

А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, Н.А.Царева, Г.Е.Баймаканова, П.А.Зубаирова

Исследование терапевтической эквивалентности дженерического препарата левофлоксацина при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, N.A.Tsareva, G.E.Baymakanova, P.A.Zubairova

Evaluation of therapeutic similarity of generic levofloxacin in lower respiratory tract infections

Summary

This study was aimed to compare clinical and bacteriological efficacy and tolerability of generic levofloxacin (Levoxin®, *Shreya Life Sciences*) and original levofloxacin (Tavanic®, *sanofi-aventis*) in patients admitted for community-acquired pneumonia (CAP) or exacerbation of COPD. This open comparative non-randomized prospective study involved 40 patients with CAP (mean age, 44 ± 13 yrs) and 40 patients with exacerbation of COPD (mean age, 63 ± 7 yrs, smoking history, 38 ± 10 pack-yrs). Both levofloxacin (L) medications were given 500 mg daily for 7 days or 750 mg daily for 10 days if *P. aeruginosa* was isolated. Clinical and microbiological efficacy and tolerability were assessed in 3, 7 and 10 days of the antibacterial therapy. To the end of the therapy, clinical efficacy in CAP patients was 95 % for both drugs. Bacteriological efficacy was 91.6 % in generic L group and 90.9 % in original L group. Tolerability of L was good or excellent in 90 % of pneumonia patients. In COPD patients, clinical efficacy was 95 % in both the groups to the end of the study. Bacteriological efficacy in COPD exacerbations was 75 % for generic L and 81.8 % for original L. Complete eradication of *S. pneumoniae* was reached in 100 % of cases. Generic L was well-tolerated or excellently tolerated in 95 % of COPD patients and original L was well-tolerated or excellently tolerated in 100 % of COPD patients. Adverse events were rare, mild and transitional.

Резюме

Цель исследования — сравнение клинической и бактериологической эффективности, переносимости препарата-дженерика левофлоксацина (Левоксин®, *Shreya Life Sciences*) и оригинального препарата левофлоксацина (Таваник®, *sanofi-aventis*) при лечении внебольничной пневмонии и обострений ХОБЛ у больных, госпитализированных в стационар. Исследование было открытым, сравнительным, нерандомизированным, проспективным. В нем участвовали 40 больных с внебольничной пневмонией (средний возраст — 44 ± 13 лет) и 40 больных с обострением ХОБЛ (средний возраст — 63 ± 7 лет, стаж курения — 38 ± 10 пачек / лет). Препараты (оригинальный и дженерический левофлоксацин) назначали в дозе 500 мг в сутки в течение 7 дней, при выделении *P. aeruginosa* — 750 мг в сутки в течение 10 дней. Оценка клинической, микробиологической эффективности терапии, а также ее переносимости проводилась на 3-, 7- и 10-й дни от начала антимикробной терапии. У пациентов с внебольничной пневмонией клиническая эффективность антибактериальной терапии к концу исследования в обеих группах составила по 95 %. В группе дженерика левофлоксацина бактериологическая эффективность составила 91,6 %, в группе оригинального левофлоксацина — 90,9 %. Хорошая и отличная переносимость препаратов левофлоксацина отмечена у 90 % больных с пневмонией. У пациентов с обострением ХОБЛ клиническая эффективность терапии к концу исследования в обеих группах также составила по 95 %. У больных ХОБЛ бактериологическая эффективность в группе дженерического левофлоксацина составила 75 % и в группе оригинального левофлоксацина — 81,8 %. В 100 % случаев достигнута полная эрадикация *S. pneumoniae*. Хорошая и отличная переносимость терапии у больных ХОБЛ в группе дженерического левофлоксацина составила 95 % и в группе оригинального левофлоксацина — 100 %. Побочные реакции терапии были редкими, легкими и транзиторными. Дженерический препарат левофлоксацин по своей клинической и бактериологической эффективности у пациентов с внебольничной пневмонией и обострением ХОБЛ сравним с оригинальным препаратом левофлоксацина. Дженерический препарат левофлоксацин хорошо переносился больными, не было отмечено развитие серьезных побочных реакций, требующих его отмены.

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей (ИЗНДП) являются самыми распространенными в терапевтической практике и составляют не менее 25 % всех обращений больных за медицинской помощью [1]. К наиболее серьезным из них относятся внебольничная пневмония и обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1].

Распространенность внебольничной пневмонии в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1 000 человек в год [2], в России составляет 3,9 случаев на 1 000 человек в год среди лиц старше 18 лет [3]. Летальность при внебольничной пневмонии составляет 1–2 % в амбулаторной практике, 10–15 % в стационаре и до 40–50 % в отделениях интенсивной терапии [4]. Самой частой причиной заболевания у взрослых по-прежнему остается *Streptococcus pneumoniae*, реже встречаются *Haemophilus influenzae* и

Moraxella catarrhalis, еще реже возбудителями являются *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* — в основном, у пожилых и у лиц, злоупотребляющих алкоголем [5]. Важное место среди возбудителей пневмоний занимают "атипичные" микроорганизмы — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* (до 10–20 %), распространенность которых зависит от сезона, возраста больных, географического региона [4].

Развитие обострений — характерная черта течения ХОБЛ; их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [6]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более низкому качеству жизни [7], более быстрому прогрессированию заболевания [8] и является основной причиной смерти пациентов [9]. Ведущей причиной обострений ХОБЛ считается бактериальная инфекция. По

данным нескольких исследований, бактериальные патогены выявляют у 50–60 % больных с обострением ХОБЛ, чаще всего выделяют *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [10]. У больных с тяжелой ХОБЛ значительно возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* [11, 12].

Лечение ИЗНДП остается одной из самых сложных и ответственных проблем современной пульмонологии. Учитывая тяжесть и неблагоприятный прогноз этих заболеваний, антибактериальная терапия должна назначаться в ранние сроки, когда клиницист, как правило, еще не располагает данными о природе возбудителя, поэтому первичный выбор антибиотика носит в основном эмпирический характер [13]. Выбор препарата обычно зависит от анализа эпидемиологической ситуации, особенностей клинической картины и тяжести заболевания, возраста пациентов, сопутствующих заболеваний, предшествующей антибактериальной терапии и переносимости лекарственных препаратов [13].

К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с ИЗНДП относятся респираторные фторхинолоны. В отличие от препаратов более ранних поколений (офлоксацина, цiproфлоксацина) респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae* [14]. Кроме того, они имеют удобный режим дозирования — применяются 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаенс больных к проводимой терапии [15]. Левофлоксацин — синтетический антибиотик широкого спектра действия из группы респираторных фторхинолонов. Антимикробное действие препарата реализуется посредством блокирования ДНК-гиразы, нарушения суперспирализации и сшивки разрывов ДНК, ингибирования синтеза ДНК, что вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микроорганизмов [14].

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении ХОБЛ была продемонстрирована в нескольких крупных исследованиях. В мультицентровом открытом исследовании, проведенном в России, клиническая эффективность левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней при обострении ХОБЛ (442 пациента) составила 97,5 %, а при внебольничной пневмонии (483 пациента) — 97,6 % [16]. Ни один пациент не был исключен из исследования вследствие развития серьезных нежелательных явлений [16].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке кроме оригинального препарата левофлоксацина появилось несколько его дженерических препаратов. Важнейшим условием использования препарата-дженерика в клинической практике является его доказанная терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату, т. е. дженерик должен содержать ту же активную субстанцию и по результатам клинических исследований обладать такой же эффективностью и безопасностью, как

и оригинальный препарат, эффективность и безопасность которого установлены [17].

Цель исследования — сравнение клинической и бактериологической эффективности и переносимости препарата-дженерика левофлоксацина (Левофокцин®, *Shreya Life Sciences*; далее — левофлоксацин Л) и оригинального препарата левофлоксацина (Таваник®, *sanofi-aventis*; далее — левофлоксацин Т) при лечении ИЗНДП у больных, госпитализированных в отделения терапевтического профиля.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование было открытым, сравнительным, нерандомизированным, проспективным. В нем приняли участие 40 пациентов с внебольничной пневмонией и 40 больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар. Все они были разделены на 2 группы терапии: 1) больные, которым проводилась терапия левофлоксацином Л *per os* в течение 7 дней по 500 мг 1 раз в сутки; 2) больные, которым назначали левофлоксацин Т *per os* в той же дозировке в течение 7 дней. При обнаружении в мокроте микроорганизма *P. aeruginosa* препарат назначался по 750 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Оценка клинической, микробиологической эффективности лечения, а также его переносимости проводилась на 3, 7 и 10-й дни от начала антимикробной терапии.

Пациенты

Критерии включения пациентов в исследование

Обострение ХОБЛ:

- установленный диагноз ХОБЛ средней и тяжелой степени согласно рекомендациям GOLD [6]: объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 70 %_{долж.}, ОФВ₁ < 80 %_{долж.};
- мужчины и женщины от 40 до 75 лет, находящиеся на стационарном лечении по поводу обострения ХОБЛ;
- признаки обострения ХОБЛ по Anthonisen I–II: ≥ 2 признаков из нижеперечисленных [18]:
 - 1) усиление одышки;
 - 2) увеличение продукции мокроты;
 - 3) увеличение гнойности мокроты;
- согласие пациента участвовать в клиническом исследовании.

Внебольничная пневмония:

- установленный диагноз внебольничной пневмонии, согласно следующим диагностическим критериям:
 - 1) наличие рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани;
 - 2) наличие, по крайней мере, 2 из нижеперечисленных клинических признаков:
 - острая лихорадка в начале заболевания (температура > 38,0 °C);
 - кашель с мокротой;
 - физические признаки пневмонии (фокус крепитации и / или мелкопузырчатых хрипов,

жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);

- лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ и / или палочко-ядерный сдвиг $> 10\%$;
- возраст больных от 18 до 75 лет;
- согласие пациента участвовать в клиническом исследовании.

Критерии исключения из исследования

- Лечение другими антибактериальными препаратами в период настоящего обострения;
- необходимость парентерального назначения антибиотиков;
- сопутствующие заболевания (бронхолегочные: бронхиальная астма, муковисцидоз, эмпиема легких, активный туберкулез; внелегочные: застойная сердечная недостаточность, выраженная мальабсорбция, хроническая почечная и печеночная недостаточность, цирроз печени, злокачественные образования, состояние иммунодефицита);
- признаки другой бактериальной инфекции помимо обострения ХОБЛ и пневмонии, требующей дополнительного приема антибиотиков;
- эпилепсия или судорожная готовность;
- беременность и лактация;
- прием антацидов или других лекарственных средств, по мнению исследователя, замедляющих всасывание левофлоксацина;
- непереносимость фторхинолонов;
- неспособность соблюдения пациентом условий протокола (по мнению исследователя).

Оценка клинической эффективности антибактериальной терапии

Клинические симптомы (кашель, количество мокроты, одышка) оценивались по 4-балльной шкале: 0 — нет симптома, 1 — слабая выраженность симптома, 2 — умеренная выраженность симптома, 3 — сильная выраженность симптома.

Оценка клинической эффективности проводилась по окончании антибиотикотерапии (7-й день лечения) и после окончания терапии (10-й день от начала исследования) с учетом рекомендаций Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств [19].

Критерием оценки эффективности служила динамика клинических показателей, таких как лихорадка, кашель, выделение гнойной мокроты, одышка, хрипы, их локализация, характеристика хрипов, боли в грудной клетке на стороне поражения, интоксикация, изменение рентгенологической картины заболевания (наличие / отсутствие рентгенологической инфильтрации легочной ткани). Помимо клинических показателей учитывались данные лабораторных анализов крови и улучшение функциональных показателей (при обострении ХОБЛ).

Оценка бактериологической эффективности антибактериальной терапии

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экс-

пекторации. Порция мокроты, имеющая визуально наибольшую "гнойность", окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям *Murray–Washington* — < 10 эпителиальных клеток и > 25 лейкоцитов в поле зрения ($\times 100$) — исследовали на культуры [20]. Материал высевали на твердые питательные среды и культивировали в течение 18–24 ч при температуре 36–37 °С. Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующих единиц (КОЕ) $> 10^6/\text{мл}$ ($> 10^5/\text{мл}$ при выделении *S. pneumoniae*) [21]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода, согласно рекомендациям NCCLS [22].

Оценка микробиологической эффективности лечения осуществлялась по окончании антибиотикотерапии (7-й день лечения). Для этого, согласно рекомендациями Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств [19], использовались следующие критерии:

- эрадикация возбудителя;
- предполагаемая эрадикация;
- персистирование.

Нежелательные явления

Участники исследования были проинструктированы о необходимости сообщать о развитии любых побочных реакций. Под нежелательными явлениями понимались любые клинически значимые проявления, вновь возникшие на фоне проводимой терапии: жалобы больного, изменение объективного статуса и т. д. Помимо этого, учитывались изменения содержания относительно исходного уровня количества эозинофилов в периферической крови и некоторых биохимических параметров: общий белок, АсТ, АлТ, билирубин, креатинин, электролиты (K^+ , Na^+).

Оценка переносимости антибиотикотерапии

Переносимость антибиотикотерапии оценивалась однократно по окончании исследования по следующей шкале: отличная — отсутствие побочных эффектов; хорошая — легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства; удовлетворительная — умеренные побочные эффекты, не обходимо назначение препарата для их устранения; плохая — выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Статистический анализ

Все численные данные представлены как $\text{mean} \pm \text{SD}$. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при помощи непарного *t*-критерия *Student* и критерия *Mann–Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — при помощи *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows 6.0*, *StatSoft, Inc.*

Таблица 1
Характеристика пациентов
с внебольничной пневмонией

	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Мужчины / женщины	13 / 7	15 / 5
Средний возраст, лет	48,73 ± 17,34	40,15 ± 11,49
Курильщики, n (%)	9 (45)	7 (35)
Стаж курения, пачек / лет	26,17 ± 12,72	20,42 ± 9,32
Лихорадка, n (%)	18 (90)	19 (95)
Средняя t°, °C	38,45 ± 1,18	38,61 ± 0,45
Кашель, n (%)	11 (55)	9 (45)
Выделение мокроты, n (%)	9 (45)	9 (45)
Одышка, n (%)	11 (55)	8 (40)
ЧДД, мин ⁻¹	16,43 ± 0,79	16,47 ± 2,18
ЧСС, мин ⁻¹	89,54 ± 7,37	90,16 ± 5,67
Лейкоцитоз (> 9,0 клеток × 10 ⁹ /л), n (%)	10 (50)	12 (60)

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Результаты и обсуждение

Внебольничная пневмония

В исследовании участвовали 40 больных с внебольничной пневмонией среднетяжелого течения. По своим демографическим и клиническим параметрам больные практически не различались (табл. 1). В обеих группах преобладали мужчины, около 1/3 всех пациентов были активными курильщиками. При оценке степени тяжести пневмонии по шкале *Fine* [23] преобладающее большинство больных (около 60 %) было отнесено к II классу, а остальная часть (около 40 %) – к III классу по шкале *Fine*.

Продолжительность антибактериальной терапии в обеих группах составила 7 дней, как и было предусмотрено протоколом исследования. Исследование завершили все включенные в него пациенты.

Практически у всех больных с пневмонией средней степени тяжести на фоне терапии левофлокса-

Таблица 3
Оценка эффективности терапии левофлоксацином
больных пневмонией

Эффективность	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Отличная, n (%)	18 (90)	18 (90)
Хорошая, n (%)	1 (5)	1 (5)
Удовлетворительная, n (%)	–	–
Неудовлетворительная, n (%)	1 (5)	1 (5)

цином Л было отмечено клиническое улучшение. К 3 и 7-му дням исследования отмечалось статистически значимое уменьшение кашля и одышки, снижение количества мокроты и степени ее гнойности в обеих группах (табл. 2).

Клиническая эффективность антибактериальной терапии по окончании лечения в обеих группах составила 95 % (табл. 3).

Патогенные микроорганизмы выделены у 12 (60 %) больных 1-й группы и у 11 (65 %) пациентов 2-й группы. Среди микроорганизмов лидирующее место занимал *S. pneumoniae*, который был выявлен у 16 больных (69,6 % всех выделенных патогенных штаммов), реже встречались *H. influenzae* – у 3 (13 %) пациентов, *S. aureus* – у 1 (4,3 %) больного, *K. pneumoniae* – у 1 (4,3 %) пациента.

К концу периода терапии в обеих сравниваемых группах была отмечена высокая бактериологическая эффективность сравниваемых препаратов (табл. 4). В группе левофлоксацина Л бактериологическая эффективность составила 91,6 % и в группе левофлоксацина Т – 90,9 % (табл. 4).

При лечении левофлоксацином Л побочные явления были отмечены у 5 пациентов, при терапии левофлоксацином Т – у 4 больных (табл. 5). В большинстве случаев побочные реакции были легкими и транзиторными и не требовали отмены препаратов.

Переносимость препарата левофлоксацин Л была признана отличной у 15 (75 %) больных, хорошей – у 3 (15 %) пациентов. В группе левофлоксацина Т

Таблица 2
Динамика симптомов пневмонии при терапии левофлоксацином

Симптомы	3-й день терапии		7-й день терапии	
	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Уменьшение кашля, n (%)	10 (50)	12 (60)	18 (90)	19 (95)
Уменьшение мокроты, n (%)	7 (35)	7 (35)	16 (80)	18 (90)
Уменьшение одышки, n (%)	13 (65)	15 (75)	19 (95)	18 (90)

Таблица 4
Микробиологический ответ на терапию левофлоксацином у больных пневмонией

Возбудитель	1-я группа (левофлоксацин Л)			2-я группа (левофлоксацин Т)		
	эрадикация (n)	предполагаемая эрадикация (n)	персистирование (n)	эрадикация (n)	предполагаемая эрадикация (n)	персистирование (n)
<i>S. pneumoniae</i>	6	2	–	6	3	–
<i>H. influenzae</i>	1	1	–	–	–	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	–	1	–	–	–
<i>S. aureus</i>	–	–	–	1	–	–
Все патогены	8	3	1	7	3	1

Таблица 5
Побочные эффекты терапии левофлоксацином у больных пневмонией

Побочные эффекты	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Диарея, <i>n</i> (%)	2 (10)	2 (10)
Тошнота, <i>n</i> (%)	2 (10)	1 (5)
Дискомфорт в эпигастрии, <i>n</i> (%)	1 (5)	1 (5)

переносимость препарата оценена как отличная у 17 (85 %), хорошая — у 1 (5 %) больного.

Обострение ХОБЛ

В исследовании участвовали 40 пациентов, госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ. По своим демографическим и клиническим параметрам больные практически не различались между собой (табл. 6). По степени тяжести болезни в обеих группах превалировали пациенты с тяжелой ХОБЛ (45 %), как показано в табл. 6.

Продолжительность антибактериальной терапии в 1-й и 2-й группах у 18 больных в каждой группе составила 7 дней, и у 2 больных каждой группы, у которых из мокроты были выделены штаммы *P. aeruginosa*, — 10 дней. Исследование завершили по 19 больных из каждой группы. Причиной выбывания пациентов из исследования в группе левофлоксацина Л послужило развитие побочного эффекта, потребовавшего отмены препарата, в группе левофлоксацина Т — отсутствие положительной динамики, потребовавшее сменить антибактериальный препарат и отказаться от его парентерального введения.

Практически у всех больных с обострением ХОБЛ на фоне терапии левофлоксацином было отмечено клиническое улучшение. К 3 и 7-му дням исследования отмечалось статистически значимое уменьшение кашля и одышки, снижение количества мокроты и степени ее гнойности в обеих группах. Динамическое изменение симптомов во время антибактериальной терапии представлено в табл. 7.

Происходили достоверные положительные изменения показателей ФВД у больных ХОБЛ: в 1-й группе — повышение ОФВ₁ с $39,5 \pm 15,7$ до $50,2 \pm 19,4$ %; $p < 0,001$; во 2-й группе — повышение ОФВ₁ с $42,2 \pm 12,4$ до $53,9 \pm 13,5$ %; $p < 0,001$. Клиническая эффективность антибактериальной терапии по окончании лечения в обеих группах составила 95 % (табл. 8).

Патогенные микроорганизмы выделены у 12 больных (60 %) 1-й группы и у 11 пациентов (55 %) 2-й группы. Лидирующее место среди них занимал

Таблица 6
Характеристика больных с обострением ХОБЛ

Параметры	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Мужчины, <i>n</i> (%)	17 (85)	16 (80)
Женщины, <i>n</i> (%)	3 (15)	4 (20)
Средний возраст, лет	$63,3 \pm 7,1$	$63,2 \pm 7,3$
ИМТ, кг/м ²	$24,6 \pm 4,2$	$24,1 \pm 6,1$
Курение, <i>n</i> (%)	20 (100)	20 (100)
Стаж курения, пачек / лет	$36,3 \pm 11,7$	$40,5 \pm 9,8$
Стадии ХОБЛ (GOLD):		
среднетяжелая (II GOLD), <i>n</i> (%)	6 (30)	7 (35)
тяжелая (III GOLD), <i>n</i> (%)	9 (45)	9 (45)
крайне тяжелая (IV GOLD), <i>n</i> (%)	5 (25)	4 (20)
Длительность ХОБЛ, лет	$8,8 \pm 2,4$	$7,2 \pm 2,1$
Частота обострения ХОБЛ:		
1-2 раза в год, <i>n</i> (%)	15 (75)	12 (60)
3-4 раза в год, <i>n</i> (%)	2 (10)	3 (15)
> 4 раз в год	3 (15)	5 (25)
Кашель:		
слабо выражен, <i>n</i> (%)	1 (5)	4 (20)
умеренно выражен, <i>n</i> (%)	13 (65)	7 (35)
сильный, <i>n</i> (%)	6 (30)	9 (45)
Мокрота:		
слабо выражена, <i>n</i> (%)	5 (25)	13 (65)
умеренно выражена, <i>n</i> (%)	13 (65)	4 (20)
сильно выражена, <i>n</i> (%)	2 (10)	3 (15)
Одышка:		
слабо выражена, <i>n</i> (%)	—	—
умеренно выражена, <i>n</i> (%)	7 (35)	8 (40)
сильно выражена, <i>n</i> (%)	13 (65)	12 (60)
Одышка по шкале Borg, балл	$5,6 \pm 1,3$	$6,0 \pm 1,4$
SpO ₂ , %	$92,4 \pm 3,0$	$91,1 \pm 3,7$
ЧДД, мин ⁻¹	$22,7 \pm 1,9$	$23,6 \pm 2,4$
ЧСС, мин ⁻¹	$97,6 \pm 11,9$	$99,6 \pm 13,5$
Средняя t°, °C	$36,9 \pm 0,42$	$37,1 \pm 0,49$
АДс, мм рт. ст.	$137,8 \pm 18,8$	$140,0 \pm 21,9$
АДд, мм рт. ст.	$83,0 \pm 8,4$	$84,2 \pm 9,6$
Лейкоциты крови, $\times 10^9$ клеток	$9,9 \pm 3,4$	$10,1 \pm 3,7$
ОФВ ₁ , %	$39,5 \pm 15,7$	$42,2 \pm 12,4$
ФЖЕЛ, %	$71,4 \pm 18,9$	$69,2 \pm 12,9$

Примечание: SpO₂ — насыщение артериальной крови кислородом, АДс — систолическое артериальное давление, АДд — диастолическое артериальное давление, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

S. pneumoniae, который был изолирован у 11 больных (47,8 % всех выделенных патогенных штаммов), реже встречались *K. pneumoniae* — у 3 (13,0 %), *S. aureus* — у 3 (13,0 %) больных, *H. influenzae* — у 1 (4,3 %) пациента, *Acinetobacter spp.* — у 1 (4,3 %) пациента. У 4 (17,4 %) пациентов из мокроты был высеян *P. aeruginosa*.

Таблица 7
Динамика симптомов обострения ХОБЛ

Симптомы	3-й день терапии		7-й день терапии	
	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Уменьшение кашля, <i>n</i> (%)	9 (45)	8 (40)	19 (95)	19 (95)
Уменьшение мокроты, <i>n</i> (%)	6 (30)	4 (20)	17 (85)	17 (85)
Уменьшение одышки, <i>n</i> (%)	13 (65)	14 (70)	18 (90)	17 (85)

Таблица 8
Оценка эффективности терапии левофлоксацином при обострении ХОБЛ

Эффективность	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Отличная, n (%)	16 (80)	17 (85)
Хорошая, n (%)	2 (10)	1 (5)
Удовлетворительная, n (%)	1 (5)	1 (5)
Неудовлетворительная, n (%)	1 (5)	1 (5)

К концу периода терапии в обеих группах больных с обострением ХОБЛ была отмечена высокая бактериологическая эффективность сравниваемых препаратов (табл. 9). В группе левофлоксацина Л бактериологическая эффективность составила 75 % и в группе левофлоксацина Т — 81,8 %. При этом в 100 % случаев достигнута полная эрадикация *S. pneumoniae*. У больных, в мокроте которых был обнаружен *P. aeruginosa*, отмечено персистирование микроорганизма и уменьшение бактериальной нагрузки с 10^6 – 10^8 до 10^3 – 10^4 КОЕ/мл (табл. 9).

При лечении левофлоксацином Л побочные явления были отмечены у 4 пациентов, при терапии левофлоксацином Т — у 3 больных (табл. 10). В большинстве случаев побочные реакции были легкими и транзиторными и не требовали отмены препаратов.

Переносимость препарата левофлоксацин Л была признана отличной у 80 % больных, хорошей — у 15 % больных. В группе левофлоксацина Т переносимость препарата оценена как отличная у 90 %, хорошая — у 10 % пациентов.

Выводы

1. Дженерический препарат левофлоксацин Л по своей клинической эффективности у больных, госпитализированных по поводу ИЗНДП, сравним с оригинальным препаратом левофлоксацина. Клиническая эффективность препаратов левофлоксацина по окончании терапии у пациентов с внебольничной пневмонией составила по 95 %, с обострением ХОБЛ — также 95 %.
2. Дженерический препарат левофлоксацин Л по своей бактериологической эффективности у больных, госпитализированных по поводу ИЗНДП, сравним с оригинальным препаратом левофлок-

Таблица 10
Побочные эффекты во время терапии левофлоксацином

Побочные эффекты	1-я группа (левофлоксацин Л)	2-я группа (левофлоксацин Т)
Диарея, n (%)	1 (5)	–
Тошнота, n (%)	2 (10)	1 (5)
Сонливость, n (%)	1 (5)	1 (5)
Повышение трансаминаз крови, n (%)	–	1 (5)

сацина. Бактериологическая эффективность препаратов левофлоксацина по окончании терапии у пациентов с внебольничной пневмонией составила 91,6 и 90,9 % (для левофлоксацина Л и левофлоксацина Т соответственно), при обострении ХОБЛ — 75,0 и 81,8 % (для левофлоксацина Л и левофлоксацина Т соответственно).

3. Дженерический препарат левофлоксацин Л хорошо переносился больными; не было отмечено развитие серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата.

Литература

1. Tremolieres F. Epidemiologie microbienne des infections respiratoires basses actualites. Medecine et maladies infectieuses 2006; 36: 546–554.
2. Huchon G., Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur. Respir. Rev. 1998; 8: 391–426.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: издательский дом "М-Вести"; 2006.
4. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: S27–S72.
5. Woodhead M. Community acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur. Respir. J. 2002; 20: 20s–27s.
6. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2007. www.goldcopd.org/.
7. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic

Таблица 9
Микробиологический ответ на терапию левофлоксацином у больных с обострением ХОБЛ

Возбудитель	1-я группа (левофлоксацин Л)			2-я группа (левофлоксацин Т)		
	эрадикация (n)	предполагаемая эрадикация (n)	персистирование (n)	эрадикация (n)	предполагаемая эрадикация (n)	персистирование (n)
<i>S. pneumoniae</i>	4	2	–	4	1	–
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	–	–	1	–
<i>H. influenzae</i>	–	–	–	1	–	–
<i>S. aureus</i>	1	–	–	1	1	–
<i>P. aeruginosa</i>	–	–	2	–	–	2
<i>Acinetobacter spp.</i>	–	–	1	–	–	–
Все патогены	6	3	3	6	3	2

ЛЕФОКЦИН

ЛЕВОФЛОКСАЦИН 250 мг и 500 мг табл. № 5

**ТОЧНЫЙ УДАР
ПО ИНФЕКЦИИ**



**ЭФФЕКТИВНО ЛЕЧИТ
ИНФЕКЦИОННО-
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

- ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
и ЛОР-ОРГАНОВ
- ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ
в КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
- СЕПТИЦЕМИЮ/БАКТЕРИЕМИЮ



- obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
8. *Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A.* Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
9. *Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al.* Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
10. *EWIG S., Rodriguez-Roisin R., Torres A.* Indications for and choice of antibiotics in COPD. In: *Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P., eds.* Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. New York: Marcel Dekker Inc, 2002. 427–449.
11. *Soler N., Torres A., EWIG S. et al.* Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
12. *Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г.* Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Клин. микробиол. антимикр. химиотер.* 2005; 7 (3): 245–254.
13. *Ortqvist A.* Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 36): 40s–53s.
14. *O'Donnell J.A., Gelone S.P.* The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
15. *Greenberg R.N.* Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin. Ther.* 1994; 6: 592–599.
16. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Фесенко О.В.* Результаты открытого нерандомизированного несравнительного исследования эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита. *Пульмонология* 2002; 4: 71–78.
17. The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, 3C; 1998: 231–244.
18. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al.* Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
19. *Beam T.R. Jr., Gilbert D.N., Kunin C.M., eds.* European guidelines for clinical evaluation of anti-infective drug products, 1993. Пер. с англ. Смоленск: Амипрес; 1996; сс. 320.
20. *Murray P.R., Washington J.A.* Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
21. *Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al.* Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (Vol 17). Philadelphia, PA: NCCLS, 1997; 1: M57–M100.
23. *Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.

Поступила 11.03.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.233/24-085.33