

# ЦИПРОФЛОКСАЦИН В РЕВМАТОЛОГИИ: ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Б.С. Белов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

В современных условиях борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями по-прежнему остается одной из главных задач клинической медицины. Для ревматологов данная проблема стала актуальной, начиная с 1930-х гг., когда впервые была документирована достоверная взаимосвязь перенесенной инфекции (А- стрептококковый тонзиллит) и возникновения ревматической патологии (острая ревматическая лихорадка). На сегодняшний день известно около двух десятков инфекционных агентов, способных по принципу триггерного механизма запускать иммунопатологические процессы. С другой стороны, наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко обуславливают развитие сопутствующих инфекций разнообразной локализации, что существенно затрудняет курацию таких пациентов.

Успехи антимикробной терапии инфекций принадлежат к числу важнейших достижений медицинской науки на рубеже двух веков. Однако вопросы рационального лечения инфекционной патологии при РЗ по-прежнему должны быть в центре внимания как ученых-медиков, так и практикующих врачей. Способность микробов приобретать лекарственную устойчивость, изменение этиологического профиля инфекций, нарастание роли возбудителей с внутриклеточной локализацией, вопросы переносимости и взаимодействия антибиотиков с противоревматическими препаратами, возрастные ограничения, фармакоэкономические аспекты заставляют постоянно искать и разрабатывать новые методы антибактериальной терапии при РЗ.

В связи с изложенным крайне насущной является потребность в препаратах, обладающих высоким уровнем антимикробной активности, благоприятной фармакокинетикой и хорошей переносимостью при длительном применении. Всем этим требованиям в полной мере отвечают синтетические противомикробные средства - фторхинолоны (ФХ), которые в начале XXI в. рассматриваются как необходимые химиотерапевтические препараты при неэффективности известных антибиотиков и стандартных методов лечения. Одним из важнейших ФХ с наиболее широкими показаниями к применению является ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин синтезирован в 1981 г. Начиная с 1987 г. он активно применяется в клинической практике. По химической структуре препарат представляет собой 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(пипера-зинил)-3-хинолонкарбоновую кислоту.

Основой механизма антимикробного действия препарата является его хорошее проникновение в микробную клетку и необратимое ингибирование ДНК-гидазы бактерий (бактериальная топоизомераза II типа), ответственной за процесс укладки хромосомной ДНК в суперспираль вокруг ядерной РНК. В то же время топоизомераза II клеток млекопитающих малочувствительна к действию ФХ, чем и объясняется отсутствие токсических эффектов, обусловленных нарушением биосинтеза ДНК в организме человека. Исследования последних лет показывают, что и другой фермент из группы топоизомераз - бактериальная топоизомераза IV также является мишенью для действия ципрофлоксацина [7, 11, 24].

Среди разрешенных к медицинскому применению ФХ ципрофлоксацин является наиболее активным *in vitro* препаратом в отношении практически всех представителей аэробных грам-отрицательных патогенных и условно-патогенных бактерий. Спектр действия ципрофлоксацина также включает стафилококки и микроорганизмы с внутриклеточной локализацией.

Оптимальная фармакокинетика ципрофлоксацина, в том числе и при пероральном применении, высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, длительный постантибиотический эффект, повреждающее действие на активно функционирующие и покоящиеся микроорганизмы в сочетании с широким антимикробным спектром действия являются основанием для назначения препарата при инфекционных процессах различной этиологии и локализации, включая тяжелые генерализованные формы. Основные показания к применению ципрофлоксацина представлены на рис. 1.

Рисунок 1

## ВОЗМОЖНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА [11]



Особый интерес для ревматологов представляет возможность применения ципрофлоксацина в комплексной терапии реактивных артритов (РеА), в том числе болезни Рейтера (БР). При этом ведущая этиологическая роль отводится Chl. trachomatis. Данный возбудитель в качестве триггера запускает иммунопатологические процессы в организме человека, приводящие к возникновению и поддержанию суставного воспаления. Персистенция инфекции, в свою очередь, приводит к рецидивированию и хронизации суставного процесса при РеА.

Роль Chl. trachomatis при урогенных РеА подтверждена наличием данного инфекционного агента в соскобе эпителия уретры и цервикального канала (где имеются признаки негенококкового воспаления), выявлением хламидийных антигенов в синовиальной жидкости больных, обнаружением ДНК и РНК данного возбудителя в синовиальной жидкости и ткани.

Целесообразность раннего назначения антибиотиков



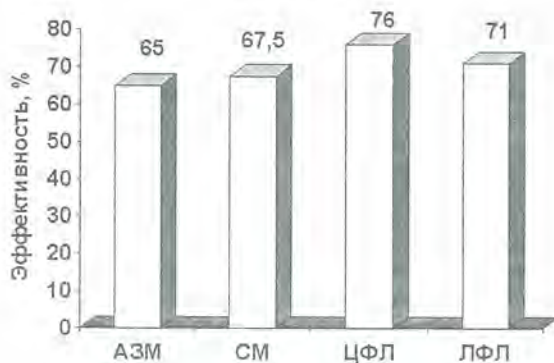
при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, обоснована в многочисленных исследованиях. Это позволяло контролировать патологический процесс, а в ряде случаев предупреждать развитие поражения суставов.

Необходимо подчеркнуть, что санация организма больного РеА от хламидийной инфекции представляет собой достаточно сложную задачу. При урогенных РеА практически у всех больных воспалительный процесс в урогенитальном тракте не ограничивается уретрой, а распространяется на вышележащие его отделы, что значительно затрудняет санацию этого очага [4]. Данное обстоятельство в определенной степени может служить объяснением тому, что 7-10-дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза, совершенно не эффективны при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. В то же время даже при адекватной длительной антимикробной химиотерапии частота бактериологических неудач при БР может достигать 40%, что, по всей видимости, связано с биологическими особенностями возбудителя.

Известно, что носители видовых признаков хламидий – элементарные тельца – метаболически не активны, существуют во внеклеточной среде и могут неопределенно долгое время находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов РеА, которые ранее уже лечились антибиотиками, возможно развитие персистирующей инфекции, когда изначально метаболически активные ретикулярные тельца, локализуясь внутри клетки, останавливаются на определенном этапе развития и не превращаются в элементарные тельца. Эти промежуточные формы по сравнению с обычными имеют меньшие размеры и не чувствительны к действию антибиотиков.

В Институте ревматологии РАМН накоплен достаточный опыт применения различных антибиотиков, в том числе ФХ в комплексном лечении РеА. В частности показано, что терапия ципрофлоксацином, который назначали в дозе 1500 мг в сутки в течение 28 дней, позволила добиться клинического излечения от хламидийной инфекции, подтвержденного микробиологическими исследованиями, в 76,1% случаев [2]. Параллельно у половины больных отмечено уменьшение выраженности суставного синдрома. Необходимо отметить эффективность ципрофлоксацина у 17 из 21 больных РеА, которые ранее безуспешно лечились по поводу урогенитального хламидиоза другими антибиотиками из групп макролидов (азитромицин, кларитромицин) и тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин). Частота эрадикации *Chl. trachomatis* у больных РеА при лечении другими антибактериальными препаратами колебалась от 65 до 71%, что является весьма действенным стимулом к постоянному поиску новых схем и методов лечения данной инфекции у этих пациентов (рис.2).

Рисунок 2  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ  
УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА ПРИ РЕА  
[2,3,10,34]



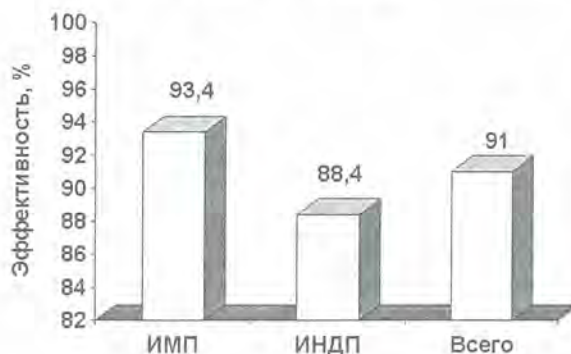
Примечания: АЗМ – азитромицин, СМ – спирамицин, ЦФЛ – ципрофлоксацин, ЛФЛ – ломефлоксацин

Несомненного внимания заслуживает работа финских авторов, проследивших 4-7-летний катамнез у 53 больных РеА, которые в дебюте заболевания в течение 3 месяцев получали ципрофлоксацин по 1000 мг в сутки или плацебо. Оказалось, что среди больных, получавших этот антибиотик, частота рецидивов артрита была в 5 раз меньше по сравнению с плацебо – группой (8 и 41%, соответственно) [37].

В целом, признавая необходимость длительного применения ципрофлоксацина (как и других антибиотиков) при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет. Удлинение сроков лечения (более 3 мес.), а также парентеральное введение антибиотиков вряд ли позволяют повысить эффективность терапии [35]. Для решения данного вопроса требуются дальнейшие клинические исследования (вероятно – многоцентровые) с вовлечением большого количества больных.

По нашим данным ципрофлоксацин также оказался высокоэффективен в терапии сопутствующих инфекций мочевыводящего тракта и нижних дыхательных путей у больных ревматологического профиля (рис. 3). Следует отметить, что ступенчатая (внутривенно – внутрь) терапия ципрофлоксацином, примененная у 21 больного с пневмонией, развившейся на фоне ревматоидного артрита (РА) с системными проявлениями при лечении цитотоксическими препаратами, позволила добиться явного положительного результата в 17 (80,1%) случаях. Эффективность ступенчатой терапии ципрофлоксацином также подтверждена в многочисленных клинических испытаниях при тяжелых и среднетяжелых инфекциях различной локализации [9].

Рисунок 3  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА  
В ТЕРАПИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ  
У БОЛЬНЫХ РЗ [2]



Примечания: ИМП – инфекции мочевыводящих путей, ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

У 29 больных РА с системными проявлениями излечение от интеркуррентной инфекции мочевыводящего тракта и нижних дыхательных путей (12 и 17 больных соответственно) дало возможность возобновить ранее успешно применявшуюся терапию цитотоксическими препаратами (азатиоприн, метотрексат, циклофосфан).

Известно, что оценка безопасности и переносимости больными лекарственного препарата или группы препаратов определенного класса осложняется тем, что экспериментальные токсикологические исследования в опытах на животных не всегда могут дать полное представление о возможных нежелательных реакциях у человека, не позволяют абсолютно точно определить противопоказания к его применению или прогнозировать все побочные эффекты. II – III фаза клинических испытаний также не всегда могут выявить редкие побочные реакции, связанные с индивидуальной непереносимостью или особенностями основной либо сопутствующей патологии данного больного. Только

широкое применение в медицинской практике (иногда - достаточно длительное время) в полной мере позволяет объективно оценить переносимость и безопасность группы лекарственных средств и отдельных препаратов. Опыт клинического применения ФХ хорошо иллюстрирует важное значение временного фактора, а также результатов широкого использования препаратов в изучении механизмов токсикологических эффектов для оценки безопасности, переносимости и выявления редких побочных реакций [5].

По сводным данным общая частота побочных эффектов при лечении ципрофлоксацином составляет 5,8 - 14,8% [18,29,33]. В нашем исследовании среди больных, получавших ципрофлоксацин, нежелательные реакции отмечены в 16,1% случаев. Как правило, они появляются на 4-7 день лечения. Частота и выраженность их большей частью связана с дозой препарата.

Наиболее часто (2 - 10% случаев) развиваются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, нарушения аппетита, диарея, рвота. Они составляют примерно половину от общего числа побочных реакций.

На втором месте по частоте встречаемости (0,4 - 1,8%) находятся расстройства со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, нарушения сна, снижение концентрации внимания; возможно развитие психомоторного возбуждения, судорожного синдрома. Упомянутые реакции объясняют способностью ципрофлоксацина (как и других ФХ) конкурентно связываться с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты. В литературе указывается на возможность потенцирования данного нежелательного явления при одновременном применении ФХ и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [20]. Однако в нашем исследовании подобная взаимосвязь не была выявлена.

Нежелательные эффекты на ципрофлоксацин и другие ФХ со стороны кожи могут иметь двойной характер. Аллергические реакции, проявляющиеся сыпью и/или кожным зудом, встречаются в 0,1 - 4% случаев. Особого внимания заслуживает способность ФХ вызывать фототоксические реакции вплоть до развития выраженного буллезного фотодерматоза. Это связано с фотодеградацией молекулы препарата под действием ультрафиолетовых лучей с последующим образованием токсичных свободных кислородных радикалов, повреждающих кожные структуры [30]. Среди ФХ достаточно высокий уровень фототоксичности (2-10%) отмечен у ломефлоксацина, спарфлоксацина и флероксацина, т.е. препаратов, содержащих второй атом фтора в положении 8 хинолонового цикла. Меньшая фототоксичность (0,04-2%) свойственна большинству монофторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин) [13, 27].

Особого внимания заслуживают экспериментальные данные по отрицательному влиянию ФХ на рост и развитие хрящевой ткани у неполовозрелых животных. Повреждения развивались, главным образом, в опорных суставах и заключались в формировании кист и эрозий хрящевой ткани. Полагают, что генез альтеративного воздействия ФХ на хрящ заключается в ингибции этими препаратами биосинтеза митохондриальной ДНК хондроцитов за счет образования хелатных комплексов с ионами цинка и магния. В то же время у половозрелых животных (крысы, собаки, обезьяны) негативных изменений в хрящевой ткани под влиянием ФХ не выявлено [36].

Указанные изменения послужили основанием для ограничения применения ФХ у детей и подростков до 18 лет, т.е. в период формирования костно-суставной системы.

В дальнейшем переносимость ФХ изучали у детей и подростков, страдавших муковисцидозом и получавших ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин по жизненным показаниям для лечения инфекций нижних дыхательных путей. В результате исследований, проведенных с использованием ЯМР-томографии, гистологических исследований и анализа синовиальной жидкости, установлено, что

изменения в суставах сводятся к развитию преходящего синовита, не сопровождающегося повреждением хрящевой ткани [8]. При этом частота развития артропатий у детей при терапии ФХ не превышает таковую у взрослых больных (~1%) [36].

Однако в настоящее время назначение ципрофлоксацина (как и других ФХ) детям оправдано лишь в случаях невозможности или неэффективности альтернативной терапии, при инфекциях, вызванных полирезистентной микрофлорой, муковисцидозе, иммуносупрессии при гемобластозах. Вопрос о возможности применения ципрофлоксацина или других ФХ у определенного педиатрического контингента больных требует согласования с этическим комитетом данного детского лечебного учреждения. Средняя суточная доза ципрофлоксацина не должна превышать 20 мг/кг. Крайне важно наблюдение за отдаленными результатами лечения, позволяющее объективно оценить эффективность и безопасность препарата в педиатрии [1, 7].

С точки зрения ревматолога несомненный интерес представляют данные о развитии тендинитов и тендовагинитов на фоне лечения ФХ. Эти побочные явления обнаружены в ходе более широкого применения ФХ (0,01% случаев), чаще - пефлоксацина и офлоксацина, реже - ципрофлоксацина и норфлоксацина. Они обусловлены дегенеративными изменениями тендоцитов и нарушением синтеза пептидогликана внеклеточного матрикса. Тендовагиниты чаще встречаются у мужчин старше 50 лет, но могут наблюдаться и у более молодых пациентов. Преимущественная локализация процесса - ахилловы сухожилия, реже - сухожилия в области плечевых и лучезапястных суставов.

Примечательно наличие взаимосвязи развития "фторхинолоновых" тендопатий и одновременного или последовательного применения глюкокортикоидов (ГК) (независимо от пути введения последних). По данным эпидемиологических исследований, у лиц, принимающих ФХ, назначение ГК увеличивает риск развития тендопатий (чаще - ахилло-тендинита) в 14 раз. Симптоматика тендинита/тендовагинита развивается, в среднем, на 13 день от начала лечения и может персистировать в течение 1-2 мес. после отмены препарата. У ряда больных наблюдаются разрывы сухожилий, требующие оперативного вмешательства [21, 27]. Необходимо заметить, что в нашем исследовании "фторхинолоновые" тендопатии не отмечены ни в одном случае, в том числе среди пациентов, получавших ГК.

Нежелательные реакции со стороны печени, развивающиеся на фоне терапии ФХ, встречаются у 2-3% больных и заключаются преимущественно в повышении уровня сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы [20, 23]. При лечении ципрофлоксацином, пефлоксацином и ломефлоксацином указанные явления наблюдались в 2,5, 1,8 и 0,2-0,7% случаев, соответственно [20, 27]. Имеются отдельные сообщения о развитии холестатической желтухи, токсического гепатита с некрозом гепатоцитов и печеночной недостаточностью при лечении ципрофлоксацином [16, 25, 32].

Нефротоксические побочные реакции, связанные с применением ФХ, наблюдаются редко. Так, при лечении ципрофлоксацином и пефлоксацином повышение уровня сывороточного креатинина встречалось в 0,2-0,8% случаев, а частота азотемии составляла 0,2-1,3% [20]. Указывается на развитие острой почечной недостаточности и интерстициального нефрита, имеющих непосредственную связь с приемом ципрофлоксацина [32]. Подчеркивают, что абсолютное большинство случаев острой почечной недостаточности, связанной с ципрофлоксацином, развивалось у пациентов старше 50 лет на 3-7-й день от начала терапии. После отмены препарата функция почек восстанавливалась в течение нескольких недель без каких-либо отдаленных осложнений [12, 23, 26, 28]. В качестве крайне редкой нежелательной реакции указывается на транзиторную кристаллургию, которую наблюдали при лечении ципрофлоксацином больных с ожоговой инфекцией [6].



При назначении ФХ в 1,5-5,2% случаев возможны слабо выраженные изменения со стороны крови в виде анемии, эозинофилии, тромбоцитопении, лейкоцитоза или лейкопении. Имеется описание 2 случаев агранулоцитоза, ассоциированного с пероральным приемом ципрофлоксацина, в том числе 1 – с летальным исходом [17].

При изучении кардиотоксических эффектов ФХ на животных было установлено, что практически все препараты этой группы в той или иной степени могут вызывать удлинение интервала QT. Дозозависимый эффект и степень его выраженности связаны со структурой ФХ. Клиническая значимость данного феномена заключается в том, что у таких больных существенно нарастает риск развития "пируэт-ной" желудочковой тахикардии (torsade de points) и возможной последующей асистолии. В наименьшей степени это характерно для первых введенных в практику ФХ и проявляется в эксперименте при использовании очень высоких доз. При назначении ципрофлоксацина и ломефлоксацина животным нарушения сердечного ритма отмечали только на дозе 300 мг/кг [13].

В контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев удлинение интервала QT после приема 1500 мг ципрофлоксацина составило 2,27 мсек, после плацебо – 1,25 мсек [31]. В то же время по данным анализа сообщений о побочных эффектах, поступающих в Комиссию по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration – FDA) США, желудочковые аритмии или остановка сердца наблюдались в 9 случаях на 10 млн. назначений ципрофлоксацина [26]. В качестве факторов риска развития torsade de points указывают женский пол, наличие фонового сердечной патологии, сопровождающейся нарушениями проводимости, а также прием средств, удлиняющих интервал QT (антиаритмические препараты, макролиды и т.д.) [13].

Как правило, подавляющее большинство нежелательных явлений были слабыми или умеренно выраженными. Частота серьезных побочных реакций, повлекших отмену ципрофлоксацина, не превышала 3,1%.

Касаясь вопросов лекарственного взаимодействия, необходимо также иметь в виду следующее.

Ципрофлоксацин вступает во взаимодействие с антацидами и препаратами, содержащими соли цинка, магния, алюминия, железа, висмута. В этих случаях происходит снижение антимикробного действия препарата в связи с образованием хелатных комплексов и блокированием одной из основных функциональных групп. Поэтому ципрофлоксацин, как и другие ФХ, необходимо назначать с интервалом не менее двух часов по отношению к применению антацидов и препаратов, содержащих ионы указанных металлов [7, 11].

Ципрофлоксацин, как и некоторые другие ФХ, подавляет метаболизм препаратов группы метилксантинов (кофеин, теofilлин) на уровне системы ферментов цитохрома P<sub>450</sub> в микросомах печени. Следовательно, при одновременном применении ципрофлоксацина и теofilлина возможно повышение концентрации последнего в крови до токсического уровня. В подобных ситуациях характер по-

бочных реакций будет тем же, что и при передозировке теofilлина.

Необходимо заметить, что широкомасштабное и бесконтрольное применение ципрофлоксацина и других ФХ совершенно недопустимо, особенно в практике врача-ревматолога. В частности, присущая этим препаратам потенциальная возможность развития реакций фоточувствительности и стимуляции ЦНС накладывает ограничения на их применение при лечении инфекционной патологии у больных системной красной волчанкой. Низкая чувствительность большинства штаммов стрептококков к ФХ делает нецелесообразным их назначение для профилактики острой ревматической лихорадки. Вышеизложенные данные ограничивают применение препарата в детской ревматологии, а также у беременных и кормящих грудью женщин.

Понятно, что ципрофлоксацин, как и другие антимикробные средства, имеющиеся в распоряжении врачей на сегодняшний день, не в состоянии решить всех сложных проблем терапии бактериальных инфекций как в ревматологии, так и в других областях клинической медицины. В то же время он, как и другие ФХ, может рассматриваться в качестве важной альтернативы наиболее эффективным антибиотикам широкого спектра действия при лечении большого круга инфекций [7], в том числе у больных РЗ. Однако несомненно, что при внедрении в клиническую практику новых препаратов этой группы следует уделять специальное внимание их переносимости и тщательно регистрировать все возможные побочные эффекты.

Для ревматологов интерес к антибактериальным препаратам отнюдь не ограничивается их непосредственным противомикробным действием. Не меньшего внимания заслуживают противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, которыми, как выяснилось в ходе многочисленных исследований, обладает ряд противомикробных и противопаразитарных средств. К их числу относится и ципрофлоксацин.

В настоящее время имеются экспериментальные данные, свидетельствующие об определенных перспективах применения ципрофлоксацина в ревматологии. В частности, способность препарата стимулировать синтез интерлейкина - 1 и гранулоцитарно - макрофагального колониестимулирующего фактора обусловила его достаточно высокую профилактическую эффективность в экспериментальных моделях антифосфолипидного синдрома [14]. С другой стороны, ципрофлоксацин обладает ингибирующим эффектом на синтез фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина - 1. Данный факт позволяет вести речь о потенциальном применении ципрофлоксацина в качестве противовоспалительного средства, что и было подтверждено на экспериментальной модели индуцированного коллагеном II типа артрита у крыс [15].

Таким образом, ципрофлоксацин по-прежнему остается одним из наиболее интересных и перспективных антибиотиков. Дальнейшее применение этого препарата, по всей вероятности, позволит расширить диапазон показаний для его назначения как в ревматологии, так и в других областях клинической медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Дискуссия о ципрофлоксацине и новых фторхинолонах в педиатрии. М., Универсум Паблишинг, 1996.
2. Белов Б.С. Новые подходы к применению антимикробных препаратов в ревматологии Автореф. дисс. д.м.н. М., 2003.
3. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Солдатова С.И. Применение рогамицина (Спирамицина) в комплексной терапии урогенного реактивного артрита. Клинич. ревматол., 1997, 1, 33 – 35.
4. Ковалев Ю.Н., Ильин Н.И. Болезнь Рейтера. Челябинск, 1993.
5. Падейская Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов: токсичность, безопасность, побочные реакции, противопоказания. РМЖ, 1999, 10, 470 – 476.
6. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие нежелательные явления. Инфекции и антимикроб. терапия, 2001, 3 (9), 4 – 13.
7. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препа-

- раты группы фторхинолонов в клинической практике. М., Логата, 1998.
8. Плотников С.С., Семькин С.Ю., Капранов Н.И. Оценка эффективности и переносимости пefлоксацина при лечении и профилактике тяжелых инфекций у детей с муковисцидозом. Антибиот. и химиотер., 2000, 45 (8), 25-30.
9. Сидоренко С.В., Кривицкая Н.С. Применение ципрофлоксацина в ступенчатой антибиотикотерапии. Антибиот. и химиотер., 2002, 7, 25 - 29.
10. Урумова М.М. Влияние азитромицина и ломефлоксацина на хламидийную инфекцию при урогенном реактивном артрите и периферическом варианте анкилозирующего спондилоартрита. Автореф. дисс. к.м.н. М., 2000.
11. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М., Информэлектро, 2000.
12. Allon M., Lopez E. J., Min K.W. Acute renal failure due to ciprofloxacin. Arch. Intern. Med., 1990, 150, 2187 - 2189.
13. Ball P., Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics: past, present and future. Drug Safety, 1995, (13), 343-358.
14. Blank M., George J., Fishman P. et al. Ciprofloxacin immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome associated with elevation of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression. Arthr. Rheum. 1998, 41(2), 224-232.
15. Brerban M., Fournier C., Gongerot- Pocidallo M.A. et al. Protective effects of ciprofloxacin against type III collagen induced arthritis in rats. J. Rheumatol., 1992, 19, 216-222.
16. Contreras M. A., Luna R., Mulero J., Andreu J.L. Severe ciprofloxacin-induced acute hepatitis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2001, 20 (6), 434 - 435.
17. Dutta T.K., Badhe B.A. Ciprofloxacin-induced bone marrow depression. Postgrad. Med. J., 1999, 75(887), 571 - 573.
18. Fish D. N. Fluoroquinolone adverse effects and drug interaction. Pharmacotherapy, 2001, 21(1), Pt II: 253 - 272.
19. Forthingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. Pharmacother., 2001, 21, 1468 - 1472.
20. Halkin H. Adverse effects of the fluoroquinolones. Rev. Infect. Dis., 1988, 10, suppl. 1, 258 - 261.
21. Harrell R.M. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? South. Med. J., 1999, 92 (6), 622 - 625.
22. Hayem G., Carbon C. A reappraisal of quinolone tolerability: the experience of their musculoskeletal adverse effects. Drug Safety, 1995, 13, 338-342.
23. Hooper D.C., Wolfson J.S. Adverse effects of the quinolones. Quinolone antimicrobial agents. 2nd ed. Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S. Washington, 1998, 369 - 415.
24. Hooper D.C. Quinolone mode of action. Drugs, 1995, 49, suppl.2, 10-15.
25. Labowitz J.K., Silverman W.B. Cholestatic jaundice induced by ciprofloxacin. Dig. Dis. Sci., 1997, 42 (1), 192 - 194.
26. Lietman P.S. Fluoroquinolone toxicities: an update. Drugs, 1995, 49, suppl. 2, 159 - 163.
27. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin. Infect. Dis., 1999, 28 (2), 352-364.
28. Lue H.C., Wu M.H., Wang J.K., et al. Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. J. Pediatr., 1994, 125, 812 - 816.
29. Mandel L. A., Ball P., Tilotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. Clin. Infect. Dis., 2001, 32, suppl. 1, 72 - 79.
30. Moore D. Drug-induced cutaneous photosensitivity. Drug Safety, 2002, 25, (5), 345 - 372.
31. Noel G.J., Aleis R., Minton N. et al. Effect of three fluoroquinolones on QTc in healthy volunteers. 41st ICAAC, Chicago, 2001, 19.
32. Norrby S.R., Liedman P.S. Safety and tolerability of fluoroquinolones. Drugs, 1993, 45, suppl. 3, 59 - 64.
33. Sanders W.E. Efficacy, safety and potential economic benefits of oral ciprofloxacin in the treatment of infections. Rev. Infect. Dis., 1988, 10, 528-543.
34. Shubin S. V., Urumova M. M., Soldatova S. I., Agababova E. R. Azithromycin in the treatment of reactive arthritis associated with Chlamydia trachomatis. Med. Microbiol. Lett., 1996, 5, suppl. 1, 39.
35. Sieper J., Braun J. Treatment of reactive arthritis with antibiotics. Br. J. Rheumatol., 1998, 37(7), 717 - 720.
36. Stahlman R., Lode H. Safety overview; toxicity, adverse effects and drug interactions. The Quinolones. Ed. Andriole V.T. Acad. Press. London-New York, 1988, 201-233.
37. Yli-Kerttula T., Luukkainen R., Yli-Kerttula U., et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62(9), 880-884.

Поступила 15.01.04