

**1-2/2006**

# СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

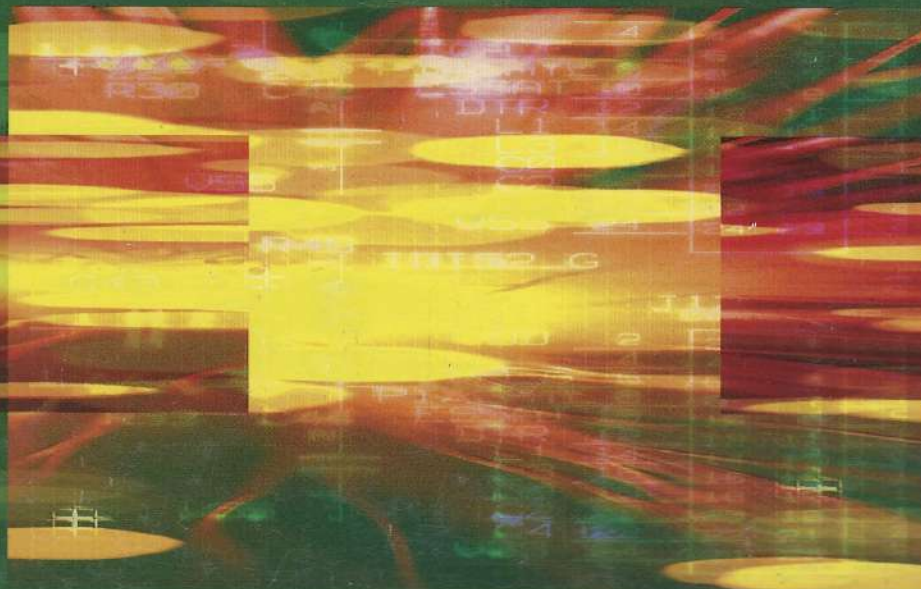
**На допомогу практичному лікарю**

**МОЗ повідомляє**

**Оригінальні дослідження**

**Випадки з практики**

**Огляди, лекції**





УДК: 616-022-036.8-085 + 615.33

# ЛЕВОФЛОКСАЦИН: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

А.М. ПЕЧЕНКА, Е.В. ВИННИЦКАЯ

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев,  
кафедра инфекционных болезней*

*ключевые слова:*  
*антибиотики, применение,*  
*левофлоксацин*

С момента начала использования первого антибактериального препарата многое изменилось в отношении макро- и микроорганизмов. Макроорганизмы изобретают все более активные антибактериальные препараты, микроорганизмы, в свою очередь, вырабатывают к ним устойчивость. Эта неустанная борьба, равно как и ее следствие — изменение этиологического профиля инфекций, появление все большего количества бактериальных заболеваний с внутриклеточным расположением возбудителей, а также тяжелое течение инфекционных процессов на фоне иммунодефицитных состояний, плохая переносимость некоторых препаратов, возрастные ограничения к применению ряда антибиотиков — все это, а также и некоторые другие факторы способствуют дальнейшему активному поиску и разработке новых, более совершенных этиотропных препаратов.

На протяжении всей "антибактериальной эры" главными фаворитами остаются  $\beta$ -лактамы антибиотики (от пенициллина до карбопенемов). Более скромные позиции занимают макролиды и аминогликозиды. Первые, вторые и третьи являются природ-

ными соединениями или же были получены путем химической трансформации природных веществ. Однако во всем этом разнообразии все большее распространение приобретает класс синтетических препаратов — фторхинолонов [3].

В 1962 году у противомаларийного препарата хлорохина были замечены некоторые антибактериальные свойства. При его очищении была получена налидиксовая кислота. В последующие годы были созданы такие препараты, как оксолиновая, пипимидиевая и пиромидиевая кислоты, а также циноксацин. Однако, вследствие особенностей фармакокинетики этих препаратов (быстро метаболизируются и быстро экскретируются, что препятствует развитию системных эффектов), спектра антибактериального действия (грамотрицательные энтеробактерии) область применения этих средств ограничивается лечением инфекций мочевыводящих путей. Эти особенности и быстро развивающаяся устойчивость бактерий не позволили первым хинолонам занять достойное место среди антибактериальных препаратов.

Идея введения атома фтора в химическую структуру налидиксовой кислоты дала образование первого "истинного" фторхинолона — норфлоксацина. Он проявляет более широкий спектр активности в отно-



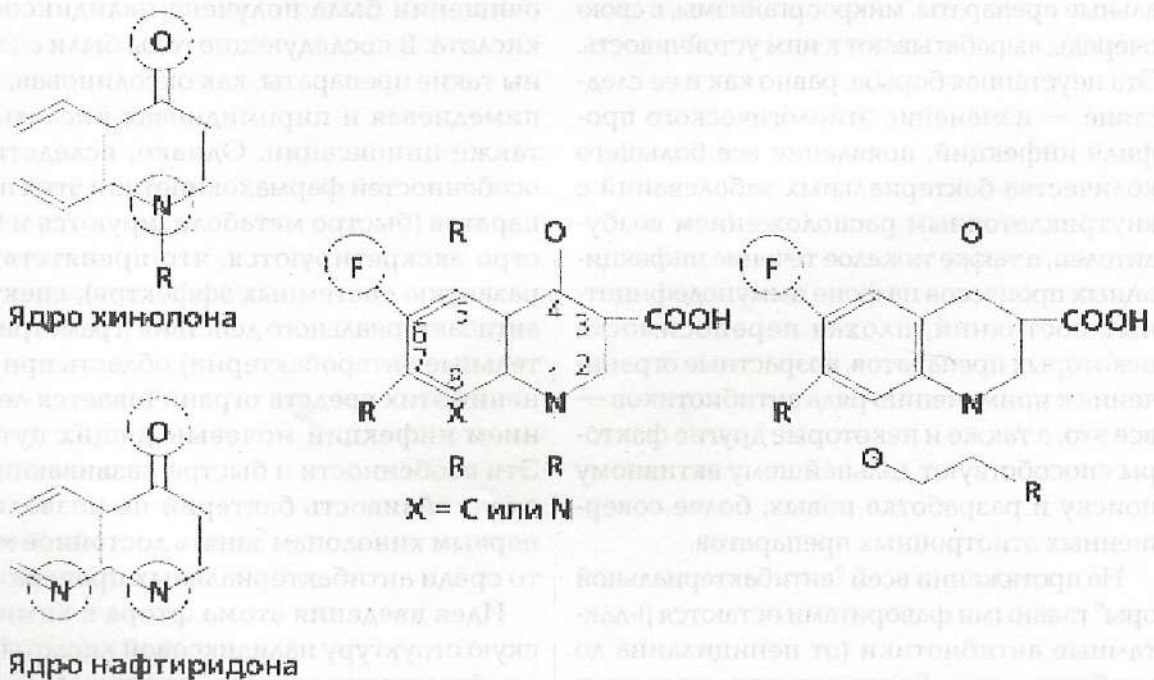
шении граммотрицательных микроорганизмов, но, как и препарат-предшественник, не проявляет системного действия. Дальнейшее совершенствование фторхинолонов привело к открытию офлоксацина и ципрофлоксацина. Внедрение в клинику этих препаратов положило начало широкому их использованию для лечения самых разнообразных инфекций различной локализации и этиологии [3, 12].

Исторически сложилось так, что все химиотерапевтические препараты, синтезированные как в ряду производных хинолона, так и нафтиридона, объединяются под общим термином "хинолоны". Однако это не совсем верно. Принципиальным для хинолонов является наличие атома фтора в шестом положении. Введение фтора в положение 6-хинолонового цикла положило начало синтезу десятков тысяч соединений с целью поиска высокоэффективных препаратов широкого спектра действия, включая и представленные на рисунке трициклические структуры, также содержащие фтор в положении 6-го фрагмента хинолона. Атом фтора, введенный непосредственно в цикл, не высвобождается в организме в процессе метаболизма препарата и остается в структуре всех метаболитов. Поэтому 6-фторхинолоны нельзя сравнивать с препаратами или суб-

стратами, содержащими свободный фтор, нельзя проводить параллели по токсикологическим параметрам и с фторидами [8, 11].

Основная мишень действия для хинолонов — блокада двух ферментов бактериальной клетки — топоизомеразы IV, отвечающей за организацию пространственного расположения хромосомы в бактериальной клетке и за разделение хромосом в процессе деления клетки, и ДНК-гиразы, ответственной за суперспирализацию бактериальной хромосомы. При взаимодействии фермента с бактериальной ДНК образуется комплекс. Хинолоновая молекула связывается с ним и блокирует протекающие процессы [11].

Единой общепринятой классификации этой группы антибиотиков на данный момент нет. Существует уже оговоренное выше разделение на хинолоны и нафтиридоны. В зависимости от количества атомов фтора, включенных в молекулу хинолонов, различают монофторированные соединения (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, руфлоксацин, эноксацин), ди- (ломефлоксацин, спарфлоксацин) и трифторированные соединения (флероксацин, тосуфлоксацин). В литературе, особенно на постсоветском пространстве, самая частая классификация представляет собой



R — положение различных заместителей в хинолоно-е.

Рис. Общая структура хинолонов (нафтиридонов)



выделение двух групп препаратов: **ранние** или старые (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин и др.) и **новые** или поздние (левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин и др.) [1].

За рубежом наибольшей популярностью пользуется классификация, предложенная R. Quintiliani (1999), согласно которой хинолоны разделяются по времени введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами [25].

В этой классификации мы приводим препараты, зарегистрированные в Украине.

#### **I поколение:**

Налидиксовая кислота

Оксолиновая кислота

Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

#### **II поколение:**

Ломефлоксацин

Норфлоксацин

Офлоксацин

Пефлоксацин

Ципрофлоксацин

#### **III поколение:**

Левофлоксацин

Спарфлоксацин

#### **IV поколение:**

Моксифлоксацин

Гатифлоксацин

Согласно этой классификации и попробуем проследить нынешнюю судьбу некоторых препаратов различных поколений.

Итак, группа налидиксовой кислоты действует преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp.), а также *Haemophilus* spp. и *Neisseria* spp. Оксолиновая и пипемидовая кислоты, кроме того, активны в отношении *S.aureus* и некоторых штаммов *P.aeruginosa*, но это не имеет клинического значения.

Нафтиридоны не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Налидиксовая и оксолиновая кислоты подвергаются интенсивной биотрансформации и выводятся преимущественно в виде активных и неактивных метаболитов. Пипемидовая кислота мало метаболизируется и выводится в неизменном виде. Период полувыведения налидиксовой кисло-

ты составляет 1-2,5 часа, пипемидовой кислоты — 3-4 часа, оксолиновой кислоты — 6-7 часов. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 3-4 часа.

Внедрение в практику препаратов, составляющих II поколение, вывело фторхинолоны за узкие рамки "антибиотиков для лечения инфекций мочевыводящих путей", за счет большего объема распределения и более широкого спектра действия. Группа норфлоксацина активна в отношении ряда грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus* spp.), большинства штаммов грамотрицательных, в том числе *E.coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M.morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp.

Хинолоны создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Исключение составляет "ветеран" группы — норфлоксацин, наиболее высокие уровни которого отмечаются в кишечнике, мочевыводящих путях и предстательной железе. Наибольших тканевых концентраций достигают офлоксацин, ломефлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин проходят через гематоэнцефалический барьер, достигая терапевтических концентраций. Степень метаболизма зависит от физико-химических свойств препарата, наиболее активно биотрансформируется пефлоксацин, наименее активно — ломефлоксацин, офлоксацин. С калом выводится от 3-4 до 15-28% принятой дозы.

Период полувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3-4 (норфлоксацин) до 12-14 часов (пефлоксацин) [10].

Далее эволюция хинолонов шла в направлении создания препаратов с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий (прежде всего, пневмококков) при сохранении высокой активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов. В результате упорных поисков был получен левофлоксацин, который, по сути, является "родным братом" офлоксацина. Учитывая такое родство, с формальной точки зрения, его сле-



довало бы рассматривать вместе с ципрофлоксацином и офлоксацином. На практике же мы имеем дело с препаратом нового поколения [3].

Известно, что офлоксацин является рацематом, состоящим из двух оптических изомеров, — левовращающего (активного) и правовращающего (неактивного). Левовращающий изомер и, будучи "очищенным" от балласта в виде правовращающего неактивного изомера, проявляет более высокое бактерицидное действие, чем офлоксацин, сохраняя при этом спектр антимикробной активности, свойственный офлоксацину; более того, проявляя большую активность в отношении грамположительных микробов [3, 11].

### Спектр активности

#### Грамположительные микроорганизмы.

По сравнению с ципрофлоксацином (который считается "золотым стандартом" фторхинолонов) левовращающий изомер демонстрирует улучшенную активность *in vitro* против метициллин-чувствительных *S. aureus* и некоторых штаммов метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA). Левовращающий изомер также активен против большинства штаммов метициллин-чувствительных коагулазо-отрицательных стафилококков и имеет сходную с офлоксацином и ципрофлоксацином активность относительно *S. epidermidis*. Активность левовращающего изомера *in vitro* против стрептококков немного выше, чем офлоксацина и ципрофлоксацина. Левовращающий изомер активен против полирезистентных штаммов *S. pneumoniae*, включая резистентные к цефалоспорином III поколения. Как и другие фторхинолоны, левовращающий изомер только умеренно активен против *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*.

#### Грамотрицательные микроорганизмы.

Левовращающий изомер имеет отличную активность *in vitro* против бета-лактамазоположительных и бета-лактамазоотрицательных *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Он также имеет хорошую активность *in vitro* против большинства *Enterobacteriaceae* и других кишечных возбудителей, тем не менее, несколько уступает по активности ципрофлоксацину. Левовращающий изомер имеет сравнимую с ципро-

флоксацином активность против *Serratia marcescens* и *Providencia rettgeri*. Этот хинолон проявляет только умеренную активность *in vitro* против синегнойной палочки, что существенно меньше по сравнению с ципрофлоксацином. Большинство штаммов *S. maltophilia* и *B. ceracia* резистентны к левовращающему изомеру и другим фторхинолонам.

Анаэробы и другие возбудители. Как и ципрофлоксацин, левовращающий изомер не имеет клинически полезной активности *in vitro* против *B. fragilis*, *C. perfringens* и *Peptostreptococcus*. По сравнению с ципрофлоксацином и офлоксацином левовращающий изомер имеет лучшую активность *in vitro* против *L. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Как и ципрофлоксацин, L-изомер офлоксацина также активен против *M. tuberculosis*. Левовращающий изомер также имеет хорошую активность *in vitro* против большинства возбудителей генитальных инфекций, включая *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *G. vaginalis* и *U. urealyticum* [18]. Именно поэтому фирма "Юрия-фарм" решила освоить выпуск этого препарата под названием "Лефлоцин®".

### Фармакокинетика

Биодоступность препарата составляет 100% как при парентеральном, так и при энтеральном введении, что позволяет переходить с разных форм введения без корректировки дозы. Уровень пиковой концентрации ( $C_{max}$ ) при внутривенном введении 500 мг составляет 5,2 мг/л, при  $T_{max}$  (времени достижения  $C_{max}$ ), равном 1 часу. Период полувыведения составляет 6-8 часов.  $C_{max}$  в сыворотке, которая достигается после однократной пероральной дозы левовращающего изомера 500 мг (5,19 мг/л), намного выше, чем при введении ципрофлоксацина в дозе 750 мг (3,4 мг/л) или офлоксацина в дозе 400 мг (4,0 мг/л). Минимальная концентрация в плазме после повторного перорального приема 500 мг один раз в день составляет примерно 0,5 мг/л.

Левовращающий изомер хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма. В эффективных концентрациях и длительно он обнаруживается в слюне, мокроте и слизистой бронхов, легких, миндалинах, экссудате среднего уха, почках, предстательной железе, яичках, желчи, желчном пузыре, моче,



коже, костной ткани, яичниках, эндометрии; перитонеальном, синовиальном и раневом экссудатах. Проникает в мышечную и жировую ткань, спинномозговую жидкость. Накопление левофлоксацина в фагоцитах способствует повышению бактерицидной активности в отношении внутриклеточных и внеклеточных возбудителей за счет стойкого поддержания высокой концентрации препарата в тканях и жидкостях в очаге инфекции. Около 30-40% препарата связывается с белками плазмы крови. Препарат практически не метаболизируется. Выводится из организма преимущественно почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. В течение 24 часов с мочой экскретируется 80-85% введенной дозы. В высоких концентрациях, многократно превышающих минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для большинства возбудителей инфекции мочевыводящих путей, левофлоксацин обнаруживается в моче (80-100 мг/л и более). С калом выделяется в неизменном виде около 2% введенной дозы, концентрация препарата в кале в течение трех дней после введения дозы 200 мг поддерживается на уровне 50-100 мкг/г [5, 18].

Учитывая столь широкий спектр активности и системность действия, левофлоксацин стал использоваться во многих отраслях медицины. Как показали результаты ряда исследований, левофлоксацин проявил конкурентоспособность с другими антибактериальными препаратами в лечении госпитальных и негоспитальных пневмоний, больных сепсисом, при лечении инфекций мочевыводящих путей, инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекций, в профилактике развития внутрибольничных инфекций.

Наиболее смело ученые разных стран экспериментировали с левофлоксацином в качестве препарата для лечения различных пневмоний, чаще всего, сравнивая его эффективность с флагманами "респираторной" терапии — препаратами группы цефалоспоринов.

Так, S. Gorman и соавт. приводят сравнение двух клинических исследований, которые оценивали эффективность левофлоксацина у пациентов с негоспитальной

пневмонией. Пациентов рандомизировали для назначения левофлоксацина 500 мг в день, или цефтриаксона 1-2 г 1-2 раза в день, или цефуросима аксетила 500 мг дважды в день на протяжении 7-14 дней. Анализ показал лучшую частоту клинического выздоровления на 5-7 день антибиотикотерапии в группе левофлоксацина (96%) по сравнению с группой цефалоспоринов (90%). Бактериологическая эрадикация также была лучше у левофлоксацина (98%), чем у цефалоспоринов (85%). И левофлоксацин, и цефтриаксон — цефуросим эрадицировали 100% *Streptococcus pneumoniae*. Уровень эрадикации *Haemophilus influenzae* был 100% для левофлоксацина и 79% для цефтриаксона — цефуросима. Микробиологическая эффективность относительно атипичных возбудителей была 99% для левофлоксацина по сравнению с 94% для указанных цефалоспоринов. Второе клиническое исследование изучало эффективность и безопасность левофлоксацина по сравнению с цефтриаксоном в лечении больных с негоспитальной и внутрибольничной пневмонией. Левофлоксацин назначался по 500 мг 2 раза в день, цефтриаксон по 4 г однократно. Минимальный курс лечения составлял 5 дней. В результате средняя продолжительность лечения (8 дней), частота выздоровления (76%), бактериальная эрадикация (83%) в обеих группах были подобными. Однако уровень эрадикации левофлоксацином был лучше, чем цефтриаксоном, относительно грамотрицательных возбудителей (96% и 88%). О побочных реакциях сообщали 22% пациентов группы левофлоксацина и 26% пациентов группы цефтриаксона [18].

Группа испанских ученых исследовала две группы больных с диагнозом: негоспитальная пневмония, тяжелое течение. При этом одна группа получала левофлоксацин по 500 мг 1 раз в день, другая — комбинацию кларитромицина по 2 г 1 раз в день и цефтриаксона по 500 мг — 2 раза в день. Статистически достоверной разницы между продолжительностью лечения и пребыванием в стационаре обнаружено не было. Однако, в группе, принимавшей левофлоксацин, умерло 6% пациентов, в то время как в группе пациентов, которых лечили комбинацией кларитромицина с цефтриаксоном, летальный исход на-



блюдался в 12% случаев. По мнению авторов исследования, левофлоксацин в качестве монотерапии может быть использован при лечении средней и тяжелой пневмонии, которая требует госпитализации [24].

Отечественные ученые проводили лечение левофлоксацином нозокомиальных пневмоний у пациентов с политравмой. Эффект терапии сравнивали с группой больных, получающих комбинацию цефотаксима с ципрофлоксацином или цефотаксима с амикацином. В 89% случаев у больных, получавших левофлоксацин, отмечен хороший бактериологический ответ на лечение. В группе сравнения — удовлетворительный бактериологический ответ отмечен в 87,5%. Это также свидетельствует о достаточной эффективности монотерапии левофлоксацином при сравнении с другими антибиотиками [7].

Определившись в состоянии левофлоксацина солировать при лечении пневмоний, специалисты из Университета Луизианы (США) провели исследование для оценки эффективности и безопасности применения левофлоксацина в дозе 750 мг один раз в сутки в течение 5 дней (1 группа) в сравнении с дозой 500 мг в сутки в течение 10 дней (2 группа). Показатели общей клинической эффективности были эквивалентными в обеих группах: 92,4% в 1 группе и 91,1% — во 2 группе. Частота эрадикации типичных и атипичных возбудителей была >90% в обеих группах. У пациентов 1 группы чаще отмечалось субъективное улучшение состояния и нормализация температуры к 3 дню лечения. Однако, тенденция к возникновению рецидивов заболевания наблюдалась у пациентов 2 группы. Показатели неэффективности терапии и нежелательные явления были незначительны и одинаковы в обеих группах [16].

Несмотря на неутраченные споры в отношении безопасности назначения фторхинолонов лицам до 15 лет, появились сообщения, решительно утверждающие, что левофлоксацин является препаратом выбора для лечения тяжело протекающих пневмоний у детей, страдающих иммунодефицитными состояниями [4].

Опыт использования левофлоксацина в лечении острого пиелонефрита пока-

зал клиническую эффективность в 90% случаев, а микробиологическую эффективность в 92% случаев [9]. Также продемонстрирована высокая эффективность и безопасность левофлоксацина при осложненных инфекциях мочевыводящих путей во многих работах зарубежных и отечественных специалистов [2].

Левофлоксацин нашел применение в гастроэнтерологии. Так, он оказался более эффективным препаратом для эрадикации *Helicobacter pylori*, по сравнению с препаратами стандартной квадротерапии [15]. Есть сообщения об успешном лечении острого холангита; хотя левофлоксацин и цефтриаксон обладают сходной клинической эффективностью при лечении острого холангита, с учетом более высокой *in vitro* активности левофлоксацина в отношении возбудителей инфекции желчевыводящих путей, этот антибиотик может быть использован, по мнению авторов исследования, в качестве терапии выбора [20]. И еще как один из путей применения левофлоксацина в гастроэнтерологии является лечение диареи путешественников. Результаты такого исследования показали, что левофлоксацин эффективен при лечении диареи путешественников однократным приемом 500 мг препарата у взрослых туристов. Отмечено три основных преимущества подобной терапии: простота применения, хорошая переносимость, низкая стоимость [26].

Еще одним направлением в применении левофлоксацина стала дерматология. Ряд исследований показал, что при лечении неосложненных инфекций кожи и мягких тканей (абсцессы, импетиго, фурункулы, целлюлиты, пиодерма и др.) левофлоксацином в дозе 500 мг один раз в день курсом 7 дней по сравнению с ципрофлоксацином (по 500 мг два раза в день, курсом 10 дней), клинический эффект получен в 96,1% и 93,5%, а микробиологический — в 93,2% и 91,7% соответственно [6].

Учитывая системность действия левофлоксацина, он был испытан как препарат для эмпирического лечения больных с подозреваемым сепсисом. Полученные результаты показали, что в суточной до-



зе 1 г при приеме два раза в день он также эффективен как имипенем/циластатин в суточной дозе 3 г [17].

На примере предотвращения появления резистентных штаммов синегнойной палочки обнаружен синергизм левофлоксацина — имипенема. Полученные данные дают основание предполагать, что комбинация левофлоксацина-имипенема может быть эффективной для предотвращения появления резистентности среди штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, даже когда присутствуют субпопуляции, резистентные к обоим препаратам в отдельности [22]. При исследовании схем терапии больных с внутрибрюшной инфекцией, вызванной *E.coli* *V.fragilis*, метронидазол (1500 мг в сутки) плюс левофлоксацин (750 мг в сутки), применяемые один раз в день ежедневно, обнаружили активность, подобную таковой у моксифлоксацина (NB! фторхинолона IV поколения) в дозе 400 мг в сутки [19].

На наш взгляд, весьма перспективным является изучение "Лефлоцина®" фирмы "Юрия-фарм" как препарата для лечения бактериальных менингитов, в частности в качестве монотерапии. Все необходимые данные у него для этого имеются: широкий спектр действия, проникаемость через гематоэнцефалический барьер, безопасность (отсутствует выраженная нейротоксичность) [14, 21]. На данный момент есть весьма показательное сообщение итальянских ученых об изучении распределения левофлоксацина в цереброспинальной жидкости. Исследовалась фармакокинетика и соотношение концентрация/время левофлоксацина у стационарных больных с внешними вентрикулостами. При введении 500 мг левофлоксацина внутривенно и определялась концентрация левофлоксацина в плазме крови и спинномозговой жидкости, а также соотношение концентрации левофлоксацина

в плазме и ликворе в разные временные точки методом жидкостной хроматографии высокого давления. Было отмечено, что из ликвора препарат выводится медленнее, чем из плазмы. На основании этих показателей был сделан вывод, что для поддержания оптимальной лечебной концентрации левофлоксацина в ликворе (чтобы она была приблизительно такой же, как концентрация несвязанного с белками [т.е. активного] левофлоксацина в плазме) нужно вводить антибиотик с 12-часовым интервалом [23]. Таким образом, выпуск фармакологической компанией "Юрия-фарм" препарата левофлоксацин под названием "Лефлоцин®" является вполне своевременным, имеется перспектива расширения показаний к его применению.

### Выводы

1. Клинические исследования, проведенные с использованием клинических и бактериологических данных, выразительно продемонстрировали эффективность и надежность левофлоксацина при лечении больных пневмонией (не только внебольничной, но и атипичной и назокомиальной), сепсисом, при лечении инфекций мочевыводящих путей, инфекций кожи и мягких тканей, внутрибрюшных инфекций.
2. Синергизм левофлоксацина с некоторыми иными антибиотиками помогает преодолеть резистентность отдельных штаммов микроорганизмов.
3. В ряде случаев оправдано назначение левофлоксацина для эмпирического антибактериального лечения (например, при остром пиелонефрите, подозрении на сепсис).
4. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы оценить, возможна ли монотерапия левофлоксацином при бактериальном менингите.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. Клиническая фармакология левофлоксацина // Рус. Мед. Журнал. — 2003. — №4.
2. Березняков И.Г. Новые фторхинолоны в лечении инфекции мочевых путей // Клин. антибиотикотерапия. — 2002. — №1 (15).
3. Березняков И.Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств // Клин. антибиотикотерапия. — 2001. — №4(12).
4. Георгиянц М.А., Коршунов Б.А. и соавт. Интенсивная терапия тяжелых бронхо-легочных инфекций у детей // Мистецтво лікування. — 2005. — №1(17).



5. Инструкция к медицинскому использованию препарата левофлоксин.
6. Левовфлокс при неосложненных и осложненных заболеваниях кожи и мягких тканей — обоснование применения // Мистецтво лікування. — 2004. — №8(14).
7. Никонов В.В., Пономаренко А.И., Нудьга А.Н., Киношенко Е.И. Нозокомиальные пневмонии у больных с политравмой: диагностика и лечение // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2003. — №4.
8. Падейская Е.Н. Фторхинолоны: 20 лет в клинической практике. Значение в терапии урогенитальных инфекций // Фарматека. — 2004. — №1(80).
9. Пасечников С.П., Митченко М.В. Застосування левофлоксину при лікуванні гострого пієлонефриту // Мистецтво лікування. — 2005. — №4(20).
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.А. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: Боргес, 2002.
11. Сидоренко С.В. Фторированные хинолины — спектр активности и клиническое значение // Кл. антибиотикотерапія. — 2001. — №5-6(13-14).
12. Харченко Л.А., Проскурякова Н.Б. Фторхинолоны в сегодняшней клинической практике // Мед.газета здоровье Украины. — 2005. — №1.
13. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — №4(4).
14. Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Safety* 1999; 21(5):407-421.
15. Bilardi C., Dulbecco P., et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: A controlled trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — V.2 (11):997-1002.
16. Dunbar L.M., et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia a new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37:752-760.
17. Geddes A., Thaler M., Schonwald S., Harkonen M., Jacobs F., Nowotny I. Levofloxacin in empiric treatment of patients with suspected bacteremia/sepsis — comparison with imipenem/cilastatin in open randomized investigation. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999; 44:799-810.
18. Gorman S., Randhawa M. Levofloxacin: contemporary addition for community-acquired pneumonia treatment. *Drug and Therapeutics Newsletter*, August 2000.
19. Hermsen E.D., Hovde L.B., Sprandel K.A., Rodvold K.A., Rotschafer J.C. Levofloxacin plus metronidazole administered once daily versus moxifloxacin monotherapy against a mixed infection of *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(2):685-9.
20. Kiessloch R., Will D., Hahn M., et al. Ceftioxone versus Levofloxacin for Antibiotic Therapy in Patients with acute Cholangitis. *Z. Gastroenterol.* 2003; V.41:5-10.
21. Langtry H.D., Lamb H.M. Levofloxacin: its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998; 56(3):487-515.
22. Lister P.D., Wolter D.J. Levofloxacin-imipenem combination prevents the emergence of resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* 2005 15;40 Suppl 2:S105-14
23. Pea F., Pavan F., Nascimben E., Benetton C., Scotton P.G., Vaglia A., Furlanut M. Levofloxacin disposition in cerebrospinal fluid on patients with external ventriculostomy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47(10):3104-8.
24. Querol-Ribelles J.M., Tenias J.M., Querol-Borras J.M., Labrador T., Nieto A., Gonzalez-Granda D., Martinez I. Levofloxacin versus ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2005; 25(1): 75-83
25. Quintiliani R., Owens R. Jr., Grant E. *Infect Dis Clin Pract.* 1999; 8 (Suppl 1): 28-41.
26. Single-dose azitromycin is as effective as single-dose levofloxacin for travellers' diarrhea, according to the results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Clin. Infect. Dis.* 2003;V.37:1165-1171.

\*\*\*

УДК: 616-022-036.8-085 + 615.33  
 А.М. Печінка, О.В. Вінницька

**Левовфлоксацин: минуле, теперішнє, майбутнє**  
 В огляді показано місце та клінічну ефективність фторхінолону левофлоксацину у лікуванні багатьох захворювань.

UDC: 616-022-036.8-085 + 615.33  
 A.M. Pechinka, O.V. Vinnitskaya

**Levofloxacin: past, continius and future**  
 In article a clinical effective of levofloxacin in treatment of many infections diseases and his perspective is given.