

Левифлоксацин. Аспекти клинического применения

А.В. Бабушкина

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Догма продолжает диктовать ограниченное использование новых антибактериальных средств в классе хинолонов, или их «экономия» до клинической необходимости... Но существуют данные, что:

- более новые средства действительно могут быть лучше;
- клинические результаты могут быть улучшены благодаря их применению;
- развитие устойчивости может быть минимизировано или управляемо;
- полная медицинская стоимость заболевания может быть уменьшена.

Все это очень хорошо применимо к новым хинолонам (Jones R.N., 2001).

Введение

Фторхинолоны (ФХ) являются на сегодня одним из наиболее эффективных классов химиопрепаратов, отличающихся относительно низкой частотой побочных эффектов (Никитин А.В., Литовченко К.В., 2002).

ФХ, разрешенные для клинического применения с начала 80-х годов прошлого века (так называемые классические или ранние — офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин и т.д.), характеризуются широким спектром антимикробного действия в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, в том числе множественно-резистентных, а также золотистых стафилококков (Вереитнова В.П. и соавт., 2002). Однако на фоне роста устойчивости ключевых возбудителей респираторных инфекций к антибиотикам (в частности, распространение штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину и макролидам) особое положение начинают занимать новые, или так называемые респираторные, фторхинолоны (левофлоксацин (ЛФ), моксифлоксацин, гатифлоксацин) (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002).

Новые ФХ характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (прежде всего *Str. pneumoniae*). Необходимо также подчеркнуть, что высокую антипневмококковую активность новых ФХ отмечают независимо от чувствительности пневмококка к пенициллину* и/или к макролидам. Также очевидно превосходство новых ФХ и в отношении атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*). И, наконец, эти антибиотики унаследовали

высокую активность классических ФХ против *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002).

С середины 1990-х годов респираторные ФХ заняли прочное место в алгоритмах выбора антибактериальных препаратов, построенных на принципах доказательной медицины. В качестве примера можно привести значительный рост использования ФХ в США, где с конца 1990-х годов эти антибактериальные препараты применяют в клинической практике значительно чаще, чем цефалоспорины III поколения и аминогликозиды (Цой А.Н., Архипов В.В., 2003).

ЛФ — представитель группы новых ФХ — разработан в конце 1980-х годов в Японии. После многоцентровых клинических испытаний, проведенных в Европе, Америке, странах Азии, ЛФ с 1993 г. рекомендован для применения в Японии, а с 1997 г. широко используется и в других странах (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002; Белоцерковский Б.З. и соавт., 2007).

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛФ

ЛФ является левовращающим изомером офлоксацина. С точки зрения стереохимии офлоксацин представляет собой рацемическую смесь D- и L-оптических изомеров, причем антимикробное действие препарата определяется именно L-изомером. ЛФ (L-офлоксацин) в 8–128 раз более активен, чем D-офлоксацин, и в 2–4 раза более активен, чем рацемат, обладая улучшенными фармакокинетическими характеристиками и хорошей переносимостью (Tanaka M. et al., 1990; Fish D.N., Chow A.T., 1997; Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002).

В химической структуре ЛФ существенную роль играют две основные группы: 4-метил-пиперазинильная, обуславливающая усиление всасывания при приеме препарата внутрь, повышение его активности в отношении грамотрицательных бактерий, удлинение периода полувыведения; и оксазиновое кольцо, обуславливающее расширение спектра активности в отношении грамположительных бакте-

рий, а также удлинение периода полувыведения (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002).

ЛФ выпускают в пероральной и парентеральной формах и могут использовать при ступенчатой терапии (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002). Пероральная биодоступность ЛФ достигает 100% и не зависит от приема пищи, что делает его удобным в применении. Длительный период полувыведения позволяет назначать ЛФ 1 раз в сутки, что также повышает комплаентность пациентов (Fish D.N., Chow A.T., 1997; Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002). Необходимо помнить, что в стационаре приоритет отдается внутривенному введению препаратов, чем обеспечивается повышение эффективности терапии и снижение риска возникновения побочных эффектов. Клиническая эффективность ЛФ при однократном назначении 250–500 мг/сут — существенное достоинство препарата, однако при генерализованных инфекционных процессах с тяжелым течением, ЛФ назначают 2 раза в сутки (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002). После приема внутрь 500 мг 2 раза в сутки кумуляция препарата невелика (<5%) (Лещенко С.И., 2009).

По уровню концентрации в сыворотке крови ЛФ выигрывает сравнение как с классическими, так и с другими новыми ФХ. Препарат достигает максимальной концентрации через час после приема (C_{max} — 5,1 мг/л, то есть в 4 раза больше, чем у цефалоспоринов), что практически соответствует C_{max} при парентеральном введении в эквивалентной дозе. Отмечается линейная зависимость между максимальной сывороточной концентрацией и применяемой дозой антибиотика (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002; Лещенко С.И., 2009).

Еще одним немаловажным преимуществом ЛФ является незначительная степень (24–38%) связывания с белками сыворотки крови, главным образом альбумином (Fish D.N., Chow A.T., 1997; Яковлев В.П., Литовченко К.В., 2001). ЛФ хорошо проникает в ткани (объем распределения — 89–112 л) (Цой А.Н., Архипов В.В., 2003).

*Устойчивость пневмококков к пенициллину связана не с продукцией β -лактамаз, а с модификацией мишени антибиотика в микробной клетке — пенициллинсвязывающих белков, поэтому ингибитор-защищенные пенициллины в отношении этих пневмококков также неактивны. Устойчивость пневмококков к пенициллину обычно сопровождается устойчивостью к цефалоспорином I–II поколений, макролидам, тетрациклином, ко-тримоксазолу (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002).

В тканях создаются концентрации, намного превышающие минимальные подавляющие (МПК) для большинства патогенных микроорганизмов. Высокие концентрации ЛФ в клетках макроорганизма имеют большое значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителей (Яковлев В.П., Литовченко К.В., 2001). По данным D.L. Drusano и соавторов (2002), отношение концентрации ЛФ в жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, к концентрации препарата в плазме крови составляет 3,18:1. В жидкости на поверхности эпителия нижних дыхательных путей ЛФ накапливается в концентрации в 12 раз большей, чем МПК для *Str. pneumoniae* (Цой А.Н., Архипов В.В., 2003). Выявлено хорошее проникновение ЛФ в легкие — в исследовании L.J. Lee и соавторов (1998) установлено, что концентрация ЛФ в легочной ткани через 4–17 ч после однократного приема 500 мг в 5 раз превышает концентрацию в плазме крови, а кроме того превышает МПК для большинства патогенов, вызывающих негоспитальную пневмонию (НП). Также ЛФ хорошо проникает в слизистую оболочку бронхов, мокроту (Nakatani Y. et al., 1992), оториноларингологические ткани, слезную жидкость, ткань предстательной железы и простатический секрет, гинекологические ткани, ткани печени, желчного пузыря и желчь (по данным А.Т. Chow и соавторов (2002), концентрация ЛФ в коже в 1,37 раза выше, чем в плазме), ткани костей и суставов, а также воспалительный экссудат — согласно данным J. Child и соавторов (1995) показатель проникновения в воспалительную жидкость составляет 83–112%. ЛФ хорошо проникает и накапливается в больших количествах в нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах. Отношение внутриклеточной концентрации ЛФ в нейтрофильных гранулоцитах к внеклеточной концентрации составляет 8,8, а в альвеолярных макрофагах концентрация препарата превышает такую в сыворотке крови в 6 раз (Яковлев В.П., Литовченко К.В., 2001).

В исследованиях *in vitro* ЛФ обладает клинически значимым дозозависимым постантибиотическим эффектом как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, достоверно более длительным по сравнению с ципрофлоксацином (Прохорович Е.А., Силина Е.Г., 2001). Период полувыведения ЛФ составляет 6–7 ч, а постантибиотический эффект в отношении основных респи-

раторных патогенов сохраняется в течение 2–3 ч, что позволяет эффективно применять препарат 1 раз в сутки. Постантибиотический эффект новых ФХ и, в частности, ЛФ, в отношении *L. pneumoniae* значительно выше по сравнению с макролидами (Шуба Н.М. и соавт., 2005).

ЛФ имеет некоторые фармакокинетические преимущества перед другими ФХ из-за устойчивости молекулы к трансформации и метаболизму в организме больного (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002). В процессе биотрансформации ЛФ образуется только 2 метаболита — дисметиллевофлоксацин и левофлоксацин N-оксид, которые выделяются с мочой в количестве <5% принятой дозы (Яковлев В.П., Литовченко К.В., 2001).

ЛФ выделяется преимущественно почками (90%) путем клубочковой и канальцевой фильтрации и частично выводится с желчью (Яковлев В.П., Литовченко К.В., 2001; Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002; Лещенко С.И., 2009). При тяжелой почечной недостаточности требуется коррекция дозы (Fish D.N., Chow A.T., 1997). В моче создается высокая концентрация ЛФ, значительно превышающая МПК₉₀ (МПК антибактериального препарата для 90% исследованных штаммов) для патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекции мочевыводящих путей (Яковлев В.П., Литовченко К.В., 2001). После однократного приема ЛФ в дозе 500 мг концентрация препарата в моче более чем в 50 раз превышает концентрацию в плазме крови (цит. по Пасечников С.П., Митченко М.В., 2005).

Нежелательные явления при применении ЛФ

ЛФ по сравнению с другими препаратами группы ФХ обладает хорошей переносимостью и низким уровнем развития побочных эффектов, у него наибольший спектр показаний к применению, одобренных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) (Лещенко С.И., 2009). ЛФ проявил себя как ФХ с низким уровнем гепатотоксичности. Изменения активности ферментов печени отмечены только у 1% больных, получавших ЛФ, по сравнению с 2–3% в случае применения других ФХ. ЛФ наряду с офлоксацином и моксифлоксацином более безопасен в отношении патологического влияния на центральную нервную систему. Диарея, тошнота и рвота — наиболее частые

побочные эффекты, связанные с ЛФ, однако их выявляют гораздо реже, чем при приеме других ФХ, что является весьма важным преимуществом препарата при его клиническом применении (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002). ЛФ благодаря своей химической структуре обладает малым потенциалом фототоксичности (1 на 12 млн случаев). Тендиниты при назначении ЛФ отмечали в 1 случае на 500 тыс., разрывы сухожилий — в 1 случае на 1,6 млн. Анафилактические реакции или судороги при приеме ЛФ выявляли в 1 случае на 1 млн, психозы — в 1 случае на 6 млн (Никитин А.В., Литовченко К.В., 2002). При внутривенном введении возможно покраснение в месте инъекции, иногда отмечают развитие флебитов (1%) (Прохорович Е.А., Силина Е.Г., 2001).

Хотя ФХ способны увеличивать длительность интервала QT на электрокардиограмме, ни в клинических, ни в постмаркетинговых исследованиях ЛФ не было зарегистрировано ни одного случая тахикардии по типу torsade de pointes (Березняков И.Г., 2010б).

ЛФ не оказывает значительного влияния на нормальную микрофлору кишечника, не вызывая появления резистентных штаммов патогенных микроорганизмов (Acar J.F., 2001). В экспериментальном исследовании на животных F. Ianniello и соавторов (2005) также установлено отсутствие колонизации *Candida spp.* или появления резистентных к ЛФ микроорганизмов на фоне стойкой супрессии грамотрицательной аэробной микрофлоры кишечника после 5 дней приема ЛФ.

Антимикробный спектр действия ЛФ

Механизм действия ФХ (ингибирование топоизомеразы II, или ДНК-гиразы и топоизомеразы IV — ферментов, отвечающих за репликацию, транскрипцию и рекомбинацию ДНК микробной клетки) принципиально отличается от механизма действия других антимикробных препаратов, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. В отличие от ранних новых ФХ ингибируют не только ДНК-гиразу, но и топоизомеразу IV, выделенную у некоторых микроорганизмов, прежде всего грамположительных. Считается, что именно воздействием на этот фермент объясняется высокая антипневмококковая и антистафилококковая активность новых ФХ (Лоран О.Б. и соавт., 2001;

Таблица 1

Спектр антибактериальной активности ЛФ (инструкция к препарату Лефлоцин®, «Юрия-Фарм»)

Грамположительные микроорганизмы		Грамотрицательные микроорганизмы		Атипичные микроорганизмы
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Shigella spp.</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Enterobacter agglomerans</i>	<i>Acinetobacter anitratus</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Chlamidia pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterobacter sakazakii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Chlamidia trachomatis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Streptococcus agalactae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Citrobacter diversus</i>	
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Providencia rettgeri</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	
<i>Mycobacterium spp.</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Providencia stuartii</i>	<i>Yersenia spp.</i>	
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Serratia marcescens</i>		

Прохорович Е.А., Силина Е.Г., 2001; Лещенко С.И., 2009).

Спектр антибактериальной активности ЛФ и сравнительная активность ЛФ и некоторых антибактериальных препаратов представлены в табл. 1 и 2.

Важным качеством ЛФ, принципиально отличающим его от β -лактамов, является высокая активность в отношении проблемных грамположительных кокков. Так, ЛФ высокоактивен в отношении *Str. pneumoniae* (МПК составляет 0,25–0,2 мг/л), включая пенициллинорезистентные штаммы (penicillin-resistant strains of *Str. pneumoniae* — PRSP), и в отношении других стрептококков (*Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Str. viridans*). Высокая активность ЛФ установлена для *S. aureus* и других стафилококков (диапазон МПК 0,06–64 мг/л при МПК₉₀ 0,25–16 мг/л). ЛФ несколько менее активен в отношении энтерококков, хотя в отношении некоторых штаммов МПК составляет 0,5–1 мг/л (Лещенко С.И., 2009).

В исследованиях резистентности возбудителей продемонстрирована высокая *in vitro* активность ЛФ в отношении наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей (Крескен М., Лоде Х., 2005).

По данным многоцентрового изучения 879 штаммов *S. aureus*, выделенных в различных регионах России, МПК ЛФ в отношении 584 метициллинчувствительных штаммов (methicillin-susceptible *S. aureus* — MSSA) колебалась от 0,06 до 16 мг/л, а МПК₉₀ составляла 0,5 мг/л; в отношении метициллинрезистентных штаммов (methicillin-resistant *S. aureus* — MRSA) эти показатели составляли 0,125–16 мг/л и 8 мг/л. В отношении обоих ви-

дов стафилококков активность ЛФ была выше, чем ципрофлоксацина (Яковлев В.П., Яковлев С.В., 2004). Селекция штаммов *S. aureus*, устойчивых к ЛФ, наблюдается значительно реже, чем к ципрофлоксацину (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002).

Согласно результатам исследований М.Р. Montanari и соавторов (1999) грамположительные микроорганизмы высокочувствительны к бактерицидному действию ЛФ, превосходящему в отношении этих возбудителей активность ципрофлоксацина и офлоксацина. По сообщению А. Lanzafame и соавторов (2005), у 96,1% из 5034 включенных в исследование SENTRY штаммов энтеробактерий выявлена чувствительность к ЛФ. Активность ЛФ против *P. aeruginosa* сравнима с таковой гатифлоксацина и уступает активности ципрофлоксацина (Jones R.N. et al., 1999). ЛФ высокоактивен в отношении грамотрицательных палочек, включая полирезистентные нозокомиальные штаммы. Препарат также высокоактивен в отношении *L. monocitogenes*, *C. diphtheriae*. Некоторые новые ФХ активны в отношении анаэробов, ЛФ — частично. Особый интерес представляет активность ЛФ в отношении микобактерий (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002). Изучается активность ЛФ в отношении риккетсий, бартонелл и некоторых других микроорганизмов (Лещенко С.И., 2009).

Внутриклеточные микроорганизмы высокочувствительны к действию ЛФ (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002). В отношении *L. pneumophila* активность ЛФ в 2 раза выше, чем таковая кларитромицина, в 16 — азитромицина и эритромицина и в 64 — доксициклина (Critchley I. et al., 2002).

Развитие резистентности к ЛФ

Ввиду уникальности антимикробного действия ФХ риск развития резистентности по сравнению с другими классами антибиотиков представляется минимальным (Шуба Н.М. и соавт., 2005). В настоящее время устойчивость к ЛФ развивается наиболее медленно и не является перекрестной с другими антибиотиками (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002). Так, в последние 10–15 лет отмечают повсеместный рост устойчивости клинически значимых бактерий к традиционно используемым антибиотикам. Тем не менее, несмотря на развитие резистентности к ЛФ среди *Str. pneumoniae*, она остается на стабильно низком уровне ($\leq 1\%$) (Березняков И.Г., 2010а).

Развитие клинически значимой резистентности пневмококков к ЛФ наблюдается после трех мутаций, и, следовательно, представляется маловероятным. Это подтверждается и экспериментальными данными: ЛФ вызывал спонтанные мутации в 100 раз реже, чем ципрофлоксацин, независимо от чувствительности тестируемых штаммов пневмококка к пенициллину и макролидам (Прохорович Е.А., Силина Е.Г., 2001).

По данным исследования TRUST (Tracking Resistance in the United States Today), за 2000–2005 гг. резистентность пневмококков к ЛФ изменилась с 0 до 0,5%, в то время как к клиндамицину за тот же период она возросла в 1,5 раза (с 12,1 до 18,6%), а к амоксициллину/клавуланату — в 2 раза (с 6,5 до 12,9%). Более того, если *Str. pneumoniae* проявляли устойчивость к двум и более антибиотикам разных классов (множественная резистентность), 99,1% из них сохраняли чувствительность

Таблица 2 Сравнительная активность некоторых антибактериальных препаратов *in vitro* (МПК₉₀, мг/л) (по Blondeau J.M., 1999)

Микроорганизмы	ципрофлоксацин	ЛФ	азитромицин	кларитромицин	амоксициллин	амоксициллин/клавуланат	цефуроксим	ко-тримоксолол
<i>Escherichia coli</i>	0,125–0,5	0,06<0,5	4–16	НД*	16–1024	4–16	4–16	>16
<i>Enterobacter spp.</i>	0,03	0,06<0,5	32	НД	>128	8	>16	2
<i>Haemophilus influenzae</i>								
β -лактамаза +	0,015–0,03	0,03–0,47	1–2	8–16	8–128	1–2	2–4	<0,05
β -лактамаза -	0,015–0,03	0,03–0,32	1–2	8–24	1	1–2	2–8	<0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,25	0,12–0,25	64	НД	32–1024	8	8–16	>4
<i>Klebsiella spp.</i>	0,03–0,25	<0,015–0,25	64	НД	>128	8	4–64	8–>64
<i>Moraxella catarrhalis</i>								
β -лактамаза +	0,015–0,06	0,06–0,094	<0,06	<0,06–0,38	>16	0,38	3	0,25–0,5
β -лактамаза -	0,015–0,06	0,06	<0,06	0,06–4	0,25	0,38	2	0,25–0,5
<i>Morganella morganii</i>	2	2	>128	НД	512	32–512	64–128	>16
<i>Neisseria spp.</i>	0,004	0,008	0,12–0,5	0,5–1	0,12–>32	0,12–1	<0,06–0,25	НД
<i>Proteus spp.</i>	<0,015–0,03	0,03–<0,5	>64	НД	1–1024	<0,5–8	1–>32	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,025–4	0,5–>4	0,25–8	НД	2048	>128	>128	>16
<i>Serratia spp.</i>	1	2	64	НД	32–2048	32–256	128–>256	8
<i>Citrobacter spp.</i>	<0,015	<0,015	НД	НД	32–1024	16	2–>32	>16
<i>Enterococcus faecalis</i>	2–64	0,5–2	8–>64	>64	2	0,5	0,03–256	2
<i>Staphylococcus aureus</i>								
MSSA	0,5–1	0,25	1–>8	0,25–>8	4	0,05–1	1–4	1–2
MRSA	32–128	4	>128	>64	>64	>128	>128	3,37–>64
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	0,25	32–>128	8–>64	4	2	0,5–2	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>								
PSSP	1–2	0,25–0,5	0,06–0,12	0,03–0,25	0,03–0,06	0,03	0,06–0,25	1
PRSP	1–2	0,25–0,5	>64	32–>256	8	4	8–16	8–16
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1–2	0,25	0,12–0,25	0,03	<0,12	0,015	<0,12	1–4
<i>Chlamidia pneumoniae</i>	1–2	0,25–0,05	0,25	0,03	НД	НД	НД	НД
<i>Chlamidia trachomatis</i>	2	0,25–0,5	0,12	НД	НД	НД	НД	НД
<i>Legionella pneumophila</i>	0,12	0,03	0,25	0,03–0,06	НД	НД	НД	НД
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,78–8	НД	0,002	0,008–0,03	НД	НД	НД	НД

Примечание: НД — данные не доступны.

к ЛФ (к цефуроксиму — только 18,3%, казитромицину — 16,8%) (Березняков И.Г., 2010а).

Также, согласно данным крупных общемировых исследований, проводившихся в 1998–2005 гг., все штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis* сохраняют чувствительность к ЛФ (Березняков И.Г., 2010а).

Развитие устойчивости к антибиотикам часто обусловлено назначением препаратов в недостаточной высокой дозах. На модели *in vitro* установлено, что ЛФ в дозе 500 и 750 мг/сут обладает одинаковой фармакодинамической активностью в отношении пневмококков с МПК < 2 мг/л. В то же время прием ЛФ в более высоких дозах оказывает быстрое бактерицидное действие на штаммы со сниженной чувствительностью к ЛФ (МПК 2,6 и 3,2 мг/мл) (Крескен М., Лоде Х., 2005).

Большой риск развития антибиотикорезистентности связан не с пневмококками, а с грамотрицательными бактериями. В то же время, по некоторым данным, применение ЛФ в отделениях интенсивной терапии не сопровождается значимым ростом резистентности грамотрицательной флоры (Прохорович Е.А., Силина Е.Г., 2001).

Клиническая эффективность ЛФ

В недавно завершеном мультицентровом исследовании клинической эффективности и безопасности внутривенного введения ЛФ в дозе 500 мг 1 раз в сутки в терапии 4888 пациентов с бактериальной инфекцией общая эффективность лечения составила 90,8%. Эффективность терапии ЛФ при инфекциях дыхательных путей составила 90,2%, мочевыводящих путей — 92,3%, пищеварительного тракта — 91,9%, гинекологических инфекциях — 94,5% и инфекциях у пациентов с гематологическими заболеваниями — 88,7%. Уровень бактериальной эрадикации составил 80,3%. Наиболее распространенной неблагоприятной реакцией были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (3,9%) и местное раздражение (1,7%), прекратившееся после отмены препарата (Cooperation Group for Phase IV Clinical Study of Levofloxacin, 2009).

Применение ЛФ при негоспитальной пневмонии

Учитывая, что пневмококк является одним из основных возбудителей инфекций дыхательных путей, а в настоящее время он проявляет высокую резистентность к β-лактамам и макролидам (основным группам препаратов, применяемых при респираторных инфекциях), создание новых препаратов группы ФХ с активностью в отношении грамположительных микробов является весьма своевременным (Яковлев В.П., Яковлев С.В., 2002). В последние годы также возросла роль ФХ в лечении пациентов с НП в связи с повышением этиологического значения атипичных патогенов, увеличением количества случаев возникновения пневмонии у пациентов с различными факторами, способ-

ствующими угнетению иммунитета и возникновению антибиотикорезистентности (Шуба Н.М. и соавт., 2005).

При лечении пациентов с инфекциями дыхательных путей не менее важно, что ЛФ проявляет высокую активность в отношении чувствительных и резистентных к ампициллину штаммов *H. influenzae*, а также в отношении продуцирующих и не продуцирующих β-лактамазы штаммов *M. catarrhalis* (Лещенко С.И., 2009).

Результаты многочисленных, в том числе многоцентровых, неконтролируемых и контролируемых исследований показывают, что ЛФ не уступает, а в ряде случаев и превосходит по эффективности препараты, которые обычно применяют при респираторных инфекциях, в том числе вызванных микроорганизмами, устойчивыми к другим антимикробным средствам. Так, в 2002–2003 гг. в России проведено открытое исследование эффективности и переносимости ЛФ при внебольничных респираторных инфекциях с участием 1972 пациентов (116 медицинских учреждений из 25 городов различных регионов). Средняя длительность применения ЛФ составляла около 7 дней. Клиническая эффективность ЛФ равнялась в среднем 94,2%, в том числе при пневмонии — 92% (Яковлев В.П., Яковлев С.В., 2004). Согласно данным Н.Д. Langtry и Н.М. Lamb (1998) у пациентов с НП средней и тяжелой формы терапия ЛФ в течение 7–14 дней продемонстрировала клиническую эффективность на уровне 87–96% и бактериологическую эрадикацию — 87–100%.

В пульмонологическом отделении Главного военного клинического госпиталя МО Украины А.Я. Дзюблик и А.А. Мухин (2006) проводили ступенчатую терапию ЛФ у 38 пациентов с НП: первые 3–4 сут внутривенно 500 мг 1 раз в сутки (пациенты 1-й группы получали ЛФ европейского производства, а 2-й — Лефлоцин (ЛФ производства «Юрия-Фарм», Украина). Следующие 4–7 сут пациенты получали ЛФ перорально в такой же дозе и кратности приема. Средняя длительность антибактериальной терапии между группами не различалась, составив 8,9±1,2 сут и 9,1±0,9 сут соответственно. Позитивная клиническая динамика сопровождалась достоверным улучшением показателей клинического анализа крови: на 10-й день количество лейкоцитов уменьшилось до 5,2±1,1·10⁹/л в 1-й группе и 5,4±1,1·10⁹/л во 2-й группе (p<0,05). Значения СОЭ на 10–15-й день достоверно снизились до 6,2±2,2 мм/ч и 5,7±1,9 мм/ч (p<0,05) соответственно. По данным рентгенологического исследования отмечали полное исчезновение инфильтративных изменений в легких на 14–17-й день терапии у 63,2±11,8 и 73,7±10,4% пациентов соответственно, у остальных — на 21–28-й день. В отношении частоты возникновения побочных явлений достоверных отличий между обеими группами не выявлено. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что применение парентеральных форм ЛФ — препарата европейского производства или Лефлоцина в ступенчатой антибакте-

риальной терапии госпитализированных больных НП с нетяжелым течением является одинаково безопасным и эффективным.

Клиническую и микробиологическую эффективность ЛФ (внутривенное, пероральное или внутримышечное применение с последующим переходом на пероральное в течение 5–14 дней) в терапии пневмонии, вызванной *Str. pneumoniae*, мультирезистентными и немультirezистентными штаммами, исследовали в 5 сравнительных и 5 несравнительных исследованиях, проводившихся в 1992–2002 гг. Клиническая эффективность ЛФ составила 96,3 и 95,1%, микробиологическая — 96,3 и 95,6% соответственно для мультирезистентных и немультirezистентных штаммов (Peterson J. et al., 2009).

Применение комбинации β-лактама и макролида, часто рекомендуемой для начальной эмпирической терапии острой пневмонии, может быть нецелесообразным вследствие антагонизма действия бактерицидного и бактериостатического средств (Johansen H.K. et al., 2000). С. Fogarty и соавторы (2004) провели открытое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование сравнения терапии НП ЛФ в дозе 500 мг/сут внутривенно с последующим переходом на пероральный прием (длительность терапии 7–14 дней) или применения комбинации β-лактамов с макролидами (внутривенно или внутримышечно 1–2 г/сут цефтриаксона натрия совместно с внутривенным введением эритромицина 0,5–1 г 4 раза в сутки и последующим переходом на пероральный прием 875 г амоксициллина/клавуланата совместно с кларитромицином 500 мг 2 раза в сутки) в течение 7–14 дней. Установлено, что клиническая эффективность терапии ЛФ (95 пациентов) составила 89,5%, а в группе сравнения (89 больных) — 83,1%.

В ходе мультицентрового рандомизированного клинического исследования, проведенного Т.М. File и соавторами (1997), у 456 больных НП изучена клиническая и микробиологическая эффективность применения ЛФ в дозе 500 мг 1 раз в сутки, вводимого внутривенно и/или перорально, в сравнении с цефтриаксоном, вводимым внутривенно (1,0–2,0 г 1–2 раза в сутки) и/или цефуроксимом аксетилом, вводимым перорально (500 мг 2 раза в сутки). Помимо этого, исходя из конкретной клинической ситуации, 22% больных группы сравнения получали эритромицин перорально (1 г 4 раза в сутки). Клиническая и микробиологическая эффективность монотерапии ЛФ оказалась достоверно выше традиционной схемы лечения. Так, клинический успех у пациентов основной группы составил 96%, а у пациентов группы сравнения — 90%, частота эрадикации возбудителя у микробиологически обследованных пациентов — 98 и 85% соответственно. В результате не было выявлено достоверных различий по частоте повторных госпитализаций, летальности и качеству жизни среди больных, получавших ЛФ в рамках

ступенчатой терапии, или при стандартном лечении. Одновременно внедрение ступенчатой терапии ЛФ привело к уменьшению на 18% койко-дней по данной нозологической форме и сокращению расходов из расчета на одного больного (Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002).

Е. Frank и соавторами (2002) проведено мультицентровое открытое рандомизированное клиническое исследование с участием 224 пациентов с НП средней и тяжелой степени, получавших 500 мг ЛФ внутривенно или перорально 1 раз в сутки, в сравнении с внутривенным введением азитромицина 500 мг 1 раз в сутки в течение ≥ 2 дней с последующим переходом на пероральный прием сочетанно с внутривенным введением цефтриаксона в дозе 1 г/сут в течение 2 дней. Клиническая эффективность составила соответственно 94,1 и 92,3% при уровне микробной эрадикации — 89,5 и 92,3%.

T.Y. Lin и соавторы (2007) провели открытое рандомизированное клиническое исследование с участием 50 пациентов с НП. Больные 1-й группы получали 500 мг ЛФ внутривенно 1 раз в сутки с последующим переходом на пероральный прием, пациенты 2-й группы — амоксициллин/клавуланат 500/100 мг внутривенно 3 раза в сутки с последующим переходом на пероральный прием в дозе 150/125 мг и сочетанным пероральным приемом кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней. Клиническая эффективность в обеих группах составила 78,3 и 77,3% соответственно. В группе ЛФ отмечали больший общий микробиологический ответ, в том числе для грамотрицательных и несинеозных грамотрицательных патогенов по сравнению с комбинированной терапией (60,0 против 38,9%; 55,0 против 21,0%; 75,0 против 25,0% соответственно). Длительность пребывания в стационаре существенно не отличалась в обеих группах (7,4 \pm 3,1 дня по сравнению с 6,8 \pm 2,1).

Высокой была клиническая эффективность лечения при применении Н.М. Шубой и Т.Д. Вороновой (2003) ЛФ (ступенчатая терапия в дозе 500 мг 1 раз в сутки) в сравнении с применением цефтриаксона (внутривенно в дозе 1–2 г 1–2 раза в сутки) в сочетании с мидекамицином (внутрь в дозе 400 мг 3 раза в сутки) при лечении соответственно 21 и 29 больных НП. У пациентов, получавших лечение ЛФ, отмечали более существенные изменения иммунологических показателей, в частности повышение количества супрессоров, уменьшение В-клеток, снижение функциональной активности В-лимфоцитов, снижение циркулирующих иммунных комплексов, интерферона-1 и фактора некроза опухоли- α . При сравнительном анализе клинической эффективности выявлено также более раннее наступление клинического улучшения и выздоровления в группе ЛФ (2–3-й и 12–15-й день по сравнению с 5–7-м и 17–19-м днями).

Важной характеристикой при оценке эффективности антибиотиков в пульмонологической практике является проникно-

вание их в альвеолярные макрофаги. Этот показатель — достоверная модель достижения уровня антибиотика внутриклеточно в борьбе с такими патогенами, как *L. pneumophyla* и *S. pneumoniae*. β -Лактамы и аминогликозиды не накапливаются в фагоцитах, в то время как ЛФ накапливается внутриклеточно, превышая сывороточные концентрации в 8 раз (Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., 2004). Терапия ЛФ пациентов с НП, вызванной атипичными микроорганизмами, показала хорошие результаты. Так, результаты двойного слепого многоцентрового с активным контролем рандомизированного клинического исследования (123 пациента) сравнения эффективности 5-дневного курса ЛФ в дозе 750 мг и 10-дневного приема ЛФ в дозе 500 мг при терапии НП, вызванной *L. pneumophila*, *S. pneumoniae* или *M. pneumoniae*, свидетельствуют, что клиническая эффективность ЛФ составила 95,5 и 96,5% соответственно. При этом в группе, получавшей ЛФ в дозе 750 мг, отмечали более раннее уменьшение выраженности клинических симптомов с большей долей пациентов, у которых нормализация температуры тела произошла к 3-му дню ($p=0,031$). Частота рецидивов в обеих группах составила $\leq 2\%$ (Dunbar L. et al., 2004).

Висследования, проведенном M.R. Hamterschlag и P.M. Robbin (2000), бактериологический эффект ЛФ (500 мг внутривенно или перорально в течение 7–14 дней) у 20 больных НП, вызванной *S. pneumoniae*, составил 80%.

По данным V. Yu и соавторов (2004), на основании 6 рандомизированных клинических исследований с участием 71 пациента с легионеллезной пневмонией клиническое улучшение отмечали в 92,9% случаев терапии ЛФ в течение 7–14 дней. При этом частота полного излечения составила 74,6%. Назначение дополнительного антибиотика потребовалось только 5 пациентам. А. Mukietuk и соавторы (2005) исследовали 120 случаев НП, вызванной *L. pneumophila*, у неиммунокомпрометированных взрослых пациентов, из которых 80 получали макролиды (эритромицин или кларитромицин), а 40 — ЛФ. У пациентов группы ЛФ отмечали более быстрое снижение температуры тела (через 2 дня терапии в сравнении с 4,5 дня в группе макролидов), раннее достижение стабилизации состояния (через 3 дня по сравнению с 5) и меньшая длительность госпитализации (8 дней против 10, $p=0,014$). В observationalном проспективном нерандомизированном исследовании R.M. Blázquez Garrido и соавторов (2005) у пациентов с тяжелой формой легионеллезной пневмонии, получавших ЛФ, установлена меньшая частота развития осложнений по сравнению с группой пациентов, получавших макролиды (3,4% в сравнении с 27,2%, $p=0,02$), и меньшая длительность госпитализации (5,5 в сравнении с 11,3 дня, $p=0,04$).

Таким образом, ЛФ является оптимальным антибиотиком для ступенчатой терапии больных НП. Благодаря оптимальной фармакокинетике, хорошему профилю безопасности ЛФ может рассматриваться

как препарат выбора в лечении НП у больных с различными сопутствующими состояниями (перенесенный вирусный гепатит, алкоголизм, наркомания) (Шуба Н.М. и соавт., 2005).

Последние консенсусные документы Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America — IDSA) и Американского торакального общества (American Thoracic Society — ATS) по лечению НП (Mandell L.A. et al., 2007) рекомендуют респираторные ФХ как антибиотик первой линии для лечения госпитализированных пациентов с хроническими заболеваниями сердца, легких, печени или почек, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, алкоголизмом, аспенией, принимающих иммуносупрессанты или получавших антибактериальную терапию последние 3 мес. Так или иначе, целесообразность назначения ФХ госпитализированным пациентам с НП очевидна: препараты этой группы антимикробных средств подтвердили свою эффективность у больных как с легкой и среднетяжелой НП, так и с тяжелым течением пневмонии и высоким риском смерти (в том числе в группах пациентов старшего возраста, с сопутствующей патологией). При этом ФХ остаются активными даже в отношении возбудителей, выработавших резистентность к другим широко используемым антибиотикам, в то время как устойчивость микроорганизмов к ФХ развивается медленнее.

Применение ЛФ при интраабдоминальных инфекциях

ЛФ уже давно не рассматривают как исключительно респираторный антибиотик. В настоящее время определено множество показаний для его применения в соответствии с широтой антимикробного спектра и достаточным проникновением препарата в большинство тканей и сред организма. Благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики, высокий профиль безопасности ЛФ позволяют рекомендовать его для лечения инфекций различной локализации и степени тяжести у больных хирургического профиля. Доказано также, что ЛФ проникает в формируемые стафилококками биопленки, в которых ванкомицин малоактивен. Это актуально для лечения катетерассоциированных инфекций и инфекций имплантатов. ЛФ может быть хорошей альтернативой ранним ФХ в лечении перитонита, учитывая более высокую активность против энтерококков и стрептококков, при этом его активность в отношении грамотрицательных энтеробактерий существенно не отличается от цiproфлоксацина и офлоксацина (Белоцерковский Б.З. и соавт., 2007).

В клинике факультетской хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета в 2000–2006 гг. накоплен большой опыт применения ЛФ для лечения и профилактики инфекций различной локализации и степени тяжести у хирургических боль-

ных. Основными показаниями для назначения препарата являлись неосложненные формы интраабдоминальной инфекции (хирургические инфекции желчевыводящих путей, дивертикулит, деструктивные формы аппендицита без распространенного перитонита); вторичный внебрюшинный перитонит вследствие деструкции органов брюшной полости; нозокомиальные интраабдоминальные инфекционные осложнения (деструктивный панкреатит, послеоперационный перитонит), нозокомиальная пневмония, а также целлюлит на фоне трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью. ЛФ применяли в дозе 500–750 мг 1 раз в сутки в виде инфузии длительностью 1 ч. У больных с интраабдоминальной инфекцией ЛФ комбинировали с метронидазолом в дозе 1,5 г/сут внутривенно. Больным с целлюлитом на фоне трофических язв назначали ЛФ в дозе 500 мг/сут. Продолжительность лечения ЛФ при неосложненных интраабдоминальных инфекциях не превышала 3–5 дней, а в остальных случаях составила 7–14 дней. У 65% больных препарат применяли в режиме ступенчатой терапии: в течение 3–7 дней вводили парентеральную форму, затем переходили на пероральный прием без изменения дозировки. Для периоперационной профилактики у плановых больных с абдоминальной и сосудистой патологией первую дозу (500 мг) ЛФ вводили внутривенно капельно за 30 мин до проведения кожного разреза, препарат в такой же дозе однократно вводили парентерально и в ближайшей 2 сут после операции. Наилучшие результаты получены при лечении неосложненных внебрюшинных интраабдоминальных инфекций — у 95% больных на фоне короткого курса лечения ЛФ отмечали гладкое течение послеоперационного периода. ЛФ продемонстрировал высокую клиническую эффективность в лечении вторичного внебрюшинного перитонита и нозокомиальной пневмонии — 83,3% благоприятных результатов (Белоцерковский Б.З. и соавт., 2007).

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании с участием 60 пациентов с острым холангитом R. Kiesslich и соавторами (2003) установлена одинаковая клиническая эффективность внутривенного применения ЛФ (500 мг/сут) и цефтриаксона (2 г/сут) в дополнение к терапии метронидазолом (1,5 мг/сут). При этом все выделенные у пациентов штаммы микроорганизмов продемонстрировали *in vitro* более низкую резистентность к ЛФ.

В Украинском центре колопроктологии М.П. Захараш и соавторами (2006) проведено слепое рандомизированное клиническое исследование эффективности антибиотикотерапии для профилактики и лечения послеоперационных гнойно-септических осложнений у 124 больных, перенесших полостные оперативные вмешательства. Пациентам основной группы внутривенно капельно вводили Лефлоцин («Юрия-Фарм») по 500 мг 1–2 раза в сутки периоперационно и затем в течение

2–3 дней в зависимости от объема и тяжести операции (в отдельных случаях 5–7 дней после вмешательства). Пациенты контрольной группы получали аналогичное профилактическое лечение с использованием цефтазидима, цефоперазона, ципрофлоксацина, офлоксацина, меропенема, цефепима. Развитие послеоперационных инфекционных осложнений в основной группе отмечали у 14,5% пациентов, а в контрольной — у 19,3%. Клинический эффект при раневых инфекциях составил 82,4 и 81,8% соответственно. При лечении осложнений в виде уроинфекций отмечали исчезновение их симптомов в основной группе в 90,3% случаев, в контрольной — в 90,2%. При послеоперационных пневмониях клинический эффект применения в течение первых 3 сут выявляли в основной группе в 79,4% случаев, в контрольной — в 79,2%. Средний послеоперационный койко-день в основной группе был в 1,2 раза меньше по сравнению с контрольной (17,7 и 21,2 дня соответственно).

Применение ЛФ при инфекциях кожи и мягких тканей

Широкий антимикробный спектр ЛФ, охватывающий основных возбудителей инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), обеспечивает его хорошее терапевтическое действие при этих инфекциях (Яковлев В.П., Яковлев С.В., 2002). П.Д. Фомин и соавторами (2006б) на базе кафедры факультетской хирургии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца в качестве антибактериальной терапии у 27 больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей (у 9 пациентов — крупные абсцессы мягких тканей, у 13 — флегмоны мягких тканей, у 2 — гнойно-воспалительные процессы кисти, у 3 — парапроктит) применяли Лефлоцин («Юрия-Фарм») в дозе 500 мг/сут у 23 пациентов и 1000 мг/сут — у 4. Антибактериальная терапия завершена на 5-е сутки у 21 больного исследуемой группы (за исключением случаев распространенных флегмон и парапроктитов), что положительно отразилось как на клиническом, так и на экономическом эффекте лечения. Данные бактериологических исследований подтверждены более быстрым очищением и заживлением ран, вследствие чего сроки лечения сократились в среднем на 2–4 сут, отпала необходимость в проведении продолжительной антибактериальной терапии. Также П.Д. Фомин и соавторы (2006а) проводили монотерапию Лефлоцином («Юрия-Фарм») у 23 пациентов (14 — с деструктивным аппендицитом, 7 — с деструктивным холециститом, 2 — с перфорацией язвы двенадцатиперстной кишки) в дозе 500 мг/сут у 9 пациентов и 1000 мг/сут — у 14 больных. Осложнений в послеоперационный период не отмечали. Кроме того, в 12 случаях удалось ограничиться 5-дневным курсом терапии при отсутствии необходимости в назначении препаратов, восстанавливающих кишечную флору.

В исследовании, проведенном В.П. Яковлевым и соавторами (2004) в Институте

хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, показана эффективность терапии ЛФ у 28 больных с ИКМТ различного происхождения и локализации (острые гнойные заболевания, посттравматические и послеоперационные гнойные раны, синдром диабетической стопы, трофические язвы, пролежни, пневмония, развившаяся на фоне гнойного процесса мягких тканей). ЛФ в дозе 500 мг 1 раз в сутки назначали методом ступенчатой терапии (вначале внутривенно 3–5 сут, а затем переходили на пероральный прием \leq 5 сут). У всех больных была достигнута положительная динамика клинических признаков гнойного процесса. К 3-м суткам лечения у большинства пациентов стойко нормализовалась температура тела, повысился аппетит, нормализовался сон, больные стали более активными, что указывало на уменьшение или исчезновение интоксикации. Излечение за период применения ЛФ получено у 19 пациентов, в том числе у больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей, послеоперационными гнойными ранами мягких тканей и посттравматическими гнойными ранами с повреждением и без повреждения костей. У 9 больных (с синдромом диабетической стопы, трофическими язвами, пролежнями) к концу 10-дневного курса лечения ЛФ отмечали улучшение клинического течения раневого процесса. В целом элиминацию микробов (полная, частичная и элиминация с колонизацией) после лечения ЛФ наблюдали у 22 (78,6%) из 28 больных. Изучение фармакокинетики ЛФ показало, что в течение продолжительного времени концентрация ЛФ в сыворотке крови и во многих тканях, полученных от больных во время оперативного вмешательства, превышала МПК₅₀ (МПК антибактериального препарата для 50% исследованных штаммов) грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, выделенных у больных с ИКМТ.

В исследовании D.R. Graham и соавторов (2002) с участием 399 пациентов с осложненными ИКМТ установлена не только сопоставимая, но и превосходящая эффективность терапии ЛФ в дозе 750 мг 1 раз в сутки внутривенно, перорально или в виде ступенчатой терапии по сравнению с терапией тикарциллином/клавуланатом в дозе 3,1 г 4–6 раз в сутки с последующим переходом на пероральный прием амоксициллина/клавуланата в дозе 875 мг 2 раза в сутки. Клиническая эффективность терапии составила 84,1 и 80,3%, а уровень микробной эрадикации — 83,7 и 71,4% соответственно.

Сравнение терапии ЛФ (500 мг 1 раз в сутки) и ципрофлоксацином (500 мг 2 раза в сутки) у пациентов с неосложненными ИКМТ проведено в 2 исследованиях. В открытом мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 496 пациентов клиническая эффективность составила 98 и 94%, а уровень микробиологической эрадикации — 98 и 90% соответственно. Уровень эрадикации *S. aureus* составил 100 и 87% (Nichols R.L. et al., 1997). В многоцентровом

двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании А.С. Nicodemo и соавторами (1998) оценивалась эффективность перорального приема ЛФ в течение 7 дней в сравнении с ципрофлоксацином курсом 10 дней при лечении 253 взрослых пациентов. Клинический эффект (выздоровление и улучшение) отмечали у 96,1 и 93,5% соответственно. Микробная эрадикация — у 93,2 и 91,7%, при этом в группе ЛФ эрадикация *S. aureus* и *Str. pyogenes* составляла по 94% в сравнении с 93 и 92% в группе ципрофлоксацина.

Применение ЛФ при сепсисе и бактериемии

В открытом мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 499 пациентов с бактериемией/сепсисом А. Geddes и соавторы (1999) провели сравнение применения ЛФ в дозе 500 мг 2 раза в сутки (внутривенное введение с переходом на пероральный прием через >48 ч в случае улучшения клинического состояния) и внутривенного введения имипенема/циластатина 1 г 3 раза в сутки. Клиническая эффективность в группе пациентов, завершивших протокол, составила 89 и 85%, а удовлетворительный бактериологический ответ был достигнут в 87 и 84% случаев соответственно. Средняя длительность госпитализации в группе ЛФ составила 9 дней, тогда как в группе сравнения длительность была больше: 11 и 11,5 дня (соответственно для пациентов, назначенных для лечения и завершивших протокол) ($p=0,015$).

У 47 пациентов с негоспитальным уро-сепсисом в мультицентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании Е. Concia и F. Marchetti (2006) сравнили эффективность терапии ЛФ в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно с последующим переходом (у 19 пациентов в среднем после 5 дней терапии) на пероральный прием и лечения пиперациллином/тазобактамом в дозе 4/0,5 г 3 раза в сутки в течение ≤14 дней. Оба препарата назначали в комбинации с амикацином 7,5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 3–7 дней. Клиническую стабилизацию отмечали раньше в группе ЛФ (3,9 дня против 4,9 дня). Авторы исследования указывают, что применение ступенчатой терапии ЛФ способствует снижению экономических затрат.

Применение ЛФ при инфекции мочевыводящих путей и остром пиелонефрите

Спектр антибактериальных препаратов, которые могут использоваться в эмпирической терапии и профилактике инфекции мочевыводящих путей (ИМП), должен быть адаптирован к перечню основных возбудителей. Этиология неосложненной ИМП достаточно хорошо изучена: спектр этиологических агентов одинаков при инфекции нижних и верхних мочевыводящих путей и в 70–95% случаев представлен *E. coli* и >5% — *S. saprophyticus*. Иногда могут быть выделены другие представители *Enterobacteriaceae*, такие как *Proteus mirabilis*

и *Klebsiella* или энтерококки (Зайцев А.В. и соавт., 2003). При хронических, рецидивирующих формах заболевания могут выявлять разнообразие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, включая *P. aeruginosa*. Лечение этих инфекций обычно эмпирическое. Вследствие того, что во всем мире повышается резистентность микробов к ампициллину, амоксициллину, I поколению цефалоспоринов и ко-тримоксазолу, системные ФХ все чаще используют для лечения пиелонефрита (Яковлев В.П., Яковлев С.В., 2002).

Опубликованные данные свидетельствуют о хороших результатах применения ЛФ у больных с неосложненными и, что более важно, с осложненными ИМП (Яковлев В.П., Яковлев С.В., 2002). Так, в исследовании Y. Kouyama и соавторов (2000) установлена 96,9% клиническая эффективность применения ЛФ (200 мг 1 раз в сутки) при остром неосложненном цистите у 56 женщин. О.Б. Лоран и соавторами (2001) проведено исследование эффективности применения ЛФ (250 мг/сут 10 дней) у 20 пациентов (19 женщин, 1 мужчина; средний возраст — 41,3 года) с осложненной ИМП (у 19 — обострение хронического пиелонефрита и хронического цистита; у 1 — в связи с развитием инфекционно-воспалительных осложнений после контактной уретеролитотрипсии). Группу сравнения составили 23 пациентки (средний возраст 38,7 года) с острым пиелонефритом, которым проводили терапию ципрофлоксацином по 1,0 г/сут. У 90% пациентов эффективность терапии ЛФ была признана очень хорошей, а у 10% — хорошей. Переносимость препарата была очень хорошей у 55% пациентов, хорошей — у 40% и средней — у 5% пациентов. В группе ципрофлоксацина у 70% больных отмечена очень хорошая эффективность лечения, у 18% — хорошая. У 12% пациенток терапия ципрофлоксацином оказалась неэффективной.

В клинике воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов Института урологии АМН Украины 30 больных острым пиелонефритом (женщины в возрасте 18–76 лет) получали эмпирическую терапию Лефлоцином («Юрия-Фарм») в дозе 500 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 5 дней в комплексе с другими препаратами патогенетической и симптоматической терапии. Согласно клинику-лабораторным и бактериологическим данным у 90% больных зафиксирован позитивный результат лечения. Слабо выраженные побочные реакции отмечали у 6,7% пациентов (терапия не прерывалась) (Пасечніков С.П., Мітченко М.В., 2005).

Результаты двойного слепого двойного имитационного рандомизированного клинического исследования с участием 104 пациентов с осложненной ИМП свидетельствуют, что эффективность воздействия ЛФ (300 мг 10 дней) на бактериурию достигает 90%, а офлоксацина (600 мг 10 дней) — 88,5% (Peng M.Y., 1999). Исследование, проведенное А. Trinchieri

и F. Marchetti (2003), продемонстрировало высокую клиническую и микробиологическую эффективность применения ЛФ в дозе 250 мг в течение 7–10 сут при осложненной ИМП (клиническая эффективность — 94%, микробиологическая — 86%).

В мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании G.A Richard и соавторы (1998) сравнивали эффективность и переносимость приема ЛФ (250 мг 1 раз в сутки), ципрофлоксацина (500 мг 2 раза в сутки) и ломефлоксацина (400 мг 1 раз в сутки) при лечении 186 пациентов с острым пиелонефритом в течение 10 дней. Клиническая эффективность составила 92; 88 и 80% соответственно. Успешную микробную эрадикацию отмечали у 95% пациентов, получавших ЛФ и ломефлоксацин, и у 94% в группе ципрофлоксацина. При этом выявляли значительно более низкий уровень развития побочных эффектов при лечении ЛФ по сравнению с другими препаратами (2; 8 и 5% соответственно).

При осложненной ИМП ЛФ в дозе 250 мг/сут в течение 7–10 дней более эффективен и лучше переносится больными по сравнению с ломефлоксацином в дозе 400 мг/сут в течение 14 дней, как установлено I.W. Klimberg и соавторами (1998) в открытом мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 356 пациентов. Уровень эрадикации возбудителя составил 95,3% в группе ЛФ и 92,1% в группе ломефлоксацина. Клиническая эффективность — 93,0 и 88,5% соответственно. Побочные эффекты отмечены, соответственно, у 2,6 и 5,2% пациентов.

В недавнем исследовании эффективности и безопасности терапии ЛФ в дозе 750 мг внутривенно или перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней по сравнению с приемом ципрофлоксацина в дозе 400 мг внутривенно или 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 10 дней у пациентов с осложненной ИМП и острым пиелонефритом установлен уровень эрадикации возбудителя 88,3 и 86,7% соответственно (Peterson J. et al., 2008).

K.G. Naber и соавторами (2009) проведено проспективное мультицентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование с участием 753 пациентов с осложненной ИМП или пиелонефритом, получавших внутривенно доприпием в дозе 500 мг 3 раза в сутки или ЛФ в дозе 250 мг внутривенно 1 раз в сутки. Через 3 дня терапии пациенты обеих групп были переведены на пероральный прием ЛФ в дозе 250 мг 1 раз в сутки. Уровень клинической эффективности, оцененный во время визита по контролю излечения, составил 95,1 и 90,2% соответственно, а уровень микробиологической эффективности (у 545 микробиологических обследованных пациентов) — 82,1% в 1-й группе и 83,4% во 2-й, что свидетельствует о равной эффективности используемых препаратов наряду с большим экономическим преимуществом ЛФ.

Фармакоэкономические аспекты применения ЛФ

Результаты большого количества исследований подтвердили не только клиническое преимущество ЛФ, но и его экономическое превалирование над другими антибактериальными препаратами. Так, например, исследование, проведенное INOVA Health System (<http://www.inova.org/>), показало, что ЛФ — это экономически выгодная альтернатива ципрофлоксацину при инфекционных заболеваниях различной локализации (Milkovich G., 2001; Белоусов Ю.Б., Мухина М.А., 2002).

В проведенных к настоящему времени исследованиях, в том числе с участием больных с тяжелым и/или прогностически неблагоприятным течением заболевания, получены убедительные свидетельства превосходящей или, по меньшей мере, сопоставимой клинической и микробиологической эффективности монотерапии ЛФ по сравнению с традиционным комбинированным лечением (цефалоспорины+макролиды). Это обстоятельство, а также прекрасный профиль безопасности, подтвержденный многолетней практикой широкого клинического применения, и очевидные экономические преимущества монотерапии объясняют присутствие ЛФ в современных схемах лечения, особенно в условиях стационара (Palmer C.S. et al., 2000; Синопальников А.И., Дуганов В.К., 2001). Применение ЛФ в качестве монотерапии помимо экономии средств также снижает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций (Кречиков В.А., 2004).

Отсутствие существенных различий между фармакокинетическими параметрами ЛФ при внутривенном и пероральном применении позволяют применять его в ступенчатой терапии с ранним переходом на прием внутрь, что облегчает работу медицинского персонала, позволяет снизить длительность пребывания пациента в стационаре и уменьшить общую стоимость лечения без снижения клинической и микробиологической эффективности. Ступенчатая терапия ЛФ уже доказала свою эффективность при лечении пациентов с НП. Она не влечет за собой дополнительных затрат (Прохорович Е.А., Силина Е.Г., 2001; Яковлев В.П. и соавт., 2004; Шуба Н.М. и соавт., 2005).

Выводы

В связи с наличием роста во всем мире резистентности микроорганизмов к β -лактамам, макролидам и ко-тримоксазолу, высокой резистентности пневмококка к β -лактамам и макролидам, особое значение приобретают антибактериальные препараты группы ФХ, одним из представителей которых является ЛФ.

Практически в равной степени ЛФ эффективен в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной аэробной флоры, а также, в отличие от β -лактамов и аминогликозидов, высокоэффективен в отношении внутриклеточно расположенных возбудителей. По сравнению с ранними ФХ ЛФ высокоактивен в отношении проб-

лемных грамположительных кокков (в том числе полирезистентных штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину и эритромицину). Не менее важна высокая активность ЛФ в отношении чувствительных и резистентных к ампициллину штаммов *H. influenzae*, а также продуцирующих и не продуцирующих β -лактамазу штаммов *M. catarrhalis*. Резистентность к ЛФ развивается наиболее медленно и не является перекрестной с другими антибиотиками.

В сравнении с другими ФХ ЛФ обладает некоторыми фармакокинетическими преимуществами из-за устойчивости молекулы к трансформации и метаболизму в организме больного. Длительная циркуляция ЛФ в организме в концентрациях, на протяжении 24 ч превышающих МПК для большинства возбудителей, позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Высокая бактерицидная активность ЛФ в сочетании с высокими значениями максимальных концентраций и хорошим проникновением в ткани обеспечивает максимальное терапевтическое действие препарата.

ЛФ хорошо переносится и является одним из самых безопасных антибактериальных препаратов, что подтверждено многолетней практикой широкого клинического применения.

Результаты проведенных исследований, включающих в том числе пациентов с тяжелым и/или прогностически неблагоприятным течением заболевания, предоставили убедительные свидетельства превосходящей или, по крайней мере, сопоставимой клинической и микробиологической эффективности монотерапии ЛФ в сравнении с традиционным комбинированным лечением при очевидных экономических преимуществах монотерапии ЛФ, что актуально в современной системе здравоохранения.

По данным многочисленных, в том числе многоцентровых, неконтролируемых и контролируемых исследований установлена превосходящая эффективность ЛФ по сравнению с рядом антибактериальных препаратов других групп (защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины). ЛФ — высокоэффективный препарат в антимикробной терапии пациентов с респираторными бактериальными заболеваниями, а также с инфекционными заболеваниями практически любой локализации (ИМП, ИКМТ, интраабдоминальные инфекции и др.), в том числе тяжелыми генерализованными инфекциями.

Учитывая широкий антимикробный спектр ЛФ при минимальном развитии резистентности, оптимальные фармакокинетические параметры, хорошую переносимость и фармакоэкономические преимущества, можно сделать вывод о значительной роли ЛФ в современной терапии инфекционных заболеваний.

Литература

Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. (2002) Клиническая фармакология левофлоксацина. РМЖ, 10(23): 1057–1062.

Березняков И.Г. (2010a) Новые возможности терапевтического использования левофлоксацина. Здоров'я України, 4(233): 42–43.

Березняков И.Г. (2010b) Новые возможности терапевтического использования левофлоксацина. Здоров'я України, 5(234): 46–47.

Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Попов Т.В. и др. (2007) Фторхинолоны при лечении инфекций в хирургии и интенсивной терапии: место и эффективность левофлоксацина. Comsilium medicum, 2(6): 45–51.

Веретиннова В.П., Тарасенко О.А., Грищенко Л.Н. (2002) Фторхинолоны. Провизор, 19: 36–40.

Дзюблик О.Я., Мухін О.О. (2006) Эффективность та безпечність лефлоцину в терапії позагоспітальної пневмонії не тяжкого перебігу у хворих, які потребують госпіталізації. Doctor, 1: 48–49.

Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Ларюшин М.С. (2003) Место левофлоксацина в профилактике и лечении инфекции мочевыводящих путей. Фарматека, 13(76): 42–47.

Захараш М.П., Яремчук И.А., Кучер Н.Д., Лышавский А.В. (2006) Применение препарата Лефлоцин для профилактики и лечения инфекционных осложнений в послеоперационный период у больных с колопроктологической патологией. Мистецтво лікування, 3(29): (<http://m-l.com.ua/?aid=771>).

Крескен М., Лоде Х. (2005) Фторхинолоном какого поколения следует считать левофлоксацин? Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 7(3): 298–304.

Кречиков В.А. (2004) Левофлоксацин: показания расширяются. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 6(3): 282–285.

Лещенко С.И. (2009) Применение левофлоксацина в практике пульмонолога. Український пульмонологічний журнал, 4: 54–57.

Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П. (2001) Левофлоксацин в лечении инфекции мочевыводящих путей. РМЖ, 16–17: 676–678.

Никитин А.В., Литовченко К.В. (2002) Побочное действие фторхинолонов. Безопасность и переносимость левофлоксацина при клиническом применении. Антибиотики и химиотерапия, 47(4): 20–23.

Пасечников С.П., Мітченко М.В. (2005) Застосування Лефлоцину при лікуванні гострого пієлонефриту. Мистецтво лікування, 4(20): 104–107.

Прохорович Е.А., Силина Е.Г. (2001) Возможность клинического применения левофлоксацина. Лечащий врач, 9: (<http://www.lvrach.ru/doctore/2001/09/4529031/>).

Синопальников А.И., Дуганов В.К. (2001) Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых. РМЖ, 9(15): 650–655.

Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. (2004) Место новых фторхинолонов в пульмонологической практике. Мистецтво лікування, 9(15): (<http://m-l.com.ua/?aid=366>).

Фомин П.Д., Лиссов О.И., Сидоренко В.М. и др. (2006a) Лефлоцин в лечении больных с массивными гнойно-воспалительными процессами мягких тканей. Doctor, 1: 50–51.

Фомин П.Д., Лиссов О.И., Козлов С.Н., Сидоренко В.М. (2006b) Применение Лефлоцина в неотложной хирургии. Мистецтво лікування, 2(28): 80–81.

Цой А.Н., Архипов В.В. (2003) Место левофлоксацина в фармакотерапии внебольничной пневмонии. РМЖ, 11(4): 164–169.

Шуба Н.М., Воронова Т.Д. (2003) Современные подходы к лечению негоспитальных пневмоний у больных с факторами риска. Укр. пульмон. журн., 2: 43–44.

Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Карташова Ж.В. (2005) Применение левофлоксацина для ступенчатой терапии больных негоспитальной пневмонией. Український хіміотерапевтичний журнал, 1–2(20): 8–12.

Яковлев В.П., Блатун Л.А., Митиш В.А. и др. (2004) Ступенчатое применение левофлоксацина при лечении больных с раневой инфекци-

ей. Інфекції та антимікробна терапія, 6(1): 21–23.

Яковлев В.П., Литовченко К.В. (2001) Левофлоксацин — новий антимікробний препарат групи фторхінолонів. Частина 1. Інфекції та антимікробна терапія, 3(5): 132–140.

Яковлев В.П., Яковлев С.В. (2002) Можливість профілактичного та ліцебного застосування левофлоксацина. Інфекції та антимікробна терапія, 4(4): 100–107.

Яковлев В.П., Яковлев С.В. (2004) Вивчення левофлоксацина в Росії. Інфекції та антимікробна терапія, 6(4): 109–114.

Acar J.F. (2001) A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora. *Chemotherapy*, 47 (Suppl. 3): 15–23.

Blázquez Garrido R.M., Espinosa Parra F.J., Alemany Francés L. et al. (2005) Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin. Infect. Dis.*, 40(6): 800–806.

Blondeau J.M. (1999) The comparative in-vitro activity of 12 antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.*, 43 (Suppl. B): 1–11.

Chow A.T., Chen A., Lattime H. et al. (2002) Penetration of levofloxacin into skin tissue after oral administration of multiple 750 mg once-daily doses. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 27(2): 143–150.

Child J., Mortiboy D., Andrews J.M. et al. (1995) Open-label crossover study to determine pharmacokinetics and penetration of two dose regimens of levofloxacin into inflammatory fluid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39(12): 2749–2751.

Concia E., Marchetti F.; LEVT07 Study Group (2006) Early discharge of hospitalised patients with community-acquired urosepsis when treated with levofloxacin in sequential therapy. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 78(3): 112–114.

Cooperation Group for Phase IV Clinical Study of Levofloxacin (2009) The clinical efficacy and safety of intravenous levofloxacin in the treatment of 4888 patients with bacterial infections: a multi-center trial. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 48(6): 492–496.

Critchley I., Jones M.E., Heinze P. et al. (2002) In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 8(4): 214–221.

Drusano G.L., Preston S.L., Gotfried M.H. et al. (2002) Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and monte carlo simulation. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46(2): 586–589.

Dunbar L., Khashab M., Kahn J. et al. (2004) Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr. Med. Res. Opin.*, 20: 555–563.

File T.M., Segreti J., Dunbar L. et al. (1997) A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety IV and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41(9): 1965–1972

Fish D.N., Chow A.T. (1997) The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin. Pharmacokinet.*, 32(2): 101–119.

Fogarty C., Siami G., Kohler R. et al. (2004) Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin vs ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of

serious community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 38(Suppl. 1): S16–S23.

Frank E., Liu J., Kinasewitz G. et al. (2002) A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.*, 24(8): 1292–1308.

Geddes A., Thaler M., Schonwald S. et al. (1999) Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *J. Antimicrob. Chemother.*, 44(6): 799–810.

Graham D.R., Talan D.A., Nichols R.L. et al. (2002) Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin. Infect. Dis.*, 35(4): 381–389.

Ianniello F., Novello S., Leone S. et al. (2005) Changes in intestinal microflora following levofloxacin administration in laboratory animals. *Infez. Med.*, 13(3): 168–174.

Hammerschlag M.R., Robbin P.M. (2000) Microbiological efficacy of levofloxacin for treatment of community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44(5): 1409.

Johansen H.K., Jensen T.G., Dessau R.B. et al. (2000) Antagonism between penicillin and erythromycin against *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo. *J. Antimicrob. Chemother.*, 46(6): 973–980.

Jones R.N. (2001) Conventional dogma applied to quinolones? Time for a change. *J. Antimicrob. Chemother.*, 47(6): 893.

Jones R.N., Croco M.A.T., Pfaller M.A. et al. (1999) SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Participants (The Americas). Antimicrobial activity evaluations of gatifloxacin, a new fluoroquinolone: contemporary pathogen results from a global antimicrobial resistance surveillance program (SENTRY, 1997). *Clin. Microbiol. Infect.*, 5(9): 540–546.

Kiesslich R., Will D., Hahn M. et al. (2003) Ceftriaxone versus Levofloxacin for antibiotic therapy in patients with acute cholangitis. *Z. Gastroenterol.*, 41(1): 5–10.

Klimberg I.W., Cox C.E. 2nd, Fowler C.L. et al. (1998) A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology*, 51(4): 610–615.

Koyama Y., Mikami O., Matsuda T. et al. (2000) Efficacy of single-dose therapy with levofloxacin for acute cystitis: comparison to three-day therapy. *Hinyokika Kyo*, 46(1): 49–52.

Langtry H.D., Lamb H.M. (1998) Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs*, 56(3): 487–515.

Lanzafame A., Bonfiglio G., Santini L., Mattina R. (2005) In vitro activity of levofloxacin against recent gram-negative nosocomial pathogens chemotherapy, 51(1): 44–50.

Lee L.J., Sha X., Gotfried M. et al. (1998) Penetration of levofloxacin into lung tissue after oral administration to subjects undergoing lung biopsy or lobectomy. *Pharmacotherapy*, 18(1): 35–41.

Lin T.Y., Lin S.M., Chen H.C. et al. (2007) An open-label, randomized comparison of levofloxacin and amoxicillin/clavulanate plus clarithromycin for the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chang Gung Med J.*, 30(4): 321–332.

Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. (2007) Infectious Diseases Society of America/

American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 44(Suppl. 2): S27–S72.

Milkovich G. (2001) Intravenous-to-oral transition therapy in community-acquired pneumonia: the INOVA Health System experience. *Pharmacotherapy*, 21(7 Pt 2): 83S–88S.

Montanari M.P., Mingoia M., Marchetti F. et al. (1999) In vitro activity of levofloxacin against Gram-positive bacteria. *Chemotherapy*, 45(6): 411–417.

Mykietiak A, Carratalá J, Fernández-Sabé N. et al. (2005) Clinical outcomes for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis.*, 40(6): 794–799.

Naber K.G., Llorens L., Kaniga K. et al. (2009) Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 53(9): 3782–3792.

Nakamori Y., Tsuboi E., Narui K. et al. (1992) Sputum penetration of levofloxacin and its clinical efficacy in patients with chronic lower respiratory tract infections. *Jpn. J. Antibiot.*, 45(5): 539–547.

Nichols R.L., Smith J.W., Gentry L.O. et al. (1997) Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *South Med. J.*, 90(12): 1193–1200.

Nicodemo A.C., Roblendo J.A., Jassovich A. et al. (1998) A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *Intern. J. Clin. Pract.*, 52(2): 69–74.

Palmer C.S., Zhan C., Elixhauser A. et al. (2000) Economic assessment of the community-acquired pneumonia intervention trial employing levofloxacin. *Clin. Ther.*, 22(2): 250–264.

Peng M.Y. (1999) Randomized, double-blind, comparative study of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 32(1): 33–39.

Peterson J., Yektashenas B., Fisher A.C. (2009) Levofloxacin for the treatment of pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* including multidrug-resistant strains: pooled analysis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 25(3): 559–568.

Peterson J., Kaul S., Khashab M. et al. (2008) A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology*, 71(1): 17–22.

Richard G.A., Klimberg I.N., Fowler C.L. et al. (1998) Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology*, 52(1): 51–55.

Tanaka M., Otsuki M., Une T., Nishino T. (1990) In-vitro and in-vivo activity of DR-3355, an optically active isomer of ofloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 26(5): 659–666.

Trinchieri A, Marchetti F. (2003) Multicentric study for evaluation of levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 75(1): 49–52.

Yu V., Greenberg R., Zadeikis N. et al. (2004) Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest*, 125(6): 2135–2139.