УДК

Эффективность применения левофлоксацина в современной клинической практике

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

В статье приведены данные об использовании левофлоксацина в современной клинической практике в условиях растущей резистентности патогенных микроорганизмов к большинству антибиотиков широкого спектра действия. Доказана эффективность левофлоксацина в лечении заболеваний разных органов и систем.

Ключевые слова: *левофлоксацин, фторхинолоны, резистентность к антибиотикам.*

Фторхинолоны (ФХ) на сегодня являются одним из наиболее эффективных классов химиопрепаратов, отличающихся относительно низкой частотой побочных эффектов. ФХ, разрешенные для клинического применения с начала 80-х годов XX века (так называемые классические или ранние – офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин и т.д.), характеризуются широким спектром антимикробного действия в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, в том числе множественно-резистентных, а также золотистых стафилококков. Однако на фоне роста устойчивости ключевых возбудителей респираторных инфекций к антибиотикам (в частности, распространение штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину и макролидам) особое положение начинают занимать новые или так называемые респираторные, ФХ (левофлоксацин (ЛФ), моксифлоксацин, гатифлоксацин) [1, 2].

Новые ФХ характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (прежде всего *Str. pneumoniae*). Необходимо также подчеркнуть, что высокую антипневмококковую активность новых ФХ отмечают независимо от чувствительности пневмококка к пенициллину и/или к макролидам. Также очевидно превосходство новых ФХ и в отношении атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*). И, наконец, эти антибиотики унаследовали высокую активность классических ФХ против *H. Influenzae* и *M. catarrhalis* [2, 3].

Широко применяемый в клинике ЛФ является левовращающим изомером офлоксацина. По уровню концентрации в сыворотке крови ЛФ выигрывает сравнение как с классическими, так и с другими новыми ФХ. Препарат достигает максимальной концентрации через час после приема (C_{max} – 5,1 мг/л, то есть в 4 раза больше, чем у цефалоспоринов), что практически соответствует C_{max} при парентеральном введении в эквивалентной дозе. Отмечается линейная зависимость между максимальной сывороточной концентрацией и применяемой дозой антибиотика [4].

Еще одним немаловажным преимуществом ЛФ является незначительная степень (24–38%) связывания с белками сыворотки крови, главным образом альбумином. ЛФ хорошо проникает в ткани. В тканях создаются концентрации, намного превышающие минимальные подавляющие (МПК) для большинства патогенных микроорганизмов. Высокие концентрации ЛФ в клетках макроорганизма имеют большое значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителей. Выявлено хорошее проникновение ЛФ в легкие. Установлено, что концентрация ЛФ в легочной ткани через 4–17 ч после однократного приема 500 мг в 5 раз превышает концентрацию в плазме крови, а кроме того превышает МПК для большинства патогенов, вызывающих негоспитальную пневмонию (НП). Также ЛФ хорошо проникает в слизистую оболочку бронхов, мокроту, оториноларингологические ткани, слезную жидкость, ткань предстательной железы и простатический секрет, гинекологические ткани, ткани печени, желчного пузыря и желчь, кожу (концентрация ЛФ в коже в 1,37 раза выше, чем в плазме), ткани костей и суставов, а также воспалительный экссудат – показатель проникновения в воспалительную жидкость составляет 83–112%. ЛФ хорошо проникает и накапливается в больших количествах в нейтрофильных гранулоцитах, лимфоцитах, макрофагах.

ЛФ имеет некоторые фармакокинетические преимущества перед другими ФХ из-за устойчивости молекулы к трансформации и метаболизму в организме больного.

ЛФ проявил себя как ФХ с низким уровнем гепатотоксичности. Изменения активности ферментов печени отмечены только у 1% больных, получавших ЛФ, по сравнению с 2–3% в случае применения других ФХ. ЛФ наряду с офлоксацином более безопасен в отношении патологического влияния на центральную нервную систему. Диарея, тошнота и рвота – наиболее частые побочные эффекты, связанные с ЛФ, однако их выявляют гораздо реже, чем при приеме других ФХ, что является весьма важным преимуществом препарата при его клиническом применении. Хотя ФХ способны увеличивать длительность интервала $Q–T$ на электрокардиограмме, ни в клинических, ни в постмаркетинговых исследованиях ЛФ не было зарегистрировано ни одного случая тахикардии по типу torsade de pointes [4].

Одной из наиболее важных характеристик препаратов, применяющихся в амбулаторной практике, является соблюдение принципа комплаентности. Комплаенс представляет собой комплекс мероприятий, направленных на безукоризненное выполнение врачебных рекомендаций в целях максимальной эффективности лечения. Согласно проведенным исследованиям, при режиме дозирования препарата 1 раз в сутки рекомендации врача выполняли 74–99% больных, 2 раза в сутки – 57–70%, 3 раза в сутки – 50–52%, 4 раза – 40–42%. В этой связи очевидным преимуществом ЛФ является низкая возможность его приема 1 раз в сутки в дозе 500 мг. Препарат выводится медленно, длительно циркулирует в организме, сохраняясь в достаточной концентрации в крови более 24 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки. После повторного приема 500 мг препарата 1 раз в сутки стационарные концентрации ЛФ в крови сохраняются в течение 3 дней. Проведено сравнительное исследование эффективности ЛФ при однократном назначении и назначении дважды в день при хламидийном цервиците. Полученные результаты терапевтической и микробиологической эффективности в 88,0% и 85,7% соответственно свидетельствуют о возможности однократного применения препарата.

Активность «новых» ФХ в отношении грамположительных бактерий превышает таковую «старых» (таблица) [4, 5]. Обычно для доказательства большей активности того или

Чувствительность к ФХ in vitro ключевых возбудителей бактериальных инфекций (по материалам общемировых и североамериканских исследований клинических изолятов, 1997–2006 гг.)

Микроорганизм	Доля чувствительных штаммов, %			
	Левофлоксацин	Ципрофлоксацин	Гатифлоксацин	Моксифлоксацин
Enterococcus faecalis:				
– VSE	65	46	НД	НД
– VRE	НД	0	НД	НД
Staphylococcus aureus:				
– MSSA	87,6-96,2	87,9-95,6	94,8-96,7	95,6
– MRSA	3,8-20,8	1,9-19,1	21,1-24	23,1
Streptococcus pneumoniae:				
– Пен-Ч	96,9-100	-	97,9-100	100
– Пен-Р	94,6-100	-	98,1-100	97,3
Haemophilus influenzae:				
– НПБЛ	99,6->99,9	>99,9	99,9	99,9
– ПБЛ	99,9-100	100	99,6	99,6
Escherichia coli	80,4-94,5	80,1-94,4	80,8-92,3	НД
Klebsiella pneumoniae	95-100	95-98	100-	НД
Proteus mirabilis	91,6	85,9	86,6	НД
Enterobacter cloacae	94-94,5	90,0-91	94,5	НД
Pseudomonas aeruginosa	71-94,2	72,5	69,3-90,4	НД

Примечания: VSE – ванкомициночувствительные энтерококки; VRE – ванкомицинорезистентные энтерококки; MSSA – метициллинчувствительные S. aureus, MRSA – метициллинрезистентные S. aureus; Пен-Ч – штаммы, чувствительные к пенициллину; Пен-Р – штаммы, устойчивые (резистентные) к пенициллину; НПБЛ – штаммы, не продуцирующие β-лактамазы; ПБЛ – штаммы, продуцирующие β-лактамазы; НД – нет данных. Критерии чувствительности указанных микроорганизмов (согласно CLSI): минимальная подавляющая концентрация (МПК) ≤2 мг/л для ЛФ и ≤1 мг/л – для гатифлоксацина и моксифлоксацина.

иного препарата in vitro используют величины МПК, не менее чем в 4 раза отличающиеся от таковых у препарата сравнения [4, 5]. Хотя активность ЛФ в отношении пневмококков (независимо от их чувствительности к пенициллину) только в 2 раза выше, чем у офлоксацина и ципрофлоксацина, она находится в пределах, рекомендованных американским Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) для трактовки микроорганизмов как чувствительных к данному антибиотику. Повышенная антипневмококковая активность ЛФ позволила FDA (Комиссия по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) первым из ФХ одобрить его применение при ВП, вызванных пенициллинрезистентными пневмококками.

ФХ проявляют ограниченную активность в отношении *Enterococcus faecalis*. Так, среди штаммов *E.faecalis*, чувствительных к ванкомицину, только 65% изолятов чувствительны к ЛФ и 46% – к ципрофлоксацину.

Высокую чувствительность к ЛФ сохраняют *Streptococcus pyogenes* (99,9% штаммов) и β-гемолитические стрептококки группы А (99,1–100% штаммов), в то время как среди коагулазонегативных стафилококков доля чувствительных изолятов значительно меньше (54,1%).

ФХ проявляют высокую активность в отношении распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей – *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, причем как не продуцирующих, так и продуцирующих β-лактамазы штаммов. Активность ЛФ в отношении *Escherichia coli* сопоставима с таковой других ФХ (ципрофлоксацин, гатифлоксацин). Антибиотики этого класса обычно активны в отношении *Klebsiella pneumoniae*, хотя штаммы, вырабатывающие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), нередко проявляют устойчивость. Чувствительность *Proteus mirabilis* к ЛФ превышает 90% и несколько выше, чем к другим ФХ. ЛФ и другие ФХ обычно высоко активны в отношении *Enterobacter cloacae* (см. таблицу) [5].

Неферментирующие микроорганизмы менее чувствительны к ЛФ. Если активность антибиотика в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (71–94,2% чувствительных штаммов) и *Stenotrophomonas maltophilia* (по данным исследования SENTRY, 86% чувствительных штаммов) [6] остается довольно высокой, то, например, среди штаммов *Acinetobacter baumannii*, резистентных к цефтазидиму, лишь 19,6% сохраняют чувствительность к ЛФ [7].

Атипичные бактерии и анаэробы

ЛФ проявляет высокую активность в отношении *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, но практически не действует на анаэробы [8–10]. Интерес к этому классу антибиотиков объясняется наличием у ФХ целого ряда позитивных свойств.

Основные особенности ЛФ

Во-первых, ЛФ, подобно β-лактамам и аминогликозидам и в отличие от макролидов, оказывает быстрое бактерицидное действие в отношении большинства чувствительных к нему микроорганизмов. Этому обстоятельству придают все большее значение в связи с ростом числа больных с тяжелыми заболеваниями, а также с различными нарушениями иммунной системы. Если бактериостатические антибиотики (макролиды, тетрациклины и др.) пригодны для лечения легких и среднетяжелых инфекций, то бактерицидные – для лечения заболеваний любой степени тяжести, включая самые тяжелые [3, 4].

Во-вторых, ЛФ, подобно макролидам, и, в отличие от β-лактамов и аминогликозидов, проявляет высокую активность в отношении внутриклеточных возбудителей. Атипичные микроорганизмы играют значительную роль в этиологии многих распространенных инфекций, в частности ВП. При этом они часто проникают и размножаются внутри макрофагов. Пневмококки и золотистые стафилококки также могут выживать и размножаться внутри клеток. Следова-

тельно, способность уничтожать возбудителей заболеваний, находящихся внутри клеток человеческого организма, является важным достоинством антибактериальных средств.

ЛФ не только хорошо проникает внутрь клеток и проявляют активность в специфических внутриклеточных условиях, как, например, низкий pH. Благодаря бактерицидному действию ЛФ имеет определенные преимущества перед бактериостатическими антибиотиками. Это утверждение можно проиллюстрировать на примере *Chlamydophila pneumoniae* – внутриклеточного возбудителя, существующего в репликативной и «спящей» формах. ФХ, особенно ЛФ, проявляют высокую активность в отношении обеих форм, в то время как бактериостатические антибиотики – только в отношении репликативной [4, 12, 13].

Третья особенность ЛФ – хорошее проникновение в органы и ткани. Например, концентрация ?-лактамов и аминогликозидов в тканях дыхательных путей составляет 60–70% от их концентрации в плазме. Концентрации же ФХ и макролидов в этих тканях значительно превышают плазменные.

Следующее достоинство ЛФ – уничтожение возбудителей с минимальным высвобождением различных компонентов бактериальных клеток. Наибольшей способностью стимулировать образование провоспалительных цитокинов обладает липополисахарид грамотрицательных бактерий. Обильное высвобождение этого эндотоксина из погибших бактерий может привести к развитию серьезных осложнений, вплоть до септического шока. Механизм действия ФХ и аминогликозидов связан с нарушением синтеза соответственно ДНК и белка в микробной клетке. В результате они вызывают меньшее высвобождение эндотоксина, чем ?-лактамные антибиотики, которые нарушают синтез клеточных стенок бактерий [14, 15].

В лабораторных условиях было установлено, что многие антибиотики проявляют постантибиотический эффект, а также способны подавлять размножение микроорганизмов в концентрациях ниже МПК для данных возбудителей (так называемый субМПК-эффект). Антимикробные препараты дозируются с тем расчетом, чтобы их концентрация в очаге воспаления превышала МПК вероятного (или установленного) возбудителя. Тем не менее, после снижения концентрации антибиотика ниже МПК рост и размножение бактерий возобновляются не сразу. Вот этот период «запаздывания» и получил название постантибиотического эффекта. Так, например, наличие постантибиотического эффекта у ЛФ документировано для *S.pneumoniae, S.aureus, S.epidermidis, E.coli, E.faecalis, B.fragilis* и других микроорганизмов [11], причем длительность постантибиотического эффекта в отношении *S.pneumoniae*, MRSA, *K.pneumoniae, L.pneumophila* колеблется от 2 до 4,5 ч [11].

Биодоступность ЛФ в таблетках по 500 и 750 мг составляет >99% [16].

Препарат почти не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизмененном виде.

У больных со сниженной функцией почек необходима корректировка дозы. У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется [16].

Возрастные, половые и расовые различия, тяжелые внебольничные бактериальные инфекции не влияют на фармакокинетику ЛФ [16].

Применение в гинекологической практике и перинатальные аспекты применения ЛФ

В исследовании японских авторов [17, 18] доказана высокая эффективность и безопасность ЛФ у пациенток с цервицитом (Chlamydia trachomatis) и внутриматочными инфекциями. ЛФ вводили по 500 мг в сутки 7 дней, при этом бактериологическая эффективность составила 94,4% (17/18), а клинический эффект – 100% (16/16) на 14-й и 21-й день после окончания лечения цервицита. При этом в 20,9% случаев наблюдались слабые побочные эффекты, в том числе: повышение γ-GTP у 2 пациенток, глюкозурия – у 2 пациенток и у 1 пациентки оба этих явления. По результатам исследования авторы предложили широко использовать ЛФ в дозе 500 мг в лечении хламидийного цервицита и внутриматочных инфекций.

ФХ действуют путем ингибирования ДНК-гиразы. Так как они способны проникать через плаценту, могут иметь место мутагенные или канцерогенные эффекты ФХ на развивающийся плод. В исследовании [19] изучена проницаемость плаценты человека для 3 терапевтически важных ФХ: ципрофлоксацина, офлоксацина, ЛФ. Опорным препаратом служил антипирин (проникает в плаценту методом простой диффузии). Средний трансплацентраный трансфер составил 10,0% для ципрофлоксацина, 13,4% – для офлоксацина и 13,2% – для ЛФ, достигая устойчивой концентрации через 30 мин. Средня трансплацентарная передача и индекс трансплацентарной передачи составил для ципрофлоксацина 3,2% и 0,34, для офлоксацина 3,75% и 0,33, для ЛФ – 3,9% и 0,34. Авторы пришли к выводу, что по результатам исследования *in vitro*, только небольшая часть ФХ попадает к плоду, что свидетельствует о возможном наличии барьеров для ФХ в плаценте.

В публикации [19, 20] проанализированы данные анализа баз данных Medline, Embase, Scopus, Biological Abstracts и Proquest Thesis Dissertation в отношении перинатальных аспектов влияния ФХ, примененных в I триместре беременности. Так, соотношение шансов составило 1,05 (95% ДИ 0,90–1,22) для врожденных пороков развития, 2,6 (95% ДИ 0,36–18,67) для мертворождений, 1,15 (95% ДИ 0,69–1,91) для преждевременных родов и 0,73 (95% ДИ 0,30–1,79) для рождения детей с малой массой тела.

Авторы пришли к выводу о том, что применение ФХ в I триместре беременности не повышает риск ВПР (врожденные пороки развития) (диагностированных после родов), мертворождений, преждевременных родов и рождения детей с малой массой тела.

Тем не менее, CDC (Center for Disease Control and Prevention, США) в своих рекомендациях по лечению заболеваний, передающихся половым путем (2010), запрещает использовать ФХ при беременности, однако в группе женщин в возрасте до 25 лет (высокая группа риска по заражению Ch.trachomatis) необходим скрининг на хламидийную инфекцию и применение ЛФ по 500 мг один раз в день 7 дней.

ВЫВОДЫ

Левофлоксацин – фторхинолон с повышенной активностью в отношении пневмококков, который в отличие от ципрофлоксацина и офлоксацина рекомендуется для лечения инфекций дыхательных путей. Он обладает улучшенной фармакокинетикой (в связи с чем эффективен при назначении 1 раз в сутки) и практически 100% биодоступностью при приеме внутрь. Левофлоксацин имеет высокий профиль безопасности, что выгодно отличает его от других фторхинолонов с повышенной антипневмококковой активностью (в 2008 г. в США прекращено использование гатифлоксацина, а Европейское медицинское агентство рекомендовало не применять моксифлоксацин в таблетированной форме).

В последние годы для лечения ряда инфекций с успехом используют короткие курсы лечения левофлоксацином в высокой дозе. Они были предложены для повышения бактерицидной активности антибиотика (которая зависит от его концентрации) и снижения риска возникновения резистентности. В США такие курсы (прием левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней) официально одобрены для лечения больных >18 лет с внебольничными пневмониями, острым бактериальным синуситом, а также с

осложненными инфекциями мочевых путей и острым пиелонефритом у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин).

Учитывая изложенное выше, рекомендуется к применению препарат Новокс производства «Organosyn». Основное вещество левофлоксацин в дозировке 500 и 750 мг в таблетированной форме.

Таким образом, благодаря широкому спектру и высокой степени антимикробной активности, фармакокинетическим свойствам, хорошей переносимости, низкой токсичности и соблюдению принципа комплаентности, Новокс (левофлоксацин) выделяется среди фторхинолонов, что позволяет включить его в список препаратов, рекомендованных к применению в терапии респираторных, оториноларингологических, кожных, интраабдоминальных и урогенитальных инфекционных заболеваниях.

Ефективність застосування левофлоксацину в сучасній клінічній практиці

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська

У статті наведені дані про застосуванні левофлоксацину в сучасній клінічній практиці в умовах зростаючої резистентності патогенних мікроорганізмів до більшості антибіотиків широкого спектра дії. Доведена ефективність левофлоксацину в лікуванні захворювань різних органів та систем.

Ключові слова: *левофлоксацин, фторхінолони, резистентність до антибіотиків.*

The efficacy of levofloxacin in modern clinical practice

Iu. Davydova, A. Limanska

Therearepresentedthedatainlevofloxacinutilizationinmodernclinicalpracticeinconditionsofraisingresistanceof pathogen microorganisms for antibiotics. The efficacy of levofloxacin in the treatment of the diseases of different organs and systems.

Key word: *levofloxacin, fluorochinolons, resistance for antibiotics.*

Сведения об авторах

Давыдова Юлия Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; (044) 483-16-70

Лиманская Алиса Юрьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? // J. Antimicrob. Chemother. 2000; 46 (Suppl. Topic T1): 17–24.
2. Scholar E.M., Pratt W.B. The antimicrobial drugs. – 2nd ed. – Oxford, New York: Oxford University Press; 2000.
3. Greenwood D., editor. Antimicrobial chemotherapy. – 4th ed. – Oxford, New York: Oxford University Press; 2001.
4. Березняков И.Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств // Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики. – Харьков: Константа, 2004. – С. 146–164.
5. Brown S.D., Rybak M.J. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes and Haemophilus influenzae collected from patients across the USA, in 2001–2002, as part of the PROTEKT US study // J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54 Suppl. 1: i7–i15.
6. Jones R.N., Sader H.S., Beach M.L. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18 569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2001) // Int. J. Antimicrob. Agents 2003; 22 (6): 551–6.
7. Pfaller M.A., Sader H.S., Frit-sche T.R. et al. Antimicrobial activity of cefepime tested against ceftazidime-resistant Gram-negative clinical strains from North American Hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998–2004) // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2006; 56 (1): 63–8.
8. Croom K.F., Goa K.L. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States // Drugs 2003; 63 (24): 2769–802.
9 Sahm D.F., Benninger M.S., Evangelista A.T. et al. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of Streptococcus pneumoniae in the United States (2001–2005) // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007; 136 (3): 385–9.
10. Goff D.A., Dowzicky M.J. Prevalence and regional variation in meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycylcycline antimicrobial // J. Med. Microbiol. 2007; 56 (9): 1189–1195.
11. Licata L., Smith C.E., Goldshmidt R.M. et al. Comparison of the postantibiotic and postantibiotic sub-MIC effects of levofloxacin and ciprofloxacin on Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae // Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 950–955.
12. Shorr A.F., Zadeikis N., Xiang J.X. et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ? 65 years with community-acquired pneumonia // Clin. Ther. 2005; 27 (8): 1251–1259.
13. Poole M., Anon J., Paglia M. et al. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006; 134 (1): 10–17.
14. Peterson J., Kaul S., Khashab M. et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis // Urology 2008; 71: 17–22.
15. Anderson V.R., Perry C.M. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection // Drugs 2008; 68 (4): 535–565.
16. Levaquin® (levofloxacin tablets, oral solution, injection): US prescribing information. – Raritan (NJ): Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., 2008.
17.Bar-Oz B., Moretti M., Boskovic R. et al. The safety of quinolones–A meta-analysis of pregnancy outcomes// European Journal of Obstetrics and Gynecology.-April 2009-Volume 143, Issue 2, Pages 75–78.
18. Sexually transmitted diseases, Treatment recommendations, CDC, 2010.
19. Mikamo H., Yamagishi Y., Takahashi K. et al. Clinical study of levofloxacin 500 mg qd in the treatment of cervicitis and intrauterine infections caused by Chlamydia trachomatis //Jpn J Antibiot. 2011 Aug;64(4):217–29.
20. Polachek H., Holcberg G., Sapir G. et al. Transfer of Ciprofloxacin, Ofloxacin and Levofloxacin Across the Perfused Human Placenta In Vitro//Obstetrical and Gynecological Survey: February 2006. – Vol. 61. – Issue 2. – P. 77–78.