Л. В. Юдіна АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХОЗЛ: ОПТИМАЛЬНЫЙ ПУТЬ К ДОСТИЖЕНИЮ УСПЕХА

Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ ЗАГОСТРЕНИИ ХОЗЛ: ОПТИМАЛЬНЫЙ ШЛЯХ ДОСЯГНЕННЯ УСПІХУ

Л. В. Юдіна

Резюме

В даний час хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) стоїть на третьому місці за рівнем смертності в світі. Загострення хвороби характеризуються швидким погіршенням симптоматики, посилюванням запалення дихальних шляхів і зниженням легеневої функції. Прогноз після загострення є настільки поганим, що зменшення кількості загострень є важливим показником оптимальної терапії ХОЗЛ. Сімейний лікар повинен вміти діагностувати це захворювання і правильно вибрати необхідний антибіотик. Діагностика загострення ХОЗЛ ґрунтується переважно на клінічних проявах захворювання. Загострення ХОЗЛ діляться на декілька видів залежно від наявності основних та додаткових симптомів захворювання. Найбільшого успіху можна очікувати від застосування антибіотиків у пацієнтів з наявністю II або III типу загострення. обов'язковим симптомом є наявність гнійної мокроты.

Як правило, при ускладненому загостренні ХОЗЛ призначаються захищені амінопеніциліни або цефалоспорины III покоління. У більшості випадків при загостреннях ХОЗЛ антибіотики можна призначати per os. При відсутності ефекту від препаратів першої лінії, призначаються респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин). На клінічному прикладі автор показує, як правильно вибрати антибактеріальний препарат і ділиться досвідом застосування левофлоксацину в таких ситуаціях. Успішний досвід лікування пацієнтів з інфекційним загостренням ХОЗЛ може бути корисним для лікарів сімейної медицини, терапевтів, пульмонологів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, загострення, антибіотикотерапія, левофлоксацин.

Укр. пульмонол. журнал. 2021, № 2, С. 35–40.

Юдіна Людмила Володимирівна

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Кафедра фтизіатрії і пульмонології

Канд. мед. наук, доцент

вул. М. Амосова, 10, 03038, м. Київ

Тел.: +38 (044) 2703561; lv.yudina@jmail.com

ANTIBIOTIC THERAPY IN ACUTE EXACERBATION OF COPD: AN OPTIMAL WAY TO SUCCESS

L. V. Yudina

Abstract

Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death globally. Acute exacerbation of the disease is associated with fast clinical deterioration, increased respiratory tract inflammation and lung function disorders. Acute exacerbation of COPD dramatically worsens patient's prognosis and serves as an important indicator of therapy effectiveness. Family practitioner should recognize this condition and correctly chose proper antibiotic. Diagnosis of COPD exacerbation is based on clinical manifestations of the disease. Depending on presence of primary or secondary symptoms COPD exacerbations are divided into several types. Antibiotic therapy appears to be more beneficial in patients with type 2 or 3 exacerbation. Sputum purulence is considered an obligatory symptom.

As a rule, in complicated course of acute exacerbation of COPD protected aminopenicillins or 3rd generation cephalosporins are the first-line antibiotics. In most cases of COPD exacerbation antibiotics are prescribed orally. If first-line antibacterial therapy fails, the respiratory fluoroquinolones (levofloxacin or moxifloxacin) are prescribed. The author, using her own experience with levofloxacin, gives an example of proper choice of antibiotic if such a situation. Successful experience of management of acute exacerbation of COPD may be useful for general practitioners, physicians, pulmonologists.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antibiotic therapy, levofloxacin.

Ukr. Pulmonol. J. 2021; 2: 35–40.

Liudmyla V. Yudina

Shupyk National healthcare university of Ukraine

Department of phthisiology and pulmonology

PhD, docent

10, M. Amosov str. 03038, Kyiv

Tel.: +38 (044) 2703561; lv.yudina@jmail.com

По данным GOLD (2021) инфекционное обострение ХОЗЛ — это декомпенсация респираторного статуса больного вследствие превышения порога бактериальной нагрузки слизистой, что проявляется:

- усугублением клинической симптоматики
- усилением бронхиальной обструкции
- ухудшением качества жизни.

Это заболевание вносит значимый вклад в общую заболеваемость и смертность. В настоящее время ХОЗЛ стоит на третьем месте по уровню смертности в мире [1]. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) вызывают различные факторы — вирусы, бактерии, атмосферные загрязнители. Обострения болезни характеризуются быстрым ухудшением симптоматики, усугу-

блением воспаления дыхательных путей и снижением легочной функции. Частые обострения ХОЗЛ сопровождаются ухудшением качества жизни пациента и более быстрым снижением легочной функции со временем. Терапевтические вмешательства, позволяющие уменьшить тяжесть или частоту обострений, могут значительно улучшать качество жизни и снижать стоимость лечения. Прогноз после обострения является настолько плохим, что уменьшение количества обострений является важным показателем оптимальной терапии ХОЗЛ.

Все вопросы диагностики и лечения ХОЗЛ освещены в международном руководстве GOLD пересмотра 2021 года и в национальных рекомендациях [2].

Диагностика обострения ХОЗЛ основывается преимущественно на клинических проявлениях заболевания. Кардинальные симптомы обострения этого заболевания — это:

- усиление выраженности одышки

- увеличение количества мокроты и/или изменение ее характера в сторону усиления гнойности
- появление гнойной мокроты.

Наиболее значимый симптом обострения ХОЗЛ — одышка, которая значительно усиливается и является достаточно мучительной для пациента. Зачастую именно одышка заставляет пациента обратиться к врачу. Одышка обычно сопровождается появлением или усилением дистанционных хрипов, чувством сдавления в груди, снижением толерантности к физической нагрузке. К усилению одышки приводит нарастание выраженности легочной гиперинфляции (повышенная воздушность легких, увеличение объема легких в конце спонтанного выдоха), в основном, вследствие так называемых «воздушных ловушек» (неполное опорожнение альвеол, задержка воздуха в альвеолах во время выдоха) в сочетании со сниженным экспираторным потоком. Кроме усиления одышки нарастает интенсивность кашля, изменяется количество и характер мокроты, интенсивность ее отделения. Одновременно ухудшаются показатели функции внешнего дыхания (ФВД) в виде снижения скоростных показателей — объема форсированного выдоха за первую сек (ОФВ₁) и др. Отмечаются изменения газового состава крови, возникает гипоксемия, а в более тяжелых случаях и гиперкапния.

Мокрота, как правило, выделяется в небольшом количестве утром, имеет слизистый характер. Гнойный характер мокроты и увеличение ее количества — признаки обострения заболевания. Наличие у больного гнойной мокроты (появление или усиление гнойности) или увеличение ее количества, а также признаки дыхательной недостаточности свидетельствуют о высокой бактериальной нагрузке слизистых оболочек бронхиального дерева и позволяют расценивать данную ситуацию как инфекционное обострение ХОЗЛ. С позиций клинициста, наличие зеленоватой (гнойной) мокроты у больных ХОЗЛ в противоположность светлой (слизистой) мокроте считается одним из надежных и самых простых признаков инфекционного воспаления, которое и является показанием к назначению антибактериальных препаратов. У амбулаторных больных с ХОЗЛ имеется тесная корреляция между гнойностью мокроты и наличием в ней микроорганизмов. Поэтому в клинической практике наличие гнойной мокроты остается основным клиническим маркером инфекционного обострения ХОЗЛ, что, конечно, требует назначения антибактериальной терапии.

Одним из основных критериев выбора первоначального антибактериального препарата является знание спектра ключевых микроорганизмов в развитии обострений ХОЗЛ и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации.

Ведущими возбудителями ХОЗЛ являются *Haemophilus Influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. При выборе АБ для лечения больного с инфекционным обострением ХОЗЛ следует учитывать, что препарат должен быть высокоэффективным по отношению именно к этой микробной флоре, хорошо проникать в ткани бронхов; обладать хорошей перено-

симостью в терапевтических дозах; иметь низкую токсичность; давать минимально побочных эффектов; иметь выгодное соотношение стоимость / эффект. Для выбора оптимального антибиотика (АБ) целесообразна стратификация пациентов в зависимости от тяжести обострения ХОЗЛ. При легком обострении наиболее частыми клинически значимыми микроорганизмами являются *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*. Отмечен высокий удельный вес *Haemophilus parainfluenzae* (до 25% всех тяжелых обострений ХОЗЛ) [5]. При более тяжелых обострениях (выраженная дыхательная недостаточность, декомпенсация сопутствующей патологии и др.), нередко требующих госпитализации в отделения интенсивной терапии, удельный вес вышеуказанных микроорганизмов снижается и увеличивается доля грамотрицательных бактерий, в частности различных видов *Enterobacteriaceae*, вплоть до *P. aeruginosa*. Фактором, имеющим достоверную связь с инфекцией синегнойной палочки явился показатель ОФВ1 менее 30% от должных величин (6).

При принятии решения о назначении АБ больным с инфекционным обострением ХОЗЛ принципиально важным следует считать цель антибиотикотерапии, которая должна заключаться в эрадикации возбудителя, ибо эрадикация этиологически значимых микроорганизмов определяет продолжительность ремиссии и сроки наступления последующего рецидива. В случаях полной эрадикации возбудителя требуется больше времени до следующего обострения, обеспечивается стойкость ремиссии и большая продолжительность безрецидивного периода. С этой целью целесообразно использовать антибиотик, который может справиться с той микробной флорой, которая заселяет дыхательные пути каждого конкретного больного. В случаях неполной эрадикации микроорганизмов ремиссия, как правило, нестойкая и непродолжительная.

Эрадикация *H. influenzae* в бронхиальном секрете при обострении ХОЗЛ способствует:

- замедлению прогрессирования структурных изменений в бронхах;
- восстановлению активности факторов местной защиты легких;
- удлинению сроков ремиссии заболевания.

В связи с этим для лечения пациентов с инфекционным обострением ХОЗЛ используются принципы рациональной антибиотикотерапии. Они включают: применение антибиотиков только по показаниям; выбор препарата исходя из чувствительности возбудителя; правильную дозировку, режим приема, продолжительность и методы введения; обязательно учитывать общее состояние больных, возраст, пол, состояние иммунной системы, сопутствующие заболевания и беременность. Кроме того, при подборе антибиотика необходимо знать состояние антибиотикорезистентности в среде, окружающей больного (отделение, больница, географический регион) [3].

Ведущим возбудителем инфекционных обострений ХОЗЛ по-прежнему является гемофильная палочка. На ее долю приходится не менее 30 % от общего числа всех инфекционнозависимых обострений ХОЗЛ. Пневмококки

Рис. 1. Процент чувствительных штаммов *S. pneumoniae* (n = 78) из Украины на основе CLSI

вызывают около 20 % случаев инфекционных обострений ХОЗЛ. Для эффективного лечения инфекционных обострений ХОЗЛ необходим жесткий контроль антибиотикорезистентности перечисленных выше возбудителей. Уровень резистентности пневмококка и гемофильной палочки в Украине изучается в исследовании SOAR. Это проспективное многоцентровое микробиологическое исследование с централизованным изучением чув-

ствительности микроорганизмов в референтной лаборатории (Великобритания). Цель исследования: изучение распространенности резистентных штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, которые были выделены у детей и взрослых с негоспитальными инфекциями дыхательных путей, в разных регионах Украины. Исследование показало, что *S. pneumoniae* (n = 78) из Украины на основе CLSI в 100 процентах случаев чувст-

Рис. 2. Процент чувствительных штаммов *H. influenzae* (n = 99) из Украины на основе CLSI

вительны к аминопенициллину, амоксициллин/клавуланату, левофлоксацину и моксифлоксацину (рис. 1).

Что касается гемофильной палочки — здесь пока нет проблем (4,5). Этот микроорганизм сохраняет высокую чувствительность практически ко всем антибиотикам (рис. 2).

Исходя из вышеизложенного, при инфекционном обострении ХОЗЛ используется три группы АБ: бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны. Назначение АБ больным с обострением ХОЗЛ осуществляется эмпирически без идентификации возбудителя. Выбор антибиотика обычно основывается на ряде факторов, включая подозреваемый патоген, клинические проявления, локальный характер резистентности к антибиотикам (табл.1).

Очень важно начать лечение инфекции, как можно раньше, и правильно назначить антибактериальную терапию.

Идеальный антибиотик при лечении обострений ХОЗЛ должен быть активным в отношении вероятных патогенов, приводя к их эрадикации; устойчивым к воздействию бактериальных бета-лактамаз, а также механизмов бактериорезистентности, характерных для макролидов; создавать высокие концентрации в бронхиальном секрете. Очень важен быстрый ответ на применяемый антибиотик, что предупреждает осложнения ХОЗЛ, часто опасные для жизни больного, уменьшает вероятность прогрессирования хронического воспаления в бронхах и ускоренное ухудшение функции легких. Препарат должен иметь приемлемый уровень токсичности, быть удобным в применении и экономически выгодным, обладать низкой антибиотикорезистентностью.

При оценке эффективности антибиотикотерапии инфекционных обострений ХОЗЛ следует учитывать клинический эффект, отсутствие необходимости использования альтернативных антибиотиков, скорость восстановления основных клинических и функциональных параметров, бактериологический результат (эрадикация патогена). Одним из важных критериев эффективного лечения обострения является продолжительность ремиссии. Таким образом, в оценке эффективности лечения рассматриваются не только ближайшие (ликвидация инфекционного обострения) результаты прове-

денной антибиотикотерапии, но и темп прогрессирования болезни.

Как правило, при осложненном обострении ХОЗЛ назначаются защищенные аминопенициллины или цефалоспорины III поколения. В большинстве случаев при обострениях ХОЗЛ антибиотики можно назначать внутрь. При отсутствии эффекта от препаратов первой линии, назначаются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин).

Преимуществами респираторных фторхинолонов, в частности левофлоксацина, в лечении больных с обострением ХОЗЛ являются: высокая эрадикационная способность по отношению к этиологически значимым микроорганизмам; минимальная резистентность респираторных патогенов к препарату; оптимальные фармакокинетические свойства; оптимальный профиль безопасности; непосредственная и отдаленная клиническая и бактериологическая эффективность.

Механизм действия фторхинолонов связан с влиянием на ДНК-гиразу — ключевого фермента бактериальной клетки, ответственного за процесс нормального биосинтеза ДНК микробов. Основная мишень действия всех хинолонов — ингибирование двух важных ферментов — ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. При этом в грамотрицательных бактериях первичной мишенью является ДНК-гираза, а в грамположительных — топоизомераза IV. Это дает возможность фторхинолонам демонстрировать высокую бактерицидную активность как на грамположительные, так и на грамотрицательные патогены. Фторхинолоны хорошо всасываются и обладают высокой биодоступностью (левофлоксацин — до 99 %, моксифлоксацин — до 92 %). При этом создаются высокие концентрации препаратов в слизистой бронхов, альвеолярных макрофагах, легочной паренхиме, превышающие концентрации в сыворотке крови. Существенно, что особенности фармакокинетики препаратов позволяют применять их один раз в сутки. Фторхинолоны эффективны при инфекциях с локализацией возбудителя внутри клетки. В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована способность фторхинолонов создавать концентрации в клетках большие, чем в окружающих тканях. Так, отмечено, что левофлоксацин создает в макрофагах концентрацию, в 5 раз превышающую вне-

Таблица 1

Антибиотикотерапия при обострении ХОЗЛ (F. Martinez et al., 2006 с дополнением)

Неосложненное обострение ХОЗЛ: Возраст ≤ 65 лет ОФВ ₁ ≥ 50 % < 4 обострений/год Без сопутствующих заболеваний	Осложненное обострение, без риска <i>P. aeruginosa</i> : Возраст > 65 лет ОФВ ₁ < 50 ≥ 30 % > 4 обострений/год Сопутствующие заболевания	Осложненное обострение, с риском <i>P. aeruginosa</i> : ОФВ ₁ < 30 % Частые курсы АБТ Частые курсы ГКС Бронхоэктазии Необходимость в ИВЛ
<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. Pneumoniae</i> , вирусы	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. Pneumoniae</i> , вирусы, представители семейства <i>Enterobacteriales</i>	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. Pneumoniae</i> , вирусы, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , мультирезистентные формы <i>Enterobacteriales</i>
Амоксициллин Макролид Доксициклин	Амоксициллин/клавуланат Цефдиторен Респираторные ФХ	ФХ и другие АМП с антисинегнойной активностью

клеточную, в лейкоцитах — в 3 раза выше, чем в окружающих тканях, а в альвеолярных макрофагах — в 4–10 раз превышает его концентрацию в сыворотке крови. Таким образом, создание локальных высоких бактерицидных концентраций препарата является весьма важным фактором [28].

Для левофлоксацина установлена *in vitro* и подтверждена в клинических исследованиях эффективность в отношении ряда грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, в т.ч. мультирезистентные штаммы — MDRSP (Multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes*; *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные штаммы) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) и других микроорганизмов — *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Побочные эффекты левофлоксацина (ЛФ) и других ФХ известны по данным европейских и других международных исследований. Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) обычно хорошо переносятся. Им в меньшей степени, чем другим фторхинолонам, свойственны гепато- и фототоксичность, удлинение QT-интервала. Лечение левофлоксацином в дозе 500 мг в сутки демонстрирует хорошую клиническую и микробиологическую эффективность для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *S. pneumoniae*. Однако увеличение дозы ЛФ до 1000 мг/сут не приводит к росту числа побочных эффектов, а их вероятность не зависит от возраста пациента [7].

В лечении больных с обострениями ХОЗЛ хорошо себя проявил препарат левофлоксацина ЛЕВАКСЕЛА® компании KRKA. Высокая эффективность препарата позволяет рекомендовать его для применения в амбулаторных условиях.

В качестве примера ниже приведено описание клинического случая.

Клинический случай

Пациент В., 78 лет, пенсионер, в прошлом работал учителем химии. Курит более 50 лет (1–2 пачки в день). Жалобы на кашель с выделением гнойной мокроты, одышку при незначительной физической нагрузке. Болеет более 20 лет, неоднократно лечился в стационарных условиях, последний раз в 2020 году дважды лечился стационарно.

Из выписки из истории болезни известно, что у пациента была высеяна *Pseudomonas spp.* Лечился ципрофлоксацином, амикацином. Принимает базисную терапию регулярно (бронхолитики длительного действия). ЧД — 22 в 1 мин., ЧСС — 88 в 1 мин, АД — 150/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, акцент 2 тона над аортой. Дыхание ослаблено, сухие свистящие хрипы с обеих сторон. На рентгенограмме органов грудной полости выявлены явные признаки эмфиземы легких в виде увеличения пневматизации легочных полей, расширения грудной клетки в поперечнике, косвенных признаков гипертензии в малом круге кровообращения (рис. 3).

Рис. 3. Рентгенография органов грудной полости пациента В., 78 лет: повышение пневматизации легочных полей, увеличение поперечных размеров грудной клетки

Для уточнения диагноза была сделана спирометрия, которая дала возможность подтвердить наличие у больного ХОЗЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ — 48,4 %) и уточнить степень нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ₁ — 23,9 % от должных величин) (рис. 4).

	Pred	Act1	Act1/Pred
VC MAX	3.53	1.32	37.3
IC	2.55	1.08	42.4
ERV	0.98	0.08	8.5
FVC	3.42	1.32	38.6
FEV 1	2.68	0.64	23.9
FEV1%M	75.51	48.56	64.3
PEF	7.42	2.18	29.4
FEF 25	6.60	0.53	8.0
FEF 50	3.85	0.31	8.1
FEF 75	1.25	0.22	17.8
MVV	104.71		
MV	7.71	15.18	196.7
VC EX	3.53	1.32	37.3

Рис. 4. Спирометрия пациента В., 78 лет

Установлен диагноз: ХОЗЛ, GOLD 4, клиническая группа D, инфекционное обострение, респираторная недостаточность, MRC 3.

Для ликвидации инфекционного обострения предложено: ЛЕВАКСЕЛА 0,5 в сутки в течение 5 дней. Почему был выбран именно этот препарат? При назначении антибактериальной терапии пациентам с ХОЗЛ необходимо учитывать наличие факторов риска *Pseudomonas spp.*, к которым относятся:

- недавняя госпитализация
- частая (> 4 раз в год) АБ-терапия или прием АБ в предыдущие 3 месяца
- ОФВ₁ < 30 % от должного)
- прием оральных стероидов (> 10 мг преднизолона ежедневно в последние 2 недели).

Наличие хотя бы двух факторов указывает на риск колонизации синегнойной инфекцией и это требует назначения фторхинолонов с антисинегнойной актив-

ностью, к которым и относится левофлоксацин (ципрофлоксацин пациент принимал 3 месяца назад).

Выбор препарата оказался удачным, инфекционное обострение ХОЗЛ было ликвидировано в короткие сроки.

Таким образом, при инфекционных обострениях ХОЗЛ необходимо проведение антибактериальной терапии. Наибольший эффект дают антибактериальные препараты при I и II типах обострений. Выбор антибиотика для лечения обострений ХОЗЛ определяется такими факторами, как тяжесть заболевания, высокий риск неблагоприятного исхода (например, пожилой возраст, низкие уровни ОФВ₁, предшествующие частые обостре-

ния, сопутствующие заболевания), предшествующая антибактериальная терапия.

При высоком риске инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* лечение начинается с фторхинолонов (ФХ) с антисегментарной активностью. Одним из таких ФХ является левофлоксацин — респираторный фторхинолон III поколения, который обладает рядом существенных преимуществ. Это высокоэффективный и клинически безопасный препарат, который успешно применяется при ХОЗЛ в качестве монотерапии. Левофлоксацин не способствует селекции устойчивости микробной флоры и предотвращает распространение антибиотикорезистентности.

ЛІТЕРАТУРА

1. The top 10 causes of death. Information portal of World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ. 2019.
3. Frank U, Tacconelli E. The Daschner Guide to In-Hospital Antibiotic Therapy. Springer Medizin. Verlag Heidelberg. 2012.
4. Torumkuney D, Bratus E, Yuvko O, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016–17 in Ukraine: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *Journal of Antimicrob Chemother.* 2020;75(1):i100–i111. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa087>.
5. Leeper KV, Jones AM, Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1997; 112: 215
6. Guoying C, Yongjun Z, Xin X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in bronchial mucosa and lung tissue of patients undergoing pulmonary operation. 2020;607–616. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8715>.
7. Fish DN. Fluoroquinolones adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy.* 2002;21(10Pt2):253572.

REFERENCES

1. The top 10 causes of death. Information portal of World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. *Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* (Chronic obstructive pulmonary disease. Adapted evidence-based clinical guideline). Kyiv. 2019.
3. Frank U, Tacconelli E. The Daschner Guide to In-Hospital Antibiotic Therapy. Springer Medizin. Verlag Heidelberg. 2012.
4. Torumkuney D, Bratus E, Yuvko O, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016–17 in Ukraine: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *Journal of Antimicrob Chemother.* 2020;75(1):i100–i111. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa087>.
5. Leeper KV, Jones AM, Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1997; 112: 215
6. Guoying C, Yongjun Z, Xin X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in bronchial mucosa and lung tissue of patients undergoing pulmonary operation. 2020;607–616. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8715>.
7. Fish DN. Fluoroquinolones adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy.* 2002;21(10Pt2):253572.