

Л. И. Швайко
РЕСПИРАТОРНЫЙ ФТОРХИНОЛОН МОКСИФЛОКСАЦИН:
ДАННЫЕ О РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПРОФИЛЕ БЕЗОПАСНОСТИ

Государственное учреждение «Научный центр радиационной медицины АМН Украины»

Моксифлоксацин* — антибактериальный препарат, который широко применяется во всем мире для лечения трех основных видов респираторных инфекций: острого бактериального синусита, инфекционных обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и внебольничной пневмонии (ВП) [1–3]. Основными преимуществами респираторных фторхинолонов (моксифлоксацина, левофлоксацина) являются быстрое бактерицидное действие, широкий охват большинства «виновных» возбудителей, в том числе и атипичных, хорошая биодоступность при пероральном приеме [1].

Данная группа препаратов большинством международных соглашений, в том числе Американскими и Европейскими руководствами по лечению инфекций нижних дыхательных путей, рекомендована в качестве альтернативной при недостаточной эффективности или наличии противопоказаний к препаратам первой линии: β -лактамам антибиотикам и макролидам [26, 30]. Причиной этому являются опасения быстрого развития антибиотикорезистентности и желание максимально снизить побочные эффекты, часто приписываемые антибиотикам этого класса.

Резистентность к фторхинолонам

Ведущим механизмом устойчивости к хинолонам/фторхинолонам является модификация мишеней — двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации [1]. Основным механизмом устойчивости к хинолонам является изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов. Считается, что фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных.

Мутации в генах топоизомераз приводят к приблизительно одинаковому снижению сродства к ферментам для всех хинолонов. Однако клиническое значение это приобретает лишь в том случае, если МПК становится выше фармакодинамически обоснованного критерия чувствительности.

Таким образом, риск развития резистентности к любым антибактериальным препаратам, в том числе фторхинолонам, остается актуальной проблемой.

Моксифлоксацин активно применяется для лечения различных инфекций с 1999 года. Результаты исследо-

ваний [31, 46, 52] продемонстрировали, что для моксифлоксацина МПК против основных возбудителей респираторных инфекций (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) сохраняется практически неизменной с момента начала широкого его применения, в то же время для левофлоксацина [22, 54] МПК возросла, что диктует необходимость применения его в более высоких дозах, чем ранее рекомендовалось. Моксифлоксацин, таким образом, является фармакодинамически более предпочтительным респираторным фторхинолоном с точки зрения развития резистентности [46, 58]. С другой стороны, это преимущество следует соразмерять с риском токсичности, поскольку для некоторых очень эффективных новых фторхинолонов (спарфлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, гатифлоксацин) были зарегистрированы серьезные побочные эффекты, что ограничило их клиническое применение.

Анализ профиля безопасности моксифлоксацина по сравнению с другими фторхинолонами и прочими антибактериальными препаратами, используемыми для лечения инфекций дыхательных путей, проведен в многочисленных клинических исследованиях и мета-анализах. Так, мета-анализ результатов исследований, включавший данные по 6270 пациентам, принимавшим таблетированный моксифлоксацин, в сравнении с 5961 больными, получавшими препарат сравнения (β -лактамы [амоксиклав, амоксициллин-клавулат, цефуроксим аксетил, цефалексин, цефиксим]; макролиды [klarитромицин, азитромицин]; другие фторхинолоны [тровафлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин], либо триметоприм/сульфаметоксазол), не выявил отличий между этими группами по частоте побочных эффектов [9, 12, 59]. Нежелательные эффекты возникали примерно у 45 % пациентов, причем только половина из них могла быть отнесена к использованию исследуемых препаратов. Чаще регистрировались тошнота и диарея, возникавшие более чем в 5 % случаев, головокружение наблюдалось у 1,1–3,6 % пациентов, изменение количества печеночных трансаминаз проявлялось у 1,1 % всех пациентов. Серьезные побочные эффекты, связанные с применением препарата, встречались редко (0,1–1 %) или крайне редко (0,01–0,1 %).

Постмаркетинговые исследования и мета-анализ рандомизированных исследований по лечению острого синусита [24, 44], обострений хронического бронхита [21], внебольничной пневмонии [14, 21], или госпитальной пневмонии продемонстрировали хороший профиль безопасности моксифлоксацина по сравнению с препаратами сравнения. Однако общее число пациентов, включенных в исследования (< 100,000) не позволяет в достаточной мере оценить частоту очень редких побочных явлений, возникающих менее чем в 0,01 % случаев. К прочим побочным эффектам, связанным с применением фторхинолонов относятся тендинит, разрыв сухожи-

*зарегистрирован в Украине компанией Байер Шеринг Фарма под торговой маркой АВЕЛОКС®

лий, кожные токсические реакции (характерные для сульфаниламидов, цефалоспоринов и тетрациклинов), дисгликемия, гепатотоксичность (хотя и в меньшей мере, чем для макролидов и телитромицина) [5].

Тендинит и разрыв сухожилий

Разрыв сухожилий, связанный с приемом фторхинолонов, чаще возникает в Ахилловом сухожилии. Причиной этого эффекта, по существующей гипотезе, является прямое токсическое действие на коллагеновые волокна, приводящее к образованию свободных радикалов, увеличению выработки матриксных металлопротеиназ и комплексов ионов Mg^{2+} в суставах и хрящах [37, 55]. К факторам риска тендинита и разрыва сухожилий относятся пожилой возраст, применение кортикостероидов, наличие почечной недостаточности, сахарного диабета, зоба, гиперпаратиреоза, ревматических заболеваний. Группой риска являются больные хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), которые чаще являются лицами пожилого возраста и, вероятно, применяют кортикостероиды [35, 38].

Аллергические реакции

Тяжелые кожные аллергические реакции — синдром Стивенса—Джонсона, токсический кожный некролиз, при применении фторхинолонов возникают крайне редко (для моксифлоксацина зарегистрирован единственный случай) [40, 57].

Тяжелые аллергические реакции возникают одинаково редко при применении моксифлоксацина, ципрофлоксацина, пенициллинов и несколько чаще — левофлоксацина, гатифлоксацина и цефалоспоринов. Анафилактические реакции возникают с равной частотой при применении фторхинолонов, пенициллинов и цефалоспоринов [29].

Фототоксичность

Еще одним побочным эффектом, характерным для фторхинолонов, является фототоксичность, связанная с присутствием фтора в положении 6 ядра фторхинолона. Тяжелая фототоксичность обусловлена галогенизацией в положении 8 ядра фторхинолона и проявляется у 8-хлорпроизводных. Соединения, не являющиеся 8-хлорпроизводными (моксифлоксацин, trovafloxacin, гемифлоксацин), вызывают только умеренные фототоксические реакции [23].

Причиной фототоксичности является свободнорадикальное окисление под влиянием солнечного света [17]. Фототоксичность для широко известных фторхинолонов проявляется следующей в последовательности от большей к меньшей: ломефлоксацин > флероксацин > эноксацин > перфлоксацин > ципрофлоксацин > грепафлоксацин > гемифлоксацин > левофлоксацин > норфлоксацин > офлоксацин > моксифлоксацин [50]. Проявления фототоксичности крайне редко возникают для ципрофлоксацина (< 1 %) [39], моксифлоксацина и гемифлоксацина (< 0,1 %) [65] в отсутствии инсоляции в процессе приема препарата и некоторого времени после лечения.

Токсичность со стороны центральной нервной системы

Токсичность со стороны центральной нервной системы (ЦНС) проявляется головокружением, сонливостью, головной болью, помутнением сознания, реже — эпилептиками (в основном у пациентов с наличием эпилепсии, черепно-мозговой травмы в анамнезе, нарушением мета-

болизма, сопутствующей терапии теофиллинами или НПВП) [35]. Все препараты этого класса могут оказывать потенциальное токсическое влияние на центральную нервную систему за счет ингибирования рецепторов g-аминобутировой кислоты (GABA) в головном мозге. Как следствие, судорожный синдром может возникать с такой же частотой, как и при применении антибиотиков другого класса — β -лактамов, и составлять для фторхинолонов до 1–2 % [50].

Собственно токсическое воздействие на ЦНС, вызванное медикаментами, трудно определить, поскольку возникновение клинических симптомов зависит от способности проникать через гематоэнцефалический барьер и взаимодействовать со структурами мозга) [56]. В моделях *in vitro* гипокампа крыс анализ вызванных потенциалов показал низкую токсичность для офлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина по сравнению с другими фторхинолонами [60]. Такие же данные получены и по результатам многоцентровых клинических исследований [50]. В соответствии с ныне действующими инструкциями, моксифлоксацин так же, как и другие фторхинолоны, должен использоваться с осторожностью у пациентов с наличием нарушений со стороны ЦНС или при предрасположенности к судорожным припадкам и снижении порога судорожной готовности.

Кардиотоксичность

Токсическое действие фторхинолонов на сердце заключается прежде всего в появлении аритмий на фоне увеличения интервала QT, названных *torsade de pointes* (фибрилляцией желудочков). Увеличение интервала QT возможно только при использовании больших доз моксифлоксацина [19], что неоправдано клинически. Даже у здоровых добровольцев наблюдалось достоверное увеличение QT при использовании препарата в стандартных дозах и дозозависимое его увеличение. Аритмического синдрома, однако, зафиксировано не было, но риск его возникновения существенно повышается в том случае, если у больного имеется предрасположенность или он получает какие-либо препараты, удлиняющие реполяризацию [23]. При подобном сочетании приеме риск может увеличиться в несколько раз при наличии следующих факторов: пожилой возраст, нарушение клиренса креатинина, диарея или интенсивная мочегонная терапия с утратой электролитов, требуемых для обеспечения сердечной деятельности [65].

Причиной кардиотоксичности фторхинолонов могут являться нарушения реполяризации калиевого канала. Известно, что блокада потенциал-зависимых калиевых каналов в сердце пролонгирует реполяризацию и повышает риск желудочковых аритмий. Одну из субъединиц калиевых каналов, участвующую в переносе ионов ионизированного калия в кардиомиоцит, контролирует ген, названный *human ether-a-go-go-related*, или HERG [11]. Мутации в этом гене, врожденные или индуцированные лекарственными препаратами, приводят к замедлению формирования субъединиц калиевых каналов и, как следствие, к нарушению перемещения калия внутрь клетки и увеличению периода реполяризации, что электрокардиографически выглядит как удлинение QT, а клинически может приводить к желудочковой аритмии. Кроме того, на функционирование калиевых каналов оказывает влияние содержание ионизированного маг-

ния, кальция, полиаминов, медиаторов, в частности ацетилхолина [39].

Снижение уровня калия в крови, наличие заболевания сердца, количество генетически детерминированных HERG-рецепторов в миокарде, сопутствующая медикаментозная терапия могут вызвать изменения процессов реполяризации, изменять метаболизм лекарственных препаратов и способствовать кардиотоксичности [64]. По результатам клинического исследования, целью которого явилось изучение значения увеличения интервала QT у здоровых добровольцев при применении моксифлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина в сравнении с плацебо, международный Комитет по безопасности лекарственных препаратов сделал заключение, что увеличение интервала QT при лечении фторхинолонами не является основанием для прекращения антибактериальной терапии препаратами данной группы [20].

Недавние проспективные наблюдения, включившие 13 578 пациентов [13], выявили 1046 побочных эффектов у 678 больных (5 %), среди которых 25 были кардиологическими и связанными с приемом моксифлоксацина. Фибрилляция желудочков не была зарегистрирована ни в одном из случаев.

Риск возникновения фибрилляции желудочков возрастает при взаимодействии препарата с цитохромом P450 или сопутствующем лечении антиаритмическими препаратами Ia или III класса [51]. Среди макролидов и фторхинолонов, эритромицин является наиболее мощным ингибитором цитохрома P3A4 по сравнению с кларитромицином, телитромицином и азитромицином, а ципрофлоксацин более мощным ингибитором цитохрома P1A2 по сравнению левофлоксацином и моксифлоксацином [61, 67]. Моксифлоксацин, тем не менее, следует назначать с осторожностью пациентам с высоким риском возникновения аритмий, сопутствующей терапией антиаритмическими, пожилым женщинам с электролитными нарушениями, кардиологическими заболеваниями или наличием аритмий в анамнезе.

Существуют опасения, что высокая пиковая концентрация в плазме, при применении внутривенной формы моксифлоксацина, может явиться триггером фибрилляции желудочков или других сердечных событий [41], что диктует необходимость проведения длительной 60-минутной внутривенной инфузии при введении препарата.

В исследовании CAPRIE изучалась кардиотоксичность моксифлоксацина (400 мг) по сравнению с левофлоксацином (500 мг) при лечении внебольничной пневмонии у пожилых пациентов (старше 65 лет) путем ступенчатой терапии (внутривенное введение с переходом на таблетированный препарат через 3–4 дня) [6, 16]. Когорту больных составили госпитализированные пациенты; у 60 % из которых был определен III и выше класс риска по шкале PSI. Всем больным проводилось Холтеровское мониторирование в течение 72 часов и ЭКГ в 12 отведениях. Статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было. Частота нарушений при холтеровском мониторировании ЭКГ составила 8,3 % в группе моксифлоксацина и 5,1 % в группе левофлоксацина. При применении моксифлоксацина в 1 случае из 195 возникла суправентрикулярная тахикардия, левофлоксацина — в 3 из 199 случаев. При применении левофлоксацина в 1 случае была зарегистрирована фибрилляция желудочков. Побочные яв-

ления, требовавшие лечения, чаще возникали в группе моксифлоксацина (84,1 % по сравнению с 73,3 %; $p = 0,01$) и были связаны с более тяжелым общим соматическим статусом этих больных — наличием сопутствующих кардиологических заболеваний. В другом исследовании (MOTIV) [45], моксифлоксацин сравнивался с левофлоксацином плюс цефтриаксоном для лечения госпитализированных больных с внебольничной пневмонией (59 % с $PSI \geq 4$). Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания регистрировались в группах сравнения в 30,6 % и 32,4 % случаев соответственно. Средняя длительность лечения составляла 6,1 в группе моксифлоксацина и 6,6 дней в группе препаратов сравнения. Различий между двумя группами ($n = 368$ и 365) по эффективности и частоте токсических реакций выявлено не было: все кардиологические события встречались в равном количестве случаев — 6,8 и 6,8 %; фибрилляция предсердий возникла в 1,6 и 2,2 %; удлинение интервала QT регистрировалось в 2,2 и 1,9 % случаев.

Гепатотоксичность

Гепатотоксичность характерна для очень многих препаратов, в частности статинов, антитромботических, нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков. Гепатотоксичные реакции делят на несерьезные и серьезные. Они могут приводить к печеночноклеточному повреждению, холестазу, фульминантному гепатиту, циррозу, требующему пересадки печени, или смерти.

При клиническом применении моксифлоксацина у 4900 больных изменение лабораторных печеночных тестов без клинических проявлений гепатотоксичности отмечено в 1,2 % случаев; близкие цифры (1,5 %) получены при применении препаратов сравнения [63]. По другим данным, не отмечено побочных реакций со стороны печени, за исключением изменения печеночных тестов, которое при применении моксифлоксацина встречалось в 0,9 %, при применении препаратов сравнения — в 1,1 % [42]. Не выявлено случаев гепатотоксичности моксифлоксацина при применении у 248 больных с острым синуситом [33, 34]. В постмаркетинговых исследованиях у 16007 больных с респираторными инфекциями наблюдали 3 случая побочных эффектов со стороны печени: в 2 случаях отмечалось транзиторное повышение печеночных тестов, в 1 случае наблюдалась транзиторная желтуха [15].

Не всегда бывает просто установить генез нарушений функции печени, которые могут быть связаны с сепсисом, острыми и хроническими заболеваниями печени, аллергией, что зачастую приводит к субъективности в оценке гепатотоксичности, вызванной антибиотиками [66]. Анализ различных групп антибактериальных препаратов, применяемых в лечении респираторных инфекций, показал, что наибольшей гепатотоксичностью обладает комбинация амоксициллин-клавулановая кислота (10–18 %). Макролиды и фторхинолоны вызывают нарушения функции печени в 1–5 % случаях. Среди фторхинолонов наибольшее число тяжелых поражений печени возникает при применении trovafloxацина и, в меньшей мере, телитромицина. Для других фторхинолонов — левофлоксацина [53] и моксифлоксацина [43] — описаны единичные случаи тяжелой гепатотоксичности, которая возникала у пациентов с наличием множе-

ства сопутствующих заболеваний, однако потенциальный риск ее возникновения сохраняется.

Дисгликемия

Взаимодействие фторхинолонов с K^+ каналами на поверхности β -клеток поджелудочной железы, которые контролируют высвобождение инсулина [36], может приводить к гипо или гипергликемии. К факторам риска гипогликемии относится возраст, повышение уровня креатинина, снижение уровня альбумина сыворотки крови, заболевания печени, хроническая сердечная недостаточность, рак, принадлежность к женскому полу, сепсис и лечение инсулином или сульфаниламочевинной [49], а для гипергликемии — возраст, сахарный диабет, высокое потребление углеводов, стресс, применение кортикостероидов [8]. Дисгликемия главным образом характерна для гатифлоксацина, который может вызывать либо гипо- либо гипергликемию вне зависимости от

наличия или отсутствия у больного сахарного диабета [48]. С 2006 года компания-оригинатор гатифлоксацина прекратила его продажи в США и ЕС именно из-за проблем с гликемическим профилем. Применение левофлоксацина может приводить к гипогликемии, но меньше, чем гатифлоксацина [27]. Сообщений о дисгликемии при применении моксифлоксацина не было.

Псевдомембранозный колит

Псевдомембранозный колит является потенциальным побочным эффектом большинства антимикробных препаратов, особенно обладающих широким антимикробным спектром, включая фторхинолоны. Факторами риска клостридийного колита являются предшествующая антибактериальная терапия, наличие госпитализаций и сопутствующих заболеваний в анамнезе [25]. Исследование, целью которого было изучить риск возникновения колита у пациентов, получавших фторхино-

Таблица

**Сводные данные по безопасности; предостережения
в назначении моксифлоксацина, других фторхинолонов и препаратов сравнения [66]**

Класс антибиотика	Препарат	Предостережения	Группа высокого риска побочных эффектов
β -лактамы	Амоксициллин-клавулановая кислота	Анафилактические реакции Псевдомембранозный колит Гепатотоксичность	Пациенты с мононуклеозом (эритематозная сыпь) Нефротоксичность у пожилых больных
	Цефуросима аксетил	Анафилактические реакции Псевдомембранозный колит	Острая почечная недостаточность Нарушение почечной функции при совместном назначении диуретиков
Макролиды	Кларитромицин	Беременность Псевдомембранозный колит Лекарственное взаимодействие (колхицин)	Кардиотоксичность: совместное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT или антиаритмическими средствами 1A и III класса
	Азитромицин	Анафилактические реакции Псевдомембранозный колит	Гепатотоксичность у пациентов с печеночной недостаточностью
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	Беременность, лактация, детский возраст Анафилактические реакции и аллергические кожные реакции ЦНС токсичность Лекарственное взаимодействие (теофиллин) Периферическая нейропатия Псевдомембранозный колит	Тендиниты: пожилые больные, принимающие кортикостероиды Кардиотоксичность: совместное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT или антиаритмическими средствами 1A и III класса, с известным удлинением интервала QT или гипокалиемией ЦНС-токсичность: пациенты с риском эпилепсии
	Левофлоксацин	Анафилактические реакции и аллергические кожные реакции Гематологические эффекты Гепатотоксичность ЦНС токсичность Периферическая нейропатия Удлинение интервала QT и фибрилляция желудочков Псевдомембранозный колит	Тендиниты: пожилые больные, принимающие кортикостероиды Кардиотоксичность: совместное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT или антиаритмическими средствами 1A и III класса, с известным удлинением интервала QT или гипокалиемией ЦНС-токсичность: пациенты с риском эпилепсии Дисгликемия: больные сахарным диабетом
	Моксифлоксацин	Беременность, лактация, детский возраст Анафилактические реакции и аллергические кожные реакции Периферическая нейропатия Удлинение интервала QT Псевдомембранозный колит	Тендиниты: пожилые больные, принимающие кортикостероиды Кардиотоксичность: совместное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT или антиаритмическими средствами 1A и III класса, с известным удлинением интервала QT или гипокалиемией ЦНС-токсичность: пациенты с риском эпилепсии

лоны, длившееся более 3 лет, не выявило статистически значимых различий между левофлоксацином, гатифлоксацином, моксифлоксацином по частоте этого побочного эффекта [7].

Токсичность фторхинолонов хорошо изучена в настоящее время и в большей степени учтена. В таблице приведены наиболее типичные побочные реакции, предостережения относительно применения фторхинолонов и основных препаратов сравнения (β -лактамов, макролидов) с целью уменьшения потенциального риска для пациента [64].

Результаты современных исследований продемонстрировали, что частота побочных эффектов при применении фторхинолонов, сопоставима с другими антибактериальными препаратами, применяемыми для лечения респираторных инфекций. А для некоторых из них — гепатотоксичности и токсических кожных реакций — этот риск даже ниже, чем, в частности, для амоксициллина-клавулановой кислоты [28].

Любые фторхинолоны следует назначать с осторожностью пожилым больным, пациентам с заболеваниями печени и сердечно-сосудистой системы, принимающим сопутствующие медикаменты, повышающие токсичность [28]. Следует отметить, что в исследовании Wilson R., Jones P., Schaberg T. et al. [10], которое касалось лечения инфекционных обострений ХОЗЛ у больных старше 65 лет, моксифлоксацин был достоверно более эффективен.

Значительный клинический опыт применения моксифлоксацина, приобретенный за последнее время, продемонстрировал сходную, или даже более высокую его эффективность в лечении респираторных инфекций. Это связано с благоприятными фармакодинамическими и фармакокинетическими качествами, отличными бактерицидными свойствами, способностью проникать в жидкости и ткани организма, создавая высокие концентрации, удобным режимом дозирования, который способствует комплаентности.

Фармакоэкономические исследования подчеркивают меньшие общие расходы при лечении острого синусита [32, 47], обострений хронического бронхита [18, 62], внебольничной пневмонии [4] с применением моксифлоксацина благодаря снижению числа неудач и рецидивов, укорочению курса лечения, снижению числа госпитализаций или уменьшению их длительности.

В связи с нарастанием резистентности к макролидам и снижению чувствительности к β -лактамам и левофлоксацину, моксифлоксацин остается наиболее приемлемой альтернативой.

Современные руководства, международные и отечественные стандарты по лечению инфекций дыхательных путей [2, 3, 30] рекомендуют применять моксифлоксацин взрослым больным с острым бактериальным синуситом, обострением хронического бронхита в случае невозможности применить обычно назначаемые антибиотики или при неэффективности последних. Эмпирическая бактериальная терапия негоспитальной пневмонии моксифлоксацином проводится при наличии сопутствующих хронических заболеваний сердца, легких, печени и почек, сахарного диабета, алкоголизма, злокачественного новообразования, асплении, иммуносупрессивных состояниях, лечении антибиотиками в предшествовавшие 3 месяца или присутствии других факторов риска инфицирования лекарственно устойчивым *S. pneumoniae*.

Таким образом, применение моксифлоксацина по показаниям в соответствии с руководствами по антибактериальной терапии оправдано с фармакодинамической, фармакоэкономической точки зрения и не приводит к выраженным побочным эффектам при условии выявления пациентов с факторами риска токсичности и противопоказаниями к приему препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии* / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова; Москва: Боргес, 2002. — С. 73–78.
2. *Синопальников А. И., Чикина С. Ю., Чучалин А. Г.* Внебольничная пневмония у взрослых: современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактике (по материалам согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества, 2007) // Пульмонология. — № 5. — 2008. — С. 15–50.
3. *Фещенко Ю. И., Дзюблик А. Я.* Национальные рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии (Приказ МЗ Украины № 128 от 19.03.2007) // Укр. пульмон. журн. — 2008. — № 3. — С. 59–62.
4. *A cost-effectiveness analysis of antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia taking into account resistance in Belgium* / M. Martin, L. Moore, S. Quilici et al. // Curr. Med. Res. Opin. — 2008. — Vol. 24, № 3. — P. 737–751.
5. *Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions.* / R. Leone, M. Vene-goni, D. Motola et al. // Drug. Saf. — 2003. — Vol. 26, № 2. — P. 109–120.
6. *A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia.* / J. Morganroth, J. P. Dimar-co, A. Anzueto et al. // Chest. — 2005. — Vol. 128, № 5. — P. 3398–3406.
7. *Are broad-spectrum fluoroquinolones more likely to cause Clostridium difficile-associated disease?* / I. A. Dhalla, M. M. Mam-dani, A. E. Simor et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 9. — P. 3216–3219.
8. *A retrospective, comparative evaluation of dysglycemias in hospitalized patients receiving gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, or ceftriaxone.* / J. F. Mohr, P. S. McKinnon, P. J. Pey-mann et al. // Pharmacotherapy — 2005. — Vol. 25, № 10. — P. 1303–1309.
9. *Andriole V. T., Haverstock D. C., Choudhri S. H.* Retrospective analysis of the safety profile of oral moxifloxacin in elderly patients enrolled in clinical trials. // Drug. Saf. — 2005. — Vol. 28, № 5. — P. 443–452.
10. *Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis* / R. Wilson, P. Jones, T. Schaberg et al. // Thorax. — 2006. — Vol. 61, № 4. — P. 337–342.
11. *A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel* / M. C. San-guineti, C. Jiang, M. E. Curran, M. T. Keating // Cell. — 1995. — Vol. 81. — P. 299–307.
12. *A randomized study of sequential intravenous/oral moxifloxacin in comparison to sequential intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime axetil in patients with hospital-acquired pneumonia.* / G. Hoffken, J. Barth, E. Rubinstein et al. // Infection. — 2007. — Vol. 35, № 6. — P. 414–420.
13. *Cardiac tolerance of moxifloxacin: Clinical experience from a large observational French study in usual medical practice (IMMEDIAT study)* / P. Veyssier, P. Voirot, B. Begaud et al. // Med. Mal. Infect. — 2006. — Vol. 36, № 10. — P. 505–512.
14. *Clinical experience with moxifloxacin in patients with respiratory tract infections.* / G. A. Faich, J. Morganroth, A. B. Whitehouse et al. // Ann. Pharmacother. — 2004. — Vol. 38, № 5. — P. 749–754.
15. *Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin* / H. Landen, M. Moeller, G. S. Tillotson et al. // J. Intern. Med. Res. — 2001. — Vol. 29. — P. 51–60.

16. *Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy* / A. Anzueto, M. S. Niederman, J. Pearle et al. // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 1. — P. 73–81.
17. *De Sarro A, De Sarro G. Adverse reactions to fluoroquinolones. an overview on mechanistic aspects.* // Curr. Med. Chem. — 2001. — Vol. 8, № 4. — P. 371–384.
18. *Economic evaluation of the antibiotic treatment of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in primary care.* / C. Llor, K. Naberan, J. M. Cots et al. // Int. J. Clin. Pract. — 2004. — Vol. 58, № 10. — P. 937–944.
19. *Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects* / J. L. Demolis, D. Kubitzka, L. Tenneze, C. Funck-Brentano // Clin. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 68, № 6. — P. 658–666.
20. *Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses* / G. J. Noel, J. Natarajan, S. Chien et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 73. — P. 292–303.
21. *Efficacy and tolerability of moxifloxacin in patients with respiratory tract infections treated in general practice: Results of a post-marketing surveillance study* / W. Chen, C. Wu, Z. Li et al. // Clin. Drug. Investig. — 2006. — Vol. 26, № 9. — P. 501–509.
22. *Emergence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999–2003).* / D. M. Johnson, M. G. Stilwell, T. R. Fritsche et al. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 56, № 1. — P. 69–74.
23. *Ferguson J. Fluoroquinolone phototoxicity - moxifloxacin in context.* // 1st Intern. Moxifloxacin Symp., Berlin, 1999/ Ed. Mandell L., Springer-Verlag. — 2000. — P. 134–137.
24. *Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials.* / D. E. Karageorgopoulos, K. P. Giannopoulou, A. P. Grammatikos et al. // CMAJ. — 2008. — Vol. 178, № 7. — P. 845–854.
25. *Fluoroquinolone use and risk factors for Clostridium difficile-associated disease within a Veterans Administration health care system.* / L. V. McFarland, J. E. Clarridge, H. W. Beneda et al. // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 145, № 9. — P. 1141–1151.
26. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.* M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig et al. // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26, № 6. — P. 1138–1180.
27. *Hypoglycemia in inpatients after gatifloxacin or levofloxacin therapy: nested case-control study.* / J. F. Graumlich, S. Habis, R. R. Avelino et al. // Pharmacotherapy. — 2005. — Vol. 25, № 10. — P. 1296–1302.
28. *Iannini P. B. The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient populations* // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23, № 6. — P. 1403–1413.
29. *Incidence of allergic reactions associated with antibacterial use in a large, managed care organisation* / C. B. Johannes, N. Ziyadeh, J. D. Seeger et al. // Drug. Saf. — 2007. — Vol. 30, № 8. — P. 705–713.
30. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults* / L. A. Mandell, R. G. Wunderink, A. Anzueto et al. // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 1, Suppl. 2. — P. S27–S72.
31. *Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in healthy volunteer subjects.* / J. E. Conte, J. A. Golden, Mclver M. et al. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2006. — Vol. 28, № 2. — P. 114–121.
32. *Keating K. N, Friedman H. S, Perfetto E. M. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: a retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges* // Curr. Med. Res. Opin. — 2006. — Vol. 22, № 2. — P. 327–333.
33. *Klossek J. M., Arvis P. and study group // Moxifloxacin versus trovafloxacin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis: a multinational double-blind, randomised study.* — 3rd Eur. Congr. Chemother., Madrei. — 2000. — Posters: № M 178.
34. *Klossek J. M. and the sinusitis study group // Moxifloxacin versus trovafloxacin in the treatment of acute sinusitis.* — 3rd Eur. Congr. Chemother., Madrid. — 2000. — Abstracts: № M 178. In: Spanish J. Chemother. — 2000. — Vol. 13: suppl. 2.
35. *Kushner J. M, Peckman H. J, Snyder C. R. Seizures associated with fluoroquinolones* // Ann. Pharmacother. — 2001. — Vol. 35, № 10. — P. 1194–1198.
36. *Lewis R. J, Mohr J. F. Dysglycaemias and fluoroquinolones* // Drug. Saf. — 2008. — Vol. 31, № 4. — P. 283–292.
37. *Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy.* / R. Stahlmann, C. Forster, M. Shakibaei et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1995. — Vol. 39, № 9. — P. 2013–2018.
38. *Melhus A. Fluoroquinolones and tendon disorders* // Expert. Opin. Drug. Saf. — 2005. — Vol. 4, № 2. — P. 299–309.
39. *Molecularbiology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias* / M. Tristani-Firouzi, J. Chen, J. S. Mitcheson, M. C. San-guineti // Am. J. Med. — 2001. — Vol. 110, № 1 — P. 50–59.
40. *Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with toxic epidermal necrolysis and fulminant hepatic failure* / S. Nori, C. Nebesio, R. Brashear et al. // Arch. Dermatol. — 2004. — Vol. 140, № 12. — P. 1537–1538.
41. *Moxifloxacin and torsade de pointes.* / K. M. Dale, K. Lertsburapa, J. Kluger et al. // Ann. Pharmacother. — 2007. — Vol. 41, № 2. — P. 336–340.
42. *Moxifloxacin — a safety update from 26 clinical studies.* / R. Kubin, J. M. Meyer, F. Kruesmann et al. // 3rd Eur. Congr. Chemother., Madrid. — 2000. — Vol. Posters: № M 171.
43. *Moxifloxacin-induced acute liver injury* / S. Soto, L. Lopez-Roses, S. Avila et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, № 7. — P. 1853–1854.
44. *Moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis* / J. R. Arrieta, A. S. Galgano, E. Sakano et al. // Am. J. Otolaryngol. — 2007. — Vol. 28, № 2. — P. 78–82.
45. *Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study a randomized clinical trial* / A. Torres, J. Garau, P. Arvis et al. // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46, № 10. — P. 1499–1509.
46. *Multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae infections: current and future therapeutic options* / F. Van Bambeke, R. R. Reinert, P. C. Appelbaum et al. // Drugs. — 2007. — Vol. 67, № 16. — P. 2355–2382.
47. *Oral fluoroquinolones in the treatment of pneumonia, bronchitis and sinusitis.* / N. Mittmann, F. Jivarj, A. Wong et al. // Can. J. Infect.-Dis. — 2002. — Vol. 13, № 5. — P. 293–300.
48. *Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults* / L. Y. Park-Wyllie, D. N. Juurlink, A. Kopp et al. // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 30. — P. 1352–1361.
49. *Owens R. C., Fluoroquinolone-associated dysglycemias: a tale of two toxicities.* Pharmacotherapy. — 2005. — Vol. 25, № 10. — P. 1291–1295.
50. *Owens R. C, Ambrose P. G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones* // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 15. — P. 144–157.
51. *Owens R. C. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance* // Drugs. — 2004. — Vol. 64, № 10. — P. 1091–1124.
52. *Pharmacodynamic target attainment analysis against Streptococcus pneumoniae using levofloxacin 500 mg, 750 mg and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP)* / A. M. Noredin, T. K. Marras, K. Sanders et al. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2004. — Vol. 24, № 5. — P. 479–484.
53. *Possible levofloxacin-induced acute hepatocellular injury in a patient with chronic obstructive lung disease* / A. Karim, S. Ahmed, L. J. Rossoff et al. // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 33, № 12. — P. 2088–2090.
54. *Prevalence, characteristics, and molecular epidemiology of macrolide and fluoroquinolone resistance in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae at five tertiary-care hospitals in Korea.* / J. H. Shin, H. J. Jung, H. R. Kim et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 7. — P. 2625–2627.
55. *Quinolone — associated tendonitis: a potential problem in* / Butler M. W., Griffin J. F., Quinlan W.R. et al. // COPD? — Ir. J. Med. Sci. — 2001. — Vol. 170, № 3. — P. 198–199.
56. *Quinolones in 2005: an update* / F. Van Bambeke, J. M. Michot, J. Van Eldere et al. // Clin. Microbiol. Infect. — 2005. — Vol. 11, № 4. — P. 256–280.
57. *Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR).* / A. Sidoroff, A. Dunant, C. Viboud et al. // Br. J. Dermatol. — 2007. — Vol. 157, № 5. — P. 989–996.
58. *Shams W. E., Evans M. E. / Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections.* // Drugs. — 2005. — Vol. 65, № 7. — P. 949–991.

-
59. *Safety* profile of oral and intravenous moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies / P. Ball, R. Stahlmann, R. Kubin et al. // Clin. Ther. — 2004. — Vol. 26, № 7. — P. 940–950.
 60. *Schmuck G., Schurmann A., Schluter G.* / Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, № 7. — P. 1831–1836.
 61. *Shakeri-Nejad K., Stahlmann R.* Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents // Expert Opin. Pharmacother. — 2006. — Vol. 7, № 6. — P. 639–651.
 62. *Simoens S., Decramer M., Laekeman G.* Economic aspects of antimicrobial therapy of acute exacerbations of COPD // Respir. Med. — 2007. — Vol. 101, № 1, — P. 15–26.
 63. *Springsklee M., Reiter C., Meyer J.* // Safety and tolerability profile of moxifloxacin (MXF). — Eur. Congr. Clin. Microbiol. Inf. Dis. — 1999. — Vol. Posters: № 208.
 64. *Stahlmann R.* Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones / Toxicol. Lett. — 2002. — Vol. 1–3. — P. 269–277.
 65. *Stahlmann R., Lode H.* Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations // Drugs. Aging. — 2003. — Vol. 20, № 4 — P. 289–302.
 66. *Van Bambeke, Tulkens Paul M.* Safety profile of the respiratory fluorquinolone moxifloxacin // Drug safety. — 2009. — Vol. 37, № 5. — P. 359–378.
 67. *Westphal J. F.* Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin // Br J Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 50, № 4. — P. 285–295.
-