

Фармакокинетика левофлоксацина как основа режима дозирования и оптимизации схем

Е.Н. Падейская

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, г. Москва

Введение. Три основные характеристики каждого нового антимикробного препарата необходимы одновременно для решения вопроса о возможности его применения в клинике для лечения инфекционных заболеваний.

Антимикробный спектр и степень активности, включая механизм действия, определяют этиотропную терапию, т.е. показания к применению при определенных инфекциях. Для решения этого вопроса значение имеют бактерицидный или бактериостатический тип антимикробного действия и механизмы развития резистентности клинических штаммов бактерий к новому препарату.

Фармакокинетика определяет пути введения лекарства и, в соответствии с особенностями распределения в организме, применение в зависимости от характера и локализации инфекции. Особое значение имеет фармакокинетика препарата в условиях инфицированного организма, при недостаточности функции почек и печени и при ряде других патологических состояний.

Токсикологические свойства на основе экспериментальных данных, включая хроническую токсичность на половозрелых и неполовозрелых животных, определяют возможность назначения нового лекарства различным возрастным группам (взрослые, подростки, дети раннего возраста, гериатрическая практика) и при беременности.

Каждая из перечисленных характеристик продолжает подробно изучаться в процессе широкого клинического применения препарата. Полученные результаты требуют пристального внимания врача и позволяют в дальнейшем решать ряд вопросов оптимизации схем лечения и расширения или ограничения применения препарата. Вопросы дозировки и режимов дозирования антимикробного препарата решаются на основе всех этих характеристик. Вместе с тем, **учитывая необходимость достижения в крови, органах, тканях и внутриклеточно концентраций, обеспечивающих максимально возможный антимикробный эффект, изучение фармакокинетики антибактериального препарата приобретает особое значение.**

В 1993 г. в клиническую практику был введен фторхинолон левофлоксацин, синтезированный и впер-

вые изученный японскими исследователями фирмы Daichii в конце 80-х годов [1-3]. С 1997 г. левофлоксацин разрешен для применения в США. В настоящее время препарат выпускается в лекарственных формах для перорального и парентерального (внутривенного) введения. Разработана также лекарственная форма для местного применения в виде глазных капель. В России левофлоксацин в двух лекарственных формах (инъекционная и пероральная) зарегистрирован под торговым названием Таваник® (фирма «Hoechst-Merion-Russel» и в настоящее время выпускается фирмой «Sanofi-Aventis») [4]. Препарат привлекает значительное внимание клиницистов как высокоэффективный фторхинолон с оптимизированными свойствами. Ряд исследователей считают, что левофлоксацин занимает одно из лидирующих мест среди фторхинолонов по клинической эффективности и безопасности.

Общая характеристика антимикробной активности и результаты клинического применения левофлоксацина подробно освещались на страницах периодических изданий (в том числе данного журнала) и в ряде монографий [5-13].

Задача данной работы на основании опубликованных материалов дать характеристику фармакокинетических свойств левофлоксацина. В инструкции по применению препарата Таваник указано, что левофлоксацин рекомендуется применять один или два раза в сутки в зависимости от тяжести заболевания по 250-500 мг внутрь или внутривенно. Особый интерес представляют фармакокинетические свойства препарата, которые подкрепленные клиническими данными, дают основания для применения суточной дозы левофлоксацина только в один прием, в том числе и при тяжелых генерализованных инфекциях. Две лекарственные формы, исходя из особенностей фармакокинетики препарата, позволяют успешно применить ступенчатую схему терапии (внутривенно/перорально) в равных дозах [11-14]. Крайне интересны наблюдения, в которых курс лечения с высоким клиническим эффектом проведен с применением левофлоксацина в суточной дозе 750 мг (в один прием) внутривенно или перорально [15-18]. В материалах фирмы Janssen-Ortho Inc. (Торонто, Канада) по левофлоксацину даются уже

конкретные рекомендации по применению препарата в зависимости от локализации и тяжести инфекции в однократной суточной дозе 500 или 750 мг [18].

Фармакокинетика левофлоксацина у человека с нормальной функцией почек. Химическое строение левофлоксацина важно для оценки его биологических свойств, в том числе и фармакокинетики. Препарат является оптически активным левовращающим изомером рацемата фторхинолона офлоксацина и антибактериальную активность офлоксацина, определяет именно левофлоксацин (*L*-изомер, *L*-офлоксацин, *S*-офлоксацин) [1-5, 12, 18]. Антимикробная активность левофлоксацина, также как и других фторхинолонов, связана с избирательным и быстрым ингибированием (связывание с образованием стабильных комплексов) жизненно важных бактериальных ферментов группы топоизомераз — ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. При этом левофлоксацин образует более стабильные комплексы с ДНК-гиразой, чем правовращающий изомер (*D*-изомер, *D*-офлоксацин, *R*-офлоксацин). *D*-изомер слабо активен или неактивен как антибактериальный препарат и, по существу, является балластом в лекарственной форме в виде рацемата (1:1).

Успех применения офлоксацина (один из первых фторхинолонов) в клинике, начиная с 1983-1985 гг., при бактериальных инфекциях по очень широким показаниям был основанием для выделения его левовращающего изомера в самостоятельный препарат. Это — одно из важных направлений в разработке новых препаратов в ряду фторхинолонов, одновременно с работами по модификации молекулы хинолона [19]. Следует отметить, что при применении офлоксацина в клинике, в том числе при тяжелых инфекциях, уже в 1991-1995 гг. была показана эффективность и, таким образом, возможность назначения офлоксацина не два раза в сутки (400 мг каждые 12 часов), а введение суточной дозы (800 мг) в один прием [20-22].

По фармакокинетическим свойствам левофлоксацин имеет ряд особенностей в сравнении с другими фторхинолонами, как с первыми препаратами этой группы (например, цiproфлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин), так и с более поздними фторхинолонами (спарфлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин).

Необходимо отметить устойчивость молекулы левофлоксацина к трансформации (метаболизму) в организме, в том числе и в инфицированном организме. Левофлоксацин (*L*-изомер) устойчив и к стереохимической трансформации и не превращается в организме в неактивный *D*-изомер [1,4,18,23]. Низкая степень ионизации, низкое связывание с белками плазмы, достаточная растворимость в воде обеспечивают в организме хорошее проникновение препарата в экстраваскулярные пространства.

После введения внутрь или парентерально левофлоксацин метаболизируется в организме в пределах только 5%. Идентифицированы два метаболита левоф-

локсацина, которые также содержат фтор по положению C₆ в хинолоновом фрагменте. Однако, образование *N*-оксида или деметилирование в пиперазинильном заместителе по положению 7 практически снимает антимикробную активность этих двух метаболитов.

Левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается после приема перорально. Максимальная концентрация в плазме крови после приема препарата внутрь достигается, в зависимости от дозы, через 1-2 часа. Абсолютная биодоступность левофлоксацина после приема внутрь в дозах 500 или 750 мг составляет 85- 95% [24-26], 99% [18], а по данным некоторых авторов достигает 100% [27]. Таким образом, концентрационные показатели препарата при введении перорально и внутривенно сопоставимы.

Фармакокинетика левофлоксацина носит линейный характер как при однократном, так и при повторных введениях [4, 10, 11, 24-28].

Устойчивая концентрация препарата в крови после приема внутрь достигается через 48 часов после суточной дозы 500 или 750 мг, при условии введения левофлоксацина один раз в сутки. Максимальная и конечная концентрации левофлоксацина в плазме крови после однократного или повторных введений внутрь один раз в сутки составляли при дозе 500 мг 5,7 и 0,5 мкг/мл и при дозе 750 мг — 8,6 и 1,1 мкг/мл соответственно [18].

Значимых изменений всасывания и, соответственно клинической эффективности, не отмечается при приеме левофлоксацина одновременно с пищей. Применение одновременно с пищей несколько удлиняет время достижения пиковой концентрации левофлоксацина и может снижать до 14% уровень его максимальной концентрации. Тем не менее, если препарат назначается внутрь в монотерапии его «можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи» (*Инструкция по применению препарата Таваник, информация для специалистов; одобрены Фармакологическим комитетом Минздрава России, 1998 г.*).

Так как фармакокинетический профиль препарата после введения перорально или внутривенно сопоставим по показателям $C_{\text{макс}}$, $C_{\text{мин}}$ и по величине AUC, то эти два пути введения левофлоксацина взаимозаменяемы [8, 18, 24-33].

Сравнение концентраций левофлоксацина в крови после введения перорально или внутривенно представлено в табл. 1 и 2. В табл. 3 сопоставлены фармакокинетические параметры левофлоксацина с офлоксацином, а также с цiproфлоксацином, как одним из стандартов фторхинолонов, так и с наиболее новым препаратом этой группы — моксифлоксацином. После введения левофлоксацина в дозе 750 мг перорально максимальная концентрация и величина площади под фармакокинетической кривой превышают эти показатели по сравнению с дозой 500 мг [8,18,24-33]. Наблюдается также пропорциональное повышение концентрации в плазме при повышении доз от 250 до 1000 мг

(см. табл. 2). Для фармакодинамики фторхинолонов уровень максимальных концентраций очень важен для проявления активности препарата в инфицированном организме. Высокие значения максимальной концентрации левофлоксацина при дозе 750 мг обеспечивают наиболее быстрый бактерицидный эффект и в наибольшей степени предотвращают возникновение резистентных мутантов.

Отмечены высокие концентрации левофлоксацина при повторном введении внутривенно больным с бактериальными инфекциями. Изучали концентрацию у 272 больных с инфекциями дыхательных путей и кожи, в том числе у 8 больных с недостаточностью функции почек. Препарат применяли однократно в сутки каждые 24 часа, при почечной недостаточности каждые 48 часов; суточные дозы 500 или 250 мг. Максимальная концентрация в плазме крови при дозе 500 мг составляла в среднем $8,7 \pm 4,0$ мкг/мл; величина площади под фармакокинетической кривой — $72,5 \pm 51,2$ мкг×ч/мл [18].

Левофлоксацин, также как и другие фторхинолоны, благодаря большому объему распределения хорошо проникает в органы, ткани, внутриклеточно и в биологические жидкости, обеспечивая высокий уровень препарата, значительно превышающий значения МПК для чувствительных к препарату видов бактерий. Тканевые и внутриклеточные концентрации, как правило, сопоставимы или превышают сывороточные. В обзорной работе J.A.Paladino подчеркивается

Таблица 1

Концентрация (мкг/мл) левофлоксацина в плазме крови после однократного введения перорально в дозах 500 мг и 750 мг [18]

Доза, мг	Введение перорально $C_{\max}$; $C_{\min}$	Введение внутривенно $C_{\max}$
500 мг	5,7; 0,5	6,2 (через 60 мин)
750 мг	8,6; 1,1	7,99 (через 90 мин)

Таблица 2

Фармакокинетические параметры левофлоксацина после введения перорально или внутривенно, однократно в сутки или повторно (по данным [8, 18, 24–33] в модификации)

Частота введения	Доза, мг, путь введения	$C_{\max}$, мкг/мл	$t_{\max}$, мин	Vd л/кг	$T_{1/2}$, ч	AUC ₀₋₂₄ , мг×л/ч
Один раз в сутки, однократно	250, р/о	$2,8 \pm 0,4$	$48 \pm 2,3$ 78 ± 30	1,3	$7,3 \pm 0,9$	$27,2 \pm 3,9$
	500, р/о	$5,1 \pm 0,8$			$6,3 \pm 0,6$	$47,9 \pm 6,8$
	500, р/о	$6,2 \pm 1,3$			$6,9 \pm 0,8$	$45 \pm 4,4$
	500, р/о	5,2			6,5	47,7
	500, р/о	5,2			7,4	61,1
	750, р/о	$7,1 \pm 1,4$			$7,7 \pm 1,3$	$82,2 \pm 14,3$
	1000, р/о	$8,9 \pm 1,9$				$111 \pm 20,3$
	500, в/в	8,3		1,2	6,6	55,3
Один раз в сутки, повторно (два и более дней)	500, в/в	$7,1 \pm 1,4$	66 84	1,37 1,29 1,22	$6,4 \pm 0,7$	$48,3 \pm 5,4$
	500, р/о	5,7			6,8	47,5
	750, р/о	8,6			8,8	91
	500, в/в	6,4			6,8	64,6
	750, в/в	7,92				

Примечание: р/о — перорально, в/в — внутривенно.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры (диапазон) левофлоксацина в сравнении с другими фторхинолонами (по данным обзоров [9, 12], в модификации, анализ более 50 публикаций)

Препарат, Дозы, мг	Биодоступность, %	$C_{\max}$, мкг/мл	AUC ₀₋₂₄ , мг×л/ч	$T_{1/2}$, ч	Выведение с мочой неизмененного препарата, %	Коррекция доз ¹⁾
Лево-флоксацин: от 500 до 750	85-99-100	5,0-8,6	44-82	6-8	75-90	+
Офлоксацин: от 200 до 500	85-95	2,2-5,3	14,6-55,3	3-8	70-90	+
Ципро-флоксацин: от 500 до 750	70-85	1,2-2,9	10-35	3,5-7	27-60	±
Мокси-флоксацин: 200 - 400	86	1,7	15,4-33,8	12	9,2-19	-

Примечание: ¹⁾ Коррекция доз при недостаточности функции почек.

повышение проникновения фторхинолонов в органы и ткани в инфицированном организме [8].

При дозе 750 мг в тканях кожи через 3-4 часа после введения пиковые концентрации левофлоксацина находились на уровне 11-12 мг/г, превышая концентрацию в крови в два раза. В жидкости воспалительного пузыря при дозе 500 мг концентрация препарата достигала 4,33 мг/кг, что соответствовало уровню сывороточных концентраций при указанной дозе [18]. Степень проникновения левофлоксацина в различные органы и ткани представлена в табл. 4 и 5. Отмечается высокая степень проникновения препарата в ткань легкого, бронхоальвеолярную жидкость, в мокроту, в ткань простаты, в кожные структуры, в воспалительный экссудат, даже при низких дозах (100 мг р/о) [27, 29, 34-41].

Интересные данные получены Н. von Baum [42]. Изучено проникновение левофлоксацина в кожные структуры и кость после внутривенного введения 500 мг препарата однократно с целью профилактики развития инфекции у 21 больного при операциях по поводу декубитальной язвы стопы или операции на кости. Проанализирована концентрация в 83 биосубстратах. Средняя концентрация левофлоксацина в сыворотке крови через 1,5 часа после введения составляла $8,7 \pm 2,38$ мкг/мл. Соответственно концентрация препарата в ткани раны находилась на уровне

$17,3 \pm 6,5$ мкг/г, в коже — $19,9 \pm 9,9$ мкг/г, в грануляционной ткани — $13,9 \pm 2,59$ мкг/г и в жировой ткани — $3,8 \pm 1,7$ мкг/г. В корковом слое кости препарат определялся в концентрации $2,9 \pm 1,0$ мкг/г [42].

Изучали концентрацию левофлоксацина в различных структурах кости и в ткани синовиальной оболочки сустава у больных, оперированных по поводу тотальной замены тазобедренного сустава. Концентрацию препарата в различных тканях определяли спустя 1,2 ч после введения левофлоксацина внутривенно в дозе 500 мг. Средние концентрации составляли: в плазме — $7,5 \pm 1,3$ мг/л, в губчатом слое кости — $7,4 \pm 2,2$ мг/кг, в корковом слое — $3,9 \pm 1,2$ мг/кг и в синовиальной ткани — $8,9 \pm 2,1$ мг/кг. Таким образом, концентрации в губчатом слое и в синовиальной оболочке соответствовали или превышали концентрации в плазме (индекс ткань/плазма — $1,0 \pm 0,4$ и $1,2 \pm 0,4$ соответственно) и значительно превышали пограничные концентрации чувствительности ($\text{breakpoint} \leq 2$ мг/л) в отношении возможных возбудителей гнойной инфекции [43].

При изучении концентрации левофлоксацина в желчи после введения внутрь двух доз препарата (500 мг с интервалом 24 часа) показано, что левофлоксацин обеспечивал концентрации в желчи на уровне или превышавшем концентрацию в сыворотке (табл. 6) [42].

Таблица 4

Проникновение левофлоксацина в органы, ткани, внутриклеточно, в жидкости организма в сравнении с другими фторхинолонами; показатель проникновения: индекс биосубстрат/кровь (по данным обзора [9], в модификации, данные 15 публикаций)

Препарат	АМФ	Слизистая бронхов	БАЖ	Кожа	Ткань простаты	Воспалительный экссудат	Желчь
Левифлоксацин	18,5	1,55	2,0	1,44	1,28	0,96	1,28
Ципрофлоксацин	10,5	1,7	1,9	1,9	1,86	1,17	5,08
Спарфлоксацин	65,5	3,3	63	1,2	1,4	1,17	9,6
Моксифлоксацин	24,5	2,07	6,95	1,0	нет данных	0,84	12,27

Примечание: АМФ — альвеолярные макрофаги; БАЖ — бронхоальвеолярная жидкость.

Таблица 5

Концентрации (средние) левофлоксацина после введения перорально в тканях и биологических жидкостях (по данным [27, 29, 34-39], в модификации)

Биосубстрат	Доза, мг	Время забора пробы, ч	C _{сыв.} , мг/л	C _{ткань} , мг/л, мкг/г	Индекс: C _{ткань} /C _{сыв.}
Ткань легкого	500	2-3	4,1	7,7	1,9
Мокрота	200	4	2,7	4,4	1,6
Жидкость БАЛ	200	1-3	2,5	0,2	0,1
Ткань простаты	100	1-6	0,9	1,1	1,2
Кожа	200	0,8-4	1,7	1,8	1,1
Воспалительный экссудат	500×24 две дозы	0,5-24	5,0	4,7	0,9

Примечание: БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж.

Левифлоксацин применяли в дозе 500 мг один раз в сутки внутривенно (не более 5 суток) затем перорально по схеме ступенчатой терапии (не более 5 суток) у 30 больных с различными формами гнойной инфекции кожи и мягких тканей, включая гнойные раны с повреждением и без повреждения костей, раны при «диабетической стопе», хронические гнойные процессы мягких тканей. Концентрации левифлоксацина в крови больных с раневой инфекцией составляли: 1) после внутривенного введения: 4,5-8,9 мг/л — через 15 мин, 1,9-3 мг/л — через 8 часов и 0,54-2,7 мг/л — через 24 часа; 2) после введения перорально 2,2-6,9 мг/л — через 30 мин, 1,8-7,5 мг/л — через 2 часа, 0,85-2,7 мг/л — через 8 часов и 0-0,34 мг/л — через 24 часа. Указанные концентрации, как правило, превышали величины МПК₅₀ для основных возбудителей раневой инфекции, выделенных от больных с инфекциями кожи и мягких тканей в этом стационаре. Превышение величин МПК₉₀ не достигалось для штаммов *P.aeruginosa*, *P.mirabilis* и некоторых представителей Enterobacteriaceae [44].

Очень высокие концентрации левифлоксацина достигались у больных с тяжелой формой пневмонии (24 пациента в отделении интенсивной терапии с искусственной вентиляцией легких). Левифлоксацин вводили внутривенно в дозе 500 мг один или два раза в сутки. После применения 500 мг один раз в сутки средние пиковые концентрации в крови составляли 12,6 (12,0-14,1) в бронхоальвеолярной жидкости — 11,9 (8,7-13,7) мг/л. После введения 500 мг два

Таблица 6

Концентрация (мкг/мл) левифлоксацина в желчи после введения препарата внутрь в суточной дозе 500 мг два раза с интервалом 24 часа (по данным [42])

Параметры	Результаты исследования					
Время забора проб, ч	0	3	5	24	27	29
Концентрация в сыворотке	0	5,34	5,07	4,23	6,04	5,51
Концентрация в желчи	C _{желчь} /C _{сыв.} : 0 10,03 7,18 4,09 8,82 6,56 средн.: 1,38					

Таблица 7

Чувствительность аэробных бактерий к левифлоксацину (ЛЕФЛ)

Группы аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий, включая внутриклеточные патогены	ЛЕФЛ, мг/л МПК ₉₀ , диапазон (МПК, — диапазон)	ЛЕФЛ — эффективность в клинике
Высокочувствительные: <i>Citrobacter diversus</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>E.aerogenes</i> , <i>E.agglomeratus</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>H.influenzae</i> , <i>H.parainfluenzae</i> , <i>H.parahemolyticus</i> , <i>Neisseria</i> spp., <i>N.gonorrhoeae</i> , <i>N.meningitidis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>S.typhi</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Vibrio</i> spp., <i>V.cholerae</i> , <i>Yersinia</i> spp., <i>Y.pestis</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Serratia</i> spp., <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> <i>Campylobacter</i> spp., Ряд штаммов <i>Escherichia coli</i> и <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	0,03-0,5 (< 0,008-8,0)	В моно- терапии
Чувствительные: <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterbacter cloacae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Brucella</i> spp., <i>Francisella tularensis</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , некоторые штаммы <i>Mycobacterium tuberculosis</i> и быстрорастущие штаммы нетуберкулезных микобактерий, <i>Streptococcus</i> spp., <i>S.pneumoniae</i> (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам), <i>Staphylococcus</i> spp., MSSA, <i>S.epidermidis</i> MSSE, некоторые штаммы <i>Staphylococcus</i> MRSA, <i>Chlamydia</i> spp., <i>C.trachomatis</i> , <i>M.pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	0,25 — 1,0 (16,0) (0,03-64,0)	В моно- терапии
Умеренно чувствительные: <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Providentia</i> spp., <i>Staphylococcus sapro-phyticus</i> , <i>S.epidermidis</i> MRSE, некоторые штаммы <i>Staphylococcus</i> MRSA, <i>Mycobacterium avium</i> , <i>M.chelonae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , некоторые штаммы <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	0,5-16,0 (0,5- ≥ 64,0)	В моно- или комбинированной терапии
Как правило устойчивые: <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA, <i>S. oxacillin-resistant</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>E.faecalis</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>P.aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> .	2,0-8,0-≥ 16,0 (0,06-≥ 64,0)	В комбинированной терапии

Примечание: в пределах каждой группы могут выделяться как высокочувствительные, так и высокостойчивые штаммы.

раза в сутки эти показатели возрастали до 19,7 (19,0-22,0) и 17,7(16,2-23,5) мг/л соответственно. Авторы отмечают очень высокие показатели индексов $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ (>10) и $\text{AUC}/\text{МПК}$ (>125) в сыворотке и в бронхоальвеолярной жидкости, определяющие эффективность препарата в отношении возможных возбудителей инфекций дыхательных путей с $\text{МПК} \leq 1\text{мг/л}$ и $>1\text{мг/л}$ [45].

В опытах на кроликах на модели эмпиемы плевры (инфекция вызвана *E.coli*) показано хорошее проникновение левофлоксацина в плевральную жидкость. В параллельном опыте по степени проникновения отмечено преимущество моксифлоксацина при применении в равных дозах (25 мг/кг внутривенно) [46].

Показано хорошее проникновение левофлоксацина в инфицированные ткани диабетической язвы стопы. Препарат применяли 10 больным перорально в суточной дозе 500 мг в один прием в течение $10 \pm 3,8$ дней. После окончания курса лечения концентрация левофлоксацина в некротических тканях раны колебалась от 2,33 до 23,23 мг/кг. МПК бактерий (17 штаммов), выделенных из ран, составляли $\leq 2\text{мг/л}$. Концентрации левофлоксацина в сыворотке крови колебались от 0,12 до 6,41 мг/л. Для каждого больного индекс концентраций ткань/сыворотка был >1 . Авторы указывают, что в сочетании с необходимой хирургической обработкой раны левофлоксацин является эффективным препаратом при лечении инфицированных ран диабетической стопы, обеспечивая при пероральном применении терапевтический уровень в очаге инфекции [47].

Оценить значение концентраций левофлоксацина в организме для химиотерапевтического эффекта при инфекционном процессе можно только при сопоставлении концентраций с антибактериальной активностью левофлоксацина *in vitro* (величины МПК) в отношении чувствительных к нему бактерий. В серии публикаций представлены и проанализированы данные по чувствительности к левофлоксацину аэробных условно-патогенных бактерий и облигатных патогенов [3-5, 9-13, 18, 44, 48-53]. В табл. 7 на основании этих данных выделены группы бактерий по степени чувствительности к левофлоксацину, исходя из диапазона величин МПК_{90} и диапазона возможных МПК. При сопоставлении концентраций препарата в крови, органах и тканях с его активностью *in vitro* видно, что концентрации левофлоксацина при терапевтических дозах, в том числе и при применении один раз в сутки, превышают значения МПК (МПК_{90}) в отношении большинства аэробных бактерий, возбудителей гнойной инфекции и облигатных патогенов, возбудителей моноинфекций. Наиболее высокой чувствительностью к препарату характеризуются микроорганизмы, перечисленные в I и II группах (см. табл. 7); соответственно и прогноз эффективности препарата в зависимости от чувствительности возбудителя. Одновременно возможно выделение штаммов с высокой устойчивостью (МПК до 64-128 мг/л) в группах, чувствительных

к препарату микроорганизмов, что следует иметь в виду при неэффективности эмпирической терапии.

Анализ фармакокинетических свойств и фармакодинамики фторхинолонов показывает, что для проявления химиотерапевтического эффекта основное значение имеют два показателя: уровень максимальной концентрации и величина площади под фармакокинетической кривой (AUC — area under curve), которые должны существенно превышать значения МПК для возбудителя инфекции. Конечно, наиболее оптимально превышение минимальных бактерицидных концентраций (МБК), определение которых для клинических штаммов в условиях стационара далеко не всегда возможно. Оценка величин индексов $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ и $\text{AUC}/\text{МПК}$ позволяет прогнозировать эффективность химиотерапевтического действия фторхинолонов. При этом, как показывают последние исследования, оба индекса в равной степени необходимы для прогнозирования и оценки фармакодинамического эффекта. Индекс $\text{AUC}/\text{МПК}$ определяет в целом химиотерапевтический эффект при данном возбудителе, значение индекса $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ связывают в первую очередь со способностью препарата предотвращать возникновение резистентных штаммов. Высокие максимальные концентрации и соответственно высокие значения индекса $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ (не ниже 10) обеспечивают высокий бактерицидный эффект. Концентрации в крови и органах и величина AUC достаточно постоянные показатели для каждого препарата при определенной терапевтической дозе. Вместе с тем, величины указанных выше индексов будут варьировать в зависимости от чувствительности штамма-возбудителя инфекции. Эти закономерности полностью относятся к фармакокинетике и фармакодинамике левофлоксацина и детально изучались в серии работ [16, 27, 54-61].

Исследовали эффективность и факторы, влияющие на клинический эффект и элиминацию возбудителя, у больных с тяжелой формой пневмонии при применении левофлоксацина в суточной дозе 750 мг в одно введение по схеме ступенчатой терапии внутривенно/перорально (220 больных). Эффективность левофлоксацина в контрольной группе (218 больных) сравнивали с эффективностью стандартной схемы — имипенем/циластатин по 500-1000 мг внутривенно каждые 6-8 часов, затем перорально ципрофлоксацин по 750 мг каждые 12 часов. Курс лечения 7-15 дней, при этом минимальный курс левофлоксацина внутривенно 1 сутки, имипенем/циластатина — 3 суток. Клинический и микробиологический эффекты при терапии левофлоксацином были сопоставимы с результатами в контрольной группе. Обосновывается, исходя из величины $C_{\text{макс}}$ и концентрационно-зависимого бактерицидного эффекта, целесообразность применения суточной дозы левофлоксацина 750 мг в случаях тяжелой формы пневмонии [54, 56]. Фармакодинамический и демографический анализ эффективности проведен у 47 больных. Высокочувствительными к препа-

пату были *Enterobacter* spp., *H.influenzae*, *Klebsiella* spp., *S.marcescens*, *Acinetobacter* spp., *S.maltophilia* (диапазон МПК <0,015–0,5 мг/л), чувствительными — *S.pneumoniae* (МПК 1,0 мг/л); штаммы *P.aeruginosa* и *S.aureus* были менее чувствительны (МПК 0,125 ≥ 16,0 мг/л). Показана зависимость эрадикации возбудителя от величины АУС/МПК и от возраста больных. Наиболее оптимальные результаты отмечены у пациентов моложе 67 лет при условии величины индекса от 87 и выше (87–109,8) [54]. При инфекции, вызванной синегнойной палочкой, эффективность монотерапии левофлоксацином в суточной дозе 750 мг может быть недостаточно эффективна, и авторы применяли у этой группы больных комбинированную терапию левофлоксацином в сочетании с цефтазидимом или пиперациллином/тазобактамом. Это положение авторы обосновывают также данными популяционного фармакодинамического анализа и расчета вероятности эффекта (в %) по критерию «10000-subject Monte Carlo simulation» [54, 62, 63]. Как видно из табл. 8, вероятность клинического эффекта в случае инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* при АУС/МПК в интервале 87–110 находится только на уровне 70%, в то время как при инфекции *Enterobacter cloacae* составляет более 90% [54].

Применение высоких суточных доз левофлоксацина (750 мг) короткими курсами при лечении пневмонии рассматривают как новый подход к схемам лечения левофлоксацином («новая парадигма терапии»). На основании клинических данных, фармакодинамического анализа (АУС/МПК и $C_{\text{макс}}$ /МПК) и данных по элиминации возбудителя показана равная эффективность левофлоксацина в суточной дозе 750 мг (внутривенно или перорально) при применении в

течение 5 суток (256 больных) и левофлоксацина в суточной дозе 500 мг (внутривенно или перорально) при применении в течение 10 суток (272 пациента) [55]. Положительные результаты по данным микробиологических исследований после окончания курса лечения сопоставимы для той и другой групп больных (табл. 9). Клиническая эффективность лечения и переносимость препарата также были сопоставимы при изученных дозах и курсах лечения.

В сравнительном клиническом исследовании у двух возрастных групп (моложе и старше 65 лет) изучали фармакокинетику и фармакодинамику левофлоксацина при применении препарата в дозах 500, 750 и 1000 мг один раз в сутки у госпитализированных больных с внебольничной пневмонией. Оценивали концентрацию свободного (несвязанного с белками

Таблица 8

Вероятность клинического эффекта (в %) при применении левофлоксацина внутривенно в дозе 750 мг в зависимости от возбудителя и уровня АУС/МПК ([54] в модификации)

АУС/МПК, мг·л/ч ^х	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
87,0	72,4 %	91,7 %
98,5	70,5 %	89,4 %
108,8	68,7 %	89,1 %

Примечание. ^х Данные [54] при изучении фармакокинетики левофлоксацина у 58 пациентов с пневмонией, препарат вводили внутривенно в однократной суточной дозе 750 мг; анализ результатов при изучении концентрации препарата в 327 образцах плазмы больных. Расчет вероятности эффекта проводили с использованием критерия “10000-subject Monte Carlo simulation” [62, 63] по отношению к штаммам *Pseudomonas aeruginosa* (404) и *Enterobacter cloacae* (257).

Таблица 9

Сравнительная эффективность левофлоксацина (ЛЕФЛ) у больных пневмонией при применении препарата по двум схемам. Результаты микробиологических исследований на 7–14 дни после окончания лечения — частота эрадикации возбудителя к числу выделенных патогенов (%) ([55], в модификации)

Возбудители инфекции	ЛЕФЛ, 750 мг×5 дней, (103 больных в группе)	ЛЕФЛ, 500 мг×10 дней (92 больных в группе)
Аэробные бактерии		
грамположительные	24/29 (82,8 %)	29/34 (85,3 %)
грамотрицательные	51/53 (96,2 %)	39/43 (90,7 %)
Типичные бактерии:		
<i>Haemophilus influenzae</i>	12/13 (92,3 %)	12/14 (86,7 %)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	12/12 (100,0 %)	9/10 (90,0 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/22 (86,4 %)	17/20 (85,0 %)
Атипичные бактерии		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	20/22 (90,9 %)	16/16 (100,0 %)
<i>Legionella pneumophila</i>	11/11 (100,0 %)	3/3 (100,0 %)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	41/43 (95,3 %)	34/36 (94,4 %)
Эрадикация по отношению к общему числу выделенных штаммов	136/147 (92,5 %)	118/129 (91,5 %)
Эрадикация по отношению к числу больных, у которых были выделены патогены	96/103 (93,2 %)	85/92 (92,4 %)

Примечание: более 99% выделенных патогенов были высоко чувствительны к левофлоксацину; идентификация типичных патогенов проводилась с использованием культурального метода, атипичных — с использованием серологических тестов.

плазмы) левофлоксацина в плазме крови и в бронхоальвеолярной жидкости; расчет индексов AUC/МПК и $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ проводили в отношении *Streptococcus pneumoniae*. Показаны особенности фармакокинетики препарата в зависимости от возраста и величины лечебной дозы. Объем распределения левофлоксацина был одинаков у той и другой групп больных; клиренс — ниже у пожилых пациентов; $T_{1/2}$ — длиннее у пожилых ($9,8 \pm 2,5$ ч), чем у более молодых ($7,4 \pm 2,5$ ч); значения AUC и $AUC_{0-24}/\text{МПК}$ для стрептококка были выше у пациентов старше 65 лет. Левофлоксацин в суточной дозе 750 мг в один прием по всем рассчитанным фармакокинетическим показателям (включая и прогнозирование с использованием критерия по методу «Monte Carlo simulation») обеспечивает необходимый терапевтический уровень препарата в крови и в бронхоальвеолярном секрете. Авторы полагают, что при лечении пневмонии доза 750 мг у пожилых пациентов также более предпочтительна, чем суточная доза 500 мг [16]. Расширение применения суточной дозы 750 мг позволит сократить длительность терапии и снизить риск и частоту возникновения резистентных штаммов [17].

В связи с изучением фармакокинетики левофлоксацина значительный интерес представляет оценка бактерицидных свойств сыворотки при применении различных суточных доз препарата. В наблюдениях на волонтерах (12 человек) после применения левофлоксацина 500 мг перорально однократно изучали бактерицидные свойства сыворотки крови в отношении 10 клинических штаммов у пяти различных представителей Enterobacteriaceae. Определяли минимальные бактерицидные концентрации левофлоксацина и бактерицидную активность сыворотки (титр) в отношении штаммов *Escherichia coli* и *Citrobacter freundii* через 1, 12 и 24 часа после приема препарата; в отношении штаммов *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* через 1 и 12 часов. Оценивали параметры $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ и AUC/МПК и их соотношение с данными по бактерицидной активности сыворотки. Величины титров представлены в табл. 10. Установлены высокие бактерицидные титры сыворотки и корреляция между бактерицидной активностью сыворотки и величинами параметров фармакодинамики при дозе 500 мг [58]. В наблюдениях на добровольцах левофлоксацин в суточной дозе 750 мг в течение двух дней обеспечи-

Таблица 10

Бактерицидная активность сыворотки крови волонтеров после приема левофлоксацина перорально в дозе 500 мг [58]

Микроорганизм, (число штаммов)	МБК, мг/л	Бактерицидный титр сыворотки через: 1 час 12 часов 24 часа
<i>Escherichia coli</i> (10)	0,008 (10 штаммов)	1:108 1:29 1:7
<i>Citrobacter freundii</i> (10)	0,008 (8 штаммов) 0,016 (1 штамм) 0,063 (1 штамм)	1:74 1:25 1:7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (10)	0,016 (5 штаммов) 0,25 (4 штамма) 1,0 (1 штамм)	1:25 1:7
<i>Serratia marcescens</i> (10)	0,063 (10 штаммов)	1:28 1:9
<i>Enterobacter cloacae</i> (10)	0,008 (5 штаммов) 0,5 (3 штамма) 1,0 (4 штамма) 4,0 (1 штамм)	1:24 1:10

Примечание. Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) для референс штаммов: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 - 2,0 мг/л, *Escherichia coli* ATCC 25922 - 0,01 мг/л. Фармакокинетические параметры (средние для 12 волонтеров): $C_{\text{макс}}$ - $6,36 \pm 0,57$ мг/л; AUC/МПК - $43,6 \pm 6,23$ мг·ч/л.; $T_{1/2}$ - $4,23 \pm 0,86$ ч.

Таблица 11

Результаты изучения степени проникновения левофлоксацина через гематоэнцефалический барьер

Дизайн исследования [источник]	Доза, в/в	$C_{\text{макс}}$, мг/л (кровь)	$C_{\text{макс}}$, мг/л (ликвор)	AUC, мг·л/ч (кровь)	AUC, мг·л/ч (ликвор)	$T_{1/2}$, ч (ликвор)
Модель пневмококкового менингита кроликов [69]	мг/кг					
	7	3,9	3,8	AUC ₀₋₈ 29,7±6,3	AUC ₀₋₈ 15,8±6,6	3,1±0,7
	10,5	6,4	5,7	49,1±19,1	37,8±7,8	5,6±0,6
	14,0	10,3	8,6	67,6±8,9	46,4±20,9	6,0±3,4
Изучение концентрации у пациентов с наружной вентрикулостомой, интактные оболочки 10 больных [72]	500 мг × 12 ч (в связи с экстра- церебральной инфекцией)	10,45	4,06	AUC ₀₋₁₂ 47,69	AUC ₀₋₁₂ 33,42	7,02±1,57

вал высокую бактерицидную активность крови в отношении клинического лекарственно-чувствительного штамма *M. tuberculosis*, уступая по степени бактерицидной активности рифампицину (600 мг/сутки), при равной активности с изониазидом (300 мг/сутки) и превышая по активности моксифлоксацин (400 мг/сутки). В параллельных наблюдениях пиразинамид и этамбутол оказывали только бактериостатическое действие, а после приема амоксициллина/клавуланата кровь не проявляла противотуберкулезной активности. Все препараты применяли в дозах, рекомендованных для комбинированной терапии туберкулеза. В случае комбинированного действия сочетание левофлоксацина с пиразинамидом обеспечивало наиболее высокую бактерицидную активность сыворотки крови в отношении 12 лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза, превышая активность сочетания рифампицин+изониазид+пиразинамид [64].

Проникновение левофлоксацина через гематоэнцефалический барьер. Для оценки высокоактивного антибактериального препарата с широким спектром действия значительный интерес представляет его способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Для фторхинолонов этот вопрос заслуживает обсуждения в специальной публикации, так как к настоящему времени получены убедительные данные по клинической эффективности пefлоксацина, цiproфлоксацина и trovафлоксацина при гнойных бактериальных менингитах (в моно- или комбинированной терапии), в том числе у детей [6, 7, 10]. Особый интерес представляют данные по проникновению в ликвор офлоксацина, в том числе при отсутствии воспаления в оболочках мозга [10, 65–68]. Количество исследований по изучению проникновения левофлоксацина через ГЭБ невелико. Вместе с тем, уже получены данные, которые обосновывают дальнейшее подробное изучение этого вопроса [34, 69–72]. В опытах на кроликах на модели менингита, вызванного *Streptococcus pneumoniae*, показано хорошее проникновение левофлоксацина в ликвор. Кроликам вводили внутривенно левофлоксацин в дозах 7, 10 и 14 мг/кг, адекватных терапевтическим дозам для человека. Концентрацию в крови и в эти же сроки в ликворе изучали в течение первого часа после введения через каждые 15 минут, а затем до восьми часов через каждые 2 часа. Показано повышение $C_{\text{макс}}$ и увеличение площади под фармакокинетической кривой для крови и ликвора при повышении дозы от 7 до 14 мг/кг (табл. 11). Степень проникновения препарата в ликвор составила 53% при дозе 7 мг/кг, 76% — при дозе 10,5 мг/кг и 68% — при дозе 14 мг/кг. Авторы отмечают, что полученные результаты согласуются с данными по проникновению других фторхинолонов через ГЭБ [69]. Первые наблюдения по оценке проникновения левофлоксацина в ликвор у человека касались определения концентрации после приема препарата в дозе 200 мг перорально, в ликворе определялось до 20% от концентрации в крови [34]. Значительный

интерес представляют наблюдения, в которых проникновение препарата через ГЭБ изучали у 10 пациентов с наружной ветрикулостомой (по поводу гидроцефалии и субарахноидальной окклюзии). Больные получали левофлоксацин по 500 мг внутривенно два раза в сутки в связи с экстрацеребральной инфекцией. Воспалительный процесс в оболочках мозга отсутствовал. Концентрацию в крови и в ликворе изучали в динамике на протяжении 11 часов после внутривенного введения препарата утром. Показатель АУС для крови и ликвора определяли в интервале 12 часов. Полученные результаты представлены в табл. 11. Показано, что $T_{1/2}$ левофлоксацина из ликвора был несколько длиннее, чем в крови, показатель проникновения левофлоксацина через ГЭБ нарастал от момента введения до окончания интервала между дозами (от 0,33 до 0,99). Оценивают хорошее проникновение левофлоксацина через ГЭБ при интактных мозговых оболочках, подчеркивают, что в соответствии с физико-химическими свойствами (малая величина молекулы, умеренная липофильность, низкий процент связывания с белками плазмы) препарат проникает в ликвор путем пассивной диффузии. Концентрации в ликворе превышали значения МПК₅₀ и МПК₉₀ для ряда возможных возбудителей бактериальных менингитов. Авторы подчеркивают высокие концентрации ряда фторхинолонов в ликворе при неизмененных мозговых оболочках, считают важным изучение проникновения фторхинолонов через ГЭБ именно при отсутствии воспалительного процесса в оболочках и обсуждают различия в процессе проникновения в ликвор фторхинолонов и беталактамов. Беталактамы являются препаратами выбора при лечении бактериальных менингитов, однако, в процессе лечения по мере выздоровления (в том числе при одновременном применении глюкокортикоидов) и нормализации состояния оболочек мозга проникновение препаратов этой группы через ГЭБ снижается. Достаточно хорошее проникновение левофлоксацина и некоторых других фторхинолонов в ликвор при интактных оболочках показывает, что в клинике в процессе терапии менингитов степень проникновения фторхинолонов в ликвор может практически не изменяться. Отмеченное свойство фторхинолонов может быть важным фактором для применения этих препаратов в комбинированной терапии менингитов при лечении осложненных форм заболевания. Необходимо изучение степени проникновения фторхинолонов и левофлоксацина, в частности, через ГЭБ при совместном применении с глюкокортикоидами [72].

Вопросы дозирования левофлоксацина

В инструкции по применению левофлоксацина (Таваник®) в соответствии с показаниями к применению, препарат рекомендуется взрослым больным в суточных дозах: при синусите — 500 мг 1 раз в сутки; при тяжелом обострении хронического бронхита — 500 мг 1 раз в сутки, при внебольничной

пневмонии — 500 мг 1 или 2 раза в день; при инфекции мочевыводящих путей (без учета тяжести процесса) — 250 мг 1 раз в день; при инфекциях кожи и мягких тканей — 500 мг 1 или 2 раза в день. Длительность курса лечения 7 — 10 — 14 дней.

На основании изучения фармакокинетики левофлоксацина при нормальной функции почек, с учетом хорошей переносимости препарата, разработана схема дозирования левофлоксацина при неосложненных и осложненных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи, мягких тканей, и мочевыводящих путей, в том числе и с применением суточной дозы 750 мг внутривенно или перорально (табл. 12). Следует обратить внимание на то, что при этой схеме исключается применение препарата два раза в сутки, даже при низкой суточной дозе. Курс лечения от 3-х до 14 дней в зависимости от тяжести инфекции, длительный курс (28 дней) предусмотрен только для лечения хронического бактериального простатита [18].

Левофлоксацин выводится главным образом почками, в основном клубочковой фильтрацией и частич-

но путем канальцевой секреции. За 48 часов после принятой дозы с мочой выводится до 87% неизмененного левофлоксацина. Около 4% выводится за 72 часа с фекалиями. В пределах 5% от принятой дозы в моче обнаруживаются метаболиты левофлоксацина — деметилированный левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина. В связи с почечной экскрецией фармакокинетика левофлоксацина существенно изменяется при нарушении выделительной функции почек. Динамика изменений фармакокинетических параметров в зависимости от степени нарушения функции почек наиболее показательна при оценке по величине $T_{1/2}$ [18]. При клиренсе креатинина в диапазоне 50 - < 80 мл/мин $C_{\text{макс}}$ — 7,5±1,8 мг/л, $T_{1/2}$ — 9,1±0,9 ч; в диапазоне 20-49 мл/мин; $C_{\text{макс}}$ — 7,1±3,1 мг/л, $T_{1/2}$ — 27±10 ч; при клиренсе креатинина < 20 мл/мин $C_{\text{макс}}$ — 8,2±2,6 мг/л, $T_{1/2}$ — до 35 ч. Гемодиализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ не удаляют препарат.

В других наблюдениях при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин $T_{1/2}$ повышался до 76±46 ч,

Таблица 12

Рекомендуемые дозы левофлоксацина для лечения бактериальных инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей и мочевыводящих путей (рекомендации специалистов Канады [18])

Заболевание, инфекции	Разовая доза	Частота введения/приемов	Длительность курса
Острый бронхит и обострение хронического бронхита	500 мг 750 мг	каждые 24 часа	7 дней 5 дней
Внебольничная пневмония	750 мг ^{х)} 500 мг	каждые 24 часа каждые 24 часа	5 дней 7-14 дней (10-14 — тяжелая форма)
Синусит	500 мг	каждые 24 часа	10-14 дней
Госпитальная пневмония	750 мг	каждые 24 часа	7-14 дней
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ)	500 мг	каждые 24 часа	7-10 дней
Осложненные ИКМТ	750 мг	каждые 24 часа	7-14 дней
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (ИМП)	250 мг	каждые 24 часа	3 дня
Осложненные ИМП	250 мг	каждые 24 часа	10 дней
Острый пиелонефрит	250 мг	каждые 24 часа	10 дней
Хронический бактериальный простатит	500 мг	каждые 24 часа	28 дней

Примечание: ^{х)} Режим рекомендован при условии, что инфекция вызвана чувствительными к левофлоксацину бактериями

Таблица 13

Концентрация (мкг/мл) левофлоксацина (ЛЕФЛ) в моче при недостаточности функции почек в зависимости от дозы препарата (перорально) и клиренса креатинина [18]

Параметры	ЛЕФЛ 500 мг 250 мг×12 ч	ЛЕФЛ 500 мг 250 мг×24 ч	ЛЕФЛ 500 мг 250 мг×48 ч
Клиренс креатинина, мл/мин	50-< 80	20-49	< 20
Число больных	312	88	66
Время отбора проб мочи после дозы:			
0 - 6 ч			
6 - 12 ч	185±61,7 161	96,1±48,1 103	66,5±27,3 54
12 - 24 ч	91,6±24,4 61	75,2±22,1 76	39,0±23,1 29
24 - 36 ч	156±18,3 40	58,6±31,1 58	29,5±20,7 24
36 - 48 ч	49,7±16,2 - < 25 -	44,1±0,6 - < 25 -	<25 23 <25 16

а у пациентов с анурией, находившихся на гемодиализе, был на уровне 51 ± 21 ч [73, 74]. На основании изучения фармакокинетики левофлоксацина у больных с почечной недостаточностью, находившихся на постоянной венозной гемофильтрации (4 пациента) и вено-венозной гемодиализации (6 больных) установлено, что дозы левофлоксацина 250 мг каждые 24 часа или 500 мг каждые 48 часов достаточны, чтобы поддерживать эффективную терапевтическую концентрацию в плазме [59]. Возможные концентрации левофлоксацина в моче при нарушении функции почек с учетом коррекции доз представлены в табл. 13. Определяемые концентрации значительно превышают и МПК, и бактерицидные концентрации для возможных возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

В табл. 14 приводится рекомендуемая клиницистами Канады схема дозирования препарата при инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей и мочевыводящих путей для больных с недостаточностью функции почек с включением в схему суточной дозы 750 мг. Необходимо отметить, что в инструкции по применению левофлоксацина, утвержденной Фармакологическим Комитетом МЗ РФ, поддерживающие дозы препарата при клиренсе креатинина 20–50 мг/мин снижаются до 125 мг, если начальная доза – 250 мг, и до 250 мг, если начальная доза – 500 мг. При клиренсе креатинина 10–19 мл/мин поддерживающая доза во всех случаях – 125 мг, эта же поддержи-

вающая доза предусмотрена для клиренса креатинина менее 10 мл/мин, для случаев гемодиализа и для длительного амбулаторного перитонеального диализа. При этом, если начальная доза 500 мг назначается два раза в сутки (т.е. каждые 12 часов), то в определенном режиме рекомендуется применение поддерживающих доз 250 или 125 мг также каждые 12 часов.

По-видимому, обосновано продолжение дальнейшего изучения фармакокинетики левофлоксацина у пациентов с недостаточностью функции почек для обоснования наиболее оптимальных дозировок с учетом концентрации препарата в крови на протяжении суток и с оценкой возможного кумулятивного эффекта и нежелательных реакций при повторном введении поддерживающих доз. В этих случаях представляется также крайне важным соотношение доз с характером и тяжестью инфекции, что отражено авторами в табл. 12 и 14. К настоящему времени имеется достаточно оснований для расширения показаний к применению левофлоксацина [12, 13, 49, 75, 76], и при применении препарата при тяжелых генерализованных инфекционных процессах значение таких рекомендаций очевидно.

Учитывая необходимость применения фторхинолонов совместно с метронидазолом в случаях смешанной аэробно-анаэробной инфекции, изучали особенности фармакокинетики левофлоксацина в дозе 750 мг внутривенно в сочетании с различными дозами и режи-

Рекомендуемые дозы левофлоксацина при недостаточности функции почек [18]

Таблица 14

Заболевание, инфекции	Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза, мг	Поддерживающая доза, мг, интервал	
Острые инфекции дыхательных путей, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, хронический бактериальный простатит	50-< 80	Коррекции доз не требуется ^{xx)}		
	20-49	500	250×24 часа	
	10-19	500	250×48 часов	
	гемодиализ ДАПД ^{x)}	500	250×48 часов	
		500	250×48 часов	
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	Коррекции доз не требуется ^{xx)}			
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, острый пиелонефрит	20	Коррекции доз не требуется ^{xx)}		
	10-19	250	250×48 часов	
Госпитальная пневмония, острый и обострение хронического бронхита, осложненные инфекции кожи и мягких тканей	50- < 80	Коррекции доз не требуется		
	20-49	750	750	750×48 часов
	10-19	750		500×48 часов
	гемодиализ ДАПД ^{x)}			500×48 часов
				500×48 часов

Примечание: ^{x)} ДАПД – длительный амбулаторный перитонеальный диализ. ^{xx)} Дозы см. табл. 11.

мами введения внутривенно метронидазола (1500 мг 1 раз в сутки, 500 мг три раза в сутки, 1000 мг 1 раз в сутки). Показана хорошая переносимость изученных сочетаний препаратов, наиболее оптимальные фармакокинетические параметры отмечены при введении один раз в сутки внутривенно левофлоксацина 750 мг и метронидазола 1500 мг. Обосновывается необходимость дальнейшего изучения фармакокинетики комбинированного применения указанных доз [77].

Заключение. Левофлоксацин в сравнении с другими фторхинолонами обеспечивает наиболее высокие показатели $C_{\text{макс}}$ и AUC. Учитывая значение этих характеристик для химиотерапевтического эффекта (включая индексы $C_{\text{макс}}/\text{МПК}$ и AUC/МПК), стабильность молекулы к трансформации в организме, высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, наличие лекарственных форм для перорального и парентерального применения, сопоставимость фармакокинетических характеристик при введении препарата внутрь и внутривенно, левофлоксацин может быть применен при любой локализации инфекционного процесса. Данные по проникновению через ГЭБ говорят о целесообразности оценки эффективности препарата и при гнойных бактериальных менингитах в моно- или комбинированной терапии. Как отмечалось в предыдущей публикации [12] в соответствии со спектром активности и уже имеющимися клиническими данными по переносимости препарата имеются все основания для расширения показаний к его применению. Обобщенные клинические данные, полученные к настоящему времени, показывают, что левофлоксацин был уже успешно применен для лечения бактериемии и сепсиса, остеомиелита, интраабдоминальной инфекции, безусловным показанием является применение при сальмонеллезах и брюшном тифе, при сальмонеллезном бактерионосительстве, рассматривается возможность включения левофлоксацина в комплексную терапию инфекций, связанных с *Helicobacter pylori* [75]. Получены серьезные экспериментальные и клинические данные, обосновывающие целесообразность применения левофлоксацина в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза [76]. Не менее важным является возможность применения препарата для лечения и профилактики особо опасных инфекций — сибирской язвы, чумы, туляремии [49]. В последнем случае для лечения и профилактики сибирской язвы предлагаются длительные (до 60 дней) курсы применения левофлоксацина в суточной дозе 500 мг (в один прием) по схеме ступенчатой терапии. Длительное применение необходимо и при комбинированной терапии туберкулеза. Очевидно, что большой интерес представят данные по фармакокинетике, полученные в конце этих длительных курсов, одновременно при условии оценки и функции почек. В опубликованных обзорных работах по левофлоксацину подчеркивается

хорошая переносимость препарата, что не исключает возможность характерных для фторхинолонов нежелательных реакций. Эти побочные эффекты необходимо обязательно регистрировать, особенно при новых показаниях к применению и новых (оптимизированных или измененных) схемах дозирования.

Данные по фармакокинетике, представленные в настоящей публикации, достаточно убедительно показывают возможность назначения препарата в суточной дозе в один прием, это относится и к дозе 750 мг. При расширении показаний к применению при тяжелых генерализованных процессах предстоит решить вопрос о целесообразности применения дозы 500 мг два раза в сутки и о необходимости/целесообразности повышения суточной дозы более 1000 мг (включая оценку переносимости).

Также как и другие фторхинолоны, левофлоксацин пока ограничен к применению у детей, фармакокинетика препарата у детей и подростков не изучалась. Несмотря на ограничения и противопоказания, к настоящему времени накоплен уже обширный материал по итогам применения фторхинолонов в педиатрии у детей различных возрастных групп и у подростков по жизненным показаниям и при неэффективности стандартных методов антибактериальной терапии [78]. Установлена эффективность ципрофлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина, норфлоксацина и тровафлоксацина у детей при различных формах тяжелых бактериальных инфекций. При этом отмечена эффективность и наиболее хорошая переносимость офлоксацина с точки зрения риска возникновения хинолоновых артропатий (основная причина ограничений к применению). Исходя из данных по офлоксацину, левофлоксацин был применен у 35 детей и подростков в возрасте от 11 до 16 лет с хроническими заболеваниями легких по поводу обострения бронхолегочного процесса при условии чувствительности к левофлоксацину возбудителей инфекции. Суточная доза левофлоксацина составляла 250 или 500 мг в один прием, курс 7-10 дней. Отмечена высокая эффективность препарата и хорошая переносимость; артропатии не наблюдались [79]. Важным этапом изучения возможности применения левофлоксацина в педиатрической практике является оценка фармакокинетических параметров у детей различных возрастных групп. По существу это касается и других фторхинолонов, эффективность которых показана при тяжелых инфекциях у детей.

Одной из непростых задач при дальнейшем изучении клинической ценности фторхинолонов при бактериальных инфекциях является определение выбора препарата для больных с недостаточностью функции почек при той или другой инфекционной патологии. Это касается и определения показаний к назначению левофлоксацина у данной группы больных.

Литература

- Haykava I., Atarachi S., Yokohama S. et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 163-164.
- Uno T., Fujimoto T., Sato K. et al. In vitro activity of DL-3355, an optically active ofloxacin. *Ibid*; 1988; 1336-1340.
- Fu K.P., Lafredo S.C., Foleno B. et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin (l-ofloxacin), an optically active ofloxacin. *Ibid*; 1992; 36: 860-866.
- Tavanic (levofloxacin) iv/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst-Merion-Russel, 1999.
- Mollering B.C. Overview of newer quinolones. Levofloxacin. Symp 19th Intern Congr Chemother, Montreal, 1995; 45-58.
- The Quinolones, 2nd ed., Eds. Andriole V.T., Academic Press, London, New York, 1998; 441.
- Quinolone Antimicrobial Agents. 2nd ed., Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S. Washington, 1993; 549.
- Paladino J.A. Is more than one quinolone needed in clinical practice? *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1085-1095.
- Zhanet G.C., Ennis K., Vercagne L. et al. A critical review of quinolones. Focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2002; 62: 1: 13-59.
- Палейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. «Логата», М.: 1998; 351.
- Яковлев В.П., Литовченко К.В. Левофлоксацин — новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. *Инфекции и антимикробная терапия* 2001; 3: 5: 132-140.
- Палейская Е.Н. Левофлоксацин (Таваник®) — новый препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению. *Качественная клиническая практика* 2002; 2: 80-94.
- Яковлев В.П., Яковлев С.В. Изучение левофлоксацина в России. *Инфекции и антимикробная терапия* 2004; 6: 4: 108-114.
- Hepburn M.J., Dooley D.P., Skidmore P.J. et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 15: 1669-1674.
- File T.M., Milkovich G., Tennenberg A.M. et al. Clinical implications of 750 mg, 5-days levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 9: 1473-1481.
- Norredin A.M., Marras T.K., Sanders K. et al. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg, and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 5: 479-484.
- File T.M. New insights in the treatment by levofloxacin. *Chemotherapy* 2004; 50: Suppl.1: 22-28.
- "Levaquin" levofloxacin. Product Monograph, Janssen-Ortho Inc 2005; 59.
- Палейская 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.
- Petermann W., Barth J. Once-a-Day Ofloxacin in pneumonia. Proc. 17-th Intern Congr Chemother, Berlin, 1991; 310-311.
- Giamarelou H. The use of Ofloxacin in the chronic ambulatory patients: the benefits of once-daily therapy. *Penetration, Intern. Update on Ofloxacin. Annual Issue*, 1995; 5-10.
- Davis B.I. Once-daily Ofloxacin in respiratory tract infections. *Ibid*; 17- 21.
- Lehr K.H., Damm P. Quantification of the enantiomers of ofloxacin in biological fluids by HPLC. *J Chromatogr* 1988; 425: 153.
- Chien S.C., Chow A.T., Natarajan J. et al. Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500 mg dose of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1562-1565.
- Chien S.C., Rogge M.C., Gislou L. et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Ibid*; 2256-2260.
- Chien S.C., Wong F.A., Flower C.L. et al. Double-blind evaluation of safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-mg and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Ibid*, 1998; 42: 885-888.
- Fish D.N., Chow A.W. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 101-119.
- Davis B., Bryson H.M. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs*; 1994; 47: 677-700.
- Aminimanzani A., Berlinger P., Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 3: 169-187.
- Keller I., Lubash A., Rau M. et al. Comparative pharmacokinetic of ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin after a single oral administration in healthy volunteers. 39th InterConf Antimicrob Agents Chemother, San Francisco, 1999; Abstracts: N 30.
- Holland M., Chien S., Corrado M. et al. The pharmacokinetic profile of intravenous levofloxacin following once- or twice-daily administration. 5th Intern Symp New Quinolones, Singapore, 1994; [poster].
- Turinge J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of fluoroquinolones. *Drugs*; 1999; 58: Suppl 20: 29-36.
- Lubash A., Keller I., Borner K. et al. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 10: 2600-2603.
- Ohji Y., Goto T., Kawahara K. et al. Penetration of fluoroquinolones into human spinal fluid. *Chemotherapy* 1992; 40: 469-473.
- Nagai H., Yamasaki T., Masuda M. et al. Penetration of levofloxacin into bronchoalveolar lavage fluid. *Drugs* 1993; 45: Suppl. 3: 259.
- Nakamori Y., Tsudoi E., Narui K. et al. Sputum penetration of levofloxacin and its clinical efficacy in patients with chronic lower respiratory tract infections. *Jap J Antibiot* 1992; 45: 539-547.
- Yamashida M., Sawada K., Chokyu H. et al. Prostatic tissue levels of levofloxacin. *Chemotherapy* 1992; 40: 203-209.
- Takahashi H., Mogi S., Kobayashi M. et al. Assay of skin level and clinical investigation of levofloxacin in the treatment of skin infections. *Ibid*; 286-305.
- Child J., Mortiboy 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.
- Garcia I., Pascual A., Ballesta S. et al. Uptake and intracellular activity of ofloxacin and its isomers levofloxacin and D-ofloxacin in human phagocytic and non-phagocytic cells. 8th Eur Congr Clin Microbiol Infect Dis, Losanne, 1997; Abstracts: N P376.
- Honeybourne D., Andrews J. M., Jevons G. et al. Penetration of levofloxacin (HR355) into lung tissues after a single 500 mg oral dose. *Ibid*; N P377.
- Reports from the 10th European Congress of Clinical Microbiological and Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, 2000: Highlights of Symposia I. Penetration, International Update on Levofloxacin and Ofloxacin, 2001: 48-55.
- Rimmele T., Boselli E., Breilh D. et al. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 3: 533-535.
- Яковлев В.П., Блатун Л.А., Мамуш В.А. и др. Ступенчатое применение левофлоксацина при лечении больных с раневой инфекцией. *Инфекции и антимикробная терапия* 2004; 6: 1: 21-24.
- Boselli E., Breilh D., Rimmele T. et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33: 1: 104-109.
- Liapakis I.E., Kottakis I., Tzatzarakis M.N. et al. Penetration of newer quinolones in the empyema fluid. *Eur Respir J* 2004; 24: 3: 466-470.
- Oberdorfer K., Swoboda S., Hamann S. et al. Tissue and serum levofloxacin concentrations in diabetic foot infection patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 4: 836-839.
- Limaye A.P., Hooper C.J. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clin Inf Dis* 1999; 29: 922-924.
- Cunha B.A. Anthrax, tularemia, plague, ebola or smallpox as agents of bioterrorism: recognition in the emergency room. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 489-503.
- Frean J.A., Arnitzen L., Capper T. et al. In vitro activities of 14 antibiotics against 100 human isolates of *Yersinia pestis* from Southern African plague focus. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2646-2647.
- Ikaheimo I., Syrjala H., Kahukorpi J. et al. In vitro susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 287-290.
- Trojilano-Marin I., Garcia-Sanchez E., Martinez J.M. et al. In vitro activities of six new fluoroquinolones against *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 194-195.
- Memish Z.A., Mah M.W. Less usual indications: Mycobacteria, Brucella, Yersinia, Francisella and other infections. *Fluoroquinolone Antibiotics*, Eds. Ronald A.R., Low D.E., Birkhauser Verlag Switzerland, 2003; 239-249.
- Drusano G.L., Preston S.L., Flower C. et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve. Minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumoniae. *J Infect Dis* 2004; 189: 9: 1590-1597.
- Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-760.
- West M., Boulanger B.R., Forgarty C. et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 2: 485-505.
- Nightingale C.H., Grant E.M., Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46: Suppl.1: 6-14.
- Geerdess-Fenge H.F., Wiedersish A., Wagner S. et al. Levofloxacin pharmacokinetics and serum bactericidal activities against five Enterobacterial species. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 12: 3478-3480.
- Malone R.S., Fish D.N., Abraham E., Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Ibid*, 2001; 45: 10: 2949-2954.
- Fisrov A.A., Zinner S.H., Vostrov S. et al. AUC/MIC relationships to different endpoint of the antimicrobial effect: multiple-dose in vitro simulations with moxifloxacin and levofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 533-539.
- Lubenko I.Y., Vostrov S.N., Portnoy Y.A. et al. Bacterial strain-independent AUC/MIC and strain-specific dose-response relationships reflecting comparative fluoroquinolone antipseudomonal pharmacodynamics in an in vitro dynamic model. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 44-49.

62. *Drusano G.L., Moore K.H., Klim J.P. et al.* Rational dose selection for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor through use of population pharmacokinetic modelig and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 913-916.
63. *Forrest A., Ballow C.H., Nix D.E. et al.* Development of population pharmacokinetic model and optimum sampling strategies for intravenous ciprofloxacin. *Ibid* 1993; 37: 1065-1072.
64. *Wallis R.S., Palaci M., Vinhap S. et al.* A whole blood bactericidal assay for tuberculosis. *J Infect Dis* 2001; 183: 1300-1303.
65. *Drancourt M., Gallais H., Racult D et al.* Ofloxacin penetration into cerebrospinal fluid. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 263-265.
66. *Todd P.A., Faulds D.* Ofloxacin. A reappraisal of its antimicrobial activbity, pharmacology and therapeutis use. *Drugs* 1991; 42: 825-876.
67. *Nau R., Kinzig M., Dreyhaupt T. et al.* Kinetics of ofloxacin and its metabolites in cerebrospinal fluid after a single intravenous infusion of 400 milligrams of ofloxacin. *Antimicrob Agents Chother* 1994; 38: 1849-1853.
68. *Pioget J., Wolff M., Singlas E. et al.* Diffusion of ofloxacin into cerebrospinal fluid of patients with purulent meningitis or ventriculitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1089; 33: 933-936.
69. *Debache C.J., Pakiz C.B., Larsen C. et al.* Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of levofloxacin in experimantal rabbit meningitis model. *J Antiomicrob Chemother* 2001; 47: 611-615.
70. *Scotton P.G., Pea F., Giobbia M. et al.* Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: E109-E111.
71. *Pea F., Scotton P.G., Giobbia M. et al.* Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin duting cotreatment for bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: Suppl. 1.
72. *Pea F., Pavan F., Nascimben E. et al.* Levofloxacin dispositiion in cerebrospinal fluid in patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 10: 3104- 3108
73. *Saito A., Oguichi K., Harada Y.* Pharmacokinetics of levofloxacin in patients with impaired renal function. *Chemotherapy* 1992; 40: Suppl 3: 188-195.
74. *Gisclon L.G., Curtin C.R., Chien S.C. et al.* 36th Intersc Conf Antimicrob Agents Chemother 1996; Abstracts: N A13.
75. *Яковлев В.П., Яковлев С.В.* Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина. Таваник (левофлоксацин). Научное досье. «Авентис Интерконтиненталь», 4-17.
76. *Соколова Г.Б.* Левофлоксацин (Таваник) в комплексной терапии туберкулеза. Информационное письмо для врачей-фтизиатров, Москва, 2004; 1-8.
77. *Sprandel K.A., Schreyer C.A., Pendland S.L. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous levofloxacin at 750 milligrams and verious doses of metronidazole in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 12: 4597-4605.
78. *Падейская Е.Н.* Фторхинолоны в педиатрии. Состояние проблемы к началу XXI века. Антибиотики и химиотерапия, 2004; 49: 7: 34-44.
79. *Волков И.К., Катосова Л.К., Давыдова И.В. и др.* Эффективность левофлоксацина (Таваник) при хронических заболеваниях легких у детей. Там же, 17-21.