

УДК

Фторхинолоном какого поколения следует считать левофлоксацин?*

М. Крескен¹, Х. Лоде²¹ ООО по клинико-микробиологическим исследованиям и сотрудничеству, Бонн, Германия² Центр пульмонологии и торакальной хирургии, Гекесхорн, Германия

Согласно классификации группы экспертов химиотерапевтического общества имени Пауля Эрлиха все фторхинолоны разделены на четыре группы (поколения). На основании спектра антибактериального действия, особенностей фармакокинетики и показаний к применению офлоксацин был отнесен ко II, а левофлоксацин (левовращающий энантиомер рацемической смеси офлоксацина) — к III группе фторхинолонов. *In vitro* активность левофлоксацина выше, чем у офлоксацина, особенно против грампо-

ложительных бактерий; кроме того, левофлоксацин можно назначать 1 раз в сутки (в более высоких дозах). Благодаря этому левофлоксацин, в отличие от офлоксацина, применяют при эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Таким образом, левофлоксацин является типичным представителем III поколения фторхинолонов.

Ключевые слова: левофлоксацин, офлоксацин, фторхинолоны, классификация.

English?

*Перепечатано с согласия редакции журнала «Chemotherapy Journal» (Chemother J. 2005; 14:22-27)

Классификация фторхинолонов

В 1998 г. группа экспертов химиотерапевтического общества Пауля Эрлиха разделила все *фторхинолоны* (ФХ) на четыре группы (поколения). Наиболее важными критериями классификации стали спектр антимикробной активности и показания к применению. И хотя предложенные критерии отнесения препаратов к определенным группам несколько раз пересматривались (табл. 1) [1], данная классификация получила положительную оценку и широкое распространение по всему миру.

так называемых атипичных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл) недостаточно высока. По активности *in vitro* в отношении *Pseudomonas aeruginosa* ФХ II группы существенно различаются. Наибольшей активностью среди них обладает ципрофлоксацин.

Представители группы III отличаются от препаратов группы II значительно более высокой *in vitro* активностью в отношении грамположительных микроорганизмов и атипичных возбудителей. После изъятия грепафлоксацина и спарфлоксацина с рынка, вследствие выявленных при их примене-

Таблица 1. Классификация фторхинолонов, предложенная группой экспертов химиотерапевтического общества имени Пауля Эрлиха ([1], с дополнениями)

Группа	Характеристика	Препараты
I	Пероральные фторхинолоны, применяемые в основном для лечения инфекций мочевых путей	Норфлоксацин Пефлоксацин
II	Фторхинолоны для системного применения, высокоактивные против грамотрицательных бактерий	Эноксацин Флероксацин** Офлоксацин Ципрофлоксацин
III	Фторхинолоны, обладающие высокой активностью в отношении грамположительных и атипичных возбудителей	Левофлоксацин Спарфлоксацин* Грепафлоксацин*
IV	Фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных, атипичных и анаэробных микроорганизмов	Гатифлоксацин** Тровафлоксацин* Моксифлоксацин Клинафлоксацин*

Примечание: * эти препараты удалены с рынка в связи с нежелательными лекарственными реакциями; ** – на рынке Германии в настоящее время отсутствуют.

Согласно указанной классификации, к группе I относятся пероральные фторхинолоны, применяемые практически только для лечения *инфекций мочевыводящих путей* (ИМП). Иногда их называют «фторхинолонами-уросептиками». Единственным представителем этой группы в настоящее время является норфлоксацин.

Препараты, относящиеся к группе II, за исключением эноксацина, выпускаются как для перорального, так и для парентерального применения. Спектр показаний для применения препаратов группы II более широкий. Наряду с ИМП эти препараты применяются также для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций костей, системных инфекций, включая сепсис. Для всех препаратов данной группы характерна высокая активность *in vitro* в отношении представителей рода *Enterobacteriaceae* и в отношении *Haemophilus influenzae*. Но активность ФХ II в отношении грамположительных бактерий (стафилококков, пневмококков, энтерококков) и

нии серьезных нежелательных лекарственных реакций, единственным представителем этой группы ФХ остается левофлоксацин. Ряд экспертов не были согласны с отнесением левофлоксацина к группе III. Однако приводимые ниже данные о фармакологических свойствах левофлоксацина позволяют утверждать о его принадлежности к группе III ФХ.

Препараты группы IV по сравнению с препаратами группы III *in vitro* обладают хорошей активностью в отношении большинства анаэробных бактерий. Их действие на грамположительные микроорганизмы более выраженное, чем у препаратов группы II. На рынке Германии данная группа представлена только моксифлоксацином. В связи с нежелательными лекарственными реакциями с рынка был удален тровафлоксацин, а также было отозвано заявление на регистрацию препарата клинафлоксацин.

Активность *in vitro*

Офлоксацин представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров: левовращающего — лево-

Таблица 2. Активность левофлоксацина, декстрофлоксацина и офлоксацина *in vitro* ([2], с дополнениями)

Тест-штаммы микроорганизмов	Левофлоксацин	Декстрофлоксацин	Офлоксацин
	МПК, мг/л		
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	0,2	25	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,1	12,5	0,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 56500	0,78	>100	1,56
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 56556	0,39	25	0,39
<i>Streptococcus pyogenes</i> G-36	1,56	>100	3,13
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 19433	1,56	>100	3,13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	≤0,05	0,39	≤0,05
<i>Escherichia coli</i> 05136	≤0,05	0,78	≤0,05
<i>Salmonella enteritidis</i> IID 604	≤0,05	1,56	0,1
<i>Proteus vulgaris</i> 08601	≤0,05	0,39	≤0,05
<i>Morganella morganii</i> IID 602	≤0,05	1,56	0,01
<i>Klebsiella pneumoniae</i> тип 2	≤0,05	1,56	0,1
<i>Enterobacter cloacae</i> 03400	≤0,05	0,78	≤0,05
<i>Serratia marcescens</i> 10100	≤0,05	1,56	0,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 32104	0,39	12,5	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 32122	0,1	6,25	0,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> IID 1340	0,39	12,5	0,78

флоксацина (S-офлоксацин, DR-3355) и праворукающего — декстрофлоксацина (R-офлоксацин, DR-3354). Активность левофлоксацина *in vitro* в 2 раза выше чем у офлоксацина и в 8–128 раз выше чем у декстрофлоксацина (табл. 2 и 3) [2–4].

Безопасность препаратов

Профили безопасности различных энантиомеров препарата не совпадают. В экспериментах на животных показано, что левофлоксацин в меньшей, чем декстрофлоксацин или офлоксацин, степени блокирует ГАМК-рецепторы [5, 6]. Поэтому левофлоксацин оказывает на центральную нервную систему менее выраженное воздействие, чем офлоксацин.

Фармакокинетика

По фармакокинетическим свойствам левофлоксацин практически не отличается от офлоксацина. При пероральном приеме оба препарата почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте; для них характерна линейная фармакокинетика. По фармакокинетическим параметрам при пероральном приеме и внутривенном введении эти препараты также значительно не различаются. По данным фирм-производителей препаратов Таваник® (левофлоксацин) и Таривид® (офлоксацин), период полувыведения левофлоксацина

составляет 6–8 ч, а офлоксацина — 5–8 ч. Период полувыведения левофлоксацина значительно превышает таковой ципрофлоксацина (табл. 4) [7].

Режим дозирования

Режимы дозирования левофлоксацина и офлоксацина существенно различаются. Так, например, для лечения инфекций дыхательных путей стандартная схема приема офлоксацина — 200 мг 2 раза в сутки, а максимальная доза — 400 мг 2 раза в сутки. Для левофлоксацина стандартная схема приема — 500 мг 1 раз в сутки, а при тяжелых инфекциях доза может быть повышена до 500 мг 2 раза в сутки. При сходстве фармакокинетических свойств в случае левофлоксацина создается концентрация в 2,5 раза выше, чем для офлоксацина.

Связь фармакокинетики и фармакодинамики

Наряду с классическими микробиологическими и фармакокинетическими данными в настоящее время при классифицировании фторхинолонов следует опираться на современные знания по взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами [8–10]. Поскольку действие фторхинолонов является дозозависимым, наилучшим образом предсказать клиническую

Таблица 3. Активность *in vitro* левофлоксацина и офлоксацина в отношении штаммов микроорганизмов ([4], с изменениями)

Вид (число штаммов)	Хинолон	МПК, мг/л		
		диапазон	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (42)	Левофлоксацин	0,1–0,78	0,19	0,39
	Офлоксацин	0,19–1,56	0,39	0,78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (40)	Левофлоксацин	0,1–0,39	0,19	0,19
	Офлоксацин	0,19–0,78	0,39	0,78
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (13)	Левофлоксацин	0,39–0,78	0,78	0,78
	Офлоксацин	0,78–1,56	0,78	1,56
Стафилококки, устойчивые к метициллину (42) ^a	Левофлоксацин	0,1–25	0,19	0,78
	Офлоксацин	0,19–>25	0,39	1,56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (54)	Левофлоксацин	0,78–3,13	1,56	3,13
	Офлоксацин	1,56–6,25	3,13	6,25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (41)	Левофлоксацин	0,78–12,5	0,78	1,56
	Офлоксацин	0,78–12,5	1,56	3,13
<i>Enterococcus faecalis</i> (50)	Левофлоксацин	0,39–25	1,56	3,13
	Офлоксацин	0,78–25	3,13	6,25
<i>Escherichia coli</i> (50)	Левофлоксацин	0,013–1,56	0,025	0,05
	Офлоксацин	0,025–3,13	0,05	0,1
<i>Klebsiella</i> spp. (60) ^b	Левофлоксацин	0,013–25	0,1	3,13
	Офлоксацин	0,025–>25	0,1	6,25
<i>Proteus</i> spp. (49) ^c	Левофлоксацин	0,013–1,56	0,1	0,19
	Офлоксацин	0,05–3,13	0,1	0,39
<i>Morganella morganii</i> (19)	Левофлоксацин	0,05–6,25	0,05	6,25
	Офлоксацин	0,05–12,5	0,1	12,5
<i>Providencia</i> spp. (18) ^d	Левофлоксацин	0,025–12,5	0,1	3,13
	Офлоксацин	0,05–25	0,19	6,25
<i>Enterobacter</i> spp. (33) ^e	Левофлоксацин	0,013–3,13	0,1	0,78
	Офлоксацин	0,025–6,25	0,1	1,56
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	Левофлоксацин	0,05–12,5	0,19	6,25
	Офлоксацин	0,1–25	0,39	25
<i>Serratia marcescens</i> (50)	Левофлоксацин	0,1–25	3,13	12,5
	Офлоксацин	0,19–>25	6,25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	Левофлоксацин	0,1–>50	1,56	50
	Офлоксацин	0,39–>50	3,13	>50
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (24)	Левофлоксацин	0,39–25	1,56	25
	Офлоксацин	0,78–>25	3,13	>25
<i>Alcaligenes faecalis</i> (25)	Левофлоксацин	0,025–>25	3,13	25
	Офлоксацин	0,05–>25	6,25	25
<i>Haemophilus influenzae</i> (22)	Левофлоксацин	0,025–0,05	0,025	0,025
	Офлоксацин	0,05	0,05	0,05
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (25)	Левофлоксацин	0,013–0,19	0,025	0,1
	Офлоксацин	0,013–0,19	0,05	0,19
<i>Bacteroides fragilis</i> (41)	Левофлоксацин	0,39–12,5	1,56	6,25
	Офлоксацин	0,78–>25	3,13	12,5
<i>Peptococcus</i> spp. (25) ^f	Левофлоксацин	0,19–6,25	0,39	3,13
	Офлоксацин	0,39–12,5	1,56	6,25

Примечание: ^a 28 штаммов *S.aureus* и 14 штаммов *S.epidermidis*;

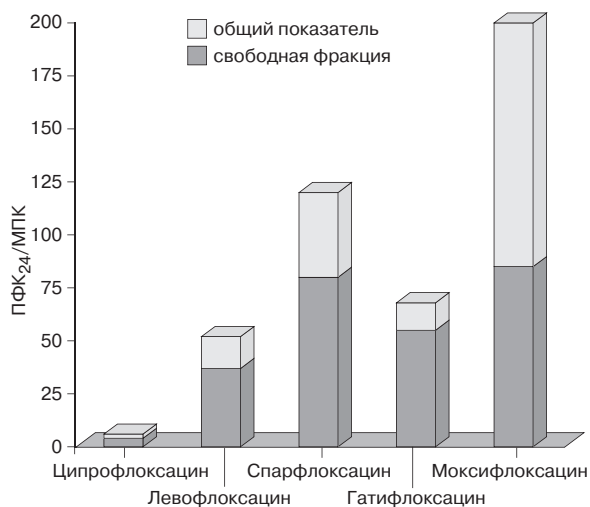
^b – 40 штаммов *K. pneumoniae* и 20 штаммов *K. oxytoca*;

^c – 40 штаммов *P. mirabilis* и 9 штаммов *P. vulgaris*;

^d – 10 штаммов *P. rettgeri* и 8 штаммов *P. stuartii*;

^e – 18 штаммов *E. cloacae* и 15 штаммов *E. aerogenes*;

^f – 18 штаммов *P. magnus*, 6 штаммов *P. asaccharolyticus* и 1 штамм *P. prevotii*.



Фармакодинамика (значения ПФК₂₄/МПК) фторхинолонов при лечении инфекции *Streptococcus pneumoniae* [11, с изменениями]

эффективность с помощью фармакокинетических/фармакодинамических параметров препаратов можно по отношению площади под фармакокинетической кривой за 24 ч к их минимальной подавляющей концентрации (ПФК₂₄/МПК).

Эффективность в отношении пневмококков

В исследовании [11] сравнивали фармакокинетические и фармакодинамические свойства 5 различных фторхинолонов. На рисунке представлено соотношение показателей ПФК₂₄/МПК для *Streptococcus pneumoniae* и абсолютных значений плазменных концентраций препаратов, а также их свободных фракций. С различиями в фармакокинетике и антибактериальной активности препаратов во многом связаны и существенные различия в их фармакодинамике.

В экспериментальных и клинических исследованиях эффективности фторхинолонов при инфекции, обусловленной *S. pneumoniae*, было показано, что пограничное значение показателя ПФК₂₄/МПК по отношению к уровню свободной фракции препарата в плазме равно 30 [12–15]. Представленные на рисунке значения показателей ПФК₂₄/МПК позво-

ляют предположить, что эффективность левофлоксацина, гатифлоксацина и моксифлоксацина будет достаточно высокой, а эффективность ципрофлоксацина — относительно низкой (ПФК₂₄/МПК <10).

При моделировании фармакокинетики левофлоксацина как при парентеральном, так и при пероральном введении по 500 мг 1 раз в сутки выявлена более высокая бактерицидная активность их в отношении *S. pneumoniae*, в то время как ципрофлоксацин в высоких дозах (по 750 мг 2 раза в сутки перорально, либо по 400 мг 2 раза в сутки внутривенно) оказывал в лучшем случае только бактериостатическое действие [14, 16].

В 82% случаев у пациентов, получавших в ходе клинических исследований левофлоксацин в стандартной дозе 500 мг 1 раз в сутки, значение показателя ПФК₂₄/МПК составило не менее 30 [17]. Эти данные совпадают с результатами, полученными в ходе клинических исследований левофлоксацина для лечения пневмококковых инфекций [12,18–21]. При анализе 98 случаев пневмококковой пневмонии, сопровождавшейся бактериемией, клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина была достигнута во всех случаях [22]. В отличие от левофлоксацина, ципрофлоксацин не обладал достаточно высокой активностью в отношении пневмококков, и поэтому его использовать при лечении пневмококковых пневмоний не рекомендуют [23–27].

Резистентность возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей

В исследованиях лекарственной устойчивости возбудителей (например, в исследованиях PROTEKT и TRUST) была показана *in vitro* высокая активность левофлоксацина в отношении наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей [28, 29].

В рамках исследования PROTEKT в 2002 г. была изучена чувствительность к антибиотикам 6000 штаммов *S. pneumoniae*, почти 4300 штаммов *Haemophilus influenzae*, 1770 штаммов *Moraxella catarrhalis*. Доля штаммов, чувствительных к левофлоксацину, у всех трех видов микроорганизмов

Таблица 4. Сравнение фармакокинетики у здоровых лиц левофлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина после однократного приема (M ± m) [7]

Хинолон (доза, мг)	C _{max} , мг/л/70 кг	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	ПФК _{общ} , мг·ч/л/70 кг	Почечный клиренс, мл/мин/1,73 м ²	Объем распределения, л/70 кг
Ципрофлоксацин (250)	1,5±0,43	0,78±0,33	5,37±0,82	5,75±1,25	266±40,6	231±61,8
Левофлоксацин (500)	6,21±1,34	0,8±0,38	6,95±0,81	44,8±4,4	124±19,1	88±9,92
Моксифлоксацин (400)	4,34±1,61	1,02±0,72	9,15±1,62	39,3±5,35	30,5±6,18	122±19,6

Таблица 5. Равновесные концентрации ($M \pm m$) левофлоксацина и ципрофлоксацина в плазме жидкости, выстилающей альвеолы

Хинолон	Режим дозирования	Время после введения, ч	Плазма	ЖВЛ	Ссылка
Левофлоксацин	1 раз в сутки по 500 мг в течение 5 сут	4	5,29±1,23	9,94±2,74	[34]
		12	3,07±0,93	6,46±2,48	
		24	0,60±0,10	0,70±0,40	
	1 раз в сутки по 750 мг в течение 5 сут	4	11,98±2,99	22,12±14,92	
		12	4,06±0,51	9,17±5,34	
		24	1,69±1,14	1,45±0,75	
Ципрофлоксацин	2 раза в сутки по 500 мг в течение 5 сут	4	2,11±0,35	1,87±0,91	
		12	0,55±0,09	0,41±0,10	
		24	0,08±0,03	0,0	
Левофлоксацин	1 раз в сутки по 500 мг в течение 5 сут	4	4,74±1,37	11,01±4,52	[35]*
		12	1,63±0,59	2,50±0,97	
		24	0,48±0,16	1,24±0,55	
	1 раз в сутки по 750 мг в течение 5 сут	4	6,55±1,65	12,94±1,21	
		12	3,52±0,77	6,04±0,39	
		24	0,84±0,20	1,73±0,78	

Примечание: * Сравнительное исследование с азитромицином.

составила более 99%. В Германии все изученные штаммы ($n=1318$, в том числе 623 штамма пневмококков) оказались чувствительны к левофлоксацину. Наоборот, доля пневмококков, чувствительных к ципрофлоксацину, как в мире в целом, так и в Германии составила всего около 70% (www.protekt.org). В США из 13800 изученных в рамках исследования TRUST штаммов пневмококков 98,8% оказались чувствительными к левофлоксацину [29]. Хотя в целом уровень устойчивости пневмококков к фторхинолонам представляется весьма приемлемым, в некоторых странах описано увеличение доли штаммов с пониженной чувствительностью к этой группе антибиотиков [30–32].

Новые схемы дозирования левофлоксацина

Развитие устойчивости к антибиотикам часто обусловлено назначением недостаточно высоких доз препаратов. Как указано выше, фторхинолонам свойственно дозозависимое бактерицидное действие. На одной из моделей *in vitro* было показано, что левофлоксацин в дозах 500 и 750 мг в сутки обладает одинаковой фармакодинамической активностью в отношении пневмококков с МПК < 2 мг/л. В то же время более высокие дозы левофлоксацина оказывают быстрое бактерицидное действие на штаммы со сниженной чувствительностью к левофлоксацину (значения МПК – 2,6 и 3,2 мг/л) [33].

Размножение микроорганизмов при пневмококковой пневмонии происходит в основном в жидкости выстилающей альвеолы (ЖВЛ). Показано, что у здоровых лиц 5-дневный прием левофлоксацина по 750 мг 1 раз в сутки обеспечивает достижение

более высокой концентрации препарата в ЖВЛ, чем прием по 500 мг 1 раз в сутки (табл. 5) [34, 35]. В обеих группах концентрации препаратов в ЖВЛ оказались значительно выше, чем ципрофлоксацина при приеме по 500 мг 2 раза в сутки [34].

В двойном слепом исследовании при лечении внебольничной пневмонии сравнивали прием левофлоксацина по 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 сут и по 500 мг 1 раз в сутки (стандартная схема) в течение 10 сут [36]. В обеих группах клиническая эффективность препарата составила 90%. Однако при использовании левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней курсовая доза оказывается ниже на 25%.

Заключение

Показания к применению левофлоксацина и офлоксацина одинаковы. Поскольку антибактериальная активность левофлоксацина в два раза превышает таковую офлоксацина, а суточная доза последнего выше, для лечения пневмококковой пневмонии и в качестве эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей более целесообразно применять левофлоксацин. При этом ципрофлоксацин и офлоксацин при пневмококковой пневмонии недостаточно эффективны. Поэтому при эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей их можно рассматривать только в качестве препаратов резерва. Отнесение левофлоксацина к группе III фторхинолонов, а ципрофлоксацина и офлоксацина к группе II оправдано с микробиологической, фармакодинамической и клинической точек зрения.

Литература

1. Naber K., Adam D. Expertengruppe der PEG. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J* 1998; 7:66-8.
2. Hayakawa I., Atarashi S., Yokohama S., Imamura M., Sakano K., Furukawa M. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29:163-4.
3. Morrissey I., Hoshino K., Sato K., Yoshida A., Hayakawa I., et al. Mechanism of differential activities of ofloxacin enantiomers. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1775-84.
4. **Une T., Fujimoto T., Sato K., Osada Y.** *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1336-40.
5. Akahane K., Tsutomi Y., Kimura Y., Kitano Y. Levofloxacin, an optical isomer of ofloxacin, has attenuated epileptogenic activity in mice and inhibitory potency in GABA receptor binding. *Chemotherapy* 1994; 40:412-7.
6. Imanishi T., Akahane K., Akaike N. Attenuated inhibition by levofloxacin, l-isomer of ofloxacin, on GABA response in the dissociated rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 1995; 193:81-4.
7. Lubasch A., Keller I., Borner K., Koeppe P., Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2600-3.
8. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko Y., Drlica K., Portnoy Y.A., Zinner S.H. *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1604-13.
9. Scaglione F., Mouton J.W., Mattina R., Fraschini F. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin in a murine pneumonia model: peak concentration/MIC versus area under the curve/MIC ratios. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2749-55.
10. Zelenitsky S.A., Ariano R.E., Iacovides H., Sun S., Harding G.K. AUC_{0-4}/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:905-11.
11. Aminimanizani A., Beringer P., Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:169-87.
12. Ambrose P.C., Grasela D.M., Grasela T.H., Passarell J., Mayer H.B., Pierce P.F. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2793-7.
13. Croisier D., Chavanet P., Lequeu C., Ahanou A., Nierlich A., et al. Efficacy and pharmacodynamics of simulated human-like treatment with levofloxacin on experimental pneumonia induced with penicillin-resistant pneumococci with various susceptibilities to fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:349-60.
14. Lacy M.K., Lu W., Xu X., Tessier P.R., Nicolau D.P., et al. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:672-3.
15. Vesga O., Craig W. Activity of levofloxacin against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in normal and neutropenic mice. In Program and Abstracts of the Thirty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, LA, 1996. Abstract A59, p. 12. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.
16. Lister P.D., Sanders C.C. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:79-86.
17. Nicolau D., Ambrose P. Pharmacodynamic profiling of levofloxacin and gatifloxacin using Monte Carlo simulation for community-acquired isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Med* 2001; 111:13-8.
18. Carbon C., Ariza H., Rabie W., Salvarezza C., Elkharrat D., et al. Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:724-32.
19. File T.M. Jr., Segreti J., Dunbar L., Player R., Kohler R., et al. 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* 1997; 41:1965-72.
20. Norrby S., Petermann W., Willcox P., Vetter N., Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:397-404.
21. Preston S.L., Drusano G.L., Berman A.L., Fowler C.L., Chow A.T., et al. Pharmacodynamics of levofloxacin. A new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279:125-9.
22. Kahn J.B., Wiesinger B., Drucker L.M., Wang L.-J., Olson W.H. Cumulative clinical trial experience with levofloxacin in pneumococcal bacteremia. In Program and Abstracts of the Sixth International Conference on the Macrolides. Azalides. Streptogramins. Ketolidides and Oxazolidinones. Atlanta, Georgia. 2002. Poster 8.21. Wallace Communications.
23. Cooper B., Lawlor M. Pneumococcal bacteremia during ciprofloxacin therapy for pneumococcal pneumonia. *Am J Med* 1989; 87:475.
24. Frieden T.R., Mangi R.J. Inappropriate use of oral Ciprofloxacin. *JAMA* 1990; 264:1438-40.
25. Gordon J.J., Kauffman C.A. Superinfection with *Streptococcus pneumoniae* during therapy with ciprofloxacin. *Am J Med* 1990; 89:383-4.
26. Levine D.P., McNeil P., Lerner S.A. Randomized, double-blind comparative study of intravenous ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of serious infections. *Am J Med* 1989; 87:160S-163S.
27. Perez-Trallero E., Garcia-Arenzana J.M., Jimenez J.A., Peris A. Therapeutic failure and selection of resistance to quinolones in a case of pneumococcal pneumonia treated

- with ciprofloxacin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9:905-6.
28. Felmingham D., Reinert R.R., Hirakata Y., Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. J Antimicrob Chemother 2002; 50(Suppl. S1):25-37.
29. Karlowsky J.A., Thornsberry C., Critchley I.A., Jones M.E., Evangelista A.T., et al. Susceptibilities to levofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children: results from 2000-2001 and 2001-2002 TRUST studies in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1790-7.
30. Chen D.K., McGeer A., de Azavedo J.C., Low D.E. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 1999; 341:233-9.
31. Goldsmith C.E., Moore J.E., Murphy P.G., Ambler J.E. Increased incidence of ciprofloxacin resistance in penicillin-resistant pneumococci in Northern Ireland. J Antimicrob Chemother 1998; 41:420-1.
32. Ho P.L., Yung R.W., Tsang D.N., Que T.L., Ho M., et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. J Antimicrob Chemother 2001; 48:659-65.
33. Lister P.D. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44:43-9.
34. Gotfried M.H., Danziger L.H., Rodvold K.A. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. Chest 2001; 119:1114-22.
35. Rodvold K.A., Danziger L.H., Gotfried M.H. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:2450-7.
36. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P., Smith L.G., Tennenberg A.M., et al. High dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin Infect Dis 2003; 37:752-60. Erratum in: Clin Infect Dis 2003; 37:1147.