

А.А. ЗАЙЦЕВ¹, д.м.н., А.М. МАКАРЕВИЧ², к.м.н.¹ Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва² 301-й Военный клинический госпиталь Минздрава России, Хабаровск

КАК ДОЛГО ЛЕЧИТЬ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ?

В ФОКУСЕ — КОРОТКИЕ КУРСЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

До настоящего времени дискуссия, касающаяся длительности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии (ВП), продолжается. В ряде клинических рекомендаций схемы длительности приема антибиотика разнятся. Между тем появляется все больше данных, свидетельствующих, что краткосрочные режимы антибиотикотерапии при нетяжелых респираторных инфекциях нижних дыхательных путей являются привлекательными и перспективными.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия, длительность курса.

A.A. ZAITSEV¹, MD, A.M. MAKAREVICH², PhD in medicine

¹ Burdenko General Military Clinical Hospital, MoH RF, Moscow

² 301st Military Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia, Khabarovsk

HOW LONG SHOULD THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA CONTINUE?

FOCUS ON SHORT-COURSE ANTIMICROBIAL THERAPY

Till today, the duration of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia (EP) remains a subject of debate. In different clinical guidelines the duration of antibiotic administration varies. Meanwhile, there is growing evidence that short-term antibiotic regimens for non-severe respiratory infections of the lower respiratory tract seem attractive and promising.

Keywords: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, course duration.

В целом ряде клинических рекомендаций мы сможем встретить совершенно разные свидетельства о длительности приема антибиотика (табл. 1). Например, в согласительных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и торакального общества [1] мы найдем следующее определение – больной ВП должен лечиться как минимум в течение 5 дней, лихорадка должна стойко отсутствовать в течение 48–72 ч, при достижении критериев клинической стабильности (температура тела $\leq 37,5$ °C; частота сердечных сокращений ≤ 100 в минуту; частота дыхания ≤ 24 в минуту; систолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст.; сатурация (SaO₂) $\geq 90\%$ или парциальное напряжение O₂ в артериальной крови (pO₂) ≥ 60 мм рт. ст.; возможность приема лекарств внутрь; отсутствие нарушений сознания). В рекомендациях Канадского общества инфекционных болезней и торакального общества рекомендовано лечить пациента с ВП в течение 1–2 недель [2]. Британское торакальное общество рекомендует продолжать лечение в случае микробиологически не расшифрованной пневмонии в течение 7–10 суток, в случае же ВП, вызванной атипичными микроорганизмами, терапию стоит продолжить до 14 суток и более, напротив, при пневмококковой этиологии пневмонии средняя продолжительность лечения не должна превышать 7 суток, а в случае обнаружения стафилококка и грамотрицательных микроорганизмов продолжительность лечения должна составлять 14–21 день [3]. В Европейских рекомендациях отмечено, что продолжительность лечения обычно не должна превышать 8 дней у положительно отвечающего на лечение пациента [4]. И наконец, в работах россий-

ских экспертов мы найдем следующие рекомендации – при нетяжелой ВП антибактериальная терапия (АБТ) может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч, длительность лечения нетяжелой ВП обычно составляет 7 дней [5, 6]. При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендована терапия в течение 10 суток. Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии, ВП, вызванной энтеробактериями и *P. aeruginosa*, – не менее 14 дней, а при наличии внелегочных очагов инфекции продолжительность лечения определяется индивидуально. При легионеллезной ВП – 7–14 суток, при осложненном течении, внелегочных очагах инфекции и медленном ответе длительность лечения определяется индивидуально.

В реальной практике, по данным фармакоэпидемиологических исследований, длительность АБТ при нетяжелой ВП в РФ составляет $12,3 \pm 4,8$ дня [7]. В крупномасштабном исследовании, проведенном в 12 странах Aliberti S. и соавт., продемонстрировано, что общая продолжительность антибактериальной терапии у госпитализированных больных с ВП составила $11 \pm 4,7$ дня и была одинаковой независимо от тяжести заболевания и идентифицируемого возбудителя [8].

Таким образом, резюмируя, можно отметить, что, с одной стороны, известно, что лечение антибиотиками должно продолжаться в течение 3–5 дней после нормализации температуры тела, то есть длительность антибиотикотерапии в таком случае составляет 7–10 дней. С другой стороны, имеется целый ряд доказательств эффективности коротких курсов антибиотиков (≤ 5 суток) при ВП, сравнимых с традиционным применением препара-

тов в течение 7–10 суток [9–12]. В то же время короткие курсы антимикробной терапии при высоком уровне клинической эффективности обладают рядом преимуществ, к числу которых относятся:

- повышение комплаентности терапии и, как следствие этого, высокая клиническая эффективность;
- снижение общей стоимости лечения за счет уменьшения расходов на антибиотик и его введение, возможность более ранней выписки из стационара;
- уменьшение частоты развития нежелательных явлений;
- снижение риска возникновения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Продолжительность лечения является одним из ключевых факторов, определяющих комплаентность лекарственной терапии [13], что делает короткие курсы антибиотикотерапии при ВП наиболее привлекательными в амбулаторной практике, так как данный подход позволяет улучшить комплаентность больных и, соответственно, повысить эффективность лечения. При использовании коротких курсов уменьшается стоимость прямых расходов на закупку антибиотика и принадлежностей для его введения (в случае парентеральной терапии), в последнем случае необходимо учитывать и затраты рабочего времени среднего медперсонала [14–15]. Уменьшение длительности приема антибиотика закономерно сопровождается снижением частоты побочных явлений, соответственно, уменьшаются затраты на их купирование (дополнительные консультации врача, назначение лекарственных препаратов и пр.), а также улучшается качество жизни пациента. Кроме того, короткие курсы антибиотикотерапии характеризуются меньшим влиянием на рост

Таблица 1. Рекомендации по продолжительности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии

Организация	Рекомендации
IDSA/ATS (2007)	<ul style="list-style-type: none"> • 5 дней при стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч и наличии не более 1 признака клинической нестабильности* • Большая продолжительность терапии при неэффективности начальной терапии и/или наличие внелегочных осложнений (менингит, эндокардит и др.)
BTS (2009)	<ul style="list-style-type: none"> • 7 дней при ВП нетяжелого течения, без осложнений • 7–10 дней при ВП тяжелого течения • 14–21 день при ВП, вызванной <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Klebsiella spp.</i>
PPO (2010)	<ul style="list-style-type: none"> • 7 дней при нетяжелой ВП при условии достижения стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч • 10 дней при тяжелой ВП неуточненной этиологии • Не менее 14 дней при ВП, вызванной <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Legionella spp.</i>
ERS/ESCMID (2011)	Не более 8 дней

* Критерии клинической стабильности (температура $\leq 37,8$ °C, частота сердечных сокращений (ЧСС) ≤ 100 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) ≤ 24 в минуту, систолическое артериальное давление (АД) ≥ 90 мм рт.ст., $SpO_2 \geq 90\%$).

бактериальной резистентности, чем стандартные режимы лечения [16–17].

Поэтому в последние годы внимание целого ряда исследователей было направлено на определение оптимальной продолжительности лечения антибиотиками с акцентом на ее сокращение. Целый ряд зарубежных рандомизированных клинических исследований по краткосрочному лечению ВП ограничивались преимущественно макролидами, ввиду их фармакокинетических особенностей. Так, в экспериментальных работах было продемонстрировано, что легочные концентрации азитромицина остаются достаточно высокими на протяжении 5 дней после однократного приема внутрь 500 мг препарата [18]. Это свойство азитромицина позволяет использовать его в режиме коротких курсов при лечении инфекций респираторного тракта [10].

Первые данные по подтверждению клинической эффективности коротких курсов АБТ при ВП опубликованы в 1979 г. Исследование, проведенное в Северной Нигерии, включило 73 пациента с клинико-рентгенологически подтвержденным диагнозом «пневмония». Пациентам в режиме монотерапии назначался пенициллин. Условием завершения АБТ была стойкая нормотермия на протяжении 24 ч. При таком подходе средняя продолжительность терапии составила 2,54 суток (около 60 ч) [19].

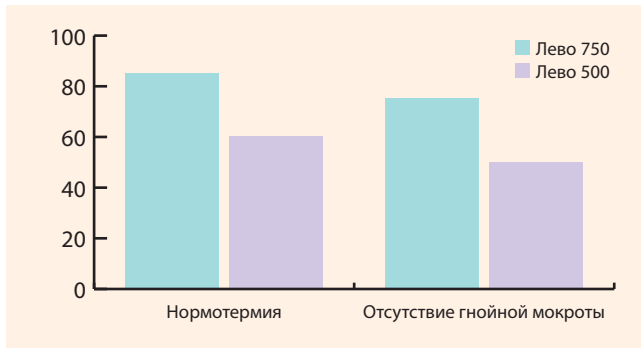
Широкомасштабные исследования в детской популяции, проводимые в 2002 г. в Пакистане (MASCOT), в 2004 г. в Индии (ISCAP) подтвердили сравнимую клиническую эффективность как 3, так и 5-дневного курса АБТ амоксициллином у детей в возрасте от 2 до 59 месяцев, получавших амбулаторное лечение нетяжелой ВП [20–21].

Отечественные ученые в период с 1988 по 1992 г. в рандомизированном исследовании на группе из 184 детей, заболевших ВП, доказали сопоставимую клиническую эффективность 2-дневного курса пенициллинотерапии в суточной дозе 50–100 тыс. ЕД/кг с 7–10 дневным курсом [22].

Систематический обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований провели Li J. С соавт. [9], где сравнили короткий курс (менее семи дней) со стандартным режимом АБТ (более семи дней) внебольничной пневмонии у взрослых. В большинстве ($n = 10$) исследований опять-таки исследовался азитромицин, бета-лактамы изучались в 2 исследованиях, фторхинолоны в 2 протоколах и кетолиды были изучены в 1 клиническом исследовании. Продемонстрировано отсутствие различий в клинической эффективности, эрадикации, наступления неблагоприятных событий и летальности коротких (3–5 дней) и «длительных» (10–14 дней) курсов применения антибиотиков больными ВП. Показана тенденция к благоприятной клинической эффективности короткого режима антибактериальной терапии всех исследуемых классов антимикробных препаратов [9].

В исследовании 5-дневного курса цефтриаксона (1 г один раз в день) продемонстрирована сравнимая клиническая эффективность в сравнении с 10-дневным курсом у взрослых стационарных больных с внебольничной пневмонией [23].

Рисунок 1. Нормализация температуры тела и купирование выделения гнойной мокроты на 3-и сутки лечения по группам [11]



В другом авторитетном метаанализе, включившем 5 рандомизированных клинических исследований, изучались короткие курсы АБТ ВП у взрослых ($n = 1095$) и у детей в возрасте от 5 до 59 мес. ($n = 4012$). Изучались возможности применения короткими курсами амоксициллина, цефуроксима, цефтриаксона, телитромицина и гемифлоксацина [10]. Клиническая эффективность и безопасность короткого (≤ 7 дней) и традиционного курсов АБТ была сопоставимой.

Но стоит отметить, что начало практического применения коротких курсов антибиотикотерапии при ВП базируется на результатах исследования, проведенного группой ученых из Университета Луизианы (США) [11]. В данном исследовании, которое являлось многоцентровым с применением двойного слепого метода рандомизации, изучалась эффективность и безопасность применения левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в день в течение 5 дней в сравнении с дозой 500 мг в день в течение 10 дней при внебольничной пневмонии различной степени тяжести (от легких до тяжелых форм) у взрослых пациентов. Группу I (750 мг левофлоксацина в течение 5 дней) составили 256 пациентов, группу II (500 мг левофлоксацина в сутки в течение 10 дней) – 272 пациента. Показатели клинической эффективности были эквивалентными в обеих группах: 92,4% в I группе и 91,1% – во II группе. Микробиологическая эффективность составила 93,2 и 92,4% в I и II группах соответственно. Различий в частоте развития нежелательных явлений также не наблюдалось. В то же время была отмечена тенденция к возникновению рецидивов заболевания у пациентов II группы (4,3% vs 1,2%) и более выраженная динамика нормализации температуры тела и купирования гнойной мокроты на 3-и сутки от начала лечения в группе больных, получающих высокодозную терапию левофлоксацином (рис. 1).

По данным последующего анализа, эффективность высокодозной терапии была сравнимой с традиционным режимом лечения как в популяции больных с «атипичной» этиологией пневмонии (*Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), так и среди пациентов с III–IV классом по шкале PSI и в подгруппе больных в возрасте старше 65 лет [24–26].

Своеобразным итогом данного исследования явилось решение комиссии FDA, которое в октябре 2003 г. впервые одобрило короткий курс антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии с применением левофлоксацина в дозе 750 мг/сут [27–28]. Впоследствии перспективы коротких курсов изучались в целом ряде рандомизированных исследований [9, 10, 29], при этом очевидный интерес был связан именно с высокодозной терапией левофлоксацином [30–32]. Данный выбор неслучаен, так как, исходя из представлений о фармакокинетике и фармакодинамике фторхинолонов, обладающих дозозависимой активностью (т. е. их эффективность зависит от соотношения пиковой концентрации препарата в сыворотке крови к минимальной подавляющей концентрации – МПК препарата в отношении возбудителя инфекции или от соотношения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» к МПК), применение препарата в более высокой дозе позволить сократить сроки лечения без снижения его эффективности и, вероятно, будет сопровождаться меньшим риском возникновения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Левофлоксацин в дозе 750 мг по сравнению со стандартной дозировкой характеризуется созданием более высокой максимальной концентрации препарата в плазме крови (С_{max}, мг/л) (рис. 2). С_{max} левофлоксацина в дозе 750 мг составляет 8,6 мг/л, что значительно выше, чем С_{max} левофлоксацина 500 мг, который составляет 5,7 мг/л [33–35].

Антимикробное действие фторхинолонов зависит от создаваемых концентраций антибиотика, при этом наилучшим фармакодинамическим параметром, коррелирующим с эрадикацией бактерий, является отношение AUC (величина площади под фармакокинетической кривой) к МПК. Надежным предиктором эрадикации *Streptococcus pneumoniae* является отношение свободной AUC/МПК ≥ 30 [36]. У левофлоксацина в стандартной дозировке 500 мг этот показатель составляет 48, тогда как для левофлоксацина 750 мг достигает 82,2 (рис. 3) [34].

Левофлоксацин в дозе 750 мг обладает также высокой тканевой пенетрацией, создавая в альвеолярных макрофагах более высокие концентрации, нежели в стандартной дозировке 500 мг. Биодоступность левофлоксацина в дозе как 500, так и 750 мг составляет порядка 99% [33].

Рисунок 2. Сравнительная характеристика левофлоксацина в дозе 750 и 500 мг по С_{max} (мг/л)

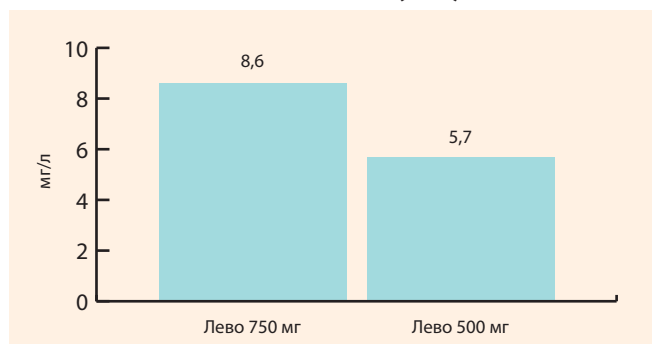


Таблица 2. Рекомендуемые режимы приема левофлоксацина 500 и 750 мг при недостаточности функции почек [37]

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза, мг	Поддерживающая доза, мг, интервал
50 – <80	500	Коррекции доз не требуется
20–49	500	250 × 24 ч
10–19	500	250 × 48 ч
гемодиализ	500	250 × 48 ч
50 – <80	750	Коррекции доз не требуется
20–49	750	750 × 48 ч
10–19	750	500 × 48 ч
гемодиализ	750	500 × 48 ч

Таблица 3. Сравнительная микробиологическая эффективность левофлоксацина в дозе 750 и 500 мг [11]

Микроорганизм	Лево, 750 мг, 5 дней n = 103	Лево, 500 мг, 10 дней n = 92
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	86,4%	85,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	92,3%	86,7%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	100%	90%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	90,9%	100,0%
<i>Legionella pneumophila</i>	100,0%	100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	95,3%	94%
Эрадикация по отношению к числу больных, у которых выделены патогены	93,2%	92,4%

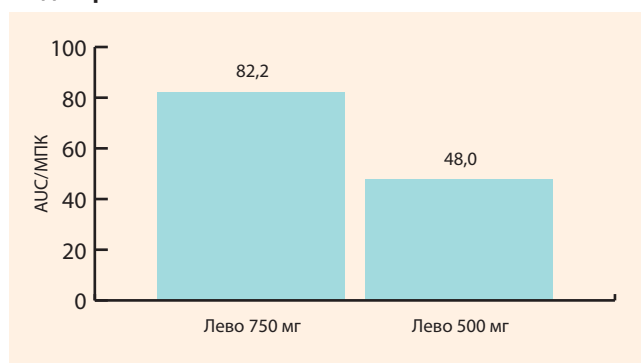
Примечание. Более 90% штаммов были чувствительны к левофлоксацину; идентификация типичных микроорганизмов проводилась с использованием культурального метода, «атипичных» – с использованием серологических тестов.

Препарат практически не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизменном виде (83%). У больных со сниженной функцией почек необходима корректировка дозы (табл. 2). У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

На основании сравнительных исследований показана сопоставимая микробиологическая эффективность левофлоксацина в дозе 750 vs 500 мг/сут в лечении ВП, вызванной как типичными, так и «атипичными» микроорганизмами (табл. 3).

Интересными представляются данные исследования Norredin A. et al. [38], изучавшего фармакокинетику и фармакодинамику левофлоксацина при применении препарата в дозах 500, 750 и 1000 мг 1 р/сут у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией у двух возрастных групп (моложе и старше 65 лет).

Рисунок 3. Соотношение АУС/МПК левофлоксацина в дозировках 750 и 500 мг



Согласно полученным данным, объем распределения левофлоксацина в плазме крови и в бронхоальвеолярной жидкости был сопоставимым, клиренс ниже у пожилых пациентов; $T_{1/2}$ – $9,8 \pm 2,5$ ч у пожилых, тогда как у молодых данный показатель составил $7,4 \pm 2,5$ ч. Значения АУС/МПК и $Stax/MPC$ в отношении *S. pneumoniae* были выше у пациентов старше 65 лет. Таким образом, авторами был сделан вывод о предпочтительности дозы 750 мг у пожилых пациентов, нежели стандартный режим с применением левофлоксацина 500 мг/сут [31].

Короткие курсы высокодозной терапии левофлоксацином хорошо переносятся больными. Так, по данным анализа Khashab M. et al. [39], переносимость коротких курсов левофлоксацина в дозе 750 мг/сут сопоставима с стандартным режимом терапии (8 и 7,6% соответственно).

Таблица 4. Перечень антибиотиков, рекомендуемых для применения короткими курсами [28, 30, 37]

Препарат	Показание	Продолжительность, дни
Бензатинбензилпенициллин	Фарингит/тонзиллит	Однократно
Цефподоксим	Фарингит/тонзиллит	5–10
	Острый средний отит у детей	5
Цефтриаксон	Острый средний отит у детей	Однократно
Моксифлоксацин	Обострение хронического бронхита	5
	Внебольничная пневмония	5
Гемифлоксацин	Обострение хронического бронхита	5
Левофлоксацин 750 мг	Обострение хронического бронхита	5
	Внебольничная пневмония	5
	Острый синусит	5
Азитромицин	Обострение хронического бронхита	3 либо однократно
	Острый синусит	3 либо однократно
	Острый средний отит	3 либо однократно
	Внебольничная пневмония	3 либо однократно

Таким образом, мы обладаем достаточным числом клинических исследований, показавших высокую клиническую эффективность и безопасность коротких курсов высокодозной терапии ВП левофлоксацином. В данном контексте стоит заметить, что на фармацевтическом рынке РФ доступен высокодозный левофлоксацин (750 мг) под торговым названием Леволет Р, для которого в инструкции по применению зарегистрирована возможность применения коротким курсом в течение 5 дней при нетяжелой внебольничной пневмонии. Кроме всего прочего, препарат широко применяется в разных странах мира, а 20 июня 2011 г. FDA США, наряду с дру-

гими генериками левофлоксацина, одобрило его производство и применение на территории США [40].

Подводя итоги, можно отметить, что краткосрочные режимы антибиотикотерапии при нетяжелых респираторных инфекциях нижних дыхательных путей являются привлекательными и перспективными, так как при прочих равных условиях позволяют улучшить исход ВП, приверженность к лечению, сократить продолжительность пребывания в стационаре и затраты на лечение. Перечень антибиотиков, рекомендуемых для применения короткими курсами при лечении инфекций респираторного тракта, представлен в *таблице 4*.



ЛИТЕРАТУРА

- Mandell L, Richard G et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Доступно на: <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/idsaats-cap.html>.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al, the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31: 383-421.
- 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): iii1-55.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(6): 1-59.
- Чучалин А.Г. с соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 82 с.
- Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И. с соавт. Диагностика, лечение и вакцина-профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих. Методические указания по лечению внебольничной пневмонии у военнослужащих. ГВКГ имени Н.Н. Бурденко. М., 2015, с. 81.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. микробиол. анти-микроб. химиотер.*, 2009, 11(1): 66-78.
- Aliberti S et al. Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 2010, 36: 128-134.
- Li J, Winston L, Moore D, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007, 120(9): 783-90.
- Dimopoulos G, Matthaiou D, Karageorgopoulos D et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*, 2008, 68(13): 1841-54.
- Dunbar L, Wunderink R, Habib M et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(6): 752-60.
- Scalera N, File T. How long should we treat community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*, 2007, 20(2): 177-81.
- Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *Antimicrob Chemother*, 2002, 49: 897-903.
- Ушкалова Е.А. Короткие курсы антибиотикотерапии при инфекциях дыхательных путей. *Фарматека*, 2007, 3/4(82). Доступно на: <http://www.pharmateca.ru>.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Снижение стоимости антибактериальной терапии: от общих вопросов к анализу стратегий. *Российские Медицинские Вестни*, 2008, 3(13): 34-42.
- Guillemot D, Carbon C, Balkau B et al. Low dosage and long treatment duration of b-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*, 1998, 279: 365-70.
- Schrag S, Pena C, Fernandez J et al. Effect of short-course high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. *JAMA*, 2001, 286: 49-56.
- Morris D, De Souza A, Jones JA, Morgan W. High and prolonged pulmonary tissue concentrations of azithromycin following a single oral dose. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious*, 1991, 10: 859-861.
- Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol*, 1979, 73: 235-240.
- Clinical efficacy of three days versus five days of oral amoxicillin for the treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. MASCOT group. *Lancet*, 2002, 360: 835-841.
- Three days versus five days treatment with amoxicillin for nonsevere pneumonia in young children: a multicentre randomized controlled trial. ISCAP study group. *BMJ*, 2004, 328: 791-794.
- Лютин Е.И., Малаховский Ю.Е., Манеров Ф.К. Новые подходы к антибактериальной терапии внебольничной неосложненной пневмонии у детей. *Педиатрия*, 1996, 6: 89-91.
- Léophonte P, Choutet P, Gaillat J et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. *Medicine et Maladies Infectieuses*, 2002, 32(7): 369-381.
- Dunbar L, Khashab M, Kahn J et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2004, 20(4): 555-563.
- Shorr A, Khashab M, Xiang J et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir. Med.*, 2006, 100(12): 2129-2136.
- Shorr A, Zadeikis N, Xiang J et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.*, 2005, 27(8): 1251-1259.
- <http://www.fda.gov>.
- Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs*, 2003, 63: 2169-84.
- File T, Milkovich G, Tennenberg A et al. Clinical implications of 750 mg, 5-days levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 9: 1473-1481.
- Noreddin A, Elkhatib W, Cunnion K, Zhanel G. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 2011, 3: 59-68.
- Anderson V, Perry C. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs*, 2008, 68(4): 535-65.
- Torres A, Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(8): 1203-12.
- Zanel G, Noreddin A.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol*, 2001, 1: 459-463.
- Chien S, Wrong F, Flower C et al. Double-blind evaluation of safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-mg and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Ibid*, 1998, 42: 885-888.
- Fish D, Chow A. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*, 1997, 32: 101-119.
- Nightingale C. Appropriate use of antimicrobials: pharmacodynamic principles. *J Respir Dis*, 1999, 20(10): 13-18.
- Зайцев А.А., Макаревич А.М. Короткие курсы левофлоксацина в терапии внебольничной пневмонии. *Дыхание & Пульмонология и отоларингология*, 2013, 1: 1-4.
- Norredin A, Marras T, Sanders K et al. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg, and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP). *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 24: 5: 479-484.
- Khashab M, Xiang J, Kahn J. 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(10): 1997-2006.
- Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2111>.