

35. Dubois J., St-Piere C. Antibacterial activity of lomefloxacin against urinary tract, gastrointestinal tract, and respiratory tract pathogens // *Curr. Ther. Res.*— 1989.— Vol. 45.— P. 1000—1005.
36. Segreti J., Nelson J.A., Goodman L.J. et al. In vitro activities of lomefloxacin and temafloxacin against pathogens causing diarrhea // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol. 33.— P. 1385—1387.
37. Doutsu Y., Inoue Y., Masaki M. et al. Laboratory and clinical studies on NY-198 // *Chemotherapy (Tokyo)*.— 1988.— Vol. 36, Suppl.2.— P. 745—762.
38. Leroy A., Lambert G., Fillastre J.-P., Grise P. Penetration of lomefloxacin into human prostatic tissue // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol. 92, Suppl.4a.— P. 12S—14S.
39. Klimberg I.W., Childs S.J., Madore R.J., Klimberg S.R. A multicenter comparison of oral lomefloxacin versus parenteral cefotaxime as prophylactic agents in transurethral surgery // *Ibid.*— P. 121S—125S.
40. Kovarik J.M., de Hond J.A.P.M., Hoepelman I.M. et al. Intraprostatic distribution of lomefloxacin following multiple-dose administration // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol. 34.— P. 2398—2401.
41. On A., Nightingale C.H., Quintiliani R. et al. Lomefloxacin concentrations in bone after a single oral dose // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol. 92, Suppl.4A.— P. 15S—17S.
42. Woodworth J., Fitzsimmons S. Lomefloxacin pharmacokinetics in young and elderly subjects // *Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P. 316.— Abstract 1268.
43. Crome P., Morrison P.J. Pharmacokinetics of a single oral dose of lomefloxacin in healthy elderly volunteers // *Drug Invest.*— 1991.— Vol. 3.— P. 183—187.
44. Schentag J.J., Goss T.F. Quinolone pharmacokinetics in the elderly // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol. 92, Suppl.4A.— P. 33S—37S.
45. Crom P., Bruce-Jones P. Infection in the elderly: studies with lomefloxacin // *Ibid.*— P. 126S—129S.

Поступила 14.07.93.

## ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПО БЕЗОПАСНОСТИ МАКСАКВИНА

Максаквин (лемефлоксацин) — это дифторхинолон с широким спектром антимикробной активности и благоприятными фармакокинетическими свойствами [1, 2]. Собранные к сегодняшнему дню клинические данные дают возможность предположить, что препарат имеет широкий диапазон возможностей терапевтического применения [3—5]. В этом сообщении дается обзор данных, связанных с безопасностью и переносимостью препарата, которые были собраны во время доклинических и клинических испытаний; Максаквин рассматривается в сравнении с другими соединениями данного терапевтического класса.

### КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

Безвредность Максаквина оценивалась у всех пациентов, получавших лечение во время клинических испытаний, независимо от возможности оценки терапевтической эффективности препарата, а также у пациентов, которым давали Максаквин во время фармакокинетических испытаний. При клинических испытаниях оценка безопасности включала прямой и косвенный опрос пациентов, а также дневники, в которые пациенты записывали свои собственные наблюдения. Объективное обследование и лабораторные исследования, включая клинические биохимические исследования, анализы крови и микробиологический анализ мочи, также были составной частью оценки пациента. В первой фазе были проведены специальные исследования для определения потенциального токсического действия препарата на органы зрения, сделаны ЭЭГ и ЭКГ. В дополнение к этому продолжалось наблюдение за пациентами, лечившимися Максаквином в тех странах, где этот препарат поступил в продажу. Представленные данные охватывают всех пациентов, принимавших участие в клинических испытаниях во всем мире; эти испытания завершились к настоящему моменту, за исключением испытаний, про-

водившихся в Японии. В обзор включены несколько испытаний, по результатам которых еще не подсчитана степень эффективности препарата.

### ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Максаквин в основном хорошо переносился более чем 5000 пациентами и добровольцами, получавшими препарат. Сюда входило введение в качестве однократной дозы до 800 мг и в суточной дозе до 1200 мг здоровым испытуемым. Обычная клиническая доза Максаквина, применяемая во всех испытаниях, была 400 мг 1 раз в день. Сравнительное исследование однократного применения препарата включало 49 пациентов, получавших 400 мг два раза в день.

**Побочные реакции.** В клинических испытаниях, завершившихся к настоящему моменту во всех участвовавших странах, кроме Японии, безопасность применения Максаквина оценивалась у 3238 пациентов. У 326 (10,1%) наблюдалась одна или более отрицательных реакций, которые рассматривались исследователями как реакции, связанные с лечением Максаквином [6]. У 31 (9,5%) пациента из 326, т.е. у 1% из всех оцениваемых пациентов, обнаружилось серьезные отрицательные реакции. У 326 пациентов с побочными явлениями было отмечено 424 отрицательные реакции. По своему характеру почти 90% из 412 реакций с установленной степенью тяжести были слабыми или умеренными.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдались в 3,9% случаев и были наиболее часто отмечавшимися отрицательными реакциями при применении Максаквина (табл. 1). Следующими по частоте были кожные проявления (3,5%), затем шли реакции, затрагивающие центральную или периферическую нервную систему (2,3%). Со стороны никаких других органов или систем не было отмечено отрицательных реакций более чем в 1% случаев.

Таблица 1

Неблагоприятные реакции, вероятно, присущие лечению Максаквином [6]

Виды реакций	Пациенты с нежелательными реакциями				
	Степень тяжести			n	%
	сла- бые	уме- рен- ные	тяже- лые		
ЖКТ	74	45	7	126	3,9
тошнота	43	21	5	69	2,1
диарея	14	14	0	28	0,9
диспепсия	9	7	0	16	0,5
боль в животе	9	4	3	16	0,5
рвота	1	6	0	7	0,2
Кожа и придатки кожи	44	58	10	112	3,5
фотосенсибилизация	29	33	5	68	2,1
зуд	7	10	1	18	0,6
эритематозные высыпания	5	5	0	10	0,3
сыпь	4	4	0	8	0,2
прурит половых органов	1	4	0	5	0,2
Центральная и периферическая нервная система	34	26	13	73	2,3
головокружение	10	17	4	31	1,0
головная боль	15	8	5	28	0,9
явления дезориентации	3	3	1	7	0,2
парестезия	3	2	0	5	0,2
тремор	2	2	1	5	0,2
Организм в целом	11	9	4	26	0,8
усталость	7	4	2	13	0,4
недомогание	2	2	1	5	0,2
Психические нарушения	8	9	5	22	0,7
нервозность	5	5	0	10	0,3
бессонница	2	3	1	6	0,2
Механизмы сопротивляемости	7	9	0	17	0,5
Кандидоз половых органов	7	7	0	15	0,5
Печень и желчевыводящие пути	1	2	0	9	0,3
повышение АЛТ	1	1	0	8	0,2
Вегетативная нервная система	5	1	1	7	0,2
сухость во рту	5	1	0	6	0,2
Метаболизм и питание	3	1	0	7	0,2
Специальные виды чувствительности	4	1	0	5	0,2
Извращение вкуса	4	1	0	5	0,2

Среди отрицательных реакций, вероятно, связанных с приемом Максаквина, чаще всего встречались жалобы на тошноту; на это жаловались 2,1% всех пациентов. Другими нарушениями со стороны ЖКТ были диарея (0,9%), боль в животе и диспепсия (и та, и другая по 0,5%). Все 126 жалоб со стороны ЖКТ, кроме семи, были слабыми или умеренными.

Фотосенсибилизация — основная отмечавшаяся кожная реакция — встречалась у 2,1% пациентов. Только у 5 пациентов фотосенсибилизация развивалась в сильной степени. В 0,6% случаев отмечался зуд. Наиболее обычной жалобой со стороны центральной нервной системы (ЦНС) была головная боль, на которую жаловались 0,9% пациентов. При этом большинство случаев по степени проявления были от слабых до умеренных.

Таблица 2

Частота нежелательных реакций у пациентов с бактериальным обострением хронического бронхита, которых лечили Максаквином в комбинации с теофиллином [6]

Лечение	Оцениваемые пациенты	Пациенты с нежелательными реакциями	
		n	%
Только Максаквин	150	11	7,3
Максаквин и теофиллин	103	7	6,8

Таблица 3

Отрицательные реакции, встречающиеся у пациентов с бактериальным обострением хронического бронхита при совместном применении Максаквина и теофиллина [6]

Система органов, проявления	Нежелательные реакции (%) у пациентов, получавших			
	только Максаквин n = 150		Максаквин и теофиллин n = 103	
Центральная и периферическая нервная система				
головная боль	1	(0,7)	0	(0)
головокружение	1	(0,7)	0	(0)
Желудочно-кишечный тракт				
тошнота	6	(4,0)	5	(4,9)
диарея	3	(2,0)	1	(0,1)
боль в животе	1	(0,7)	1	(1,0)

Общая частота отрицательных реакций, связанных с приемом Максаквина, почти не отличалась от тех значений, которые наблюдались при применении норфлоксацина и ципрофлоксацина — фторхинолонов, использовавшихся в данных клинических испытаниях в качестве препаратов сравнения.

Отклонения от нормы по результатам лабораторных исследований. Наиболее часто встречающимся отклонением было повышение содержания в сыворотке аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) [6]. Эти изменения встречались редко и отмечались с той же частотой, что и при применении сравниваемых препаратов. Ни одно из отклонений, наблюдаемых в связи с применением Максаквина и других сравниваемых препаратов, не было настолько серьезным, чтобы потребовалось прервать лечение.

Максаквин не вызывал ни у одного пациента возникновения кристаллурии. Это не явилось неожиданностью, так как растворимость его в моче в 4—6 раз превышает пиковую концентрацию в моче после приема 400 мг дозы. В 1-й фазе оценки не отмечалось отклонения в результатах ЭЭГ и ЭКГ, а также токсического действия на зрение.

Суперинфекция. Были зарегистрированы 62 (3,0%) случая возникновения суперинфекций среди 2060 пациентов, прошедших бактериологическую оценку во время лечения Максаквином [6]. В срав-

Таблица 4

Влияние возраста на частоту нежелательных реакций у пациентов, леченных Максаквином [6]

Применение препарата	Частота (%) нежелательных реакций у пациентов, чей возраст был			
	моложе 65 лет		65 лет и старше	
Неосложненная инфекция мочевых путей (n=370)	38	(12)	3	(6)
Осложненная инфекция мочевых путей (n=241)	12	(11)	5	(4)
Бактериальное обострение хронического бронхита (n=360)	6	(2)	4	(6)
Профилактика при хирургических вмешательствах (n=252)	1	(1)	0	(0)

нительных исследованиях отмечался тот же уровень возникновения суперинфекции (3,2%), что и в подгруппах пациентов, лечившихся Максаквином. Для сравниваемых препаратов общий уровень составлял 5,7%.

**Сопутствующее введение метилксантинов.** Фармакокинетические данные показали, что уровни содержания теофиллина и кофеина не изменяются при одновременном применении Максаквина [2]. Следовательно, можно ожидать, что пациенты, принимающие и Максаквин, и теофиллин, не будут испытывать больше побочных действий, чем те пациенты, которые принимают только Максаквин. В двух контролируемых наблюдениях, где испытуемыми были пациенты с обострениями хронического бронхита бактериальной этиологии, сравнивались больные, принимавшие теофиллин и не принимавшие его [6]. Не отмечено различия между двумя этими группами по общей частоте возникновения отрицательных реакций в результате приема Максаквина (табл. 2). При сравнении частоты возникновения обычных побочных реакций не обнаружилось никаких различий между пациентами, принимавшими теофиллин и не принимавшими этот препарат (табл. 3).

**Влияние возрастного фактора.** Не было обнаружено статистически достоверных различий между частотой возникновения побочных реакций у пациентов 65 лет и старше и пациентов моложе 65 лет (табл. 4). При сравнении частоты возникновения индивидуальных побочных реакций по всем критериям также не обнаруживалось значимых различий (табл. 5).

**Влияние на центральную нервную систему.** Нарушения со стороны ЦНС имели место у 2,3% пациентов, принимавших Максаквин, при этом во время испытаний, завершившихся к данному моменту, не наблюдалось возникновения судорог. Клиническая оценка препарата не содержала доказательств взаимодействия Максаквина с нестероид-

Таблица 5

Нежелательные реакции у пациентов, леченных Максаквином, в зависимости от возраста пациента [6]

Нежелательные реакции	Нежелательные реакции* (%) у пациентов и испытуемых, чей возраст был			
	моложе 65 лет (n = 2555)		65 лет и старше (n = 786)	
ЖКТ				
тошнота	98	(3,8)	20	(2,5)
диарея	34	(1,3)	11	(1,4)
боль в животе	28	(1,1)	6	(0,8)
Центральная и периферическая нервная система				
головная боль	131	(5,1)	16	(2,0)
головокружение	78	(3,1)	13	(1,7)
Кожа и придатки кожи				
фотосенсибилизация	79	(3,1)	3	(0,4)
зуд	25	(1,0)	2	(0,3)
сыпь	14	(0,5)	3	(0,4)

\* — независимо от лечения

ными противовоспалительными препаратами (НПВП). Не получено каких-либо доказательств влияния Максаквина на электрическую активность головного мозга, не отмечалось влияния на церебральный кровоток или метаболизм глюкозы (по данным эмиссионной позитронной томографии), когда добровольцам вводили Максаквин в дозе, вдвое превышающей обычную клиническую дозу (400 мг в день) [7].

**Влияние на фекальную флору.** При применении других антимикробных препаратов широкого спектра действия отмечались случаи диареи или псевдомембранозного колита, вызванного избирательным бактерицидным действием препаратов на фекальную флору. До настоящего момента среди более 3000 пациентов, лечившихся Максаквином, не зарегистрировано ни одного случая псевдомембранозного колита. Исследования действия Максаквина на фекальную флору показали уменьшение содержания жизнеспособных бактерий Enterobacteriaceae, Veillonella и эубактерий, но не отмечалось уменьшения общего количества бактерий [8—10]. Возврат к исходному составу микрофлоры осуществлялся в течение одной или двух недель после окончания приема препарата, при этом не было побочных реакций со стороны ЖКТ, связанных с изменениями в кишечной микрофлоре.

#### ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Доклиническая оценка на ряде видов животных не обнаружила никаких данных, показывающих, что это соединение отличается от других фторхинолонов более нового поколения в отношении безопасности [6]. Было выявлено, что, как и в случае применения других хинолонов, применение Максаквина вызывает артропатию у молодых крыс и собак [6,11]. Однако препарат не влиял на форми-

Отрицательные реакции при приеме пяти фторхинолонов в предыдущих клинических испытаниях [ 29 ]

Орган/система	Отрицательные реакции во время клинических испытаний (%)				
	Норфлоксацин (n=1540)	Ципрофлоксацин (n=1690)	Офлоксацин (n=4785)	Эноксацин (n=2530)	Пефлоксацин (n=731)
ЖКТ	1,8	5,0	3,2	3,8	4,2
Центральная нервная система	1,4	1,6	0,9	1,2	1,1
Кожа	0,6	1,4	0,7	0,7	2,4

рование костей у зародышей обезьян, крыс и кроликов, а также не оказывал влияния на суставы взрослых обезьян. Максаквин не влиял на спаривание или фертильность у крыс и не оказывал тератогенного действия в опытах на крысах, кроликах и обезьянах [6,12—19]. Тем не менее, при используемых дозах у беременных самок кроликов и обезьян наблюдалось токсическое действие препарата. Исследования на грызунах показали, что совместное введение Максаквина и фенбуфена (НПВП) в обычных терапевтических дозах не приводило к заметному токсическому влиянию на ЦНС [16]. Однако это сочетание, в 10 раз превышающее нормальную терапевтическую дозу для человека, определенную из расчета миллиграмм на килограмм веса, все-таки вызвало несколько приступов судорог.

#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЗОПАСНОСТИ ФТОРХИНОЛОНОВ

За исключением темафлоксацина, появление которого в продаже вызвало на короткое время некоторые сомнения, так и не понятые до конца до сегодняшнего дня, в его безопасности [17], все фторхинолоны более нового поколения обычно безопасны и хорошо переносятся [18—24]. Из-за артропатии, наблюдавшейся в доклинических исследованиях у молодых крыс и собак [23,25—30], эти препараты не рекомендуются для лечения детей с незакончившимся формированием скелета. Эти препараты также не рекомендуются использовать при лечении беременных женщин и кормящих матерей.

Хотя существуют некоторые различия в индивидуальных отрицательных реакциях, в общем эти соединения показывают одинаковые типы и частоту возникновения побочных действий (табл. 6) [29]. Сюда входят симптомы со стороны ЖКТ (тошнота и рвота), нарушения со стороны ЦНС (головная боль и головокружение), кожные реакции (сыпь и фотосенсибилизация).

Как класс в целом фторхинолоны редко упоминаются в связи с серьезными побочными действиями. Приблизительно 2% пациентов прекращают лечение по причине побочных реакций, но серьезные осложнения бывают только у 0,1% пациентов.

Побочные реакции со стороны ЦНС обычно связываются с хинолонами, в частности с налидиксовой

кислотой [20,30,31]. Хотя при применении фторхинолонов отмечались отрицательные реакции со стороны ЦНС, включая судороги [19,32—34], частота их встречаемости значительно ниже, чем при применении налидиксовой кислоты и других хинолонов более ранних поколений [18—20,29,30]. Предполагают, что существует взаимосвязь между наблюдаемыми отрицательными реакциями со стороны ЦНС и совместным введением хинолонов и НПВП, особенно фенбуфеном [30]. Существует мнение, что хинолоны могут конкурентно тормозить связывание аминокислоты (ГАМК) с рецепторами головного мозга [30,35,36]. Это наводит на мысль, что существует возможность синергической ингибиции связывания ГАМК с рецепторами головного мозга, которое приводит к церебральному возбуждению [37]. Хотя это подтверждается ограниченным количеством клинических данных, представляется разумным избегать сочетания хинолона и НПВП при лечении пациентов, имеющих судорожные припадки в анамнезе.

Некоторые нежелательные реакции со стороны ЦНС, наблюдаемые при приеме фторхинолонов, могут быть связаны с совместным применением фторхинолонов и теофиллина. Некоторые из этих соединений, например, ципрофлоксацин и эноксацин, как было показано, препятствуют метаболизму теофиллина, таким образом потенциально увеличивая его концентрацию в сыворотке до токсического уровня.

Минеральные антациды, как известно, уменьшают всасывание всех фторхинолонов при пероральном применении. Тем не менее, на одни препараты оказывается меньшее действие, чем на другие, и надлежащее распределение доз может свести к минимуму взаимодействия препаратов, как это имеет место в случае с Максаквином [2].

При применении некоторых хинолонов [23,38] отмечалась кристаллурия, хотя этого побочного действия не было при использовании Максаквина. Хотя и редко, но при применении фторхинолонов могут иметь место серьезные реакции гиперсенсибилизации. Так как все эти соединения выделяются при участии канальцевого аппарата почек, их почечный клиренс значительно уменьшается пробенецидом. Ни один из препаратов этого класса не обнаружил

тенденции вызывать какис-либо серьезные отклонения по результатам лабораторных исследований.

### З а к л ю ч е н и е

На основании изложенного можно сделать вывод, что Максаквин в дозе 400 мг 1 раз в день пер os является безопасным и хорошо переносимым антимикробным средством. По степени проявления нежелательные реакции бывают слабыми или умеренными, и только малая часть из них может повлечь за собой отмену терапии. Максаквин не вызывает значительных отклонений от нормы в клинико-лабораторных показателях, он также не вызывает кристаллурии. Его можно принимать совместно с теофиллином или другими метилксантинами без увеличения риска возникновения токсичности, связанной с приемом метилксантинов. Побочные реакции у пожилых пациентов не бывают более частыми или тяжелыми, чем у больных в возрасте до 60—65 лет.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Структура и антибактериальная активность Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1. —
2. Фармакокинетические свойства Максаквина // Там же. —
3. Применение Максаквина при лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей // Там же.
4. Максаквин при лечении обострений хронического бронхита // Там же.
5. Клиническая эффективность Максаквина // Там же.
6. Rizk E. A worldwide clinical overview of lomefloxacin, a once-daily fluoroquinolone // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol. 2.— P. 67—78.
7. Bednarczyk E.M., Green J.A., Nelson A.D. et al. Comparative assessment of the effect of lomefloxacin, ciprofloxacin, and placebo on cerebral blood flow, and glucose and oxygen metabolism in healthy subjects by positron emission tomography // Pharmacotherapy.— 1992.— Vol. 12.— P. 369—375.
8. Edlund C., Brismar B., Nord C.E. Effect of lomefloxacin on the normal oral and intestinal microflora // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 1990.— Vol. 9.— P. 35—39.
9. Inagaki Y., Chida T., Nakaya R. et al. Effect of NY-198, a new quinolone derivative, on human intestinal microflora // Chemotherapy (Tokyo). — 1988.— Vol. 36, Suppl.2.— P. 120—131.
10. Leigh D.A., Harris C., Tait S. et al. Pharmacokinetic study of lomefloxacin and its effect on the faecal flora of volunteers // J. Antimicrob. Chemother.— 1991.— Vol. 27. P. 655—662.
11. Shimo T., Matsuda K., Saito A., Yamazaki M. Arthrotoxicity study of NY-198 in rats // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol. 36, Suppl.2.— P. 439—448.
12. Tesh J.M., McAnulty P.A., Willoughby C.R. et al. Reproductive studies of NY-198 in rats. I. Fertility study // Jpn. J. Antibiot.— 1988.— Vol. 41.— P. 1341—1351.
13. Tesh J.M., McAnulty P.A., Willoughby C.R. et al. Reproductive studies of NY-198 in rats. II. Teratology study // Ibid.— P. 1352—1369.
14. Tesh J.M., McAnulty P.A., Willoughby C.R. et al. Reproductive studies of NY-198 in rats. III. Perinatal and postnatal study // Ibid.— P. 1370—1384.
15. Umemura T., Sasa H., Iizuka T., Yanagita T. Teratological study of oral administration of NY-198 in rabbits // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol. 36, Suppl.2.— P. 391—410.
16. Yamamoto K.-I., Naitoh Y., Inoue Y. et al. Seizure discharges induced by the combination of a new quinolonecarboxylic acid antimicrobial drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Effect of NY-198 on the central nervous system // Ibid.— P. 300—324.
17. Symonds W.T., Nix D.E. Lomefloxacin and temafloxacin: two new fluoroquinolone antimicrobials // Clin. Pharm.— 1992.— Vol. 11.— P. 753—766.
18. Campoli-Richards D.M., Monk J.P., Price A. et al. Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs.— 1988.— Vol. 35.— P. 373—447.
19. Arcieri G., Griffith E., Gruenwaldt G. et al. Ciprofloxacin: an update on clinical experience // Am. J. Med.— 1987. Vol. 82, Suppl.4A.— P. 381—386.
20. Ball P. Ciprofloxacin: an overview of adverse experiences // J. Antimicrob. Chemother.— 1986.— Vol. 18, Suppl.D.— P. 187—193
21. Wang C., Sabbaj J., Corrado M., Hoagland V. World-wide clinical experience with norfloxacin efficacy and safety // Scand. J. Infect. Dis.— 1986.— Vol. 48, Suppl.— P. S1—S9.
22. Blomer R., Bruch K., Krauss H., Wachek W. Safety of ofloxacin— adverse drug reactions reported during phase-II studies in Europe and in Japan // Infection.— 1986.— Vol. 14, Suppl.4.— P. S332—S334.
23. Smith C.R. The adverse effects of fluoroquinolones // J. Antimicrob. Chemother.— 1987.— Vol. 19.— P. 709—711.
24. Halkin H. Adverse effects of the fluoroquinolones // Rev. Infect. Dis.— 1988.— Vol. 10, Suppl.1.— P. S258—S261.
25. Tatsumi H., Senda H., Yatera S. et al. Toxicological studies on piperidic acid. V. Effect on diarthrodial joints of experimental animals // J. Tox. Sci.— 1978.— Vol. 3.— P. 357—367.
26. Schluter G. Ciprofloxacin: review of potential toxicologic effects // Am. J. Med.— 1987.— Vol. 82., Suppl.4A.— P. 91—93.
27. Schluter G. Toxicology of quinolones // Fortschr. antimikr. antineoplast. Chemother.— 1987.— N 6—10.— S. 1631—1642.
28. Christ W., Lehnert T., Ulbrich B. Specific toxicologic aspects of the quinolones // Rev. Infect. Dis.— 1988.— Vol. 10, Suppl.1.— P. S141—S146.
29. Stahlmann R., Lode H. Safety overview: toxicity, adverse effects and drug interactions // The Quinolones / Ed. V.T. Andriole.— New York: Academic Press, 1988.— P. 201—233.
30. Stahlmann R. Safety profile of the quinolones // J. Antimicrob. Chemother.— 1990.— Vol. 26, Suppl.D.— P. 31—44.
31. Gleckman R., Alvarez S., Joubert D.W., Matthews S.J. Drug therapy reviews: nalidixic acid // Am. J. Hosp. Pharm.— 1979.— Vol. 36.— P. 1071—1076.
32. Simpson K.J., Brodie M.J. Convulsions related to enoxacin // Lancet.— 1985.— Vol. 2.— P. 161.
33. Anastasio G.D., Menscer D., Little J.M.Jr. Norfloxacin and seizures // Ann. Intern. Med.— 1988.— Vol. 109.— P. 169—170.
34. Lucet J.-C., Tilly H., Lerebours G. et al. Neurological toxicity related to pefloxacin // J. Antimicrob. Chemother.— 1988.— Vol. 21.— P. 811—812.
35. Tsuji A., Sato H., Kume Y. et al. Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on -aminobutyric acid binding to receptor sites on rat brain membranes // Antimicrob. Agents Chemother.— 1988.— Vol. 32.— P. 190—194.
36. Akahane K., Sekiguchi M., Une T., Osada Y. Structure-epileptogenicity relationship of quinolones with special reference to their interaction with -aminobutyric acid receptor sites // Ibid.— 1989.— Vol. 33.— P. 1704—1708.
37. Segev S., Rehavi M., Rubinstein E. Quinolones, theophylline and diclofenac interactions with the aminobutyric acid receptor // Ibid.— 1988.— Vol. 32.— P. 1624—1626.
38. Thorsteinsson S.B., Bergan T., Oddsdottir S. et al. Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration // Chemotherapy (Basel).— 1986.— Vol. 32.— P. 408—417.

Поступила 14.07.93.