

ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТОВ

Риносинуситы – одна из самых распространенных в человеческой популяции нозологий, с которыми врачам разных специальностей приходится сталкиваться в амбулаторной практике и в стационаре. По данным статистики, ежегодно в США заболевает риносинуситом до 31 млн человек, в России эти цифры несколько ниже – до 10 млн клинических случаев. Данный факт, вероятнее всего, обусловлен низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью. В странах Европы различными формами риносинусита страдают 5–15% взрослого населения, а среди детей распространенность воспалительных процессов околоносовых пазух достигает 21% в популяции [1–4]. Риносинуситы обуславливают значительные экономические потери и финансовые затраты, связанные с диагностикой и лечением патологического процесса и временной потерей трудоспособности.

Ключевые слова:

риносинуситы
антибактериальная терапия
фторхинолоны
левофлоксацин

Риносинусит определяется как воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух различной этиологии, характеризующееся двумя или более признаками, один из которых – затруднение носового дыхания и отделяемое из носа. Вышеуказанные симптомы могут сочетаться с головной болью, дискомфортом, давлением и болью в области лица, снижением или потерей обоняния и интоксикацией [3–6]. Развитие воспалительного процесса в околоносовых пазухах является следствием нарушения дренажа и аэрации синусов, застоем секрета и активацией патогенной флоры. Патологические изменения слизистой оболочки пазух сопровождаются аналогичными процессами в полости носа, в связи с чем термин «риносинусит» в настоящее время является более предпочтительным в сравнении с ранее использовавшимися понятиями «ринит» и «синусит». Результаты компьютерной и магнитно-резонансной томографии выявлены признаки воспалительного процесса в параназальных синусах в 95% случаев острого респираторного заболевания [3–5]. Нозологическая форма «риносинусит» включает в себя различные виды патологических состояний – от легко протекающих до тяжелых рецидивирующих и хронических воспалительных процессов инфекционной (вирусной, бактериальной, грибковой) и неинфекционной (в т. ч. аутоиммунной и аллергической) природы [3–5, 7].

В зависимости от локализации воспалительного процесса различают верхнечелюстной синусит, этмоидит (воспаление клеток решетчатого лабиринта), фронтит (воспаление лобной пазухи) и сфеноидит (воспаление клиновидной пазухи). Нередко в воспалительный процесс вовлекаются несколько пазух одновременно (полисинусит), все синусы с одной стороны (гемисинусит) или с

обеих сторон (пансинусит). По характеру течения выделяют острый, рецидивирующий и хронический риносинуситы. Критерием острого процесса служит длительность симптомов заболевания менее 12 нед., для рецидивирующего риносинусита характерны от 1 до 4 острых состояний в год с продолжительностью ремиссии не менее 8 нед. Хронический риносинусит диагностируется при сохранении симптоматики заболевания более 12 нед. Тяжесть риносинусита определяется степенью выраженности основных симптомов: различают легкое, среднетяжелое и тяжелое течение патологического процесса.

Нозологическая форма «риносинусит» включает в себя различные виды патологических состояний – от легко протекающих до тяжелых рецидивирующих и хронических воспалительных процессов инфекционной (вирусной, бактериальной, грибковой) и неинфекционной (в т. ч. аутоиммунной и аллергической) природы

Различают острые вирусные и бактериальные риносинуситы. Длительность вирусного риносинусита не превышает 10 дней, процесс характеризуется более легким течением и при адекватном лечении, как правило, заканчивается выздоровлением. При остром бактериальном риносинусите отмечается усиление симптомов заболевания после 5-го дня течения воспалительного процесса или сохранение патологических признаков более 10 дней. Присоединение бактериальной инфекции на фоне вирусного риносинусита происходит в 0,5–2% клинических случаев. Разграничение вирусного и бактериального процесса в околоносовых пазухах является ключевым моментом в определении тактики ведения таких больных. Достоверно на бактериальную этиологию воспаления указывает выделение бактерий в высоких концентрациях (более 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл) из содержимого синуса, однако на практике диагностичной риносинусита устанавливается на основе кли-

нических проявлений. Заподозрить бактериальную природу риносинусита можно при наличии у больного как минимум 3 симптомов из перечисленных: бесцветных выделений (больше с одной стороны) и гнойного секрета в полости носа, выраженной боли в области лица (больше с одной стороны), лихорадки ($t > 38^{\circ}\text{C}$), повышения СОЭ или С-реактивного белка, наличия «двух волн» заболевания (ухудшения после исходно более легкой фазы) [3, 4]. При решении вопроса о назначении системной этиотропной терапии необходимо соблюдать следующие принципы: использование точных и валидированных клинических критериев для установления диагноза острого бактериального процесса, определение соотношения пользы и риска, тактика «ожидания и наблюдения», выделение ситуаций, когда назначение антибиотиков может быть противопоказано.

Проблема выбора антибактериальной терапии стоит наиболее остро в связи с ростом устойчивости микроорганизмов к этиотропным препаратам. Известно, что с течением времени бактерии приобретают устойчивость к воздействию многих лекарственных веществ, что является естественным свойством микроорганизмов, но важным фактором развития антибиотикорезистентности является нерациональное использование антибактериальных препаратов. Не менее важным аспектом, определяющим эффективность антибиотикотерапии, является способность микроорганизмов образовывать биопленки, что снижает возможность эрадикации возбудителей, т. к. ряд этиотропных препаратов не могут блокировать процесс формирования микробного сообщества, проникать внутрь него и полностью уничтожать бактериальные клетки [8–10].

Микробный пейзаж при ОБРС представлен *Streptococcus pneumoniae* (47%), *Haemophilus influenzae* (25–40%), *Moraxella catarrhalis* (2–10%), атипичной флорой – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (7–12%), *Staphylococcus aureus* (до 5%). Около 10% случаев бактериального риносинусита обусловлены микст-инфекцией, в ряде случаев в роли этиотропного фактора выступают анаэробы (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*) [4, 10, 11]. Учитывая эпидемиологические данные, в качестве этиотропной терапии ОБРС могут быть использованы β -лактамы (пенициллины и цефалоспорины), макролиды и респираторные фторхинолоны. Препаратом выбора для стартовой эмпирической терапии ОБРС являются амоксициллин или амоксициллин/клавуланат. В ряде случаев для рациональной этиотропной терапии антибиотикорезистентных инфекций и предотвращения развития антибиотикоустойчивых штаммов вследствие хронизации процесса в качестве стартовой терапии используются респираторные фторхинолоны. Выбор фторхинолонов (ФХ) как лекарственных препаратов первого ряда обоснован у больных риносинуситом среднетяжелого и тяжелого течения, при предшествующем менее чем 4–6 нед. назад приеме антибиотиков, при неэффективности первоначальной терапии β -лактамами или макролидами, имеющих в анамнезе более 4 обострений в год, при гиперчувствительности к другим противо-

микробным средствам, на фоне сопутствующих хронических заболеваний, при контакте с внутрибольничной инфекцией, у пожилых пациентов [4–7, 10, 11].

Хинолоны используются в медицине с середины XX в., первым представителем данной группы антимикробных химиопрепаратов, который был внедрен в клиническую практику, является налидиксовая кислота – производное нафтиридина. До настоящего времени используются производные хинолона – оксолиновая и пипемидовая кислоты, но вследствие узкого спектра и отсутствия системного действия они имеют довольно ограниченное применение, в основном при инфекциях мочевыводящих путей. Основным направлением улучшения антимикробной активности хинолонов явилось расширение спектра и повышение уровня антибактериальной активности за счет введения фтора в хинолоновый цикл [12]. Усовершенствованные хинолоны – фторхинолоны – приобрели активность в отношении синегнойной палочки и ряда грамположительных микроорганизмов. Фторхинолоны успешно применяются в лечении различных инфекций, как внебольничных, так и госпитальных. Эффективность данного класса лекарственных препаратов была показана в многочисленных контролируемых клинических исследованиях [13]. В научной литературе представлены сведения о противовоспалительном, иммуномодулирующем, антиаллергическом и повышающим фагоцитарную активность нейтрофилов эффектах фторхинолонов, однако эти свойства требуют дальнейшего исследования. Общепринятой классификации хинолонов до настоящего времени нет, чаще всего их подразделяют в зависимости от спектра антимикробных свойств. Согласно классификации R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения: к I поколению относят налидиксовую, оксолиновую, пипемидовую (пипемидиевую) кислоты; ко II – ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин; к III – левофлоксацин, спарфлоксацин; к IV – моксифлоксацин, гемифлоксацин. В соответствии с данной классификацией к фторированным хинолонам относятся лекарственные препараты II–IV поколений [13–15].

Хинолоны используются в медицине с середины XX в., первым представителем данной группы антимикробных химиопрепаратов, который был внедрен в клиническую практику, является налидиксовая кислота – производное нафтиридина

Общими особенностями фторхинолонов являются бактерицидный механизм действия, высокая биодоступность (до 99% для левофлоксацина), значимая концентрация действующего вещества в полинуклеарах и макрофагах, широкий спектр антимикробной активности, в т. ч. в отношении внутриклеточных возбудителей, наличие постантибиотического эффекта и относительно медленное развитие резистентности. Антибактериальное дей-

ствии фторхинолонов обусловлено способностью ингибировать топоизомеразу II (ДНК-гиразу) и топоизомеразу IV – двух ферментов микробной клетки, осуществляющих суперспирализацию ДНК. Блокирование топоизомераз фторхинолонами приводит к остановке жизнедеятельности бактерии и ее разрушению изнутри собственными молекулами ДНК, лишенными компактности. Кроме того, антибактериальная активность ФХ обусловлена влиянием на РНК бактерий, на стабильность их мембран и влиянием на другие жизненно важные процессы бактериальных клеток. Немаловажно, что на фоне применения фторхинолонов биосинтез ДНК человека не претерпевает никаких изменений [13–16].

Наличие у ряда ФХ лекарственных форм для парентерального и перорального приема обуславливает возможность проведения ступенчатой терапии. В независимости от выбора введения данные лекарственные средства хорошо проникают и накапливаются в органах и тканях, в т. ч. через гематоэнцефалический барьер, медленно выводятся из организма, при этом отсутствует кумулятивный эффект [14]. Прием пищи оказывает незначительное влияние на биодоступность фторхинолонов, но может незначительно замедлять их всасывание. Выводятся фторхинолоны в основном почками (до 40–60%), поэтому при почечной недостаточности необходима коррекция доз препарата и контроль уровня креатинина [13, 14, 16, 17]. Для ряда препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин) их высокая бактерицидная активность позволила разработать лекарственные формы для местного применения в виде глазных и ушных капель.

Общими особенностями фторхинолонов являются бактерицидный механизм действия, высокая биодоступность (до 99% для левофлоксацина), значимая концентрация действующего вещества в полинуклеарах и макрофагах, широкий спектр антимикробной активности, наличие постантибиотического эффекта и относительно медленное развитие резистентности

Для фторхинолонов характерно высокое соотношение эффективности и безопасности, эта группа антибактериальных препаратов относится к малотоксичным лекарственным средствам. По данным литературы, в результате применения фторхинолонов частота возникновения побочных реакций со стороны ЦНС составляет 5–8%, со стороны печени – 2–3%, но только у 1–3% пациентов развиваются нежелательные реакции, требующие прекращения лечения. Препараты данного ряда противопоказаны детям до 16–18 лет из-за риска развития патологических изменений хрящевой ткани. При этом стоит отметить, что эксперименты, подтверждающие негативное влияние лекарств на хрящевую ткань, проводились на животных, в клинике же, по данным некоторых обзоров, лечение детей фторхинолонами по жизненным пока-

заниям в итоге не приводило к нежелательным последствиям после проведенной терапии. Не рекомендуется применение фторхинолонов беременным и в период кормления грудью, хотя тератогенность фторхинолонов до настоящего времени в литературе не описана [13–16].

В лечении заболеваний верхних отделов дыхательных путей используются т. н. респираторные фторхинолоны – антибактериальные препараты III и IV поколений, иногда их называют антипневмококковыми фторхинолонами, что подчеркивает высокую клиническую эффективность в отношении одного из наиболее частых возбудителей респираторной патологии *Streptococcus pneumoniae*. По данным многочисленных российских и зарубежных исследований, резистентность микроорганизмов, актуальных для инфекций дыхательных путей, к респираторным фторхинолонам во всем мире, за исключением некоторых стран Юго-Восточной Азии, остается достаточно низкой [13, 16, 18]. Широкие перспективы использования респираторных фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций дыхательных путей продемонстрированы многоцентровыми микробиологическими исследованиями SSSR и ПЕГАС I, II, III, в которых показана исключительная эффективность данных препаратов по отношению к пневмококкам и другим значимым возбудителям бактериальных риносинуситов. ФХ обладают существенным преимуществом по сравнению с другими антимикробными препаратами, что связано с их высокой активностью в отношении всех потенциальных возбудителей, включая «атипичные» микроорганизмы и лекарственно устойчивые штаммы пневмококка. К действию респираторных фторхинолонов устойчивы вирусы, грибы, большинство простейших [4, 5, 10, 13, 19, 10].

Одним из значимых представителей респираторных фторхинолонов является левофлоксацин. Он характеризуется левовращающим изомером офлоксацина (хинолон II поколения). Левовращающий изомер офлоксацина в два раза активнее правовращающего, его биодоступность составляет 99%. Левофлоксацин – препарат III поколения, широко используемый в здравоохранении в настоящее время. Он продемонстрировал свою эффективность и достаточно высокую безопасность на большом клиническом материале. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Препарат высокоактивен в отношении пенициллинрезистентных пневмококков, энтерококков, хламидий, микоплазм, золотистого и эпидермального стафилококков, неклостридиальной анаэробной флоры, возбудителя газовой гангрены. Левофлоксацин характеризуется хорошей переносимостью пациентами и незначительным риском возникновения побочных эффектов, отмеченных при применении других фторхинолонов: фототоксичности, гепатотоксичности, ангионевротического отека, судорог, удлинения интервала Q-T на ЭКГ (риск аритмий). На сегодняшний день левофлоксацин является одним из самых безопасных антибактериальных препаратов; не метаболизируется в печени, не имеет нежелательных взаимодействий с другими лекарственными вещества-

ми; при назначении левофлоксацина пожилым пациентам не требуется коррекции дозы [16, 20, 21]. Левофлоксацин является единственным препаратом среди респираторных фторхинолонов, выпускающимся в двух лекарственных формах: для приема внутрь и для внутривенного введения, а также с разными дозировками (250 и 500 мг в одной таблетке). При внебольничных респираторных инфекциях (пневмонии, обострении хронической обструктивной болезни легких, риносинусите) препарат назначается в дозе 500 мг один раз в сутки [22]. По данным исследования, проведенного в США в 2013 г., левофлоксацин также можно принимать в дозировке 750 мг/сут в течение 5 дней с хорошим положительным эффектом [23].

Леволет Р® обладает оптимальными фармакокинетическими свойствами и удобной дозировкой, позволяющими назначать его 1 раз в сутки, что немаловажно для амбулаторных пациентов

Кроме оригинального левофлоксацина, в арсенале врачей имеется несколько дженерических препаратов данного лекарственного средства. Согласно законодательству Российской Федерации, дженерик определяется термином «воспроизведенный лекарственный препарат», т. е. лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и оригинальный лекарственный препарат, и биоэквивалентность которого с оригинальным лекарственным препаратом подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности или терапевтической эквивалентности.

В данном аспекте определенного внимания заслуживает выпускаемый международной фармацевтической компанией «Д-р Редди's Лабораторис ЛТД» (NYSE: RDY дженерический препарат Леволет Р®, обладающий всеми свойствами левофлоксацина) [24]. Рандомизированное мультицентровое открытое сравнительное постмаркетинговое исследование, включающее 28 центров, проведенное в США в 1999 г., продемонстрировало полную эквивалентность соответствующему оригинальному лекарственному препарату. Леволет Р® отмечен в Оранжевой книге и одобрен к применению FDA (США), что является международным стандартом качества и свидетельствует о высокой эффективности и безопасности данного лекарственного средства [25]. Леволет Р® является одним из лидирующих по эффективности фторхинолонов в России. Оптимальные свойства препарата подтверждены результатами открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Леволет Р® и амоксициллина клавуланата у больных с острым бактериальным синуситом, проведенного в 2010 г. на базе Московского научно-практического центра оториноларингологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Было установлено, что эффект эрадикации у пациентов с острым гайморитом наступал быстрее в



ЛЕВОЛЕТ® Р

Левофлоксацин

Ответ на все вопросы!



Одобрено FDA¹

¹ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.dm>

**ЛЕВОЛЕТ® Р – ЭФФЕКТИВНОСТЬ
и КАЧЕСТВО** подтверждены международными экспертами¹

Информация по медицинскому применению ЛЕВОЛЕТ® Р

Фармакологическая группа: Хинолоны/фторхинолоны

Состав и форма выпуска:

левофлоксацин 500 мг (5 мг/мл в ПЭ флаконе 100 мл),

, покрытые пленочной оболочкой – левофлоксацин по 250 и 500 мг, в блистере 10 шт.

Фармакодинамика

Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает гибель бактериальной клетки. Левофлоксацин активен в отношении многих штаммов микроорганизмов.

Фармакокинетика

Фармакокинетика левофлоксацина при однократном и многократном введении препарата имеет линейный характер. Плазменный профиль концентраций левофлоксацина после в/в введения аналогичен таковому при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми. При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность – 99%. Т_{1/2} – 1–2 ч. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетилируется.

Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Т_{1/2} при приеме таблеток – 6–8 ч. После разового в/в введения в дозе 500 мг Т_{1/2} составляет (6,4±0,7) ч. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса.

Показания и способ применения и дозы

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату возбудителями. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. В/в введение должно осуществляться в течение не менее 60 мин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам, эпилепсия, возраст до 18 лет, беременность, лактация.

Более подробная информация о препарате Леволет® Р содержится в инструкции по применению.

Регистрационный номер: ЛСР-005809/09, ЛСР-006904/09
РЕКЛАМА. Информация для медицинских и фармацевтических работников.

группе пациентов, получавших препарат Леволет Р[®]: у 45% – на третий сутки лечения, у 55% – на четвертый день терапии. У больных, использовавших амоксициллин/клавуланат, эрадикация возбудителя из синуса наблюдалась на 5–6-е сут. Результаты лечения показали, что в двух случаях после применения амоксициллина/клавуланата, несмотря на клинический эффект, микробиологическая эрадикация достигнута не было. У одного больного

Леволет Р[®] отмечен в Оранжевой книге и одобрен к применению FDA (США), что является международным стандартом качества и свидетельствует о высокой эффективности и безопасности данного лекарственного средства

из пазухи продолжал выделяться *S. aureus* в диагностическом титре, в другом случае – *Klebsiella pneumoniae*, также в диагностическом титре. В обоих случаях для достижения клинического эффекта потребовалось дополнительное введение современного антисептика при выполнении очередной пункции верхнечелюстной пазухи. Неблагоприятные явления наблюдались у 2 пациентов, применявших Леволет Р[®] (тошнота), и у 5 больных на фоне приема амоксициллина/клавуланата: имели место диарейный синдром, тошнота, диспепсия, выраженная крапивница. Эти результаты наглядно демонстрируют преимущества использования препарата Леволет Р[®] в лечении ОБРС и подтверждают уже полученные в более ранних работах данные [26, 27].

Леволет Р[®] обладает оптимальными фармакокинетическими свойствами и удобной дозировкой, позволяющими назначать его 1 раз в сутки, что немаловажно для амбулаторных пациентов. Однократное применение Леволета Р[®] обеспечивает бактерицидные концентрации в организме на протяжении суток, при этом внутриклеточная концентрация левофлоксацина в разы превышает внеклеточную концентрацию препарата, что делает возможным его эффективное применение при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями [27].

Таким образом, респираторные фторхинолоны занимают важное место в лечении воспалительных заболеваний различных систем органов, в т. ч. инфекций верхних дыхательных путей. Высокая эффективность и безопасность данной группы антибактериальных препаратов продемонстрирована результатами многочисленных клинических исследований и длительным, более чем 20-летним опытом их применения в практическом здравоохранении. Учитывая тот факт, что формирование биопленок является важнейшей проблемой современной антибиотикотерапии и затрудняет полную эрадикацию возбудителя, использование левофлоксацина, хорошо проникающего в биопленки и активно подавляющего жизнедеятельность микроорганизмов, обеспечивает снижение риска персистирования и хронизации инфекционного процесса. Рациональное использование фторхинолонов и медленное развитие к ним устойчивости микроорганизмов позволят сохранить данную группу антибактериальных препаратов для эффективной терапии инфекционной патологии в течение длительного времени.



ЛИТЕРАТУРА

- Ann M Aring, M.D, Miriam M. Chan, PharmD. Acute rhinosinusitis in adults. *American Academy of family physicians*, 2011. 83. 9: 1057-1063.
- Свиштушкин В.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Обзор современных рекомендаций по тактике ведения пациентов с острым бактериальным риносинуситом в педиатрической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2012. 14. 3: 176-190.
- Fokkens W, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) 2012. *Rhinology*, 2012. Suppl. 23: 1-298.
- Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. М., СПб., 2014. glav-otolar.ru.
- Лопатин А.С., Свиштушкин А.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения: Клинические рекомендации. М., 2009. 25 с.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М., 2001. 616 с.
- Richard M. Rosenfeld, MD, MPH1, Jay F. Piccirillo, MD, Sujana S. Chandrasekhar, MD, Itzhak Brook, MD, MSc Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 152(2S).
- Свиштушкин В.М., Гринева И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус? *Лечащий врач*, 2012. 11: 90-96.
- O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2000. 54: 49-79.
- Стречунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2005. 7. 4: 337-349.
- Сидоренко С.В. Роль хинолонов в антибактериальной терапии. *РМЖ*, 2003. 11. 2: 98-102.
- Щекина Е.Г. Фторхинолоны: современная концепция применения. *Провизор*, 2007. 21.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: НИИАХ СГМА, 2002. 586 с.
- Прохорович Е.А., Силина Е.Г. Возможности клинического применения левофлоксацина. *Лечащий врач*, 2001. 9: 50-53.
- Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций. *Лечащий врач*, 2008. 2.
- Яковлев С.В., Яковлев В.П. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. М.: Диплак. 2006. 240 с.
- Стречунский Л.С., Каманин Е.И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии. *РМЖ*, 1998. 6. 11: 684-693.
- Shams WE, Evans ME. Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections. *Drugs*, 2005. 65. 7: 949-991.
- Arancibia F, Ewig S, Martinez JA et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000. 162. 1: 154-160.
- Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: ЛОГАТА, 1998. 352 с.
- Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей. *Антибиотики и химиотерапия*, 2005. 1: 3-10.
- Яковлев С.В. Значение левофлоксацина при респираторных и урогенитальных инфекциях в амбулаторной практике. *Трудный пациент*, 2006. 4. 7: 5-8.
- Dr. Rameez Shah, Dr. Md. Bahauddin, Dr. Md. Rafiqul Islam Assessment of different strengths of Levofloxacin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Science journal of medicine and clinical trial*, 2013.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Леволет Р[®]. Регистрационное удостоверение ЛСР-005809/09-170709.
- <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А. Отчет о проведении открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Леволет Р[®] и амоксициллина клавуланата у больных с острым бактериальным синуситом Московский научно-практический центр оториноларингологии ДЗ г. Москвы, 2010.
- Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Кунельская Н.Л. и др. Анализ эффективности левофлоксацина и амоксициллина/клавуланата при остром экссудативном гайморозитоидите. *Трудный пациент*, 2010. 8. 12: 3-6.