

К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов

К.м.н. А.А. Вавилова, к.м.н. Г.А. Кочергин

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Статья адресована вниманию врачей различных специальностей, применяющих в своей практике антибиотики-аминогликозиды. Обсуждается возможность развития у пациентов на фоне лечения аминогликозидами, помимо кохлеотоксического, также и вестибулотоксического действия (оба действия объединены под общим термином «ототоксический эффект»).

В статье сообщаются современные литературные данные о частоте развития вестибулотоксического эффекта при лечении аминогликозидами и о способствующих этому факторах (таких как длительность применения, возраст пациента, сопутствующие заболевания, в особенности заболевания почек, наследственная предрасположенность). Описывается картина наблюдающихся при этом вестибулярных расстройств в виде длительно сохраняющегося нарушения равновесия при движении и зрительных нарушений (осциллопии). Подчеркивается наличие общей для всего мира тенденции к снижению использования наиболее токсичных препаратов этой группы – аминогликозидов I поколения, таких как стрептомицин.

Приводится собственное наблюдение развития острой двусторонней вестибулопатии у пациента после курса лечения стрептомицином по поводу инфекционного заболевания. Анализируются данные проведенного вестибулометрического обследования, включавшего традиционный отоневрологический осмотр, тесты, компьютерную видеоокулографию (исследование спонтанного нистагма, позиционного нистагма, битермальный тест). Еще раз поднимается вопрос о необходимости взвешенного подхода при назначении антибиотикотерапии аминогликозидами в связи со значительным снижением качества жизни пациента в случае развития осложнений со стороны слуховой или вестибулярной системы.

Ключевые слова: аминогликозиды, вестибулотоксичность, вестибулярная дисфункция, двусторонняя вестибулопатия.

Для цитирования: Вавилова А.А., Кочергин Г.А. К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов // РМЖ. 2017. № 6. С. 435–438.

ABSTRACT

Revisiting the vestibulotoxic action of aminoglycoside antibiotics

Vavilova A.A., Kochergin G.A.

All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M.Nikiforov, St.Petersburg

The article is addressed to specialists who use aminoglycoside antibiotics in their practice. The possibility of not only cochleotoxicity but also vestibulotoxicity (which are united by a general term ototoxicity) due to aminoglycoside treatment is discussed.

The article presents the current published data on the incidence of aminoglycosides-induced vestibulotoxicity, factors contributing to its development (such as duration of use, patient age, concomitant diseases, especially kidney disease, hereditary predisposition). The article observes vestibular disorders in the form of a long-lasting imbalance during movement and visual disturbances (oscilloscopy). It is emphasized that there is a general tendency in the whole world to reduce the use of the most toxic preparations of this group - aminoglycosides of the first generation, such as streptomycin.

The own observation of acute bilateral vestibulopathy due to the streptomycin treatment of infectious disease is analyzed. The results of the conducted vestibulometric examination of the patient (routine tests and using videooculography – evaluation of spontaneous nystagmus, positional nystagmus, bithermal caloric test) are discussed.

Once again the question is raised about the need for a balanced approach to aminoglycoside antibiotics therapy due to a significant decrease in the patient's quality of life in case of complications in the auditory or vestibular system.

Key words: aminoglycosides, vestibulotoxicity, vestibular dysfunction, bilateral vestibulopathy.

For citation: Vavilova A.A., Kochergin G.A. Revisiting the vestibulotoxic action of aminoglycoside antibiotics // RMJ. 2017. № 6. P. 435–438.

Введение

Со времени начала применения стрептомицина в 40-х годах XX в., а затем других антибиотиков аминогликозидного ряда (канамицина, неомицина и более поздних – гентамицина, тобрамицина, нетилмицина, сизомицина, амикацина) получено большое количество данных, подтверждающих ототоксическое действие этих препаратов [1–4]. (Под ототоксическим действием понимается токсическое действие на внутреннее ухо, а также на вестибулокохлеарный (VIII черепной) нерв [5].) Считается, что ототоксич-

ность аминогликозидов обусловлена повышенной концентрацией препарата в жидкостях внутреннего уха и продолжительным сроком его выведения.

В различных исследованиях было показано, что все антибиотики-аминогликозиды в той или иной степени обладают как вестибуло-, так и кохлеотоксичностью. При этом использование стрептомицина, гентамицина, тобрамицина чаще вызывает вестибулярные расстройства, а неомицин, канамицин и амикацин в большей степени влияют на слух [6, 7].

По данным клинических наблюдений, ототоксический эффект развивается не у всех пациентов. Было показано, что на развитие ототоксичности влияют следующие факторы.

1. Доза и длительность назначения препарата. Сообщается, что наиболее часто ототоксический эффект, в частности, гентамицина развивается после двухнедельного или более длительного курса лечения [8].

2. Заболевания почек, при которых нарушена их выделительная функция, в результате чего замедляется элиминация лекарственного вещества из организма (выделительная функция может быть нарушена также в результате непосредственного нефротоксического действия антибиотика-аминогликозида).

3. Одновременное назначение аминогликозида и петлевых диуретиков (фуросемида и др.), которые ускоряют проникновение препарата-аминогликозида в эндолимфу [9], а также одновременное назначение аминогликозида и другого ототоксического препарата (метронидазола, ванкомицина из группы антибиотиков-гликопептидов и др.) [8].

4. Ранний детский и пожилой возраст. Считаются более подверженными развитию, в частности, вестибулотоксического действия пожилые лица, что предположительно связано с развивающимися с возрастом дегенеративными изменениями в вестибулярной системе [8].

5. Наследственная предрасположенность. Показано, что в механизме развития ототоксичности имеет значение нарушение аминогликозидами синтеза митохондриального белка в волосковых клетках внутреннего уха [10, 11]. В ряде генетических исследований выявлена предрасположенность к проявлению этого механизма у людей с мутацией A1555G и C1494T позиции 12S РНК, кодирующей синтез митохондриальных ферментов [12, 13].

Последствие кохлеотоксического действия аминогликозидов достаточно широко освещено в литературе [1, 3, 14]. Оно проявляется в различной степени выраженной двусторонней сенсоневральной тугоухостью, впоследствии приобретающей стойкий характер. В настоящем сообщении мы намерены более подробно остановиться на рассмотрении вопроса вестибулотоксичности аминогликозидов.

Уже в ранних публикациях, посвященных применению первого аминогликозида – стрептомицина, сообщается о появлении у пациентов тех или иных вестибулярных нарушений. В исследовании J.R. Bignall et al. (1951) приводятся данные о вестибулярной дисфункции у 24 из 76 (т. е. поч-

ти у трети) больных туберкулезом, получавших лечение стрептомицином в дозах 1–2 г/сут в течение 12 и более недель [4]. В той же статье авторы, опираясь на работы других исследователей 1950-х годов, информируют, что частота вестибулярных нарушений при лечении стрептомицином в те годы варьировала от 12 до 42%. В настоящее время стрептомицин все реже используется в мировой практике в связи с внедрением менее токсичных аминогликозидов II и III поколений, в частности гентамицина [7]. Например, G. Kahlmeter и J.I. Dahlager (1982), сообщают о развитии вестибулотоксического действия при лечении гентамицином только у 3% пациентов [15].

Обычно в результате вестибулотоксического эффекта развивается двустороннее симметричное угнетение вестибулярной функции. Считается, что это связано с поражением сенсоэпителиальных волосковых клеток вестибулярной части внутреннего уха. В англоязычной литературе это состояние обозначается как *bilateral vestibulopathy* (двусторонняя вестибулопатия) [16]. Двусторонняя вестибулопатия характеризуется нарушением равновесия при движении, при этом приступов вращательного головокружения не наблюдается. Также типична в этом случае осциллопия – ощущение колебания изображения во время движения [17]. Наиболее выражены явления осциллопии при ходьбе [18], т. е. в условиях легкого колебательного движения головы. Осциллопия связана с недостаточной стабилизацией изображения на сетчатке глаза во время движений головы вследствие снижения вестибулоокулярного рефлекса.

Чаще вестибулотоксический эффект развивается в конце курса лечения аминогликозидами или вскоре после его завершения. Иногда вестибулярные нарушения могут развиваться отсроченно, спустя месяц после прекращения терапии антибиотиком-аминогликозидом, и даже нарастать на протяжении последующих 3-х месяцев [16].

Нарушение равновесия без существенного улучшения может сохраняться от года до 5 лет. Такое состояние, очень тягостное для пациента, вынуждает его существенно менять обычный образ жизни: отказываться от работы среди движущихся предметов (в заводских цехах), в условиях пониженной освещенности, длительно воздерживаться от вождения автомобиля. Пациентам со значительно ослабленной афферентацией от вестибулярных аппаратов особенно тяжело ориентироваться в темное время суток в связи с недостатком информации от зрительного анализатора. Пациенты могут испытывать затруднения и быстро утомляться при необходимости со-

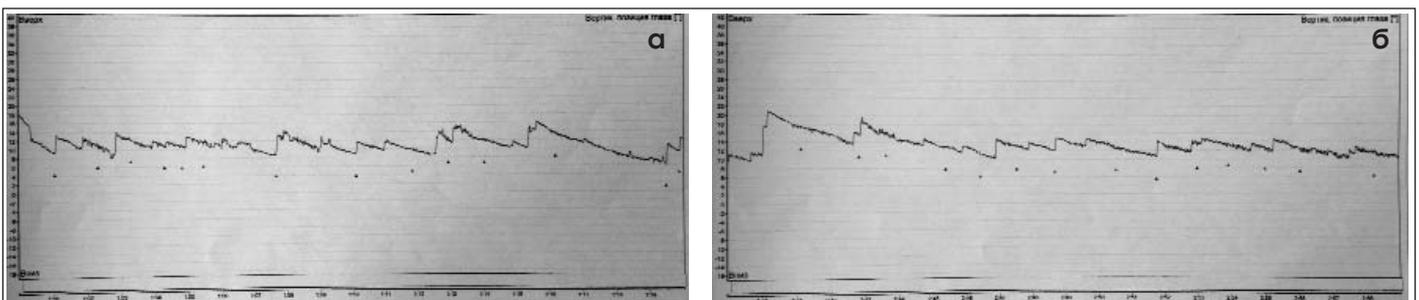


Рис. 1. Вертикальный нистагм с быстрым компонентом, направленным вверх, интенсивностью до 7°/сек (в единицах скорости медленного компонента нистагма). Зарегистрирован в положении лежа на спине, в светонепроницаемой маске. Сохраняется и не убывает на 2-й (а) и 3-й (б) минуте исследования, не сопровождается возникновением головокружения

средоточиться на выполнении многофункциональных задач, администрировании, т. к. немалая часть их внимания постоянно задействована в контроле над поддержанием равновесия.

Диагностика вестибулопатии токсического генеза основана на жалобах (нарушение равновесия при движении, осциллопсия, отсутствие приступов вертиго), анамнезе заболевания (крайне важно указание на применение аминогликозидов), результатах исследования спонтанного нистагма, двусторонней гипорефлексии (по данным вращательных и калорических исследований).

При исследовании равновесия (например, в позе Ромберга) отчетливо заметно усиление отклонений при закрытых глазах (без участия зрительного анализатора в поддержании равновесия) или в положении стоя на мягкой поверхности (при уменьшении участия со стороны проприорецепции).

В литературе также имеются сообщения о возможности токсического воздействия аминогликозидов на структуры центрального отдела вестибулярного анализатора – уровень вестибулярных ядер и выше. Для обозначения такого нарушения в англоязычной литературе используется специальный термин – «neurotoxicity» («нейротоксичность») [5].

Понятие нейротоксичности используется и в более широком смысле, для обозначения нарушений, вызываемых препаратами в различных отделах нервной системы. Так, A. Bischoff et al. (1977) сообщают о развитии обратимой энцефалопатии у 4-х пациентов, получавших лечение гентамицином [19]. I. Watanabe et al. (1978) обнаружили на аутопсии у больного менингитом, получавшего парентерально и интратекально терапию гентамицином, поражение структур моста и среднего мозга в виде исчезновения аксонов нервных клеток, гибели астро- и олигодендроцитов [20]. В исследованиях выявлено, что наиболее подвержены нейротоксическому действию пациенты с уже имеющимися заболеваниями центральной нервной системы и лица старшего возраста [21].

Описание клинического случая

Сохраняется научный интерес к изучению вестибулярных нарушений при лечении аминогликозидами. В отделении оториноларингологическом и ЧЛХ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова был обследован пациент Х., 43 года, с острой вестибулопатией интоксикационного генеза.

Пациент обратился с жалобами на нарушение равновесия при движении, исчезающее в покое, осциллопсию, утомляемость после повседневных занятий (например, посещения общественного учреждения). Из анамнеза известно, что жалобы возникли 3 нед. назад, постепенно нарастая в течение одного дня, после того, как пациент завершил курс двухнедельного парентерального лечения стрептомицином по поводу инфекционного заболевания в одном из лечебных учреждений Санкт-Петербурга. Заболевание почек, а также отягощенный в отношении тугоухости семейный анамнез у пациента не отмечены. Приступы вращательного головокружения, тошноты, рвоты, снижение слуха, шум в ушах отсутствовали. Пациент начал получать амбулаторное лечение у невролога. За прошедшие с начала заболевания 3 нед. интенсивность вестибулярных нарушений не уменьшилась. По данным компьютерной томографии головного мозга структурных изменений головного мозга не выявлено.

При традиционном отоневрологическом осмотре спонтанный нистагм на свету при визуальной оценке не определялся. Симптомов поражения черепно-мозговых нервов не обнаружено. При исследовании равновесия отмечалось отклонение в обе стороны при открытых глазах и заметное усиление отклонения при закрытых глазах. Отмечено затруднение фланговой походки в обе стороны при закрытых глазах. При исследовании слуха получены нормальные показатели: шепотная речь правое ухо/левое ухо – 6 м/6 м, латерализации звука в камертональном опыте Вебера не наблюдалось. При отоскопии патологии не выявлено.

При исследовании с помощью видеоокулографа (производства Interacoustics, Дания) в положении сидя на свету и при устранении фиксации взора (в темноте в светонепроницаемой маске) при всех отведениях взора (прямо, вправо, влево, вверх и вниз) спонтанный нистагм обнаружен не был. Однако в положении лежа на спине (также в темноте в светонепроницаемой маске) зарегистрирован вертикальный, направленный вверх позиционный нистагм, интенсивностью до 7°/сек (в единицах скорости медленного компонента нистагма) (рис. 1). Появление нистагма не сопровождалось возникновением головокружения. В положении лежа на спине при поворотах головы вправо и влево нистагм прекращался. (Выявление вертикально направленного нистагма не позволяло исключить помимо периферического поражения также и центральный характер нарушений, в частности возможное поражение на уровне вестибулярных ядер.) Учитывая небольшой период времени, прошедший после начала заболевания, и наличие признаков продолжающейся вестибулярной дисфункции, от дополнительных тестов было решено воздержаться.

В результате обследования у пациента диагностирована острая вестибулопатия предположительно токсического генеза. Рекомендована терапия, направленная на улучшение кровообращения во внутреннем ухе, нейропротекторные и антиоксидантные препараты под амбулаторным наблюдением невролога и ЛОР-врача.

Спустя еще один месяц (т. е. 2 мес. от начала заболевания) пациент был обследован повторно. Он сообщил о значительном улучшении самочувствия и уменьшении неустойчивости при движении. За прошедшее после предыдущего обращения время нарушений слуха по-прежнему не возникло. При осмотре отмечалась незначительная неустойчивость в позе Ромберга при закрытых глазах. Затруднений при выполнении фланговой походки, в т. ч. при закрытых глазах, не было.

При выполнении компьютерной видеоокулографии спонтанный нистагм не зарегистрирован, в т. ч. в положении лежа. В связи с уменьшением проявлений вестибулярной дисфункции стало возможным выполнение воздушного битермального теста (воздушной калоризации стимулами 30 °С и 44 °С каждого лабиринта поочередно с помощью калоризатора Vestitherm производства Heinemann Medizintechnik, Германия). В результате были получены симметричные калорические ответы с обеих сторон по типу норморефлексии, свидетельствующие о нормальной реактивности обоих лабиринтов. Интенсивность нистагменных ответов в единицах скорости медленного компонента нистагма (СМК) в 4-х реакциях составили:

СМК правое ухо тепло (ПТ) = 15,4°/сек; СМК левое ухо тепло (ЛТ) = 17,4°/сек;

СМК левое ухо холод (ЛХ) = 1,1°/сек; СМК правое ухо холод (ПХ) = 1,6°/сек.

Субъективные ощущения (оценка пациентом степени головокружения): ПТ++, ЛТ++, ЛХ+-, ПХ-.

Коэффициент одностороннего ослабления (unilateral weakness, U), или снижение активности одного из лабиринтов – 5%, правый, при $N=0\div 25\%$, – этот показатель свидетельствовал об отсутствии асимметрии в реактивности правого и левого лабиринтов.

Коэффициент дирекционного преобладания (directional preponderance, DP), или преобладание калорических ответов по направлению = 7%, левый, при $N= 0\div 30\%$, также не превышал нормальных значений.

Индекс фиксационного подавления – степень уменьшения интенсивности всех полученных калорических нистагмов при фиксации взора на зрительной цели в виде загорающейся светодиодной лампочки – не превышал допустимых 50%.

Обсуждение

Значение данного наблюдения, по нашему мнению, заключается в том, что, во-первых, в приведенном случае имела место картина изолированного вестибулотоксического воздействия антибиотика-аминогликозида, без нарушений со стороны слуха. Это согласуется с данными литературы о преимущественной вестибулотоксичности при лечении стрептомицином. В то же время доктора различных специальностей, помня об ототоксичности стрептомицина, могут подразумевать под этим понятием в первую очередь кохлеотоксичность и не всегда связывать с действием стрептомицина возникшие вестибулярные нарушения.

Во-вторых, приведенный случай является примером достаточно благополучного разрешения острой вестибулопатии вследствие интоксикации аминогликозидами, о чем свидетельствуют значительное уменьшение неустойчивости у пациента и нормальные калорические ответы в битермальном тесте. В то же время необходимо помнить, что у части пациентов, подвергшихся вестибулотоксическому воздействию антибиотиков-аминогликозидов, прогноз может оказаться гораздо менее благоприятным.

Заключение

Антибиотики-аминогликозиды в связи с их выраженным бактерицидным действием в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов остаются в арсенале лечебных учреждений и используются в практике инфекционистов, урологов, хирургов, нейрохирургов. В частности, они применяются при лечении нозокомиальных инфекций, бактериальных эндокардитов, инфекции почек, послеоперационных гнойных осложнений, сепсиса [22, 23]. Непосредственно стрептомицин используется в комбинации с другими препаратами при лечении туберкулеза и является основным препаратом при лечении туляремии, чумы, бруцеллеза [24]. В этой связи необходимо еще раз сказать о том, что антибиотики-аминогликозиды следует назначать для использования внутрь только при определенных клинических ситуациях, в которых отсутствует возможность подбора иной терапии, т. к. в случае развития побочных ототоксических эффектов существенно страдает качество жизни пациентов. В результате кохлеотоксического действия развивается разной степени выраженности хроническая сенсоневральная тугоухость; в случае вестибулотоксического действия в течение нескольких лет может сохраняться стойкое нарушение равновесия, мало поддающееся терапевтическому воздействию.

Литература

1. Плужников М.С., Теплицкая Т.Н. О кумуляции неомицина во внутреннем ухе // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1972. № 2. С. 21–24 [Pluzhnikov M.S., Teplicskaja T.N. O kumuljácii neomicina vo vnutrennem uhe // Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej. 1972. № 2. S. 21–24 (in Russian)].
2. Сагалович Б.М. Некоторые вопросы физиологии и патофизиологии внутреннего уха: тезисы докладов на VIII съезде оториноларингологов СССР. Суздаль, 1982. С. 111–115 [Sagalovich B.M. Nekotorye voprosy fiziologii i patofiziologii vnutrennego uha: Tezisy dokladov na VIII s'ezde otorinolaringologov SSSR. Suzdal', 1982. S. 111–115 (in Russian)].
3. Ланцов А.А., Ильинская Е.В. Изменения морфофункционального состояния сосудистой полоски улитки под влиянием ототоксического антибиотика // Вестник оторинолар. 2003. № 4. С. 8–11 [Lancov A. A., Il'inskaja E. V. Izmenenija morfofunkcional'nogo sostojanija sosudistoj poloski ulitki pod vlijaniem ototoksicheskogo antibiotika // Vestnik otorinolar. 2003. № 4. S. 8–11 (in Russian)].
4. Bignall J.R., Crofton J.W., Thomas J.A. Effect of streptomycin on vestibular function // Br. Med. J. 1951 Mar 17; Vol. 1 (4706). P. 554–559.
5. Haybach P.J. Ototoxicity [Электронный ресурс] URL: <http://vestibular.org/ototoxicity> (дата обращения: 18.02.2017).
6. Постников С.С. Токсические эффекты антибиотиков // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 2. С. 111–116 [Postnikov S.S. Toksicheskie jeffekty antibiotikov // Pediatrija. 2008. T. 87. № 2. S. 111–116 (in Russian)].
7. Timothy C.H. Ototoxic Medications [Электронный ресурс] URL: <http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bilat/ototoxins.html#good> (дата обращения: 18.02.2017).
8. Timothy C.H. Gentamicin Ototoxicity [Электронный ресурс] URL: <http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bilat/gentamicin%20toxicity.htm> (дата обращения: 18.02.2017).
9. Wang T., Yang Y.Q., Karasawa T. et al. Bumetanide hyperpolarizes madin-darby canine kidney cells and enhances cellular gentamicin uptake by elevating cytosolic Ca(2+) thus facilitating intermediate conductance Ca(2+)-activated potassium channels // Cell Biochem. Biophys. 2013. Vol. 65 (3). P. 381–398.
10. Guan M., Fischel-Ghodsian N., Attardi G. A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity // Human. Mol. Gen. 2000. Vol. 9 (12). P. 1787–1793.
11. Barnhill A.E., Brewer M.T., Carlson S.A. Adverse effects of antimicrobials via predictable or idiosyncratic inhibition of host mitochondrial components // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 2012. Vol. 56 (8). P. 4046–4051.
12. Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Chaltraw W.E. et al. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity // Am. J. Otolaryngology. 1997. Vol. 18 (3). P.173–178.
13. Usami S., Abe S., Akita J. et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients // J. Med. Genet. 2000. Vol. 37. P. 38–40.
14. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Противоречивые аспекты патологии внутреннего уха // Вестник оторинолар. 1993. № 4. С. 5–12 [Pal'chun V.T., Krjukov A.I. Protivorechivye aspekty patologii vnutrennego uha // Vestnik otorinolar. 1993. № 4. S. 5–12 (in Russian)].
15. Kahlmeter G., Dahlager J.I. Aminoglycoside toxicity: a review of clinical studies published between 1975 and 1982 // J. Antimicrob. Chemother. 1984. Vol. 13(Suppl A). P. 9–22.
16. Timothy C.H. Causes of Bilateral Vestibulopathy [Электронный ресурс] URL: http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bilat/bilat_cause.html (дата обращения: 18.02.2017).
17. Ahmed M., Mishra A., Sawlani K.K. et al. Clinical Predictors of Streptomycin-Vestibulotoxicity // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2016. Vol. 68 (3). P. 359–366.
18. Freyss G., Vitte E., Semont A. et al. Computation of eye-head movements in oscillopsic patients: modifications: modifications induced by reeducation // Adv. ORL. 1988. Vol. 42. P. 294–300.
19. Bischoff A., Meier C., Roth F. Gentamicin neurotoxicity (polyneuropathy – encephalopathy) // Schweiz. Med. Wochenschr. 1977. Vol. 107. P. 3–8.
20. Watanabe I., Hodges G.R., Dworzack D.L. et al. Neurotoxicity of intrathecal gentamicin: a case report and experimental study // Ann. Neurol. 1978 (4). P. 564–572.
21. Grill M.F., Maganti R.K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 72 (3). P. 381–393.
22. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Аминогликозиды с позиций современной практики лечения инфекций дыхательных путей // Лечащий врач. 2009. № 9. С. 18–25 [Zajcev A. A., Sinopal'nikov A.I. Aminoglikozidy s pozicijj sovremennoj praktiki lechenija infekcij dyhatel'nyh putej // Lechashhij vrach. 2009. № 9. S. 18–25 (in Russian)].
23. Лобанова Е.Г., Чекалина Н.Д. Современные аспекты фармакологии и клинического применения аминогликозидов. Регистр лекарственных средств России, 2009 [Электронный ресурс] URL: http://www.rlsnet.ru/articles_447.htm (дата обращения: 18.02.2017) [Lobanova E.G., Chekalina N.D. Sovremennye aspekty farmakologii i klinicheskogo primeneniija aminoglikozidov. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii, 2009. URL: http://www.rlsnet.ru/articles_447.htm (in Russian)].
24. Ушкалова Е.А. Анализ аминогликозидов, включенных в формулярные списки лекарственных средств в больницах общего профиля Рязанской, Новгородской и Псковской областей // Вестник РУДН, серия «Медицина». 2000. № 3. С. 150–151 [Ushkalova E.A. Analiz aminoglikozidov, vkljuchjonyh v formuljarnye spiski lekarstvennyh sredstv v bol'nichah obshhego profila Rjazanskoj, Novgorodskoj i Pskovskoj oblastej // Vestnik RUDN, serija «Medicina». 2000. № 3. S.150–151 (in Russian)].