

# Левофлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей: взгляд через четверть века

А.И. Синопальников✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Обзор посвящен 25-летию с начала широкого применения прототипа «респираторных» фторхинолонов левофлоксацина в клинической практике. В статье представлены доказательства клинической и микробиологической эффективности, а также хорошей переносимости левофлоксацина, полученные в ходе многочисленных клинических исследований, а также свидетельства многолетнего успешного использования антибиотика в реальной клинической практике, что определяет его уникальное место в современных схемах антибактериальной терапии взрослых больных с внебольничными инфекциями нижних дыхательных путей.

**Ключевые слова:** левофлоксацин, внебольничные инфекции нижних дыхательных путей, внебольничная пневмония, инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких

**Для цитирования:** Синопальников А.И. Левифлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей: взгляд через четверть века. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 466–476. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201055

REVIEW

## Levofloxacin in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract: a look through a quarter of a century

Alexander I. Sinopalnikov✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

This review is devoted to the 25th anniversary of the beginning of the widespread use of the prototype of “respiratory” fluoroquinolones levofloxacin in clinical practice. The article presents the evidence of clinical and microbiological efficacy, as well as good tolerability of levofloxacin obtained during numerous clinical studies, as well as evidence of long-term successful use of the antibiotic in real clinical practice, which determines its unique place in modern schemes of antibacterial therapy of adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections.

**Keywords:** levofloxacin, community-acquired lower respiratory tract infections, community-acquired pneumonia, infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

**For citation:** Sinopalnikov AI. Levofloxacin in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract: a look through a quarter of a century. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 466–476. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201055

## Введение

Вероятно, официальной датой рождения левофлоксацина в широком смысле этого слова следует считать 1996 г., когда Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA, США) этот антибиотик под торговым названием *Levaquin* одобрили для лечения бактериального риносинусита, бактериального обострения хронического бронхита, внебольничной пневмонии (ВП), неосложненных инфекций кожи и мягких тканей, осложненных инфекций мочевых путей и острого пиелонефрита<sup>1</sup> [1].

В настоящее время, согласно данным Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC), в общей структуре амбулаторной антибактериальной терапии (АБТ) доля фторхинолонов (ФХ) составляет более 10%, среди них доминирующие позиции прочно удерживают левофлоксацин и ципрофлоксацин (суммарная частота их назначения достигает 73% случаев) [2].

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 G. Leshner и соавт. в 1962 г. налидиксовой кислоты стало отправной точкой в создании уникальных и одних из наиболее клинически востребованных в настоящее время антибиотиков – хинолонов/ФХ [3]. Эволюция хинолонов сопровождалась расширением спектра антимикробной активности и, соответственно, перечня показаний для их клинического использования, улучшением фармакокинетических параметров и профиля безопасности препаратов. Каждое из шести 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,

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

✉ Alexander I. Sinopalnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

<sup>1</sup>Еще за 3 года до этого левофлоксацин, разработанный учеными компании Daiichi Seiyaki, разрешили для клинического применения в Японии в таблетированной лекарственной форме.



они превратились в один из ведущих классов антибиотиков (табл. 1), применяющихся по широкому кругу показаний, одними из которых являются инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). И весомым аргументом в пользу их не снижающейся со временем популярности является успешный и беспрецедентный по масштабам опыт использования прототипа всех «респираторных» ФХ (РФХ) – левофлоксацина.

**Фармакодинамика**

Левофлоксацин является L-изомером рацемической лекарственной формы офлоксацина. В основе его антимикробного 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.

К левофлоксацину оказывается чувствительным широкий круг грамположительных, грамотрицательных и «атипичных» возбудителей, занимающих ключевое место в этиологии инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ВП [7].

Антимикробная активность левофлоксацина является концентрационнозависимой, и минимальная бактерицидная концентрация антибиотика не превышает четырех минимальных подавляющих концентраций (МПК) в отношении абсолютного большинства возбудителей ИНДП [5]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, 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 > 100–250 – бактерицидного действия антибиотика [8].

Левофлоксацин обладает постантибиотическим эффектом, продолжающимся в течение 2,0–4,5 ч и зависящим от вида возбудителя (так, например, в отношении *Streptococcus pneumoniae* – *S. pneumoniae* постантибиотический эффект антибиотика составляет более 4,5 ч при 10-кратном превышении МПК) [9].

**Фармакокинетика**

После приема внутрь левофлоксацин быстро абсорбируется и демонстрирует линейную фармакокинетику как при однократном, так и многократном приеме в рамках одобренного режима дозирования (1 раз в сутки). Абсолютная биодоступность при приеме антибиотика внутрь достигает 99%, иными словами, таблетированная и внутривенная лекарственные формы левофлоксацина являются биоэквивалентными [10]. В исследованиях *in vitro* установлено относительно невысокое связывание антибиотика с белками плазмы – 24–38%. Левофлоксацин широко распределяется в тканях и жидкостях человека и накапливается в фагоцитах [11]. Его концентрация в жидкости, выстилающей эпителий слизистой 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, спустя 48–72 ч после приема 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 [5].

**Спектр антимикробной активности**

Левофлоксацин характеризуется широким спектром антимикробного действия, обладая высокой активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также внутриклеточных возбудителей [12, 13]. Антибактериальная активность препаратов оценивается по уровню МПК – наименьшей концентрации антибиотика, способной подавить видимый рост микроорганизмов *in vitro*. В соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) для левофлоксацина установлены следующие контрольные значения МПК: ≤2, 4 и ≥8 мг/л, что соответственно определяет

Поколение	Препарат	Спектр активности
I – пероральные ФХ, применяемые в основном для лечения инфекций мочевых путей – «ФХ-уросептики»	Норфлоксацин Пефлоксацин	В основном грам(-) микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i> )
II – ФХ для системного применения, высокоактивные в отношении грам(-) бактерий – «граммотрицательные» ФХ	Ципрофлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин Эноксацин Флероксацин	Грам(-) микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
III – ФХ с высокой активностью в отношении грам(+) и «атипичных» микроорганизмов – РФХ	Левифлоксацин Спарфлоксацин* Темафлоксацин**	↑ Активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
IV – ФХ с высокой активностью в отношении грам(+), «атипичных» и анаэробных микроорганизмов – РФХ/анти-анаэробные ФХ	Тровафлоксацин** Клинафлоксацин** Гемифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин*** Гареноксацин****	↑ Активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробов

\*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 со стороны 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 (European Medicines Agency – EMA) отказало в одобрении препарата, поэтому все испытания гареноксацина в странах Евросоюза были прекращены [5, 6].

**Таблица 2. In vitro активность левофлоксацина и ципрофлоксацина против ключевых респираторных грамположительных аэробов [15–17 с изменениями]**

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

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4, рис. 2: МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> – минимальная подавляющая концентрация антибиотика (мг/л), необходимая для ингибирования роста 50 и 90% изолятов соответственно. PS – штаммы пневмококка, чувствительные к пенициллину (МПК<sub>50</sub> ≤ 0,06 мг/л); PI – штаммы пневмококка, промежуточно устойчивые к пенициллину (МПК<sub>50</sub> = 0,12–1 мг/л); PR – штаммы пневмококка, устойчивые к пенициллину (МПК<sub>50</sub> ≥ 2 мг/л); ER – штаммы пневмококка, устойчивые к эритромицину (МПК<sub>50</sub> ≥ 1 мг/л); CR – штаммы пневмококка, устойчивые к ципрофлоксацину (МПК<sub>50</sub> ≥ 4 мг/л).

чувствительность, умеренную резистентность и резистентность микроорганизмов [14].

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

В целом левофлоксацин по сравнению с ципрофлоксацином характеризуется хорошей активностью in vitro против грамотрицательных бактерий, в том числе и таких распространенных возбудителей внебольничных ИНДП, как *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Haemophilus parainfluenzae* и *Moraxella catarrhalis* (*M. 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 *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) не превышает 2 мкг/мл (табл. 4).

## Резистентность

Селекция и едва ли не повсеместное распространение лекарственно-устойчивых штаммов *S. pneumoniae* создает весьма серьезную проблему для современной антимикробной химиотерапии. Так, в частности, в течение последних 15 лет в России отмечается устойчивая тенденция увеличения доли резистентных штаммов пневмококка к β-лактамам и макролидам: например, его чувствительность к пенициллину в последние годы снизилась до 65,1%, к цефтриаксону – 79% [18]. Факторами риска инфицирования *S. pneumoniae*, устойчивых к β-лактамам, являются возраст < 2 лет или > 65 лет, терапия β-лактамами в предшествующие 3 мес, алкоголизм, сопутствующие заболевания, иммунодефицитные состояния или иммуносупрессивная терапия, контакт с детьми, посещающими детские сады. И хотя относительное прогностическое значение каждого из этих факторов риска не установлено, недавнее лечение антибиотиками, вероятно, имеет среди них наибольшее значение. Резко снизилась чувствительность и к макролидам – в целом по стране она составляет 72,8% [18].

В этом контексте важно подчеркнуть, что, несмотря на длительное (на протяжении четверти века) и широкое применение антибиотика (около 450 млн больных), а также отдельные сообщения о росте резистентности *S. pneumoniae* к

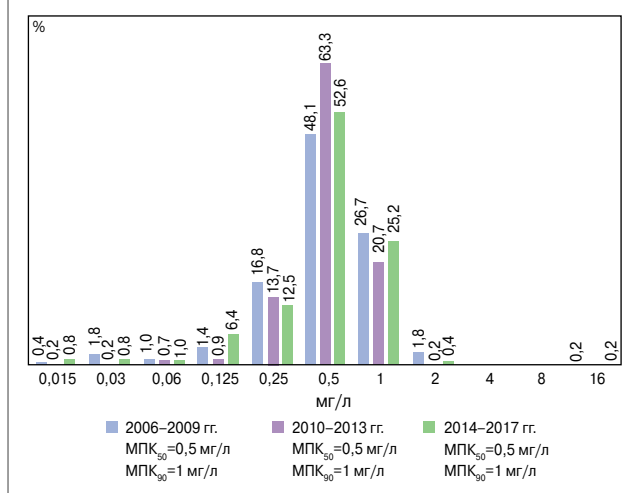
**Таблица 3. In vitro активность левофлоксацина и ципрофлоксацина против ряда грамотрицательных аэробов [15–17 с изменениями]**

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин		Левофлоксацин	
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,25	2	0,25	0,5
<i>Escherichia coli</i>	0,015	0,25	0,03	0,12
<i>H. influenzae</i>	0,004	0,008	0,015	0,03
<i>H. 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>P. 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

**Таблица 4. In vitro активность левофлоксацина и ципрофлоксацина против ряда «атипичных» возбудителей [15–17 с изменениями]**

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

**Рис. 2. Динамика распределения штаммов *S. pneumoniae* по МПК левофлоксацина [18].**



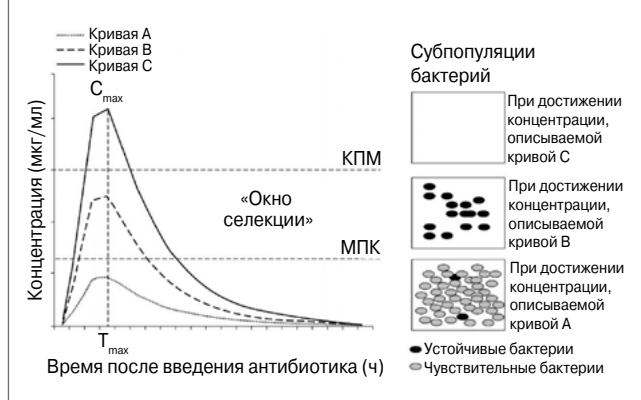
ФХ [19], частота выделения левофлоксацин-резистентных пневмококков не превышает 1% [20]. Сходные данные демонстрируют и результаты многоцентрового российского исследования ПеГАС – динамика распределения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub>, расположенных в чувствительном диапазоне, свидетельствует о сохранении высокой антипневмококковой активности левофлоксацина на протяжении 2006–2017 гг. (рис. 2).

При этом среди пенициллино- и макролидорезистентных *S. pneumoniae* частота устойчивых к левофлоксацину пневмококков составляет всего 0,9–2,7% [21].

Основная причина снижения чувствительности бактерий (прежде всего пневмококка) к ФХ 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 *meхR* и *nfxB*) [22].

Важнейшим условием, предотвращающим формирование устойчивости возбудителей к антибиотикам, яв-

**Рис. 3. Изменение концентрации антибиотика и популяции бактерий в очаге инфекции с течением времени [30]: снизу вверх: ниже МПК – кривая А, в пределах «окна селекции» – кривая В, выше КПК – кривая С.**



ляется рациональное применение последних. При этом, очевидно, особое преимущество приобретают антимикробные препараты, обладающие низкой способностью к отбору устойчивых субпопуляций среди целевых штаммов бактерий [23, 24]. И здесь уместно напомнить об «окне селекции», представляющем собой диапазон концентраций конкретного антибиотика, достаточных для уничтожения чувствительных популяций бактерий, но не достаточных для эрадикации тех субпопуляций, которые обладают известными механизмами устойчивости к назначаемому препарату. В этой связи назначение антибиотика в дозе, приводящей к формированию локальной (тканевой) концентрации, находящейся в пределах «окна селекции», приведет к размножению устойчивых бактерий (рис. 3).

В ранее проведенных исследованиях изучались значения МПК и концентрации, предотвращающие мутации (КПК), моксифлоксацина, гатифлоксацина и левофлоксацина в отношении *S. pneumoniae*. Значения этих фармакодинамических параметров оказались несколько выше для левофлоксацина, чем для двух других препаратов [25–29]. Тем не менее при назначении в общепринятых терапевтических дозах каждого из трех антибиотиков в жидкости, покрывающей респираторный эпителий, достигались концентрации препаратов, в 3 раза превышавшие КПК. При назна-

чении «высокодозного» режима левофлоксацина (500 мг 2 раза в сутки или 750 мг 1 раз в сутки) это соотношение потенциально оказывается еще более привлекательным для левофлоксацина.

**Клиническая эффективность**

В связи с хорошим проникновением в ткани бронхолегочной системы и высокой активностью в отношении актуальных респираторных патогенов основной областью клинического применения левофлоксацина были и остаются ИНДП [31, 32].

**Внебольничные пневмонии**

В арсенале современного врача сегодня можно найти 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, справедливо занимающему одно из центральных мест в лечении ВП (табл. 5).

Своеобразным итогом накопленного фактического материала за годы клинического применения РФХ, прежде всего левофлоксацина, у взрослых, больных ВП, является метаанализ, объединивший результаты 23 рандомизированных контролируемых клинических исследований и включавший в общей сложности 7885 пациентов [34]. Авторами было показано, что РФХ превосходят антибиотики сравнения ( $\beta$ -лактамы, макролиды или их комбинации), и эти различия в эффективности оказались наиболее демонстративны при тяжелом течении заболевания: отношение шансов (ОШ) 1,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–3,29, у госпитализированных больных ВП (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04–1,61) или при необходимости парентерального введения антимикробных препаратов (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,13–1,85).

Показательны в этом плане и результаты двух масштабных постмаркетинговых ретроспективных исследований, в ходе которых продемонстрировано превосходство монотерапии левофлоксацином над альтернативными направлениями эмпирической АБТ (макролиды, амоксициллин/клавуланат) нетяжелой ВП в амбулаторных условиях, особенно

**Таблица 5. Эмпирическая АБТ взрослых больных ВП в соответствии с современными клиническими рекомендациями [33]**

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 <i>P. aeruginosa</i> -инфекции
<i>Аминопенициллины</i>					
Амоксициллин	+				
<i><math>\beta</math>-лактамы/ингибиторы <math>\beta</math>-лактамаз</i>					
Амоксициллин/клавуланат		+		+	
Ампициллин/сульбактам		+			
Пиперациллин/тазобактам			+		+
<i>Другие <math>\beta</math>-лактамы</i>					
Цефуроксим		+			
Цефтриаксон		+	+		
Цефотаксим		+	+		
Цефепим					+
Цефтазидим					+
<i>Макролиды</i>					
Азитромицин, кларитромицин	+				
<i>ФХ</i>					
Левофлоксацин	+	+	+	+	+
Ципрофлоксацин					+
Моксифлоксацин		+		+	

Таблица 6. Эмпирическая АБТ нетяжелой ВП у взрослых в соответствии с рекомендациями ATS/IDSA (2019) [41] и PPO (2021) [42]

Рекомендации	Клинический сценарий	АБТ
<i>Лечение ВП на дому (антибиотики выбора)</i>		
ATS/IDSA, 2019	Наличие сопутствующих заболеваний*	Амоксициллин/клавуланат, или цефалоспорины + макролид, или доксициклин, или РФХ (монотерапия) <sup>‡</sup>
PPO, 2021	Больные с сопутствующими заболеваниями** и/или принимавшие АБТ ≥ 2 сут за последние 3 мес и/или имеющие другие факторы риска***	Амоксициллин/клавуланат, РФХ <sup>‡</sup> , цефдиторен
<i>Лечение ВП в стационаре (антибиотики выбора)</i>		
ATS/IDSA, 2019	Отсутствие факторов риска MRSA или <i>P. aeruginosa</i> <sup>†</sup>	β-лактамы + макролид или РФХ (монотерапия) <sup>‡</sup>
PPO, 2021	Больные с сопутствующими заболеваниями** и/или принимавшие АБТ ≥ 2 сут за последние 3 мес и/или имеющие другие факторы риска***	ИЗП, или цефалоспорины III, или РФХ <sup>‡</sup> , или цефтаролин <sup>§</sup> , или эртапенем <sup>‡</sup>

Примечание. ATS (American Thoracic Society) – Американское торакальное общество; IDSA (Infectious Diseases Society of America) – Американское общество инфекционных заболеваний; PPO – Российское респираторное общество; ИЗП – ингибиторозащитные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам); \*хронические сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания, заболевания печени, почек, сахарный диабет (СД), алкоголизм, злокачественные новообразования, аспениа; \*\*хронический бронхит/ХОБЛ, сердечная недостаточность, СД, хроническая почечная недостаточность, диффузные заболевания печени, хронический алкоголизм, наркомания, упадок питания; \*\*\*недавняя госпитализация, пребывание в домах престарелых, лечение ран в домашних условиях и др.; <sup>†</sup>ранее имевшее место выделение из респираторных образцов MRSA или *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*), недавняя госпитализация или парентеральное введение антибиотиков (за последние 90 дней); <sup>‡</sup>левофлоксацин (750 мг 1 раз в день внутрь), моксифлоксацин (400 мг 1 раз в день внутрь), гемифлоксацин (320 мг 1 раз в день внутрь); <sup>§</sup>левофлоксацин (750 мг 1 раз в день или 500 мг 2 раза в день внутривенно), моксифлоксацин (400 мг 1 раз в день внутривенно); <sup>‡</sup>предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных пневмококков или факторов риска инфицирования ими; <sup>‡</sup>пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст больного с множественной сопутствующей патологией.

наглядное при анализе результатов лечения больных старших возрастных групп [35, 36].

Клиническую эффективность РФХ, в том числе и 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 кумулятивной госпитальной летальности у данной категории пациентов (n=4558) в период с 1995 по 2014 г. установлено, что анализируемый 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 с применением левофлоксацина и других РФХ в качестве стартовой АБТ (ОШ летального исхода 0,45; 95% ДИ 0,29–0,71) [37].

Авторами систематического обзора и метаанализа, включивших 16 рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности РФХ у амбулаторных и госпитализированных больных ВП (n=4809 в возрасте от 37 до 72 лет), показано, что несмотря на сопоставимые показатели летальности между группами пациентов, получавших РФХ, с одной стороны, и β-лактамы, макролиды и их комбинации, с другой, назначение РФХ 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) [38].

Анализ реальной клинической практики также свидетельствовал об очевидной клинической привлекательности РФХ в лечении больных ВП. Так, в частности, при назначении левофлоксацина, моксифлоксацина или гемофилосацина в амбулаторных условиях на срок не менее 5 дней по сравнению с пенициллином ± макролидом отмечена меньшая вероятность терапевтической неэффективности (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,77–0,99; p=0,037) [39].

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 включившего 36 405 госпитализированных в палатные отделения больных ВП (34 200 больным из их числа РФХ назначались в парентеральной лекарственной форме, а 2205 – пероральной) [40]. Показано, что независимо от пути введения РФХ (внутрь vs парентерально) отсутствовали различия в показателях госпитальной летальности (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,58–1,15), длительности пребывания больного в стационаре, частоте переводов больных из палатного отделения в отделение интенсивной терапии, потребности в проведении инвазивной механической венти-

Таблица 7. Рекомендации по АБТ больных с инфекционным обострением ХОБЛ [46]

Характеристика больных	postОФВ <sub>1</sub> *	Вероятные возбудители	Рекомендуемые антибиотики
GOLD I–II, без факторов риска**	>50%	<i>H. influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин «Новые» макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефалоспорины III
GOLD I–II, с факторами риска**	>50%	<i>H. influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP***	РФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат
GOLD III	30–50%	<i>H. influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP*** Грам(-) энтеробактерии	РФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат
GOLD IV	<30%	<i>H. influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP*** Грам(-) энтеробактерии <i>P. aeruginosa</i>	РФХ/РФХ (ципрофлоксацин или левофлоксацин) ± антисинегнойные β-лактамы

\*postОФВ<sub>1</sub> – постбронхолитический объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; \*\*факторы риска терапевтической неудачи: возраст >65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ХОБЛ (≥2/12 мес); \*\*\*penicillin-resistance *S. pneumoniae* (штаммы пневмококка, устойчивые к пенициллину).

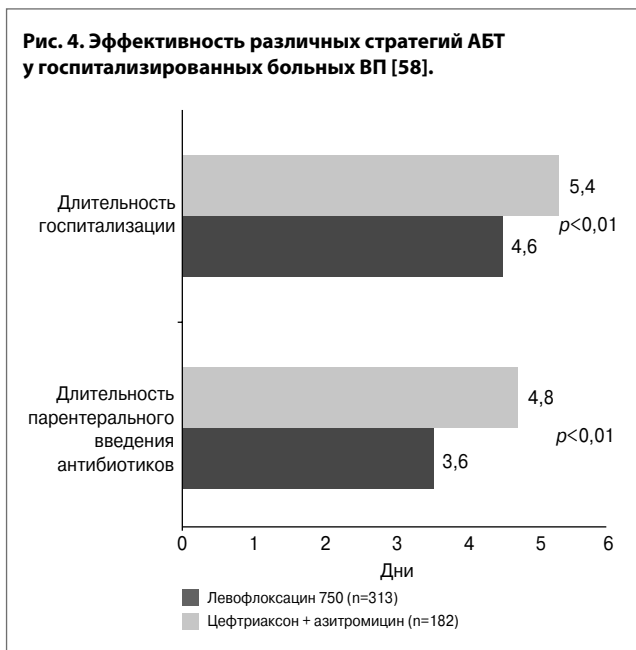
ляции и/или во введении вазопрессоров на более поздних этапах лечения.

Эти и другие свидетельства эффективности РФХ в лечении взрослых, больных ВП, объясняют устойчивые позиции, которые продолжают занимать левофлоксацин и ряд других представителей этого класса антибиотиков в современных схемах эмпирической АБТ данной категории пациентов (табл. 6).

#### Обострение ХОБЛ

В настоящее время принято выделять несколько фенотипов обострения ХОБЛ: бактериальный, вирусный, эозинофильный, «маловоспалительный»/«малолеточный» (“pauci-inflammatory”) [43]. При этом наиболее распространены инфекционные фенотипы – бактериальный (≥55% от числа всех обострений заболевания) и вирусный (≈30%) [44]. Среди бактериальных возбудителей, выделяемых из мокроты/бронхиального секрета больных, переносящих обострение ХОБЛ, чаще других фигурируют *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Однако у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания, частыми его обострениями, повторным применением антибиотиков особую актуальность приобретают возбудители семейств

**Рис. 4. Эффективность различных стратегий АБТ у госпитализированных больных ВП [58].**



*Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* [45]. Исходя из этого, представляется вполне аргументированным то место, которое занимают РФХ (в том числе левофлоксацин), особенно в лечении больных 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 антибиотиков сравнения, мы находим в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, в частности, левофлоксацин продемонстрировал большую частоту эрадикации потенциально патогенных микроорганизмов по сравнению с цефуроксимом аксетилом в лечении данной категории пациентов [47]. 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 микробиологическая и клиническая эффективность ФХ оказались сопоставимыми [48]. 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 цефуроксимом аксетилом (250 мг 2 раза в сутки), применявшимися на протяжении 10 дней, указывается еще в одном исследовании [49].

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 [50], но и существенное удлинение так называемого «безинфекционного» периода (временного промежутка между двумя последовательными обострениями заболевания). Так, Л.И. Дворецкий и соавт. при назначении левофлоксацина в сравнении с макролидами наряду с вполне ожидаемым более высоким эрадикационным потенциалом ФХ (86 и 25% соответственно) установили значительно более демонстративное увеличение продолжительности «безинфекционного» периода (289,1 и 164,9 дня соответственно) [51].

Не менее важным при принятии решения о выборе соответствующего направления эмпирической АБТ у больных, переносящих обострение ХОБЛ, является 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 эффективного первоначально назначенного «стандартного» амбулаторного лечения ФХ демонстрировал очевидное преимущество перед кларитромицином, цефуроксимом, амоксициллином/клавуланатом – 33,6 и 65,8% ( $p=0,02$ ) соответственно [52].

### Режимы дозирования

Авторы современных рекомендаций по ведению взрослых пациентов с ВП (ATS/IDSA, PPO) отдают предпочтение высокодозным режимам применения левофлоксацина, что аргументируется особенностями фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика [41, 42]. Как уже отмечалось, антимикробная активность левофлоксацина является концентрационнозависимой, а именно бактерицидный эффект препарата пропорционален его концентрации в организме [5]. Между максимальной концентрацией в плазме крови ( $C_{max}$ ) и дозой антибиотика отмечается линейная зависимость. При использовании левофлоксацина в дозе 500 мг  $C_{max}$  в зависимости от способа введения достигает 5,2–6,3 мг/л, тогда как пероральный прием 750 мг позволяет увеличить  $C_{max}$  до 7,1 мг/л, а внутривенное введение этой же дозы – до 11,3 мг/л [53–55]. В свою очередь, повышение  $C_{max}$  закономерно сопровождается увеличением площади под фармакокинетической кривой за 24 ч (AUC24). Для левофлоксацина, как и для других РФХ, отношение AUC24 к МПК является наиболее важным предиктором эффективности, т.е. высокие значения AUC24/МПК коррелируют с большей вероятностью успешного результата АБТ. Так, в частности, Р. Lister [56] показано, что левофлоксацин в дозе 750 мг/сут обеспечивает эрадикацию штаммов *S. pneumoniae*, МПК антибиотика в отношении которых составляет 2,6 и 3,2 мкг/мл, тогда как при его применении в дозе 500 мг/сут снизить число бактерий до уровня <104 КОЕ/мл не удастся. При приеме антибиотика в дозе 750 мг/сут по сравнению со стандартной дозой (500 мг/сут) достигалась более высокая концентрация левофлоксацина в жидкости, выстилающей поверхность альвеолоцитов: спустя 4 ч после приема 500 и 750 мг препарата указанная концентрация составила  $9,9 \pm 2,7$  и  $22,1 \pm 14,9$  мкг/мл соответственно [57].

Среди многочисленных свидетельств терапевтической привлекательности высокодозного применения левофлоксацина следует, вероятно, упомянуть исследование С. Frei и соавт. [58], в ходе которого у госпитализированных больных ВП показали преимущество высокодозной терапии левофлоксацином (750 мг/сут) в сравнении с комбинированной терапией цефтриаксоном и азитромицином во влиянии на продолжительность парентерального введения антибиотиков и длительность пребывания пациентов в стационаре (рис. 4).

### Длительность терапии

Несмотря на более чем 80-летнюю историю клинического применения антибиотиков, лишь в отношении очень небольшого перечня инфекционных заболеваний получена серьезная доказательная база, аргументирующая соответствующую продолжительность АБТ. К сожалению, внебольничные инфекции дыхательных путей (самые распространенные инфекционные заболевания современного человека) не относятся к их числу. Между тем накопленные к настоящему времени свидетельства сопоставимой терапевтической эффективности коротких и длительных («традиционных») курсов АБТ бактериальных инфекций [59, 60] позволяют утверждать, что сокращение сроков приема антибиотика коррелирует с уменьшением риска побочных эффектов, снижением вероятности селекции лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей, повышением приверженности больного врачебным рекомендациям и является более экономичным [61–63].

Таблица 8. Рекомендации по определению длительности АБТ больных ВП

Рекомендации	Длительность АБТ	Степень/уровень доказательности
IDSA/ATS (2007) [65]	Больные ВП должны лечиться как минимум в течение 5 дней (уровень I*) при условии стойкой апирекции 48–72 ч и ≤1 признака клинической нестабильности** (уровень II*) Более продолжительная АБТ необходима в случаях, если назначенные антибиотики оказались неактивными в отношении выделенных возбудителей или течение ВП сопровождается такими внегочными осложнениями, как менингит или эндокардит (уровень III*)	Уровень I: высокий Уровень II: средний Уровень III: низкий
ERS/ESCMID (2011) [66]	Длительность АБТ у больных ВП, «отвечивших» на лечение, в большинстве случаев не должна превышать 8 дней [C2] Биомаркеры (ПКТ и др.) могут использоваться в качестве дополнительного индикатора прекращения приема антибиотиков	C2: недостаточная степень доказательности; отсутствие систематического обзора или метаанализа
BTS (2009) [67]	Амбулаторным больным ВП и большинству госпитализированных пациентов с нетяжелым и неосложненным течением заболевания рекомендуется 7-дневная АБТ Больным с тяжелым течением ВП и неустановленной этиологией заболевания необходима 8–10-дневная терапия В случаях предполагаемой или установленной этиологии ВП, вызванной <i>S. aureus</i> или <i>Enterobacteriaceae</i> , сообразуясь с особенностями клинического течения, терапия может быть продлена до 14–21 дня [C]	C: согласительное мнение экспертов

Примечание. ERS/ESCMID (European Respiratory Society/European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) – Европейское респираторное общество/Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям; BTS (British Thoracic Society) – Британское торакальное общество. \*Уровень I – доказательства, полученные при проведении хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований; уровень II – доказательства, полученные при проведении хорошо организованных контролируемых нерандомизированных исследований (включая когортные исследования, серии пациентов, исследования «случай-контроль»); уровень III – исследования реальной практики или экспертное мнение. \*\*Признаки клинической нестабильности: а) температура тела >37,8°C; б) частота сердечных сокращений >100 уд/мин; в) частота дыхания >24 уд/мин; г) систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.; д) SaO<sub>2</sub><90%; е) затрудненное глотание; ж) нарушения сознания. ПКТ – прокальцитонин.

Таблица 9. Эффективность различных режимов дозирования левофлоксацина при ВП

Категория пациентов	Количество пациентов	Режим дозирования	Эффективность, %		Авторы, исследование
			клиническая	бактериологическая	
ВП	256	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	92,4	93,2	L. Dunbar и соавт. [68]
	272	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	91,1	92,4	
ВП, вызванная «атипичными» возбудителями	77	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	95,5	–	L. Dunbar и соавт. [69]
	57	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	96,5	–	
ВП тяжелого течения	101	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	90,8	88,9	A. Shorr и соавт. [70]
	118	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	85,5	87,5	
ВП у лиц пожилого возраста (≥65 лет)	80	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	89	90,3	A. Shorr и соавт. [71]
	97	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	91,9	87,5	

Тем не менее вопрос об оптимальной («достаточной») продолжительности АБТ остается предметом оживленных дискуссий, что, в частности, можно проиллюстрировать на примере ВП (табл. 8). При этом важно подчеркнуть, что в большинстве случаев клинической стабильности больных ВП удается добиться уже в первые 3–5 дней эмпирической АБТ, и редко когда возникает необходимость в продолжительном назначении антибиотиков [64].

К настоящему времени опубликованы результаты многочисленных клинических исследований, обосновывающих целесообразность проведения коротких курсов АБТ у больных ВП. Вероятно, самое известное из них посвящено изучению эффективности и безопасности высокодозного режима назначения левофлоксацина при ВП [68]. В ходе исследования проводилась сравнительная оценка стандартной (500 мг/сут в течение 10 дней) и высокодозной (750 мг/сут в течение 5 дней) терапии левофлоксацином у 528 взрослых пациентов с ВП различной степени тяжести. При стратификации по шкале PSI (Pneumonia Severity Index – индекс тяжести пневмонии) число пациентов, соответствующих III–IV классам, составило в группах сравнения 39,5 и 45,2% соответственно. Результаты исследования продемонстрировали сопоставимую клиническую и бактериологическую эффективность сравниваемых режимов дозирования антибиотика (табл. 9). При этом в случаях высокодозной терапии левофлоксацином отмечалась большая частота нормализации температуры тела на 3-й день лечения. Сравнимая клиническая эффективность двух режимов дозирования препарата подтверждена и при «атипичной» этиологии ВП [69].

Особого внимания в этом ряду заслуживают результаты исследований A. Shorr и соавт., посвященных изучению эффективности высокодозной терапии левофлоксацином

у больных тяжелой ВП, а также у больных людей пожилого и старческого возраста (≥65 лет) [70, 71]. Полученные данные свидетельствовали не только о высокой эффективности, но и о приемлемом профиле безопасности высокодозного режима применения препарата у наиболее сложных групп больных ВП (см. табл. 9). Более поздние исследования также подтвердили сопоставимую клиническую эффективность стандартного (500 мг/сут в течение 10 дней) и высокодозного (750 мг/сут в течение 5 дней) режимов назначения антибиотика у больных ВП [72, 73]. Таким образом, высокодозная терапия левофлоксацином обеспечивает возможность успешного проведения коротких курсов АБТ у больных ВП, что позволяет без ущерба эффективности лечения минимизировать риски, связанные с ее проведением, уменьшить экономические затраты, повысить комплаентность пациентов. Кроме того, указанный режим дозирования может быть целесообразен и при ВП, вызванной штаммами микроорганизмов со сниженной чувствительностью к антибиотикам.

Вероятно, опираясь на результаты в том числе и перенесенных исследований, американские эксперты в недавно вышедшей версии рекомендаций ATS/IDSA по ведению взрослых больных ВП с достаточной степенью убежденности отвечают на вопрос о продолжительности оптимальной («достаточной») АБТ у данной категории пациентов: «Больные, у которых в ближайшие 48–72 ч достигнуто клиническое улучшение (клиническая стабильность<sup>2</sup>), должны продолжить лечение в общей сложности в течение 5 дней. В случаях предполагаемой или доказанной MRSA- или *P. aeruginosa*-инфекции лечение следует продолжать в течение 7 дней» [41].

«Тюготеют» к коротким курсам АБТ и эксперты Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD), рекомендуя 5–7-дневный

прием антибиотиков при обострении ХОБЛ/хронического бронхита [74]. Небезынтересно, что принятие данного согласительного решения в известной степени также базируется на результатах исследования по оценке эффективности и безопасности «коротких» курсов терапии левофлоксацином [75].

### Безопасность

В 2016 г. на сайте FDA была размещена информация, касающаяся возможного риска развития ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в частности скелетно-мышечных и неврологических, при назначении ФХ, в связи с чем предлагалось воздерживаться от их назначения у больных острым бактериальным синуситом, неосложненными инфекциями мочевых путей и другими заболеваниями при возможности применения альтернативных схем АБТ [76]. Вместе с тем многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности левофлоксацина, а также многолетний опыт его успешного применения в реальной клинической практике [77, 78] позволяют относиться к такому 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 корригированного интервала QT, клинически значимая гепатотоксичность.

В большинстве случаев НЛР, возникающие при приеме левофлоксацина, являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены антибиотика. Не зарегистрировано ни одной жизнеугрожающей НЛР, связанной с приемом препарата [79].

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 нежелательных проявлений (тошнота, рвота, диарея, диспепсия, запоры, боли в животе, головная боль, бессонница, головокружение) [80]. Свидетельством безопасности высокодозной терапии левофлоксацином является и ее официальное признание экспертами FDA [81].

Не менее важен и тот факт, что эффективность и безопасность левофлоксацина сравнима у больных молодого/среднего возраста и  $\geq 65$  лет. В частности, несмотря на потенциально больший риск удлинения интервала QT и развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у лиц пожилого и старческого возраста, особенно при одновременном приеме левофлоксацина и антиаритмических препаратов IA и III классов, по результатам клинических и постмаркетинговых исследований не зарегистрировали ни одного случая пируэтной желудочковой тахикардии ("torsade de pointes") [80]. В ряду возможных предостережений в случаях назначения левофлоксацина пациентам старших возрастных групп следует указать риск развития тендинита, особенно при одновременном приеме глюкокортикостероидов (0,6 случаев на 100 тыс. пациентов) [82], судорог (при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов) [83], а также необходимость регулярного мониторингования больными СД, при-

нимающими пероральные сахароснижающие препараты и/или инсулин, уровня гликемии [84].

### Заключение

Левофлоксацин – прототип современных или так называемых РФХ, антибиотик, обладающий широким спектром антимикробной 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 его 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 25-летний опыт его успешного применения в реальной клинической практике. Сказанное выше определяет уникальное место левофлоксацина в современных схемах АБТ взрослых больных с внебольничными ИНДП.

Наконец, 25-летний опыт успешного и безопасного применения левофлоксацина по широкому кругу показаний, в том числе при ИНДП, оказался востребованным в рамках текущей пандемии COVID-19. Согласно ныне действующим Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции при наличии клинических и/или лабораторных свидетельств бактериальной ко- или суперинфекции – повышении сывороточной концентрации прокальцитонина  $>0,5$  нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз  $>12 \times 10^9/\text{л}$  (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикостероидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% – назначение левофлоксацина рассматривается как одно из предпочтительных [85].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

### Литература/References

1. New FDA requirements for post-marketing studies and clinical trials: patient strategy. Q2. MemorANDA. 2009; p. 1–10.
2. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone uses in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Suppl. 6):vi47–56.
3. Leshner GY, Froelich ED, Gruett MD, et al. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharm Chem.* 1962;91:1063–5.
4. Naber K, Adam D. Expertengruppe der PEG. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J.* 1998;7:66–8.
5. Naredin AM, Elkhatib WF, Cunnion KM, Zhanel GG. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug Healthc Patient Saf.* 2011;3:59–68.
6. Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin. A review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs.* 2008;68(4):535–56.
7. Schito GC, Valardo PE, Nicoletti G. Activity of Levofloxacin on Respiratory Pathogens: Results of the SEMPRES Italian Study (2000–2002). Chicago: ICAAC, 2003.
8. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro model. *JAC.* 2006;58:960–5.

<sup>2</sup>а) стойкое снижение температуры тела  $<37,2^\circ\text{C}$  в течение не менее 48 ч; б) отсутствие интоксикационного синдрома; в) частота дыхания  $<20$  уд/мин (у пациентов без хронической дыхательной недостаточности); г) отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией); д) количество лейкоцитов крови  $<10 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $<80\%$ , иных форм  $<6\%$  [65].

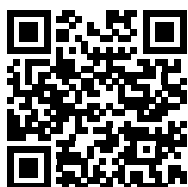


9. Nareddin AM, Marras TK, Sanders K, et al. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg and 1000 mg once daily in plasma and epithelial lining fluid of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:479-84.
10. Drusano GL, Preston SL, Gottfried MH, 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 HM, Shore E, et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest*. 2004;125(3):965-97.
12. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin: Its use in infections of respiratory tract, skin, soft tissues, and urinary tract. *Drugs*. 1998;56:487-515.
13. Norrby SR. Levofloxacin. *Exp Opin Pharmacother*. 1999;1:109-19.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 9.0, 2019. Available at: [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v9.0](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v9.0). Accessed: 25.08.2021.
15. Lynch JP, File TM, Zhanel GG. Levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4:725-42.
16. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994;47(4):677-700.
17. Zanel GG, Fontaine S, Adam H, et al. A review of new fluoroquinolones. Focus on their use in respirator tract infections. *Treat Respir Med*. 2006;5:437-65.
18. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «PeGAS 2014–2017». *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2019;21(3):230-7 [Ivanchik NV, Chagarian AN, Sukhorukova MV. Antibiotikorezistentnost klinicheskikh shtammov *Streptococcus pneumoniae* v Rossii: rezultaty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniia "PeGAS 2014–2017". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2019;21(3):230-7 (in Russian)].
19. Doern GV, Richter SS, 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.
20. Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000-2001. *J Infect*. 2004;48:56-65.
21. Noreddin AM, Elkhatib WF. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:505-14.
22. 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.
23. Baquero F, Baquero-Artigao G, Canton R, Garcia-Rey C. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(Suppl. S2): 27-37.
24. Drlaca K. A strategy for fighting antibiotic resistance. *Am Soc Microbiol News*. 2001;6:27-33.
25. 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):104-9.
26. Gottfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest*. 2001;119(4):1114-22.
27. Hermesen ED, Hovde LB, Konstantinides GN, Rotschafer JC. Mutant prevention concentrations of ABT-492, levofloxacin, moxifloxacin, and gatifloxacin against three common respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1633-5.
28. Soman A, Honeybourne D, Andrews J, et al. Concentrations of gatifloxacin in plasma and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:63-6.
29. Soman A, Honeybourne D, Andrews J, Jevons G, Wise R. Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:835-8.
30. Canton R, Lode H, Graninger W, Milkovich G. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they? Implications for their management with levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(Suppl. 2):S115-27.
31. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. НИИХ СГМА, 2007. Режим доступа: <http://antibiotics.ru/ab>. Ссылка активна на 25.08.2021 [A practical guide to anti-infective chemotherapy. Ed. LS Strachunsky, YuB Belousova, SN Kozlov. NIIH SGMА, 2007. Available at: <http://antibiotics.ru/ab/>. Accessed: 25.08.2021 (in Russian)].
32. Синопальников А.И., Козлов П.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007 [Sinopalnikov AI, Kozlov PS. Community-acquired respiratory tract infections. A guide for doctors. Moscow: Premier MT, Our City, 2007 (in Russian)].
33. Thiem U, Heppner HJ, Pientka L. Elderly patients with community-acquired pneumonia. Optimal treatment strategies. *Drug Aging*. 2011;28(7):519-37.
34. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008;179(12):1269-77.
35. Ye X, Sikirica V, Schein JR, 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(2):358-71.
36. Hess G, Hill JW, Raut MK, et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: results from a claims analysis. *Adv Ther*. 2010;27(10):743-55.
37. Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D, et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):e1-567.
38. Raz-Pasteur A, Shasha D, Pual M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with  $\beta$ -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:242-8.
39. Wang CC, Lin CH, Lin KY, et al. Comparative outcome analysis of penicillin-based versus fluoroquinolone-based antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2763.
40. Belfort RK, 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):1-9.
41. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67.
42. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации Российской ассоциации по клинической микробиологии и антибактериальной химиотерапии (проект), 2021. Режим доступа: [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru). Ссылка активна на 25.08.2021 [Community-acquired pneumonia. Clinical guidelines of the Russian Respiratory Society and the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (draft), 2021. Available at: [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru). Accessed: 25.08.2021 (in Russian)].
43. Santos S, Marin A, Serra-Batles J, et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:515-25.
44. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662-71.
45. 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(1):40-6.
46. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1052-7.
47. Shah PM, Maesen FP, 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(4):529-39.
48. Masterton RG, Burley CJ. 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(6):503-12.
49. Weis LR. 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(9):1414-25.
50. Canut A, Martin-Herrero JE, 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(3):605-12.
51. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудина С.А., и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита: сравнительный анализ эффективности лечения и длительности безрецидивного периода. *Антибиотики и химиотерапия*. 2007;52(7):21-31.
52. 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(1):117-21.
53. Holland M, Chien S, Corrado M, et al. The pharmacokinetic profile of levofloxacin following once- or twice-daily 500 mg administration. Proceedings of Fifth International Symposium on New Quinolones. Singapore, 1994; p. 25-7.
54. Chow AT, Fowler CL, Williams RR, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(7):2122-5.
55. Chien SC, Wong FA, Fowler CL, et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(4):885-8.
56. Lister PD. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(1):43-9.
57. Gottfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest*. 2001;119(4):1114-22.
58. Frei CR, Jaso TC, Mortensen EM, et al. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):859-68.

59. File TM Jr. Duration and cessation of antimicrobial treatment. *J Hosp Med.* 2012;7(Suppl. 1):S22-33.
60. Tansarli GS, Mylonakis EE. Efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(9):AAC.e00635-18.
61. Bronzawear S, Cars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(3):278-82.
62. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87.
63. Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(11):2570-5.
64. Navarta AC, Peyrani P, Wiemken TL, et al. Short duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *ULJRI.* 2017;1(3):21-6.
65. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl. 2(Suppl. 2):S27-72.
66. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Suppl. 6(Suppl. 6):E1-59.
67. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009;64 Suppl. 3:iii1-55.
68. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* 2003;37(6):752-60.
69. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750 mg, 5 days levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(4):555-63.
70. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750 mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med.* 2006;100(12):2129-36.
71. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged  $\geq 65$  years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 2005;27(8):1251-9.
72. Zhao X, Wu JF, Xiu QY, et al. A randomized controlled clinical trial of levofloxacin 750 mg versus 500 mg intravenous infusion in the treatment of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80(2):141-7.
73. Zhao T, Chen LA, Wang P, et al. A randomized, open, multicenter clinical study on the short course of intravenous infusion of 750 mg of levofloxacin and the sequential standard course of intravenous infusion/oral administration of 500 mg of levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *J Thorac Dis.* 2016;8(9):2473-84.
74. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Available at: <https://goldcopd.org>. Accessed: 25.08.2021
75. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18(6):503-12.
76. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Available at: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm). Accessed: 25.08.2021.
77. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(4):497-505.
78. Lu ZK, Yuan J, Li M, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):295-303.
79. Ball P. Role of levofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections. Penetration: New challenges for levofloxacin in the fight against infectious diseases. Tokyo: BIOMEDIS, 2003; p. 22-32.
80. Khashab MM, Xiang J, Kahn JB. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1997-2006.
81. Medication guide Levaquin. Available at: [www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303865.htm](http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303865.htm). Accessed: 25.08.2021.
82. Tillotson G, Ball P. Fluoroquinolone safety profiles – A review. *Today's Therapeutic Trends.* 2002;20(4):419-35.
83. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on new agents. *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):352-64.
84. Highlights of prescribing information. Available at: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/lab/2016/020634s067,020635s073,021721s0341b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab/2016/020634s067,020635s073,021721s0341b1.pdf). Accessed: 25.08.2021.
85. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Временные методические рекомендации. Режим доступа: [www.minzdrav.gov.ru](http://www.minzdrav.gov.ru). Ссылка активна на 25.08.2021 [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (05/07/2021). Temporary guidelines. Available at: [www.minzdrav.gov.ru](http://www.minzdrav.gov.ru). Accessed: 25.08.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU