

Левифлоксацин. Целесообразность высокодозовых режимов при инфекциях нижних дыхательных путей

И. А. ГУЧЕВ¹, Е. В. МЕЛЕХИНА², О. В. ЮДЕНИЧ¹

¹ 421 Военный госпиталь Московского военного округа Министерства обороны РФ, Смоленск

² Кафедра управления и экономики фармации Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

Levofloxacin. Expediency of High-Dose Regimens in Therapy of Lower Respiratory Tract Infections

I. A. GUCHEV, E. V. MELEKHINA, O. V. YUDENICH

Military Hospital No. 421 of the Moscow Military Region of the Ministry of Defense of the Russian Federation, *Smolensk*

Chair of Management and Economics of Pharmacy, Smolensk State Academy, *Smolensk*

Ключевые слова: инфекции нижних дыхательных путей, терапия, левифлоксацин.

Key words: lower respiratory tract infections, therapy, levofloxacin.

Введение

Левифлоксацин (ЛВФ) — L-изомер офлоксацина используется при лечении инфекций респираторного тракта, мочевыводящих путей, инфекций кожи и мягких тканей, а также интраабдоминальных инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными инфекциями. В последнее время препарат нашёл применение в терапии туберкулёза, вызванного множественноустойчивыми микобактериями. Широкий спектр бактерицидной активности и низкая, мало изменяющаяся со временем устойчивость, определяют высокую клиническую эффективность ЛВФ. Препарат зарекомендовал себя также как средство, обеспечивающее снижение затрат на лечение за счёт минимизации риска неэффективности антибактериальной терапии (АТ). Большое значение для клинической практики имела также возможность раннего начала ступенчатой терапии благодаря наличию парентеральной и пероральной форм препарата.

Традиционная суточная доза ЛВФ составляет 500 мг. Длительный опыт применения подтвердил её эффективность и безопасность, в том числе эпидемиологическую. В последнее время показано фармакоэкономическое преимущество сокращённых, высокодозовых режимов АТ. Одобренные к настоящему времени в США 5 сут режимы терапии ЛВФ в дозе 750 мг/сут, обеспечивают сравнимую со стандартными 7—10 сут курсами клиническую и бактериологическую эффективность при нетяжёлой внебольничной пневмонии (ВП), остром бак-

териальном риносинусите (ОБРС), осложнённых инфекциях мочевыводящих путей (ИМВП) и острым пиелонефрите. Отличаясь высоким бактерицидным потенциалом и хорошей переносимостью, высокодозовые режимы АТ можно рассматривать как наиболее прогрессивные, тем более при лечении тяжёлых инфекций.

Фармакокинетическая особенность ЛВФ, в отличие от β -лактамов или макролидов, заключается в сбалансированном накоплении как в тканях и фагоцитах, так и в биологических жидкостях. Поддерживаемая в течение суток сывороточная и тканевая концентрация вполне достаточна для обеспечения бактерицидного эффекта против подавляющего числа микроорганизмов, в том числе устойчивых к другим антибактериальным препаратам (АБ), например за счёт изменения пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) или синтеза β -лактамаз расширенного спектра.

Левифлоксацин отличается хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности. Частота нежелательных реакций (НР) не превышает показатель, наблюдаемый при назначении макролидов или ингибиторозащищённых аминопенициллинов (ИЗА). Наличие редких, серьёзных НР не является причиной отказа от эмпирического применения ЛВФ. Польза от назначения препарата при тяжёлых, в том числе хронических рецидивирующих инфекциях или при инфекциях, не поддающихся терапии другими АБ, всегда перевешивает возможный риск.

Фармакокинетика

Левифлоксацин (ЛВФ) при пероральном применении характеризуется быстрой и полной абсорб-

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 214009, Смоленск, ул. Фрунзе, 35. 421 Военный госпиталь Московского военного округа

Таблица 1. Коррекция дозы левофлоксацина при нарушении функции почек и у лиц, находящихся на гемодиализе

Клиренс креатинина 20—49 мл/мин	Внутривенно или перорально: 500—750 мг — первое введение, затем 250 мг/сут — 750 мг 1 раз в 48 ч.
Клиренс креатинина 10—49 мл/мин, гемодиализ	Внутривенно или перорально: 500—750 мг — первое введение, затем 250—500 мг 1 раз в 48 ч.

цией. Абсолютная биодоступность достигает 99%. Связывание с плазменными белками не превышает 24—38% и не зависит от концентрации препарата [1]. Максимальная сывороточная концентрация (C_{max}) отмечается через 1—2 ч. При приёме 500 мг препарата C_{max} находится в пределах 8,5 мкг/мл [2]. Аналогичный показатель при приёме дозы 750 мг составляет $12,5 \pm 4,7$ (диапазон 5,6—16,0), несвязанной фракции — $8,8 \pm 3,3$ мкг/мл [3]. После приёма 750 мг ЛВФ C_{max} в плазме, жидкости, выстилающей альвеолы (ЖВА), и альвеоцитах достигает $5,7 \pm 0,4$; $28 \pm 23,6$ и $34 \pm 18,7$ мкг/мл. При определении стационарной концентрации после приёма 500 мг препарата (на $10 \pm 3,8$ сут) в некротической ткани у пациентов с диабетической стопой она варьировала от 2,3 до 23,2 мкг/г [4]. Содержание несвязанной фракции ЛВФ в интерстициальной жидкости кожи превышает сывороточную (124%), что обусловлено более низкой концентрацией белков [5]. Соотношение внутриклеточной (нейтрофилы) и плазменной концентрации составляет $8,15 \pm 5,23$ как для C_{max} , так и для площади под фармакокинетической кривой (ПФК) [6]. Кажущийся объём распределения (V_d) составляет 59—112 л, период полувыведения ($T_{1/2}$), достигающий 6,7—8,8 ч [2, 3, 7, 8], определяет адекватность однократного суточного приёма, тем более при воздействии на высокочувствительные штаммы. Высокая степень накопления в биологических жидкостях и тканях, в т. ч. в ЖВА, альвеоцитах и макрофагах, в слизистой параназальных синусов, печени, мышечной, жировой ткани, жёлчи и моче, является важным преимуществом ЛВФ [9, 10].

Фармакокинетика (ФК) ЛВФ практически не зависит от тяжести инфекционного процесса. Влияние пола определено в эксперименте, показавшем достоверное снижение объёма распределения (V_d) в равновесной фазе, и замедление клиренса у женщин. Это может означать более выгодные фармакодинамические показатели при применении фиксированных доз препарата у женщин [11, 12].

Влияние возраста на ФК оценено в исследовании А. Norgedin и соавт. [13]. Сравнивая ФК различных доз (0,5—0,75 и 1,0 г) у лиц старше и младше 65 лет, авторы установили одинаковые показатели V_d при сниженном (в первой группе) клиренсе и увеличенном $T_{1/2}$ ($9,8 \pm 2,5$ ч vs. $7,4 \pm 2,5$ ч). У лиц пожилого возраста отмечено увеличение ключевых показателей эффективности ЛВФ: ПФК_{0–24} и ПФК_{0–24}/МПК. С использованием метода фармакодинамической симуляции Monte Carlo, выявлена более высокая вероятность достижения ПФК_{0–24}/МПК >30 (по несвязанному

препарату) в плазме и ЖВА у лиц пожилого по сравнению с лицами молодого возраста. Показано, что при приёме 500 мг ЛВФ вероятность достижения целевого значения составила 96 и 98% у пожилых против 73 и 81% в группе сравнения. Аналогичные показатели на фоне 750/1000 мг 1 раз в сутки ЛВФ составляют 98%/99% и 99%/99% у пожилых против 90%/94% и 95%/97%. Вероятность достижения ПФК_{0–24}/МПК >100 по несвязанной фракции препарата оказалась крайне низкой, несмотря на дозу. Исключение составили пожилые пациенты, принимавшие препарат в дозе 1000 мг (плазма — 79%, ЖВА — 87%). Именно в этой целевой группе с высокой вероятностью можно ожидать эффекта ЛВФ при воздействии на штаммы пневмококка, несущие мутации I уровня [13, 14].

ЛВФ частично подвергается печёночному метаболизму. Основной путь выведения — почечный (гломерулярная фильтрация и, главным образом, канальцевая секреция), поэтому нарушение функции почек снижает (табл. 1), а нарушение функции печени — практически не влияет на $T_{1/2}$.

Часть препарата и его дериватов секретируется с жёлчью. В моче, в неизменённом виде, определяется около 80% принятой дозы. Средняя концентрация в порциях мочи, собранных с 0 по 3 ч, с 3 по 6 ч, с 6 по 12 ч и с 12 по 24 ч составляет 89 ± 100 , 307 ± 143 , 170 ± 107 и 85 ± 8 мкг/мл³. Как видно, в отношении грамотрицательных уропатогенов достигается высокий бактерицидный индекс. Последний в первые часы сравним, а в течение суток после однократного применения превосходит бактерицидный индекс ципрофлоксацина, несмотря на более низкую МПК последнего [10, 15]. Содержание препарата в кишечном химусе минимально и не превышает 4% от принятой дозы.

Фармакодинамика

Левофлоксацин оказывает влияние на ключевые процессы жизнедеятельности бактериальной клетки, прекращая репликацию, транскрипцию и рекомбинацию ДНК за счёт ингибирования топоизомераз II типа (бактериальная топоизомераза IV и ДНК-гираза). Генетические и биохимические исследования показали существование двух типов ферментов — мишеней действия фторхинолонов. Основным ферментом бактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, является ДНК-гираза, в

то время как у грамположительных, например *S.aureus* и *S.pneumoniae*, ДНК-топоизомераза [16]. Синтез их контролируется генами *gyrA* и *gyrB*, *parC* и *parE*. Показано, что ЛВФ обладает наиболее высоким сродством к топоизомеразе IV типа.

С фармакодинамической точки зрения, активность ЛВФ оценивается как зависящая от концентрации, определяющей ПФК. Наиболее точные предикторы клинической и микробиологической эффективности — соотношение ПФК_{0–24} и C_{max} к МПК [17–19]. Необходимым для достижения бактерицидного эффекта против *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* и *E.coli*, особенно при наличии *parC/E* мутаций I уровня, является значение ПФК_{0–24}/МПК >100–120 [20]. В то же время ПФК_{0–24}/МПК >200–250 (по общей фракции) обеспечивает максимально быстрый бактерицидный эффект и снижение мутагенного потенциала [21]. Аналогичный показатель для несвязанной фракции ЛВФ составляет 75, хотя надёжный эффект отмечается при соотношении, превышающем 86–105 [22–26]. Заметим, что точка зрения, свидетельствующая о достаточности для эрадикации *S.pneumoniae* величина соотношения в пределах 30 (по свободной фракции) [20], до сих пор не отвергнута. Однако в этой ситуации, антимуагенный потенциал препарата не всегда раскрывается.

Широкое распространение современных фторхинолонов при внебольничных инфекциях связано с их высокой активностью в отношении *S.pneumoniae*, в том числе множественноустойчивых штаммов (MDR). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что резистентность *S.pneumoniae* к ЛВФ в мире редко превышает 1%, а среди MDR штаммов — 2–2,7%. Среди выделенных в 2001–2002 гг. клинических штаммов *S.pneumoniae* (1709 штаммов), одновременно устойчивых к пенициллину и макролидам, МПК₉₀ составила 1 мкг/мл, что соотносилось с чувствительностью в пределах 97,4% [27]. При последующем анализе 39495 культур, выделенных с 2000 по 2004 гг., количество резистентных пневмококков, несмотря на широкое применение традиционной дозы ЛВФ, не изменилось (в среднем, 0,9%) [28]. Об отсутствии неблагоприятной динамики свидетельствуют и другие данные [29–31], в том числе Российские [32]. В то же время существуют отдельные регионы, где устойчивость к ЛВФ необычно высокая. В частности, это касается стран Юго-Восточной Азии (3–14%) [31, 33–36].

Таким образом, многие исследования показали, что механизм резистентности к макролидам и наличие устойчивости к пенициллину мало влияют на чувствительность к ЛВФ, а широкое применение препарата не привело к неблагоприятным эпидемиологическим последствиям [28, 30, 31, 36, 37].

Как известно из фармакокинетических исследований, площадь под фармакокинетической кри-

вой (ПФК_{0–24}) при приёме 500 мг ЛВФ составляет 54,6 мкг·ч/мл, а для несвязанной фракции — 38,2 мкг·ч/мл. Следовательно, для достижения требуемого фармакодинамического показателя «ПФК_{0–24}/МПК > 75», МПК ЛВФ в отношении возбудителя не должна превышать 0,25–0,5 мкг/мл [38–40]. Это соответствует текущему уровню МПК₅₀ против *S.pneumoniae* [32] и МПК₉₀ в отношении гемофилл и моракселл в России [32], Германии [41] и других странах. Среди клинических штаммов *H.influenzae* (за исключением казуистических случаев мутаций топоизомеразы [42, 43]) и *M.catarrhalis* устойчивость к ЛВФ практически не встречается [29, 34, 41, 44–47].

Активность ЛВФ против *S.aureus* [48] достаточно высока, однако значения МПК приближаются к верхней границе чувствительности. Данный факт объясняет целесообразность применения повышенной до 750 мг дозы препарата. Доля чувствительных к ЛВФ штаммов *S.aureus* в мире составляет 88–96%, в России — 91% [49]. Следует подчеркнуть, что устойчивость к ЛВФ наиболее выражена у штаммов, одновременно устойчивых к оксациллину (метициллину). В различных странах резистентность к ЛВФ выявляется у 76–92% MRSA [41, 50–53]. Согласно полученным до 2002 г. данным, устойчивость MRSA к ЛВФ в России составляла 24%. В данном случае, наименее благоприятный профиль чувствительности установлен для отделений комбустиологии (22%) и ОРИТ (30%); низкая вероятность выделения устойчивых штаммов MRSA (чувствительность ≥96,8%) наблюдается в отделениях травматологии и ортопедии, а также в отделениях общехирургического и терапевтического профиля [49].

В контексте рассмотрения роли высоких доз ЛВФ при стафилококковых инфекциях, следует подчеркнуть одну положительную черту препарата, клиническое значение которой пока не уточнялось. В ходе экспериментального исследования, оценившего препарат по таким критериям, как МПК, максимальная бактерицидная концентрация и концентрация, предотвращающая появление мутаций, О. Murillo и соавт. [54] подтвердили одинаковую активность ЛВФ (1000 мг) и моксифлоксацина, применяемого в повышенной до 800 мг дозе. Это явление было характерно как для логарифмической, так и для стационарной фазы роста.

В отношении *E.coli*, *K.pneumoniae* и, особенно, *P.aeruginosa*, активность вариабельна [55–57]. По некоторым данным, эффективность ЛВФ при ассоциированных с синегнойной палочкой ВП может превышать таковую ряда антисинегнойных препаратов [57] и респираторных фторхинолонов [58, 59].

Энтеробактерии, синтезирующие β-лактамазы расширенного спектра, характеризуются бо-

лее высокими показателями МПК, часто находящимися в зоне резистентности [60, 61]. Кроме того, отмечено, что применение ЛВФ при инфекциях кровотока (сепсис), ассоциированных с формально чувствительными по уровню МПК грамотрицательными возбудителями, не всегда является адекватным. Его использование при инфекции, вызванной микроорганизмом с МПК 1—2 мкг/мл, приводит к увеличению срока госпитализации в среднем на 5,7 сут, не оказывая влияния на летальность [38].

Левифлоксацин демонстрирует высокую активность в отношении других, клинически значимых грамположительных, грамотрицательных и «атипичных» микроорганизмов. В отношении *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, а также *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae* величина МПК₉₀ не превышает границ чувствительности. В частности, МПК в отношении одного из основных возбудителей тяжёлой ВП — *L.pneumophila* составляет 0,015—0,03 мкг/мл при исследовании *in vitro*. При исследовании на клеточной культуре, для подавления жизнедеятельности внутриклеточно расположенных микроорганизмов оказалась достаточной концентрация, составляющая 25% от установленной МПК [62]. Препарат активен против *Acinetobacter baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia* [63—65], а также чувствительных штаммов *Neisseria meningitidis* с МПК от 0,004 до 0,008 мкг/мл [66].

Важной особенностью фторхинолонов, отличающей их от других АБ, в том числе цефалоспоринов и макролидов, является активность против покоящейся формы внутриклеточных микроорганизмов. Препараты характеризуются быстрым бактерицидным действием, практически не зависящим от степени бактериальной обсеменённости. Ещё одно важное преимущество ЛВФ — способность оказывать бактерицидное действие на бактерии, формирующие биоплёнки и находящиеся в стационарной фазе роста. Подобный эффект продемонстрирован в отношении *P.aeruginosa* [67], *Stenotrophomonas maltophilia* [68] и *H.influenzae* [69].

Резистентность. Применение фторхинолонов, в том числе и ЛВФ, может сопровождаться селекцией устойчивых микроорганизмов. Определённое значение в механизме резистентности имеет изменение генов, контролирующих синтез белков пориновых каналов и белков, усиливающих активный выброс фторхинолонов из бактериальной клетки. Предполагается, что активный выброс препарата является первым этапом защиты бактерии. В дальнейшем происходит накопление генных мутаций, определяющих уже синтез изменённых ферментов мишеней.

Более высокие уровни резистентности определяются мутацией одного или более участков

генов *gyrA* или *parC*, ответственных за синтез ДНК полимеразы и топоизомеразы IV. Мутации *gyrB* и *parE* явление редкое. Для развития резистентности грамположительных бактерий достаточно всего 1—2 мутаций. Высокая степень резистентности обуславливается изменением одновременно генов, кодирующих ДНК-гиразы и топоизомеразы IV.

В лабораторных условиях показано, что воздействие на культуру микроорганизмов ЛВФ может способствовать формированию генетических мутаций первого (*parC/E*) и второго (дополнительное изменение *gyrA/B*) уровня [26, 30]. Однако существуют свидетельства о крайне низком мутагенном потенциале концентраций ЛВФ, создаваемых в омывающей альвеолы жидкости [70]. Важно отметить, что применение препарата в дозе 750 мг, по некоторым, не всегда подтверждаемым [21] данным, обеспечивает эрадикацию устойчивых к ципрофлоксацину *parC* и *parC + parE*, но не крайне редких в клинических условиях [71] [*parC/E + gyrA/B*] мутантов. В то же время на фоне применения препарата в дозе 500 мг эффекта подавления мутантов I уровня не наблюдается [72], хотя это утверждение не является абсолютным. В частности, ряд работ демонстрирует одинаковую активность в отношении мутантов I уровня как ЛВФ, так и моксифлоксацина [73].

Наиболее благоприятной представляется фармакодинамика ЛВФ, применяемого в дозе 1 г/сут. Фармакодинамическое моделирование показало, что при существующем уровне резистентности соотношение $C_{max}/МПК_{90}$ и $ПФК/МПК_{90}$ в ЖВА превышает требуемые показатели для предотвращения мутаций (табл. 2) [26, 72, 74]. Аналогичный вывод сделан и на модели стафилококковой инфекции [54].

Однако даже повышенная доза ЛВФ не всегда является достаточной. В исследовании фармакодинамики, проведенном для дозы 750 мг у пациентов с тяжёлыми ожогами дозировка оказалась адекватной в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов с МПК $\leq 0,5$ и ≤ 1 мкг/мл соответственно. В то же время в отношении формально чувствительных грамотрицательных микроорганизмов с МПК ≥ 1 мкг/мл она была субоптимальной [8, 38]. Недостаточность 750 мг ЛВФ в условиях монотерапии продемонстрирована при экспериментальной тяжёлой пневмонии, ассоциированной с *P.aeruginosa* [75], а также при инфекциях кровотока, связанных с *P.aeruginosa* и энтеробактериями [38].

Таким образом, получено фармакокинетическое и фармакодинамическое обоснование целесообразности применения повышенной до 1,0 г дозы ЛВФ, по крайней мере, при тяжёлых инфекциях [54, 76]. Внедрение данного подхода в клиническую практику, возможное после одобрения

национальных регулирующих органов, дело недалёкого будущего.

Необходимо отметить ещё одну особенность ЛВФ. Выявленный ранее классовый эффект устойчивости всех фторхинолонов при резистентности к одному из них, как оказалось, не является универсальным. Это означает возможную активность ЛВФ в отношении грамотрицательных энтеробактерий, устойчивых, например, к норфлоксацину и цiproфлоксацину. Подобное повышение чувствительности объясняется более высоким сродством ДНК-гиразы грамотрицательных бактерий к ЛВФ [77—79].

Неантибактериальное действие

В суб-МПК концентрациях фторхинолоны снижают устойчивость бактерий к бактерицидным факторам нейтрофилов и макрофагов. Фторхинолоны усиливают окислительный «взрыв» в нейтрофилах, стимулируют продукцию IgG и IgM к бактериальным антигенам. Фторхинолонам, при отсутствии респираторного дистресс-синдрома, резко угнетающего функцию фагоцитов [80], свойственен постантибиотический эффект активации лейкоцитов, а так же эффект усиления действия эндогенного γ -интерферона на фагоцитированные микроорганизмы [81—83].

Показано, что наиболее выраженным, среди фторхинолонов, противовоспалительным эффектом обладает цiproфлоксацин [84]. Незначительный противовоспалительный эффект ЛВФ демонстрировался в лабораторных [84, 85] и клинических исследованиях [86]. В частности, ЛВФ, снижая уровень провоспалительного цитокина TNF- α , способствует более раннему «функциональному» восстановлению пациентов, переносящих тяжёлую пневмококковую ВП [86].

Лекарственные взаимодействия и влияние на лабораторные показатели

Одновременное применение левофлоксацина с другими препаратами в большинстве случаев не сопровождается клинически значимыми эффектами. Гастроинтестинальная абсорбция ЛВФ снижается в присутствии Mg-Al содержащих антацидов, сукральфата, катионов металлов (Fe; Zn и Ca содержащие поливитамины и другие препараты [87]). Препарат следует назначать за 2 часа до или после приёма данных средств.

У лиц, принимающих гипогликемические препараты, отмечены редкие эпизоды гипо- и гипергликемии. Как и для других фторхинолонов, подтверждена возможность усиления эффекта варфарина. На фоне приёма ЛВФ возможно повышение международного нормализованного отношения. Не рекомендовано совместное приме-

нение ЛВФ с антиаритмическими препаратами IA и III класса.

При одновременном применении с системными антигрибковыми препаратами (амфотерицин В, каспофунгин, флуконазол или вориконазол) отмечается синергизм в отношении *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* [88]. В эксперименте, посвящённом влиянию ЛВФ на биоплёнки, формируемые *Pseudomonas aeruginosa*, выявлен синергизм с блокаторами кальциевых каналов, в частности с амлодипином [89].

Опыт клинического применения при ИНДП

Внебольничная пневмония

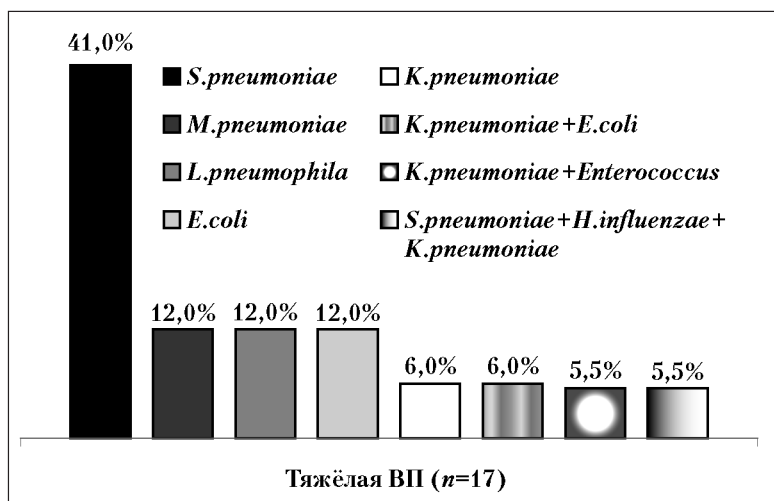
Современная концепция АТ. Антибактериальная терапия является ключевым моментом в лечении ВП. Хотя лёгкие формы заболевания, особенно вызванные «атипичными» микроорганизмами иногда склонны к саморазрешению, своевременное применение АБ кардинальным образом прерывает течение бактериального воспаления, ограничивая объём лёгочного поражения и риск осложнений. Обеспечение более быстрого восстановления нарушенных функций организма и скорейший возврат к повседневной деятельности — дополнительное преимущество, представляемое АБ. Основной тенденцией современной АТ является эмпирическое применение АБ широкого спектра действия исключительно при тяжёлой ВП. В остальных случаях рационально назначение препаратов узкого спектра (амоксциллин), обеспечивающих целенаправленную терапию [90—92]. При нетяжёлой ВП, в том числе требующей стационарного лечения, рутинное применение препаратов, активных в отношении «атипичных» микроорганизмов, представляется необязательным [92], что поддерживается выводами метаанализов и систематических обзоров [93—95]. Применение иммунохроматографического (пневмококкового и легионеллёзного) теста, является ценным подспорьем при выборе АБ для целенаправленной терапии у госпитализированных пациентов.

Широкое применение современных фторхинолонов в клинической практике связано с распространением устойчивых к пенициллину и, в большей степени, к макролидам, пневмококков [96]. Важную роль играет и спектр активности, включающий «атипичных» и грамотрицательных возбудителей. Поскольку последние (*Legionella pneumophila*, энтеробактерии), наряду со *S. pneumoniae*, достаточно часто являются возбудителями тяжёлой ВП (рисунок), а их устойчивость к ЛВФ минимальна, вполне понятны причины применения препарата у госпитализированных пациентов, в особенности требующих лечения в

Таблица 2. Лёгочная фармакокинетика и фармакодинамика левофлоксацина в дозе 1000 мг

Микроорганизм, локализация	$C_{\max}/\text{МПК}_{90}$	$\text{ПФК}_{0-24}/\text{МПК}_{90}$	$C_{\max} (\text{Ср} \pm \text{СО}), \text{мкг/мл}$	$\text{ПФК}_{0-24}, \text{мкг} \cdot \text{ч/мл}$	$T_{1/2}, \text{ч}$
Жидкость, выстилающая альвеолы			$22,8 \pm 12,9 - 25,8 \pm 7,9$	260—279	7—8
<i>S.pneumoniae</i>	22,8	260			
<i>H.influenzae</i>	760	8667			
<i>M.pneumoniae</i>	11,4	130			
<i>C.pneumoniae</i>	91,2	1040			
Альвеоциты			$51,8 \pm 26,2 - 76,3 \pm 28,7$	508—1492	14,3—49,5
<i>S.pneumoniae</i>	76,3	1492			
<i>H.influenzae</i>	2543	49733			
<i>M.pneumoniae</i>	38,2	746			
<i>C.pneumoniae</i>	305	5968			
Плазма			$9,2 \pm 2,7$	104—130	7,5—8,7

Примечание. МПК — минимальная подавляющая концентрация; ПФК (AUC) — площадь под фармакокинетической кривой; Ср — среднее, СО — стандартное отклонение среднего; $T_{1/2}$ — период полувыведения.



Этиология тяжёлой внебольничной пневмонии в стационарах г. Смоленска.

ОРИТ или с предполагаемой легионеллезной инфекцией. Подобная точка зрения нашла отражение в современном руководстве Британского торакального общества (табл. 3) [92].

В отдельных клинических исследованиях ЛВФ, как и другие респираторные фторхинолоны, продемонстрировал сравнимую с комбинацией антипневмококкового цефалоспоринона или амоксициллина/клавуланата с макролидом эффективность. В какой мере данное положение касается случаев тяжёлой ВП, требующей проведения ИВЛ и инотропной/вазопрессорной поддержки, не ясно. Ряд исследований поддерживает мнение об успешности монотерапии респираторным фторхинолоном в этой ситуации [97]. В частности, высокая эффективность монотерапии при инфекции, сопровождающейся сепсисом и септическим шоком, подтверждена в метаанализе А. Marti-Carvajal и соавт. [98] и в рандомизированном исследовании М. Confalonieri и соавт. [99]. Одинаковая эффективность монотерапии ЛВФ, при сравнении с имипенемом, цефтазидимом и другими препаратами при нозокомиальной пнев-

монии, развившейся на фоне искусственной вентиляции лёгких, является ещё одним аргументом в пользу универсальности и высокой эффективности препарата [100, 101].

Преимущества респираторных фторхинолонов и ЛВФ при ВП подтверждены в недавно опубликованном метаанализе. Показано, что данная группа препаратов повышает вероятность клинической эффективности (отношение шансов (ОШ) 1,26; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06—1,5), в особенности у лиц с бактериальной ВП (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,28—2,2). С точки зрения клинической эффективности, фторхинолоны оказались более успешными, чем комбинация β -лактама с макролидом

(ОШ 1,39; 95% ДИ 1,02—1,9). Значимые различия установлены для пациентов, требующих госпитализации (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,04—1,61), парентеральной АТ (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,13—1,85) и лиц с тяжёлой ВП (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,02—3,29) [102].

В метаанализе J. Вги и соавт., включившем 4 рандомизированных контролируемых исследования, эффективность ЛВФ сравнивалась с основными препаратами, используемыми в лечении ВП (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, цефтриаксон \pm макролид) [103]. В подгруппе, состоящей из 275 пациентов с пневмококковой ВП (86 случаев бактериемии), клиническая эффективность ЛВФ в дозе 500 мг/сут достигла 88,6%, что было сравнимо с 86,7% в группе альтернативной АТ. Не отличалась и частота эрадикации возбудителя (90,2 vs. 90,4%).

Анализ J. Peterson и соавт., выполненный с включением 10 исследований (1992—2002 гг.), не выявил снижения эффективности ЛВФ при лечении ВП, ассоциированной с множественноустойчивыми пневмококками (MDR) [104]. Клиническая эффективность в группе MDR

составила 96,3% (52/54). В случае связи заболевания со *S. pneumoniae*, устойчивым не более чем к 1 АБ, аналогичный показатель достиг 95,1% (347/365). Не отличалась и частота эрадикации, составившая 96,3 и 95,6%.

К сожалению, работ, уверенно поддерживающих возможность проведения монотерапии ЛВФ при тяжёлой ВП, недостаточно. В то же время имеются ограниченные, не лишённые недостатков ретроспективные наблюдения, согласно которым моно- или комбинированная АТ респираторными фторхинолонами сопровождается более высокой, чем комбинация β -лактама с макролидом, летальностью у лиц пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией. Подобные находки, не нашедшие своего логического объяснения за исключением выраженного противовоспалительного действия макролидов, представлены в анализе Т. Lodise и соавт. [105] и Е. Mortensen и соавт. [106].

В первом, широко цитируемом исследовании, монотерапия ЛВФ сравнивалась с комбинированной терапией [105]. Исследование продемонстрировало отсутствие различий по показателю 14 и 30 сут летальности как в группах пациентов, прогностический индекс у которых соответствовал PSI I—IV, так и в общей когорте пациентов. В то же время выделение лиц с PSI V наглядно продемонстрировало преимущество комбинированной АТ перед монотерапией ЛВФ. В частности, показатели летальности на 14 и 30 сут по группам составили 8,2% (4/49) vs. 26,8% (11/41); $p=0,02$ и 18,4% (9/49) vs. 36,6% (15/41); $p=0,05$.

Во втором случае авторы сравнили 30-сут летальность в группах пациентов с тяжёлой ВП, получавших либо комбинированную АТ β -лактамом и респираторным фторхинолоном ($n=50$), либо β -лактама с макролидом ($n=122$) [106]. Для анализа были выбраны пациенты (средний возраст $63,5 \pm 15,0$ лет) с прогностическим индексом PSI V ($n=96$) или требующие лечения в ОРИТ (62%). Показано, что по сравнению со 2 группой, лечебные программы с включением фторхинолона сопровождались более высокой летальностью (ОР 2,71; 95% ДИ 1,2—6,1).

Отметим, что пациенты 1 группы имели больший риск резистентной микрофлоры, так как поступали из домов длительного ухода (20 vs. 7%; $p=0,009$). И хотя кардинальных различий в спектре чувствительности выделенных микроорганизмов в исследовании не продемонстрировано, положение о повышенном риске не выявленных мутаций топоизомеразы в группе, принимавшей фторхинолоны, не следует игнорировать. Теоретически, дополнительное применение β -лактама должно было бы решить проблему развития, в ходе АТ, мутаций II уровня, но только при условии отсутствия множественноустойчивых возбудителей, более характерных для лиц рассматриваемой категории.

Учитывая умеренный антипневмококковый потенциал ЛВФ, применяемого в традиционной дозе, а также риски, возникающие при наличии у пневмококка мутаций топоизомеразы, применение ЛВФ при тяжёлой ВП должно сопровождаться введением активного антипневмококкового

Таблица 3. Рекомендации Британского торакального общества по антибактериальной терапии ВП (2009 г.)

Тяжесть ВП (клиническая оценка + CURB-65)	Место лечения	Препараты выбора	Альтернатива
Лёгкая ВП CURB-65= 0—1	Амбулаторное	ПО ^а : АМХ ^б 0,5 г \times 3 раза в сутки	ПО: Доксциклин или кларитромицин
Лёгкая ВП. Госпитализация не связана с тяжестью ВП	Стационарное	ПО: АМХ 0,5 г \times 3 раза в сутки При невозможности ПО введения — в/в ^с	
Среднетяжёлая ВП CURB-65 =2	Стационарное	ПО: АМХ 0,5—1,0 г \times 3 раза в сутки + кларитромицин 0,5 \times 2 г раза в сутки. При невозможности ПО введения — в/в; возможна замена АМХ на бензилпенициллин 1,2 г \times 4 раза в сутки	ПО: Доксциклин или ЛВФ 0,5 г или моксифлоксацин 0,4 г
Тяжёлая ВП CURB-65 = 3—5	Стационарное, возможно ОРИТ. Раннее, в пределах до 4 час от момента обращения, начало АТ!	В/в: Ко-амоксиклав 1,2 г \times 3 раза в сутки + кларитромицин 0,5 г \times 2 раза в сутки. При вероятности легионеллёза + ЛВФ	В/в: ЛВФ 0,5 г \times 2 раза в сутки или ципрофлоксацин 0,4 г \times 2 раза в сутки + бензилпенициллин 1,2 г \times 4 раза в сутки или кларитромицин + цефотаксим 1,0 г \times 3 раза в сутки или цефтриаксон 2,0 г \times 1 раз в сутки (При вероятности легионеллёза + ЛВФ)

Примечание. ^аПО — перорально; ^бАМХ — амоксициллин (вместо парентеральной формы в РФ используется ампициллин); ^св/в — внутривенно.

препарата, например бензилпенициллина, амоксициллина или ампициллина [92].

Более подробно исследования, посвящённые оценке различных режимов АТ ЛВФ, в том числе у госпитализированных пациентов, описаны в табл. 4.

В последнее десятилетие ЛВФ, благодаря сбалансированному профилю активности, высокой безопасности и удобству применения, всё чаще используется в терапии «амбулаторных» инфекций дыхательных путей, в частности нетяжёлой ВП. Крайне интересное сообщение по проблеме амбулаторного применения ЛВФ при ВП было представлено Х. Уе и соавт. [115]. Сравнивая эффективность АТ ЛВФ в дозе 500–750 мг/сут ($n=2968$) и макролидами ($n=4558$), авторы выявили снижение риска неэффективности терапии в группе ЛВФ (отношение рисков (ОР) = 0,84; 95% ДИ 0,75–0,94, $p=0,003$), а так же вероятность последующего обращения за повторной амбулаторной помощью (ОР = 0,68; 95% ДИ 0,51–0,91; $p=0,009$). Наибольшие различия рисков неэффективности АТ отмечены у пациентов старше 50 (ОР = 0,79; 95% ДИ 0,66–0,94; $p=0,007$) и 65 лет (ОР = 0,65; 95% ДИ 0,43–1,0; $p=0,049$). Проще говоря, у лиц >65 лет неэффективность АТ макролидами на 35% превосходит аналогичный показатель при применении ЛВФ в любой дозе.

Учитывая редкие случаи неэффективности АТ традиционной дозой препарата при наличии у пневмококка мутаций I–II уровня [71, 116–120], в последние годы начата оценка преимуществ повышенной до 750–1000 мг дозы ЛВФ. Исходя из обсуждаемых ранее фармакологических свойств, возможно ожидать их эффективность при мутации

гена *parC/E* (I уровень), хотя некоторые экспериментальные работы свидетельствуют об обратном [21, 121, 122]. К сожалению, в настоящее время клинических данных, описывающих эффективность лечения тяжёлой ВП, вызванной микроорганизмами с мутациями I уровня, недостаточно.

В настоящее время накопилось большое число работ, свидетельствующих о преимуществах сокращённых курсов ЛВФ в повышенной дозе при нетяжёлой инфекции. Так, при сравнении одного из фармакоэкономических показателей — длительности стационарного этапа лечения, ЛВФ продемонстрировал преимущества перед моксифлоксацином. Проанализировав 2 сопоставимые группы пациентов ($n=1594$), J. Schein и соавт. выявили различие как по длительности стационарного этапа лечения (5,8 против 6,4 дня; $p=0,02$), так и по общей стоимости лечения (различие составляло \$129; $p=0,75$) [123].

Положительную динамику при применении высокодозового режима АТ ЛВФ (750 мг) подтвердил С. Frei с соавт. [124]. В ретроспективное исследование, проводимое в США с 2005 по 2007 гг., включались пациенты с ВП, требующие госпитализации в общую палату. В качестве препаратов сравнения использовалась комбинация цефтриаксона (1000 мг/сут) с азитромицином (500 мг/сут). Оценивались длительность пребывания в стационаре и продолжительность внутривенного введения АБ. Как по первому ($4,6 \pm 0,17$ vs. $5,4 \pm 0,22$ дн), так и по второму ($3,6 \pm 0,17$ против $4,8 \pm 0,21$ дня) показателю, различия в пользу ЛВФ оказались достоверными ($p < 0,01$).

Однако эти выводы не нашли подтверждения в другой работе, посвящённой фармакоэкономии

Таблица 4. Клиническая эффективность левофлоксацина при внебольничной пневмонии

Особенности исследования	Препарат, доза (длительность)	Эффективность, % (n)	
		клиническая	бактериологическая
ВП [107]	ЛВФ 0,5 г (10 сут)	91,1 (192)	92,4 (92)
	ЛВФ 0,75 г (5 сут)	92,4 (198)	93,2 (103)
ВП [108], «атипичные» возбудители		96,5 (57)	н. д.
		95,5 (66)	
ВП [109], PSI III–IV		85,5 (83)	87,5 (32)
		90,8 (76)	88,9 (36)
ВП [110], возраст >64 лет		91,9 (86)	87,5 (16)
		89 (73)	90,3 (31)
ВП [111], ИТТ $n=428$ (79% с лёгкой и среднетяжёлой ВП согласно PSI)	Тигециклин	88,9	92
	ЛВФ (7–14 сут)	85,3	89
ВП [112], возраст >64 лет	ЛВФ 0,5 г (7–14 сут)	87,9 (140)	н. д.
	Моксифлоксацин 0,4 г	92,9 (141)	
ВП [97], N=291 vs. 278; [113] PSI III–V. У 77% — ступенчатая терапия с 6,1 vs. 6,6 сут (среднее)	Моксифлоксацин 0,4 г (11 сут)	86,9	83,3
	ЛВФ 0,5 г × 2 раза в сутки + цефтриаксон 2,0 г (в среднем 12 сут)	89,9	85,1
ВП [113], PSI I×III	Летальность с 3 по 30 сут	2,4 vs. 1,4 $p=0,29$	
	ЛВФ 0,5 г (7 сут)	93,7 (189)	92,3% (130)
ВП [114], госпитализированных в общую палату пациенты	Азитромицин 2,0 г	89,7 (174)	90,7% (107)
	ЛВФ 0,5 г	93	н. д.
	ко-амоксиклав 1,2 г × 3 раза в сутки	89	
	цефтриаксон 1,0 г × 2 раза в сутки	89	

ческому анализу применения парентеральной формы препаратов (400 мг моксифлоксацин vs. 750 мг ЛВФ) у госпитализированных пациентов [125]. В данном исследовании затраты на лечение и длительность парентеральной терапии, при сравнении сопоставимых групп пациентов, не различались. В то же время, до момента выделения сопоставимых пар, преимущества ЛВФ были очевидными.

С фармакоэкономической точки зрения влияние сокращения длительности госпитализации на 0,5 сут, наблюдаемое в реальной практике при применении ЛВФ по сравнению с моксифлоксацином, изучено М. Raut и соавт. [126]. Продемонстрировано, что столь незначительное сокращение срока пребывания в стационаре, способствует сокращению затрат на каждый законченный случай ВП в среднем на \$457—846, что приведёт к ежегодной экономии \$500—900 миллионов.

Как видно, преимущества респираторных фторхинолонов обеспечивают их высокий потенциал в схемах эмпирической АТ ВП у госпитализированных пациентов. В то же время необходимо ещё раз напомнить о современных подходах, определяющих необходимость «сужения» спектра применяемых АБ [91, 92].

Подтверждением возможности применения при ВП целенаправленной АТ является крупное австралийское исследование, посвящённое оценке лечения тяжёлой ВП комбинацией бензилпенициллина или цефтриаксона с доксициклином/макролидом [127]. Авторами показана адекватность выбранной схемы АТ в отношении большинства причинных возбудителей заболевания. Это касалось и большинства лиц с тяжёлой ВП. Так, среди 94 пациентов, требующих проведения ИВЛ и/или инотропной поддержки, основные патогены были представлены пневмококком и легионеллой. Только у 7,4% (7/94) из них выделялись возбудители, устойчивые к респираторным фторхинолонам, амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму (вирусы гриппа, пикорнавирусы и *Pseudomonas* spp). Среди всех наблюдаемых пациентов только в 5,4% (48/885) ВП была связана с нечувствительными микроорганизмами. В каждом из этих случаев выявлены факторы риска резистентных возбудителей.

Возможность применения АБ узкого спектра показана в исследовании С. А. Рачиной и соавт. (Пульмонология 2010;1 в печати). Выполненное с использованием современных, соответствующих международным стандартам методов этиологической диагностики исследование подтвердило ключевую роль пневмококка при тяжёлой ВП. Также, впервые в России, определена роль спорадического легионеллёза (см. рисунок). Вполне очевидно, что в данном случае комбинация антипневмокок-

кового цефалоспоринона или бензилпенициллина с макролидом обеспечит приемлемую, возможно не меньшую чем для респираторных фторхинолонов, эффективность.

Обострение хронической обструктивной болезни лёгких (хронического обструктивного бронхита)

Последнее десятилетие характеризуется повышенным интересом к респираторным фторхинолонам при обострениях хронической обструктивной болезни лёгких (оХОБЛ). Обострение — один из этапов естественного течения ХОБЛ, характеризующееся острым, эпизодически возникающим ухудшением в виде усиления одышки, изменения объёма и/или характера мокроты и требующее модификации привычной терапии [128].

Основные бактериальные возбудители оХОБЛ представлены *Haemophilus* spp. (30—70%), преимущественно нетипируемыми штаммами *H.influenzae* [129—134]. Несколько меньшее значение отводится *M.catarrhalis* (8—13%) и *S.pneumoniae* (10—15%; 0—18% по [132]). И, наконец, менее чем в 5% случаев выделяются *P.aeruginosa* и Enterobacteriaceae, преимущественно *K.pneumoniae* и *E.coli* [129, 133, 135—140]. Ситуация меняется при осложнённом течении заболевания (возраст >65 лет, бронхоэктазы, ОФВ₁ ≤30—35% от должного, ≥4 обострений в год [131], длительный приём системных глюкокортикостероидов, тяжёлая сопутствующая патология, применение АП в последние 3 мес [140, 141], отсутствие вакцинации против гриппа [141]). В данном случае возрастает значение *Pseudomonas* spp. (8—29%) [131, 142] и энтеробактерий [131, 135, 140, 142, 143].

Показанием к назначению АП является наличие ≥2 симптомов обострения (I и II тип) [136, 144]. Согласно современным руководствам [145—147], адекватными, при обострении неосложнённой ХОБЛ, считаются препараты, активные против *H.influenzae*, *M.catarrhalis* и *S.pneumoniae*. Обострение тяжёлой ХОБЛ требует применения препаратов, активных, с одной стороны, против пневмококка и, с другой, против грамотрицательных бактерий. Левофлоксацин полностью соответствует критериям «идеального» препарата, что отражается на результатах его применения.

В частности, согласно данным работы А. Ruiz-Gonzalez и соавт., применение ЛВФ сопровождалось наименьшей, по сравнению с другими препаратами, частотой госпитализаций за 6 мес наблюдения (34 против 66%) [148]. Удлинение межприступного интервала и более быстрое купирование симптомов заболевания, по сравнению с кларитромицином, подтверждено в исследовании отечественных авторов [149]. Установлено, что с увеличением факторов риска (возраст >64 лет, са-

харный диабет, приём кортикостероидов), преимущества ЛВФ становятся более заметными, особенно при применении препарата в повышенной до 750—1000 мг дозе [76, 150—152]. Высокая эффективность продемонстрирована в двойном слепом, проспективном исследовании, сравнившем эффективность ЛВФ (500 мг) и моксифлоксацина (400 мг), принимаемых в течение 7 и 5 сут соответственно. Благоприятный клинический исход был достигнут у 94 и 91% пациентов, эрадикация возбудителя — в 93,8 и 92,8% случаев соответственно [153]. Аналогичные выводы были сделаны А. Canut и соавт., продемонстрировавшими в вероятностной модели преимущества традиционных доз ЛВФ перед макролидами и амоксициллином при обострении как нетяжёлых, так и тяжёлых форм ХОБЛ [154].

Нежелательные реакции

Применение ЛВФ в дозе 500 и 750 мг сопровождается развитием нежелательных реакций (НР) в 49 и 45,5%; только 7,6—8% из них оцениваются как связанные с препаратом [155]. По данным крупного постмаркетингового исследования, проведённого в Японии и включавшего 16117 пациентов, принимавших ЛВФ, частота клинически значимых НР составила 1,3% (203/16117). В отличие от существующего представления о большей вероятности НР при одновременном применении препарата с нестероидными противовоспалительными средствами, подобной связи, в данном исследовании, не выявлено. Единственными факторами риска развития неврологических (конвульсии) НР явились: возраст старше 75 лет, нарушение функции почек и указание в анамнезе на ранее перенесённый конвульсивный приступ.

Наиболее частыми НР являются послабление стула и тошнота. Серьёзной, хотя и крайне редкой НР, возникающей при приёме фторхинолонов, является разрыв сухожилий (1,2/10000 пациентов) [156], наблюдаемый, как правило, у лиц пожилого возраста, принимающих кортикостероиды, а также тендинит (2,9/1000) [157] и тендинопатия, выявляющаяся у 2,4/10000 пациентов [156].

Применение ЛВФ, по данным большого числа наблюдений, не вызывает клинически значимого удлинения интервала Q-T (чаще при сочетании с макролидом), крайне редко способствует развитию эпизодов желудочковой тахикардии и аритмии [158]. Риск реакции возрастает у лиц с брадикардией и с некупированной гипокалиемией. Случаи «пируэта» (*torsade de pointes*), наблюдаемые у получавших ЛВФ пациентов, являются казуистикой [159]. Прекращение АТ, в связи с развитием связанных с препаратом НР, требуется менее чем в 2% случаев [155]. По другим данным, частота от-

мены препарата достигает 7—8,3% (750 и 500 мг). В то же время отмена, непосредственно связанная с НР на ЛВФ, проводилась гораздо реже [107].

Комплаентность

Возможность однократного приёма — крайне важное свойство респираторных фторхинолонов, обеспечивающее высокую комплаентность пациентов. Проблема комплаентности привлекает в последнее время всё большее внимание. То, что значительное число пациентов нарушает режим АТ, свидетельствуют данные недавно проведённого компанией РОМИР опроса, охватившего 1575 человек. Согласно ему, каждый второй россиянин не соблюдает предписанную терапию, пропускает дозу препарата или сокращает частоту приёма. Только 45% респондентов следует рекомендациям на протяжении всего курса лечения, а 51% — до определённого момента, как правило, до клинического улучшения. В качестве причины низкой комплаентности указывается более чем однократный приём препарата [160, 161].

Выводы о лучшей приверженности назначенной схеме терапии при сокращении как кратности приёма, так и длительности лечения уже не подлежат сомнению. По данным J. Peshere и соавт., режим нарушался в 14,9% случаев при однократном и в 27% при 3- и более кратном приёме лекарственного препарата [161]. Аналогичные результаты приводит P. Kardas, обследовавший амбулаторных пациентов с обострением хронического бронхита [162, 163]. При одно- или двукратном суточном применении препарата, рекомендованную длительность АТ и междозовый интервал соблюдали 80,3 vs. 68,6% и 74,4 vs. 56,4% пациентов. Подобная тенденция подтверждена в метаанализе 76 исследований (комплаентность 79% vs. 69%) [164].

Заключение

Левифлоксацин характеризуется сбалансированной активностью против основных возбудителей ВП и оХОБЛ. Чувствительность пневмококка, гемофильной палочки, моракселлы, «атипичных» возбудителей ВП к ЛВФ превышает 99%. Низкий уровень устойчивости отмечен и для других возбудителей внебольничных инфекций, в том числе грамотрицательных энтеробактерий и метициллинчувствительных стафилококков.

Эмпирическое применение ЛВФ в виде монотерапии или в комбинации с антипневмококковыми цефалоспоридами/пенициллином имеет преимущества у пациентов с обострением тяжёлой ХОБЛ (достигается увеличение интервала между обострениями) и тяжёлой ВП, а также у

лиц, лечение которых препаратами других классов оказалось неэффективным.

Монотерапия ЛВФ имеет очевидные преимущества перед макролидами у лиц любого возраста, переносящих нетяжелую ВП и получающих лечение в амбулаторных условиях. Особенно выражены преимущества в группе лиц старше 50 и 65 лет. В последнем случае снижение вероятности неэффективности АТ за счёт применения ЛВФ может достигать 35%.

Монотерапия ЛВФ не показана лицам, принимавшим фторхинолоны в предшествующие 3 мес,

ЛИТЕРАТУРА

- Davis R., Bryson H. M. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 677–700.
- Nomura K., Fujimoto Y., Morimoto Y. et al. Population pharmacokinetics of levofloxacin as prophylaxis for febrile neutropenia. *Internal medicine* (Tokyo, Japan) 2008; 47: 375–378.
- Nicolle L., Duckworth H., Sitar D. et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of levofloxacin 750 mg once daily in young women with acute uncomplicated pyelonephritis. *Intern J Antimicrob Agents* 2008; 31: 287–289.
- Oberdorfer K., Swoboda S., Hamann A. et al. Tissue and serum levofloxacin concentrations in diabetic foot infection patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 836–839.
- Trampuz A., Wenk M., Rajacic Z., Zimmerli W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in human skin blister fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1352–1355.
- Garraffo R., Lavrut T., Durant J. et al. *In vivo* comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin in human neutrophils. *Clin Drug Investig* 2005; 25: 643–650.
- Peloquin C. A., Hadad D. J., Molino L. P. et al. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 852–857.
- Kiser T. H., Hoody D. W., Obrisch M. D. et al. Levofloxacin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with severe burn injury. *Ibid* 2006; 50: 1937–1945.
- Zeitlinger M. A., Traunmuller F., Abraham A. et al. A pilot study testing whether concentrations of levofloxacin in interstitial space fluid of soft tissues may serve as a surrogate for predicting its pharmacokinetics in lung. *Intern J Antimicrob Agents* 2007; 29: 44–50.
- Wagenlehner F. M., Kinzig-Schippers M., Sorgel F. et al. Concentrations in plasma, urinary excretion and bactericidal activity of levofloxacin (500 mg) versus ciprofloxacin (500 mg) in healthy volunteers receiving a single oral dose. *Ibid* 2006; 28: 551–559.
- Overholser B. R., Kays M. B., Lagvankar S. et al. Pharmacokinetics of intravenously administered levofloxacin in men and women. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1310–1318.
- Almeida S., Filipe A., Almeida A., Wong H. et al. Comparative bioavailability of two formulations of levofloxacin and effect of sex on bioequivalence analysis. Data from a randomised, 2x2 crossover trial in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung* 2005; 55: 414–419.
- Noreddin A. M., Marras T. K., Sanders K. et al. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP). *Intern J Antimicrob Agents* 2004; 24: 479–484.
- Noreddin A. M., Hoban D. J., Zhanel G. G. Comparison of gatifloxacin and levofloxacin administered at various dosing regimens to hospitalised patients with community-acquired pneumonia: pharmacodynamic target attainment study using North American surveillance data for *Streptococcus pneumoniae*. *Intern J Antimicrob Agents* 2005; 26: 120–125.
- Wagenlehner F. M., Kinzig-Schippers M., Tischmeyer U. et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin XR (1000 mg) versus levofloxacin (500 mg) in plasma and urine of male and female healthy volunteers receiving a single oral dose. *Ibid* 2006; 27: 7–14.
- Hurst M., Lamb H. M., Scott L. J., Figgitt D. P. Levofloxacin: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2002; 62: 2127–2167.
- Drusano G. L., Johnson D. E., Rosen M., Standiford H. C. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1993; 37: 483–490.
- Preston S. L., Drusano G. L., Berman A. L. et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279: 125–129.
- Scaglione F., Mouton R. W., Mattina R., Fraschini F. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin in a murine pneumonia model: peak concentration/MIC versus area under the curve/MIC ratios. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2749–2755.
- Odenholt I., Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an *in vitro* kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 960–965.
- Deryke C. A., Du X., Nicolau D. P. Evaluation of bacterial kill when modelling the bronchopulmonary pharmacokinetic profile of moxifloxacin and levofloxacin against parC-containing isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 601–609.
- Ambrose P. G., Bhavnani S. M., Rubino C. M. et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's Not Just for Mice Anymore. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 79–86.
- Booker B. M., Smith P. F., Forrest A. et al. Application of an *in vitro* infection model and simulation for reevaluation of fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype *typhi*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005; 49: 1775–1781.
- Bhavnani S. M., Forrest A., Hammel J. P. et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of quinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 99–101.
- Drusano G. L., Preston S. L., Fowler C. et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004; 189: 1590–1597.
- LaPlante K. L., Rybak M. J., Tsuji B. et al. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*: area under the concentration-time curve/MIC ratio and resistance development with gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1315–1320.
- Brown S. D., Rybak M. J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001–2002, as part of the PROTEKT US study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: i7–15.
- Jenkins S. G., Brown S. D., Farrell D. J. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. *Annals Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7: 1.
- Jacobs E., Dalhoff A., Korfmann G. Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalised patients with respiratory tract infections (MOXIAKTIV Study). *Intern J Antimicrob Agents* 2008.
- Davies T. A., Yee Y. C., Goldschmidt R. et al. Infrequent occurrence of single mutations in topoisomerase IV and DNA gyrase genes among US levofloxacin-susceptible clinical isolates of *Streptococcus pneumo-*

- niae* from nine institutions (1999–2003). *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 437–442.
31. *Sohma M., Yokozawa I., Kaneko S., Satake S.* Epidemiological study of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from 2003 through 2006 in Japan. *Kansenshogaku zasshi* 2009; 83: 113–119.
 32. *Козлов Р. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. и др.* Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8: 33–47.
 33. *Hsieh Y. C., Chang L. Y., Huang Y. C. et al.* Circulation of international clones of levofloxacin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2009.
 34. *Sahm D. F., Brown N. P., Thornsberrry C., Jones M. E.* Antimicrobial susceptibility profiles among common respiratory tract pathogens: a GLOBAL perspective. *Postgraduate Med* 2008; 120: 16–24.
 35. *Srifuengfung S., Tribuddharat C., Champreeda P. et al.* Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with respiratory tract infections in Thailand. *The Southeast Asian J Trop Med* 2008; 39: 461–466.
 36. *Thornsberrry C., Brown N. P., Draghi D. C. et al.* Antimicrobial activity among multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated in the United States, 2001–2005. *Postgraduate medicine* 2008; 120: 32–38.
 37. *Farrell D. J., Couturier C., Hryniewicz W.* Distribution and antibacterial susceptibility of macrolide resistance genotypes in *Streptococcus pneumoniae*: PROTEKT Year 5 (2003–2004). *Intern J Antimicrob Agents* 2008.
 38. *Defije R., Scheetz M. H., Feinglass J. M. et al.* Effect of differences in MIC values on clinical outcomes in patients with bloodstream infections caused by gram-negative organisms treated with levofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1074–1079.
 39. *Mouton R. W.* Impact of pharmacodynamics on breakpoint selection for susceptibility testing. *Infectious Disease Clinics of North America* 2003; 17: 579–598.
 40. *Frei C. R., Wiederhold N. P., Burgess D. S.* Antimicrobial breakpoints for gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 621–628.
 41. *Jacobs E., Dalhoff A., Korfmann G.* Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalized patients with respiratory tract infections (MOXIAKTIV Study). *Intern J Antimicrob Agents* 2009; 33: 52–57.
 42. *Bastida T., Perez-Vazquez M., Campos J. et al.* Levofloxacin treatment failure in *Haemophilus influenzae* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1475–1478.
 43. *Perez-Vazquez M., Roman F., Aracil B., Canton R., Campos J.* Laboratory detection of *Haemophilus influenzae* with decreased susceptibility to nalidixic acid, ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin due to *gyrA* and *parC* mutations. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1185–1191.
 44. *Alou L., Aguilar L., Sevillano D. et al.* Levofloxacin vs. azithromycin pharmacodynamic activity against *S.pneumoniae* and *H.influenzae* with decreased susceptibility to amoxicillin/clavulanic acid. *J Chemotherapy (Florence, Italy)* 2007; 19: 670–672.
 45. *Gracia M., Diaz C., Coronel P. et al.* Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 52–56.
 46. *Jones R. N., Sader H. S., Fritsche T. R., Pottumarthy S.* Comparisons of parenteral broad-spectrum cephalosporins tested against bacterial isolates from pediatric patients: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Ibid* 2007; 57: 109–116.
 47. *Seral C., Suarez L., Rubio-Calvo C. et al.* *In vitro* activity of cefditoren and other antimicrobial agents against 288 *Streptococcus pneumoniae* and 220 *Haemophilus influenzae* clinical strains isolated in Zaragoza, Spain. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 210–215.
 48. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints. <http://www.srga.org/eucastvt/MICTAB> [accessed 10 February 2010].
 49. *Дехнич А. В., Эйдельштейн И. А., Нарезкина А. Д. и др.* Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002; 4: 325–336.
 50. *Fritsche T. R., Sader H. S., Jones R. N.* Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999–2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 19–26.
 51. *Goff D. A., Dowzicky M. J.* Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative *in vitro* activity of tigecycline, a glyicyclicline antimicrobial. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1189–1193.
 52. *Huband M. D., Cohen M. A., Zurack M. et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of PD 0305970 and PD 0326448, new bacterial gyrase/topoisomerase inhibitors with potent antibacterial activities versus multidrug-resistant gram-positive and fastidious organism groups. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1191–1201.
 53. *Sader H. S., Watters A. A., Fritsche T.R., Jones R. N.* Activity of daptomycin and selected antimicrobial agents tested against *Staphylococcus aureus* from patients with bloodstream infections hospitalized in European medical centers. *J Chemotherapy (Florence, Italy)* 2008; 20: 28–32.
 54. *Murillo O., Pachon M. E., Euba G. et al.* High doses of levofloxacin vs moxifloxacin against staphylococcal experimental foreign-body infection: the effect of higher MIC-related pharmacokinetic parameters on efficacy. *J Infect* 2009; 58: 220–226.
 55. *Guss J., Doghramji L., Edelstein P. H., Chiu A. G.* Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in chronic rhinosinusitis. *ORL; J Oto-rhino-laryngol Related Special* 2009; 71: 263–267.
 56. *Lanzafame A., Bonfiglio G., Santini L., Mattina R.* *In vitro* activity of levofloxacin against recent Gram-negative nosocomial pathogens. *Chemotherapy* 2005; 51: 44–50.
 57. *Tennenberg A. M., Davis N. B., Wu S. C., Kahn J.* Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: the levofloxacin clinical trials experience. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 843–850.
 58. *Jones R. N., Sader H. S., Beach M. L.* Contemporary *in vitro* spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative gram-negative bacilli isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2001). *Intern J Antimicrob Agents* 2003; 22: 551–556.
 59. *Howard W., Biedenbach D. J., Jones R. N.* Comparative antimicrobial spectrum and activity of the desfluoroquinolone BMS284756 (T-3811) tested against non-fermentative Gram-negative bacilli. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 340–344.
 60. *Paterson D. L., Adams J., Doi Y.* *In vitro* activity of PZ-601 (SMP-601), a novel carbapenem, against extended-spectrum beta-lactamase producing organisms [Poster No. F1-346]. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007 Sep 17–20; Chicago (IL).
 61. *Rossi F., Baquero F., Hsueh P. R. et al.* *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 205–210.
 62. *Jonas D., Engels I., Friedhoff C., Spitzmuller B. et al.* Efficacy of moxifloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin and levofloxacin against intracellular *Legionella pneumophila*. *Ibid* 2001; 47: 147–152.
 63. *Zhanel G. G., DeCorby M., Nichol K. A. et al.* Antimicrobial susceptibility of 3931 organisms isolated from intensive care units in Canada: Canadian National Intensive Care Unit Study, 2005/2006. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 67–80.
 64. *Zhang J., Yu J. C., Shi Y. G. et al.* Study of pharmacokinetics/pharmacodynamics of levofloxacin. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 1926–1932.
 65. *Yamaguchi K., Ohno A., Ishii Y. et al.* *In vitro* susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents of 18,639 clinical isolates obtained from 77 centers in 2004. *Japan J Antibiot* 2006; 59: 428–451.
 66. *Blondeau J. M., Hansen G., Metzler K. L. et al.* *In vitro* susceptibility of 4903 bacterial isolates to gemifloxacin — an advanced fluoroquinolone. *Intern J Antimicrob Agents* 2003; 22: 147–154.
 67. *Ishida H., Ishida Y., Kurosaka Y. et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of levofloxacin against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1641–1645.
 68. *Passerini de Rossi B., Garcia C., Calenda M. et al.* Activity of levofloxacin and ciprofloxacin on biofilms and planktonic cells of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with device-associated infections. *Intern J Antimicrob Agents* 2009; 34: 260–264.

69. Kaji C, Watanabe K, Apicella M. A., Watanabe H. Antimicrobial effect of fluoroquinolones for the eradication of nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates within biofilms. *Tohoku J Exper Med* 2008; 214: 121–128.
70. De Vecchi E., Nicola L., Ossola F., Drago L. *In vitro* selection of resistance in *Streptococcus pneumoniae* at *in vivo* fluoroquinolone concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 721–727.
71. Endimiani A., Brigante G., Bettaccini A. A. et al. Failure of levofloxacin treatment in community-acquired pneumococcal pneumonia. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 106.
72. Lister P. D. Pharmacodynamics of levofloxacin against characterized ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Postgraduate Med* 2008; 120: 46–52.
73. Schafer J., Hovde L. B., Simonson D., Rotschafer J. C. *In vitro* pharmacodynamics of moxifloxacin versus levofloxacin against 4 strains of *Streptococcus pneumoniae*: 1 wild type, 2 first-step parC mutants, and 1 pump mutant. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 155–161.
74. Conte J. E., Jr., Golden J. A., McIver M., Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in healthy volunteer subjects. *Intern J Antimicrob Agents* 2006; 28: 114–121.
75. Louie A., Fregeau C., Liu W. et al. Pharmacodynamics of levofloxacin in a murine pneumonia model of *Pseudomonas aeruginosa* infection: determination of epithelial lining fluid targets. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3325–3330.
76. Conte J. E., Golden J. A., McIver M. et al. Intrapulmonary pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in subjects with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Intern J Antimicrob Agents* 2007; 30: 422–427.
77. Kitamura A., Hoshino K., Kimura Y. et al. Contribution of the C-8 substituent of DU-6859a, a new potent fluoroquinolone, to its activity against DNA gyrase mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1467–1471.
78. Dalhoff A. Comparative *in vitro* and *in vivo* activity of the C-8 methoxy quinolone moxifloxacin and the C-8 chlorine quinolone BAY y 3118. *Clin Infect Dis* 2001; S16–S22.
79. Zhao X., Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Ibid* 2001; 33: S147–S56.
80. Mascellino M. T., Delogu G., Pelaia M. R. et al. Reduced bactericidal activity against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* of blood neutrophils from patients with early adult respiratory distress syndrome. *J Med Microbiol* 2001; 50: 49–54.
81. Delogu G., Iona E., Amati F. «Killing» of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with critical post-operative complications. Effects of various antibiotics. *Annali italiani di chirurgia* 1997; 68: 219–224.
82. Pruil H., McDonald P. J. Lomefloxacin-induced modification of the kinetics of growth of gram-negative bacteria and susceptibility to phagocytic killing by human neutrophils. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 91–101.
83. Scoreaux B., Ouadrhiri Y., Anzalone G., Tulkens P. M. Effect of recombinant human gamma-interferon on intracellular activities of antibiotics against *Listeria monocytogenes* in the human macrophage cell line THP-1. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 1996; 40: 1225–1230.
84. Huang H. C., Shieh C. C., Yu W. L. et al. Comparing the protective effects of ciprofloxacin, moxifloxacin and levofloxacin in mice with lipopolysaccharide-induced acute lung injuries. *Respirology* (Carlton, Vic) 2008; 13: 47–52.
85. Ogino H., Fujii M., Ono M., Maezawa K. et al. *In vivo* and *in vitro* effects of fluoroquinolones on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine production. *J Infect Chemother* 2009; 15: 168–1673.
86. Calbo E., Alsina M., Rodriguez-Carballeira M. et al. Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: effects of treatment with a beta-lactam versus a fluoroquinolone. *Antimicrobial Agents Chemother* 2008; 52: 2395–2402.
87. Pai M. P., Allen S. E., Amsden G. W. Altered steady state pharmacokinetics of levofloxacin in adult cystic fibrosis patients receiving calcium carbonate. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 153–157.
88. Stergiopoulou T., Meletiadis J., Sein T. et al. Comparative pharmacodynamic interaction analysis between ciprofloxacin, moxifloxacin and levofloxacin and antifungal agents against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 343–348.
89. Elkhatib W. F., Haynes V. L., Noreddin A. M. Microbiological appraisal of levofloxacin activity against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in combination with different calcium channel blockers *in vitro*. *J Chemotherapy* (Florence, Italy) 2009; 21: 135–143.
90. Chidiac C. Acute community-acquired pneumonia. A review of clinical trials. *Med Mal Infect* 2006; 36: 650–666.
91. Dryden M., Hand K., Davey P. Antibiotics for community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 1123–1125.
92. Lim W. S., Baudouin S. V., George R. C. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64: iii1–iii55.
93. Robenshtok E., Shefet D., Gafer-Gvili A. et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2008: CD004418.
94. Shefet D., Robenshtok E., Paul M., Leibovici L. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Ibid* (Online) 2005: CD004418.
95. Mills G. D., Oehley M. R., Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community-acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* (Clinical research ed) 2005; 330: 456.
96. Soriano F., Cafini F., Aguilar L. et al. Breakthrough in penicillin resistance? *Streptococcus pneumoniae* isolates with penicillin/cefotaxime MICs of 16 mg/l and their genotypic and geographical relatedness. *J Antimicrob Chemother* 2008.
97. Torres A., Garau J., Arvis P. et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study — a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1499–1509.
98. Marti-Carvajal A., Salanti G., Cardona A. F. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2008: CD004388.
99. Confalonieri M., Urbino R., Potena A. et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *American J Respir Critic Car Med* 2005; 171: 242–248.
100. Shorr A. F., Zadeikis N., Jackson W. L. et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40: Suppl 2: S123–129.
101. Shorr A. F., Susla G. B., Kollef M. H. Quinolones for treatment of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Ibid* 2005; 40: Suppl 2: S115–122.
102. Vardakas K. Z., Siempos I. I., Grammatikos A. et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179: 1269–1277.
103. Bru J. P., Leophonte P., Veysier P. Levofloxacin for the treatment of pneumococcal pneumonia: results of a meta-analysis. *Rev Pneumol Clinique* 2003; 59: 348–356.
104. Peterson J., Yektashenas B., Fisher A. C. Levofloxacin for the treatment of pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* including multidrug-resistant strains: pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2009.
105. Lodise T. P., Kwa A., Cosler L. et al. Comparison of {beta}-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized veterans affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3977–3982.
106. Mortensen E. M., Restrepo M. I., Anzueto A., Pugh J. The impact of empiric antimicrobial therapy with a beta-lactam and fluoroquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia. *Critical care* (London, England) 2005; 10: R8.
107. Dunbar L. M., Wunderink R. G., Habib M. P. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752–760.
108. Dunbar L. M., Khashab M. M., Kahn J. B. et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 555–563.
109. Shorr A. F., Khashab M. M., Xiang J. X. et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 2006; 100: 2129–2136.
110. Shorr A. F., Zadeikis N., Xiang J. X. et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged > or =65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2005; 27: 1251–1259.

111. Tanaseanu C., Milutinovic S., Calistru P. I. et al. Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *BMC Pulmon Med* 2009; 9: 44.
112. Anzueto A., Niederman M. S., Pearl J. et al. Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 73–81.
113. D'Ignazio J., Camere M. A., Lewis D.E. et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4035–4041.
114. Kalbermatter V., Bagilet D., Diab M., Javkin E. Oral levofloxacin versus intravenous ceftriaxone and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia that requires hospitalization. *Med Clin* 2000; 115: 561–563.
115. Ye X., Sikirica V., Schein J.R. et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: A retrospective claims database analysis. *Clin Ther* 2008; 30: 358–371.
116. Carlavilla A. B., Lopez-Medrano F., Chaves F. et al. Failure of levofloxacin therapy in two cases of community-acquired pneumonia caused by fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* and complicated with empyema. *Enfermedad Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 270–273.
117. de Cueto M., Rodriguez J. M., Soriano M. J. et al. Fatal levofloxacin failure in treatment of a bacteremic patient infected with *Streptococcus pneumoniae* with a preexisting parC mutation. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1558–1560.
118. Empey P. E., Jennings H. R., Thornton A. C. et al. Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 687–690.
119. Fuller J. D., Low D. E. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 118–121.
120. Kays M. B., Smith D. W., Wack M. E., Denys G. A. Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 395–399.
121. Sun H. K., Du X., Deryke C. A. et al. parE mutations in *Streptococcus pneumoniae* may reduce bactericidal activity of respiratory fluoroquinolones. *Intern J Antimicrob Agents* 2007; 29: 230–232.
122. Lee S. Y., Fan H. W., Sutherland C. et al. Antibacterial effects of moxifloxacin and levofloxacin simulating epithelial lining fluid concentrations against community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs in R&D* 2007; 8: 69–77.
123. Schein J., Janagap-Benson C., Grant R. et al. A comparison of levofloxacin and moxifloxacin use in hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) patients in the US: focus on length of stay. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 895–906.
124. Frei C. R., Jaso T. C., Mortensen E. M. et al. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study. *Ibid* 2009; 25: 859–868.
125. Friedman H., Song X., Crespi S., Navaratnam P. Comparative analysis of length of stay, total costs, and treatment success between intravenous moxifloxacin 400 mg and levofloxacin 750 mg among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Value Health* 2009.
126. Raut M., Schein J., Mody S. et al. Estimating the economic impact of a half-day reduction in length of hospital stay among patients with community-acquired pneumonia in the US. *Curr Med Res Opin* 2009.
127. Charles P. G., Whitby M., Fuller A. J. et al. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1513–1521.
128. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S–401S.
129. Alvarez-Sala J. L., Kardos P., Martinez-Beltran J. et al. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1762–1767.
130. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108: 43S–52S.
131. Авдеев С. Н., Шанина А. Г., Чучалин А. Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Клинический журнал антимикробной химиотерапии* 2005; 7: 245–254.
132. Дворецкий Л. И., Дубровская Н. В., Грудникова С. А. и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита. Результаты длительного мониторинга больных. *Инфекция и антимикробная терапия* 2005; 7.
133. van Zanten A.R., Oudijk M., Nohlmans-Paulssen M. K. et al. Continuous vs. intermittent cefotaxime administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract infections: pharmacokinetics/pharmacodynamics, bacterial susceptibility and clinical efficacy. *British J Clin Pharmacol* 2007; 63: 100–109.
134. Pfaller M. A., Ehrhardt A. F., Jones R. N. Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment. *American J Med* 2001; 111: Suppl 9A: 4S–12S; Discussion 36S–8S.
135. Miravilles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
136. Ram F. S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2006:CD004403.
137. Reynolds A. Y. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. In: Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R., eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
138. Roede B. M., Bresser P., El Moussaoui R. et al. Three vs. 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 284–290.
139. Sayiner A., Okyay N., Unsal I., Colpan N. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 115: 1481.
140. Lode H., Allewelt M., Balk S. et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection* 2007; 35: 143–149.
141. Monso E., Garcia-Aymerich J., Soler N. et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect* 2003; 131: 799–804.
142. Grassi C., Salvatori E., Rosignoli M. T., Dionisio P. Randomized, double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respiration* 2002; 69: 217–222.
143. Anzueto A., Niederman M. S., Tillotson G. S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. *Bronchitis Study Group. Clin Ther* 1998; 20: 885–900.
144. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
145. Balter M. S., La Forge J., Low D. E. et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003; 10: Suppl B: 3B–32B.
146. Pauwels R. A., Buist A. S., Calverley P. M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *American J Respir Critic Car Med* 2001; 163: 1256–1276.
147. Celli B. R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.
148. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbonas X. et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, Vic)* 2007; 12: 117–121.
149. Dvoretzkii L. I., Dubrovskaya N. V., Grudnikina S. A. et al. Levofloxacin and macrolides in chronic bronchitis exacerbation: comparative analysis of the treatment efficacy and nonrelapsing periods. *Antibiotiki i khimioterapii = Antibiotics and Chemotherapy [sic]* 2007; 52: 21–31.
150. Grossman R. F., Ambrus M. E., Fisher A. C. et al. Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bron-

- chitis: a post hoc analysis of data from severely ill patients. *Clin Ther* 2006; 28: 1175—1180.
151. Zuck P., Veysier P., Brumpt I. Efficacy of levofloxacin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis in patients with risk factors. *Rev Pneumol Cliniq* 2004; 60: 269—277.
 152. Martinez F. J., Grossman R. F., Zadeikis N. et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur Respir J* 2005; 25: 1001—1010.
 153. Urueta-Robledo J., Ariza H., Jardim J. R. et al. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: the Latin American Cohort. *Respir Med* 2006; 100: 1504—1511.
 154. Canut A., Martin-Herrero J. E., Labora A., Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 605—612.
 155. Khashab M. M., Xiang J., Kahn J. B. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Resear Opin* 2006; 22: 1997—2006.
 156. Wilton L. V., Pearce G. L., Mann R. D. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *British J Clin Pharmacol* 1996; 41: 277—284.
 157. van der Linden P. D., Sturkenboom M. C., Herings R. M. et al. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)* 2002; 324: 1306—1307.
 158. Makaryus A. N., Byrns K., Makaryus M. N. et al. Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on the QT interval: is this a significant «clinical» event? *Southern Med J* 2006; 99: 52—56.
 159. Morganroth J., Dimarco J. P., Anzueto A. et al. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3398—3406.
 160. Available from URL: http://romir.ru/news/res_results/405.html.
 161. Pechere J. C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Intern J Antimicrob Agents* 2007; 29: 245—253.
 162. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 531—536.
 163. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *Ibid* 2002; 49: 897—903.
 164. Claxton A. J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296—1310.