

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ДЛЯ СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Н.М. Шуба¹, Т.Д. Воронова², Ж.В. Карташова²

¹Киевская медицинская академия последиplomного образования

²Киевская городская клиническая больница №7

Резюме. В статье приведены литературные данные и собственные результаты клинических исследований по изучению эффективности ступенчатой терапии левофлоксацином больных негоспитальной пневмонией.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, антибиотикотерапия, ступенчатая терапия, фторхинолоны, левофлоксацин.

ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ ДЛЯ СТУПІНЧАТОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, Ж.В. Карташова

Резюме. У статті наведені літературні дані і власні результати клінічних досліджень по вивченню ефективності ступінчастої терапії левофлоксацином хворих на негоспітальну пневмонію.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, антибіотикотерапія, ступінчаста терапія, фторхінолони, левофлоксацин.

LEVOFLOXACIN IN THE SEQUENTIAL THERAPY OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N.M. Shuba, T.D. Voronova, J.V. Kartashova

Summary. In the article the review of literature and results of our clinical researches of the sequential therapy by levofloxacin for treatment of community-acquired pneumonia are presented.

Keywords: community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, sequential therapy, fluoroquinolones, levofloxacin.

Адрес для переписки:

Воронова Татьяна Дмитриевна
03179, Киев, ул. Котельникова 95, Киевская городская
клиническая больница №7 Тел. (044) 424-24-33

Общепризнанно, что адекватная и своевременная начатая антибактериальная терапия пациентов с инфекционными заболеваниями является одним из решающих факторов, определяющих эффективность лечения. Проблема антибактериальной терапии больных негоспитальной пневмонией по-прежнему остается актуальной [2, 7–9].

В подавляющем большинстве случаев выбор препаратов для проведения стартовой антибактериальной терапии проводят эмпирически. При выборе способа лечения учитывают степень тяжести течения заболевания и наличие факторов риска [2, 3].

Наиболее частым возбудителем негоспитальной пневмонии остается *S. pneumoniae* — в 30,5% (20–60%) случаев. У лиц молодого и среднего возраста частым возбудителем является *M. pneumoniae* (в 5–50% случаев) и *C. pneumoniae* (в 5–15%), однако у лиц старшего возраста эти возбудители встречаются реже (в 1–3%). Довольно редко возбудителем негоспитальной пневмонии является *L. pneumophila* (в 4,8% случаев), однако она вызывает до 10% случаев негоспитальной пневмонии с тяжелым течением. Легионеллезная пневмония занимает второе место после пневмококковой по уровню летальности. *H. influenzae* чаще вызывает пневмонию у курильщиков или у больных хроническим бронхитом (в 3–10% случаев) и, по некоторым данным, занимает второе место среди этиопатогенов негоспитальной пневмонии с тяже-

лым течением. Представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*) встречаются у пациентов с наличием факторов риска (сахарный диабет, недостаточность кровообращения и др.) — в 3–10% случаев. В 0,5% случаев выделяют *M. catarrhalis*, еще реже — *S. pyogenes*, *C. psittaci*, *C. burnetii* и др. При тяжелом течении негоспитальной пневмонии относительно большую долю среди бактериальных агентов занимает *S. aureus*, вероятность его обнаружения возрастает с возрастом или после перенесенного гриппа (у 3–10% больных), при этом уровень летальности может достигать 50%. В 50% больных негоспитальной пневмонией не удается выделить возбудитель заболевания, а в 2–5% пациентов выявляют микстинфекцию [1–9, 14, 30, 35].

На протяжении последних лет во всем мире наблюдается стремительный рост резистентности возбудителей негоспитальной пневмонии к антибактериальным препаратам. Так, по данным Российского многоцентрового исследования ПеГас-1, доля *S. pneumoniae*, резистентного к тетрациклину и ко-тримоксазолу, составляет соответственно 34 и 38%. Примерно 4% штаммов этого микроорганизма резистентны к макролидам (в том числе к азитромицину). Наибольшую тревогу вызывает рост устойчивости этого возбудителя к пенициллину (и одновременно снижение эффективности других β-лактамов) — до 9% штаммов у взрослых, (умеренно резистентные — 7%, резистентные — 2%)

[1, 5]. Факторами риска развития устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам являются: возраст больных более 60 лет, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующая антибиотикотерапия, а также пребывание в домах ухода [3–9].

Для лечения больных негоспитальной пневмонией, вызванной пенициллин-резистентными штаммами *S. pneumoniae*, в качестве препаратов выбора многие исследователи рассматривают респираторные фторхинолоны [13, 19, 29, 32].

В последние годы возросла роль фторхинолонов в лечении пациентов с негоспитальной пневмонией в связи с повышением этиологической роли атипичных патогенов, увеличением количества случаев возникновения пневмонии у пациентов с различными факторами, способствующими угнетению иммунитета и возникновению антибиотикорезистентности [3, 5–9].

В настоящее время фторхинолоны рассматривают как наиболее значимые химиотерапевтические препараты класса хинолонов-ингибиторов ДНК-гиразы, которые обладают высокой клинической эффективностью и имеют широкие показания к применению [6, 8, 13].

Из небольшой группы препаратов, ранее использовавшихся исключительно для лечения мочевыводящих путей, хинолоны, с появлением их фторированных производных, превратились в один из доминирующих классов антимикробных препаратов. Фторхинолоны обладают гораздо более высокой активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, улучшенной фармакокинетикой, наличием форм для парентерального применения и, вследствие этого, расширенными показаниями для применения [3, 4, 6].

«Золотым» стандартом среди фторхинолонов II поколения является ципрофлоксацин, который с большим успехом используют для лечения больных с многими инфекциями. Однако существенный недостаток препаратов этого поколения — их недостаточная активность в отношении *S. pneumoniae*, внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) и анаэробов. Эта проблема была разрешена с разработкой фторхинолонов III–IV поколения. Первым препаратом этой группы стал левофлоксацин, который превосходит фторхинолоны II поколения по активности в отношении *S. pneumoniae* и атипичных возбудителей, в связи с чем данные поколения фторхинолонов получили название «респираторные» или «антипневмококковые» фторхинолоны [3, 14, 42].

Повышенная антипневмококковая активность левофлоксацина позволила Комиссии по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США одобрить его применение для лечения больных негоспитальной пневмонией, вызванной пенициллин-резистентными штаммами *S. pneumoniae*. Левофлоксацин стал первым из фторхинолонов, получивший такое разрешение.

Нет ничего удивительного в том, что «респираторные» фторхинолоны стали рассматривать как

препараты выбора или альтернативы во всех современных схемах эмпирической антибактериальной терапии больных негоспитальной пневмонией.

С момента регистрации левофлоксацина в США в 1997 г. (в Японии его применяют с 1993 г.) во всем мире накоплен огромный опыт его применения. Левофлоксацин имеет некоторые фармакокинетические преимущества перед другими фторхинолонами, что определяется устойчивостью его молекулы к трансформации и метаболизму в организме больного [3, 18].

К настоящему времени опубликованы данные ряда контролируемых исследований, свидетельствующие о превосходящей/сопоставимой клинической эффективности и экономической целесообразности применения ступенчатой терапии левофлоксацином у больных негоспитальной пневмонией в условиях стационара по сравнению с традиционной терапией (β -лактамы в сочетании с макролидами) [14, 18, 30, 38].

Ввиду уникальности антимикробного действия фторхинолонов риск развития резистентности по сравнению с антибиотиками других классов представляется минимальным [21]. В этом плане показательны результаты многоцентрового американского исследования TRUST (Tracking Resistance in the United States Today), свидетельствующие, что, несмотря на широкое применение левофлоксацина с 1997 г., частота резистентных к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae* в 1999–2000 гг. составила всего 0,5% [42].

Левофлоксацин обладает привлекательными фармакокинетическими характеристиками — высокая биодоступность (более 99%), низкий уровень метаболизма (до 5%). С белками сыворотки крови связывается около 35% препарата, что способствует его хорошему распределению в тканях [33]. Следует подчеркнуть, что фторхинолоны, включая левофлоксацин, отлично проникают в различные ткани, создают высокие концентрации в почках, простате, женских половых органах, желчи, органах желудочно-кишечного тракта, бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах, легочной паренхиме, костях, а также в цереброспинальной жидкости, поэтому эти препараты могут широко применяться при инфекциях практически любой локализации. Кроме того, хорошее внутриклеточное проникновение обеспечивает их активность в отношении атипичных патогенов [36]. Наличие парентеральной и пероральной лекарственных форм левофлоксацина открывают перспективу его использования для ступенчатой терапии больных инфекционными заболеваниями.

Показано, что увеличение дозы ЛФ до 1000 мг/сутки не приводит к увеличению числа побочных эффектов, а вероятность их возникновения не зависит от возраста пациента [34]. Здесь же следует отметить как положительный факт, что препарат вводят 1 раз в сутки [25, 40].

В целом уровень побочных реакций, связанных с левофлоксацином, наиболее низкий среди фторхинолонов, а его переносимость может быть расценена, как очень хорошая. Левофлоксацин проявил себя, как наиболее безопасный фторхинолон с низким уровнем гепатотоксичности (1/650 000) [33].

На сегодня накоплен огромный опыт клинического применения левофлоксацина и доказан приемлемый профиль его безопасности [21, 38]:

- успешное клиническое применение более чем у 150 млн больных;
- незначительная фототоксичность;
- отсутствие серьезных нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы;
- не метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, а значит, не взаимодействует с варфарином и теофиллином (и в целом характеризуется минимальным количеством лекарственных взаимодействий);
- не удлиняет корригированный интервал QT;
- отсутствует клинически значимая гепатотоксичность [21, 31, 37, 39].

Левофлоксацин в 2 и более раза активен в отношении пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae*, чем офлоксацин, ципрофлоксацин и сравним с ванкомицином.

Постантибиотический эффект новых фторхинолонов и, в частности, левофлоксацина, в отношении *L. pneumophila* значительно выше по сравнению с таковым у макролидов. Время полувыведения составляет 6–7 ч, а постантибиотический эффект в отношении основных респираторных патогенов сохраняется в течение 2–3 ч, что позволяет эффективно применять его 1 раз в сутки.

По общей частоте нежелательной лекарственной реакции (НЛР) и частоте отмены препарата вследствие НЛР левофлоксацин является одним из наиболее безопасных фторхинолонов [12, 14, 15].

Расходы стационаров на приобретение лекарственных средств в среднем составляют 15–20% от бюджета. Из них на долю антимикробных препаратов приходится 50–60%, что заставляет искать новые подходы к их более рациональному применению [25, 28]. Одним из таких подходов является использование ступенчатой антибактериальной терапии.

Ступенчатая терапия — последовательное двухэтапное применение антибактериальных препаратов, а именно переход с парентерального на пероральный путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния больного и без ущерба конечной эффективности лечения.

Цели ступенчатой терапии:

- сокращение продолжительности госпитального периода и перевод больного на лечение в домашних условиях, психологически более комфортных;
- минимизация риска возникновения нозокомиальных инфекций;

- снижение затрат вследствие меньшей стоимости антибиотиков для приема внутрь;
- отказ от дополнительных расходов на введение лекарственного средства в парентеральной форме.

Критерии перевода больного на пероральный прием антибиотика:

- температура тела < 38 °C в течение 24–48 ч;
- тенденция к нормализации показателей клинического анализа крови, снижению уровня С-реактивного белка;
- улучшение/стабилизация клинической картины;
- возможность перорального приема пищи и жидкости;
- отсутствие нарушения гастроинтестинальной абсорбции;
- низкая вероятность лекарственных взаимодействий.

Левофлоксацин — оптимальный антибиотик для ступенчатой терапии больных негоспитальной пневмонией. В условиях стационара первоначально левофлоксацин назначают в дозе 500 мг/сутки однократно внутривенно, а спустя 2–3 дня, с учетом клинической ситуации, переходят на прием внутрь в дозе 500 мг/сутки однократно в течение 7–14 дней.

Так, в частности, изучение эффективности ступенчатой терапии левофлоксацином больных негоспитальной пневмонией при сравнении с традиционным лечением (β-лактамы в сочетании с макролидами) было проведено в рамках масштабного канадского исследования CAPITAL, в котором участвовали 1743 больных в 20 центрах [20].

В многоцентровом исследовании сравнивали эффективность последовательного применения левофлоксацина (внутривенно-внутри) в дозе 500 мг 2 раза в сутки и цефтриаксона внутривенно в дозе 4 г 1 раз в сутки) при лечении 619 госпитализированных больных с тяжелой бактериальной пневмонией (314 человек получали левофлоксацин, 305 — цефтриаксон). Клиническая эффективность левофлоксацина и цефтриаксона была одинаковой (87,4 и 85,3%). Наиболее частыми возбудителями пневмонии были *S. pneumoniae* (36%), *H. influenzae* (21%), *M. catarrhalis* (8%); в отношении этих микроорганизмов бактериологический эффект левофлоксацина составил 82,6%, цефтриаксона — 83,5%. В целом бактериологическая эффективность обоих препаратов была одинаковой — 87% [38].

В другом многоцентровом исследовании оценивали эффективность 7–14-дневного применения левофлоксацина (внутривенно и/или внутрь в дозе 500 мг 1 раз в сутки) в сравнении с цефтриаксоном (внутривенно в дозе 1–2 г 1–2 раза в сутки) и/или цефуросим аксетилом (внутри в дозе 500 мг 2 раза в сутки) при лечении 456 больных с негоспитальной пневмонией (226 и 230 больных, соответственно), вызванной *S. pneumoniae* (15%), в *H. influenzae* (12%), (кроме того, выделено

150 штаммов атипичных микроорганизмов: 101 штамм *S. pneumoniae*, 41 — *M. pneumoniae*, 8 — *L. pneumophila*). Через 5–7 дней после окончания лечения клинический эффект левофлоксацина был несколько выше (96%), чем препаратов сравнения (90%). При инфекциях, вызванных типичными возбудителями, бактериологический эффект левофлоксацина был выше (98%), чем препаратов сравнения (85%) [19].

Столь же высокой была клиническая эффективность лечения (излечение) при применении нами левофлоксацина (ступенчатая терапия в дозе 500 мг 1 раз в сутки) в сравнении с цефтриаксоном (внутривенно в дозе 1–2 г 1–2 раза в сутки) в сочетании с мидекамицином (внутрь в дозе 400 мг 3 раза в сутки) при лечении соответственно 21 и 29 больных негоспитальной пневмонией [10].

Применение подобной методики лечения привело к уменьшению количества койко-дней на 18% (440 000 койко-дней в год) по данной нозологической форме, что уменьшило расходы на 1700 долларов США (из расчета на 1 больного) и привело к экономии около 440 млн долларов в год [41].

В настоящее время доминирует взвешенный подход к клиническому применению «респираторных» фторхинолонов для лечения больных негоспитальной пневмонией. В Рекомендациях Американского и Канадского обществ инфекционных болезней (2000) [35], а также Испанского респираторного общества (1998) [17], III Съезда фтизиатров и пульмонологов Украины (2003) [8, 9] определены препараты выбора для лечения больных негоспитальной пневмонией — цефотаксим или цефтриаксон в сочетании с макролидами или «защищенные» в-лактамы в сочетании с макролидами, или монотерапия «респираторными» фторхинолонами.

Ступенчатая терапия левофлоксацином уже доказала свою эффективность при лечении пациентов с негоспитальной пневмонией. Она не влечет за собой дополнительных затрат, а требует лишь изменения привычных подходов врачей к антибактериальной терапии.

Таким образом, основными преимуществами левофлоксацина является:

- высокая активность в отношении грамположительных кокков, в том числе полирезистентных штаммов *S. pneumoniae*, грамотрицательных бактерий и атипичных возбудителей;
- высокая биодоступность, минимальный уровень лекарственных взаимодействий, хороший профиль безопасности, минимальная гепатотоксичность, возможность применения 1 раз в сутки;
- доказанное клиническое преимущество или сопоставимая эффективность в сравнении со стандартной эмпирической антибактериальной терапией больных негоспитальной пневмонией.

Отсутствие существенных различий между фармакокинетическими параметрами левофлок-

сацина при внутривенном и пероральном введении позволяют применять его в ступенчатой терапии с ранним переходом на прием внутрь, что позволяет снизить длительность пребывания пациента в стационаре и уменьшить общую стоимость лечения без снижения клинической и микробиологической эффективности.

Благодаря оптимальной фармакокинетики, хорошему профилю безопасности левофлоксацин может рассматриваться как препарат выбора в лечении негоспитальной пневмонии у больных с различными сопутствующими состояниями (перенесенный вирусный гепатит, алкоголизм, наркомания).

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др. (2002) Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I). Клинический микробиол. антимикр. химиотер., 3: 267–277.
2. Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Сивая О.В. (2001) Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией: диагностика, оценка степени тяжести, антибактериальная терапия, профилактика. Антибиотики и химиотерапия, 3(4): 355–370.
3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (2000) Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Полимаг, Москва, 218 с.
4. Синопальников А.И., Дуганов В.К. (2001) Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых. Рус. мед. журн., 15: 3–10.
5. Суворова М.П., Яковлев С. В., Шахова Т.В., Дворецкий Л.И. (1998) Разработка программы эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. Антибиотики и химиотерапия, 7: 31–36.
6. Цой А.Н., Архипов В.В. (2003) Место левофлоксацина в фармакотерапии внебольничной пневмонии. Рус. мед. журн., 4: 164–169.
7. Феценко Ю.И., Яшина Л.А. (1998) Новый подход к классификации и лечению пневмоний. Фармновости, 3–4: 3–7.
8. Феценко Ю.И., Дзюблик О.Я., Мельник В.П. та ін. (2001) Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (Методичні рекомендації). Укр. хіміотерапевт. журн., 3(11): 54–64.
9. Феценко Ю.И., Дзюблик О.Я., Мухін О.О. (2003) Негоспітальна пневмонія у дорослих (етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія). Матеріали III З'їзду Фтизіатрів і пульмонологів України. Укр. пульмон. журн., 2: 18–32.
10. Шуба Н.М., Воронова Т.Д. (2003) Современные подходы к лечению негоспитальных пневмоний у больных с факторами риска. Укр. пульмон. журн., 2: 43–44.
11. Яковлев В.П., Литовченко К.В. (2001) Левофлоксацин — новый препарат группы фторхинолонов. Инфекция и антимикробная терапия, 3(5): 132–140.
12. Ball P., Mandell L., Niki Y., et al. (1999) Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. Drug Safety, 21: 407–421.
13. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Jr. (1998) Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. Guidelines from the Infectious Disease Society of America. Clin. Infect. Dis., 26: 811.
14. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandrel L.A., File T.M. Jr., Musher D.M., Fine M.J. (1994) Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect., 10: 677–700.

15. *Breen J., Skuba K., Grasela D.* (1999) Safety and tolerability of gatifloxacin, an advanced third-generation, 8-methoxy fluoroquinolone. *J. Respir. Dis.*, 20(suppl. 11): S70–S76.
16. *Bru J.P.* (2002) Update on the role of levofloxacin in the management of acute community-acquired pneumonia. *Presse Med. Jun.*, 15(31): S19–22.
17. *Huchon G., Woodhead M., Gialdroni-Grassi G. et al.* (1998) Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur. Resp. J.*, 11: 986–991.
18. *Hoogkamp-Korstanje, J.A.* (1997) In-vitro activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens from respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 40: 427.
19. *File T.M., Sergeti J., Player R. et al.* (1997) A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime-axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41: 1965–1972.
20. *Feagan B.G.* (2001) A controlled trial of a critical pathway for treating community-acquired pneumonia: The CAPITAL study. *Pharmacotherapy*, 21: 89–94.
21. *File T.M., Slama T.G.* (2000) Fluoroquinolones: today and into the future. *Medscape Infectious Disease Treatment Update 2000*. www.medscape.com/Medscape/ID/Treatment Update/public/toctu OI.html.
22. *Fish D.N., Chow A.W.* (1997) Levofloxacin clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, 32: 101–119.
23. *Frias J., Gomis M., Prieto J. et al.* (1998) Tratamiento antibiotico empirico de la pneumonia adquirida in la comunidad. *Rev. Esp. Quimioter.*, 11: 255–261.
24. *Carrelts J.S., Herrington A.M.* (1996) Cost-effective treatment of lower respiratory tract infections. *Pharmacoeconomics*, 10: 36–58.
25. *Chien S.C., Rogge M.C., Gisclon L. G. et al.* (1997) Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41: 2256–2260.
26. *Cunha B.A.* (2004) Pneumonia, Community-Acquired Infections <http://www.emedicine.com> last updated July 26.
27. *George J., Morrissey I.* (1997) The bactericidal activity of levofloxacin compared with ofloxacin, D-ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin and cefotaxime against *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 39: 719.
28. *Jewesson P.* (1994) Cost-effectiveness and value of an IV switch. *Pharmacoeconomics*; 5(Suppl. 2): 20–26.
29. *Jewesson P.* (1995) Pharmaceutical, pharmacokinetic and other considerations for intravenous to oral step-down therapy. *Can. Infect. Dis. J.*, 6 (Suppl. A): 11–26.
30. *Kahn J.D., Wiesinger A., Olson W.H. et al.* Levofloxacin vs. ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality (abstract PI 15). In: Abstracts of 7th International Symposium on New Quinolones, 2001, Edinburgh, UK, p. 45.
31. *Klugman K.P., Capper T.* (1995) Levofloxacin in vitro activity and synergistic activity in combination with other antibacterials against antibiotic-resistant *S. pneumoniae*, and selections of resistant mutants. 87 p.
32. *Klugman, K.P., Gootz, T.D.* (1997) In-vitro and in-vivo activity of trovafloxacin against *S. pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 39(Suppl. B): 51.
33. *Kim M.K., Nightingale C.H.* (2000) Pharmacokinetic and pharmacodynamic of the fluoroquinolones. In: V.T. Andriole, (Eds.). *The quinolones*. 3rd ed., Academic Press, San Diego, p. 169–202.
34. *Lipsky B.A., Baker C.A.* (1999) Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.*, 28: 352–364.
35. *Mandrel L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., Chow A.W., Hyland R.H., and the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group.* (2000) Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: An evidence-based update by the Canadian infectious society and the Canadian thoracic society. *Clin. Infect. Dis.*, 31: 383–421.
36. *Nacamori Y., Miyashita Y., Nacatu K.* (1995) Levofloxacin; Penetration into sputum and once-daily treatment of respiratory tract infection. *Drugs*, 49(Suppl. 2): 418–419.
37. *Nau R., Kinzing M., Dreyhaupt T. et al.* (1994) Kinetics of ofloxacin and its metabolites in cerebrospinal fluid after single intravenous infusion of 400 milligrams of ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38: 1849–1853.
38. *Norrby S.R., Petermann W., Willcox P. A. et al.* (1998) A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of patients with pneumonia. *Scand. J. Infect. Dis.*, 30: 397–404.
39. *Owens R., Ambrose P.* (2000) Clinical use of the fluoroquinolones. *Med. Clin. North Am.*, 84: 1447–1469.
40. *Preston S.L., Drusano G. L., Berman A.L. et al.* (1998) Levofloxacin population pharmacokinetics and a creation of demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Ibid.*, 42: 1098–1104.
41. *Ramirez J.A.* (2001) Managing antiseptic therapy of community-acquired pneumonia in the hospital setting: focus on switch therapy. *Pharmacotherapy*, 21: 79S–82S.
42. *Selman L. J., Mayfield D.C., Thornsberry C. et al.* (2000) Changes in single- and multiple- drug resistance among *Streptococcus pneumoniae* over three years (1997–2000). In: *The 40-th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000, Toronto.