

# Левифлоксацин (Таваник®) - препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению

*Е.Н. Падейская*

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, г. Москва

*Фторхинолоны (ФХ) - одна из важнейших групп синтетических химиотерапевтических препаратов для лечения инфекционных заболеваний. Первые ФХ были предложены для клинической практики в 1978 - 1980 гг. Имеются в виду 6-фторхинолоны, т.е. соединения, замещенные фтором по положению 6 в бициклической структуре хинолона. Это очень важно для характеристики общего химического строения и биологических свойств рассматриваемой группы лекарств. К началу XXI в. ФХ прочно зарекомендовали себя как высокоактивные препараты с широкими показаниями к применению у взрослых больных для лечения инфекционных заболеваний, вызванных облигатными патогенами, и гнойно-воспалительных процессов, вызванных условно-патогенными бактериями в неинфекционной клинике.*

ФХ - препараты класса хинолонов, широкого спектра действия, с преимущественной антибактериальной активностью, бактерицидным типом действия, фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и клетки макроорганизма. Механизм действия ФХ на микробную клетку связан с ингибированием двух ключевых ферментов клетки из класса топоизомераз, ответственных за биосинтез и репликацию ДНК, а именно: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV [1, 2, 5, 7]. Это принципиально отличает ФХ от других антимикробных агентов и определяет их основное преимущество - высокую эффективность при инфекционных процессах, вызванных клиническими штаммами микроорганизмов, устойчивыми к действию химиотерапевтических препаратов других фармакологических групп. Кроме того, большинство ФХ характеризуются высокой биодоступностью и оптимальной фармакокинетикой, что позволяет получить терапевтический эффект в большинстве случаев в низких дозах, при пероральном применении препаратов, практически при любой локализации инфекционного процесса [1-7]. Третьим достоинством ФХ является их хорошая переносимость, поэтому они рассматриваются в целом как малотоксичные лекарственные средства [1, 5, 6, 7].

Для клинической практики за истекшие 20 лет предложено в определенной последовательности более 30 ФХ, однако широкое применение в различных странах находят около 15 препаратов. Несмотря на ряд общих характеристик, ФХ в зависимости от химичес-

кого строения и физико-химических свойств могут различаться по степени активности, особенностям фармакокинетики и токсикологии. Существенно также наличие или отсутствие у препарата инъекционной лекарственной формы. Соответственно определяются особенности и широта показаний для применения того или другого ФХ. Большое число ФХ и различия между ними, включая особенности механизма действия на микробную клетку, не всегда хорошо укладываются в хронологию (последовательность) введения препаратов в практику. Это затрудняет и разработку оптимальной классификации по принципу «поколений». Для удобства ориентировки среди большого числа ФХ в настоящее время целесообразно рассматривать две группы препаратов:

- I группа - ФХ 80-х гг., первые («ранние», «старые») ФХ и
- II группа - ФХ 90-х гг., новые («поздние») ФХ (табл. 1), причем в пределах каждой группы могут наблюдаться существенные различия между ФХ (например, препарат I группы норфлоксацин с ограниченными показаниями к применению в сравнении с другими ФХ).

Различие в свойствах и преимущественно высокая активность первых ФХ в отношении грамотрицательных бактерий, а также одновременно их высокая клиническая эффективность и безопасность стимулировали интенсивные поиски новых препаратов в этом ряду химических веществ. Целью исследований была разработка еще более эффективных препаратов в отношении

грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков), микобактерий, анаэробов и патогенов с внутриклеточной локализацией в инфицированном организме. Не менее важной оказалась разработка ФХ, применение которых исключало бы риск и возможность возникновения редких, но опасных для жизни нежелательных реакций. По этим причинам в течение 90-х гг. четыре высокоэффективных ФХ были отозваны с фармацевтического рынка и не рекомендовались для применения. К числу таких реакций относились высокая степень фототоксичности, развитие тяжелых гепатитов, реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение ритма сердца), гематологический синдром.

При разработке новых ФХ важное значение имели итоги применения в клинике первых препаратов этой группы, в первую очередь двух наиболее эффективных - цiproфлоксацина и офлоксацина [8]. Синтез ФХ в ряду аналогов цiproфлоксацина привел к созданию в 90-х гг. нескольких высокоактивных препаратов, из которых наибольший интерес представляют моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин, широко изучаемые в эксперименте и клинике за последние 3-5 лет.

Не менее важным оказалось выделение в самостоятельный препарат действующего начала офлоксацина, получившего международное название левофлоксацин, который в настоящее время является одним из важных для клинической практики так называемых новых ФХ с уже солидным клиническим стажем. Новым его можно назвать несколько условно, так как начало разработки препарата относится к концу 80-х гг. Этот термин применительно к левофлоксацину обоснован только с точки зрения сравнения с самыми первыми ФХ и с началом его введения в широкую клиническую практику. Точнее позицию левофлоксацина среди других ФХ определяет термин «оптимальный» ФХ, если учитывать в совокупности степень активности, безопасность (переносимость), особенности фармакокинетики и наличие пероральной и инъекционной лекарственных форм.

Задача настоящей работы - определить место и значение левофлоксацина в ряду ФХ и антибактериальных препаратов других классов, исходя из четырех указанных характеристик.

Левофлоксацин - левовращающий изомер ФХ офлоксацина. Офлоксацин хорошо известен клиницистам, применяется в медицинской практике более 15 лет (включая период клинического изучения с 1986 г.), характеризуется высокой клинической эффективностью, широкими показаниями к применению, устойчивостью молекулы к трансформации в организме, достаточно хорошей переносимостью, практически не взаимодействует с препаратами других фармакологических групп и имеет две лекарственные формы - пе-

роральную и инъекционную. Именно эти свойства послужили основанием для выделения действующего начала офлоксацина в самостоятельный препарат. С точки зрения химического строения офлоксацин, в отличие от большинства ФХ, представляет собой соединение трициклической структуры, полученное путем циклизации базовой структуры хинолона по положениям 1 и 8 бензоксазиновым циклом. Это стабилизировало молекулу, которая характеризуется устойчивостью к трансформации в организме и к взаимодействию с другими лекарственными препаратами. В первом случае обеспечивается длительная циркуляция в организме неизменного активного препарата, во втором - снижается риск ряда нежелательных побочных эффектов. Если рассматривать молекулу офлоксацина в целом, то в этой трициклической структуре атом фтора находится в положении 9, что соответствует положению 6 во фрагменте хинолона. Все важные для проявления высокой активности ФХ группировки сохранены в структуре офлоксацина (также во фрагменте хинолона), а именно: карбоксильная и кето-группы и метилпиперазинильный радикал. С точки зрения стереохимии, офлоксацин представляет собой рацемическую смесь (1:1) двух оптически активных изомеров:

- L-изомер (L-офлоксацин, S-офлоксацин) - левовращающий изомер [(S) - метил-энантиомер, соединение DR-3355, HR-355, левофлоксацин], и
- D-изомер (D-офлоксацин, R-офлоксацин) - правовращающий изомер [(R) + метил-энантиомер, соединение DR-3354].

Характер оптической активности L- и D- изомеров определяется особенностями положения (связи) метильной группы (CH<sub>3</sub>) с углеродом в бензоксазольном фрагменте молекулы.

Левофлоксацин [L-офлоксацин] в 8-128 раз более активен как антимикробный препарат, чем D-офлоксацин, и в 2-4 раза более активен, чем рацемат [9-13]. D-изомер слабо активен; в рацемической смеси за счет D-изомера антимикробная активность офлоксацина существенно снижается. Левофлоксацин почти в 10 раз лучше растворяется, чем офлоксацин [5]. Следует указать, что процесс выделения активного изомера из рацемата представляет определенные технологические трудности, что приводит к повышению цены на препарат на первых этапах его выпуска на фармацевтический рынок. Левофлоксацин как лекарственный препарат разработан в конце 80-х гг. японскими исследователями фирмы Daichi Pharmaceutical Ltd. [9, 10] и предложен для применения в Японии после многоцентровых клинических испытаний в 1993 г. Затем расширенное изучение препарата и разработка инъекционной формы проводились специалистами фирмы Hoechst-Marion Russel (Германия). Препарат апробирован в клиниках Европы, Америки, странах Азии. В настоящее время левофлоксацин

Антимикробные препараты класса хинолонов (по этапам разработки; подчеркнуты препараты, разрешенные в РФ)

Нефторированные хинолоны 1962-1980 гг.	6-фторхинолоны (ФХ)		Возможные хинолоны будущего
	I группа, первые ФХ 1978-90 гг.	II группа, новые ФХ 1991-2002 гг.	
Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота Циноксацин Розоксацин и некоторые другие	Флумеквин Норфлоксацин Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин Эноксацин Дифлоксацин Флероксацин Руфлоксацин Тосуфлоксацин и некоторые другие	Левифлоксацин Парфлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин Гемифлоксацин Ситафлоксацин Пазлуфлоксацин Тровафлоксацин Балуфлоксацин и другие	Препараты не содержащие фтор по положению во фрагменте хинолона; фтор введен в структуру заместителя по C <sub>8</sub> : соединение BMS-284756 и другие

выпускается под торговым названием **Таваник®** фирмой Aventis (Франция - Германия) в двух лекарственных формах: пероральной и инъекционной [14-16]. В России левофлоксацин (Таваник®) зарегистрирован и разрешен для применения в 2000 г.

**Особенности антимикробной активности левофлоксацина.** Левофлоксацин, так же как и другие ФХ, характеризуется бактерицидным типом действия и аналогичным офлоксацину широким антимикробным спектром. Основное различие между левофлоксацином и офлоксацином, имеющее значение для определения преимущественных показаний к применению нового ФХ, - более высокая активность левофлоксацина в отношении грамположительных аэробных бактерий, «атипичных» патогенов - хламидий и микоплазм, и микобактерий [9, 10, 12-16].

Активность левофлоксацина в сравнении с офлоксацином в отношении различных штаммов стафилококков и стрептококков представлена в табл. 2 и 3 [17-20]. По действию на грамположительные бактерии левофлоксацин сопоставим или несколько превосходит ципрофлоксацин, в частности по действию на стреп-

тококки (*Streptococcus pneumoniae*), но уступает по активности (иногда значительно) наиболее новым ФХ, аналогам ципрофлоксацина - спарфлоксацину, моксифлоксацину, гатифлоксацину и гемифлоксацину (табл. 4) [7]. Диапазон МПК левофлоксацина в отношении различных штаммов стафилококков может составлять 0,06-64 мг/л (при МПК<sub>90</sub> 0,25-16 мг/л). Более высокие значения МПК относятся к метицилин-(оксациллин)-резистентным штаммам и к штаммам, устойчивым к ФХ [1, 7, 14-16].

Особое значение имеет активность левофлоксацина в отношении стрептококков, для которых диапазон МПК составляет 0,25-2 мг/л, при высокой активности в отношении *Streptococcus pneumoniae*: МПК<sub>90</sub> 1 мг/л в отношении штаммов, чувствительных к пенициллину [7, 14-16]. Данные табл. 3-5 показывают, что активность левофлоксацина по действию на устойчивые к пенициллину штаммы *Streptococcus pneumoniae* остается очень высокой по показателю МПК<sub>90</sub> и несколько снижается при оценке бактерицидной активности: МБК<sub>90</sub> - 2 мг/л в отношении устойчивых к пенициллину штаммов и

Таблица 2

Активность *in vitro* (МПК, мг/л) левофлоксацина в сравнении с офлоксацином в отношении различных штаммов стафилококков\*

Микроорганизм	Число штаммов	Препарат	МПК, диапазон	МПК <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> , MSSA	63	Левофлоксацин	0,12 - 6	0,5
		Офлоксацин	0,5 - 32	2
<i>S. aureus</i> , MSSA	21	Левофлоксацин	-	0,5
		Офлоксацин	-	1
<i>S. aureus</i> , MRSA	46	Левофлоксацин	0,25 - 32	0,5
		Офлоксацин	0,5 - 32	2
<i>S. aureus</i> , MRSA	50	Левофлоксацин	-	16
		Офлоксацин	-	32
<i>Staphylococcus spp.</i> коагулазо-негативные:				
MSSA	38	Левофлоксацин	0,12 - 16	0,25-8
		Офлоксацин	0,25 - 32	1-16
MRSA	22	Левофлоксацин	0,25 - 16	8
		Офлоксацин	0,5 - 16	16

Примечание:

\* - по данным [17-19], в модификации

Таблица 3

Активность *in vitro* (МПК, мг/л) левофлоксацина в сравнении с офлоксацином в отношении различных штаммов стрептококков<sup>x</sup>

Микроорганизмы (число штаммов)	Препараты	МПК диапазон	МПК <sub>90</sub>
<i>S. pneumoniae</i> (PS) <sup>x</sup> (510)	Левофлоксацин	0,5-4	1
	Офлоксацин	1-8	2
<i>S. pneumoniae</i> (19)	Левофлоксацин	1-2	2
	Офлоксацин	2-4	2
<i>S. pneumoniae</i> (112)	Левофлоксацин	0,5-2	2
	Офлоксацин	0,5-4	4
<i>S. pneumoniae</i> (23)	Левофлоксацин	-	2
	Офлоксацин	-	8
<i>S. pneumoniae</i> (PR) <sup>x</sup> (144)	Левофлоксацин	0,25-4	1-2
	Офлоксацин	0,5-8	2-4
<i>Streptococcus gr.A</i> (28)	Левофлоксацин	0,5-2	2
	Офлоксацин	1-4	4
<i>Streptococcus gr.B</i> (23)	Левофлоксацин	0,5-1	1
	Офлоксацин	1-2	2
<i>Streptococcus viridans</i> (17)	Левофлоксацин	-	2
	Офлоксацин	-	4
<i>Enterococcus spp.</i> (51)	Левофлоксацин	-	>32
	Офлоксацин	-	>32
<i>Enterococcus faecalis</i> (22)	Левофлоксацин	0,25-4	2
	Офлоксацин	0,5-8	8

Примечание:

<sup>x</sup> - по данным [17-20], в модификации, PR - пенициллин-резистентные, PS - пенициллин-чувствительные

Таблица 4

Активность левофлоксацина (МПК<sub>50</sub>/МПК<sub>90</sub>, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами в отношении грамположительных аэробных бактерий<sup>x</sup>

Микроорганизм	Л	Ц	С	М	Г	ГМ	СТ
<i>S. aureus</i> (MS)	0,12/0,5	0,5/1	0,06/0,12	0,06/0,12	0,12/0,12	0,015/0,03	0,015/0,03
<i>S. aureus</i> (MR)	4/16	2/32	0,12/16	4/16	0,5/4	2/8	0,25/0,5
<i>S. epidermidis</i> (MS)	0,25/2	0,25/1	0,12/1	0,06/1	0,12/2	0,015/0,03	0,015/0,12
<i>S. epidermidis</i> (MR)	4/8	2/16	0,25/8	1/2	0,5/2	0,5/2	0,12/0,25
<i>S. saprophyticus</i>	0,5/0,5	0,5/0,5	0,25/0,25	0,12/0,25	0,25/0,25	0,015/0,03	НД
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5/0,5	0,5/1	0,25/0,5	0,12/0,25	0,5/0,5	0,015/0,03	НД
<i>S. agalactiae</i>	0,5/1	1/2	0,25/0,25	0,12/0,25	0,12/0,4	0,06/0,06	НД
<i>S. pneumoniae</i> (PS)	1/1	1/2	0,25/0,5	0,12/0,25	0,25/0,5	0,03/0,03	0,03/0,06
<i>S. pneumoniae</i> (PI)	1/1	1/2	0,25/0,5	0,12/0,25	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,06
<i>S. pneumoniae</i> (PR)	1/1	1/2	0,25/0,5	0,12/0,25	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,06
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/4	1/16	0,25/2	0,25/4	0,5/2	0,06/2	НД
<i>Enterococcus faecium</i>	2/16	2/16	2/8	2/8	2/8	2/8	0,5/НД
<i>Listeria monocytogenes</i>	1/2	1/2	1/2	0,5/0,5	0,5/0,5	0,125/0,125	НД

Примечание:

<sup>x</sup> - по материалам обзора [7], данные 133 публикаций, PR - пенициллин-резистентные, PS - пенициллин-чувствительные, MS - метициллин-чувствительные, MR - метициллин-резистентные, PI - промежуточной чувствительности к пенициллину, Л - левофлоксацин, Ц - ципрофлоксацин, С - спарфлоксацин, М - моксифлоксацин, Г - гатифлоксацин, ГМ - гемифлоксацин, СТ - ситафлоксацин, НД - нет данных.

штаммов с промежуточной степенью устойчивости (табл. 5) [7, 21, 22]. При этом важно, что в случае даже минимальной терапевтической дозы (200 мг внутрь) Смакс левофлоксацина более чем в 2 раза превышает МБК<sub>90</sub>: 4,36 и 2 мг/л соответственно [21, 22]. Большинство клинических штаммов пневмококков, как правило, высоко чувствительны к левофлоксацину (табл. 6). Это касается как внебольничных, так и госпитальных штаммов, включая штаммы, устойчивые к пенициллину и эритромицину, что подтверждается анализом данных очень большого числа отдельных публикаций и обзорных работ [14-16, 23-28]. В обзор

ре [14], по данным пяти источников, показано, что чувствительность к левофлоксацину более 3000 клинических штаммов пневмококков составила более 98% (98-100%). Сохранение высокой чувствительности клинических штаммов пневмококков к левофлоксацину (100%) очень важно при выделении в регионе или стационарах штаммов со сниженной чувствительностью к бета-лактамам и макролидам, в частности к пенициллину (табл. 7) [29].

Левофлоксацин менее активен в отношении энтерококков (табл. 2-4), хотя в отношении некоторых штаммов величины МПК могут быть в пределах 0,5-1 мг/л.

Более активен препарат по действию на *Enterococcus faecalis*, существенно менее активен в отношении других представителей энтерококков (МПК<sub>90</sub> ≥32 мг/л). Следует отметить высокую активность препарата в отношении *Listeria monocytogenes* (МПК 1-2 мг/л) и *Corynebacterium diphtheriae* (0,12-0,25 мг/л) [1, 7, 14, 15, 17-20].

Важна оценка действия левофлоксацина на грамотрицательные аэробные бактерии, так как это определяет возможности препарата при полимикробной этиологии гнойных процессов. Препарат, аналогично другим ФХ, высоко активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий. Диапазон МПК по действию на *Enterobacteriaceae*, *Neisseria spp.*, *Bordetella spp.*, *Haemophilus spp.* находится в пределах ≤0,008-2 мг/л. Более высокие значения МПК могут быть в отношении ряда штаммов

*Enterobacter* и *E. coli* (8-64 мг/л). Вместе с тем, МПК<sub>90</sub> для перечисленных грамотрицательных бактерий остаются в целом на очень низком уровне: 0,015-0,25 мг/л [7, 14-16]. Менее активен левофлоксацин по действию на *Pseudomonas spp.*, в том числе на *Pseudomonas aeruginosa*. По уровню МПК<sub>90</sub> его активность практически не изменяется в сравнении с офлоксацином. Степень активности левофлоксацина в отношении *Pseudomonas aeruginosa* существенно зависит от свойств штамма. В частности, по данным обзоров действие на штаммы, чувствительные к цефтазидиму, находилось в пределах МПК 0,06-32 мг/л (МПК<sub>90</sub> 2 мг/л), в отношении устойчивых к цефтазидиму, в пределах МПК 0,5 - > 64 мг/л (МПК<sub>90</sub> 32 мг/л) [14, 15]. Характеристика степени активности левофлоксацина в отношении различных грамотрицательных бактерий представлена в табл. 8 и 9, в том числе в

Активность (МПК, мг/л) левофлоксацина в отношении различных штаммов *Streptococcus pneumoniae* [21, 22]

Таблица 5

Характеристика штаммов	Левофлоксацин				
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МБК <sub>50</sub>	МБК <sub>90</sub>	С <sub>макс</sub>
Чувствительные к пенициллину	0,5 - 1	1	1	1	4,36 мг/л
С промежуточной устойчивостью к пенициллину	0,5 - 1	1	1	2	
Устойчивые к пенициллину	0,5 - 1	1	1	2	

Примечание:

МПК - минимальная подавляющая рост концентрация, МБК - минимальная бактерицидная концентрация, С<sub>макс</sub> - максимальная концентрация в сыворотке после приема внутрь 200 мг левофлоксацина.

Частота (%) выделения чувствительных к левофлоксацину (Л) штаммов стрептококков в сравнении с пенициллином (П) и эритромицином (Э) в 1999-2000 гг. во Франции [23]

Таблица 6

Микроорганизмы	Число штаммов	Л	П	Э
<i>S. pneumoniae</i> , «домашние» штаммы	148	100	31,1	21,6
<i>S. pneumoniae</i> , госпитальные штаммы, общее количество, в том числе:	867	98,2	41,3	41,2
чувствительные к пенициллину	358	97,5	100	77,4
промежуточные к пенициллину	295	98,6	0	15,6
устойчивые к пенициллину	214	98,6	0	15,9
Штаммы из ЖКТ и из глаз	127	99,2	26	24,4
Штаммы из дыхательных путей	477	97,3	39,6	39,4
Штаммы из крови	236	98,7	50	51,3
<i>S. pyogenes</i>	89	80,9	100	93,3
<i>S. viridans</i>	151	82,1	73,5	47

Таблица 7

Чувствительность (МПК мг/л) клинических штаммов\* *Streptococcus pneumoniae* к левофлоксацину, бета-лактамам и макролидам (кларитромицину) [29]

Препарат	МПК диапазон	МПК <sub>90</sub>	чувствительность, %
Левофлоксацин	0,125 - 0,75	0,75	100
Пенициллин	0,006 - 32	12	58,8
Амоксициллин/Клавулановая кислота	0,008 - 24	4	76,5
Цефуросим	0,012 - >256	6	70,6
Цефтриаксон	0,004 - 32	2	79,6
Кларитромицин	0,12 - >256	>256	73,5

Примечание:

\* - всего 110 штаммов, в том числе 34, выделенные из крови и ликвора (инвазивные штаммы)

Таблица 8

Активность *in vitro* (мг/л) левофлоксацина в отношении различных грамотрицательных бактерий [19]

Микроорганизмы	Число штаммов	МПК <sub>90</sub>
<i>Escherichia coli</i>	100	16
<i>Salmonella spp.</i>	19	0,03
<i>Salmonella typhi</i>	27	0,03
<i>Salmonella typhimurium</i>	20	≤ 0,03
<i>Shigella flexneri</i>	50	0,125
<i>Shigella sonnei</i>	51	0,03
<i>Klebsiella spp.</i>	50	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	20	0,125
<i>Proteus vulgaris</i>	14	0,125
<i>Enterobacter aerogenes</i>	32	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	27	8
<i>Serratia marcescens</i>	23	4
<i>Citrobacter spp.</i>	21	16
<i>Acinetobacter anitratus</i>	62	1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	18	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	20	0,125
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	79	0,5
<i>Pseudomonas spp.</i>	21	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	152	16

сравнении с другими ФХ (табл. 9), а в сравнении с офлоксацином - в табл. 10. Вместе с тем при изучении чувствительности 225 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделении интенсивной терапии, онкологическом и гематологическом отделениях, 54% штаммов были чувствительны к левофлоксацину, 34% - к офлоксацину и только 21% - к ципрофлоксацину [24].

Многоцентровые исследования чувствительности госпитальных штаммов бактерий, выделенных к 1997 г. в отделениях интенсивной терапии, онкологии, гематологии (всего 2906 штаммов), показывают высокую чувствительность к левофлоксацину как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий (94-100%), и преимущество левофлоксацина в сравнении с офлоксацином, особенно в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей [25, 26]. Оценка чувствительности 3474 клинических штаммов грамположительных бактерий в 1999-2000 гг. подтверждает вы-

Таблица 9

Активность левофлоксацина (МПК<sub>50</sub>/МПК<sub>90</sub>, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами в отношении грамотрицательных аэробных бактерий\*

Микроорганизм	Л	Ц	С	М	Г	ГМ	СТ
<i>Escherichia coli</i>	0,03/0,12	0,015/0,25	0,03/0,12	0,06/0,5	0,02/0,1	0,015/0,015	0,008/0,5
<i>Shigella spp.</i>	0,03/0,03	0,015/0,003	0,03/0,03	0,03/0,06	0,03/0,03	0,004/0,008	0,008/0,015
<i>Salmonella spp.</i>	0,06/0,06	0,015/0,03	0,03/0,06	0,06/0,12	0,06/0,12	0,03/0,06	НД
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06/0,12	0,03/0,06	0,06/0,25	0,12/0,5	0,06/0,12	0,03/0,12	0,015/0,12
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,008/0,015	0,004/0,004	0,004/0,008	0,008/0,015	0,004/0,015	0,002/0,002	0,008/0,008
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,008/0,015	0,004/0,008	0,004/0,008	0,008/0,008	0,008/0,008	0,001/0,002	0,008/0,008
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0,03/0,06	0,015/0,03	0,03/0,12	0,03/0,06	0,015/0,06	0,008/0,015	0,008/0,015
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5/16	0,25/4	1/8	2/8	2/8	0,25/8	0,12/4
<i>Burkholderia cepacia</i>	4/16	4/32	4/32	2/16	2/16	2/16	0,25/4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/4	2/16	0,5/2	0,5/2	1/4	0,5/4	0,12/0,25

Примечание:

\* - по материалам обзора [7] данные 55 публикаций. Л - левофлоксацин, Ц - ципрофлоксацин, С - спарфлоксацин, М - моксифлоксацин, Г - гатифлоксацин, ГМ - гемифлоксацин, СТ - ситафлоксацин, НД - нет данных.

Таблица 10

Активность *in vitro* (мг/л) левофлоксацина в сравнении с офлоксацином и ципрофлоксацином в отношении некоторых [17] грамотрицательных бактерий

Микроорганизмы	Число штаммов	Препараты	МПК диапазоны	МПК <sub>90</sub>
<i>Escherichia coli</i>	90	Левофлоксацин	0,008 - 0,25	0,06
		Офлоксацин	0,008 - 0,25	0,12
		Ципрофлоксацин	0,008 - 0,06	0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	21	Левофлоксацин	0,015 - 0,5	0,12
		Офлоксацин	0,03 - 1,0	0,25
		Ципрофлоксацин	0,008 - 0,12	0,12
<i>Serratia marcescens</i>	24	Левофлоксацин	0,06 - 4,0	0,5
		Офлоксацин	0,25 - 4,0	1,0
		Ципрофлоксацин	0,03 - 4,0	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74	Левофлоксацин	0,125 - 128	8,0
		Офлоксацин	0,5 - 128	8,0
		Ципрофлоксацин	0,06 - 64	2,0

сокий уровень чувствительности к левофлоксацину *S. aureus* (96,6% из 863 штаммов), однако отмечается повышение устойчивости к препарату среди штаммов коагулазо-негативных стафилококков и энтерококков, устойчивых к оксациллину. Энтерококки были чувствительны к левофлоксацину в пределах 31,3-56,5% [27]. По данным многоцентровых клинических исследований, чувствительными к левофлоксацину были более 50% штаммов *E. faecalis*, метициллино-резистентных штаммов коагулазо-негативных стафилококков и штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (анализ чувствительности более 6000 штаммов из 37 медицинских центров) [28].

Для клинической практики очень важна активность левофлоксацина в отношении возбудителей инфекций, паразитирующих внутриклеточно в инфицированном организме. Левофлоксацин не является исключением среди ФХ, хорошо проникает в клетки фагоцитарной системы и обеспечивает высокие внутриклеточные концентрации [1, 7, 14-16, 30]. Активность препарата в отношении легионелл превышает активность цiproфлоксацина и сопоставима по степени (МПК<sub>50</sub>/МПК<sub>90</sub>) с новыми фторхинолонами, аналогами цiproфлоксацина (табл. 11) [7]. В сравнении с макролидами и доксициклином левофлоксацин более активен по действию на легионеллы; наиболее сопоставима активность препарата с кларитромицином (табл. 12) [31]. Следует отметить выраженный постантибиотический эффект (ПАЭ) левофлоксацина в отношении легионелл. Величина ПАЭ при воздействии 4хМПК левофлоксацина в опытах с 10 клиническими штаммами *L. pneumophila* серогруппы I составила в среднем 2,41 ч (диапазон 1,7-

3,6 ч). По длительности ПАЭ левофлоксацин превосходил макролиды, превышал офлоксацин, был сопоставим с моксифлоксацином и цiproфлоксацином. Вместе с тем необходимо иметь в виду, что при уровне 4хМПК средняя действующая концентрация цiproфлоксацина почти в три раза превышала концентрацию левофлоксацина (0,2160 и 0,0788 мг/л соответственно) [32]. Левофлоксацин более активен, чем цiproфлоксацин по действию на микоплазмы (*M. pneumoniae*, *U. urealyticum*) и несколько уступает новым аналогам цiproфлоксацина. По действию на хламидии (*C. pneumoniae*) левофлоксацин сопоставим со спарфлоксацином и моксифлоксацином, несколько более активен, чем цiproфлоксацин. Наиболее активными по действию на хламидии являются гатифлоксацин и гемифлоксацин (табл. 11) [7]. Макролиды проявляют большую активность по действию на хламидии и микоплазмы, доксициклин сопоставим или несколько превосходит левофлоксацин (табл. 12).

Особый интерес представляет активность левофлоксацина в отношении микобактерий. В настоящее время четыре ФХ - офлоксацин, цiproфлоксацин, ломефлоксацин и спарфлоксацин - применяются в комбинированной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, главным образом туберкулеза легких [33 -35]. Из перечисленных ФХ Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) в первую очередь рекомендует офлоксацин на основании активности в отношении штаммов микобактерий, устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам (ОПТП), исходя из оптимальной фармакокинетики и хорошей переносимости офлоксацина при длитель-

Таблица 11

**Активность левофлоксацина (МПК<sub>50</sub>/МПК<sub>90</sub>, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами в отношении внутриклеточных патогенов\***

Микроорганизм	Л	Ц	С	М	Г	ГМ
<i>Legionella pneumophila</i>	0,008/0,015	0,03/0,03	0,004/0,015	0,015/0,015	0,015/0,015	0,015/0,03
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,5/0,5	1/2	0,12/0,12	0,12/0,12	0,06/0,12	0,06/0,12
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,5/1	4/8	0,25/0,5	0,25/0,25	0,5/1	0,12/0,25
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,5/1	1/2	0,5/1	0,5/1	0,12/0,25	0,25/0,25

Примечание:

\* - по материалам обзора [7], данные 16 публикаций. Л - левофлоксацин, Ц - цiproфлоксацин, С - спарфлоксацин, М - моксифлоксацин, Г - гатифлоксацин, ГМ - гемифлоксацин

Таблица 12

**Активность (МПК<sub>90</sub> диапазон, мг/л) левофлоксацина (Л) в отношении внутриклеточных патогенов в сравнении с эритромицином (Э), кларитромицином (К), азитромицином (А) и доксициклином (Д) [31]**

Микроорганизм (число штаммов)	Л	Э	К	А	Д
<i>Legionella pneumophila</i> (146)	0,03 (0,008-0,03)	0,5 (0,06-1,0)	0,06 (0,008-0,12)	0,5 (0,03-0,5)	2 (1- 4)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (42)*	0,25 (0,25-1,0)	0,015	0,008	≤ 0,005	0,25 (0,12-0,5)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (9)	0,25-1,0	НД	≤ 0,008 - 0,03	≤ 0,06 -	0,06 -0,25

Примечание:

\* - 2 штамма *M. pneumoniae* устойчивы ко всем макролидам, МПК ? 4 мг/л, НД - нет данных.

Таблица 13

Активность левофлоксацина *in vitro* (МПК, мг/л) в отношении *M. tuberculosis*<sup>2</sup> в сравнении с другими фторхинолонами [37]

Препарат	S-МВТ, 45 штаммов		R - МВТ, 37 штаммов		Всего 82 штамма	
	МПК диапазон	МПК <sub>90</sub>	МПК диапазон	МПК <sub>90</sub>	МПК диапазон	МПК <sub>90</sub>
Левофлоксацин	≤0,5 - 1	1	≤0,5 - > 4	1	≤0,5 -	1
Офлоксацин	≤0,5 - 2	1	≤0,5 - > 4	2	≤0,5 - > 4	2
Ципрофлоксацин	≤0,5 - 4	1	≤0,5 - > 4	2	≤0,5 - > 4	2
Гемифлоксацин	≤0,5 - > 4	> 4	2 - > 4	> 4	≤0,5 - > 4	> 4

Примечание:

\* S-МВТ - штаммы, чувствительные к противотуберкулезным препаратам первого ряда,

R-МВТ- устойчивые штаммы.

ных курсах терапии [34, 35]. Исследование активности левофлоксацина в опытах с микобактериями группы *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) в сравнении с активностью офлоксацина и D-офлоксацина показали, что МПК левофлоксацина составляли 0,5-0,75, офлоксацина 0,75-1 и D-офлоксацина 32-64 мг/л, а МБК левофлоксацина и офлоксацина - 0,5-2 и 0,75-4 мг/л соответственно. В отношении устойчивых к ОПТП штаммов микобактерий левофлоксацин также был более активен, чем рацемат и правовращающий изомер: МПК 0,5; 1,0 и 64 мг/л соответственно. Показано синергидное действие суббактериостатических концентраций левофлоксацина и ОПТП в отношении *M. tuberculosis* [36]. Показано также преимущество левофлоксацина по действию на устойчивые штаммы микобактерий в сравнении с активностью ципрофлоксацина и офлоксацина (МПК<sub>90</sub> 1 и 2 мг/л соответственно) и сопоставимая или несколько меньшая активность препарата в сравнении со спарфлоксацином (табл. 13, 14) [37-41]. Левофлоксацин высокоактивен в отношении некоторых быстро растущих нетуберкулезных микобактерий (*M. kansasii*, *M. fortuitum*, МПК 0,1 и 0,39 мг/л), превышая в 2 раза офлоксацин. По действию на комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* и на *M. chelonae* препарат, так же как и офлоксацин, слабо активен: МПК 25->50 мг/л [42]. Левофлоксацин характеризуется выраженным ПАЭ в отношении микобактерий туберкулеза: при концентрации 1 мг/л ПАЭ равнялся 3,3 ч [43]. Препарат проявлял активность в отношении *M. tuberculosis* в культуре клеток макрофагов человека, инфицированных микобактериями при концентрации в питательной среде 2 мг/л. На модели культуры клеток показано синергидное действие левофлоксацина и рифампицина и левофлоксацина и изониазидаз как в отношении экстрацеллюлярных, так и в отношении расположенных внутри макрофагов микобактерий туберкулеза [44-46]. Эффективность левофлоксацина установлена и в опытах *in vivo* на модели экспериментального туберкулеза мышей при внутривенном заражении животных. Левофлок-

Таблица 14

Активность левофлоксацина *in vitro* (МПК, мг/л) в отношении *M. tuberculosis* в сравнении со спарфлоксацином [38-41]

Число штаммов	Левофлоксацин	Спарфлоксацин
23	1,0	1,0
19	0,25	0,25
39	0,25	0,06
42*	0,25	0,125
18	1,0	0,5

Примечание:

\* - устойчивы к противотуберкулезным препаратам первого ряда

сацин превышал по активности офлоксацин и был менее активен, чем спарфлоксацин [39, 41, 47-49]. Наиболее новые ФХ в этом направлении еще недостаточно изучены.

Активность левофлоксацина в отношении анаэробных бактерий превышает активность ципрофлоксацина и уступает новым ФХ-аналогам ципрофлоксацина. Эта активность различается в зависимости от штаммов анаэробных бактерий, в наибольшей степени проявляется в отношении фузобактерий, пептострептококков и *Clostridium perfringens*. Препарат слабо активен по действию на *Clostridium difficile* (МПК<sub>90</sub> 4-8 мг/л). Активность в отношении *Bacteroides spp.*, *B. fragilis* в частности, находится на уровне МПК<sub>50</sub> 2-4 мг/л, МПК<sub>90</sub> 8-16 мг/л. Диапазон МПК для *B. fragilis* весьма значительный и находится в пределах 0,15-16 мг/л, что говорит о возможности клинического эффекта при возбудителе с высокой чувствительностью, что существенно при лечении смешанных аэробно-анаэробных гнойно-воспалительных процессов [7, 14, 15].

Изучается активность левофлоксацина в отношении риккетсий, бартонелл и некоторых других микроорганизмов.

**Особенности фармакокинетики левофлоксацина.** По фармакокинетическим свойствам левофлоксацин имеет существенные преимущества в сравнении со всеми другими ФХ - как с первыми препаратами этой группы, так и в сравнении с новыми ФХ. Это определяется устойчивостью молекулы к трансформации и метабо-



**Фармакокинетические параметры левофлоксацина в сравнении с другими фторхинолонами<sup>x</sup>**

Препарат (дозы), мг	Биодоступность, %	C <sub>max</sub> <sup>*</sup> , мг/мл	T <sub>max</sub> <sup>*</sup> , ч	AUC, мг/л*ч	T <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> , ч	Связывание с белками, %	Выведение с мочой, %		Метаболизм,	Коррекция доз <sup>xx</sup>
							препарат	метаболит, %		
Л (500 → 700...)	85 - 99	5 - 7,13	1,7	44 → 82	4 - 6,9	24 - 38	75 - 90	5	≈ 5	+
(200 → 400 → 500)	85 - 95	2,2 - 4,5	1,1 - 1,4	14,16 →	3 - 8	8 - 30	70 - 90	5 - 10	5 - 10	+
				29 → 55,3						
Ц (500 → 750)	70 - 85	2,2 - 3,3	1,2	10 - 35	3,5 → 4,2	30 - 35	27 → 34	9 - 11	10	+
С (200 → 400)	60 - 90	0,77 - 1,17	4,4	20 - 33,5	16 - 22	45 - 56	5 - 10	до 40	40	+
(200 → 400)	86	1,16 → 3,34	1,7	15,4 → 33,8	12 - 13	30 - 47	9,2 - 19	НД	10	-

Примечание:

<sup>x</sup> - по данным обзоров [1, 7, 30, 50]. Проанализировано более 50 публикаций.

<sup>xx</sup> - при почечной недостаточности.

НД - нет данных, Л - левофлоксацин, О - офлоксацин, Ц - ципрофлоксацин, С - спарфлоксацин, М - моксифлоксацин

лизму в инфицированном организме. Несомненно и преимущество левофлоксацина в сравнении с офлоксацином, что дополнительно обосновывает правильность выделения изомера в самостоятельный препарат.

Основные фармакокинетические параметры, по данным обзорных работ, на основании анализа более 50 публикаций представлены в табл. 15 [1, 2, 7, 14-15, 30, 50-57]. Следует подчеркнуть очень высокую биодоступность левофлоксацина, достигающую, по данным большинства авторов, 99%. Левофлоксацин в сравнении с другими ФК обеспечивает наиболее высокий показатель C<sub>max</sub> и величину площади под фармакокинетической кривой. Учитывая значение показателей C<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>/МПК и AUC/МПК для ФХ, а также стабильность молекулы в организме (метаболизируется не более 5% вводимой дозы), высокие тканевые концентрации и хорошее проникновение в клетки макроорганизма, левофлоксацин может быть применен в клинике практически при любой локализации инфекционного процесса, как правило, при назначении суточной дозы в один прием.

Подробный анализ терапевтических возможностей левофлоксацина, исходя из параметров фармакокине-

тики и фармакодинамики, обосновывающий одноразовый в сутки прием левофлоксацина, приведен в обзоре [15]. Терапевтическая эффективность при назначении суточной дозы (250 - 500 мг) в один прием - существенное достоинство левофлоксацина. Вместе с тем, следует иметь в виду, что при тяжелых формах генерализованных процессов и осложненном течении инфекции по показаниям левофлоксацин назначается и два раза в сутки (с интервалом 12 ч), что отражено в инструкции по применению. При парентеральной терапии и достоверном клиническом улучшении в дальнейшем ступенчатая терапия предусматривает не только переход на пероральный прием, но и возможность назначения внутрь один раз в сутки в дозе 500 мг, исходя из оптимальной фармакокинетики препарата.

Заслуживают внимания особенности распределения левофлоксацина в органах, тканях, биологических жидкостях и внутриклеточно. Эти данные в сравнении с ципрофлоксацином и его высокоактивными аналогами представлены в табл. 16. Препарат в очень высоких концентрациях, превышающих сывороточные, определяется в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов, бронхо-альвеолярной жидкости, мокроте, ткани желч-

**Проникновение левофлоксацина в органы, ткани, клетки, жидкости организма в сравнении с другими фторхинолонами**

Препарат	Альвеолярные макрофаги	Слизистая бронхов	Бронхо-альвеолярная жидкость	Кожа	Ткань простаты	Воспалительный экссудат	Желчь
Левофлоксацин	18,5	1,55	2,0	1,44	1,28	0,96	1,28
Ципрофлоксацин	10,6	1,7	1,9	1,9	1,86	1,17	5,08
Спарфлоксацин	65,5	3,3	63	1,2	1,44	1,17	9,6
Моксифлоксацин	24,5	2,07	6,95	1	НД	0,84	12,27

Примечание:

НД - нет данных. Показатель проникновения: концентрация в биосубстрате/концентрация в сыворотке) [7], данные 15 публикаций.

ного пузыря, желчи, тканях половых органов, коже; на уровне сывороточных концентраций или несколько ниже левофлоксацин определялся в воспалительной жидкости и слюне [1, 6, 7, 14-16, 30]. Степень проникновения через гематоэнцефалический барьер при отсутствии воспаления в оболочках мозга ниже: показатель ликвор/сыворотка у человека при отсутствии воспалительного процесса в оболочках мозга составил в среднем 0,16 [53]. С другой стороны, в эксперименте на животных этот показатель был существенно выше, достигая 0,62, и авторы считают необходимым дальнейшее изучение степени проникновения препарата в ликвор [101]. Это обосновано, учитывая данные по проникновению в ликвор офлоксацина, который при воспалительных процессах в оболочках мозга хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер - до 28-75% от концентрации в сыворотке крови [по данным обзорных работ 1, 5]. Более высокая степень проникновения в органы, ткани и внутриклеточно наблюдается у спарфлоксацина, а в альвеолярные макрофаги и бронхо-альвеолярную жидкость - у моксифлоксацина (табл. 16).

**Особенности токсикологии: переносимость и безопасность левофлоксацина.** Левофлоксацин на основании результатов клинического изучения и опыта применения при бактериальных инфекциях различной локализации рассматривается как малотоксичный ФХ с хорошей переносимостью взрослыми больными и рядом преимуществ сравнительно с другими ФХ, в том числе с некоторыми новыми ФХ с высокой антибактериальной активностью. Характер побочных реакций на левофлоксацин соответствует описанным для ФХ [58]. По данным, опубликованным в обзорной работе 1994 г., общая частота побочных реакций при применении левофлоксацина составила 3,3% [59]. В процессе II и III фаз клинического изучения переносимость левофлоксацина была оценена у 5388 больных при применении его в дозах 250 или 500 мг/сут в один или в два приема в течение 7-10-14 дней; при дозе 500 мг/сут в течение 14 дней. По данным обзоров, частота побочных реакций в процессе этих испытаний находилась в пределах 2-9,9% [60, 61, 102]. В процессе IV фазы многоцентрового изучения левофлоксацина, по данным японских исследователей, переносимость и безопасность препарата были оценены у 11 146 больных при лечении бактериальных инфекций различной этиологии и локализации. Частота нежелательных реакций составила 1,2% (178 случаев на 11 146 наблюдений). После 1995 г. и начала широкого применения левофлоксацина в течение трех лет было получено 915 сообщений о нежелательных реакциях на левофлоксацин. По характеру эти реакции соответствовали возможным побочным реакциям на офлоксацин [62].

При сравнении частоты нежелательных реакций на левофлоксацин с другими ФХ в случае левофлоксаци-

на, как правило, отмечаются наиболее благоприятные показатели переносимости и наиболее низкая частота побочных эффектов [1, 7, 14-16, 60, 61, 63, 102].

Для левофлоксацина среди наблюдавшихся побочных эффектов наиболее часто отмечаются реакции со стороны ЖКТ в диапазоне 0,5-5,1%, со стороны ЦНС - 0,2-1,1%, кожно-аллергические - 0,2-0,4%. Очень редко отмечались фототоксические реакции, наблюдаемые с частотой 1/3460-1/3490 больных, т.е. в пределах 0,03% [60, 64].

Среди реакций со стороны ЖКТ отмечают тошноту или диарею (1,2%), метеоризм (0,5%), боли в животе (0,3%), диспептические реакции или изменение вкусовых ощущений (0,2-0,3%), рвоту (0,2%). Повышение уровня трансаминаз возможно с частотой до 1,5% [63]. В другой публикации при терапии левофлоксацином отмечается очень низкая частота повышения уровня трансаминаз - 0,3% [60]. Со стороны ЦНС возможны головная боль, головокружение, нарушение сна (бессонница), состояние возбуждения. В процессе клинических исследований не описаны судорожные реакции и случаи психозов, которые иногда наблюдаются при терапии офлоксацином. При широком применении левофлоксацина в медицинской практике в США с января 1997 по май 1999 г. наблюдались четыре случая тяжелых реакций со стороны ЦНС (состояние возбуждения, спутанность сознания) на 100 000 больных ФХ [63]. В доклинических исследованиях в опытах на животных при сравнительной оценке эпилептогенной активности ФХ этот эффект был в наименьшей степени выражен у левофлоксацина [60, 65].

Характерное для всех фторхинолонов ФХ удлинение QT-интервала очень слабо выражено у левофлоксацина. В доклинических и клинических исследованиях этот эффект не отмечался при назначении левофлоксацина. При широком применении препарата в США частота удлинения QT-интервала (с риском возникновения синдрома пируета) наблюдалась в единичных случаях: 0,2-0,3 на 100 000 случаев применения препарата [63]. Вместе с тем, на основании изучения динамики изменений QT-интервала у госпитализированных больных считают необходимым назначать левофлоксацин с осторожностью пациентам с предрасположенностью к желудочковой тахикардии и при назначении большим препаратов, удлиняющих QT-интервал [66]. По существу это положение должно быть обязательным для всех ФХ.

Также в единичных случаях возможно возникновение тендинитов; разрывов сухожилий для левофлоксацина не описано. При внутривенном введении в единичных случаях отмечены анафилактические реакции.

Левофлоксацин, так же как и другие ФХ, вызывает в эксперименте у неполовозрелых животных нарушение развития хрящевой ткани. Сообщения об артропатиях и артралгиях при терапии левофлоксацином от-

сутствуют, однако исключить эти побочные эффекты нельзя. Ряд авторов развивающиеся при терапии ФХ артропатии (в том числе у детей и подростков) связывают не с повреждением ткани хряща, а с развитием синовитов и синовипатий, протекающих без повреждения хрящевой ткани [67, 68].

При терапии левофлоксацином не отмечено появление кристаллурии, развитие интерстициального нефрита или острой почечной недостаточности.

Отмена препарата в связи с нежелательными реакциями наблюдается очень редко.

Интересно оценить частоту побочных реакций на левофлоксацин по данным отдельных наблюдений. При применении препарата в суточной дозе 500 мг перорально или внутривенно в среднем в течение  $11,4 \pm 3,1$  дня у 68 больных отмечена хорошая переносимость левофлоксацина; у 13 больных наблюдали в легкой форме реакции только со стороны ЖКТ, в том числе у двух больных препарат был отменен [69]. Левофлоксацин применен для лечения инфекций дыхательных, мочевыводящих, желчевыводящих инфекций, гонореи, брюшного тифа у 106 больных в суточной дозе 300 или 600 мг. Отмечена хорошая переносимость препарата, лучше, чем у аугментина; отмены левофлоксацина не было [70]. При применении левофлоксацина для лечения инфекций нижних дыхательных путей у 106 больных в суточной дозе 300 мг не более двух недель нежелательные реакции в легкой форме отмечены у 12 больных без отмены препарата [71]. При лечении левофлоксацином брюшного тифа и паратифов в дозе 200 мг два раза в сутки в течение 10 дней наблюдался высокий клинический эффект и в легкой форме нежелательные реакции у 5% больных без отмены препарата [72]. Левофлоксацин хорошо переносился больными с инфекцией кожи и кожных структур. Побочные реакции без отмены препарата имели место у 1 больного из 30, в контрольной группе при применении ципрофлоксацина нежелательные реакции наблюдались у 3 из 30 больных [73]. При лечении левофлоксацином бактериальной инфекции кожи и кожных структур у 121 больного отмечена хорошая переносимость препарата, у одного больного препарат отменен из-за рвоты [74]. Левофлоксацин применен у больных с урогенитальными инфекциями в дозе 200 мг два раза в день в течение 7 дней без побочных реакций [75]. При применении левофлоксацина у 23 больных с хроническим холециститом отмечена хорошая переносимость препарата [76]. Левофлоксацин был применен у 402 больных с инфекциями урогенитального тракта в суточных дозах от 200 до 600 мг внутрь. Препарат хорошо переносился больными, побочные реакции наблюдались у 12 больных (3,04%), чаще со стороны ЖКТ - у 7 больных (1,7%), со стороны ЦНС - у 3 больных (0,7%), гиперчувствительность - у 1 больного. У 14 больных из 264 обследованных отмечались отклонения со стороны клинико-ла-

бораторных показателей, в частности - эозинофилия - у 5, повышение уровня печеночных ферментов - у 14 пациентов [77]. В других клинических наблюдениях также отмечается хорошая переносимость левофлоксацина и низкий процент нежелательных реакций, меньший, чем при применении других ФХ [78-83].

Клинически значимых изменений со стороны лабораторных показателей при терапии левофлоксацином не отмечено.

Левофлоксацин не взаимодействует с препаратами ксантинового ряда, в том числе с теофиллином, что важно при применении этого ФХ для лечения инфекций дыхательных путей.

Опыт применения левофлоксацина у детей отсутствует (в отличие от ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина). Так же как и другие ФХ, левофлоксацин противопоказан детям в период формирования костно-суставной системы. Обоснованность этих противопоказаний является в настоящее время предметом подробного обсуждения [1, 2, 5, 7, 67, 68]. Рассматривается возможность применения ФХ у детей и подростков по жизненным показаниям при неэффективности стандартных схем лечения, учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость ФХ взрослыми больными и накопленный опыт применения ФХ в педиатрической практике с учетом эффективности, переносимости и данных катамнеза [1, 2, 5, 7].

**Заключение.** Химиотерапевтический препарат левофлоксацин, введенный за последние годы в широкую мировую клиническую практику, - важный шаг в развитии исследований в области ФХ и разработке новых препаратов этой группы лекарств. Результаты применения левофлоксацина в клинике убедительно показывают его высокую терапевтическую эффективность, что подтверждается и наблюдениями клиницистов России [7, 14-16, 84-93]. По степени терапевтического эффекта левофлоксацин сопоставим с наиболее новыми препаратами группы ФХ моксифлоксацином, гатифлоксацином, гемифлоксацином [7]. Важно подчеркнуть, что при широком спектре действия, левофлоксацин практически в равной степени высоко активен при инфекциях, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными аэробными бактериями (облигатными патогенами и условно-патогенными бактериями), а также характеризуется высокой активностью в отношении микроорганизмов, паразитирующих внутриклеточно. Фармакокинетические свойства левофлоксацина позволяют максимально оптимизировать дозы и схемы лечения, а наличие двух лекарственных форм препарата позволяет наиболее рационально проводить ступенчатую терапию тяжелых инфекций. Высокая бактерицидная активность левофлоксацина в сочетании с высокими значениями максимальных концентраций, показателем AUC, тканевых концентраций и высокой степенью проникно-

вения внутриклеточно обеспечивает у большинства больных терапевтический эффект по клиническим и бактериологическим показателям.

На данный период развития исследований в ряду ФХ левофлоксацин является препаратом с наилучшими показателями по переносимости. Эти данные основываются на клинических наблюдениях, превышающих 130 млн. больных. Для левофлоксацина регистрируется и наиболее низкий процент основных («типичных») для ФХ нежелательных реакций и только единичные случаи редких и очень редких побочных эффектов (менее 0,01-0,001%) [7, 14-15, 89, 90, 94-96].

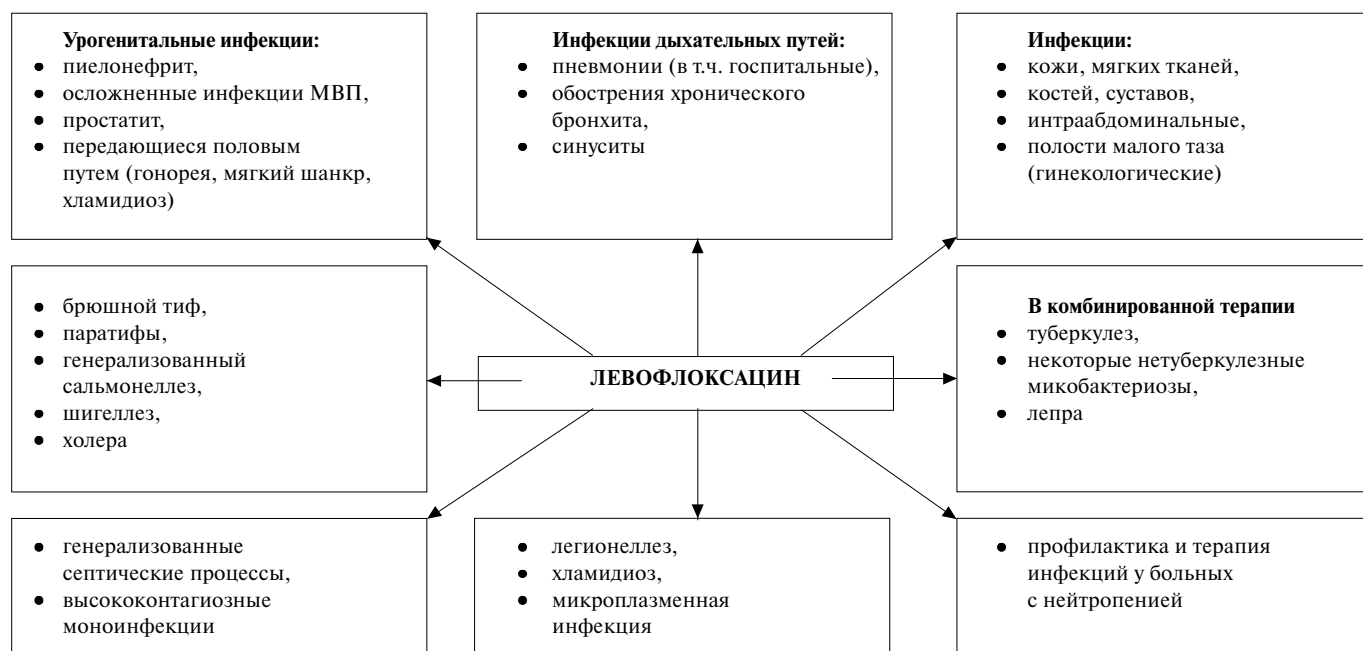
Левофлоксацин рассматривают как ФХ, наиболее показанный для лечения инфекций дыхательных путей, обозначая его как респираторный ФХ (термин «дыхательный» ФХ в дословном переводе на русский нельзя признать удачным даже в кавычках). Однако левофлоксацин обладает значительно более широкими возможностями и в соответствии с антимикробным спектром, фармакокинетикой и показателями по переносимости может быть успешно применен при инфекционных процессах практически любой локализации. По широте возможных показаний левофлоксацин обосновано сопоставлять с его прямым «предком» - офлоксацином, одним из двух ФХ с наиболее широкими показаниями к применению. Термин «респираторный» ограничивает общую клиническую оценку левофлоксацина. Можно прогнозировать, что в будущем левофлоксацин пол-

ностью заменит офлоксацин. На схеме, представленной ниже, обозначены возможный спектр показаний к применению левофлоксацина и основные направления изучения препарата в клинике, которые также подробно обсуждаются в обзорной работе [90].

К настоящему времени наибольшее число наблюдений касается применения левофлоксацина при пневмониях (внебольничной и госпитальной), обострениях хронического бронхита, синуситах, затем - при инфекциях мочевыводящих путей, кожи - мягких тканей и при некоторых других инфекционных процессах. Несомненно, препарат может представлять большой интерес как средство для лечения интраабдоминальных инфекций, инфекций полости малого таза, тяжелых генерализованных высококонтагиозных бактериальных моноинфекций, как препарат для лечения и профилактики инфекции у больных с нейтропенией, как важное средство эмпирической терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В связи с высокой активностью в отношении хламидий и роли хламидий в инфекциях глаза левофлоксацин заслуживает серьезного изучения в офтальмологической практике, а также как средство системного действия при хламидийной инфекции и препарат для разработки глазных капель и мазей (по аналогии с офлоксацином). Интересна оценка эффективности препарата для лечения менингококкового и сальмонеллезного бактерионосительства, исходя из высокой

Схема

Область применения и направления дальнейшего клинического изучения левофлоксацина



Примечание:

МВП - мочевыводящие пути

бактерицидной активности в отношении этих микроорганизмов и высоких тканевых концентраций.

Серьезного внимания заслуживает изучение клинической эффективности левофлоксацина в системе комбинированной терапии лекарственно-устойчивых форм микобактериозов и при непереносимости того или иного ОПТП. Лучшая переносимость левофлоксацина в ряду ФХ - существенный аргумент в пользу этого препарата при показаниях для длительных курсов лечения.

На основании экспериментальных данных, с учетом преимуществ левофлоксацина в активности сравнительно с офлоксацином в отношении микобактерий туберкулеза, эффективности офлоксацина в комбинированной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и лучшей переносимости левофлоксацина по итогам его клинического применения при бактериальных инфекциях легких, кожи и мягких тканей, инфекций мочевыводящих путей в ряде наблюдений начато применение левофлоксацина в комбинированной терапии лекарственно-резистентных форм туберкулеза легких. При лечении 63 больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, вызванного множественно-устойчивыми штаммами микобактерий, 53 больных получали в комбинированной терапии с препаратами второго ряда внутрь дополнительно офлоксацин и 10 больных левофлоксацин. При включении ФХ в схему комбинированной терапии проводили определение чувствительности выделенных штаммов микобактерий только к офлоксацину. Левофлоксацин назначали в средней суточной дозе 640 + 84,4 мг (по 600-800 мг в один прием). Практически в той же дозе один раз в сутки применяли и офлоксацин. Средняя длительность курса лечения составляла  $14 \pm 3,1$  мес (диапазон - от 9 до 24 мес). Из 10 больных, получавших в комбинированной терапии левофлоксацин, у 7 выделялись микобактерии, чувствительные к офлоксацину, и у всех этих больных лечение было успешным. У трех больных выделялись микобактерии, устойчивые к офлоксацину, из них у двух больных получен терапевтический эффект при применении в комбинированной терапии левофлоксацина вместо офлоксацина. Отмечается хорошая переносимость как левофлоксацина, так и офлоксацина. Изменение схемы лечения (в связи с непереносимостью того или иного примененного противотуберкулезного препарата) потребовалось у 12 больных в связи с побочными реакциями на аминогликозиды, этионамид/протионамид, этамбутол или циклосерин; в последнем случае после отмены циклосерина (из-за головокружения) была одновременно проведена замена офлоксацина на левофлоксацин, суточная доза ФХ снижена с 600 мг офлоксацина до 300 мг левофлоксацина, успешно проведен полный курс лечения [97].

Заслуживает обсуждения оценка левофлоксацина в сравнении с химиотерапевтическими препаратами дру-

гих фармакологических групп и с некоторыми другими наиболее активными ФХ.

Активность левофлоксацина в отношении клинических штаммов бактерий, устойчивых к бета-лактамам и макролидам, - основное показание к применению левофлоксацина для лечения инфекций дыхательных путей [84-86, 89, 90-93]. В сравнении с  $\beta$ -лактамами левофлоксацин активен в отношении внутриклеточных патогенов, в сравнении с макролидами препарат характеризуется более широким спектром, что расширяет его возможности при смешанных бактериальных инфекциях. В сравнении с аминогликозидами левофлоксацин имеет безусловное преимущество по переносимости и высокоэффективен перорально.

В сравнении с первым высокоэффективным ФХ ципрофлоксацином («золотой стандарт» ФХ) левофлоксацин имеет преимущество в терапии инфекций дыхательных путей и как препарат, эффективный в значительно меньших суточных дозах; в сравнении со спарфлоксацином при этой же патологии преимущество левофлоксацина в меньшем риске фототоксических и сердечно-сосудистых побочных реакций, а также в наличии инъекционной лекарственной формы, необходимой при лечении тяжелых форм инфекции. Серьезное «испытание» предстоит левофлоксацину по мере введения в клиническую практику новых ФХ с еще более высокой активностью *in vitro* в отношении грамположительных аэробных бактерий и анаэробных микроорганизмов и внутриклеточных патогенов (табл. 4, 9). Здесь основными критериями являются особенности фармакокинетики (соответственно дозы и схемы назначения и наличие инъекционной лекарственной формы), сравнительная оценка переносимости и частота развития лекарственной резистентности к препарату (включая показатель MPC - *mutaut prevention concentration*). По фармакокинетическим свойствам и переносимости левофлоксацин имеет преимущества, по показателю MPC уступает «новейшим» ФХ [98, 99].

К левофлоксацину возможно развитие лекарственной устойчивости по тем же механизмам, что и к другим ФХ [1-5, 7]. Одновременно в настоящее время отмечают более медленное развитие резистентности к левофлоксацину у клинических штаммов пневмококков в сравнении с другими ФХ [27, 100]. Этот очень важный вопрос требует дальнейшего детального изучения в сравнительном аспекте в отношении других микроорганизмов. Широкое бесконтрольное применение препарата неизбежно будет увеличивать риск развития резистентности. Контроль за уровнем резистентности клинических штаммов к антимикробным препаратам в регионах и отдельных стационарах - важнейшее условие для правильного выбора препарата при лечении инфекционных процессов. Это необходимое условие и для успешного применения левофлоксацина в клинике в течение длительного времени.

**Abstract**

Quinolone antibiotics are available since the 1960s. This article is dedicated to choosing correct quinolone therapy according to clinical trials results. The third-generation fluoroquinolones (grepafloxacin, levofloxacin and sparfloxacin) have expanded coverage against streptococci and atypical organisms. This attribute has improved the usefulness of fluoroquinolones in treating patients with community-acquired pneumonia. Activity against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* is

high, but activity against other gram-negative bacteria, especially *P. aeruginosa*, is less than that of ciprofloxacin. All third-generation fluoroquinolones are taken once daily. In patients with renal disease, dose adjustment for levofloxacin and sparfloxacin is necessary. In summary, this generation of fluoroquinolones is useful in treating patients with the following conditions: community-acquired pneumonia and bacterial exacerbations of acute bronchitis, urinary tract infections, skin or skin-structure infections.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Паде́йская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата, 1998. -351 с.
2. Яковлев В.П., Паде́йская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М.: Информэлекторо, 2000. -271 с.
3. The New Generation of Quinolones Eds. Siporin C., Heifetz C.L., Domagala J.M. New-York, London, 1990; p. 422.
4. Quinolone Antimicrobial Agents, 2nd ed., Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S., Washington, 1993; p.549.
5. The Quinolones. Second ed., Ed. Andriole V.T., London, New-York, 1998; p.441.
6. Paladino J.A. Is more than one quinolone needed in clinical practice? *Ann. Pharmacother.*, 2001; 35: 1085-1095.
7. Zhanel G.C., Ennis K., Vercaigne L. et al. A critical review of fluoroquinolones. Focus on respiratory tract infectious. *Drugs*, 2002; 62 (1); 13-59.
8. Паде́йская Е.Н. Основные итоги исследований в ряду антимикробных препаратов класса хинолонов к началу XXI века: успехи и неудачи в разработке новых высокоэффективных фторхинолонов // *Антибиотики и химиотерапия*, 2001; 46 (8): 32-39.
9. Hayakawa I., Atarshi S., Yokohama S. et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1986; 29: 163-164.
10. Une T., Fujimoto T., Sato K. et al. In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988; 32: 1336 - 1340.
11. Gootz T.D., Brighty K.E. Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials. In "The Quinolones", 2nd ed., Ed. Andriole V.T., London, New-York, Academic Press, 1988; 29-80.
12. Flemingham D., Robbins M.J., Ghosh G. et al. Interpretative criteria for disk diffusion susceptibility testing with levofloxacin (DR-3355). 18th Intern. Congr. Chemother., Stockholm, 1993; Abstracts: N 440.
13. New H.C., Chin N.X. In vitro activity of S-ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989; 33 (7): 1005-1007.
14. Яковлев В.П., Луточенко К.В. Левофлоксацин - новый антимикробный препарат группы фторхинолонов // *Инфекция и антимикробная терапия*, 2001; 3 (5): 132-140.
15. Tavanic (levofloxacin) iv/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst-Marion Russel, 1999.
16. Буданов С.В., Васильев А.Н., Смирнова Л.Б. Первый «дыхательный» фторхинолон в терапии бактериальных инфекций. Принцип фармакодинамики и оптимизация режимов применения // *Антибиотики и химиотерапия*. 2001; 46 (7): 38 -46.
17. Fu K.P., Lafaredo S.C., Foleno B.O. et al. In vitro and in vivo antimicrobial activities of levofloxacin L-ofloxacin), an optically active ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992; 36: 860-866.
18. Mollering B.C. Overview of newer quinolones. Levofloxacin. *Symp. 19th Intern. Congr. Chemother.*, Montreal, 1995; 45-58.
19. Zhang Y.Y., Wang F., Zhang J. et al. In vitro antibacterial activity of levofloxacin. *Drugs*, 1995; 49 (Suppl.2): 274-275.
20. Pancuch G.A., Jacobs M.B., Appelbaum P.C. Activity of DU-6859a, ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin and OPC-17116 against 112 penicillin-susceptible and -resistant *Pneumococci*. *Drugs*, 1995; 49 (Suppl.2): 235-237.
21. Baquero F. Antibacterial resistance: focus on respiratory tract pathogens. Levofloxacin. *Symp. 19th Intern. Congr. Chemother.*, Montreal, 1995; 6-11.
22. File T.M. Community-acquired pneumonia: update on therapeutic options. Levofloxacin. *Symp. 19th Intern. Congr. Chemother.*, Montreal, 1995; 22-30.
23. Soussy C.J., Leclercq R., Weber P. et al. In vitro activity of levofloxacin against gram positive cocci isolated in France during 1999-2000. 7th Intern. Symp. New Quinolones, Edinburgh, 2001; Abstracts: P-14.
24. Segatore B., Setacci D., Perilli M. et al. Italian survey on levofloxacin susceptibility in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* compared to other antibiotics. 8th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Lausanne, 1997; Abstracts: P-409.
25. Siegrist H.H., Nera M.C., Jaquet A. Susceptibility of levofloxacin of clinical isolates from intensive care and haematology/oncology patients in Switzerland: a multicenter study. 8th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Lausanne, 1997; Abstracts: P-406.
26. Soussy C.J., Cluzel M., Ploy M.C. In vitro antibacterial activity of new fluoroquinolone, levofloxacin, against hospital isolates: a multicenter study. 8th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis., Lausanne, 1997; Abstracts: P 405.
27. Flemingham D., Harding I. Continued low prevalence of levofloxacin resistance amongst *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. 22nd Intern. Congr. Chemother. Amsterdam, 2001; Abstracts: P 27.062.
28. Yamaguchi K., Miyazaki S. Activities of levofloxacin and other antimicrobial agents against clinical isolates during 2000 in Japan. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: P27053.
29. Pasztor M., Kovacs G., Ban E. Susceptibility of invasive *S. pneumoniae* to levofloxacin. 7th Intern. Symp. New Quinolones, Edinburgh, 2001; Abstracts: P-17.
30. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs*, 1999; 58 (Suppl.2): 29-36.
31. Jones M.E., Heinze P., Engler H.D. et al. In vitro activity of levofloxacin and comparative agents against recent clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Legionella pneumophila* from 11 countries. 7th Intern. Symp. New Quinolones, Edinburgh, 2001; Abstracts: P 15.
32. Comez-Lus R., Adrian F., Comez-Lus P. et al. In vitro postantibiotic effect of trovafloxacin, moxifloxacin, and levofloxacin against clinical isolates of *Legionella pneumophila* Serogroup 1. 39th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San-Francisco, 1999; Abstracts: N 366.
33. Борисов С.Е., Соколова Г.Б. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: взгляды и рекомендации международных организаций. *Consilium Medicum*, 2001; 3(12): 595-602.
34. Kawahara S., Tada A., Nagare H. Clinical evaluation of new quinolones as antituberculosis drugs. *Kekkaku*, 1999; 74(1): 71-75.
35. Паде́йская Е.Н. Комбинированная химиотерапия лекарственно-устойчивых форм туберкулеза при включении в нее офлоксацина (заноцин) // *Антибиотики и химиотерапия*, 2001; 48 (8): с. 9-18.
36. Rastogi N., Goh K.S., Bryscker A. et al. In vitro activities of levofloxacin used alone and in combination with first- and second-line antituberculosis drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. - *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996; 40 (7): 1610-1616.
37. Ruiz-Serano M.J., Alacaya L., Martinez-Sanchez L. et al. In vitro activity of six quinolones against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* susceptible and resistant to first-line antituberculosis drugs. 39th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San-Francisco, 1999; Abstracts: N 1492
38. Hoffner S.H., Gezelius L., Olson-Liljequist B. In vitro activity of fluorinated quinolones and macrolides against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997; 40: 885-888.
39. Gillespie S.H. Pre-clinical microbiology - *Mycobacteria*. First Intern. Moxifloxacin Symposium, Berlin 1999. "Springer-Verlag", Berlin, 2000; 37-42.
40. Yew W.W., Piddock L.J., Li M.S. et al. In vitro activity of quinolones and macrolides against *Mycobacteria*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994; 34: 343-351.
41. Ji B., Lounis N., Trauffot-Pernot G. et al. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 1341-1344.
42. Kawahara S., Todo A., Nagare H. et al. Combination of in vitro antimycobacteria activity of sparfloxacin and other new quinolones. 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; Abstracts: N 1169.

43. Yew W.W., An Yeang C., Chan C.Y. et al. Bactericidal and postantibiotic activity of quinolones and aminoglycosides against *Mycobacterium tuberculosis*. 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; Abstracts: N 1155.
44. Tomioka H., Sato K., Akaki T., et al. Antimicrobial activities of claritromycin, levofloxacin and KRM-1648 against *M. tuberculosis* and *M. avium*-intracellular in mono Mac-6 macrophage and a-549 lung epithelial cell. 21st Intern. Congr. Chemother., Birmingham, 1999; Abstracts: N P403.
45. Cappelletty D.M. Treatment of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in a new pharmacokinetic in vitro intracellular infection model. 39th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San-Francisco, 1999; Abstracts: N 1000.
46. Tomioka H., Sato K., Kajitani H. et al. Activity of combination of new fluoroquinolones or claritromycin with other drugs against extracellular and intramacrophagial *Mycobacteria*. 40th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Toronto, 2000; Abstracts: N 2185.
47. Cynammon M. H., Klemens S.P., Grossi M.A. Comparative activities of levofloxacin, ofloxacin, and sparfloxacin in a murine tuberculosis model. 18th Intern. Congr. Chemother., Stockholm, 1993; Abstracts: N 18.
48. Klemens S.P., Sharpe C.A., Rogge M.C. et al. Activity of levofloxacin in a murine model of tuberculosis. Antimicrob. Agents Chemother., 1994; 38: 1476-1479.
49. Lounis N., Ji B.H., Truffot-Pernot C. et al. Which aminoglycoside or fluoroquinolone is more active against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. Antimicrob. Agents Chemother., 1997; 41 (3): 607-610.
50. Bergan T. Pharmacokinetics of fluoroquinolones. In "The Quinolones" 2nd ed. Ed. Andriole V.T., London, New-York, "Academic Press", 1998; 144-182.
51. Chien S.C., Rogge M.C., Gisclon L.G. et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500 milligram oral or intravenous doses. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41 (10): 2256-2260.
52. Chien S.C., Chow A.T., Natarajan J. et al. Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500-milligram oral dose of levofloxacin in healthy subjects. Antimicrob. Agents Chemother., 1997; 41 (7): 1562-1565.
53. Fish D.N., Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin. Pharmacokin., 1997; 32 (2): 101-119.
54. Chien S.C., Wrong F.A., Fowler C.A. et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of healthy volunteers. Antimicrob. Agents Chemother., 1998; 42 (4): 885-888.
55. Goffried M.H., Danziger L.H., Rodvold K. Steady state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin in healthy adult subjects. Chest 2001; 119: 1114-1122.
56. Andrews J.M., Honeybourne D., Jevons G. et al. Concentration of levofloxacin (HR-355) in the respiratory tract following a single dose in patients under-going bronchoscopy. J. Antimicrob. Chemother., 1997; 40: 573-577.
57. Child J., Mortibay D., Andrews J.M. et al. Open-label crossover study to determine pharmacokinetics and penetration of two dose regimens of levofloxacin into inflammatory fluid. Antimicrob. Agents Chemother., 1995; 39 (12): 2749-2751.
58. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие побочные реакции. Инфекции и антимикробная терапия. 2001; 3 (1): с. 4-13.
59. Davis R., Bryson H.M. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs, 1994; 33: 685-706.
60. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin. Infect. Dis. 1999; 28: 352-364.
61. O'Donnell J.A. Gelone S. P. Fluoroquinolones. Infect. Dis. Clin. North Amer., 2000; 14 (2).
62. Sawada M., Onaka Y., Uchinoh K. et al. 3-year PMS data on levofloxacin in Japan. 20th Intern. Congr. Chemother., Sydney, 1997; Abstracts: N 3311.
63. Ball P., Mandel L., Niki Y. et al. Comparative tolerability of new fluoroquinolone antibacterials. Drugs Safety, 1999; 21 (5): 407-421.
64. Boccumini L.E., Flawler C.L., Campbell T. et al. Photoreaction potential of orally administered levofloxacin in healthy subjects. Clin. Infect. Dis., 1996; 23: 916
65. Akahane K., Tsutomi Y., Kimura Y. et al. Levofloxacin, an optical isomer of ofloxacin, has attenuated epileptogenic activity in mice and inhibitory potency in GABA receptor binding. Chemotherapy, 1994; 40: 412-417.
66. Iannini P.B. Levofloxacin delays cardiac repolarization (QT and QTc) in hospitalized patients. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: N P.17006
67. Постников С.С., Семькин С.В., Ефременкова О.В. и др. К вопросу о безопасности офлоксацина // Антибиотики и химиотерапия, 1999; 44 (10): с. 20-21.
68. Постников С.С., Семькин С.В., Капранов Н.И. и др. Эффективность и безопасность ципрофлоксацина при лечении детей с муковисцидозом. Там же, 2000; 45 (4): 14-16.
69. Fogarty C.M. A non-comparative study to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia in adult. Levofloxacin Symp., 19th Intern. Congr. Chemother., Montreal, 1995; 66-67
70. Hou S., Wang G., Song W. Clinical study of levofloxacin (Gravit) in the treatment of bacterial infections. 20th Intern. Congr. Chemother., Sydney, 1997; Abstracts: N 3302.
71. Sawa T., Yoshida T., Ohno T. et al. Efficacy and safety of levofloxacin in elderly patients with chronic lower respiratory tract infections. Ibid., N 3304.
72. Zheng Y., Yu Y., Gao M. et al. Clinical study of evaluation of levofloxacin in the treatment of typhoid fever and paratyphoid fever. Ibid., N 3310.
73. Lu Y., Zang H., Za Y. et al. Clinical evaluation of levofloxacin vs ciprofloxacin in the treatment of skin and soft tissue infection. Ibid., N 3297.
74. Nakagawa K., Kobayashi H., Ishii M. Clinical evaluation of levofloxacin (LVFX) in the treatment of bacteria disorders. Ibid., N 3297.
75. Lian S., Zhu W., Xuan W. Clinical evaluation of levofloxacin in the treatment of urogenital Chlamydia trachomatis infections. Ibid., N 3298.
76. Yang J., Wu M., Lin P. Clinic effect of levofloxacin for chronic cholecystitis. Ibid. N 3299.
77. Kawada Y. DR-3355 in the treatment of genitourinary tract infections. 17th Intern Congr. Chemother., Berlin; 1991; Abstracts.
78. File T.M., Segreti J., Dunbar L. et al. A multi-center randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother., 1997; 41 (9): 1065-1072.
79. Adelglas J., De Abate C.A., Mc Elevaine P. et al. Comparison of levofloxacin qd and amoxicillin-clavulanate tid for the treatment of acute bacterial sinusitis. Clin. Infect. Dis., 1996; 23: 913 (Abstract 290).
80. Richard G.A., Klimberg I.N., Flower C. et al. A combined analysis of two studies comparing levofloxacin with two other fluoroquinolones for the treatment of acute pyelonephritis. 36th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., New Orleans, 1996; Abstracts: N LM 3.
81. Geddes A., Nowohty I. The Levofloxacin Study Group. - Levofloxacin versus imipenem/cilastatin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis. 2nd Europ. Congr. Chemother., Hamburg, 1998; Abstracts: N T-109.
82. Gehann P. French Sinusitis Study Group. Oral levofloxacin, 500 mg once daily, in the treatment of acute maxillary sinusitis in adult. Ibid., N T-106.
83. Norrby R.S. Petermann W., Wilcox P.A. et al. Levofloxacin versus ceftriaxone in the treatment of pneumonia in hospitalized patients. Ibid., N T-108.
84. O'Hara M., Simpson I. Levofloxacin: a review of efficacy and tolerability, relative to beta-lactams + macrolides, in the treatment of community-acquired pneumonia. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: N P-17022.
85. O'Hara M., Harding I. Acute sinusitis: clinical advantages of levofloxacin over macrolides and beta-lactams. Ibid., P-17029.
86. Jones N., Harding I., Simpson I. Acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB); clinical advantages of levofloxacin over cefaclor and cefuroxime. Ibid., P-12032.
87. Mizumoto K., Shimizu S., Eguchi T. et al. Prophylactic use of oral levofloxacin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Ibid., P-17031.
88. Sawa T.S., Yoshida T., Sawada M. et al. Prophylactic effect of levofloxacin (LVFX) on neutropenic fever secondary to the chemotherapy for lung cancer. Ibid., P-17009.
89. Norrby S.R. Clinical utilities of sequential therapy (step-down from intravenous to oral) with levofloxacin for hospitalized patients with lower respiratory tract infections. Penetration, Biomedis International Ltd., 2000; 38-42.
90. Яковлев С.В. Значение новых фторхинолонов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Инфекции и антимикробная химиотерапия, 2001; 3 (4): 116-121.
91. Ноникув В.Е. Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний. Consilium Medicum, 2001; 3 (12): 569-574.
92. Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. Ibid., 587-594.
93. Ноникув В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к терапии. Ibid., 584-586.
94. Yagawa K. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in Japan. Penetration, Biomedis International Ltd., 200; 15-17.
95. Simpson I.N., Harding I. Levofloxacin: review of tolerability and safety. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: N P-17025.
96. Simpson I.N., Harding I. Levofloxacin is not associated with significant hepato-biliary adverse reactions. Ibid., P-17026.
97. Yew W.W., Chan C.K., Chan C.H. et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. Chest; 2000; 117 (3): 24-26.
98. Blondeau J.M., Hansen G., Zhao X., Drlica K. Comparison of gatifloxacin (GA), gemifloxacin (GM), levofloxacin (L), and moxifloxacin (M) by the mutation prevention concentration (MPC) using 160 clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. 41th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Chicago, 2001; Abstracts: N 732.
99. Allen G.P., Kaatz G.W., Rybak M.G. Comparative activity of mutant prevention concentration (MPC) derived dosages of moxifloxacin (MXF) and levofloxacin (LEV) against *Streptococcus pneumoniae* (SP) in an in-vitro pharmacodynamic model (IVPM). Ibid., N 438.
100. Simpson I.N., Harding I. Levofloxacin low potential for fluoroquinolone resistance development among *Streptococcus pneumoniae*. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: P-27061.
101. Pea F., Scotton P.G., Giobbia M. et al. Cerebrospinal fluid penetration of Levofloxacin during cotreatment for bacterial meningitis. 22nd Intern. Congr. Chemother., Amsterdam, 2001; Abstracts: P 9.030.
102. Bertino J., Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. Clinical Therapeutics., 2000; 22 (7): 798-817.