

МЕСТО «РЕСПИРАТОРНЫХ» ФТОРХИНОЛОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ:

ФОКУС НА ВЫСОКОДОЗНЫЙ РЕЖИМ ТЕРАПИИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, в отношении которых нередки диагностические и лечебные ошибки. Назначение антибактериальной терапии больным ВП продолжает оставаться классическим примером «просвещенного эмпиризма» («educated guess»). Сегодня можно найти антибиотики, активные в отношении широкого круга вне- и внутриклеточных возбудителей, способные преодолевать распространенные механизмы резистентности основных респираторных патогенов. Современная практика клинического применения левофлоксацина одновременно демонстрирует и возможности модификации режимов дозирования, безопасное сокращение продолжительности приема лекарственного средства, минимизацию риска селекции лекарственной устойчивости возбудителей заболевания, уменьшение частоты и выраженности нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотикотерапия, фторхинолоны, левофлоксацин.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia

PLACE OF RESPIRATORY FLUOROQUINOLONES IN THERAPY OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA: FOCUS ON HIGH-DOSE LEVOFLOXACIN THERAPEUTIC REGIME

Community-acquired pneumonia is one of the most prevalent infectious diseases and there are numerous diagnostic and therapeutic mistakes in relation to it. Prescription of the antibiotics to CAP patients remains a classic example of “educated guess”. Today one can find antibiotics active against a large range of intra- and extracellular causative agents able to prolong widely spread mechanism of resistance of major respiratory pathogens. The modern practice of clinical application of levofloxacin simultaneously demonstrates possibilities of modification of dosing regimes, safe reduction of the time of administration of the drug, minimization of the risk of selection of drug resistance of the disease causative agents, reduction of frequency and intensity of drug reactions.

Keywords: community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, fluoroquinolones, levofloxacin.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, в отношении которых нередки диагностические и лечебные ошибки. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, ежегодно в США диагностируется более 5 млн случаев заболевания, более 1 млн заболевших нуждаются в госпитализации, а в 60 тыс. случаев ВП (± грипп) рассматривается в качестве основной причины смерти [1, 2].

Несмотря на большое число потенциальных возбудителей ВП (более 100 видов микроорганизмов), у иммунокомпетентных пациентов их перечень относительно невелик и стабилен. Время от времени мы получаем свидетельства участия в развитии заболевания новых микроорганизмов: *Hantavirus* (1993), человеческий *Metapneumovirus* (2001), *Coronavirus* – возбудитель тяжелого респираторного синдрома (2002), *Coronavirus* – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (2012); сюда же следует отнести и внебольничные штаммы метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* [3]. И все же этиология ВП у взрослых в большинстве случаев лаконична и предсказуема (табл. 1).

Таблица 1. Наиболее вероятные возбудители ВП у взрослых [2]

Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты (не в ОИТ)	Госпитализированные пациенты (в ОИТ)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>		
Респираторные вирусы*	<i>C. pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella spp.</i>
	<i>Legionella spp.</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
	Респираторные вирусы*	<i>H. influenzae</i>

Примечание: вирусы гриппа А и В, аденовирус, респираторный синтициальный вирус, вирус парагриппа.

Назначение антибактериальной терапии больным ВП продолжает оставаться классическим примером «просвещенного эмпиризма» («educated guess»), основывающегося, помимо учета вероятной этиологии заболевания, на знаниях о структуре локальной антибиотикорезистентности, фармакодинамике основных классов антибиотиков и в наиболее сконцентрированном виде представленного на страницах современных клинических рекомендаций [4–7].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

В арсенале врача сегодня можно найти антибиотики, активные в отношении широкого круга вне- и внутриклеточных возбудителей, способные преодолевать распространенные механизмы резистентности основных респираторных патогенов, характеризующиеся привлекательным профилем безопасности, удобным режимом дозирования (1 р/сут), доступные в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения. Эти характеристики в полной степени относятся и к левофлоксацину, справедливо занимающему одно из центральных мест в лечении ВП (табл. 2).

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия ВП у взрослых в соответствии с современными клиническими рекомендациями [8, с изменениями]

Антибиотики	ВП у амбулаторных больных	Нетяжелая ВП у госпитализированных больных	Тяжелая ВП	ВП у больных с факторами риска неонатального исхода	ВП у больных с факторами риска Pseudomonas aeruginosa-инфекции
Аминопенициллины • Амоксициллин	+				
Бета-лактамы / ингибиторы бета-лактамаз • Амоксициллин/клавуланат • Ампициллин/сульбактам • Пиперациллин/тазобактам		+	+	+	+
Другие бета-лактамы • Цефуроксим • Цефтриаксон • Цефотаксим • Цефепим • Цефтазидим		+	+		+
Макролиды • Азитромицин, кларитромицин	+				
Фторхинолоны • Левофлоксацин • Ципрофлоксацин • Моксифлоксацин	+	+	+	+	+

Современная практика клинического применения левофлоксацина, в т. ч. и у больных ВП, одновременно демонстрирует возможности модификации режимов дозирования современной антибактериальной терапии, направленной на достижение лучшего из возможных терапевтического эффекта, безопасное сокращение продолжительности приема лекарственного средства, минимизацию риска селекции лекарственной устойчивости возбудителей заболевания, уменьшение частоты и выраженности нежелательных лекарственных реакций.

Как известно, антимикробная активность левофлоксацина является концентрационно-зависимой, и минимальная бактерицидная концентрация антибиотика не превышает 4 х МПК (минимальная подавляющая концентрация) в отношении абсолютного большинства возбудителей респираторных инфекций [9]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что значения отношения площади под фармакокинетической кривой (Area Under the Curve, AUC) к МПК (AUC/МПК), достигающие 30–50, являются надежным предиктором бактериостатического, а AUC/МПК > 100–250 – бактерицидного эффектов антибиотика [10]. При этом чем выше плазменная концентрация антибиотика (C_{max}) и AUC/МПК, тем, что логично ожидать, эффективнее может оказаться терапия и меньше риск селекции антибиотикорезистентности.

Как показали фармакокинетические и фармакодинамические исследования, с увеличением принимаемой дозы левофлоксацина (750 мг/сут vs 500 мг/сут) возрастают C_{max} , AUC и концентрация в жидкости, выстилающей поверхность альвеолоцитов, что может иметь благоприятные клинические последствия [11, 12]. Так, например, в исследовании M.H. Gotfried et al. [13] при сравнении 5-дневного приема 500 мг/сут и 750 мг/сут левофлоксацина было показано, что C_{max} , определявшаяся спустя 4 ч после приема препарата, достигала $5,3 \pm 1,2$ мкг/мл и $12,0 \pm 3,0$ мкг/мл соответственно; через 24 ч значения этого фармакокинетического параметра составляли $0,6 \pm 0,1$ мкг/мл и $1,7 \pm 1,1$ мкг/мл соответственно. Столь же демонстративными оказались и различия концентраций антибиотика в жидкости, выстилающей поверхность альвеолоцитов, спустя 4 ч ($9,9 \pm 2,7$ мкг/мл и $22,1 \pm 14,9$ мкг/мл соответственно) и 24 ч ($0,7 \pm 0,4$ мкг/мл и $1,5 \pm 0,8$ мкг/мл соответственно) после приема 500 мг и 750 мг левофлоксацина.

Не менее демонстративны и данные исследования P.D. Lister [11], свидетельствовавшие о том, что левофлоксацин в дозе 750 мг/сут обеспечивает надежную эрадикацию штаммов *Streptococcus pneumoniae*, МПК антибиотика в отношении которых немногим превышает 2,0 мкг/мл (2,6 и 3,2 мкг/мл), тогда как при его применении в дозе 500 мг/сут не удается снизить число бактерий до уровня менее 10^4 колониеобразующих единиц/мл. Данный факт может иметь и определенное клиническое значение с учетом того обстоятельства, что пневмококк остается ведущим возбудителем ВП.

Целевые значения таких фармакокинетических/фармакодинамических параметров левофлоксацина, как C_{max} /МПК и AUC/МПК в отношении *S. pneumoniae*, с которыми коррелирует эрадикация возбудителя, составляют ≥ 5 и

>30 соответственно [14, 15], и они достигаются в 99% случаев при назначении антибиотика в дозе 750 мг/сут и в 90% случаев – при его назначении в дозе 500 мг/сут [16].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Селекция и едва ли не повсеместное распространение лекарственно-устойчивых штаммов *S. pneumoniae* создают весьма серьезную проблему для современной антимикробной химиотерапии. Так, в частности, в течение последних 10 лет в Российской Федерации отмечается устойчивая тенденция к увеличению доли резистентных штаммов пневмококка к β -лактамам и макролидам: например, его чувствительность к пенициллину в последние годы снизилась до 96,3%, к цефтриаксону – до 91,9% [17]. Факторами риска инфицирования *S. pneumoniae*, устойчивых к β -лактамам, являются возраст <2 лет или >65 лет, терапия β -лактамами в предшествующие 3 мес., алкоголизм, сопутствующие заболевания, иммунодефицитные состояния или иммуносупрессивная терапия, контакт с детьми, посещающими детские сады. И хотя относительное прогностическое значение каждого из этих факторов риска не установлено, недавнее лечение антибиотиками, вероятно, имеет среди них наибольшее значение. Резко снизилась чувствительность к макролидам – в целом по стране она составляет 78,8% (рис. 1).

В этом контексте важно подчеркнуть, что несмотря на длительное (левофлоксацин был зарегистрирован впервые в Японии в 1993 г., в ряде стран Европы – в 1995–1996 гг., в США и России – в 1997 г.) и широкое применение антибиотика (около 400 млн больных), а также отдельные сообщения о росте резистентности *S. pneumoniae* к фторхинолонам [18], частота выделения левофлоксацин-резистентных пневмококков не превышает 1% [19]. При этом среди пенициллино- и макролид-резистентных *S. pneumoniae* частота устойчивых к левофлоксацину пневмококков составляет всего 0,9–2,7% [20].

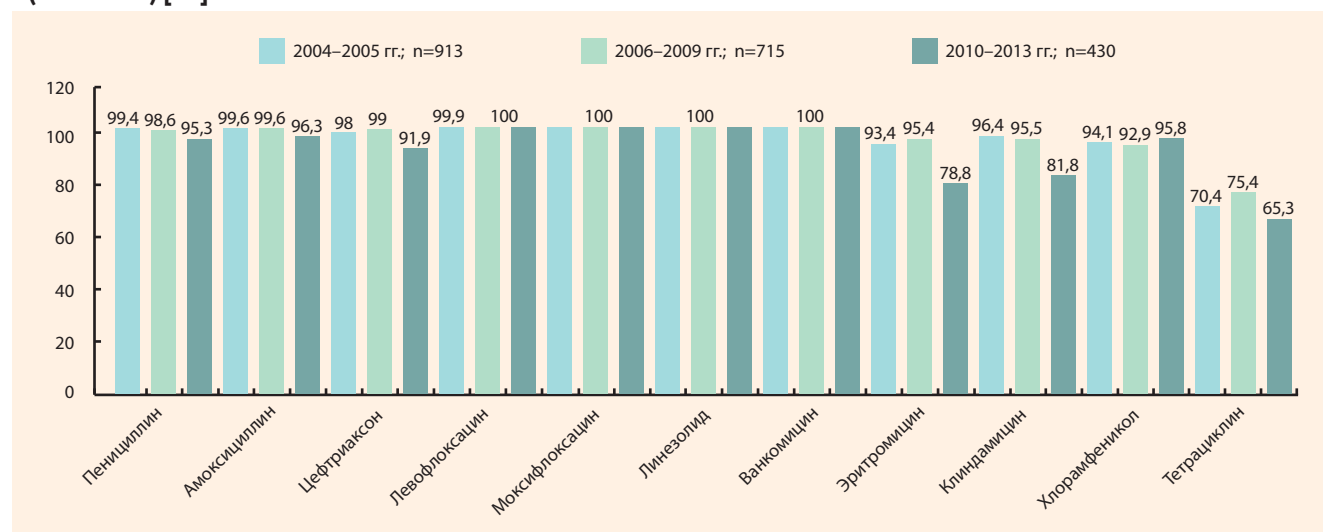
Основная причина снижения чувствительности бактерий (прежде всего пневмококка) к фторхинолонам состоит в одиночной мутации генов *parC* и *parE*, кодирующих ДНК-топоизомеразу IV, и/или генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих ДНК-гиразу. Еще одним потенциальным механизмом приобретенной резистентности является активный эффлюкс антибиотика из микробной клетки (мутация генов *texR* и *nfxB*) [21].

По данным многолетнего мониторинга резистентности пневмококков к фторхинолонам в России (ПеГАС I–IV) установлено, что все «респираторные» фторхинолоны (РФ) (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладают высокой фармакодинамической активностью в отношении исследованных штаммов *S. pneumoniae* [17, 22]. В 1999–2013 гг. все штаммы (n=2849) были чувствительны к левофлоксацину, независимо от устойчивости к другим классам препаратов, а МПК₉₀ для них не превышала 1 мг/л. Только один штамм *S. pneumoniae* был получен в период 2004–2005 гг. с высокой МПК левофлоксацина – 8 мг/л; при этом МПК моксифлоксацина и гемифлоксацина у данного штамма соответствовали 2 и 0,125 мг/л и располагались в диапазоне умеренной резистентности. Здесь же важно подчеркнуть, что относительно невысокой фармакодинамической активностью среди всех фторхинолонов в отношении исследованных пневмококков обладал ципрофлоксацин; уровень устойчивости к нему варьировал от 16,1% в 1999–2003 гг. до 7,8% в 2006–2009 гг.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Своеобразным итогом накопленного за годы клинического применения РФ (прежде всего левофлоксацина) у взрослых больных ВП фактического материала является метаанализ, объединивший результаты 23 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включавших в общей сложности 7885 пациентов [23].

Рисунок 1. Динамика чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в РФ, 2004–2013 гг. (ПеГАС II–IV) [17]



Авторами было показано, что РФ превосходят антибиотики сравнения (β -лактамы, макролиды или их комбинации), и эти различия в эффективности оказались наиболее демонстративны при тяжелом течении заболевания (ОШ = 1,84, 95% ДИ 1,02–3,29), у больных ВП, требующих госпитализации (ОШ = 1,30, 95% ДИ 1,04–1,61) или парентерального введения антимикробных препаратов (ОШ = 1,44, 95% ДИ 1,13–1,85).

Показательны и недавно опубликованные результаты двух масштабных постмаркетинговых ретроспективных исследований, в ходе которых было продемонстрировано превосходство монотерапии левофлоксацином над альтернативными направлениями эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) (макролиды, амоксициллин/клавуланат) нетяжелой ВП в амбулаторных условиях, особенно наглядное при анализе результатов лечения больных старших возрастных групп [24, 25].

Клиническую эффективность РФ, т.ч. и левофлоксацина, у больных ВП удалось продемонстрировать и в более поздних исследованиях на фоне растущей устойчивости респираторных патогенов к широкому кругу антибиотиков. Так, в частности, при изучении факторов риска 30-дневной госпитальной летальности у данной категории пациентов ($n = 4558$) в период с 1995 по 2014 гг. было установлено, что анализируемый показатель имел отчетливую тенденцию к снижению (с 9,6% в 1995–1999 гг. до 4,1% в 2010–2014 гг.), что связывалось в т.ч. и с применением левофлоксацина и других РФ в качестве стартовой АБТ (ОШ летального исхода – 0,45; 95% ДИ 0,29–0,71) [26].

Что касается исследований по сравнительной оценке эффективности и безопасности обычного (500 мг/сут) и высокодозного (750 мг/сут) режимов дозирования левофлоксацина у больных ВП, то следует прежде всего упомянуть публикацию L.M. Dunbar et al. [27], положившую начало столь популярной сегодня концепции коротких курсов АБТ респираторных инфекций. Авторам удалось продемонстрировать сопоставимую бактериологическую и клиническую эффективность антибиотика, назначавшегося в дозах 500 мг/сут и 750 мг/сут в течение 10 и 5 дней соответственно. Более поздние исследования подтвердили первоначальный вывод о терапевтической сопоставимости сравниваемых режимов дозирования левофлоксацина у больных ВП, в т.ч. и тяжелого течения, притом что в случаях применения антибиотика в дозе 750 мг/сут удавалось существенно сократить продолжительность лечения (до 5 дней) [28–30]. При этом ряд авторов отмечают в случаях назначения высокодозной терапии обратное развитие симптомов заболевания (лихорадка, экспекторация гнойной мокроты) в более ранние сроки [31].

БЕЗОПАСНОСТЬ

В конце июля 2016 г. на сайте Департамента по контролю за безопасностью пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) была размещена информация, касающаяся возможного риска развития ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР) – в частности, скелетно-мышечных и неврологи-

ческих – при назначении фторхинолонов, в связи с чем предлагалось воздерживаться от их назначения больным острым бактериальным синуситом, неосложненными инфекциями мочевых путей и др. при возможности применения альтернативных схем АБТ [32]. Вместе с тем многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения левофлоксацина, а также многолетний опыт его успешного использования в реальной клинической практике [33, 34] позволяют относиться к такого рода предостережениям взвешенно и объективно. Антибиотик характеризуется незначительной фототоксичностью, отсутствием серьезных НЛР со стороны центральной нервной системы, не метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, а значит, не взаимодействует с варфарином и теофиллином (и в целом характеризуется минимальной степенью лекарственных взаимодействий); при приеме левофлоксацина не установлены удлинение скорректированного интервала QT, клинически значимая гепатотоксичность.

В большинстве случаев НЛР, возникающие при приеме левофлоксацина, являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены антибиотика. Не зарегистрировано ни одной жизнеугрожающей НЛР, связанной с приемом препарата [35].

В настоящее время при анализе безопасности и переносимости левофлоксацина особое внимание привлекают исследования высокодозного режима применения антибиотика (750 мг/сут в течение 5 дней). Показано, в частности, что сравнение стандартного (500 мг/сут) и высокодозного режимов терапии у больных ВП и инфекциями верхних дыхательных путей характеризуется близкой частотой (8% и 7,6% соответственно) и характером проявлений (тошнота, рвота, диарея, диспепсия, запоры, боли в животе, головная боль, бессонница, головокружение) НЯ [36]. Свидетельством безопасности высокодозной терапии является и ее официальное признание экспертами FDA (США) [37].

Не менее важен и тот факт, что эффективность и безопасность левофлоксацина сравнимы у больных молодого/среднего возраста и у больных ≥ 65 лет. В частности, несмотря на потенциально существенно больший риск удлинения интервала QT и развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у лиц пожилого и старческого возраста, особенно при одновременном приеме левофлоксацина и антиаритмических препаратов IA и III классов, по результатам клинических и постмаркетинговых исследований не было зарегистрировано ни одного случая пируэтной желудочковой тахикардии («torsade de pointes») [36]. В ряду возможных предостережений в случаях назначения левофлоксацина пациентам старших возрастных групп следует указать риск развития тендинита, особенно при одновременном приеме глюкокортикостероидов (0,6 случая на 100 тыс. пациентов) [38], судорог (при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов) [39], а также необходимость регулярного мониторингирования больными сахарным диабетом, принимающими пероральные сахароснижающие препараты и/или инсулин, уровня гликемии [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такие свойства левофлоксацина, как активность в отношении широкого круга вне- и внутриклеточных возбудителей, способность преодолевать распространенные механизмы резистентности основных респираторных патогенов, привлекательный профиль безопасности, удобный режим дозирования (1 р/сут), доступность в лекарственных

формах для приема внутрь и парентерального введения объясняют уникальное место антибиотика в современных схемах антибактериальной терапии ВП у взрослых. А популяризируемый в последнее время высокодозный режим терапии левофлоксацином (750 мг/сут) справедливо рассматривается как один из возможных путей реализации концепции коротких курсов антибактериальной терапии ВП без ущерба для конечной эффективности лечения. 

ЛИТЕРАТУРА

1. File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*, 2010, 122: 130.
2. Mendell LA. Community-acquired pneumonia: an overview. *Postgrad Med*, 2015, 127: 607-615.
3. Marrie T. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. Available from www.uptodate.com. Last accessed 14 March 2017.
4. Mandell LA, Wunderink RG, 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: 27-72.
5. Lim WS, Baudouin SV, George RC et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*, 2009, 64(Suppl III): iii1-iii55.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер*, 2010, 12: 186-226.
7. Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014 Dec.
8. Thiem U, Heppner HJ, Pientka L. Elderly patients with community-acquired pneumonia. Optimal treatment strategies. *Drug Aging*, 2011, 28: 519-537.
9. Naredin AM, Elkhatib WF, Cunliffe KM, Zhanel GG. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug Health Patient Saf*, 2001, 3: 59-68.
10. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro model. *JAC*, 2006, 58: 960-965.
11. Lister PD. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2002, 44: 43-49.
12. Noredin AM, Hoban DJ, Zhanel GG. Comparison of gatifloxacin and levofloxacin administered at various dosing regimens to hospitalized patients with community-acquired pneumonia: pharmacodynamic target attainment study using North American surveillance data for *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26: 120-125.
13. Gottfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest*, 2001, 119: 1114-1122.
14. Cao G, Zhang J, Wu X et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin injection in healthy Chinese volunteers and dosing regimen optimization. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38: 394-400.
15. Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin. *Chemotherapy*, 2000, 46(Suppl 1): 6-14.
16. Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamic analysis of ceftriaxone, gatifloxacin, and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with the use Monte Carlo simulation. *Pharmacotherapy*, 2005, 25: 1161-1167.
17. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В., исследовательская группа ПелАС. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010–2013 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2015, 2 (Приложение 1): 31.
18. Doern GV, Richter SS, Miller A et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 139-148.
19. Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000-2001. *J Infect*, 2004, 48: 56-65.
20. Noredin AM, Elkhatib WF. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8: 505-514.
21. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*, 2002, 8(Suppl. 2): 12-42.
22. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПелАС). *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2010, 12(4): 329-341.
23. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J*, 2008, 179: 1269-1277.
24. Ye X, Sikirica V, Schein JR et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther*, 2008, 30: 358-370.
25. Hess G, Hill JW, Raut MK et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: results from a claims analysis. *Adv Ther*, 2010, 27: 743-755.
26. Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*, 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.015.
27. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 752-760.
28. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX et al. Levofloxacin 50-mg for 5 days for treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med*, 2006, 100: 2129-2136.
29. Zhao X, Wu JF, Xiu QY et al. A randomized controlled clinical trial of levofloxacin 750 g versus 500 mg intravenous infusion in the treatment of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 80: 141-147.
30. Zhao T, Chen L-A, Wang P et al. A randomized, open, multicenter clinical study on the short course of intravenous infusion of 750 mg of levofloxacin and the sequential standard course of intravenous infusion/oral administration of 500 mg of levofloxacin for treatment of community-acquired pneumonia. *J Thorac Dis*, 2016, 8: 2473-2484.
31. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients > or = 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther*, 2005, 27: 1251-1259.
32. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm.
33. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12: 497-505.
34. Lu ZK, Yuan J, Li M et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14: 295-303.
35. Ball P. Role of levofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections. Penetration: New challenges for levofloxacin in the fight against infectious diseases. Annual Issue 2003. Tokyo: BIOMEDIS, 2003: 22-32.
36. Khashab MM, Xiang J, Kahn JB. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22: 1997-2006.
37. www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303865.htm.
38. Tillotson G, Ball P. Fluoroquinolone safety profiles – A review. *Today's Therapeutic Trends*, 2002, 20: 419-435.
39. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on new agents. *Clin Infect Dis*, 1999, 28: 352-364.
40. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721s034lbl.pdf.