

# Высокодозный режим терапии левофлоксацином в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей

Профессор А.И. Синопальников, к.м.н. А.Г. Романовских, И.П. Смирнов

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В настоящее время левофлоксацин является одним из наиболее востребованных антимикробных препаратов. Накоплен огромный опыт практического использования антибиотика, свидетельствующий о его высокой эффективности и безопасности при лечении инфекций различной локализации. Одним из приоритетных показаний для назначения левофлоксацина служат внебольничные инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП).

Несмотря на многолетнюю историю, левофлоксацин остается надежным антибиотиком, применяемым для лечения внебольничных ИНДП. К достоинствам левофлоксацина следует отнести высокую активность в отношении респираторных патогенов, доказанную эффективность, хорошую переносимость, удобный режим дозирования (1 р./сут), доступность в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения. В то же время следует отметить, что будущее препарата, сохранение его антимикробной активности зависят от рационального подхода к назначению антибиотика. Высокодозный режим назначения левофлоксацина (750 мг/сут), позволяющий создавать более высокие концентрации антибиотика, успешно используется при проведении коротких курсов антибактериальной терапии у больных внебольничной пневмонией, а также у пациентов с осложненным обострением хронической обструктивной болезни легких и рассматривается как один из вариантов оптимизации подхода к применению препарата.

**Ключевые слова:** внебольничные инфекции нижних дыхательных путей, антибактериальная терапия, пневмония, антибиотики, левофлоксацин.

**Для цитирования:** Синопальников А.И., Романовских А.Г., Смирнов И.П. Высокодозный режим терапии левофлоксацином в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей // РМЖ. 2018. № 10 (I). С. 44–48.

## ABSTRACT

High-dose regimen of levofloxacin therapy in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract  
A.I. Sinopalnikov, A.G. Romanovskikh, I.P. Smirnov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Currently, levofloxacin is one of the most popular antimicrobial drugs. A huge experience has been accumulated in the practical use of the antibiotic, which indicates its high efficacy and safety in the treatment of infections of various localizations. One of the priority indications for the levofloxacin prescription are community-acquired infections of the lower respiratory tract (LRTI).

Despite its long history, levofloxacin remains a reliable antibiotic used for the treatment of community-based LRTIs. Advantages of levofloxacin include high activity with respect to respiratory pathogens, proven efficacy, good tolerability, convenient dosing regimen (1 p / day), availability in oral dosage forms and parenteral administration. At the same time, it should be noted that the future of the drug, the preservation of its antimicrobial activity depends on a rational approach to prescribing an antibiotic. The high-dose regimen of prescribing levofloxacin (750 mg / day), which allows to create higher antibiotic concentrations, has been successfully used in short courses of antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia, as well as in patients with complicated exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and is considered as one of the options for optimizing the approach to the use of the drug.

**Key words:** community-acquired lower respiratory tract infections, antibacterial therapy, pneumonia, antibiotics, levofloxacin.

**For citation:** Sinopalnikov A.I., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. High-dose regimen of levofloxacin therapy in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract // RMJ. 2018. № 10 (I). P. 44–48.

## ВВЕДЕНИЕ

С момента появления на фармацевтическом рынке «респираторного» фторхинолона (РФ) левофлоксацина прошло более 20 лет. В настоящее время он является одним из наиболее востребованных антимикробных препаратов (АМП) [1]. Накоплен огромный опыт практического использования антибиотика, свидетельствующий о его высокой эффективности и безопасности при лечении ин-

фекций различной локализации. Одним из приоритетных показаний для назначения левофлоксацина служат внебольничные инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). Большое внимание в настоящее время уделяется возможностям высокодозного режима применения препарата, позволяющего без ущерба для эффективности лечения сократить продолжительность антибактериальной терапии (АБТ), что сопровождается уменьшением частоты

и выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР), снижением риска селекции лекарственно-устойчивых штаммов микроорганизмов. В представленной статье обсуждается место высокодозного режима назначения левофлоксацина в лечении внебольничной пневмонии (ВП) и инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

## ЛЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Согласно данным эпидемиологических исследований, структура возбудителей ВП в последние годы не претерпела существенных изменений. Ключевым внеклеточным патогеном, ответственным за развитие заболевания, остается *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), существенное этиологическое значение имеет *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*). Среди внутриклеточных патогенов ведущая роль принадлежит *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) (табл. 1).

Результаты мониторинга резистентности микроорганизмов к действию АМП в европейских странах свидетельствуют, что в настоящее время левофлоксацин и другие РФ сохраняют высокую активность в отношении всех потенциальных возбудителей ВП, включая пенициллинорезистентные пневмококки, внутриклеточные и грамотрицательные микроорганизмы [3]. В Российской Федерации штаммы ключевого респираторного патогена *S. pneumoniae*, включенные в многоцентровые проспективные исследования «ПеГАС I–IV» в 1999–2013 гг., характеризовались высокой чувствительностью ко всем РФ (левофлоксацину, моксифлоксацину, гемифлоксацину) [4, 5]. Вместе с тем в проведенных исследованиях была выявлена устойчивая тенденция к увеличению доли резистентных штаммов пневмококка к  $\beta$ -лактамам и макролидным антибиотикам. Среди штаммов возбудителя, включенных в исследование «ПеГАС IV» в 2010–2013 гг., чувствительные к пенициллину штаммы составили 95,3%, к амоксициллину — 96,3%, к цефтриаксону — 91,9%, эритромицину — лишь 78,8% (рис. 1). Все исследованные штаммы возбудителя были чувствительны к РФ.

Спектр антимикробной активности, доказанные эффективность и безопасность применения, а также такие характеристики, как удобный режим дозирования и наличие различных лекарственных форм позволили РФ занять одно из ведущих мест в терапии ВП. Представляют

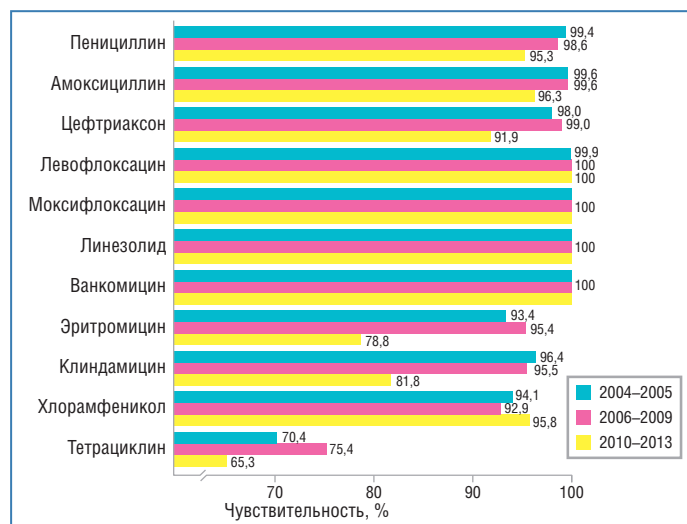


Рис. 1. Динамика чувствительности *S. pneumoniae* в России, % (2004–2013 гг.) [5]

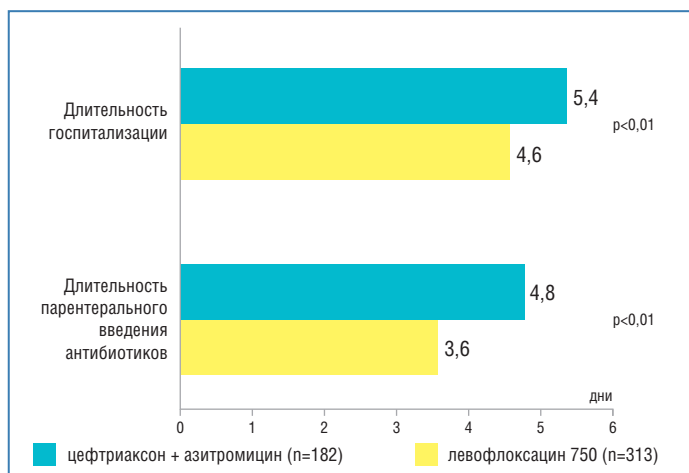
интерес результаты метаанализа 23 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности применения антибиотиков при данном заболевании. Согласно данным, полученным в ходе открытых исследований, клиническая эффективность РФ, прежде всего левофлоксацина, превосходит таковую других групп АМП, в т. ч.  $\beta$ -лактамов в комбинации с макролидами. Наиболее демонстративные различия отмечались при тяжелом течении ВП, у больных ВП, требующих госпитализации или парентерального введения антибиотиков [6]. Превосходство монотерапии левофлоксацином над макролидами и амоксициллин/клавуланатом при лечении нетяжелой ВП в амбулаторных условиях, особенно у больных старших возрастных групп, было продемонстрировано в двух постмаркетинговых ретроспективных исследованиях [7, 8]. При изучении эффективности различных стратегий АБТ у госпитализированных больных ВП было показано преимущество высокодозной терапии левофлоксацином (750 мг/сут) перед комбинированной терапией цефтриаксоном и азитромицином во влиянии на продолжительность парентерального введения антибиотика и длительность пребывания в стационаре (рис. 2).

Успешность высокодозной терапии определяется наличием у левофлоксацина зависимой от концентрации антимикробной активности: бактерицидный эффект препарата пропорционален его концентрации в организме. Между максимальной концентрацией в плазме крови ( $C_{max}$ ) и дозой антибиотика отмечается линейная зависимость. При использовании левофлоксацина в дозе 500 мг  $C_{max}$  в зависимости от способа введения достигает 5,2–6,3 мг/л, пероральный прием 750 мг позволяет увеличить  $C_{max}$  до 7,1 мг/л, а внутривенное введение этой дозы — до 11,3 мг/л [10–13]. Повышение  $C_{max}$  сопровождается увеличением площади под фармакокинетической кривой за 24 ч (ПФК<sub>24</sub>). Для левофлоксацина, как и для других РФ, отношение ПФК<sub>24</sub> к минимальной подавляющей концентрации (МПК) является наиболее важным прогностическим фактором эффективности. Высокие значения ПФК<sub>24</sub>/МПК ассоциируются с большей вероятностью успешного результата АБТ. Показательны результаты исследования P.D. Lister, свидетельствующие о том, что левофлоксацин в дозе 750 мг/сут обеспечивает эрадикацию штаммов *S. pneumoniae*, МПК антибиотика в отношении которых составляет 2,6 и 3,2 мкг/мл,

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

Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	
	не в ОРИТ <sup>1</sup>	в ОРИТ <sup>1</sup>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>Legionella spp.</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
Респираторные вирусы <sup>2</sup>	<i>Legionella spp.</i>	<i>H. influenzae</i>
	Респираторные вирусы <sup>2</sup>	

Примечание. <sup>1</sup> — отделение реанимации и интенсивной терапии, <sup>2</sup> — вирусы гриппа А и В, аденовирус, респираторный синцитиальный вирус, вирус парагриппа



**Рис. 2.** Зависимость длительности пребывания в стационаре и продолжительности парентерального введения антибиотиков от вида антибиотикотерапии у госпитализированных пациентов с ВП [9]

тогда как при его применении в дозе 500 мг/сут снизить число бактерий до уровня менее  $10^4$  колониеобразующих единиц/мл не удается [14]. Были получены доказательства достижения более высокой концентрации левофлоксацина в жидкости, выстилающей поверхность альвеолоцитов, при приеме антибиотика 750 мг/сут по сравнению с таковой при его использовании в дозе 500 мг/сут. Спустя 4 ч после приема 500 мг и 750 мг препарата указанная концентрация составила  $9,9 \pm 2,7$  мкг/мл и  $22,1 \pm 14,9$  мкг/мл соответственно [15]. Возможности высокодозной терапии левофлоксацином успешно реализуются в рамках концепции коротких курсов АБТ у больных ВП, приобретающей в настоящее время все большую популярность. Преимуществами подобного терапевтического подхода, помимо высокой комплаентности пациентов, являются меньшее число НЛР, снижение риска селекции и распространения лекарственно-устойчивых возбудителей, а также его экономическая привлекательность [16]. К настоящему времени опубликованы результаты многочисленных клинических исследований, обосновывающих целесообразность проведения коротких курсов АБТ у больных ВП. Вероятно, самым известным исследованием, посвященным изучению эффективности и безопасности высокодозного режима назначения левофлоксацина при ВП, стало исследование L.M. Dunbar et al. [17]. В ходе исследования проводилась сравнительная оценка стандартной (500 мг/сут в течение 10 дней) и высокодозной (750 мг/сут в течение 5 дней) тера-

пии левофлоксацином у 528 взрослых пациентов с ВП различной степени тяжести. При стратификации по шкале PSI (Pneumonia Severity Index) число пациентов, соответствующих III–IV классам, составило в группах сравнения 39,5% и 45,2% соответственно. Результаты исследования продемонстрировали, что клиническая и микробиологическая эффективность сравниваемых режимов дозирования антибиотика оказались сопоставимыми (табл. 2). При этом в случае высокодозной терапии левофлоксацином отмечалась большая частота нормализации температуры тела на 3-й день лечения. Сравнимая клиническая эффективность двух режимов дозирования препарата была продемонстрирована и при «атипичной» этиологии ВП [18].

Особого внимания заслуживают результаты исследований A.F. Shorr et al., посвященных изучению эффективности высокодозной терапии левофлоксацином у больных с тяжелой ВП, а также у больных пожилого и старческого возраста ( $\geq 65$  лет) [19, 20]. Полученные данные продемонстрировали не только высокую эффективность, но и хорошую безопасность высокодозного режима применения препарата у наиболее сложных групп больных с ВП (табл. 2). Более поздние исследования также подтвердили терапевтическую сопоставимость стандартного (500 мг/сут в течение 10 дней) и высокодозного (750 мг/сут в течение 5 дней) режимов назначения антибиотика у больных ВП [21, 22]. Таким образом, высокодозная терапия левофлоксацином обеспечивает возможность успешного проведения коротких курсов АБТ у больных с ВП, что позволяет без ущерба для эффективности лечения минимизировать риски, связанные с ее проведением, уменьшить экономические затраты, повысить комплаентность пациентов. Кроме того, указанный режим дозирования может быть целесообразен и при ВП, вызванной штаммами микроорганизмов со сниженной чувствительностью к антибиотикам.

## Лечение обострения ХОБЛ

Оценивая этиологию обострений ХОБЛ, следует выделять инфекционно-зависимое обострение (до 70–80% случаев с установленной этиологией) и обострение, вызванное неинфекционными причинами [23]. Основными неинфекционными причинами являются: воздействие аэрополлютантов окружающей среды, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, декомпенсация сердечной недостаточности, ошибочное назначение седативных или наркотических лекарственных средств,  $\beta$ -адреноблокаторов, низкая комплаентность и др.

**Таблица 2.** Эффективность различных режимов дозирования левофлоксацина при ВП

Категория пациентов	Количество пациентов	Режим дозирования	Эффективность, %		Авторы
			Клиническая	Бактериологическая	
ВП	256	750 мг 1 р./сут 5 дней	92,4	93,2	L. Dunbar et al. [17]
	272	500 мг 1 р./сут 10 дней	91,1	92,4	
ВП, вызванная атипичными возбудителями	77	750 мг 1 р./сут 5 дней	95,5		L. Dunbar et al. [18]
	57	500 мг 1 р./сут 10 дней	96,5		
ВП тяжелого течения	101	750 мг 1 р./сут 5 дней	90,8	88,9	A. Shorr et al. [19]
	118	500 мг 1 р./сут 10 дней	85,5	87,5	
ВП у лиц пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)	80	750 мг 1 р./сут 5 дней	89,0	90,3	A. Shorr et al. [20]
	97	500 мг 1 р./сут 10 дней	91,9	87,5	

Таблица 3. Выбор АМП при обострении ХОБЛ [32]

Тип обострения ХОБЛ	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия	
		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин или Цефалоспорины II или Пероральные цефалоспорины III*	Амоксициллин/клавуланат или «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Осложненное обострение (наличие одного из указанных критериев): ♦ Возраст >65 лет ♦ ОФВ <sub>1</sub> <50% ♦ Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний** ♦ Прием системных ГКС в предшествующие 12 мес. ♦ ≥4 обострения за предшествующие 12 мес. ♦ Госпитализация по поводу обострения в предшествующие 12 мес.	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат или «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	
Осложненное обострение с факторами риска <i>P. aeruginosa</i> -инфекции (наличие двух из указанных критериев): ♦ ОФВ <sub>1</sub> <30% от должных значений ♦ Прием АМП/госпитализация в предшествующие 3 мес. ♦ Прием системных ГКС (преднизолон >10 мг в течение 2 нед.) в предшествующие 3 мес. ♦ Предшествующее выделение <i>P. aeruginosa</i> из мокроты ♦ Наличие бронхоэктазов	<i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин***	β-лактам с антисегментной активностью или аминогликозид

\* – при непереносимости β-лактамов – азитромицина или кларитромицина; \*\* – СД, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органной недостаточностью, злокачественные новообразования; \*\*\* – в качестве препарата альтернативы может быть использован левофлоксацин (750 мг 1 р./сут или 500 мг 2 р./сут)

Наиболее вероятными возбудителями инфекционных обострений ХОБЛ являются *H. influenzae* и *S. pneumoniae* [23]. При этом структура возбудителей в значительной степени коррелирует с имеющимися у пациента нарушениями вентиляционной функции легких, оцениваемыми по величине объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) и другими факторами риска осложненного обострения (табл. 3). В этиологии данного типа обострения ХОБЛ возрастает значение грамотрицательных энтеробактерий, чаще выделяются пенициллинорезистентные *S. pneumoniae* (ПРП), β-лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*. Наличие бронхоэктазов, особенно в сочетании с выраженной бронхиальной обструкцией, предшествующий прием глюкокортикостероидов (ГКС) ассоциируются с колонизацией бронхиального дерева *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (табл. 3). Основные возбудители обострения ХОБЛ сохраняют высокую чувствительность ко всем РФ. Отличительной характеристикой левофлоксацина является активность в отношении *P. aeruginosa*. Данные, полученные при метаанализе 19 РКИ, посвященных оценке результатов применения различных классов АМП при обострении хронического бронхита и ХОБЛ, свидетельствуют, что РФ обладают высокой клинической эффективностью при лечении пациентов данной категории, а их микробиологическая эффективность превосходит таковую макролидных антибиотиков [24]. Недостаточная активность макролидов и одновременно высокая активность РФ, прежде всего левофлоксацина, в отношении штаммов *H. influenzae*, выделенных у пациентов с обострением ХОБЛ, были продемонстрированы и в ходе недавно опубликованного исследования М.М. Pettigrew et al. [25]. Представляют интерес данные 6-месячного открытого рандомизированного исследования, посвященного сравнительной оценке долгосрочной эффективности АБТ у пациентов с обострением ХОБЛ. В ходе исследования часть пациентов

(n=50) для лечения обострения заболевания получала левофлоксацин, другая (n=52) — один из антибиотиков сравнения (кларитромицин, цефуроксим или амоксициллин/клавуланат). Длительность АБТ составила 10 дней. Анализ полученных данных свидетельствует о сопоставимом влиянии АМП на летальность пациентов, частоту обострений заболевания, продолжительность так называемого «безинфекционного» интервала, выраженность бронхиальной обструкции. В то же время необходимость лечения обострений ХОБЛ в условиях стационара оказалась достоверно ниже в группе левофлоксацина, чем в группе сравнения (33,6% и 65,8% соответственно) [26]. Получены данные об успешном применении высокодозного режима назначения левофлоксацина при осложненном обострении заболевания. Микробиологическая и клиническая эффективность при приеме левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р./сут в течение 5 дней оказались сопоставимы с таковыми при использовании амоксициллина/клавуланата в дозе 875/125 мг 2 р./сут в течение 10 дней [27]. Результаты исследований, накопленный фактический опыт применения способствовали утверждению левофлоксацина в современных отечественных и международных рекомендациях по лечению пациентов с обострением ХОБЛ [28–31]. В частности, североамериканские эксперты рассматривают левофлоксацин в качестве одного из антибиотиков выбора для лечения осложненного обострения заболевания [30]. При этом часть экспертов отдает предпочтение высокодозному режиму назначения антибиотика (750 мг/сут в течение 5 дней) [31]. В свою очередь на страницах рекомендаций Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний левофлоксацину отведена роль альтернативного препарата, а высокодозный режим рекомендован как один из вариантов АБТ у пациентов с обострением ХОБЛ и факторами риска *P. aeruginosa*-инфекции [29].

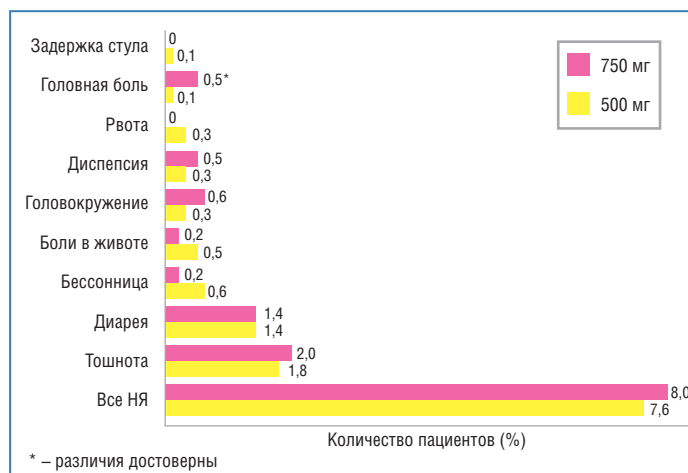
## Безопасность применения левофлоксацина

Применение фторхинолонов, как и любых других АМП, ассоциируется с возможностью развития НЛР. В то же время следует отметить, что вероятность их возникновения, спектр и выраженность различны при использовании отдельных представителей данной группы антибиотиков. Среди НЛР, ассоциирующихся с приемом фторхинолонов, традиционно упоминаются артро- и тендинопатии, гастроинтестинальные реакции, фотосенсибилизация, влияние на центральную нервную систему, удлинение электрокардиографического интервала QT, гепатотоксичность [33]. Вместе с тем многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения левофлоксацина, и, самое главное, многолетний опыт его успешного клинического использования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата [34]. Наиболее частыми НЯ, ассоциирующимися с приемом антибиотика, являются диарея, тошнота, головокружение, головная боль и нарушение сна [35]. Риск возникновения повреждения кожи при приеме левофлоксацина не превышает 0,1%, гепатотоксических реакций (нарушение функции печени, повышение уровня аминотрансфераз) — 1% [36, 37]. Применение препарата характеризует минимальная вероятность аритмогенного эффекта [38]. Профиль безопасности высокодозного режима применения левофлоксацина характеризуют обобщенные результаты ряда клинических исследований препарата у пациентов с ИНДП, в ходе которых суммарно 1141 больной принимал препарат 750 мг/сут в течение 5 дней и 3268 больных — 500 мг/сут в течение 10 дней. Согласно полученным данным, различий в частоте выявленных НЛР установлено не было (рис. 3).

Вместе с тем, отмечая хороший профиль безопасности левофлоксацина, следует обратить внимание на тот факт, что эксперты Департамента по контролю за безопасностью пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) рекомендуют воздерживаться от назначения фторхинолонов пациентам с обострением хронического бронхита, острым бактериальным синуситом и неосложненными инфекциями мочевыводящих путей [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многолетнюю историю использования, левофлоксацин остается надежным антибиотиком, применяемым для лечения внебольничных ИНДП. К достоинствам левофлоксацина следует отнести высокую активность в отношении респираторных патогенов, доказанную эффективность, хорошую переносимость, удобный режим дозирования (1 р./сут), доступность в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения. В то же время следует отметить, что будущее препарата, сохранение его антимикробной активности зависят от рационального подхода к назначению антибиотика. Высокодозный режим назначения левофлоксацина (750 мг/сут), позволяющий создавать более высокие концентрации антибиотика, успешно используется при проведении коротких курсов АБТ у больных ВП, а также у пациентов с осложненным обострением ХОБЛ и рассматривается как один из вариантов оптимизации подхода к применению препарата.



\* — различия достоверны

**Рис. 3.** Частота возникновения НЛР при различных режимах дозирования левофлоксацина у пациентов с ИНДП [39]

## Литература

- Andriaenssens N., Coenen S., Versporten A. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997–2009) // J. Antimicrob. Chemother. 2011. Vol. 66 (Suppl. 6). P. 47–56.
- Mendell L.A. Community-acquired pneumonia: an overview // Postgrad. Med. 2015. Vol. 127. P. 607–615.
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016 [Электронный ресурс]. URL: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>. (дата обращения: 19.09.2018).
- 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 «ПеГАС») // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2010. № 12(4). С. 329–341 [Kozlov R.S., Sivaja O.V., Krechikova O.I. i soavt. Dinamika rezistentnosti Streptococcus pneumoniae k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. (Rezultaty mnogocentrovogo prospektivnogo issledovanija PeGAS) // Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2010. № 12(4). S. 329–341 (in Russian)].
- Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В. (исследовательская группа «ПеГАС») Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов Streptococcus pneumoniae, выделенных в различных регионах РФ в 2010–2013 гг. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2015. № 2 (Приложение 1). С. 31 [Kozlov R.S., Suhorukova M.V., Sivaja O.V. (issledovatel'skaja gruppa PeGAS) Chuvstvitel'nost' k antimikrobnym preparatam klinicheskikh shtammov Streptococcus pneumoniae, vydelennyh v razlichnyh regionah RF v 2010–2013 gg. // Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2015. № 2 (Prilozhenie 1). S. 31 (in Russian)].
- Vardakas K.Z., Siempos I.I., 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. Vol. 179. P. 1269–1277.
- Ye X., Sikirica V., Schein J.R. 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. Vol. 30. P. 358–370.
- Hess G., Hill J.W., Raut M.K. et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: results from a claim analysis // Adv. Ther. 2010. Vol. 27. P. 743–755.
- Frei C.R., Jaso T.C., Mortensen E.M. et al. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. P. 859–868.
- Holland M., Chien S.C., Corrado M. et al. The pharmacokinetic profile of levofloxacin following once- or twice-daily 500 mg administration // Proceedings of Fifth International Symposium on New Quinolones. 1994 Aug 25–27. Singapore.
- Chow A.T., Fowler C.L., Williams R.R. et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers // Antimicrob. Agents Chemother. 2001. Vol. 45(7). P. 2122–2125.
- Chien S.C., Wong F.A., Fowler C.L. et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers // Antimicrob. Agents Chemother. 1998. Vol. 42(4). P. 885–888.
- 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. Vol. 58. P. 960–965.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>