

Фармакотерапия

© СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., 2016

УДК 615.332.03: 616.24-002-022

Синопальников А.И.

ЛЕВОФЛОКСАЦИН: РОЛЬ И МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125993 Москва

*После появления первого из «респираторных» фторхинолонов в конце 1990-х годов был отмечен драматический рост применения этого класса антибиотиков. Левофлоксацин, подобно другим фторхинолонам, является высокоактивным антибиотиком в отношении грамотрицательных, грамположительных (включая устойчивые к пенициллину штаммы *Streptococcus pneumoniae*) и «атипичных» возбудителей. Левофлоксацин рекомендован в лечении больных внебольничной пневмонией, нозокомиальной пневмонией и при обострении хронической обструктивной болезни легких. Левофлоксацин характеризуется хорошим профилем безопасности, высокой биодоступностью и тканевым распределением, что обеспечивает достижение высоких концентраций антибиотика в очаге инфекции. Высокодозная терапия (750 и 1000 мг/сут) в течение относительно непродолжительного времени (5 дней) может рассматриваться как путь улучшения результата лечения в силу создания высоких концентраций препарата, повышения комплаентности и минимизации риска развития лекарственной устойчивости.*

Ключевые слова: фторхинолоны; левофлоксацин; внебольничная пневмония; нозокомиальная пневмония; обострение хронической обструктивной болезни легких.

Для цитирования: Синопальников А.И. Левофлоксацин: роль и место в лечении инфекций нижних дыхательных путей.

Клин. мед. 2016; 94 (11): 851—860. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-11-851-860>

Для корреспонденции: Синопальников Александр Игоревич — д-р мед наук, проф. зав. каф. пульмонологии; e-mail: aisyn@list.ru

Sinopal'nikov A.I.

LEVOFLOXACIN: THE ROLE AND SIGNIFICANCE IN THE TREATMENT OF LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia

*The advent of the first «respiratory» fluoroquinolone in the late 1990s gave rise to a dramatic growth in popularity of antibiotics of this class. Levofloxacin like other fluoroquinolones is highly active with respect to Gram-positive, Gram-negative, and atypical pathogens including penicillin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. It is recommended for the treatment of community-acquired pneumonia, nosocomial pneumonia, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Levofloxacin is safe and characterized by high bioavailability and high concentration at the site of inflammation. Therapy with its high doses (750 and 1000 mg/day) during 5 days improves the outcome of the treatment due to improved compliance and minimal risk of development of drug resistance. nosocomial pneumonia, exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*

Key words: fluoroquinolones; levofloxacin; community-acquired pneumonia; nosocomial pneumonia; exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Sinopal'nikov A.I. Levofloxacin: the role and significance in the treatment of lower respiratory tract infections. *Klin. med.*

2016; 94 (11): 851—860. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-11-851-860>

For correspondence: Aleksandr I. Sinopal'nikov — MD, PhD, DSc, prof., head, Dpt. of Pulmonology; e-mail: aisyn@list.ru

Received 27.08.16

Accepted 20.09.16

Согласно данным Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), в общей структуре амбулаторной антибиотикотерапии на долю фторхинолонов приходится более 10%, среди которых доминирующие позиции прочно удерживают левофлоксацин и ципрофлоксацин (суммарная частота их назначения достигает 73%) [1].

В отличие от большинства первых антибиотиков, имеющих природное происхождение, т. е. являющихся продуктами жизнедеятельности живых организмов (пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов и др.),

прототипом хинолонов оказалось вещество, полученное путем химического синтеза. Отчасти анекдотичное открытие в 1962 г. G. Leshner и соавт. [2] налидиксовой кислоты¹ стало отправной точкой в создании уникальных и одних из наиболее клинически востребованных в настоящее время антибиотиков — хинолонов/фторхинолонов. Эволюция хинолонов сопровождалась расширением спектра антибактериальной активности и соответственно перечня показаний для их клиниче-

¹ Налидиксовая кислота оказалась побочным продуктом, полученным в процессе синтеза антималярийного препарата хлорохина.

ского использования, улучшением фармакокинетических параметров и профиля безопасности препаратов. Каждое из пяти десятилетий применения хинолонов в медицинской практике отмечено появлением на фармацевтическом рынке новых представителей этого класса антибиотиков (рис. 1).

Из небольшой группы лекарственных средств, использовавшихся для лечения инфекций мочевыводящих путей, они превратились в один из ведущих классов антибиотиков (табл. 1), применяющихся по широкому кругу показаний, одним из которых являются инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). Весомым аргументом в пользу их не уменьшающейся со временем популярности является успешный и беспрецедентный по масштабам опыт использования прототипа всех «респираторных» фторхинолонов (РФ) — левофлоксацина.

Фармакодинамика

Левофлоксацин является L-изомером рацемической лекарственной формы офлоксацина. В основе его антибактериального действия лежит ингибирование топоизомеразы IV/ДНК-гиразы, итогом чего является нарушение таких критических процессов в жизнедеятельности бактериальной клетки, как репликация, транскрипция, восстановление и рекомбинация ДНК [4, 5]. К левофлоксацину оказывается чувствительным широкий круг грамположительных, грамотрицательных и «атипичных» возбудителей, занимающих ключевое место в этиологии инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), внебольничной пневмонии (ВП) и нозокомиальной пневмонии (НП) [6].

Антибактериальная активность левофлоксацина является концентрационно-зависимой, и минимальная бактерицидная концентрация антибиотика не превы-

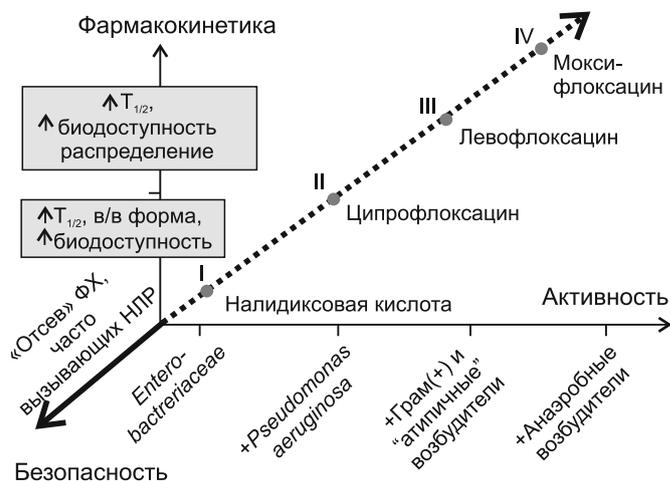


Рис. 1. Эволюция хинолонов/фторхинолонов.

$T_{1/2}$ — период полувыведения лекарственного средства; ФХ — фторхинолоны; НЛР — нежелательные лекарственные реакции.

шает 4-кратной минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении абсолютного большинства возбудителей ИНДП [4]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что значения отношения площади под фармакокинетической кривой (Area Under the Curve, AUC) к МПК (AUC/МПК), достигающие 30—50, являются надежным предиктором бактериостатического, а AUC/МПК более 100—250 — бактерицидного эффекта антибиотика [7].

Левофлоксацин дает постантибиотический эффект (ПАЭ — персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибиотиком), продолжающийся в течение 2,0—4,5 ч и зависящий от вида возбудителя (так, например, в отношении *Streptococcus pneumoniae* ПАЭ антибиотика превышает 4,5 ч при 10-кратной МПК [8].

Классификация фторхинолонов [3, с изм.]

Таблица 1

Поколение	Препарат	Спектр активности
I — пероральные фторхинолоны, применяемые в основном для лечения инфекций мочевых путей — «фторхинолоны-уросептики»	Норфлоксацин Пефлоксацин	В основном грамотрицательная микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
II — фторхинолоны для системного применения, высокоактивные в отношении грамотрицательных бактерий — «грамотрицательные» фторхинолоны	Ципрофлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин Эноксацин Флероксацин	Грамотрицательная микрофлора, <i>Staphylococcus aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
III — фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных и атипичных микроорганизмов — «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин* Темафлоксацин**	↑ Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
IV — фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных, атипичных и анаэробных микроорганизмов — «респираторные/антианаэробные» фторхинолоны	Тровафлоксацин** Клинафлоксацин*** Гемифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин*** Гареноксацин****	↑ Активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , анаэробов

Примечание. * — в связи с нежелательными явлениями (фото- и кардиотоксичность) применяется только в отдельных странах (в частности, в России); ** — отозван с рынка; *** — в связи с рядом побочных эффектов (прежде всего нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, гипо- и гипергликемия), особенно у пожилых пациентов, препарат разрешен только в нескольких странах (в России не зарегистрирован); **** — в 2007 г. Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов (ЕМЕА) отказало в одобрении препарата, поэтому все испытания гареноксацина в странах Евросоюза были прекращены.

Таблица 2

In vitro активность левофлоксацина и ципрофлоксацина против ключевых респираторных грамположительных аэробов [14, с изм.]

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин		Левофлоксацин	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	0,5	1	0,12	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	2	32	4	16
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5	1	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS)	1	2	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PI)	1	2	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PR)	1	2	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ER)	1	2	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (CR)	8	32	2	16

Примечание. МПК₅₀ и МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация антибиотика (в мкг/мл), необходимая для ингибирования роста 50 и 90% изолятов соответственно; PS — штаммы пневмококка, чувствительные к пенициллину (МПК ≤ 0,06 мкг/мл); PI — штаммы пневмококка с промежуточной устойчивостью к пенициллину (МПК = 0,12—1 мкг/мл); PR — штаммы пневмококка, устойчивые к пенициллину (МПК ≥ 2 мкг/мл); ER — штаммы пневмококка, устойчивые к эритромицину (МПК ≥ 1 мкг/мл); CR — штаммы пневмококка, устойчивые к ципрофлоксацину (МПК ≥ 4 мкг/мл).

Таблица 3

In vitro активность левофлоксацина и ципрофлоксацина против ряда грамотрицательных аэробов [14, с изм.]

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин		Левофлоксацин	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,25	2	0,25	0,5
<i>Escherichia coli</i>	0,015	0,25	0,03	0,12
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,004	0,008	0,015	0,03
<i>Haemophilus influenzae</i> (β+)	0,004	0,008	0,015	0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,03	0,06	0,06	0,12
<i>Klebsiella</i> spp.	0,03	0,03	0,03	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,25	4	0,5	8
<i>Serratia marcescens</i>	0,12	2	0,25	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	16	1	4

Примечание. МПК₅₀ и МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация антибиотика (в мкг/мл), необходимая для ингибирования роста 50 и 90% изолятов соответственно.

Фармакокинетика

После приема внутрь левофлоксацин быстро абсорбируется и демонстрирует линейную фармакокинетику как при однократном, так и при многократном приеме в рамках одобренного режима дозирования (1 раз в сутки). Абсолютная биодоступность при приеме антибиотика внутрь достигает 99%; иными словами, лекарственные формы левофлоксацина для перорального или внутривенного введения являются биоэквивалентными [9]. В исследованиях *in vitro* установлено относительно невысокое связывание антибиотика с белками плазмы — 24—38%. Левофлоксацин широко распределяется в тканях и жидкостях организма человека и на-

капливается в фагоцитах [10]. Его концентрация в жидкости, выстилающей эпителий слизистой оболочки бронхов, и в альвеолярных макрофагах в 1,5—6 раз превосходит таковую в плазме крови после достижения устойчивого/стационарного состояния (steady-state) у пожилых больных, принимавших левофлоксацин в дозе 500 мг/сут в течение 5 дней [11].

Левофлоксацин выводится из организма преимущественно почками; через 48—72 ч после приема в дозе 500 или 750 мг 75—87% антибиотика выводится в неизменном виде с мочой. После однократного или повторного перорального или внутривенного введения 750 мг левофлоксацина конечный элиминационный период полувыведения составляет 7,5—8,8 ч [4].

Спектр антибактериальной активности

Левофлоксацин характеризуется широким спектром антибактериального действия, обладая высокой активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также внутриклеточных возбудителей [12]. Антибактериальная активность препаратов *in vitro* оценивается по уровню МПК — наименьшей концентрации антибиотика, способной подавить видимый рост микроорганизмов *in vitro*. В соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США) для левофлоксацина установлены следующие контрольные значения МПК: ≤ 2, 4 и ≥ 8 мг/л, что соответственно определяет чувствительность, умеренную резистентность и резистентность микроорганизмов [13].

Подобно другим РФ, левофлоксацин в сравнении с ципрофлоксацином демонстрирует превосходящую *in vitro* активность в отношении грамположительных возбудителей (табл. 2).

В целом левофлоксацин сравнимо с ципрофлоксацином характеризуется хорошей активностью *in vitro* против грамотрицательных бактерий, в том числе и таких распространенных возбудителей внебольничных ИНДП, как *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae* и *Moraxella catarrhalis*, в отношении которых МПК составляет ≤ 0,06 мкг/мл, а чувствительность клинических изолятов указанных видов приближается к 100% (табл. 3). При этом штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, не продуцирующие и продуцирующие β-лактамазы, одинаково чувствительны к левофлоксацину.

Левофлоксацин демонстрирует также хорошую активность против «атипичных» возбудителей, превосходя таковую ципрофлоксацина: МПК антибиотика в отношении *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae* не превышает 2 мкг/мл (табл. 4).

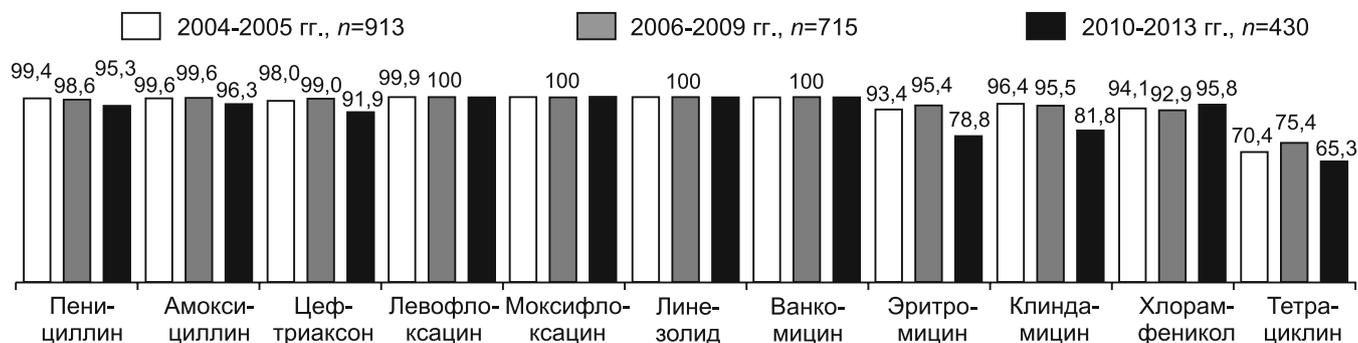


Рис. 2. Динамика чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам (в %) в России, 2004—2013 гг. (ПегАС II—IV) [15].

Резистентность

Селекция и едва ли не повсеместное распространение лекарственно-устойчивых штаммов *S. pneumoniae* создают весьма серьезную проблему для современной антибактериальной химиотерапии. Так, в частности, в течение последних 10 лет в Российской Федерации отмечается устойчивая тенденция к увеличению доли штаммов пневмококка, резистентных к β -лактамам и макролидам: например, чувствительность *S. pneumoniae* к пенициллину в последние годы снизилась до 96,3%, к цефтриаксону — до 91,9% [15]. Факторами риска инфицирования *S. pneumoniae*, устойчивыми к β -лактамам, являются возраст менее 2 лет или более 65 лет, терапия β -лактамами в предшествующие 3 мес, алкоголизм, сопутствующие заболевания, иммунодефицитные состояния или иммуносупрессивная терапия, контакт с детьми, посещающими детские учреждения. И хотя относительное прогностическое значение каждого из этих факторов риска не установлено, недавнее лечение антибиотиками, вероятно, имеет наибольшее значение. Резко снизилась чувствительность к макролидам — в целом по стране она составляет 78,8% (рис. 2).

В этом контексте важно подчеркнуть, что, несмотря на длительное (левофлоксацин был зарегистрирован впервые в Японии в 1993 г., в ряде стран Европы — в 1995—1996 гг., в США и России — в 1997 г.) и широкое применение антибиотика (около 400 млн больных), а также отдельные сообщения о росте резистентности *S. pneumoniae* к фторхинолонам [16], частота выделения резистентных к левофлоксацину пневмококков не превышает 1% [17]. При этом среди пенициллино- и макролидоустойчивых *S. pneumoniae* частота резистентных к левофлоксацину пневмококков составляет всего 0,9—2,7% [18].

Основная причина снижения чувствительности бактерий (прежде всего пневмококка) к фторхинолонам состоит по крайней мере в одиночной мутации генов *parC* и *parE*, кодирующих ДНК-топоизомеразу IV, и/или генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих ДНК-гиразу. Еще одним потенциальным механизмом приобретенной резистентности является активный эффлюкс антибиотика из микробной клетки (мутация генов *texR* и *nfxB*) [19].

По данным многолетнего мониторинга резистентности пневмококков к фторхинолонам в России (ПегАС

I—IV) установлено, что все РФ (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладают высокой фармакодинамической активностью в отношении исследованных штаммов *S. pneumoniae* [15, 20]. В 1999—2013 гг. все штаммы ($n = 2849$) были чувствительны к левофлоксацину независимо от устойчивости к другим классам препаратов, а МПК₉₀ для них не превышала 1 мг/л. Только один штамм *S. pneumoniae* был получен в период 2004—2005 гг. с высокой МПК левофлоксацина — 8 мг/л; при этом МПК моксифлоксацина и гемифлоксацина у этого штамма соответствовали 2 и 0,125 мг/л и располагались в диапазоне умеренной резистентности. Здесь же важно подчеркнуть, что относительно невысокой фармакодинамической активностью среди всех фторхинолонов в отношении исследованных пневмококков обладал ципрофлоксацин; уровень устойчивости к нему варьировал от 16,1% в 1999—2003 гг. до 7,8% в 2006—2009 гг.

Клиническая эффективность

В связи с хорошим проникновением в ткани бронхолегочной системы и высокой активностью в отношении актуальных респираторных патогенов² основной областью клинического применения левофлоксацина были и остаются ИДП.

Внебольничная пневмония

В арсенале современного врача сегодня имеются антибиотики, активные в отношении широкого круга вне- и внутриклеточных возбудителей, способные преодолевать распространенные механизмы резистентности основных респираторных патогенов, характеризующиеся привлекательным профилем безопасности, удобным режимом дозирования (1 раз в сутки), доступные в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения. Эти характеристики в немалой степени относятся и к левофлоксацину, справедли-

² Весьма подробные сведения о фармакокинетике и фармакодинамике «респираторных» фторхинолонов (в том числе и левофлоксацина) можно найти на страницах ряда монографий/руководств, в частности, в Практическом руководстве по антиинфекционной химиотерапии под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова (руководство доступно на сайте www.antibiotic.ru); А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. Внебольничные инфекции дыхательных путей (руководство для врачей). М.: Премьер МТБ Наш Город 2007.

Таблица 4

In vitro активность левофлоксацина и ципрофлоксацина против ряда «атипичных» возбудителей [14, с изм.]

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин		Левофлоксацин	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	1	1	0,5	1
<i>Legionella pneumophila</i>	0,03	0,03	0,008	0,015
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	2	0,5	0,5
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	4	8	0,5	1

Примечание. МПК₅₀ и МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация антибиотика (в мкг/мл), необходимая для ингибирования роста 50 и 90% изолятов соответственно.

во занимающему одно из центральных мест в лечении больных ВП (табл. 5).

Своеобразным итогом накопленного за годы клинического применения РФ (в том числе и прежде всего левофлоксацина) у взрослых больных ВП фактического материала является метаанализ, объединивший результаты 23 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включавших в общей сложности 7885 пациентов [22]. Показано, что РФ превосходят антибиотики сравнения (β-лактамы, макролиды или их комбинации), эти различия эффективности оказались наиболее демонстративными при тяжелом течении заболевания (отношение шансов — ОШ 1,84, 95% ДИ 1,02—3,29), у больных ВП, требующих госпитализации (ОШ 1,30, 95% ДИ 1,04—1,61) или парентерального введения антибактериальных препаратов (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,13—1,85).

Показательны и недавно опубликованные результаты двух масштабных постмаркетинговых ретроспективных исследований, в ходе которых продемонстрировано превосходство монотерапии левофлосацином над альтернативными направлениями эмпирической антибактериальной терапии — АБТ (макролиды, амоксициллин/клавуланат) нетяжелой ВП в амбулаторных условиях, что особенно наглядно предстает при анализе результатов лечения больных старших возрастных групп [23, 24].

Клиническую эффективность РФ, в том числе левофлоксацина, у больных ВП удалось продемонстрировать и в более поздних исследованиях на фоне растущей устойчивости респираторных патогенов к широкому кругу антибиотиков. Так, в частности, при изучении факторов риска 30-дневной госпитальной летальности у этой категории пациентов ($n = 4558$) в период с 1995 по 2014 г. установлено, что ана-

лизируемый показатель имел отчетливую тенденцию к снижению (с 9,6% в 1995—1999 гг. до 4,1% в 2010—2014 гг.), что связывалось в том числе и с применением левофлоксацина и других РФ в качестве стартовой АБТ (ОШ летального исхода 0,45; 95% ДИ 0,29—0,71) [25].

Недавно опубликованные систематический обзор и метаанализ, включавший 16 рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности РФ у амбулаторных и госпитализированных больных ВП ($n = 4809$) в возрасте от 37 до 72 лет свидетельствовали о том, что, несмотря на сопоставимые показатели летальности в группах пациентов, получавших фторхинолоны, с одной стороны, и β-лактамы, макролиды и их комбинации — с другой, назначение РФ сопровождалось меньшей частотой терапевтических неудач (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,57—0,91), преждевременного прекращения АБТ (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,54—0,78) и диареи (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,05—0,34) [26].

Анализ реальной клинической практики также свидетельствовал об очевидной клинической привлекательности РФ в лечении больных ВП. Так, в частности, при назначении левофлоксацина, моксифлоксацина или гемофилоксацина в амбулаторных условиях на срок не менее 5 дней по сравнению с пенициллином ± в ком-

Таблица 5

Эмпирическая АБТ ВП у взрослых в соответствии с современными клиническими рекомендациями [21, с изм.]

Антибиотики	ВП у амбулаторных больных	Нетяжелая ВП у госпитализированных больных	Тяжелая ВП	ВП у больных с факторами риска неблагоприятного исхода	ВП у больных с факторами риска инфекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Аминопенициллины					
Амоксициллин	+				
β-Лактамы/ингибиторы β-лактамаз					
Амоксициллин/клавуланат		+		+	
Ампициллин/сульбактам		+			
Пиперациллин/тазобактам			+		+
Другие β-лактамы					
Цефуроксим		+			
Цефтриаксон		+	+		
Цефотаксим		+	+		
Цефепим					+
Цефтазидим					+
Макролиды					
Азитромицин, кларитромицин	+				
Фторхинолоны					
Левофлоксацин	+	+	+	+	+
Ципрофлоксацин					+
Моксифлоксацин		+		+	

бинации с макролидом отмечена меньшая вероятность терапевтической неэффективности (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,77—0,99; $p = 0,037$) [27].

Убедительной демонстрацией биоэквивалентности пероральной и парентеральной лекарственных форм левофлоксацина и моксифлоксацина, назначавшихся в рамках стартовой АБТ, явились результаты ретроспективного когортного исследования, проходившего в период с 2007 по 2010 г. и включавшего 36 405 госпитализированных в палатные отделения больных ВП (из них 34 200 больным РФ назначались в парентеральной, а 2205 — в пероральной лекарственной форме) [28]. Показано, что независимо от пути введения РФ (внутрь, парентерально) отсутствовали различия показателей госпитальной летальности (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,58—1,15), длительности пребывания больного в стационаре, частоты переводов больных из палатного отделения в отделение интенсивной терапии (ОИТ), потребности в проведении инвазивной механической вентиляции и/или во введении вазопрессоров на более поздних этапах лечения.

Нозокомиальная пневмония

Уже в рекомендациях Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) и Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA), вышедших в свет в 2005 г., мы находим упоминание об «антипсевдомо-

надных» фторхинолонах (ципрофлоксацин, левофлоксацин в дозе 750 мг/сут) как компоненте комбинированной эмпирической АБТ у больных НП с риском полирезистентности возбудителей [29]. Поначалу это положение аргументировалось единичными исследованиями, доказывавшими сравнимую терапевтическую эффективность левофлоксацина (750 мг/сут — 1000 мг 2 раза в сутки внутривенно) и имипенем/циластатина (500—1000 мг 3—4 раза в сутки внутривенно) в рамках моно- или комбинированной АБТ больных НП в ОИТ (в том числе и больных вентиляторассоциированной пневмонией) [30, 31].

Параллельно с этим получены и фармакокинетические/фармакодинамические доказательства того, что левофлоксацин может рассматриваться в качестве приемлемой альтернативы ципрофлоксацина в лечении больных НП, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [32, 33]. Так, в частности, при назначении левофлоксацина в дозе 500 или 750 мг/сут его концентрация в жидкости, выстилающей эпителий слизистой оболочки бронхов, и в альвеолярных макрофагах после достижения устойчивого/стационарного состояния (steady-state) в бронхоальвеолярном лаваже превосходила таковую ципрофлоксацина, применявшегося в дозе 500 мг 2 раза в сутки [31].

Терапевтический потенциал левофлоксацина в лечении больных НП может существенно возрасти в случаях его комбинированного применения с другими

Таблица 6

Рекомендации по АБТ больных НП IDSA/ATS, 2016 [36, с изм.]

Отсутствие высокого риска летального исхода ^a и вероятности MRSA ^{b, c}	Отсутствие высокого риска летального исхода ^a , но высокая вероятность MRSA ^{b, c}	Высокая вероятность летального исхода ^a или парентеральная АБТ за последние 3 мес
Назначить один антибиотик из следующих: пиперациллин/тазобактам, 4,5 г каждые 6 ч в/в или цефепим, 2,0 г каждые 8 ч в/в или левофлоксацин, 750 мг каждые 24 ч в/в или имипенем/циластатин, 500 мг каждые 6 ч в/в или меропенем, 1 г каждые 8 ч в/в	Назначить один антибиотик из следующих: пиперациллин/тазобактам, 4,5 г каждые 6 ч в/в или цефепим, 2,0 г каждые 8 ч в/в или цефтазидим, 2,0 г каждые 8 ч в/в или левофлоксацин, 750 мг каждые 24 ч в/в или ципрофлоксацин, 400 мг каждые 8 ч в/в или имипенем/циластатин, 500 мг каждые 6 ч в/в или меропенем, 1 г каждые 8 ч в/в или азтреонам, 2 г каждые 8 ч в/в + ванкомицин, 15 мг/кг каждые 8—12 ч в/в или линезолид, 600 мг каждые 12 ч в/в	Назначить два антибиотика из следующих, но не 2 β-лактама: пиперациллин/тазобактам, 4,5 г каждые 6 ч в/в или цефепим, 2,0 г каждые 8 ч в/в или цефтазидим, 2,0 г каждые 8 ч в/в или левофлоксацин, 750 мг каждые 24 ч в/в или ципрофлоксацин, 400 мг каждые 8 ч в/в или имипенем/циластатин, 500 мг каждые 6 ч в/в или меропенем, 1,0 г каждые 8 ч в/в или амикацин, 15—20 мг/кг в сутки в/в или тобрамицин, 5—7 мг/кг в сутки или азтреонам, 2,0 г каждые 8 ч в/в + ванкомицин, 15 мг/кг каждые 8—12 ч в/в или линезолид, 600 мг каждые 12 ч в/в

Примечание. в/в — внутривенно. ^a — необходимость проведения механической вентиляции легких в связи с НП или развитие септического шока; ^b — вероятность инфекции, вызванной метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA); предшествовавшая АБТ за последние 3 мес; пребывание пациента в отделении, где частота MRSA среди изолятов *S. aureus* неизвестна или она превышает 20%; предшествовавшее выделение культуры MRSA; ^c — при наличии факторов риска грам-отрицательных инфекций следует назначать 2 антипсевдомонадных антибиотика; при наличии структурных заболеваний легких (муковисцидоз, бронхоэктазы) следует назначать 2 антипсевдомонадных антибиотика.

Фармакотерапия

классами антибиотиков, что объясняется как расширением спектра действия АБТ, так и нередко синергидным бактерицидным действием или иммуномодулирующим эффектом [34].

С практической точки зрения важным следует считать и минимальное воздействие левофлоксацина на функцию почек даже у больных с почечной недостаточностью или у больных, принимающих нефротоксичные препараты [35].

В связи с этим не случайна та позиция, которую продолжает занимать левофлоксацин в современных схемах эмпирической АБТ больных НП (табл. 6).

Обострение хронической обструктивной болезни легких

В настоящее время принято выделять несколько фенотипов обострения ХОБЛ: бактериальный, вирусный, эозинофильный, «маловоспалительный» (рауcі-inflammatory) [37]. При этом наиболее распространены инфекционные фенотипы — бактериальный ($\geq 55\%$ от числа всех обострений заболевания) и вирусный ($\approx 30\%$) [38]. Среди бактериальных возбудителей, выделяемых из мокроты/бронхиального секрета больных с обострением ХОБЛ, чаще других фигурируют *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. В то же время у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания, частыми его обострениями, повторным применением АБТ и т. д. особую актуальность приобретают возбудители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* [39]. Исходя из этого, представляется вполне аргументированным то место, которое занимают РФ (в том числе левофлоксацин), особенно в лечении боль-

ных с тяжелой бронхиальной обструкцией, серьезными сопутствующими заболеваниями, частыми повторными обострениями ХОБЛ (табл. 7).

Свидетельства высокой микробиологической и терапевтической эффективности левофлоксацина у больных с обострением ХОБЛ, нередко превосходящей таковую препаратов сравнения, мы находим в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, в частности, левофлоксацин продемонстрировал большую частоту эрадикации по сравнению с цефуроксима аксетилом в лечении этой категории пациентов [41]. При этом важным с клинической точки зрения является тот факт, что при назначении левофлоксацина в дозе 500 мг/сут в течение 5 и 7 дней показатели микробиологической и клинической эффективности фторхинолона оказались сопоставимыми [42]. На высокую клиническую эффективность и привлекательный профиль безопасности левофлоксацина (500 мг/сут) у больных с обострением ХОБЛ в сравнении с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) и цефуроксима аксетилом (250 мг 2 раза в сутки), применявшимися на протяжении 10 дней, указывается еще в одном исследовании [43].

К числу благоприятных последствий микробиологического превосходства левофлоксацина, в частности над новыми макролидами (азитромицин, кларитромицин), следует отнести не только полноту и скорость обратного развития симптомов актуального обострения ХОБЛ [44], но и существенное удлинение так называемого безинфекционного периода (временной промежуток между двумя последовательными обострениями заболевания). Так, по данным Л.И. Дворецкого и соавт. [45],

Таблица 7

Рекомендации по АБТ больных с инфекционным обострением ХОБЛ [40, с изм.]

Характеристика больных	postОФВ ₁ *	Вероятные возбудители	Рекомендуемые антибиотики
GOLD I—II, без факторов риска**	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин Новые макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефалоспорины III
GOLD I—II с факторами риска**	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP***	«Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат
GOLD III	30—50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP*** Грамотрицательные энтеробактерии	«Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат
GOLD IV	< 30%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP*** Грамотрицательные энтеробактерии <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Фторхинолоны (ципрофлоксацин) или «Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин) ± антисинегнойные β-лактамы

Примечание. * — постбронхолитический объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ** — факторы риска терапевтической неудачи: возраст более 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ХОБЛ ($\geq 2/12$ мес); *** — Penicillin-Resistance *Streptococcus pneumoniae* (штаммы пневмококка, устойчивые к пенициллину).

при назначении левофлоксацина (Таваник®) в сравнении с макролидами удалось продемонстрировать не только вполне ожидаемый более высокий эрадикационный потенциал фторхинолона (86 и 25% соответственно), но и значительное увеличение продолжительности безынофекционного периода (289,1 и 164,9 дня соответственно).

Не менее важным при принятии решения о выборе соответствующего направления эмпирической АБТ у больных с обострением ХОБЛ является и учет прогнозируемого числа терапевтических неудач. И здесь также имеются свидетельства превосходства левофлоксацина над альтернативными направлениями АБТ. В частности, при анализе частоты госпитализаций больных с обострением ХОБЛ ввиду недостаточно эффективной первоначально назначенной амбулаторной терапии фторхинолон демонстрировал очевидное преимущество перед кларитромицином, цефуроксимом, амоксициллином/клавуланатом — 33,6 и 65,8% ($p = 0,02$) соответственно [46].

Безопасность

В конце июля 2016 г. на сайте Департамента по контролю за безопасностью пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) была размещена информация, касающаяся возможного риска развития ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в частности скелетно-мышечных и неврологических, при назначении фторхинолонов, в связи с чем предлагалось воздерживаться от их назначения у больных с острым бактериальным синуситом, неосложненными инфекциями мочевых путей и др. при возможности применения альтернативных схем АБТ [47]. Вместе с тем многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения левофлоксацина, а также многолетний опыт его успешного использования в реальной клинической практике [48, 49] позволяют относиться к такого рода предостережениям взвешенно и объективно. Антибиотик характеризуется незначительной фототоксичностью, отсутствием серьезных НЛР со стороны центральной нервной системы, не метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, а значит, не взаимодействует с варфарином и теофиллином и в целом характеризуется минимальной степенью лекарственных взаимодействий; при приеме левофлоксацина не установлены удлинение скорректированного интервала QT, клинически значимая гепатотоксичность.

В большинстве случаев НЛР, возникающие при приеме левофлоксацина, являются зависимыми от дозы, имеют транзиторный характер и не требуют отмены антибиотика. Не зарегистрировано ни одной жизнеугрожающей НЛР, связанной с приемом препарата [50].

В настоящее время при анализе безопасности и переносимости левофлоксацина особое внимание привлекают исследования высокодозного режима применения антибиотика (750 мг/сут в течение 5 дней). Показано, в частности, что сравнение стандартного (500 мг/сут) и

высокодозного режимов терапии у больных ВП и инфекциями верхних дыхательных путей характеризуется близкой частотой (8 и 7,6% соответственно) и характером проявлений (тошнота, рвота, диарея, диспепсия, запор, боль в животе, головная боль, бессонница, головокружение) НЛР [51]. Свидетельством безопасности высокодозной терапии является и ее официальное признание экспертами FDA (США) [52].

Не менее важен и тот факт, что показатели эффективности и безопасности левофлоксацина сравнимы у больных молодого/среднего возраста и у больных старше 65 лет. В частности, несмотря на потенциально существенно больший риск удлинения интервала QT и развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у людей пожилого и старческого возраста, особенно при одновременном приеме левофлоксацина и антиаритмических препаратов классов IA и III, по результатам клинических и постмаркетинговых исследований не зарегистрировано ни одного случая пируэтной желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*) [51]. В ряду возможных предостережений в случаях назначения левофлоксацина пациентам старших возрастных групп следует указать риск развития тендинита, особенно при одновременном приеме глюкокортикостероидов (0,6 случая на 100 тыс. пациентов) [53], судорог (при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов) [54], а также необходимость регулярного мониторинга больными сахарным диабетом, принимающими перорально сахароснижающие препараты и/или инсулин, уровня гликемии [55].

Заключение

Левофлоксацин — прототип современных или так называемых респираторных фторхинолонов — антибиотик, обладающий широким спектром антибактериальной активности. К действию препарата высокочувствительны грамположительные микроорганизмы (включая лекарственно-устойчивые пневмококки), грамотрицательные бактерии и внутриклеточные возбудители. Левофлоксацин обладает оптимальными фармакокинетическими характеристиками, что является предиктором его успешного клинического применения. Удобство приема (1 раз в сутки) препарата также обуславливает его привлекательность для практического применения. Существенным преимуществом левофлоксацина следует считать доступность как в парентеральной, так и в пероральной форме, что определяет возможность использования антибиотика в рамках ступенчатой терапии.

Доказательства клинической и микробиологической эффективности, а также хорошей переносимости левофлоксацина получены в ходе многочисленных клинических исследований; об этом же свидетельствует и многолетний опыт его успешного применения. Не случайно в этой связи, что левофлоксацин занимает уникальное место в современных схемах антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей у взрослых.

Фармакотерапия

ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. REFERENCES)

15. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В., исследовательская группа ПеГАС. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010—2013 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015; 2 (Приложение 1): 31.
20. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999—2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (4): 329—41.
45. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудинина С.А. и соавт. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита: сравнительный анализ эффективности лечения и длительности безрецидивного периода. *Антибиотики и химиотерапия*. 2007; 52 (7—8): 21—31.

REFERENCES

1. Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A. et al. behalf of the ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997—2009). *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (Suppl. 6): vi47—56.
2. Lesher G.Y., Froelich E.D., Gruett M.D. et al. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Pharm. Chem.* 1962; 5: 1063—8.
3. Naber K., Adam D. Expertengruppe der PEG. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother. J.* 1998; 7: 66—8.
4. Nareddin A.M., Elkhatib W.F., Cunnion K.M., Zhanel G.G. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug Health Patient. Saf.* 2001; 3: 59—68.
5. Anderson V.R., Perry C.M. Levofloxacin. A review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs.* 2008; 68: 535—56.
6. Schito G.C., Varaldo P.E., Nicoletti G. *Activity of levofloxacin on respiratory pathogens: results of the sempre italian study (2000—2002)*. Chicago: ICAAC; 2003.
7. Odenholt I., Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58: 960—5.
8. Nareddin 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 and epithelial lining fluid of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2004; 24: 479—84.
9. *Levaquin (levofloxacin tablets, oral solution, injection): US Prescribing Information*. Raritan (NJ): Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.; 2008.
10. Drusano G.L., Preston S.L., Gotfried M.H. et al. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 586—9.
11. Capitano B., Mattoes H.M., Shore E. et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest.* 2004; 125: 965—97.
12. Langtry H.D., Lamb H.M. Levofloxacin: Its use in infections of respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs.* 1998; 56: 487—515.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twelfth informational supplement. Vol. 22 NCCLS document M100—S12. Wayne (PA); 2002.
14. Lynch J.P., File T.M., Zhanel G.G. Levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2006; 4: 725—42.
15. Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Sivaya O.V., the research group Pegasus. The antimicrobial susceptibility of clinical strains of *Streptococcus pneumoniae*, isolated in different regions of the Russian Federation in 2010—2013. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2015; 2 (Suppl. 1): 31. (in Russian)
16. Doern G.V., Richter S.S., Miller A. et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 139—48.
17. Doern G.V., Brown S.D. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000—2001. *J. Infect.* 2004; 48: 56—65.
18. Noreddin A.M., Elkhatib W.F. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2010; 8: 505—14.
19. Felmingham D., Feldman C., Hryniewicz W. et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8 (Suppl. 2): 12—42.
20. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I. et al. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics in Russia for the period 1999—2009 (results of a multicenter prospective study Pegasus). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010; 12 (4): 329—41.
21. Thiem U., Heppner H.J., Pientka L. Elderly patients with community-acquired pneumonia. Optimal treatment strategies. *Drug. Aging.* 2011; 28: 519—37.
22. Vardakas K.Z., Siempos I.I., Grammatikos A. et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can. Med. Assoc. J.* 2008; 179: 1269—77.
23. Ye X., Sikirica V., Schein J.R. et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. *Clin. Ther.* 2008; 30: 358—70.
24. Hess G., Hill J.W., Raut M.K. et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: results from a claims analysis. *Adv. Ther.* 2010; 27: 743—55.
25. Simonetti A.F., Garcia-Vidal C., Viasus D. et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.015.
26. Raz-Pasteur A., Shasha D., Pual M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015, doi://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.04.010.
27. Wang C.-C., Lin C.-H., Lin K.-Y. et al. Comparative outcome analysis of penicillin-based versus fluoroquinolone-based antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. A nationwide population-based cohort study. *Medicine.* 2016; 95: e2673.
28. Belforti R.K., Lagu T., Haessler S. et al. Association between initial route of fluoroquinolone administration and outcomes in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63: 1—9.
29. American Thoracic Society documents guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 388—416.
30. Shorr A.F., Zadeikis N., Jackson W.L. et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40 (Suppl. 2): S126—8.
31. Lerma A.F., Lujan R.J.L., Jimenez M.A., Grupo de Estudio de Levofloxacin en UCI. Levofloxacin in the treatment of nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Rev. Esp. Quimioter.* 2008; 21: 83—92.
32. Tennenberg A.M., Davis N.B., Wu S.C. et al. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: the levofloxacin clinical trial experience. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 843—85.
33. Scheld W.M. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factor. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 1—9.
34. West M., Boulanger B.R., Fogarty 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: 485—506.
35. Torres A., Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 1203—12.
36. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63: e61—e111.
37. Santos S., Marin A., Serra-Batllés J. et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Intern. J. COPD.* 2016; 11: 515—25.
38. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 662—71.
39. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al.; Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora

- in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1999; 116: 40—6.
40. Miravittles M., Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188: 1052—7.
 41. Shah P.M., Maesen F.P., Dolmann A. et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J. Antimicrob. Chemother*. 1999; 43: 529—39.
 42. Masterton R.G., Burley C.J. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001; 18: 503—12.
 43. Weis L.R. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther*. 2002; 24: 1414—25.
 44. Canut A., Martin-Herrero J.E., Labora A., Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J. Antimicrob. Chemother*. 2007; 60: 605—12.
 45. Dvoretzkiy L.I., Dubrovskaya N.A., Grudinina S.A. et al. Levofloxacin and macrolides in chronic bronchitis: a comparative analysis of the effectiveness of treatment and the duration of recurrence-free period. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2007; 52 (7—8): 21—31. (in Russian)
 46. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbonas X. et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007; 12: 117—21.
 47. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm
 48. Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert. Opin. Drug. Saf*. 2013; 12: 497—505.
 49. Lu Z.K., Yuan J., Li M. et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert. Opin. Drug Saf*. 2015; 14: 295—303.
 50. Ball P. *Role of levofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections. Penetration: New challenges for levofloxacin in the fight against infectious diseases*. Annual Issue 2003. Tokyo: BIOMEDIS; 2003: 22—32.
 51. Khashab M.M., Xiang J., Kahn J.B. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr. Med. Res. Opin*. 2006; 22: 1997—2006.
 52. www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303865.htm
 53. Tillotson G., Ball P. Fluoroquinolone safety profiles — A review. *Today's Therapeutic Trends*. 2002; 20: 419—35.
 54. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on new agents. *Clin. Infect. Dis*. 1999; 28: 352—64.
 55. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721s0341bl.pdf

Поступила 27.08.16
Принята в печать 20.09.16