоксацин, который и у половозрелых животных может оказывать артротоксическое действие, а в клинике,

кроме того, вызывал наибольшее число случаев тендинитов в сравнении с другими ФХ [2–6]. Можно предположить, что общая структура и физико-химические свойства молекулы этого ФХ в целом являются фактором, определяющим наибольшее сродство к формированию хелатных комплексов и, возможно, прямое токсическое действие на ткань хряща или на структуру пептидогликана в сухожилиях. С этих позиций (т. е. с точки зрения общих свойств молекулы) можно обсуждать и отсутствие артротоксичности у 6-нитрозамещенных хинолон-3-карбоновой кислоты (наименьшее сродство к формированию хелатных комплексов).

Оценивая возможности применения ФХ в педиатрии, исследователи подчеркивают важность дальнейших наблюдений за переносимостью препаратов детьми и подростками, включая данные катамнеза.

Два ФХ – ципрофлоксацин и офлоксацин можно рассматривать как наиболее изученные и предпочтительные препараты резерва для лечения тяжелых инфекций у детей и подростков при неэф-

Таблица 7. Применение ципрофлоксацина у детей и беременных для лечения и профилактики сибирской язвы и чумы [69–74]*

Инфекция, форма заболевания, условия возникновения	Контингент пациентов	Дозы, схемы назначения ЦФЛ
Сибирская язва: ингаляционная форма при ограниченном поступлении пораженных	Взрослые	Внутривенно 400 мг каждые 12 ч, при улучшении состояния внутрь 500 мг через 12 ч; до 60 сут.
	Дети Беременные	10–15 мг/кг каждые 12 ч. 400 мг каждые 12 ч
ингаляционная форма при массовом поступлении пораженных, лечение и профилактика	Взрослые	Перорально 500 мг каждые 12 ч; до 60 сут.
	Дети Беременные	Перорально 15 мг/кг два раза каждые 12 ч, но не более 1 г/сут. Перорально – 500 мг два раза в сутки
Чума: легочная форма, ограниченное поступление пораженных	Взрослые	Как альтернативный препарат внутривенно 400 мг каждые 12 ч.
	Дети	Как альтернативный препарат внутривенно 15 мг/кг каждые 12 ч.
	Взрослые	Как препарат выбора перорально 500 мг каждые 12 ч.
	Дети	Перорально 15 мг/кг каждые 12 ч, но не более 1 г/сут.
легочная форма, массовое поступление пораженных, лечение и профилактика	Беременные	Перорально 500 мг каждые 12 ч

Примечание. * Возможно назначение офлоксацина, исходя из опыта его применения в педиатрии при бактериальных инфекциях. В задачу статьи не входит обсуждение проблемы терапии опасных инфекций, поэтому применение других антибактериальных препаратов, их дозы и схемы терапии в таблице не приводятся.

эффективности стандартных схем антибактериальной терапии. В перспективе с этой точки зрения заслуживает внимания и изучения левофлоксацина как одна из составляющих офлоксацина. Однако следует понимать, что расширение использования ФХ в педиатрии (так же как и необоснованное их применение в клинике у взрослых больных) приведет к повышению частоты выделения резистентных к ФХ штаммов и снижению эффективности препаратов, которые являются важными резервными средствами для лечения тяжелых инфекций.

Возможные показания к применению ФХ у детей и подростков рассматриваются в табл. 6. При этом можно выделить три принципиальных положения, которые поддерживаются большинством авторов: 1) обосновано лечение стойкого сальмонеллезного бактерионосительства при выделении полирезистентных штаммов; 2) спорным является целесообразность применения ФХ при менингококковом носительстве; 3) никогда не использовать широко ФХ в рутинной терапии, если имеются другие безопасные и эффективные препараты.

Вопрос о применении ФХ при беременности требует дальнейшего подробного изучения. Учитывая большое число разработанных высокоэффективных антибактериальных препаратов, в первую очередь, группу защищенных бета-лактамов, безус-

ловно, следует максимально ограничивать применение ФХ в акушерстве. В каждом конкретном случае должно быть решение с позиций польза/риск при условии отсутствия эффекта от применения разрешенных при беременности препаратов.

Имеющиеся клинические данные показывают отсутствие отрицательного влияния на плод при применении беременными в терапевтических дозах ципрофлоксацина, офлоксацина или норфлоксацина. В связи с этим, если женщина по тем или иным причинам применила препараты этой группы во время беременности без рекомендаций врача, не следует категорически решать вопрос о необходимости прерывания беременности (учитывать примененные дозы, длительность курса, сроки беременности).

Обсуждаемые в данной работе вопросы объединяет проблема терапии особо опасных инфекций. Два ФХ – ципрофлоксацин и офлоксацин включены как препараты первого ряда или как альтернативные средства для лечения/профилактики сибирской язвы и чумы, в том числе и для применения у детей и беременных (табл. 7) [69–74]. В официальных рекомендациях Администрации по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA) уже в 1998–1999 гг. четко определены дозы и длительность курсов (до 60 дней при сибир-

ской язве) применения этих ФХ у детей и беременных [70]. Применение антибактериальных препаратов, в том числе ФХ, в терапии высококонтагиозных опасных инфекций подробно рассмотрено в обзорных работах [69, 71–74].

На основании изложенного представляются крайне необходимыми специальные методические

рекомендации (в дополнение к инструкциям по применению), обосновывающие и определяющие не только возможные показания, но и строго определенные условия применения ФХ (ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина) в педиатрии и акушерстве.

Литература

- Hooper D.S., Wolfson J.S. Adverse effects of quinolones. In: Hooper D.S., Wolfson J.S., editors. *Quinolone Antimicrobial Agents*. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology; 1993. p. 489-512.
- Stahlmann R., Lode H. Safety overview: toxicity, adverse effects, and drug interactions. In: Andriole V.T., editor. *The Quinolones*. 2nd ed. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press; 1998. p. 370-416.
- Ball P., Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics: past, present and future. *Drug Saf* 1995; 13:343-58.
- Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие нежелательные явления. *Инфекции и антимикробная терапия* 2001; 3(1):4-13.
- Lipsky A., Baker C. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999; 28:352-64.
- Zhanel G.G., Ennis K., Vercaigne L., et al. A critical review of the fluoroquinolones. *Drugs* 2002; 62:13-59.
- Chalumeau M., Tonnelier S., d'Athis P., et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics* 2003; 111:714-9.
- Adam D. Use of quinolone in pediatric patients. *Rev Infect Dis* 1989; 11:1113-6.
- Chisky V., Hullmann R. How safe is ciprofloxacin in pediatrics? Worldwide clinical experience based on compassionate use. *Advances Antimicrob Antineopl Chemother* 1992; 11:277-88.
- Dagan R. Fluoroquinolones in pediatrics. *Drugs* 1995; 49:492-6.
- Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Фторхинолоны в педиатрии – за и против. *Педиатрия* 1996; (2):76-84.
- Wilson A.P., Gruneberg R.N. Ciprofloxacin: 10 years of clinical experience. Safety and paediatric use. Oxford: Maxim Medical; 1997. p. 187-202.
- Schaad U.B. Use of the quinolones in pediatrics. In: Andriole V.T., editor. *The Quinolones*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1998. p. 351-367.
- Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата; 1999. 351 с.
- Mandell L.A., Peterson L.R., Wise R., et al. The battle against emerging antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children? *Clin Infect Dis* 2002; 35:721-7.
- Black A., Redmond A.O., Steen H.J., Oborska I.T. Tolerance and safety of ciprofloxacin in pediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(Suppl F):25-9.
- Schaad U.B. Toxicity of quinolones in paediatric patients. *Advances Antimicrob Antineopl Chemother* 1992; 11:259-68.
- Stahlmann R., Forster C., Vansickle D.V. Quinolones in children - Are concerns over arthropathy justified? *Drug Saf* 1993; 9:397-403.
- Grenier B. Evolution de la toxite des quinolones en pediatrie. In: Aujard Y., Gendrel D., editors. *Les quinolones en pediatrie*. Paris: Flammarion; 1994. p. 118-24.
- Camp K.A., Miyagi S.L., Schroder D.J. Potential quinolone induced cartilage toxicity in children. *Ann Pharmacother* 1994; 28:336-8.
- Падейская Е.Н. Артротоксичность хинолонов и фторхинолонов в эксперименте: характер поражений и возможный механизм действия. *Антибиотики и химиотерапия* 2000; 45(8):36-41.
- Ingham B., Brentnall D.W., Dale E.A., McFadzean J.A. Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acids. *Toxicol Lett* 1977; 1:21-6.
- Tatsumi H., Senda H., Yatera S., Takemoto Y., Yamayoshi M., Ohnishi K. Toxicological studies on pipemidic acid. V. Effect on diarthroidal joints of experimental animals. *Toxicol Sci* 1978; 3:357-67.
- Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. Серия USP DI. Русское издание. М.: РЦ «Фармединфо»; 1998. с. 344-47.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. Москва; 2002.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшева Л.П. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Москва; 2000.
- Balley R.R., Natale R., Linton A.L. Nalidixic acid arthralgia (letter). *Can Med Assoc J* 1972; 107:604-7.
- Schaad U.B., Wedgwood-Krucko J. Nalidixic acid in children: retrospective matched controlled study for cartilage toxicity. *Infection* 1987; 15:165-8.
- Job-Deslandre C. Toxicite articulaire des quinolones. In: Aujard Y., Gendrel D., editors. *Les quinolones en pediatrie*. Paris: Flammarion; 1994. p. 61-4.
- Левшин И.Б. Новые направления в поиске антимикробных средств в ряду производных тиазолидин-4-она и 4-хинолон-3-карбоновой кислоты. Дис. ... Москва; 1992.

31. Schaad U.B., Wedgwood J., Kraemer R. Efficacy and safety of ciprofloxacin in pediatric patients with cystic fibrosis. Proceedings of the 2nd International Symposium on new Quinolones; Geneva, Switzerland; 1988 August 25-27. p. 139.
32. Rubio T.T. Ciprofloxacin in children with cystic fibrosis. Clinical and laboratory experience. Ibid.; p.140.
33. Dagan R, Schlaeffer F. Parenteral fluoroquinolones (FQ) in children with life-threatening infections not responding to other antibiotics. Ibid.; p.136.
34. Fujii R. The use of norfloxacin in children in Japan. The use of new quinolones in pediatric medicine. Advances Antimicrob Antineopl Chemother 1992; 11:219-232.
35. Буданов С.В. Норфлоксацин в педиатрической практике. Антибиотики и химиотерапия 1999; 44(6):3-5.
36. Aujard Y., Gendrel D. Les quinolones en pediatrie. Paris: Flammarion; 1994. p. 124.
37. Cohen R., Danan C., Aupant C., et al. Fluoroquinolones et meningites. In: Aujard Y., Gendrel D. Les quinolones en pediatrie. Paris: Flammarion; 1994. p. 105-110.
38. Isaacs D., Slack V.P., Wilkinson A.B., Westwood A.W. Successful treatment of pseudomonas ventriculitis with ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1986; 17:518-35.
39. Bannon M.J., Stutchfield P.R., Weiding A.M., Damijanovic V. Ciprofloxacin in neonatal *Enterobacter cloacae* septicaemia. Arch Dis Child 1989; 64:1388-91.
40. Barbotin-Larrieu F., Daoud P., Raymond J. Association ciprofloxacin-aminosides dans le traitement des pneumopathies nosocomiales en reanimation neonatale et pediatrique. In: Aujard Y., Gendrel D., editors. Les quinolones en pediatrie. Paris: Flammarion; 1994. p. 77-82.
41. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Ципрофлоксацин в терапии тяжелых инфекций у детей. В кн.: Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. и соавт. Применение ципрофлоксацина у детей при лечении тяжелых инфекций. Москва: Универсум Паблишинг; 1999. с. 4-33.
42. Чернышова Т.С., Карасева О.В., Иванова Т.Ф., Басенцян Ю.Г., Исхаков О.С. Применение ципрофлоксацина у детей по жизненным показаниям. М.: Универсум Паблишинг; 1999. с. 34-35.
43. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. М.: Издатель Мокеев; 2001. 369 с.
44. Фокичева Н.Н., Пискунова М.А., Гаврилов А.А., Квасова Н.С., Артемьева Н.А., Цепкова Л.О. Опыт применения фторхинолонов у детей раннего возраста. Клинический микробиол антимикроб химиотер 2000; 2(Прил. 1):43-4.
45. Cheesbrough J.S., Ilunga Mwema F., Green S.D.R., Tillotson G.S. Quinolones in children with invasive salmonellosis. Lancet 1991; 338:127.
46. Fortuna L.S., Bravo L.C. Use of ciprofloxacin among philippine infants and children: experience at the university of Philippines-Philippine general hospital, June-October 1995. Proceedings of the 7th International Congress for Infectious Diseases; 1996 June 10-13; Hong Kong, China. Abstract 70015.
47. Green S.D., Ilunga Mwema F., Numidi A., et al. An open study of ciprofloxacin for treatment of proven or suspected extraintestinal salmonellosis in African children. Advances Antimicrob Antineopl Chemother 1992; 11:157-66.
48. Hassan M. Multiple resistance *Salmonella typhi* in children. Proceedings of the 5th International Symposium on New Quinolones; 1994 Aug 25-27; Singapore. Abstract 98.
49. Goshen S., Ophir D., Raas-Rotschild A., et al. Ciprofloxacin for chronic suppurative otitis media does not impair normal growth of children. Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy; 1993 June 27-July 2; Stockholm, Sweden. Abstract 1407.
50. Lang R., Goshen S., Raas-Rotschild A., et al. Treatment of pediatric chronic suppurative otitis media by oral ciprofloxacin; a clinic and non-toxic therapeutic modality. Proceedings of the 5th International Symposium on New Quinolones; 1994 Aug 25-27; Singapore. Abstract 99.
51. Мохов О.И., Кравцова Д.А. Безопасность применения препарата ципрофлоксацин у детей. Результаты международных клинических исследований. В кн.: Применение ципрофлоксацина у детей при лечении тяжелых инфекций. М.: Универсум Паблишинг; 1999. с. 63-77.
52. Смирнова Е.Ю., Сахнин В.И., Татаринцев П.А. Опыт применения ципрофлоксацина у детей, больных муковисцидозом. Антибиотики и химиотерапия 1993; 38(2-3):42-44.
53. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю. и соавт. Применение ципрофлоксацина у больных муковисцидозом детей. Антибиотики и химиотерапия 1997; 42(6):39-41.
54. Капранов Н.И., Шабалова Л.А. Рациональная антибиотикотерапия и роль ципрофлоксацина в лечении бронхолегочной инфекции у детей с муковисцидозом. В кн.: Применение ципрофлоксацина у детей при лечении тяжелых инфекций. М.: Универсум Паблишинг; 1999. с. 36-62.
55. Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и соавт. Антибиотикотерапия при муковисцидозе у детей. Антибиотики и химиотерапия 2001; 46(2):26-31.
56. Семькин С.Ю. Эффективность и безопасность применения ципрофлоксацина при лечении обострений легочного процесса у детей с муковисцидозом. Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2002. 140 с.
57. Постников С.С. Сравнительная эффективность и безопасность монофторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) в проблеме лечения и профилактики жизнеугрожающих инфекций у детей, больных муковисцидозом и апластической анемией. Дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2003. 194 с.
58. Agaoglu L., Anak S., Devercioglu O. The use of ciprofloxacin in pediatric haematology/oncology. Final Program and Abstracts of the 19th International Congress of Chemotherapy; 1995 July 16-21; Montreal, Canada. Abstract 1093.
59. Скоробогатова Е.В., Потапова Ю.Е., Тимонова Л.А., Морозова А.Н., Масчан А.А. Эффективность ципрофлоксацина в режимах деконтаминации при транс-

- плантации костного мозга детей. Материалы III Российского национального конгресса «Человек и лекарство»; Москва, 1996. Тезисы: 207.
60. Yee C.L., Duffy C., Gerbino P.G., Stryker S., Noel G.J. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:525-9.
61. Saez-Llorens X., Feris J.M., Klugman K.P., et al. Use of a quinolone in children with bacterial meningitis (BM). A comparative study of trovafloxacin and ceftriaxon ± vancomycin. *Proceedings of the 40th ICAAC*; 2000 Sep 17-20; Toronto, Canada. Abstract 828.
62. Schluter G. Ciprofloxacin: toxicological evaluation of additional safety data. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 5A):37-9.
63. Giamarellou H., Kolokythas E., Petrikos G., Gazis J., Aravantinos D., Sfikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 5A):49S-51S.
64. Bercovith M., Pastuszak A., Gasarian M., Lewis M., Koren G. Safety of new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:535-8.
65. Koul P.A., Wani J.L., Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet* 1995; 346:307-8.
66. Leung D., Venkatesan P., Boswell T., Innes J.A., Wood M.J. Treatment of typhoid in pregnancy. *Lancet* 1995; 346:648-9.
67. Jungst G., Mohr R. Overview of post marketing experience with ofloxacin in Germany. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl C):167-75.
68. Wilton L.V., Pears G.L., Mann R.D. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin, and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Pharmacol* 1996; 41:277-84.
69. Center for Disease Control and Prevention. Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management – United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:69-74.
70. Approval of Cipro[®] for use after exposure to international anthrax. FDA Talk Paper 2000; TOO-37 August 31.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of anthrax associated with intention exposure and interim public health guidelines, October 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50(42):889-97.
72. Center for Disease Control and Prevention. Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. *JAMA* 2001; 286:2392-6.
73. Рубинштейн Э. Биотерроризм: значение антимикробных препаратов. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 4(3): 290-300.
74. Белобородов В.Б. Биотерроризм. Диагностика и лечение сибирской язвы. *Инфекции и антимикробная терапия* 2001; 3(6):164-8.