

МОКСИФЛОКСАЦИН:

ФОКУС НА ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Сегодня новые, или так называемые респираторные, фторхинолоны относятся к одной из групп антимикробных препаратов (АМП), наиболее часто назначаемых по такому актуальному в повседневной клинической практике показанию, как внебольничные инфекции нижних дыхательных путей (ВИНДП).

Ключевые слова: респираторные фторхинолоны, инфекции нижних дыхательных путей, моксифлоксацин, безопасность

Популярность этой группы средств объясняется следующими обстоятельствами:

■ во-первых, респираторные фторхинолоны обладают широким спектром активности в отношении практически всех потенциальных возбудителей ВИНДП, включая пневмококки (независимо от их чувствительности к пенициллину и/или макролидам), атипичные и грамотрицательные микроорганизмы [1, 2];

■ во-вторых, респираторные фторхинолоны обладают привлекательными фармакокинетическими характеристиками (высокая биодоступность при приеме внутрь, достижение значительных внутри- и внеклеточных концентраций в слизистой бронхов, жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, альвеолярных макрофагах, полиморфноядерных лейкоцитах). Возможность введения ряда из них в парентеральной и пероральной лекарственных формах (в частности, моксифлоксацин) открывает перспективу ступенчатой терапии в условиях стационара, а прием внутрь – широкого использования в амбулаторных условиях. Здесь же следует упомянуть и то, что препараты вводятся один раз в сутки [3, 4];

■ в-третьих, это доказанное клиническое превосходство или сопоставимая эффективность по сравнению со стандартной эмпирической антибактериальной терапией (пенициллины, макролиды, цефалоспорины), в частности, при таком распространенном заболевании, как внебольничная пневмония (ВП) [5].

■ Респираторные фторхинолоны обладают широким спектром активности в отношении практически всех потенциальных возбудителей ВИНДП, включая пневмококки (независимо от их чувствительности к пенициллину и/или макролидам), атипичные и грамотрицательные микроорганизмы

В этой связи нет ничего удивительного в том, что респираторные фторхинолоны стали рассматриваться как препараты выбора или альтернативы во всех современных схемах эмпирической антибактериальной терапии ВИНДП, прежде всего ВП (табл. 1) [6–8].

Однако популяризация использования респираторных фторхинолонов по такому широкому показанию, как ВИНДП, может сдерживаться двумя обстоятельствами, а именно профилем безопасности и риском селекции и распространения резистентных к фторхинолонам микроорганизмов¹. И здесь, очевидно, важнейшей является объективная оценка безопасности, тем более что индивидуальные проблемы с отдельными представителями этого класса антибиотиков (темафлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, клинафлоксацин и др.), заставившие ограничить использование либо отказаться от их применения вовсе, могли создать фторхинолонам негативный имидж токсических антибиотиков. В этом контексте история создания и последующего клинического применения фторхинолонов является показательной иллюстрацией того, как по мере расширения спектра и усиления антимикробного действия в ряде случаев возрастала и частота серьезных нежелательных явлений, что служило причиной изъятия отдельных препаратов с фармацевтического рынка (табл. 2).

Характерные для некоторых фторхинолонов серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) являются их существенным недостатком, причем этот тезис наиболее актуален для антибиотиков с относительно непродолжительным опытом клинического применения. Здесь уместно напомнить, что от появления антибиотика на фармацевтическом рынке и до установления факта серьезных НЛР могут проходить многие месяцы, а то и годы. Так, например, от начала использования тровафлоксацина и до обнаружения его выраженной гепатотоксичности прошло 16 мес., а кардиотоксичность грепафлоксацина (удлинение интервала QT, риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца) была подтверждена лишь спустя 2 года после начала его широкого клинического применения [12].

Переходя к анализу структуры и частоты нежелательных явлений/НЛР при приеме моксифлоксацина, следует отметить, что результаты первых клинических исследований II/III фазы свидетельствовали о привлекательном профиле безопасности антибиотика (табл. 3).

¹ Несмотря на то что в основном устойчивость *Streptococcus pneumoniae* к данной группе антибиотиков остается невысокой, в ряде стран (Южная Корея, Гонконг), ввиду их бесконтрольного применения (нередко в низких дозах) уже наблюдается клинически значимая антибиотикорезистентность пневмококка к левофлоксацину (Shams E., Evans M. Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections // Drugs. 2005. №65. P. 949–991). В РФ до настоящего времени было выделено всего по одному штамму с умеренной устойчивостью к левофлоксацину и моксифлоксацину (Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречиков О.И. [и др.] Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // Клин. микробиол. и антимикроб химioter. 2010. №12. С. 329–341).

Впрочем, следует сказать, что в рамках отдельно проводимых клинических исследований, характеризующихся, как правило, ограниченной мощностью выборки, удастся выявить лишь достаточно часто встречающиеся НЛР, тогда как для объективной оценки профиля безопасности ЛС (в т. ч. АМП) необходим анализ гораздо большего числа назначений. Так, например, установление токсичности темафлоксацина, тровафлоксацина и грепафлоксацина оказалось возможным лишь при анализе широкого клинического применения этих антибиотиков у 180 тыс., 2,5 млн и 3,7 млн пациентов соответственно [14]. В этой связи особый интерес вызывают результаты постмаркетинговых исследований, основанных на изучении спонтанных сообщений о НЛР в соответствующие надзорные органы (табл. 4).

Представленные в таблице данные первых постмаркетинговых исследований свидетельствовали, что моксифлоксацин, наряду с левофлоксацином, является самым безопасным фторхинолоном. Последующий многолетний опыт широкого клинического применения моксифлоксацина убеждает в справедливости этого заключения.

Профиль безопасности моксифлоксацина характеризуют, в частности, обобщенные результаты ряда клинических исследований, в ходе которых суммарно 6 270 больных получили моксифлоксацин, а 5 961 больной – антибиотики срав-

нения (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, цефалексин, цефиксим, кларитромицин, азитромицин, тровафлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол). Различий в частоте выявленных НЛР, в т. ч. и, вероятно, вызванных приемом того или иного ЛС, установлено не было [15–17].

■ Фторхинолоны стали рассматриваться как препараты выбора или альтернативы во всех современных схемах эмпирической антибактериальной терапии ВИНДП, прежде всего ВП

На это указывает и недавно опубликованный метаанализ, включавший в себя двойные слепые (n = 22 369) и открытые (n = 7 635) исследования II–IV фазы, выполненные в период с 1996 по 2010 г., в ходе которых моксифлоксацин и АМП сравнения, помимо больных с ВП, назначались по таким показаниям, как острый бактериальный риносинусит, обострение хронического бронхита, неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза, осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции [18]. Важно подчеркнуть

Таблица 1. Эмпирическая антимикробная терапия ВП у взрослых

Группы больных	Рекомендации IDSA/ATS ¹ [6]	Рекомендации ERS/ESCMID ² [7]	Рекомендации PPO/МАКМАХ ³ [8]
Нетяжелая ВП ⁴ у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес. АМП ≥ 2 дней	Макролид или доксициклин	Амоксициллин или тетрациклин	Амоксициллин или макролид
Нетяжелая ВП ⁴ у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавших за последние 3 мес. АМП ≥ 2 дней	Респираторный фторхинолон (лево- ⁵ , геми-, моксифлоксацин) или β-лактам (высокие дозы амоксициллина, амоксициллин/клавуланат или цефподоксим) + макролид		Амоксициллин/клавуланат ± макролид или респираторный фторхинолон
Нетяжелая ВП, требующая госпитализации (но не в ОИТ)	Респираторный фторхинолон (лево- ⁵ или моксифлоксацин) или β-лактам + макролид	β-лактам (амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон, пенициллин G) ± макролид или левофлоксацин моксифлоксацин ⁶	β-лактам (пенициллин G, ампициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон, эртапенем) ± макролид или левофлоксацин моксифлоксацин
Тяжелая ВП, требующая госпитализации в ОИТ	β-лактам (цефотаксим или ампициллин/сульбактам) + азитромицин или респираторный фторхинолон (лево- ⁵ , моксифлоксацин)	Неантисинегнойный цефалоспориин III (цефотаксим, цефтриаксон) + макролид или моксифлоксацин ⁶ или левофлоксацин ± неантисинегнойный цефалоспориин III	β-лактам (амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон, эртапенем) + макролид или респираторный фторхинолон (лево-, моксифлоксацин) + цефотаксим или цефтриаксон

¹ Infectious diseases society of America/American Thoracic Society (Американское общество инфекционных заболеваний/Американское торакальное общество).

² European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Европейское респираторное общество/Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям).

³ Российское респираторное общество/Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

⁴ Возможность лечения больного ВП в амбулаторных условиях (отсутствие медицинских показаний для госпитализации).

⁵ С целью повышения грамположительной активности и предотвращения селекции лекарственно-устойчивых *Streptococcus pneumoniae* американские эксперты рекомендуют назначать высокие дозы левофлоксацина (750 мг/сут).

⁶ Европейскими экспертами подчеркивается то обстоятельство, что среди респираторных фторхинолонов моксифлоксацин обладает наибольшей антипневмококковой активностью.

ОИТ – отделение интенсивной терапии.

при этом, что в метаанализ вошли и исследования, в которых участвовали пациенты с факторами риска терапевтической неудачи: больные пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет), а также страдающие такими серьезными сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания и др.

В ряду известных НЛР, наблюдаемых при приеме фторхинолонов, традиционно упоминаются артро- и тендинопатия, дополнительными факторами риска для развития которых является пожилой возраст и прием системных глюкокортикоидов. Анализ спонтанных сообщений об указанных НЛР свидетельствует, что они встречаются существенно чаще при приеме левофлоксацина и пefлоксацина по сравнению с ципрофлоксацином и моксифлоксацином [19]. В общем виде риск тендинита при лечении моксифлоксацином оценивается как низкий, а риск разрыва сухожилия – как очень низкий [20].

Хотя моксифлоксацин удлиняет интервал QT на 4–7 мсек, по имеющимся данным (анализ безопасности более 54 тыс. пациентов), это не приводит к повышению риска сердечно-сосудистых НЛР (прежде всего пируэтной желудочковой тахикардии – *torsade de pointes*) [15, 19]. Так, в частности, в ходе проспективного наблюдения за 13 578 больными, получавшими моксифлоксацин по поводу инфекций дыхательных путей, случаев пируэтной тахикардии зарегистрировано не было [21]. В настоящее время в инструкции по применению моксифлоксацина в США сообщается, что согласно проведенным исследованиям, в т. ч. и у больных с гипогликемией, антибиотик не увеличивает заболеваемость и смертность, которые могли бы быть связаны с удлинением QTc² [22]. Результаты наиболее масштабного исследования по оценке сердечно-сосудистых НЛР при приеме моксифлоксацина также свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности антибиотика [23]. Авторами были проанализированы 64 рандомизированных клинических исследования с активным контролем II–IV фазы, в ходе которых моксифлоксацин принимался в стандартной дозе (400 мг/сут) внутрь (n = 10 613) или в рамках ступенчатой терапии (n = 3 431). Сердечно-сосудистые НЛР встречались со сравнимо низкой частотой и в группе пациентов, принимав-

Таблица 2. Эволюция хинолонов/фторхинолонов [9–11, с изменениями]

Поколение	Препарат	Комментарии
Первое поколение	Налидиксовая кислота Циноксацин	Ограниченное применение Применение прекращено (!)
Второе поколение	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Ломефлоксацин Офлоксацин Левофлоксацин	Применяется Применяется Применение прекращено (!) Применяется Применяется
Третье поколение	Спарфлоксацин Гатифлоксацин Грепафлоксацин	Применение прекращено (!)* Применение прекращено (!)* Применение прекращено (!)
Четвертое поколение	Тровафлоксацин Моксифлоксацин Гемифлоксацин Гареноксацин	Применение прекращено (!) Применяется Применяется Одобрение применения регулирующих органов не получено

* В связи с нежелательными лекарственными реакциями применение разрешено лишь в отдельных странах.

Таблица 3. Структура и частота нежелательных явлений антимикробной терапии (база данных клинических исследований II/III фазы) [13]

	Моксифлоксацин, 400 мг/сут n = 6 178	АМП сравнения (кларитромицин, амоксциллин, цефалексин, амоксциллин/клавуланат, азитромицин) n = 4 809
Нежелательные явления	2 800 (45%)	2 088 (43%)
Нежелательные лекарственные реакции	1 619 (26%)	1 129 (23%)
Серьезные нежелательные лекарственные реакции	34 (0,6%)	33 (0,7%)
Преждевременное прекращение приема АМП	186 (3%)	157 (3%)
Летальный исход	16 (0,3%)	18 (0,4%)
<i>Специфические нежелательные лекарственные реакции</i>		
Тошнота	477 (8%)	255 (5%)
Диарея	344 (6%)	221 (5%)
Головокружение	178 (3%)	120 (2%)
Боли в животе	112 (2%)	74 (2%)
Головные боли	106 (2%)	102 (2%)
Рвота	105 (2%)	80 (2%)

ших моксифлоксацин (3,2 и 1,4% при назначении препарата внутрь и в рамках ступенчатой терапии соответственно), и в группе пациентов, принимавших антибиотики сравнения (2,4 и 1,5% при назначении препаратов внутрь и в рамках ступенчатой терапии соответственно). За период проведения соответствующих исследований были зафиксированы 5 летальных исходов (общее число больных, принимавших моксифлоксацин или АМП сравнения составило 28 144): один из умерших принимал АМП сравнения внутрь, один – ступенчатую терапию моксифлоксацином и еще в трех случаях смерть наступила вскоре после окончания ступенчатой терапии АМП сравнения. Был зарегистрирован только один эпизод нефатальной пируэтной желудочковой тахикардии у больного, принимавшего АМП сравнения. Важным явилось заключение авторов о том, что частота сердечно-сосудистых

² Корректированная относительно актуальной частоты сердечных сокращений длительность интервала QT.

Таблица 4. Постмаркетинговые спонтанные сообщения в FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) о НЛР фторхинолонов [14]

Антибиотики	Период	Число назначений	НЛР/100 тыс.	Серьезные НЛР/100 тыс.
Ципрофлоксацин	4 мес.	200 тыс.	13	6
Левифлоксацин	15 мес.	3 млн	16,4	4,5
Моксифлоксацин	4 мес.	450 тыс.	17,5	5
Темафлоксацин	4 мес.	170 тыс.	108	28
Тривафлоксацин	5 мес.	400 тыс.	98	15,3

НЛР оставалась низкой даже у больных, предрасположенных к удлинению интервала QTc (больные в возрасте ≥ 65 лет, женщины, пациенты с документированным исходным удлинением интервала QTc, больные с тяжелой ВП в ОИТ и/или нуждающиеся в механической вентиляции). Авторы делают вывод что, хотя при приеме моксифлоксацина и наблюдается ожидаемое незначительное удлинение интервала QTc, назначение антибиотика с учетом известных предостережений, содержащихся в инструкции по его применению, не сопровождается сколь-нибудь серьезным риском развития кардиоваскулярных осложнений.

Нарушения обмена глюкозы считаются НЛР, свойственной всему классу фторхинолонов, однако, по имеющимся данным, моксифлоксацин не вызывает клинически значимой гипо- или гипергликемии [15].

Аллергические реакции при приеме моксифлоксацина встречаются редко. Так, частота развития аллергических реакций в течение 14 сут. на 10 тыс. назначений у моксифлоксацина (4,3) оказалась ниже, чем у левофлоксацина (8,7) и цефалоспоринов (7,5). При этом частота развития анафилактических реакций для фторхинолонов оказалась сходной – 0,3–0,5/10 тыс. [24].

Как и при приеме большинства других антибиотиков, моксифлоксацин может способствовать росту *Clostridium difficile* у больных, уже имеющих колонизацию кишки этим высокоустойчивым анаэробом, что, в свою очередь, может привести к подавлению нормальной микрофлоры и развитию *C. difficile*-ассоциированной диареи. Исследование «случай – контроль» с участием амбулаторных пациентов, получавших фторхинолоны, не выявило повышенного риска развития *C. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита при приеме моксифлоксацина по сравнению с левофлоксацином [25].

Особого внимания заслуживает обсуждение вопроса о гепатотоксичности моксифлоксацина, интерес к которому возник весьма неожиданно и был спровоцирован активностью Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (ЕМЕА). Для всесторонней оценки соотношения пользы и риска моксифлоксацина ЕМЕА поручило органам здравоохранения Германии выполнить кумулятивный обзор всех поражений печени, зарегистрированных на 30 сентября 2007 г. Из 48 вероятно связанных с моксифлоксацином нарушений печени с летальным исходом (независимо от причины) 8 случаев, по мнению экспертов, могли быть расценены как фатальная гепатотоксичность антибиотика. При этом в 3

случаях моксифлоксацин применялся для лечения нетяжелых инфекций дыхательных путей в амбулаторных условиях (острый бактериальный риносинусит, фарингит, острый бронхит). Это дало основание для принятия в странах Евросоюза поправки в информации о моксифлоксацине для приема внутрь: антибиотик предлагалось применять только у взрослых с острым бактериальным риносинуситом, обострением хронического бронхита и внебольничной пневмонией, у которых другие антибиотики либо неэффективны, либо неприменимы [26].

■ Данные постмаркетинговых исследований и многолетний опыт широкого клинического применения свидетельствуют, что моксифлоксацин, наряду с левофлоксацином, является самым безопасным фторхинолоном

Однако даже после тщательного рассмотрения опубликованных данных трудно понять, почему эта проблема приписывается в основном моксифлоксацину. Так, анализ сообщений о нежелательных явлениях и исследований «случай – контроль» свидетельствует, что в целом гепатотоксичность чаще всего развивается при приеме амоксициллина/клавуланата, на долю которого приходится 10–13,5% всех случаев лекарственной гепатотоксичности, в т. ч. и потребовавших госпитализации пациентов [27]. Частота развития лекарственного гепатита при приеме амоксициллина/клавуланата в 9 раз выше, чем при приеме амоксициллина [28]. Этот факт свидетельствует, что данная НЛР связана в основном с ингибитором β -лактамаз – клавулановой кислотой. На долю же макролидов и фторхинолонов приходится 1–5% всех случаев лекарственной гепатотоксичности. Сводные литературные данные также указывают на минимальный риск гепатотоксичности моксифлоксацина (0,3 случая/100 тыс. больных) по сравнению с амоксициллином/клавуланатом (20 случаев/100 тыс. больных) [29]. Даже анализ частоты развития острой печеночной недостаточности и других тяжелых проявлений гепатотоксичности (данные получены на основании сообщений о НЛР, поступающих в FDA³) свидетельствует о минимальном риске развития этого потенциально

³ Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США.

жизнеугрожающего осложнения при приеме моксифлоксацина (6,6 случая/10 млн назначений) по сравнению с другими антибиотиками: левофлоксацином (2,1/10 млн), гатифлоксацином (6,0/10 млн), тровафлоксацином (58/10 млн), амоксициллином/клавуланатом (10/10 млн) [29].

■ В настоящее время моксифлоксацин разрешен для клинического применения в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения в 126 и 115 странах соответственно по широкому кругу показаний

Эксперты ЕМЕА полагают, что из-за гепатотоксичности соотношение риска и пользы моксифлоксацина при нетяжелых инфекциях вызывает сомнения. Однако при среднетяжелых обострениях хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких и ВП летальность остается достаточно высокой, что может быть гораздо важнее небольшого числа случаев гепатотоксичности антибиотика.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время моксифлоксацин разрешен для клинического применения в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения в 126 и 115 странах соответственно по широкому кругу показаний, включающему внебольничную пневмонию, обострение хронического бронхита, острый бактериальный риносинусит, воспалительные заболевания органов малого таза, осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции. С момента начала его клинического применения и по настоящее время антибиотик назначался 176 млн больных. Очевидно, что столь широкая популярность моксифлоксацина обусловлена не только доказанным клиническим превосходством или сопоставимой эффективностью по сравнению со стандартной эмпирической антимикробной терапией (пенициллины, макролиды, цефалоспорины) при лечении указанных выше заболеваний, но и привлекательным профилем безопасности.



ЛИТЕРАТУРА

- Owens R, Ambrose P. Clinical use of the fluoroquinolones // Med. Clin. North. Am. 2000. №84. P. 1447–1469.
- Bolon M.K. The newer fluoroquinolones // Med. Clin. North. Amer. 2011. №95. P. 793–817.
- Ball P. The quinolones: history and overview. In: Andriole VT, editor. The quinolones. Third edition. San Diego // Academic Press. 2000. P. 1–33.
- O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones // Infect. Dis. Clin. North. Amer. 2004. №18. P. 691–716.
- Yuan X, Liang B.-B., Wang R. et al. Treatment of community-acquired pneumonia with moxifloxacin: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Chemother. 2012. №24. P. 257–267.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious diseases society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. 2007. №44 (Suppl. 2). P. 27–72.
- Woodhead M., Blasi F, Ewig S. and the ERS/ESCMID. Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Clin. Microbiol. Infect. 2011. №17. P. 1–59.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2010. №12(3). P. 186–226.
- Andriole V.T. The quinolones: past, present, and future // Clin. Infect. Dis. 2005. №41 (Suppl. 2). P. 113–119.
- Ball P. Adverse drug reactions: Implications for the fluoroquinolones // J. Antimicrob. Chemother. 2003. №51 (Suppl. 1). P. 21–27.
- Drugs@FDA page. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Accessed April 18, 2011.
- Available at: <http://www.infectweb.com>.
- Kubin R, Reiter C. Safety update of moxifloxacin: a current review of clinical trials and post-marketing observational studies. 41st ICAAC, Sept. 2000, Toronto. Canada, Abst. 820.
- Ball A.P. The Quinolones – history and overview. In: The Quinolones, 3rd Edition. Ed VT Andriole. San Diego, USA. Academic Press, 2001. Chap.1.
- Ball P, Stahlmann R, Kubin R. et al. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies // Clin. Ther. 2004. №26. P. 940–950.
- Andriole VT, Haverstock DC, Choudhri SH. Retrospective analysis of safety profile of oral moxifloxacin in elderly patients enrolled in clinical trials. Drug Saf 2005; 28: 443-452.
- Iannini PB, Kubin R, Reiter C. Over 10 million patient uses: an update on the safety profile of oral moxifloxacin. Presented at: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Diego, USA (2002) (Poster L-374).
- Tulkens PM, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin safety. An analysis of 14 years of clinical data. Drugs R D 2012; 12: 71-100.
- Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2005; 41 (Suppl. 2): S144-S157.
- Avelox® 400 mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc., Leverkusen, Germany, Revised March 2008.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.