

Обзоры

УДК 617[053.3]

Ципрофлоксацин в терапии тяжелых инфекций у детей

Г.З.Калентерян

Университетская клиническая больница № 1
0025, Ереван, ул. Абовяна, 16

Ключевые слова: фторхинолоны, ципрофлоксацин, новорожденный, хинолоновая артропатия, педиатрия

Несмотря на большие успехи в создании высокоэффективных антибактериальных препаратов, лечение тяжелых форм бактериальных инфекций, особенно с труднодоступной для лекарства локализацией процесса, до сих пор остается одной из сложных проблем инфекционной патологии. Этот вопрос особенно сложен для педиатрической практики.

Далеко не все антибактериальные препараты удовлетворяют необходимым для педиатрии требованиям – низкой токсичности и хорошей переносимости. Вместе с тем отсутствие терапевтического эффекта при лечении известными антимикробными средствами (чаще в связи с проблемой лекарственной резистентности) заставляет педиатра в ряде случаев, как правило по жизненным показаниям, обращаться к препаратам, ограниченным к применению у детей и подростков. Поэтому необходимы детальное изучение и подробная информация о токсикологических свойствах таких препаратов, опыте их клинического применения у взрослых больных, анализ частоты и характера возможных нежелательных реакций, а также обобщение тех клинических данных, которые получены в мировой клинической практике при применении таких препаратов у детей. Эти знания особенно важны, когда речь идет о препаратах с доказанной высокой терапевтической эффективностью у взрослых больных, при хорошей переносимости.

Фторхинолоны, введенные в клиническую практику в начале 80-х годов, относятся к высокоэффективным антибактериальным препаратам широкого спектра действия, с оптимальными фармакокинетическими свойствами и хорошей переносимостью взрослыми больными. Высокая степень биодоступности позволяет проводить лечение в большинстве случаев при пероральном применении препаратов. В настоящее время фторхинолоны рассматриваются как серьезная альтернатива

традиционным высокоактивным антибиотикам широкого спектра действия [4-6, 10, 13, 48, 49, 60].

Ципрофлоксацин, синтезированный в 1983 г. специалистами фирмы "Байер", относится к одному из наиболее активных препаратов группы фторхинолонов [10] и уже почти 15 лет применяется в широкой клинической практике, включая период многоцентровых исследований во время клинической апробации. Для широкого медицинского применения ципрофлоксацин утвержден в 1987 г., в 1989 г. зарегистрирован и разрешен для применения в Армении.

Наибольшее значение ципрофлоксацин приобрел при лечении тяжелых генерализованных форм бактериальных инфекций, вызванных, главным образом, штаммами грамотрицательных бактерий и стафилококками с приобретенной устойчивостью к антимикробным препаратам других групп, в том числе штаммами с множественной устойчивостью. Особенность фармакокинетики ципрофлоксацина и хорошая переносимость больными в сочетании с высокой активностью в отношении аэробных патогенных и условно-патогенных бактерий и ряда других микроорганизмов определила широкие показания к его применению у взрослых больных. Очень важно, что препарат выпускается в лекарственных формах как для применения внутрь, так и парентерально.

Ципрофлоксацин является фторхинолоном с наиболее высокой активностью в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий, в том числе возбудителей тяжелых генерализованных инфекционных процессов.

Ципрофлоксацин – препарат с бактерицидным типом действия, характеризуется (так же как и другие фторированные и нефторированные хинолоны) механизмом действия на микробную клетку, принципиально отличным от механизма действия антимикробных средств других химических групп, в том числе антибиотиков. Это определяет активность ципрофлоксацина в отношении штаммов бактерий, устойчивых к другим антимикробным агентам. Препарат обеспечивает длительный постантибиотический эффект, а при действии в субингибирующих концентрациях вызывает нарушение нормальной функции микробной клетки. Препарат активен в отношении микроорганизмов, для которых характерна внутриклеточная локализация в инфицированном организме.

Характеристика антимикробного спектра ципрофлоксацина, его фармакокинетические параметры в сравнении с другими фторхинолонами и область применения препарата в зависимости от этиологии и локализации процесса у взрослых больных представлены в табл. 1-3.

Таблица 1

Активность *in vitro* ципрофлоксацина (диапазон, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами в отношении "проблемных" возбудителей гнойно-воспалительных процессов

Возбудитель	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Пефлоксацин	Норфлоксацин	Ломефлоксацин
<i>P. aeruginosa</i>	0,25-8	2-8	2-8	0,4-16	2-16
<i>K. pneumonia</i>	0,02-1	0,12-1	0,25-2	<0,2-2	0,25-1
<i>S. marcescens</i>	0,06-12,5	0,25-0,5	1-4	0,25-8	1-4
<i>E. cloacae</i>	0,12-0,25	0,25	0,5	0,25-2	<0,25-1
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,25-2*	0,25-1*	1	8	>0,5
<i>S. aureus</i>	<0,25-2	0,1-2	0,1-2	1-2	0,5-4
<i>Enterobacter spp.</i>	2-4	2-8-16		4-2	4-16

* Для некоторых штаммов 128 мг/л.

По материалам обзоров [6, 48, 49, с изменениями]

Таблица 2

Степень проникновения ципрофлоксацина в жидкости, ткани и клетки организма (% от концентрации в крови, для клеток внутри/внеклеточные концентрации)*

Препарат	Экстрацеллюлярная жидкость	Легкие, слизистая бронхов	Кость	Ликвор при менингите	Нейтрофилы
Ципрофлоксацин	117-121	100-400	10-50	10-15-77	6,2-8,6
Офлоксацин	125	100-400	>100	28-75	4,9-7,1
Ломефлоксацин	100	100-400	50-100	-	4-7,9
Пефлоксацин	69	100-400	10-50	44-110	4
Норфлоксацин	107	5-100	-	-	-

* По материалам обзоров [6, 48, 49, с изменениями]

Таблица 3

Особенности фармакокинетики ципрофлоксацина в норме и при нарушении функции почек в сравнении с другими фторхинолонами

Препарат	T _{1/2} , ч		AUC, мг/л · ч *	
	норма	патология	норма	патология
Ципрофлоксацин	3-7	5-10	7-12	28
Офлоксацин	3-5-8	40-50*	28-38	до 744
Ломефлоксацин	7-8	21-38*	27	~135
Пефлоксацин	6-14	10-15**	49-87	близко к N
Норфлоксацин	2,5-7,5	5-10	4-6,5	~18

*Необходима коррекция доз; ** при недостаточности печени – до 352, необходима коррекция доз. По материалам обзоров [6, 48, 49, в модификации]

Одним из сложных вопросов для клинической практики являются возрастные ограничения к применению ципрофлоксацина и других фторхинолонов. Эти ограничения основываются на экспериментальных данных: фторхинолоны и нефторированные препараты класса хинолонов нарушают развитие хрящевой ткани в опорных суставах у неполовозрелых животных некоторых видов на определенной стадии формирования хряща.

До 1987-1988 гг. фторхинолоны, в том числе и ципрофлоксацин, применялись только у взрослых больных. За последние 10 лет, несмотря на противопоказания, накоплен значительный опыт по применению фторхинолонов в педиатрической практике, причем наибольшее число клинических наблюдений (более чем у 2000 больных детей) касается применения в педиатрии по жизненным показаниям именно ципрофлоксацина. Очевидно, что вопрос о возможности применения ципрофлоксацина у детей требует в настоящее время специального обсуждения.

Проблеме применения фторхинолонов в педиатрии в последние 5 лет уделяется большое внимание. Это отражено в серии отдельных клинических публикаций и обобщено в ряде подробных обзоров [1-3, 9, 21, 23, 30, 37, 39]. В 1994 г. во Франции прошел специальный симпозиум, посвященный применению в педиатрии как фторированных, так и нефторированных хинолонов [17].

Вопрос о применении ципрофлоксацина и других фторхинолонов в педиатрии включает несколько аспектов:

- экспериментальные данные, на основании которых введены ограничения к применению фторхинолонов у детей;

- итоги применения фторхинолонов в педиатрической практике по жизненным показаниям и анализ конкретных клинических наблюдений с точки зрения эффективности и возможных побочных реакций, в первую очередь – артротоксичности;

- изучение возможных механизмов повреждения ткани хряща под влиянием фторхинолонов;

- обоснованность существующих возрастных ограничений к применению фторхинолонов в педиатрии.

Подробная информация по всем этим вопросам позволит, с одной стороны, избежать неоправданного применения ципрофлоксацина в педиатрической практике, с другой (при условии тщательного анализа неэффективности предшествующей терапии) – принять правильное решение о возможности по жизненным показаниям назначить ципрофлоксацин с учетом чувствительности возбудителя инфекции к фторхинолонам.

Ципрофлоксацин относится к малотоксичным фторхинолонам. В эксперименте подробно изучены токсикологические свойства препарата при введении внутрь, внутривенно, внутривентально в остром, подостром (4 недели) и в хронических (3-6 месяцев, 21 месяц и 2 года) экспериментах на мышах, крысах, кроликах, собаках и обезьянах в широком диапазоне доз. В опытах на мышах, крысах, кроликах изучено влияние ципрофлоксацина на репродуктивную функцию. В длительном эксперименте (до 2 лет) при скормливаниях препарата мышам и крысам с кормом изучена возможность канцерогенного действия ципрофлоксацина. В специальных тест-системах, в культуре клеток, в биохимических исследованиях оценивались возможное мутагенное действие, влияние на рецепторы ГАМК, действие на клетки костного мозга.

Показано, что ципрофлоксацин хорошо переносится животными, в том числе в хронических опытах при применении в дозах, значительно превышающих терапевтические дозы для человека. Ципрофлоксацин не оказывает гепатотоксического, нефротоксического и ототоксического действия и не влияет отрицательно на кроветворную систему, не проявляет мутагенной активности, канцерогенного действия, не оказывает влияния на репродуктивную функцию в опытах на самках и самцах [12,20,41,54,55].

Исходя из токсикологических свойств и особенностей механизма действия фторированных и нефторированных хинолонов, в специальных исследованиях подробно изучены влияние ципрофлоксацина на рост и развитие ткани суставного хряща у неполовозрелых животных, а также возможность нефротоксического эффекта при применении высоких доз препарата, влияние ципрофлоксацина на ткань хрусталика, сетчатку глаза и на функцию центральной нервной системы.

Разные виды животных продемонстрировали различную степень чувствительности и разный уровень переносимости фторированных и

нефторированных хинолонов. Наиболее чувствительными оказались щенки собак любых пород, у которых развивались необратимые повреждения ткани хряща в опорных суставах, значительно менее чувствительными были крысы, затем кролики, свиньи; практически нечувствительными оказались обезьяны и мыши.

Ципрофлоксацин оказывает повреждающее действие на развитие ткани хряща в опорных суставах у неполовозрелых крыс и щенков собак различных пород. При введении препарата в суточной дозе 200 мг в течение двух недель у всех щенков в возрасте 10-16 недель развивались поражения хряща в коленных суставах, а при введении в дозе 100 мг/кг в сутки эти изменения развились только у одного щенка из четырех. В трехнедельном эксперименте повреждения суставов регистрировались в диапазоне доз 30-100 мг/кг. Неполовозрелые крысы были значительно менее чувствительны к действию ципрофлоксацина на хрящ: только у одной крысы из 20 после введения дозы 500 мг/кг (что в 30-35 раз превышает суточную дозу для человека) проявился артротоксический эффект, а меньшие дозы вообще не вызывали повреждения хряща [12, 40, 53, 54].

Повреждения хряща у экспериментальных животных выражаются в формировании волдырей, эрозий и нарушении нормального развития хондроцитов. При действии высоких доз препарата и развитии тяжелых поражений процесс носит необратимый характер. В суставах с уменьшенной нагрузкой (в том числе при наложении иммобилизирующей повязки) изменения в ткани хряща были значительно менее выражены, чем в контрольных неиммобилизованных суставах [12, 53-58].

В культуре клеток ткани хряща эмбриона мыши незначительное повреждающее действие ципрофлоксацина отмечалось только при воздействии высокой концентрации препарата – 100 мг/л, что существенно превышает терапевтический уровень ципрофлоксацина в крови и тканях.

Пока недостаточно ясны и требуют изучения механизмы, которые вызывают повреждение ткани хряща в определенный период роста. Предполагают, что на определенных стадиях развития хрящевой ткани фторхинолоны могут ингибировать биосинтез митохондриальной ДНК хондроцитов, так как при совместном действии на эти клетки хинолонов в сочетании с ингибиторами ДНК эффект усиливался [31]. Предполагают также, что фторхинолоны могут образовывать хелатные комплексы с двувалентными ионами цинка и магния, необходимыми для нормального формирования и развития хондроцитов.

Ионы цинка, в частности, необходимы для нормальной функции ферментов, связанных с синтезом в хряще пептидогликана. Высокая чувствительность хондроцитов хряща щенков к действию ципрофлоксацина, возможно, связана с действием высоких концентраций препарата, обусловленным очень медленным выведением ципрофлоксацина

из тканей у этого вида животных: период полувыведения препарата из тканевой жидкости после однократного введения собакам ципрофлоксацина составлял в зависимости от дозы 20,08 и 17,78 часа, а из крови — 4,65 и 3,95 ч. [35]. У неполовозрелых собак при исключении из рациона пищи, содержащей соли магния, могут развиваться те же изменения в хрящевой ткани, что и при введении высоких доз фторхинолонов.

В опытах на половозрелых животных ципрофлоксацин не вызывает повреждения хрящевой ткани в суставах.

Обсуждается вопрос: является ли повреждение хряща результатом прямого воздействия на хрящевую ткань или это опосредованный процесс в результате общетоксического действия препаратов этой группы [53, 55, 56].

Не опубликовано каких-либо данных, показывающих или подтверждающих повреждение ткани хряща у взрослых больных или у детей при применении ципрофлоксацина или других фторхинолонов. Исследования, проведенные с применением ядерно-магнитного резонанса, не обнаружили отрицательного влияния ципрофлоксацина на структуру суставных хрящей у взрослых и у детей, больных муковисцидозом, получавших ципрофлоксацин для лечения инфекции нижних дыхательных путей [29].

Интересно отметить, что нефторированные хинолоны (неграм, грамурин, паллин и другие) в экспериментах на щенках показывают более высокий уровень артротоксичности, чем фторхинолоны. Эти препараты еще до установления факта повреждения хряща достаточно широко применялись в педиатрии, в том числе у детей раннего возраста. За длительный период времени (с 1962 г.) не выявлено случаев тяжелого, тем более необратимого, повреждения ткани хряща как во время терапии, так и по данным катамнеза [14, 23-26, 46, 52].

В эксперименте на крысах показано, что при щелочной реакции мочи возможно выпадение кристаллов ципрофлоксацина в виде комплексов с солями магния и белком. Кристаллы ципрофлоксацина не образовывались при pH 7 и ниже.

В опытах на обезьянах при длительном введении (6 месяцев) ципрофлоксацина в суточных дозах до 20 мг/кг не обнаружено развития у животных катаракты. Не отмечено также накопления ципрофлоксацина в ткани хрусталика. В опытах на собаках и кошках препарат не вызывал изменений в сетчатке глаза [12, 53].

В эксперименте показано, что ципрофлоксацин является ингибитором рецепторов ГАМК, и этот эффект усиливается в присутствии нестероидных противовоспалительных средств [41]. Это необходимо учитывать в клинической практике, особенно у больных со склонностью к судорожным реакциям.

Только при применении высоких доз ципрофлоксацина (150 мг/

кг три раза в день в течение 11 дней) в опытах на мышах отмечали кратковременное обратимое супрессивное действие препарата на гемопоэз. Авторы считают ципрофлоксацин безопасным для лечения и профилактики инфекции у больных с заболеваниями системы крови [40].

Таким образом, артротоксичность фторхинолонов наблюдали только в условиях эксперимента. Повреждение ткани хряща у неполовозрелых животных при введении нефторированных хинолонов – налидиксовой (неграм), оксолиниевой (грамурин), пипемидиевой (паллин) кислот – было установлено спустя 15 лет после введения в клиническую практику первого нефторированного хинолона (неграма), т.е. в 1977 г. К этому времени был накоплен достаточно большой положительный клинический опыт применения этих препаратов как у взрослых больных, так и в педиатрии.

Применение ципрофлоксацина у детей и подростков

Начиная с 1988-1989 гг. в литературе из года в год увеличивается число публикаций об успешном применении ципрофлоксацина у детей [11,14-17, 23, 30, 34, 36, 39]. После обнаружения артропатического действия ципрофлоксацина у неполовозрелых животных контролируемые исследования терапевтического действия этого препарата у детей не проводились. Ципрофлоксацин (как и некоторые другие фторхинолоны) рассматривался для педиатрии только как препарат для использования при тяжелых инфекциях в случае неэффективности предшествующей терапии. Врачи – специалисты в различных областях педиатрии – назначали ципрофлоксацин в своей практике, как правило, по жизненным показаниям, при отсутствии эффекта от лечения традиционными антимикробными препаратами, в том числе и высокоактивными антибиотиками широкого спектра действия.

Основные характеристики ципрофлоксацина, привлекающие в этих случаях педиатров и обеспечивающие высокую терапевтическую эффективность препарата, следующие:

- широкий антибактериальный спектр, включающий такие микроорганизмы, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.* и полирезистентные штаммы стафилококков;
- высокий концентрационный уровень и хорошая диффузия в ткани, в том числе в бронхиальный секрет, в спинномозговую жидкость;
- высокая биодоступность препарата при пероральном применении, что существенно при лечении тяжелых хронических процессов и в случаях, когда невозможно парентеральное введение ;
- хорошая переносимость и низкая частота нежелательных реакций (по итогам широкого применения препарата у взрослых больных).

Ципрофлоксацин по жизненным показаниям при неэффективности

предшествующей стандартной терапии применялся у новорожденных, в том числе недоношенных, у детей первого года жизни, в возрасте 2-10 лет и у подростков.

Показаниями к применению препарата были тяжелые формы бактериальной инфекции, вызванной, главным образом, грамотрицательной аэробной флорой, преимущественно полирезистентными штаммами бактерий, в том числе полирезистентными штаммами *Enterobacter cloacae* [17,18,27,43], *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* [21]. Выделенные грамотрицательные микроорганизмы были резистентны к полусинтетическим пенициллинам, цефалоспорином III поколения, аминогликозидам, но проявляли избирательную высокую чувствительность к ципрофлоксацину.

Ципрофлоксацин применяли для лечения септических процессов, бактериемии, кишечных инфекций, различных форм инфекции дыхательных путей у детей с муковисцидозом.

По существу, препарат включен в перечень важнейших средств, показанных при лечении инфекции у больных муковисцидозом. Возможность применить ципрофлоксацин перорально является в этом случае важным преимуществом в сравнении с парентеральными антибиотиками.

По данным литературы, терапевтическая эффективность ципрофлоксацина в педиатрической практике подтверждена при лечении септицемии, гнойного бактериального менингита, тяжелых форм аспирационной пневмонии, гнойной инфекции дыхательных путей у больных муковисцидозом.

Препарат применяли внутривенно и перорально в суточных дозах от 7-9,5 мг/кг до 25-40 мг/кг, обычно в два приема с интервалом 12 часов. Длительность лечения варьировала в широких пределах: от 1-3 до 10-46 дней, в единичных случаях были применены и более длительные курсы лечения. У новорожденных препарат применяли внутривенно, у детей более старшего возраста использовали различные пути введения, в том числе последовательно внутривенную, а затем пероральную терапию.

При лечении различных гнойно-септических заболеваний и кишечных инфекций эффективность ципрофлоксацина оказалась высокой и авторы, описавшие группы больных из 3-17 пациентов, редко (не более 1 случая в группе) констатируют отсутствие лечебного действия препарата.

Основные результаты применения ципрофлоксацина у детей и подростков, по данным литературы, суммированы в табл.4 и 5.

Таблица 4

Применение ципрофлоксацина у детей (дозы 15-40 мг/кг в сутки, внутрь или внутривенно; длительность лечения – по клиническим показателям и результатам бактериологических исследований)

Кол-во больных	Возраст	Заболевание	Возбудитель инфекции	Результат
331*	1 год - 18 лет	инфекция у больных с муковисцидозом	<i>Pseudomonas spp.</i> <i>S. aureus</i>	эффективность >50%, значительное улучшение, длительные ремиссии
239*	Недоношенные, новорожденные,	септицемия, менингит, брюшной тиф, отит, нейтропения	<i>Salmonella spp.</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>S. aureus, E. coli</i>	терапевтический эффект у 213 детей и подростков
114**	3 мес. – 17 лет	инфекция у онкологических больных	<i>Klebsiella spp.</i> <i>MRSA</i> <i>S. pneumoniae</i>	эффективность (71,5%)
57***	<16 мес.	орофарингит	бессимптомное носительство <i>N. meningitidis</i>	элиминация <i>N. meningitidis</i> у 51 из 57 (89,4%)

* Суммировано по данным обзоров [1, 2, 6, 30, 39]; ** [15]; *** Hart C et al., 1992, цит. по [1, 2]

Таблица 5

Результаты применения фторхинолонов у детей с генерализованными формами бактериальной инфекции*

Название	Число детей, получавших фторхинолоны	Возраст	Выздоровление	Без эффекта
Ципрофлоксацин	6	6-30 дн.	6	-
Ципрофлоксацин	11	4-30 дн.	10	1
Пефлоксацин и ципрофлоксацин	6	6-80 дн.	5	1
Пефлоксацин	5	>6мес.	5	-
Ципрофлоксацин и пефлоксацин	3	5-7 лет	2	1
Ципрофлоксацин	17	5-22 года	16	1

* Обобщено по материалам публикаций [1, 2, 18, 21, в модификации]

Представляет интерес анализ некоторых клинических материалов.

Сообщается об успешном применении ципрофлоксацина у 97 детей с различной патологией (тяжелая дистрофия, серповидноклеточная анемия, малярия, шистозоматоз, туберкулез, ВИЧ-инфицирование и СПИД), осложненной сальмонеллезной инфекцией. Сальмонеллез протекал в виде генерализованной формы с диагностированной бактериемией и в виде инфекционных артритов или остеомиелита. Препарат назначали в суточной дозе 10 мг/кг в два приема, длительность лечения в среднем равнялась 9,3 дня, а при инфекции суставов – до 6 недель. В числе возбудителей были различные представители сальмонелл: *S. typhi*, *S. typhimurium*, *S. enteritidis* и некоторые другие. Полное выздоровление, по клиническим и бактериологическим данным, достигнуто у 88% детей с бактериологически подтвержденной бактериемией. У всех больных с сальмонеллезной инфекцией суставов или костей достигнуто выздоровление при хорошей переносимости длительных курсов лечения (от 27 до 42 дней). Не отмечено выраженных изменений со стороны суставной системы. Только у одного ребенка на 20-й день наблюдения отмечали болезненность и припухлость в области коленного сустава после физической нагрузки (продолжительный переход). У одного ребенка отмечен кожный зуд, у 30 детей имели место в различной степени транзиторные отклонения со стороны лабораторных показателей (билирубин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза), которые, учитывая тяжесть основной патологии, нельзя в полной мере отнести за счет препарата [36].

Сообщают об успешном применении ципрофлоксацина в оториноларингологической практике при лечении хронических гнойных средних отитов, чаще всего этиологически связанных с полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*. Так, у 28 детей в возрасте от 1 года до 10 лет [33, 34] и у 40 детей в возрасте от 1 года до 14 лет [45] с такой патологией при проведении курса лечения ципрофлоксацином отмечена высокая терапевтическая эффективность и отсутствие артропатий и артралгий.

Для лечения 28 детей и подростков в возрасте от 19 дней до 15 лет с тяжелыми формами генерализованной гнойной инфекции, вызванной в большинстве случаев *P. aeruginosa* или *K. pneumoniae*, применяли внутривенно ципрофлоксацин при неэффективности предшествующей антимикробной терапии или непереносимости антибиотиков. Авторы указывают, что препарат назначался по жизненным показаниям. Терапевтический эффект получен у 507 детей. Препарат хорошо переносился больными: побочные реакции в виде слабо выраженных болей в области живота отмечены только у одного больного [32].

Имеются сообщения о применении ципрофлоксацина у двух детей в случаях экстрапульмонального микобактериоза, вызванного полире-

зистентными штаммами *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium tuberculosis* [17, 42, 47].

Ципрофлоксацин применен в педиатрической практике с целью профилактики и, главным образом, для лечения инфекционных осложнений у больных с нейтропенией и онкологическими заболеваниями, а также для профилактики инфекции в случаях трансплантации костного мозга. Препарат применяли у 17 детей в суточной дозе 20 мг/кг (до 800 мг в сутки) в комплексе со стандартными препаратами (полимиксин, клотримоксазол, флюконазол) для профилактики инфекции при трансплантации костного мозга. Ципрофлоксацин назначали за 14 дней до трансплантации (режим деконтаминации) и затем продолжали терапию до приживления костного мозга. Отмечают хорошую переносимость примененных схем, в двух случаях наблюдались артралгии, не было смертельных исходов, связанных с возникновением бактериальной инфекции. Ципрофлоксацин рассматривают как возможный препарат в системе деконтаминаций при подготовке детей к трансплантации костного мозга, а также при лечении инфекций кожи, мягких тканей, нижних дыхательных путей, септицемии как в случаях с бактериологически неподтвержденным диагнозом, так и при инфекции, вызванной грамотрицательной флорой, при безуспешной предшествующей терапии бета-лактамами в сочетании с аминогликозидами [8, 50].

Опыт использования ципрофлоксацина у новорожденных из группы высокого риска

Анализ литературных данных, обобщающих более 2000 клинических наблюдений по использованию фторхинолонов у детей (в том числе успешное применение при тяжелых инфекциях у новорожденных), показал обоснованность назначения этих препаратов детям по жизненным показаниям, высокий клинический эффект и отсутствие серьезных побочных явлений.

Так, у 10 недоношенных новорожденных с тяжелой легочной патологией после безуспешной стандартной терапии цефалоспорином III поколения, имипенемом и аминогликозидами, был применен ципрофлоксацин [19]. Из 10 детей у 7 недоношенных была односторонняя пневмония, у 2 – двустороннее поражение легкого, у 1 ребенка – ателектаз легкого. Развившаяся инфекция в 9 наблюдениях была вызвана *P. aeruginosa*, причем 8 штаммов были устойчивы к имипенему. У 4 детей имела место смешанная инфекция: *Pseudomonas aeruginosa* в сочетании с *Klebsiella pneumonia* (штамм, чувствительный к имипенему), с *Serratia marcescens* (штамм, устойчивый к цефалоспорином и имипенему) или *Staphylococcus aureus* (полирезистентный штамм). У одного ребенка инфекция была вызвана *Mycoplasma pneumoniae*; следует отметить, что это было первое наблюдение по применению

ципрофлоксацина при микоплазменной инфекции в педиатрической практике. Все дети находились на искусственной вентиляции легких. Ципрофлоксацин вводили внутривенно (30-минутная инфузия) в суточных дозах от 15 до 40 мг/кг, в среднем в дозе 20 мг/кг. Курс лечения составлял 7-10 дней. Для повышения эффективности ципрофлоксацина в отношении грамотрицательной флоры его применяли совместно с амикацином (7,5 мг/кг каждые 12 часов). После включения в схему лечения ципрофлоксацина терапевтический эффект получен у 8 детей, в том числе и по данным микробиологических исследований. В двух случаях (ребенок с ателектазом легкого и ребенок с двусторонней пневмонией) имел место летальный исход на фоне тяжелых нарушений функции дыхательной системы, кровоизлияний и нарушений свертываемости крови. У выздоровевших детей, по данным клинических и рентгенологических исследований, не отмечено нарушений и изменений в развитии костной системы, наличия артропатий или увеличения объема суставов. Авторы подчеркивают эффективность применения ципрофлоксацина при пневмонии, вызванной микоплазмой [19].

В другом наблюдении [28] ципрофлоксацин, также по жизненным показаниям, был применен у 5 недоношенных новорожденных в возрасте от 8 до 80 дней для лечения гнойного менингита, вызванного в трех случаях *Escherichia coli*, в одном — *Enterobacter cloacae* и в другом — *Pseudomonas aeruginosa*. Развившаяся инфекция была устойчива к терапии цефалоспоридами в сочетании с аминогликозидами (цефотаксим + амикацин, цефотаксим 4- нетилмицин, цефотаксим + гентамицин и цефтазидим + амикацин + тикарциллин), а также к имипенему в сочетании с нетилмицином. Ципрофлоксацин после безуспешной предшествующей терапии назначали в суточных дозах от 10 до 20-30 мг/кг в течение 10-43 дней. У 3 детей ципрофлоксацин применяли последовательно: при улучшении состояния после внутривенной терапии (от 15 до 25 дней) переходили на применение препарата перорально. Более высокие дозы (30 мг/кг в сутки) назначали при проведении пероральной терапии. У 4 детей наблюдали выздоровление; у пятого ребенка также был получен терапевтический эффект, однако имел место рецидив инфекции; после повторного назначения ципрофлоксацина достигнуто выздоровление. Последующий контроль в течение 9 месяцев не обнаружил каких-либо отклонений от нормы в развитии ребенка.

В последнее время в литературе появились публикации об отдаленных наблюдениях (катамнез) за ростом и развитием детей, получавших в периоде новорожденности фторхинолоны. В частности, подробное отдаленное наблюдение за такими новорожденными провели в течение 42 месяцев авторы из Турции [38]. По жизненным показаниям 9 новорожденных получали в неонатальном периоде ципрофлоксацин в дозе 20 мг/кг в сутки в связи с сепсисом, вызванным бактериальной флорой,

резистентной к другим антибактериальным препаратам. Для объективной оценки и сравнения были выбраны другие 9 пациентов с такими же анамнестическими данными (масса при рождении и гестационный возраст), которые лечились цефотаксимом (группа контроля 1). Группу контроля 2 составили 9 здоровых детей с теми же параметрами. При динамическом наблюдении в течение 3,5 лет (42 мес.) не выявлено каких-либо достоверных различий в темпах роста и развития детей в группах сравнения. В группе детей, получавших ципрофлоксацин, не отмечено какой-либо патологии со стороны костно-суставной системы. Авторы делают вывод о том, что ципрофлоксацин может быть использован у новорожденных по жизненным показаниям, при сепсисе, вызванном полирезистентными микроорганизмами.

Данные, подробно изложенные выше, позволили нам также по жизненным показаниям, при условии избирательной чувствительности выделенной микрофлоры к ципрофлоксацину и при отсутствии эффекта от предшествующей антибактериальной терапии (цефалоспорины 3-й генерации, аминогликозиды), использовать препарат фторхинолонового ряда ципрофлоксацин в лечении новорожденных.

Препарат ципробай (ципрофлоксацин фирмы "Байер", Германия) применен при лечении 51 больного ребенка в отделении интенсивной терапии новорожденных Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова (Москва). Показаниями к назначению ципробая были тяжелая пневмония и/или септическое состояние у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, на искусственной вентиляции легких, в случаях отсутствия эффекта от традиционной антибиотикотерапии. Все эти дети относились к новорожденным группы высокого риска, прогрессирование инфекционного процесса у которых опасно и может привести к летальному исходу. Таким образом, ципрофлоксацин назначался этим больным по жизненным показаниям.

Из общего числа пациентов, получавших ципробай, 44 (88%) имели различную степень недоношенности (средний гестационный возраст $32,6 \pm 0,7$ недель). Масса тела при поступлении колебалась от 800 до 4300 г и в среднем составила 2250 ± 140 г. Новорожденные находились на искусственной вентиляции легких от 2 до 41 суток (в среднем $16,0 \pm 1,3$ дня). У 46 (92%) больных пневмония развилась на фоне асфиксии, синдрома дыхательных расстройств или меконияльной аспирации. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечались родовая травма, в том числе внутрижелудочковые кровоизлияния II-IV степени — у 12 больных (24%). Все дети находились под микробиологическим мониторингом.

Положительное решение о назначении ципробая принималось в случае ухудшения состояния больного, связанного с прогрессированием инфекционного процесса, с учетом данных бактериологического обследования (посев мазка со слизистых зева и трахеобронхиального от-

деляемого). Ципробай назначался в тех случаях, когда традиционно используемые в отделении препараты (аминогликозиды, цефалоспорины II и III поколения) были неэффективны в отношении микрофлоры данного больного, а выделенные микроорганизмы проявляли избирательно высокую чувствительность только к ципрофлоксацину.

Ципробай всегда использовался после предшествующих курсов антибактериальной терапии, в среднем на $11,5 \pm 0,8$ суток после поступления больного в отделение.

Всем больным ципробай назначался парентерально (внутривенно), суточная доза делилась на два приема. Использовались дозы от 18 до 40 мг/кг (в среднем $27,6 \pm 0,6$ мг/кг). Длительность терапии составила в среднем $5,6 \pm 0,4$ суток (от 3 до 11 дней).

У 39 больных детей из 51 (76%) на фоне использования ципробая отмечалась выраженная положительная динамика течения инфекционного процесса как по клиническим, так и микробиологическим показателям; дети вскоре были переведены на самостоятельное дыхание и далее выхаживались в других отделениях.

На момент оформления данной работы у 5 из 39 детей, получавших в период новорожденности ципробай, удалось провести катamnестическое обследование. Дети в возрасте 1 года обследовались неонатологом и детским ортопедом. Все обследованные дети соответствовали возрастной норме по физическому развитию и неврологическому статусу, никаких отклонений со стороны костно-суставной системы обнаружено не было. Работа по сбору катamnестических данных продолжается.

Из 51 ребенка погибли 12 (23,5%). Анализ причин летальных исходов в исследуемой группе новорожденных, находившихся под наблюдением в связи с применением ципробая, суммирован в табл. 6. Один глубоко недоношенный ребенок (гестационный возраст 26 нед., масса 800 г) в течение 12 дней получал ципробай. Отмечалась выраженная положительная динамика как со стороны клинической картины, так и со стороны бактериологических показателей. В момент назначения ципробая у больного отмечалась выраженная картина двусторонней прогрессирующей пневмонии, при этом из промывных вод трахеи в большом количестве высевалась *Serratia liquefaciens*. К 3-м суткам использования ципробая отмечалась элиминация *Serratia liquefaciens* из трахеи. В течение 12 дней применения ципробая трахеальное содержимое оставалось стерильным. Этот больной, находившийся на ИВЛ с рождения, погиб от остро возникшего легочного кровотечения. Трое больных умерли от последствий массивного внутрижелудочкового кровоизлияния в родах, трое – в результате генерализованной вирусной инфекции (лабораторно подтвержденной), один ребенок – вследствие генерализованной кандидозной инфекции, один – от прогрессирующего внутриутробного цирроза печени, один – в результате прогрессирования

гидроцефалии. Крайне важно отметить, что ни у одного из 12 погибших новорожденных бактериальные инфекционные осложнения не явились непосредственными причинами гибели. Учитывая, что ципрофлоксацин назначался в самых тяжелых случаях, при отсутствии эффекта от других антибиотиков, при выделении полирезистентной микрофлоры, показатели летальности (12 из 51, т.е. 23,5%) следует считать невысокими для этой группы больных. Важно подчеркнуть также, что ни у одного из трех погибших гнойно-воспалительный или септический процесс не зафиксирован в патологоанатомическом диагнозе.

Таблица 6

Смертность новорожденных высокого риска в зависимости от терапии ципрофлоксацином

Причина летального исхода	Число больных
Внутрижелудочковое кровоизлияние III - IV степени	4
Пороки развития (сердце, ЦНС)	2
Генерализованная внутриутробная вирусная инфекция, в том числе:	
- энтеровирус	1
- вирус краснухи	1
- цитомегаловирус	1
Генерализованный грибковый сепсис, менингоэнцефалит, эндомиокардит	1
Идиопатический гепатит, внутриутробный цирроз печени	1
Прогрессирующая гидроцефалия	1
Всего	12

Проведенное исследование выявило высокую эффективность ципробая в терапии серьезных инфекций, вызванных полирезистентной грамотрицательной микрофлорой у недоношенных новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких. Ни у одного из детей, леченных ципробаем, не было отмечено отрицательных побочных явлений в период приема препарата. По нашим данным, оптимальной дозой ципробая у детей следует считать 20-30 мг/кг в сутки. Это совпадает с приведенными выше данными литературы.

Возможные дозировки ципрофлоксацина при применении препарата у детей по жизненным показаниям

Учитывая отсутствие каких-либо официальных указаний о возможных дозировках фторхинолонов у детей, на практике решение этого вопроса оставалось в каждом конкретном случае за клиницистами.

Данные о дозировках ципрофлоксацина в педиатрии суммированы в табл. 7. В сообщениях о случаях применения пефлоксацина в детском возрасте указываются дозировки от 12 до 30 мг/кг внутривенно 2 раза в день [27, 28] в среднем 20 мг/кг в сутки. Чаще всего в детском возрасте из фторхинолонов применяется ципрофлоксацин, и, как видно из табл. 7, его дозы достаточно вариabельны. Интересно отметить, что у взрослых больных средние суточные дозы ципрофлоксацина ниже, чем у детей, и составляют при приеме внутрь приблизительно у 40% больных 1-10 мг/кг, у половины – 11-20 мг/кг и лишь у 16% – более 20 мг/кг. По данным V. Chysky, R. Hullman [26], средняя суточная доза ципрофлоксацина у детей составляет внутрь 25,5 мг/кг и 7,0 мг/кг внутривенно. Средняя длительность курса лечения ципрофлоксацином у взрослых пациентов также ниже (у 85% до 14 дней), чем у детей (23 дня). Очевидно, это связано с той избирательно тяжелой патологией, при которой клиницист-педиатр делает выбор в пользу назначения фторхинолона ребенку. В литературе имеются сообщения и о случаях чрезмерного отклонения от средних дозировок, в частности о применении у ребенка 9 лет ципрофлоксацина в дозе 76,9 мг/кг внутривенно в течение 5 дней, при котором концентрация препарата в сыворотке крови составила 43 мкг/мл [26]. Этот случай интересен с

Таблица 7

Терапевтические дозы ципрофлоксацина, применяемые в педиатрии

Число детей	Путь введения препарата	Длительность применения	Средняя суточная доза, мг/кг	Ссылка
548	per os (в среднем 22,8)	1-30 дней	25,2	Chysky V., Hullmann R. [26]
58	внутривенно	1-44 дня (в среднем 9 дней)	7,0	Chysky V., Hullmann R. [26]
40	per os	14-21 день	30	Lang R. et al., [45]
29	внутривенно и	6-8 дней	15	Смирнова У.Ю. и др. [9]
	per os	5-10 дней	20	
202	внутривенно и per os	3-103 дня (в среднем 40,2)	9,5 28,8	Black A et al. [22]
22	per os	10-46 дней	29	Schaad U.B et al. [2, 52].
28	per os	14-28 дней	40	Rubio T.T. [51]

точки зрения хорошей переносимости даже при применении супер-высоких доз, однако следует считать неоправданным назначение детям фторхинолонов, в том числе и цiproфлоксацина, в таких высоких дозах.

Переносимость и побочные реакции при применении цiproфлоксацина у детей

При применении цiproфлоксацина у детей внимание клиницистов обращено прежде всего на переносимость препарата и побочные реакции, особенно со стороны суставной и костной систем.

Практически все авторы, анализирующие результаты применения фторхинолонов у детей, в том числе и применение цiproфлоксацина, приходят к выводу, что эти препараты хорошо переносятся детьми [1, 2, 6, 17, 23, 26, 55].

Из нежелательных эффектов наиболее часто отмечают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе, реже — диарея), иногда симптомы со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, беспокойство), кожно-аллергические реакции, включая фоточувствительность. Обычно эти симптомы слабо или умеренно выражены и чаще всего не являются причиной прекращения терапии. В группе метаболических нарушений суммированы в основном случаи транзиторного повышения активности ферментов печени. В работе V. Chysky et al. [26] приведен анализ результатов многоцентрового исследования по применению цiproфлоксацина у детей на достаточно большом клиническом материале по стандартной методике (табл.8).

Таблица 8
Частота побочных проявлений при применении цiproфлоксацина у детей*

Кол- во детей	Случаи побочных реакций со стороны					Всего
	ЖКТ	кожи	суставов	ЦНС	метаболизма	
634	31 (4,9%)	21 (3,3%)	8 (1,3%)	3 (0,5%)	15 (2,4%)	78 (12,3%)
98	-	-	1	-	-	1
40	-	-	-	-	1	1
28	4	1	1	-	-	6
28	-	2	-	-	10	12

* Обобщено по материалам V.Chysky и R.Hullman [26]; T.Rubio [51], У.Ю. Смирнова и др. [9], Белобородова Н.В. и др. [1, 2]

При регистрации случаев артралгий у детей большинство авторов отмечают, что этот симптом нельзя связывать непосредственно с действием цiproфлoксaцинa (или других фторхинолонов). У пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями различной этиологии и у детей с кишечными инфекциями реакций со стороны суставов практически не наблюдается. Описанные редкие случаи артралгий в основном касаются детей, страдающих муковисцидозом с длительным анамнезом заболевания; у этой группы детей боли в суставах могут периодически возникать спонтанно и без лечения фторхинолонами.

Клинические наблюдения у детей с муковисцидозом показывают, что при применении цiproфлoксaцинa транзиторные артралгии отмечались в 1-1,3% случаев. Анализ 10 публикаций, приведенный в подробном обзоре по переносимости фторхинолонов детьми, показывает, что частота артралгии при применении этих препаратов у 1522 детей составляла в среднем 3,5%, а у 1308 детей, получавших именно цiproфлoксaцин, в среднем 3,2% [59].

У детей с другими формами бактериальных инфекций при лечении фторхинолонами, в том числе и цiproфлoксaцином, транзиторные артралгии наблюдались не более чем в 1% случаев (в среднем 0,4%).

В сравнительных клинических исследованиях при использовании метода ядерно-магнитного резонанса и данных рентгеноскопии у больных детей с муковисцидозом, получавших цiproфлoксaцин, не было обнаружено каких-либо изменений в ткани хряща, которые можно было бы связать с отрицательным влиянием препарата [29]. Однако наблюдения за возможными изменениями ткани хряща и реакции со стороны суставов, несомненно, должны быть продолжены. Очень важны отдаленные наблюдения за состоянием костно-суставной системы детей, получавших цiproфлoксaцин. Следует указать, что механизм развития артралгий и артропатий при действии хинолонов и фторхинолонов пока еще не получил исчерпывающего объяснения. Французские исследователи на основании расширенных токсикологических экспериментов полагают, что модельные опыты на собаках и крысах не являются адекватными для переноса этих результатов на человека [17, 37, 59].

В сравнительных исследованиях, включавших 75 детей (возраст от 6 месяцев до 15 лет), больных муковисцидозом, при применении цiproфлoксaцинa не выявлено артропатий как во время назначения препарата, так и по данным катамнеза. При гистологических исследованиях ткани хряща, в случаях летальных исходов, по структуре не отличались от хрящевой ткани в контрольной группе больных, не получавших цiproфлoксaцин. Не обнаружено накопления фтора в ткани хряща [7].

Характер возможных нежелательных реакций, которые могут наблюдаться у детей от 1 года и старше и у подростков до 17 лет при терапии цiproфлoксaцином, представлен в табл. 9 с указанием их

возможной связи с действием фторхинолона. У детей при терапии ципрофлоксацином и другими фторхинолонами не отмечено судорожных реакций, в том числе и при применении ципрофлоксацина у больных менингитом.

Таблица 9

Характер и частота побочных реакций при применении ципрофлоксацина у 205 детей и подростков (от 1 года до 17 лет) с муковисцидозом после проведения 580 курсов лечения

Побочные реакции	Число случаев n (%)	Зависимость от ципрофлоксацина		
		очень вероятная	вероятная	возможная
Со стороны желудочно-кишечного тракта	19 (9,3)	1	12	6
Артралгия	5 (2,4)	2	1	2
Кожно-аллергические	5 (2,4)	1	2	2
Почечная недостаточность	3 (1,5)	0	0	3
Тромбофлебиты	2 (1)	2	0	0
Головная боль	2 (1)	0	1	1
Галлюцинации	1 (0,5)	1	0	0
Другие	9	0	0	9
Всего	46 (22,4)	7	16	23

Правильное соблюдение режима больного во время лечения (полное исключение пребывания на солнце и УФ облучения) является необходимой гарантией от развития фотодерматоза.

Известно, что при лечении антибактериальными препаратами возможно развитие суперинфекции различной этиологии. При применении фторхинолонов наиболее вероятными претендентами на роль микроорганизмов – возбудителей вторичной инфекции являются, по-видимому, энтерококки и другие резистентные к фторхинолонам грамположительные кокки, а также некоторые штаммы *P. aeruginosa* и *C. albicans*.

Таким образом, микробиологически обоснованным следует считать назначение ципрофлоксацина ребенку с клинической картиной прогрессирующей инфекции, вызванной грамотрицательной флорой (перитонит, менингит, сепсис), несмотря на предшествующую интенсивную терапию цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефотаксим или цефтазидим) и аминогликозидами (нетилмицин, амикацин, гента-

мицин), в случае выделения возбудителя, чувствительного к фторхинолонам.

Чаще всего такие ситуации возникают в госпитальных условиях при длительном пребывании больного в стационаре, особенно в отделениях интенсивной терапии, или при поступлении тяжелого больного из другой больницы в связи с неэффективностью лечения. При подозрении и микробиологическом подтверждении ведущей роли в инфекционном процессе полирезистентных "проблемных" грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*) ципрофлоксацин с высокой вероятностью может оказаться поистине жизнеспасующим препаратом.

Поступила 17.12.10

Ֆիարոֆլորացիոնի կիրառումը երեխաների մոտ ծանր ինֆեկցիաների թերապիայում

Գ.Զ. Զալենտերյան

Հիմնվելով գրականության տվյալների վրա՝ հեղինակը համարում է մանրէաբանորեն հիմնավորված գրամբացասական ֆլորայով հարուցված պրոգրեսիվող ինֆեկցիայի կլինիկայով երեխաներին ցիարոֆլորացիոնի նշանակումը, որը սովորաբար հաջորդում է ամինոգլիկոզիդներով (նետիլմիցին, ամիկացին, գենտամիցին) և III սերնդի ցեֆալոսպորիններով (ցեֆտրիակսոն, ցեֆոտաքսիմ կամ ցեֆտազիմ) անցկացված ինտենսիվ բուժմանը (ֆտորիսինոլոնների նկատմամբ հարուցչի զգայությունը որոշելուց հետո):

Ciprofloxacin in therapy of severe infections in children

G.Z. Kalenteryan

Based on the data of literature the author finds it microbiologically justified to use ciprofloxacin in treatment of children with clinical course of progressing infection induced by gram-negative flora, generally following the intensive treatment with aminoglycosides (netilmicin, amikacin, cephtazidim) and the third generation cephalosporins (cephtriaxon, cephotaxim, cephtazidim), after determining the sensitivity of the causative agent towards fluorquinolones.

Литература

1. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Дискуссия о ципрофлоксацине и других фторхинолонах в педиатрии. М., 1996.
2. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Фторхинолоны в педиатрии – за и против. Педиатрия, 1996, 2, с. 76-84.
3. Капранов Н.И., Шабалова А.А., Смирнова У.Ю. и др. Применение ципрофлоксацина у детей с муковисцидозом. Клин. фармакол. и терапия, 1994, 2, с. 40-41.
4. Офлоксацин (таривид) - 10 лет в России. Материалы симпозиума, Суздаль, 1996. Антибиотики и химиотерапия, 1996, 41 (9).
5. Падейская Е.Н. Некоторые вопросы антимикробной терапии кишечных инфекций. Рус. мед. журн., 1997, 5 (24), с. 1602-1609.
6. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. М., 1995.
7. Семькин С.Ю., Постников С.С., Нажилов В.Н. Токсичность хинолонов у детей. V Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство", 1998, Тез. докл., с. 191.
8. Скоробогатова Е.В., Потапова Ю.Е., Тимонова А.А. и др. Эффективность ципрофлоксацина в режимах деконтаминации при трансплантации костного мозга у детей, III Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство", М., 1996, Тез. докл., с. 207.
9. Смирнова У.Ю., Сахнин В.И., Татаринов П.А. и др. Опыт применения ципрофлоксацина у больных муковисцидозом. Антибиотики и химиотерапия, 1993, т. 38, 2-3, с. 42-43.
10. Ципрофлоксацин. К 10-летию опыта мирового клинического применения антибиотика ципробай (ципрофлоксацин) фирмы Байер, серия публикаций. Антибиотики и химиотерапия, 1997, т. 42 (6), с. 3-48.
11. Шатунов С.М., Капранов Н.И., Белоусов Ю.Б. и др. Фторхинолоны в лечении детей с муковисцидозом. III Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство", М., 1996, Тез. докл., с. 237.
12. Шлютер Г. Потенциальные токсикологические эффекты ципрофлоксацина. Достижения антибиотиковой терапии. Ципрофлоксацин. Симпозиум. М., 1989, с. 33-37.
13. Яковлев В.П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов. Рус. мед. журн., 1997, 5 (21), с. 1405-1413.
14. Adam D. Use of quinolone in pediatric patients. Rev. Infect. Dis., 1989, 11, Suppl. 5, p. 1113-1116.
15. Agaoglu L., Anak S., Devcioglu O. et al. The use of ciprofloxacin in pediatric haematology/oncology. 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995, Abstracts, N 1093.
16. Aujard Y. Quinolones in neonates. FAC Advances in antimicrob. antineoplast. chemother., 1992; 11-2, p. 233-240.
17. Aujard Y., Gendrel D. Les quinolone en pediatrie. Paris, Flammarion, 1994, p. 124.
18. Bannon M.f., Stutchfield P.R., Welding A.M. et al. Ciprofloxacin in neonatal Enterobacter cloacae septicemia. Arch. Dis. Child., 1989, 64, p. 1388-1389.
19. Barbotin-Larrieu F., Daoud P., Raymond J. Association ciprofloxacin-aminosides dans le traitement des pneumopathies nosocomiales en reanimation neonatale et pediatrique. Les quinolones en pediatrie, Eds, Aujard D., Gendrel D., Paris, Flammarion, 1994, p. 77-82.
20. Barzilai A., Rubinstein E. Lack of long-term suppressive effect of ciprofloxacin on murin bone marrow. Rev. Infect. Dis., 1989, 11, Suppl. 5, p. 65.
21. Beloborodova N.V., Biryukov A.V., Kurchavov V.A. Clinical and bacteriological experience with ciprofloxacin (Ciprobay, Bayer), -5th Intern. Symp. on New Quinolones, Syngapore, 1994, Abstracts, N 100.
22. Black A., Bednon O.B., Steen H.f. et al. Tolerance and safety of ciprofloxacin in pediatric patients. J. Antimicrob. Chemother., 1990. 26, Suppl. F, p. 25-29.
23. Camp K.A., Miyagi S.L., Schroder D.F. Potential quinolone induced cartilage toxicity in children. Ann. Pharmacotherapy (USA), 1994; 28, p. 336-338.

24. *Cheesbrough F.S., Mwema F.I., Green S.D. et al.* Quinolones in children with invasive salmonellosis. *Lan.*, 1991; 338, p.127-127.
25. *Christ W., Zehnert T., Ulbrich B.* Specific toxicological aspects of quinolones. *Rev.Inf. Dis.*, 1988,10, Suppl.1, p.141-146.
26. *Chysky V., Hullmann R.* How safe is ciprofloxacin in pediatrics. Worldwide clinical experience based on compassionate use. *FAC Advances Antimicrob. Antineopl. Chemother.*, 1992,11-2, p. 277-288.
27. *Cohen R., Bompard Y., Danau C. et al.* Indication des quinolones chez nouveau-ne. *Pharmacologie perinatale*, Eds. Aujard J. et al., 1991. Pagueau ed., Angers, p.517-529.
28. *Cohen R., Danan C., Aufrant C. et al.* Fluoroquinolones et meningites. Les quinolones en pediatrie, Eds. Auyard D., Gendrel D., Paris, Flammarion, 1994, p. 105-110.
29. *Danisovicova A., Kromeryova O., Belan S. et al.* Magnetic resonance imaging in diagnosis of potential arthropathogenicity in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. *Drugs*, 1995, 49, Suppl.2, p.492-496.
30. *Dagan R.* Fluoroquinolone in pediatrics. *Drugs*, 1995, 49, Suppl. 2, p. 92-99.
31. *Forster C., Shikabai I., Stahlman R.* Expressin of 1-intergins on epiphyseal chondrocytes is reduced by ofloxacin. *Drugs*, 1995, 49, Suppl. 2, p.279-282.
32. *Fortuna L.S., Bravo L.C.* Use of ciprofloxacin among Fillippine infants and children: experience at the university of Philippines-Philippine general hospital, June-October 1995. 7th Intern. Congr. Infect. Dis., 1996, Hong Kong, Abstracts, N 70015.
33. *Goshen S., Opbir D., Raas-Rothschild A. et al.* Ciprofloxacin for chronic suppurative otitis media does not impair normal growth of children. 18th Intern. Congr.Chemother., Stockholm, 1993, Abstracts, N 1407, p. 357.
34. *Goshen S., Raas-Rothschild A., Long R.* Oral ciprofloxacin in children with chronic suppurative otitis media without cholesteatoma. *FAC Advances antimicrob. antineoplast. chemother.*, 1992; 11-2, p.175-180.
35. *Green C., Budsberg S.* Veterinary use of quinolones. *Quinolone Antimicrob. Agents*, 2nd ed., Eds. Hooper D.S., Wolfson J.S., Washington, 1993, p.473-483.
36. *Green S.D.R., Mewa Ilunga F., Numidi A. et al.* An open study of ciprofloxacin for the treatment of proven or suspected extraintestinal salmonellosis in african children. A preliminary report. *FAC Advances Antimicrob. Antineoplas. Chemother.*, 1992; 11-2, p.157-166.
37. *Grenier A.* Evaluation de la toxite des quinolones en pediatrie. In *Les Quinolone en pediatrie*, Eds. Aujard Y., Gendrel D., Paris, Flammarion, 1994, p.118-124.
38. *Gurpinar A.N., Balkan E., Kilik N. et al.* The effects of a fluoroquinolone on the growth and development of infants. *J. Int. Med. Res.*, 1997, Sep., 25(5) p.302-306.
39. *Hoiby N., Pedersen S.S., Fensen T. et al.* Fluoroquinolones in the treatment of cystic fibrosis. *Drugs*, 1993, 45, Suppl. 3, p.98-101.
40. *Hooper D.S., Wolfson J.S.* Adverse effects of quinolones. *Quinolone Antimicrob. Agents*, 2nd ed., Eds. Hooper D.S., Wolfson J.S., Washington, 1993, p. 489-512.
41. *Hoss S., Shimada J.* Effect of quinolones on central nervous system. *Ibid*, 1997, p.513-518.
42. *Hussey G., Kibel M., Parcker N.* Ciprofloxacin treatment of multiply drug resistant extrapulmonary tuberculosis in a child. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1992; 11, p.408-409.
43. *Isaacs D., Slack M.P.E., Wilkinson A. A., Westwood A.W.* Successful treatment of pseudomonas ventriculitis with ciprofloxacin. *J.Antimicrob.Chemother.*, 1986, 17, p.535-518.
44. *Kuhn R., Palmejar A., Kanga J.F.* Tolrability of ciprofloxacin in pediatrie patients with cystic fibrosis. *FAC Advavces Antimicrob.Antineopl. Chemother.*, 1992, 11-2, p.269-276.
45. *Lang R., Gobsen S., Raas-Rothschild A. et al.* Treatment of pediatric chronic suppurative otitis media by oral ciprofloxacin; a clinical and non-toxic therapeutic modality. 5th Intern.Symp.New Quinolones, Singapore, 1994, Abstracts, N99.
46. *Maggolio E., Caprioli S., Suter E.* Risk/benefit analysis of quinolone use in children: the effect on diarthroidal joints. *J.Antimicrob.Chemother.*, 1990, 26, p.469-471.
47. *Quinet A., Begue P.* Interet potentiel des fluoroquinolones dans les infections osteoarticulaires. *Les quinolones en pediatrie*. Eds. Auyard Y., Gendrel D., Paris, Flammarion, 1994, 84-87.
48. *The Quinolone*. Ed. Andriole V.T., Academic Press, 1988.
49. *Quinolone Antimicrobial Agents*. 2nd ed., Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S., Washington, 1993.

50. *Rohrlich P., Vilmer F.* Quinolones chez l'enfant neutropénique et chez l'enfant immunodéprimé. Les quinolones en pédiatrie, Eds. Auyard Y., Gendrel D., Paris, Flammarion, 1994, p.71-75.
51. *Rubio T.T.* Clinical and laboratory experience with ciprofloxacin in children two to sixteen years of age. *FAC Advances Antimicrob. Antineopl. Chemother.*, 1992; 11-2, p.151-156.
52. *Schaad U.B.* Toxicity of quinolones in pediatric patients. *FAC Advances Antimicrob. Antineopl. Chemother.*, 1992; 11-2, p.259-268.
53. *Schluter G.* Toxicology of ciprofloxacin. 1st Intern. Workshop, Leverkusen, Proceed. *Excerpta Medica*, 1986; p. 61-67.
54. *Schluter G.* New toxicological findings on ciprofloxacin. Symp. Ciprofloxacin, Naples, Florida, 1989, p.29-29.
55. *Stahlmann R., Forster C., Sickel D.V.* Quinolone in children. Age concerns over arthropathy justified? *Drug Safety*, 1993; 6 (3), p.397-403.
56. *Stahlmann R., Lode H.* Safety overview: toxicity, adverse effects and drug interactions. The Quinolones, Eds. Andriole V.T., Academic Press, 1988, p.201-233.
57. *Stahlmann B., Merker H.F., Hinz N. et al.* Ofloxan in juvenile non-human primates and rats. Arthropatia and drug concentration. *Arch. Toxicol.*, 1990; 64, p.193-204.
58. *Tatsumi H., Senda H., Yatera S. et al.* Toxicological studies in pipemidic acid. Effect on diarthroidal joints of experimental animals. *J. Toxicol. Sci.*, 1978; 3, p. 357-367.
59. *Vanzerell-Kervoroedan F., Pariete-Khayt A., Pons G. et al.* Pharmacovigilance et quinolone en pédiatrie. Les quinolones en pédiatrie, Eds. Auyard Y., Gendrel D., Paris, Flammarion, 1994, 71-75.
60. *Wiedemann B., Kratz B.* Ciprofloxacin i.v. Defining its role in serious infections. Garrard C. ed., Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 1994, p.13-19.