

Применение левофлоксацина в урологической практике

ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России, Москва

К.м.н. С.Д. Дорофеев, С.С. Красняк

Введение

Инфекционно-воспалительные урологические заболевания и осложнения представляют собой сложную проблему как для диагностики, так и для лечения. Частота урогенитальной инфекции в амбулаторной и стационарной практике, а также нозокомиальной инфекции мочевых путей делают эту проблему чрезвычайно актуальной.

Увеличение доли высокотехнологичных оперативных вмешательств в урологии, широкое распространение и развитие эндоурологических вмешательств, внедрение дренажей, сфинктеров, протезов приводят к развитию инфекции инородного тела, протезной и биопленочной инфекции, зачастую нивелируя результаты операций.

История открытия и краткие сведения о препарате левофлоксацин

В 1993 г. в клиническую практику был введен фторхинолон левофлоксацин, синтезированный и впервые изученный японскими исследователями фирмы Daichi в конце 1980-х гг. [1–3]. С 1997 г. левофлоксацин разрешен для применения в США. В настоящее время препарат выпускается в лекарственных формах для перорального и парентерального (внутривенного) введения.

Препарат является оптически активным левовращающим изомером рацемата фторхинолона офлоксацина, и антибактериальную активность офлоксацина определяет именно левофлоксацин (L-изомер, L-офлоксацин, S-офлоксацин) [4].

Фармакокинетика

По фармакокинетическим свойствам левофлоксацин имеет ряд особенностей в сравнении с другими фторхинолонами – первыми препаратами этой группы: например, цiproфлоксацином, пефлоксацином, норфлоксацином, так и позднее появившимися фторхинолонами: спарфлоксацином, моксифлоксацином, гатифлоксацином, гемифлоксацином.

Всасывание. Левофлоксацин быстро и почти полностью всасывается после приема перорально. Максимальная концентрация в плазме крови после приема препарата внутрь достигается, в зависимости от дозы, через 1–2 ч. Абсолютная биодоступность левофлоксацина после приема внутрь в дозах 500 или 750 мг составляет 85–95% [5,6], а по данным некоторых авторов достигает 100% [7]. Таким образом, концентрационные показатели препарата при введении перорально и внутривенно сопоставимы.

Устойчивая концентрация препарата в крови после приема внутрь достигается через 48 ч после суточной дозы 500 или 750 мг при условии введения левофлоксацина 1 раз/сут. Максимальная и конечная концентрации левофлоксацина в плазме крови после однократного или

повторных введений внутрь 1 раз/сут. составляли при дозе 500 мг 5,7 и 0,5 мкг/мл и при дозе 750 мг – 8,6 и 1,1 мкг/мл соответственно. Значимых изменений всасывания и, соответственно, клинической эффективности не отмечается при приеме левофлоксацина во время еды. Применение одновременно с пищей несколько удлиняет время достижения пиковой концентрации левофлоксацина и может снижать до 14% уровень его максимальной концентрации. Тем не менее, если препарат назначается внутрь, в монотерапии его можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи.

Так как фармакокинетический профиль препарата после введения перорально или внутривенно сопоставим по показателям C_{max} , C_{min} и по величине AUC, эти два пути введения левофлоксацина взаимозаменяемы.

Метаболизм. После введения внутрь или парентерально метаболизируется только 5% левофлоксацина. Идентифицированы два метаболита левофлоксацина, которые также содержат фтор в положении 6 хинолонового цикла. Однако образование N-оксида или деметилирование в пиперазинильном заместителе в положении 7 практически снимает антимикробную активность этих двух метаболитов.

Необходимо отметить устойчивость молекулы левофлоксацина к трансформации (метаболизму) в организме, в том числе и в инфицированном. Левофлоксацин (L-изомер) устойчив и к стереохимической трансформации и не превращается в организме в неактивный D-изомер [8]. Низкая степень ионизации и связывание с белками плазмы, достаточная растворимость в воде обеспечивают хорошее проникновение препарата в экстраваскулярные пространства. Сравнение концентраций левофлоксацина в крови после введения перорально или внутривенно представлено в таблицах 1 и 2.

Модель активности левофлоксацина характеризуется «концентрация-зависимым киллингом», т.е. киллинг возбудителей зависит от концентрации препарата в крови, что определяют по соотношению C_{max}/MIC (MIC – минимальная ингибирующая концентрация) или AUC/MIC . При этой модели активности необходимо назначать большие дозы левофлоксацина (1 раз/сут.). Фармакокинетические особенности режима дозирования левофлоксацина 1 раз/сут. лучше режима многократных дневных доз потому, что достигается высокий уровень концентра-

Таблица 1. Концентрация (мкг/мл) левофлоксацина в плазме крови после однократного введения перорально в дозах 500 и 750 мг [9]

Доза, мг	Введение перорально		Введение внутривенно, C_{max}
	C_{max}	C_{min}	
500	5,7	0,5	6,2 (через 60 мин.)
750	8,6	1,1	7,99 (через 90 мин.)

C_{max} – максимальная концентрация, C_{min} – минимальная концентрация

ции препарата, но не создается его токсическая концентрация. Тем не менее при такой модели активности левофлоксацина имеется «концентрация–зависимый» уровень, выше которого увеличение концентрации антибиотика относительно МИК не улучшает бактериальный киллинг. Для левофлоксацина соотношение C_{max}/MIC , которое ассоциируется с эффективностью, должно быть более 10, в то время как другие полагают, что отношение AUC/MIC является лучшим индексом, который должен быть более 30–40 для грамположительных и 100–125 – для грамотрицательных бактерий [15].

Фармакодинамика

Как представитель группы фторхинолонов левофлоксацин оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования ферментов класса топоизомераз – ДНК–гиразы и топоизомеразы IV. Это нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывая глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах.

Чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину

Основным возбудителем неосложненной инфекции мочевых путей (ИМП) является уропатогенная *Escherichia coli*, которую выявляют у 75–90% пациентов. Реже возбудителями могут быть *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Данные, полученные в ходе последнего отечественного многоцентрового исследования антибиотикорезистент-

ности возбудителей внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов – «ДАРМИС» (2010–2011 гг.), свидетельствуют о несколько меньшем удельном весе *E. coli* в этиологической структуре внебольничных ИМП. Доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 83,5%. *E. coli* являлась возбудителем ИМП у 63,5% пациентов, при этом ее частота выделения существенно не различалась у пациентов с неосложненными (64,6%) и осложненными (62,1%) инфекциями. По результатам исследования «ДАРМИС» чувствительность микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и, в частности, *E. coli*, к левофлоксацину составила 84,4 и 90,5% соответственно (табл. 3 и 4).

Чувствительность энтерококков к левофлоксацину достигла 79,6%. Левофлоксацин также был активен в отношении всех штаммов *Staphylococcus aureus* и в отношении 91,5% штаммов коагулаза (–) стафилококков.

Кроме указанных выше микроорганизмов, левофлоксацин эффективен в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Viridans group streptococci*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomo-*

Таблица 3. Чувствительность штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от пациентов с ИМП, Россия, 2010–2011 гг. (n=825)

Антибиотик	МПК ₉₀ , мг/л	Чувствительные, %	Условно-резистентные, %	Резистентные, %
Левофлоксацин	8	83,4	1,6	15,0

Таблица 2. Фармакокинетические параметры левофлоксацина после введения перорально или внутривенно, однократно в сутки или повторно (по данным [8–13] в модификации)

Частота введения	Доза, мг, путь введения	C_{max} , мкг/мл	T_{max} , мин	V_d , л/кг	$T_{1/2}$, ч	AUC 0–24, мг·ч/л
1 раз/сут., однократно	250, p/o	2,8±0,4			7,3±0,9	27,2±3,9
	500, p/o	5,1±0,8			6,3±0,6	47,9±6,8
	500, p/o	6,2±1,3			6,9±0,8	45±4,4
	500, p/o	5,2	48±2,3	1,3	6,5	47,7
	500, p/o	5,2	78±30		7,4	61,1
	750, p/o	7,1±1,4			7,7±1,3	82,2±14,3
	1000, p/o	8,9±1,9				111±20,3
		500, i/v	8,3		1,2	6,6
	500, i/v	7,1±1,4			6,4±0,7	48,3±5,4
1 раз/сут., повторно (2 и более дней)	500, p/o	5,7	66	1,37	6,8	47,5
	750, p/o	8,6	84	1,29	8,8	91
	500, i/v	6,4		1,22	6,8	64,6
	750, i/v	7,92				

P/o – перорально, i/v – внутривенно, C_{max} – максимальная концентрация, T_{max} – время достижения максимальной концентрации, V_d – объем распределения, $T_{1/2}$ – время полувыведения, AUC 0–24 – величина площади под фармакокинетической кривой

Таблица 4. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с ИМП, Россия, 2010–2011 гг.

Антибиотик	Неосложненные ИМП (n=190)				Осложненные ИМП (n=381)			
	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Левофлоксацин	1	90,5	1,1	8,4	8	81,1	1,3	17,9

МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация для 90% микроорганизмов, Ч – чувствительные, У/Р – условно-резистентные, Р – резистентные

nas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Acinetobacter anitratus, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Bordetella pertussis, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Serratia marcescens, Clostridium perfringens.

Изменение свойств самих микроорганизмов – возбудителей урологической инфекции, выработка факторов устойчивости к антимикробным препаратам, формы их существования в виде биопленок затрудняют ведение пациентов, особенно с хронической персистирующей и часто рецидивирующей инфекцией.

Устойчивость к левофлоксацину, связанная со спонтанными мутациями *in vitro*, встречается сравнительно редко. Несмотря на наличие перекрестной устойчивости между левофлоксацином и другими фторхинолонами, некоторые микроорганизмы, устойчивые к хинолонам, могут проявлять чувствительность к левофлоксацину.

Применение левофлоксацина в урологии

Решающую роль при лечении урогенитальной инфекции играет эмпирическая терапия, т.е. лечение до получения микробиологических данных у конкретного пациента. Выбор стартового режима антибактериальной терапии должен основываться на данных местного микробиологического мониторинга с учетом спектра

возбудителей мочевой инфекции и уровня их резистентности к антибиотикам. На фармацевтическом рынке левофлоксацин представлен несколькими препаратами, одним из которых является препарат компании «Шрея Лайф Саенсиз» – **Лефокцин**.

Применение левофлоксацина (Лефокцин) при неосложненных инфекциях мочевых путей (НИМП)

НИМП у взрослых включают в себя острый цистит и острый пиелонефрит у здоровых людей. НИМП чаще всего наблюдается у женщин в отсутствие структурных и функциональных аномалий мочевого тракта, заболеваний почек или сопутствующих заболеваний, которые могут утяжелить течение НИМП и требуют дополнительного лечения [16].

Острый неосложненный цистит у небеременных женщин

Резистентность к фторхинолонам среди возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* составляет около 10%, поэтому современные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и результатах региональных исследований резистентности возбудителей ИМП, в настоящее время рекомендуют применять левофлоксацин (Лефокцин) как альтернативное лекарственное средство для лечения острого неосложненного цистита. Более того, рекомендуют резервировать левофлоксацин (Лефокцин) как препарат с хоро-

шим проникновением в ткани для лечения более серьезных инфекций.

В соответствии с Российскими национальными рекомендациями по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов при лечении острого неосложненного цистита рекомендуют использовать левофлоксацин по 500 мг внутрь 1 раз/сут. в течение 3 сут. Применение коротких курсов лечения имеет преимущества перед более длительным лечением, так как снижается риск неблагоприятных действий препарата, отрицательное влияние на микрофлору кишечника и влагалища и развитие дисбиозов [17].

Легкие и среднетяжелые случаи острого неосложненного пиелонефрита

При остром неосложненном пиелонефрите обычно рекомендуется пероральная антибактериальная терапия длительностью 7–14 дней. Левофлоксацин назначается в качестве препарата первой линии в дозе 500 мг внутрь 1 раз/сут. в течение 7–10 сут. [18].

Более того, при использовании больших доз левофлоксацина (750 мг) или препаратов с модифицированным высвобождением срок лечения может быть сокращен до 5 дней [19]. Тем не менее рост резистентности *E. coli* к фторхинолонам в некоторых регионах земного шара может в будущем ограничить эмпирическую терапию левофлоксацином.

Тяжелые случаи острого неосложненного пиелонефрита

Пациенты с тяжелым пиелонефритом, не имеющие возможности принимать препараты внутрь из-за тяжелого общего состояния, сопровождающегося тошнотой и рвотой, должны получать антибактериальную терапию парентерально.

Показана госпитализация для выявления осложняющих факторов, которые не могут быть исключены доступными диагностическими методами, и/или в том случае, если у пациента имеются клинические признаки сепсиса.

При лечении тяжелого острого неосложненного пиелонефрита левофлоксацин рекомендуется в качестве стартовой эмпирической парентеральной терапии в дозе 500–750 мг внутривенно или внутримышечно 1 раз/сут. После улучшения состояния пациент может быть переведен на пероральный прием препаратов. Антибактериальная терапия левофлоксацином должна продолжаться в течение 14–21 сут.

Рецидивирующая (неосложненная) инфекция нижних мочевых путей

По лечению рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей консенсус до сих пор не найден. При частых рецидивах с профилактической целью рекомендуют длительный прием антибактериальных лекарственных средств в субингибирующих дозах.

Однако длительный прием антимикробных средств приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов, развитию аллергических реакций и, более того, после прекращения такой поддерживающей тера-

пии у 60% женщин в течение 3–4 мес. отмечается рецидив инфекции. Альтернативой является посткоитальная антимикробная профилактика у женщин, четко связывающих обострение инфекции с половым актом, или лечение обострений ИМП полными курсовыми дозами антимикробных препаратов.

В частности, рекомендуется использование левофлоксацина (Лефокцин) по 500 мг 1 раз/сут. в течение 5 дней. При реинфекции с тем же патогенным возбудителем рекомендуется длительный (до 6 нед.) курс лечения антибактериальными лекарственными средствами.

Уретрит

Применение левофлоксацина при гонококковом уретрите ограничено. В связи с продолжающимся распространением штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к левофлоксацину, данный препарат рекомендуется только в качестве препарата второй линии при лечении гонореи. При данном заболевании левофлоксацин используется по 250 мг внутрь однократно.

При негонококковых уретритах левофлоксацин (Лефокцин) также применяется в качестве препарата второй линии, но уже в дозе 500 мг 1 раз/сут. в течение 7 дней.

Простатит

При лечении всех форм бактериального простатита должны применяться антибактериальные препараты с хорошим проникновением в ткани предстательной железы. Таким свойством обладает левофлоксацин (Лефокцин), поэтому его рекомендуют в качестве препарата первой линии при лечении острого и хронического бактериального простатита.

Острый бактериальный простатит

Острый бактериальный простатит может протекать достаточно тяжело и часто сопровождается симптомами выраженной интоксикации. Поэтому при лечении острого бактериального простатита рекомендуется применять левофлоксацин (Лефокцин) по следующей схеме: по 500 мг внутривенно 1 раз/сут. в течение 3–4 нед. (или до нормализации состояния), затем по 500 мг внутрь 1 раз/сут. в течение 2 нед. При менее тяжелых случаях левофлоксацин может быть назначен перорально по 500 мг 1 раз/сут. в течение 10 дней [20].

Хронический бактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ)

При лечении ХП/СХТБ левофлоксацин имеет целый ряд преимуществ перед другими антибактериальными средствами. В частности, он обладает выдающейся способностью проникать в ткань предстательной железы, хорошей биодоступностью, эквивалентностью фармакокинетических параметров при пероральном и парентеральном приеме, высокой активностью в отношении грамположительных и атипичных возбудителей, таких как *P. aeruginosa*, *C. trachomatis* и генитальные микоплазмы [21]. С учетом вышеперечисленных особенностей левофлоксацин (Лефокцин) является препаратом выбора при лечении хронического бактериального простатита и назначается в дозе 500 мг внутрь 1 раз/сут. в течение 3–4 нед. Такая длительность лечения основывается на опыте

и мнению экспертов, которое совпадает с результатами множества клинических исследований [22].

Эпидидимит и орхит

При лечении эпидидимита, орхита или их сочетания (эпидидимоорхита) левофлоксацин также является препаратом первого выбора, прежде всего из-за своего широкого антимикробного спектра и хорошего проникновения в ткань яичка и придатка яичка. При лечении эпидидимоорхита левофлоксацин (Лефокцин) применяется по 500 мг внутривенно 1–2 раза/сут. в течение 7 дней, затем по 500 мг внутрь 1 раз/сут. в течение 7 дней.

Антимикробная профилактика в урологии

Антибактериальная профилактика – это периоперационное применение антибиотиков для уменьшения риска послеоперационной местной или системной инфекции. Под антимикробной профилактикой принято считать введение одной полной дозы антибактериального средства за 30–60 мин. до хирургического разреза или начала инвазивной процедуры. Антибактериальная профилактика не может продолжаться более 24 ч. Антимикробный препарат, используемый для профилактики, должен быть эффективен против микроорганизмов, характерных для места операции. Препарат должен достигать таких концентраций в сыворотке крови и тканях, которые превышают ингибирующую концентрацию для микроорганизмов, характерных для места операции. Кроме того, препарат должен обладать фармакокинетическими характеристиками, позволяющими сохранять достаточную концентрацию во время всей операции без необходимости повторного введения.

Всеми указанными особенностями обладает Лефокцин (левофлоксацин), который с целью периоперационной профилактики применяется в дозе 500 мг за 60 мин. до начала операции или манипуляции.

Профиль безопасности

Побочные эффекты левофлоксацина и других фторхинолонов известны по данным европейских и других международных исследований. Во всем мире во время испытаний эффективности и безопасности было проведено приблизительно 130 млн назначений левофлоксацина. Перечень наблюдаемых при применении левофлоксацина побочных эффектов, по понятным причинам, является сходным с таковым у всех представителей группы фторхинолонов, однако частота их встречаемости у левофлоксацина существенно ниже.

Так, левофлоксацин обладает самым низким уровнем гепатотоксичности среди всех представителей группы фторхинолонов (1/650 тыс. назначений). В целом частота нежелательных побочных реакций со стороны ЦНС при назначении фторхинолонов составляет 1–2%, а для левофлоксацина – всего 0,2–1,1%. По сравнению с другими фторхинолонами левофлоксацин обладает наименьшим негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему (1/15 млн назначений против 13% случаев у спарфлоксацина). Диарея, тошно-

та и рвота являются наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом левофлоксацина, однако они встречаются намного реже, чем у других фторхинолонов. Общая частота неблагоприятных побочных реакций левофлоксацина составляет 5,3% [23]. Показано, что вероятность развития побочных эффектов не зависит от дозировки препарата и возраста пациента [24].

Оценка эффективности

Первоначальную оценку эффективности антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 ч после ее начала на основе динамики тяжести состояния и интоксикации. Если в указанные сроки не отмечен положительный эффект, необходимо скорректировать режим антимикробной терапии (при условии удаления или дренирования очага инфекции).

Заключение

Таким образом, препарат Лефокцин (левофлоксацин) является эффективным и безопасным средством для лечения практически всех форм урологической инфекции.

Литература

1. Haykava I., Atarachi S., Yokohama S. et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin // *Antimicrob Agents Chemother.* 1986. Vol. 29. P. 163–164.
2. Uno T., Fujimoto T., Sato K. et al. In vitro activity of DL-3355, an optically active ofloxacin // *Ibid.* 1988. P. 1336–1340.
3. Fu K.P., Lafredo S.C., Foleno B. et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin (l-ofloxacin), an optically active ofloxacin // *Ibid.* 1992. Vol. 36. P. 860–866.
4. Mollering B.C. Overview of newer quinolones. Levofloxacin. *Symp 19 th Intern Congr Chemother. Montreal, 1995.* P. 45–58.
5. Chien S.C., Rogge M.C., Gisclou L. et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses // *Ibid.* P. 2256–2260.
6. Chien S.C., Wrong F.A., Flower C.L. et al. Double-blind evaluation of safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-mg and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers // *Ibid.* 1998. Vol. 42. P. 885–888.
7. Fish D.N., Chow A.W. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin // *Clin Pharmacokinet.* 1997. Vol. 32. P. 101–119.
8. Tavanic (levofloxacin) iv/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst–Merion–Russel, 1999.
9. Lehr K.H., Damm P. Quantification of the enantiomers of ofloxacin in biological fluids by HPLC // *J Chromatogr.* 1988. Vol. 425. P. 153.
10. Levaquin levofloxacin. Product Monograph. Janssen–Ortho Inc, 2005. P. 59.
11. Paladino J.A. Is more than one quinolone needed in clinical practice? // *Ann Pharmacother.* 2001. Vol. 35. P. 1085–1095.
12. Chien S.C., Chow A.T., Natarajan J. et al. Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500 mg dose of levofloxacin in healthy subjects // *Antimicrob Agents Chemother.* 1997. Vol. 41. P. 1562–1565.
13. Holland M., Chien S., Corrado M. et al. The pharmacokinetic profile of intravenous levofloxacin following once- or twice-daily administration. 5th Intern Symp New Quinolones, Singapore, 1994 [poster].
14. Lubash A., Keller I., Borner K. et al. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers // *Antimicrob Agents Chemother.* 2000. Vol. 44. (10). P. 2600–2603.
15. Scaglione F., Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in their dosing regimen selection // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006 Jun. Vol. 4 (3). P. 479–490.
16. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // *Infect Dis Clin North. Am* 1997 Sep. Vol. 11 (3). P. 551–581.
17. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2012.
18. Talan D.A., Stamm W.E., Hooton T.M. et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial // *JAMA.* 2000 Mar. Vol. 283 (12). P. 1583–1590.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>