

Токсическое действие антибиотиков

С.С. Постников

Абсолютно безвредных **лекарственных средств** (ЛС), к сожалению, нет и, по-видимому, быть не может. Невозможность в целом ряде случаев избежать **побочных эффектов** (ПЭ) определяется, прежде всего, двумя обстоятельствами. Во-первых, любое ЛС – так или иначе чужеродное организму химическое соединение. Во-вторых, создание строго селективных ЛС, действующих только на определенные “нужные” структуры в организме, вряд ли в принципе достижимо. Так что мечта П. Эрлиха о лекарстве – “волшебной пуле”, которая достигала бы цели, не нанося попутного ущерба, все-таки утопична.

ПЭ лекарств служат причиной 2–3% всех случаев обращения к врачу, 3% госпитализаций в отделения интенсивной терапии и 0,3% – в терапевтические отделения. ПЭ встречаются также у 10–20% больных в стационарах, становясь причиной смерти приблизительно у 0,3% от их числа [1].

Важность темы ПЭ определяется еще и тем обстоятельством, что наблюдается постоянный рост количества выпускаемых в мире ЛС, как оригинальных, так и генерических, а значит, вполне предсказуемы рост частоты и утяжеление ПЭ.

Возникновение ПЭ серьезно ограничивает возможности фармакотерапии, поэтому во всех развитых странах созданы фармакологические комитеты, отвечающие за доступ лекарств на национальный рынок, и организации, занимающиеся сбором сведений о ПЭ и их анализом.

Согласно определению ВОЗ, к **побочным эффектам** относится любая

реакция на лекарство, вредная и нежелательная для организма, которая возникает при использовании лекарства для лечения, диагностики или профилактики заболевания.

По патогенезу ПЭ подразделяют на следующие группы:

- сопутствующие нежелательные фармакологические действия;
- токсические действия (ТД);
- аллергические реакции;
- лекарственная зависимость.

Нет сомнения в том, что ЛС, в частности, **антибиотики** (АБ) помогают возвращать к жизни больных, но несомненно и другое – они могут значительно изменить течение заболевания (лекарственный патоморфоз), индуцировать резистентность к проводимой терапии и суперинфекцию, а также привести к появлению нового заболевания (например, пенициллиновый миокардит) или даже стать причиной смерти (пенициллиновый шок). Вот почему в ряде стран (в том числе и в России) созданы комитеты за разумную политику в области применения АБ.

В данной статье пойдет речь о наиболее тяжелых – токсических действиях АБ, обусловленных, прежде всего, их кумуляцией в определенных органах и тканях.

Факторами, предрасполагающими к развитию ТД, являются:

- возраст больного (пожилые, дети раннего возраста);
- тяжесть состояния;
- комбинированная терапия (например, сочетание двух нефротоксичных АБ);
- дисфункция элиминирующих органов;
- доза, длительность лечения и агрессивность самого ЛС;
- узкий терапевтический коридор.

Еще один важный фактор – недостаточная подготовка врачей в области антибиотикотерапии, нередко приводящая к **необоснованному назначению АБ**. Особенно часто это происходит в хирургии и реаниматологии, где, по некоторым данным, 10–30% больных получают АБ по поводу “повышения температуры”, “ухудшения состояния” и т.п. Такое положение в какой-то мере объясняется отсутствием политики в области АБ, регламентирующей их отпуск и продажу (хотя бы по критерию безопасности). Необходимо избавиться от распространенного заблуждения, как среди врачей, так и пациентов, что каждый может назначить или приобрести любой АБ.

Следует сказать, что в выделении и описании ПЭ есть объективные трудности, в частности, фармакогенетического характера, порождающие значительные межэтнические и межиндивидуальные колебания в чувствительности к ТД лекарств и невозможность в полной мере руководствоваться данными эксперимента при лечении больных людей.

Необходимо отметить и еще одну трудность в распознавании ПЭ – отсроченность их развития, иногда весьма значительную: например, эмбриотоксическое действие стрептомицина с развитием в последующем глухоты, кардиотоксическое действие рубомицина, которое только несколько лет спустя проявляется дилатационной кардиомиопатией.

Чем больше объем распределения ЛС и его способность накапливаться в различных органах и тканях в высоких концентрациях, тем большее количество самых разнообразных ПЭ оно потенциально способно вызвать. Однако многие ЛС обладают определенной **тканевой и органной специфичностью**.

Сергей Сергеевич Постников – профессор каф. клинической фармакологии РГМУ.

тью ТД, почему выделяют ЛС с преимущественно гепато-, нефро-, гемато-, остеотоксичностью. По этой своеобразной “визитной карточке” часто можно выделить “виновный” препарат из группы других одновременно применяемых ЛС.

Цефалоспорины

Цефалоспорины (ЦС) относятся к β -лактамам. β -лактамное кольцо у ЦС соединено не с 5-членным пенициллиновым, а с 6-членным цефемным. β -лактамное и цефемное кольца образуют 7-аминоцефалоспориновую кислоту – общее ядро молекулы всех ЦС.

Как ионизированные субстанции, ЦС имеют низкую жирорастворимость и достаточно плохо проникают в ткани и лейкоциты, однако проникновение ЦС в интерстициальную жидкость достаточно хорошее.

Главный путь удаления ЦС из организма – клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция, поэтому большинство ЦС имеют период полувыведения ($t_{1/2}$) всего 1–2 ч. Исключение составляет цефтриаксон, у которого уникальное триазиновое кольцо является причиной большого $t_{1/2}$ (8–9 ч), и к тому же почти отсутствующей канальцевой секреции.

Вследствие преимущественно почечного пути элиминации все ЦС потенциально нефротоксичны. Однако большинство ЦС проявляет **нефротоксичность** только в очень высоких дозах (дозозависимое ТД). Исключения составляют цефалоридин и цефалоглицин, нефротоксический эффект у которых наблюдается и в терапевтических дозах, если лечение продолжается достаточно долго (времязависимое ТД). Цефтазидим, как и другие широко используемые ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), обладает слабой (<2% случаев) нефротоксичностью.

Патогенез нефротоксичности в эксперименте изучался на примере цефалоридина, который позднее оказался наиболее нефротоксичным ЦС. Световая и электронная микроскопия показали, что этот ЦС поражает клетки

проксимальных канальцев почек, которые в результате теряют ворсинки, везикулы в цитоплазме и митохондрии. Нефротоксичность была показана также у цефалоглицина, редко используемого перорального ЦС. Попав в клетки канальцев, цефалоглицин активно ими секретируется. Вероятно, что нефротоксичность цефалоглицина и цефалоридина обусловлена поражением митохондрий клеток.

Нефротоксичность ЦС может усиливаться при одновременном применении аминогликозидов (АГ), амфотерицина В, петлевых диуретиков (фуросемид и этакриновая кислота, вызывая дегидратацию тканей, увеличивают концентрацию в них АБ) или при наличии фонового почечного заболевания. У всех больных, у которых возникло нарушение функции почек во время лечения ЦС, имелось хотя бы одно из этих условий. Следовательно, если доза ЦС подобрана в соответствии с почечной функцией и при этом не используются другие нефротоксические средства, то риск ренальных повреждений цефалоспоридами минимален (даже у цефалоридина). Однако реальность такова, что многие больные, которым показаны ЦС, уже имеют скомпрометированную функцию почек или им необходимо лечение другими препаратами, которые тоже могут обладать нефротоксическим эффектом (цисплатин, циклоспорин, индометацин, ванкомицин и др.).

Снизить риск нефротоксичности ЦС позволяет их применение в виде пролонгированной (6-часовой) или непрерывной (24-часовой) инфузии, так как при этом не возникает пиковых концентраций и используется меньшая доза, чем при обычном режиме. Кроме того, благодаря высокой эффективности этого метода введения ЦС могут использоваться в виде монотерапии, и тем самым исключается потенцированная нефротоксичность [2].

Аминогликозиды

К АГ относят соединения, в состав которых входят два или более аминокислот, соединенных гликозидной связью с ядром молекулы – амино-

циклитолом. Большинство первых АГ являются природными АБ (их вырабатывают грибки *Streptomyces* и *Micromonospora*). Новейшие АГ – амикацин (производное канамицина А) и нетилмицин (производное гентамицина) получены путем химической модификации природных молекул.

АГ играют важную роль в лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Все АГ, как старые (стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин), так и новые (гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетилмицин) обладают широким спектром действия, бактерицидным действием, близкими фармакокинетическими свойствами, сходными ТД (ото- и нефротоксичность) и синергизмом с β -лактамами [3].

При введении через рот АГ всасываются плохо и поэтому для лечения инфекций вне кишечной трубки не используются. Однако АГ могут в значительной мере абсорбироваться (особенно у новорожденных) при местном применении с поверхности кожи после ирригации или аппликации, оказывая нефро- и нейротоксическое действие. АГ проникают через плаценту и накапливаются у плода, при этом возможна полная потеря слуха.

Нефротоксичность АГ

АГ почти не подвергаются биотрансформации и выводятся из организма в основном путем клубочковой фильтрации; указывается также на их реабсорбцию проксимальными канальцами. Из-за преимущественно почечного пути элиминации все АГ потенциально нефротоксичны, вплоть до развития тубулярного некроза с острой почечной недостаточностью (ОПН), только в разной степени. АГ могут быть расположены в порядке убывания риска нефротоксичности: неомицин > гентамицин > тобрамицин > амикацин > нетилмицин [4].

Нефротоксичность АГ, встречающаяся в 2–10% случаев, чаще развивается у детей раннего возраста и пожилых людей (возраст-зависимое ТД). Вероятность этого ТД возрастает также с увеличением суточной дозы, длитель-

ности лечения (более 10 дней), а также кратности введения, и зависит от предшествующей почечной дисфункции.

Наиболее информативными показателями поражения АГ проксимальных канальцев служат появление в моче β_2 - и α_1 -микроглобулинов (которые в норме почти полностью реабсорбируются и катаболизируются проксимальными канальцами), белков с молекулярной массой >33 кДа и повышение уровня N-ацетил- β -глюкозаминидазы. Как правило, эти маркеры обнаруживаются после 5–7 дней лечения АГ, умеренно выражены и обратимы.

Нарушение азотовыделительной функции почек (повышение уровня мочевины и креатинина сыворотки) как проявление почечной недостаточности обнаруживается лишь при существенном поражении почек вследствие длительного применения АГ в высоких дозах, потенцирования их ТД петлевыми диуретиками или амфотерицином В.

Гентамицин. Почками кумулируется около 40% гентамицина, распределяемого в тканях, причем в корковом слое почек его концентрация превышает сывороточную более чем в 100 раз. Для гентамицина характерна более высокая степень канальцевой реабсорбции и большее накопление в корковом слое почек, чем у других АГ. Гентамицин накапливается также (хотя и в меньших количествах) в мозговом слое и сосочках почек.

АГ, поглощаясь проксимальными канальцами почек, накапливаются в лизосомах клеток и ингибируют лизосомальную фосфолипазу и сфингомиелиназу, что вызывает лизосомальный фосфолипидоз и некроз клеток. При электронно-микроскопическом исследовании биоптата почки после введения гентамицина в средних терапевтических дозах выявлены набухание проксимальных канальцев, исчезновение ворсинок щеточной каймы, изменения внутриклеточных органелл. Лечение высокими (>7 мг/кг/сут) дозами гентамицина в отдельных случаях может сопровождаться острым тубулярным некрозом с развитием ОПН и необходимостью гемодиализа. Продолжитель-

ность олигурической фазы составляет около 10 дней, после отмены препарата, как правило, наблюдается полное восстановление функции почек.

К факторам, повышающим вероятность нефротоксического действия гентамицина, относятся: предшествующая несостоятельность почек; гиповолемия; одновременное использование других нефротоксических ЛС (гидрокортизона, индометацина, фуросемида, этакриновой кислоты, цефалоридина, циклоспорина, амфотерицина В), рентгеноконтрастных веществ; пожилой возраст.

Частота возникновения нефротоксических реакций при лечении гентамицином варьирует от 10 до 25% (и даже 40%) в зависимости от дозы и продолжительности лечения. Эти реакции чаще наблюдаются при максимальной концентрации гентамицина в крови, достигающей 12–15 мкг/мл. Однако подчеркивается целесообразность определения минимальной концентрации препарата (перед каждым следующим введением), поскольку ее увеличение выше 1–2 мкг/мл служит свидетельством кумуляции и, следовательно, риска нефротоксичности. Отсюда и необходимость лекарственного мониторинга для АГ.

Ототоксичность АГ

При использовании стрептомицина, гентамицина, тобрамицина чаще возникают **вестибулярные расстройства**, а канамицин и амикацин влияют преимущественно на **слух**. Однако эта избирательность относительна и у всех АГ возможны различные проявления ототоксичности.

Так, гентамицин проникает и длительно сохраняется в жидкости внутреннего уха, клетках слухового и вестибулярного аппарата. Его концентрация в эндолимфе и перилимфе значительно выше, чем в других органах, приближаясь к концентрации крови, и на уровне 1 мкг/мл сохраняется там в течение 15 дней после прекращения лечения, вызывая дегенеративные изменения во внешних клетках мерцательного эпителия основной извилины улитки [5]. В клинической картине

этим изменениям соответствует нарушение слуха в диапазоне высоких частот, а по мере продвижения дегенерации к верхушке улитки – также средних и низких частот. К ранним обратимым проявлениям вестибулярных расстройств (через 3–5 дней от начала применения препарата) относятся головокружение, шум в ушах, нистагм, нарушение координации. При длительном применении АГ (более 2–3 нед) замедляется их выведение из организма с повышением концентрации во внутреннем ухе, в результате чего могут развиваться тяжелые инвалидизирующие изменения органов слуха и равновесия. Однако в случае с гентамицином не выявлено достаточной корреляции между его концентрацией во внутреннем ухе и степенью ототоксичности, и (в отличие от канамицина, мономицина и неомицина) глухота при лечении гентамицином практически не развивается. Вместе с тем у АГ существует выраженная **вариабельность по частоте ототоксичности**. В одном из исследований на 10 000 больных было показано, что амикацин вызывает нарушение слуха в 13,9% случаев, гентамицин – 8,3, тобрамицин – 6,3, а неомицин – 2,4. Частота вестибулярных нарушений составила соответственно 2,8; 3,2; 3,5 и 1,4%.

Ототоксические реакции при лечении гентамицином у взрослых развиваются значительно реже, чем у детей. Теоретически новорожденные являются группой повышенного риска по развитию ототоксических реакций в связи с незрелостью механизмов элиминации АГ, меньшей скоростью клубочковой фильтрации. Однако, несмотря на широкое применение гентамицина у беременных и новорожденных, неонатальная ототоксичность наблюдается исключительно редко.

Слуховые и вестибулярные ТД тобрамицина также связываются с его передозировкой, длительностью лечения (>10 дней) и особенностями больных (нарушенная почечная функция, обезвоживание, сочетание с другими ЛС, также обладающими ототоксичностью или замедляющими элиминацию АГ).

У части больных ототоксичность может клинически не проявлять себя, в других случаях пациенты испытывают головокружение, шум в ушах, потерю остроты восприятия высоких тонов по мере прогрессирования ТД. Признаки ототоксичности обычно начинают появляться спустя длительное время после отмены препарата – отсроченный эффект. Однако известен случай [6], когда ототоксичность развилась после однократного введения тобрамицина.

Амикацин. Наличие в 1-м положении молекулы амикацина 4-амино-2-гидроксипутирилмасляной кислоты обеспечивает не только защиту АБ от разрушающего действия большинства ферментов, продуцируемых устойчивыми штаммами бактерий, но и является причиной меньшей ототоксичности по сравнению с другими АГ (кроме нетилмицина): частота слуховых ТД – 5%, вестибулярных – 0,65% на 1500 лечившихся этим АБ. Однако в другой серии исследований (10000 больных), контролировавшихся аудиометрией, была показана близкая к гентамицину частота слуховых расстройств.

Как и у гентамицина, не было установлено зависимости между концентрацией амикацина во внутреннем ухе и степенью ототоксичности. Показано также, что волосковые клетки слуховой и вестибулярной системы выживали, несмотря на то, что гентамицин обнаруживался внутри клеток и через 11 мес после прекращения лечения. Поэтому было высказано предположение о наличии у отдельных больных генетической предрасположенности к повреждающему воздействию АГ [7]. Подтверждением этому положению было открытие у 15 больных из 3 семей с тугоухостью после лечения АГ мутации гена, кодирующего митохондриальные ферменты, которая не была обнаружена у 278 пациентов без тугоухости, также получавших АГ. Применение АГ служит пусковым механизмом для фенотипического проявления этой мутации.

В последние годы приобретает все большую популярность **новый режим дозирования АГ** – однократное вве-

дение всей суточной дозы гентамицина (7 мг/кг) или тобрамицина (1 мг/кг) в виде 30–60-минутной инфузии. При этом исходят из того, что АГ обладают концентрационно-зависимым бактерицидным эффектом. Эффективность нового режима введения АГ была показана при инфекционных процессах различной локализации, в том числе респираторных (включая муковисцидоз). Однако создаваемые при таком режиме дозирования высокие пиковые концентрации АГ теоретически могут создавать угрозу нефро- и ототоксичности. Между тем исследования [8–10] показывают, что однократное введение АГ не только не уступает, но даже превосходит по безопасности обычную схему применения АГ (3 раза в сутки).

Тетрациклины

Тетрациклины (ТЦ) **остеотропны** и поэтому накапливаются в костной ткани, особенно молодой, пролиферирующей. В эксперименте у собак отмечено отложение ТЦ и в постоянных зубах.

Вследствие своей липофильности ТЦ проникают через плацентарный барьер и откладываются в костях плода (в виде лишенных биологической активности хелатных комплексов с кальцием), что может сопровождаться замедлением роста костей.

Применение ТЦ у детей дошкольного возраста приводит в ряде случаев к отложению препаратов в зубной эмали и дентине, что вызывает гипоминерализацию зубов, их потемнение, гипоплазию зубной эмали, увеличение частоты кариеса, выпадение зубов. Частота этих осложнений при применении ТЦ составляет примерно 20%.

При ошибочном приеме ТЦ в большой дозе (>2 г/сут) может развиваться тубулярный некроз с клиникой ОПН и необходимостью в отдельных случаях гемодиализа.

Из-за риска названных ПЭ использование ТЦ у беременных, матерей, кормящих грудью (тетрациклин проникает в грудное молоко), и детей до 8 лет не рекомендуется.

Амфениколы

Липофильность хлорамфеникола (левомицетина) и ароматическая нитрогруппа в его молекуле дают ему возможность проникать и накапливаться в костном мозге, угнетая его функцию (миелотоксический эффект). Различают **два типа угнетения кроветворной системы** при лечении левомицетином:

- обратимые нарушения кроветворения, проявляющиеся уменьшением числа ретикулоцитов и эритроцитов, замедлением их созревания, нарушением синтеза гемоглобина – эритротоксический эффект;
- апластическая анемия с прогрессирующим необратимым течением.

Тип угнетения кроветворной системы зависит от продолжительности лечения, дозы АБ, возраста и индивидуальной чувствительности больного, состояния элиминирующих органов (кумуляция в случае нарушения биотрансформации левомицетина в печени и/или снижения клубочковой фильтрации). Кумуляция левомицетина может быть также следствием взаимодействия ЛС на этапе биотрансформации: так, парацетамол (ацетаминофен), являясь гепатотоксическим средством, тормозит метаболизм левомицетина в печени.

В ряде случаев ТД левомицетина на кроветворную систему дозозависимо, возникая при применении максимальных суточных и курсовых доз. Оно становится следствием нарушения функции митохондриальных ферментов – в частности, угнетения синтеза феррохелатазы, ответственной за финальную стадию синтеза гема и захват железа предшественниками эритроцитов. **Нарушение эритропоэза** обычно возникает уже через 3–5 дней от начала приема левомицетина, проявляясь уменьшением уровня гемоглобина и числа ретикулоцитов, а также увеличением концентрации железа в сыворотке крови (в том числе вследствие нарушения его утилизации в периферических тканях).

У детей с наследственным дефектом эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы следствием на-

копления левомицетина в эритроцитах может стать идиосинкразическая реакция в виде **гемолитического криза** (подобный феномен может наблюдаться и при применении сульфонамидов).

Возникновение **апластической анемии** (ее частота 1 : 24 000–1 : 40 000) не всегда зависит от дозы и длительности применения левомицетина: примерно в 20% случаев она развивается при обычной схеме приема препарата, а иногда даже однократного введения. Однако чаще апластическая анемия возникает через 2–5 нед после окончания лечения.

Поскольку такого рода осложнения в большинстве своем встречаются у детей в возрасте до 12 лет, высказывается предположение о генетически обусловленных ферментных аномалиях, в результате которых нитрогруппа хлорамфеникола превращается в нитрозоаминовые и гидроксилामीновые метаболиты, вызывающие тяжелые повреждения костного мозга.

Одним из наиболее опасных ТД хлорамфеникола, встречаемым преимущественно у новорожденных (особенно недоношенных), является **“серый синдром”**. В других возрастных группах он отмечается крайне редко. Это дозозависимое (возникающее при терапии левомицетином в больших дозах) осложнение – следствие незрелости или дефектов ферментных систем печени, приводящих к накоплению неметаболизированного левомицетина. Токсические концентрации хлорамфеникола блокируют транспорт кислорода в митохондриях клеток печени, сердца, легких, скелетных мышц, в результате чего на 3–4-й день после начала терапии развиваются респираторный дистресс-синдром, трудно устранимый метаболический ацидоз, сердечно-сосудистый коллапс с высоким уровнем летальности (40–60%). Чувствительность к этому ТД хлор-

амфеникола различна: обычно “серый синдром” возникает при высокой (>50 мкг/мл) концентрации препарата в плазме крови, однако у отдельных детей он может развиваться и при меньших концентрациях (35 мкг/мл), а у других не выявляться даже при концентрациях >50 мкг/мл.

Гликопептиды

Нефротоксичность является наиболее значимым ПЭ ванкомицина, так как этот гликопептидный АБ выводится из организма преимущественно (до 90%) почками. Частота нефротоксического действия составляет 5–7% [11]. Существуют наиболее уязвимые группы пациентов, у которых нефротоксичность развивается чаще, в связи с чем им рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг:

- больные, получающие наряду с ванкомицином другие нефротоксические ЛС;
- больные, находящиеся на гемодиализе;
- лица пожилого возраста и дети (особенно новорожденные);
- больные, получающие ванкомицин в больших дозах (при менингите) либо длительным курсом (при инфекционном эндокардите).

Нефротоксический эффект ванкомицина в ряде случаев может проявляться ОПН вследствие тубулоинтерстициального нефрита, возникая в сроки от 1 дня до 6 нед после начала лечения. Симптоматика ОПН может быстро регрессировать после отмены препарата или же принять необратимый характер с летальным исходом.

Другие возможные тяжелые осложнения терапии ванкомицином – **синдромы Стивенса–Джонсона и Лайела**, протекающие с высокой летальностью. Особенностью индуцированного ванкомицином синдрома Лайела служит наличие эозинофилии

крови и тубулоинтерстициального нефрита [12].

Заключение

Любое лекарство – это обоюдоострое оружие, что отражалось, например, в старинном русском слове “зелье”, которое обозначало и лечебное средство, и яд. Поэтому, начиная фармакотерапию, нельзя в дальнейшем оставлять больного один на один с лекарством. Делая упор в своем врачебном сознании на терапевтический эффект лекарства, мы, сами того не желая, умаляем значение другого важнейшего аспекта лечения – его безопасности. Такая потеря бдительности делает нас не готовыми к профилактике и лечению неблагоприятных реакций, что иногда приводит к непоправимым последствиям.

Список литературы

1. Лоуренс Д.П., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. М., 1991. Т. 1. С. 265.
2. Зайцев А.А. и др. // Качественная клиническая практика. 2003. № 2. С. 80.
3. Аминогликозидные антибиотики в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний // В/о Союзфармация (обзорная информация по лекарственным средствам). Вып. № 2. М., 1991.
4. Лукьянова Е.М. // Качественная клиническая практика. 2002. № 2. С. 53.
5. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. Справочное руководство для врачей. М., 2001.
6. Моисеев В.С. // Клиническая фармакология и терапия. 1995. № 2. С. 52.
7. Абакаров М.Г. // Качественная клиническая практика. 2003. № 4. С. 96.
8. Nicolau D. // Antimicrob. Agents Chemother. 1995. V. 39. № 3. P. 650.
9. Kruger K. et al. // Abstr. of the 24th European CF Conference. Vienna, 2001. P. 191.
10. Schroeter T. et al. // Abstr. of the 24th European CF Conference. Vienna, 2001. P. 190.
11. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотерапия. М., 1982. С. 496.
12. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. // Качественная клиническая практика. 2004. № 2. С. 36. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписать можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 81610.