

Эффективность и безопасность немоноксицина в сравнении с левофлоксацином при внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, контролируемого исследования III фазы

Козлов Р.С.¹, Дехнич А.В.¹, Зайцев А.А.², Нильк Р.Я.³, Самсонов М.Ю.⁴, Бережанский Б.В.⁴, Салазанов Д.А.⁴

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург, Россия

⁴ АО «Р-Фарм», Москва, Россия

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич
Эл. почта: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Ключевые слова: немоноксицин, левофлоксацин, внебольничная пневмония, эффективность, безопасность, клиническое исследование.

Цель. Оценка эффективности и безопасности ступенчатой (внутривенной с переходом на пероральную) терапии немоноксицином в сравнении со ступенчатой терапией левофлоксацином при лечении пациентов с внебольничной пневмонией.

Материалы и методы. Было проведено многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, контролируемое, маскированное при помощи двух плацебо, в двух параллельных группах, исследование (III фазы) эффективности и безопасности внутривенной и пероральной форм препарата немоноксицин в дозе 500 мг/сут в сравнении с левофлоксацином (Таваник®) в дозе 500 мг/сут у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. В целом в исследование было рандомизировано 342 пациента из 25 центров, по 171 пациенту в исследуемую и контрольную группы соответственно.

Результаты. Всего у 169 пациентов из группы немоноксицина и 166 пациентов из группы левофлоксацина, получивших хотя бы одну полную дозу исследуемого препарата, проводилась оценка эффективности (mITT популяция пациентов).

Частота клинического выздоровления на визите оценки излеченности в mITT популяции пациентов составила 93,5% в группе немоноксицина и 87,3% – в группе левофлоксацина (разность долей клинического успеха 6,1% [95% ДИ: -0,7 – 13,0%]). Медиана времени до перевода на пероральную терапию составляла 4 дня в обеих группах. Двум из 169 пациентов (1,2%) из группы немоноксицина потребовалась терапия другими антибиотиками; в группе левофлоксацина применение других антибиотиков потребовалось пяти из 166 пациентов (3,0%); различия статистически не значимы ($p=0,259$). Адекватно оценить микробиологическую эффективность не представляется возможным ввиду незначительного числа положительных результатов микробиологического исследования.

Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в группе немоноксицина составила 38,0%, в группе левофлоксацина – 20,7%. Частота НЛР, выявленных после перехода на пероральную терапию, была сопоставима в обеих группах и составляла в исследуемой и контрольной группах 8,8% и 8,9% соответственно.

Выводы. Ступенчатая терапия немоноксицином в дозе 500 мг 1 раз/сут обладает не меньшей клинической эффективностью в сравнении со ступенчатой терапией левофлоксацином в дозе 500 мг 1 раз/сут.

Safety and efficacy of nemonoxacin versus levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: results of phase III, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority trial

Kozlov R.S.¹, Dekhnich A.V.¹, Zaitsev A.A.², Nilk R.Ya.³, Samsonov M.Yu.⁴, Berezhanskiy B.V.⁴, Salazanov D.A.⁴

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

³ City Hospital No. 38 named after N.A. Semashko, Saint Petersburg, Russia

⁴ R-Pharm JSC, Moscow, Russia

Contacts:

Andrey V. Dekhnich
E-mail: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Key words: nemonoxacin, levofloxacin, community-acquired pneumonia, efficacy, safety, clinical trial.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of a step-down strategy from intravenous to oral nemonoxacin versus a step-down strategy from intravenous to oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia.

Materials and Methods. This was a phase III randomized, controlled, double-blind, double-dummy, parallel groups (2 groups), multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of intravenous and oral nemonoxacin at a daily dose of 500 mg versus levofloxacin (Tavanic®) at a daily dose of 500 mg in the treatment of adult patients with community-acquired pneumonia. A total of 342 patients from 25 sites were randomized with 171 patients in the control group and 171 patients in the study group.

Козлов Р.С. и соавт.

Эффективность и безопасность немоноксицина при внебольничной пневмонии

341

Results. A total of 169 patients in the nemonoxacin group and 166 patients in the levofloxacin group received at least one dose of the study drug and were clinically evaluable (mITT, modified intention-to-treat population).

At the test-of-cure visit, the clinical cure rates were 93.5% and 87.3% in the nemonoxacin and levofloxacin groups, respectively (the difference in clinical success rates was 6.1% [95% CI: -0.7–13.0%]). The median time to switching to oral therapy was 4 days in both groups. Two (1.2%) and five (3.0%) patients out of 169 and 166 patients in the nemonoxacin and levofloxacin groups, respectively, required treatment with other antibiotics, the difference being insignificant ($p = 0,259$).

The microbiological efficacy cannot be evaluated reliably due to an insignificant number of positive microbiological results.

The incidence of drug-related adverse events (ADR) was 38.0% and 20.7% in the nemonoxacin and levofloxacin groups, respectively. After switching to oral treatment, the incidence of ADR was comparable between the study and control groups constituting 8.8% and 8.9%, respectively.

Conclusions. Clinically, a step-down therapy with nemonoxacin at a dose of 500 mg once daily was non-inferior compared with step-down therapy with levofloxacin at a dose of 500 mg once daily.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Согласно данным официальной статистики (Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека), заболеваемость ВП в 2017 г. составила 412,3 на 100 тыс. населения со снижением этого показателя по сравнению с 2016 г. на 1,4% [1]. В структуре смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2017 г. на долю пневмоний приходилось 42%; смертность в 2017 г. составила 17,3 на 100 тыс. населения [1]. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых (≥ 18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1-11,6‰; в старших возрастных группах – 25-44% [2, 3]. В США ежегодно регистрируется 5-6 млн случаев ВП, из них $> 1,5$ млн человек нуждаются в госпитализации [4].

Перечень потенциальных возбудителей ВП включает более 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *Staphylococcus aureus* и *Legionella pneumophila* [5-6]. *S. pneumoniae* – самый частый возбудитель, на его долю приходится до 30-50% случаев ВП установленной этиологии. При нетяжелом течении ВП актуальными являются *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* – их доля в этиологической структуре суммарно достигает 20-30%. *H. influenzae* чаще вызывает ВП у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); *K. pneumoniae* и *E. coli* (реже – других Enterobacterales) выявляют преимущественно у лиц с хроническими сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), алкоголизм, цирроз печени, и пациентов с тяжелой ВП. Частота стафилококковой пневмонии повышается во время эпидемий/высышек гриппа [5-7].

Распространение антибиотикорезистентности респираторных возбудителей может приводить к снижению эффективности антибиотикотерапии. Наиболее актуальной проблемой в данном контексте является рост устойчивости *S. pneumoniae* к бета-лактамам и макролидам [5-7].

Респираторные хинолоны являются фактически единственной группой клинически используемых в настоящее время препаратов, активных в отношении всего спектра основных бактериальных возбудителей ВП. Исходя из данных, представленных на ресурсе «Карта антибиотикорезистентности» (<http://amrmap.ru/>), в РФ резистентность внебольничных респираторных патогенов к хинолонам не является серьезной проблемой [9].

Немоноксацин является новым перспективным фторированным хинолоном, планируемым для применения по следующим показаниям: внутривенная и пероральная терапия ВП, инфекций кожи и мягких тканей и инфекций диабетической стопы. В настоящий момент немоноксацин уже одобрен в Тайване и Китае для терапии ВП у взрослых пациентов. Немоноксацин, согласно данным как международных, так и российских исследований, обладает высокой *in vitro* активностью в отношении основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций [10-15]. Согласно данным ранее проведенных исследований I-III фазы, предпочтительным при ВП режимом дозирования немоноксацина является прием 500 мг препарата 1 раз в сутки [16].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности ступенчатой (внутривенной с переходом на пероральную) терапии немоноксацином в сравнении со ступенчатой терапией левофлоксацином при лечении пациентов с ВП. Левофлоксацин был выбран в качестве препарата сравнения в связи с его частым применением в реальной клинической практике для терапии ВП, а также в связи с тем, что данный препарат входит в национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с ВП, а также ввиду сходного с немоноксацином фармакодинамического и фармакокинетического профилей.

Материалы и методы

Соблюдение этических норм

Исследование было проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, с принципами Надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации (ICH GCP) и со всеми требованиями российского законодательства.

Перед включением в исследование пациенту предоставляли устную информацию и письменные материалы о целях и методах исследования, а также о предполагаемой пользе и возможных рисках, связанных с участием в исследовании. Письменное Информированное согласие получали от пациента до проведения каких-либо процедур исследования.

Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществлялась в соответствии с принципами конфиденциальности информации о пациентах.

До начала клинического исследования Протокол, Информационный листок пациента с Формой информированного согласия, дополнительное соглашение на взятие образцов крови для изучения фармакокинетики и другая информация были одобрены Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), а также Локальными этическими комитетами (ЛЭК) исследовательских центров, проводивших исследование. До начала исследования было получено разрешение на проведение исследования от МЗ РФ (№ 708 от 1 декабря 2015 г.). Все поправки к Протоколу одновременно с другими материалами и сопроводительными документами также предоставлялись на одобрение в МЗ РФ и Совет по этике, а также в ЛЭК соответствующего исследовательского центра.

Дизайн и участники исследования

Данное исследование представляло собой многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, контролируемое, маскированное при помощи двух плацебо, в двух параллельных группах, исследование эффективности и безопасности внутривенной и пероральной форм препарата немоноксацин в сравнении с препаратом левофлоксацин (Таваник®) у взрослых пациентов с ВП.

Набор пациентов в исследование проводился в 25 исследовательских центрах России с 04.05.2016 г. (дата включения первого пациента) до 24.11.2017 г. (дата включения последнего пациента).

В исследование включались пациенты женского и мужского пола в возрасте 18-70 лет с ВП средней и тяжелой степени тяжести, которым необходимо стационарное лечение, но не в отделении интенсивной терапии, при наличии не менее 3-х из следующих симптомов/признаков: кашель; наличие гнойной мокроты; частота дыхательных движений >24 в минуту; озноб; повышенная температура (ректальная/тимпанальная $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ или аксиллярная/оральная/кожная $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$); количество лейкоцитов в периферической крови $\geq 10,0 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 15\%$ незрелых форм нейтрофилов; рентгенологические признаки вновь выявленного(ых) инфильтрата(ов), согласующегося с проявлениями бактериальной пневмонии на исходном уровне. Пациенты не должны

были получить более одной дозы короткодействующего антибиотика в течение 24 ч. до включения, либо должна была быть документирована неэффективность предшествующей антибиотикотерапии (пациенты, получавшие лечение хинолонами, фторхинолонами в исследование не включались).

Пациентов не включали в исследование в случае ответственности любому из следующих критериев: известная гиперчувствительность к хинолонам/фторхинолонам или к любым вспомогательным компонентам препаратов; беременные или кормящие женщины; наличие в анамнезе заболеваний/повреждений сухожилий, связанных с лечением хинолонами; известное врожденное или документально подтвержденное приобретенное удлинение интервала QT/QTc(F) на ЭКГ (интервал QTc(F) более 450 мс); сопутствующее использование лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT; нескорректированная гипокалиемия и нескорректированная гипомagneмия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе аритмии с клиническими проявлениями; наличие в анамнезе бронхоэктазии, муковисцидоза, бронхиальной обструкции, за исключением хронической обструктивной болезни лёгких; наличие в анамнезе эпилепсии и/или психотического нарушения; псевдопаралитическая миастения в анамнезе; сахарный диабет; известный дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы; активный гепатит или декомпенсированный цирроз; повышение уровня АЛТ или АСТ в >3 раза относительно ВГН; повышение уровня креатинина в $\geq 1,1$ раза относительно ВГН; пациенты, которым требуется сопутствующее лечение системными или ингаляционными антибиотиками; известный или предполагаемый активный туберкулез или эндемическая грибковая инфекция; сопутствующая иммуносупрессивная терапия, включая длительную (более чем 2 недели) терапию пероральными или внутривенными глюкокортикоидами в дозах ≥ 20 мг/сут преднизолона или эквивалентных дозах других глюкокортикоидов; пациенты с известным ВИЧ-позитивным статусом или СПИД или страдающие другими заболеваниями, которые существенно влияют на иммунную систему; наличие в анамнезе наркотической или алкогольной зависимости; пациенты, получавшие хинолоны/фторхинолоны в пределах 14 дней до включения в исследование; предшествующее включение в это исследование или участие в другом исследовании в течение предыдущих 4-х недель; пациенты с любым тяжелым заболеванием, определяемым по данным анамнеза, которое не позволяет выполнить все запланированные процедуры протокола.

Рандомизация и процедуры исследования

Пациенты распределялись в исследуемую и контрольную группы в соотношении 1:1. Внутривенная и пероральная формы немоноксацина и левофлоксацина назначались в суточной дозе 500 мг.

Лечение начинали с внутривенных инфузий, а затем через 3-7 дней пациентов переводили на прием пероральной лекарственной формы (Рисунок 1). Решение о переводе на пероральную терапию принимали исходя

из оценки состояния пациента с использованием критериев клинической стабильности. Максимальная общая длительность терапии составляла 14 дней.

Оценка состояния пациентов проводилась во время следующих визитов (Рисунок 1): 1) скрининг/рандомизация/начало внутривенной терапии (день 1-3(7) исследования); 2) перевод на пероральную терапию/пероральная терапия (день 4(8)-7(14) исследования); 3) визит по окончании лечения (через 1-2 дня после применения последней дозы препарата); 4) визит оценки излеченности (через 7-9 дней после применения последней дозы препарата); 5) визит в период длительного последующего наблюдения (через 21-23 дня после применения последней дозы препарата).

Анализируемые популяции пациентов

- Популяция рандомизированных пациентов (Randomized Population, RP): все пациенты, прошедшие скрининг и рандомизацию.
- Популяция пациентов, которым было назначено лечение (Intent-to-Treat Population, ITT): все пациенты популяции RP, получившие хотя бы одну дозу препарата.
- Модифицированная ITT популяция включенных в исследование пациентов (Modified Intent-to-Treat, mITT): пациенты из популяции ITT, соответствующие минимальным критериям заболевания (критерии включения 3 и 4), и имеющие хотя бы одну оценку клинической эффективности.
- Популяция пациентов, подходящих для клинической оценки (Clinically Evaluable, CE): пациенты из популяции mITT, завершившие исследование в соответствии с Протоколом (т.е. пациенты, не имеющие нарушений Протокола и клинического ответа в виде «Неопределенного ответа» из популяции mITT).
- Бактериологическая mITT (b-mITT): пациенты из популяции mITT, у которых при посеве был выделен хотя бы один бактериальный изолят.
- Популяция пациентов, подходящих для бактериологической оценки (Bacteriologically Evaluable, BE): пациенты из популяции CE, у которых имелся хотя бы один бактериальный изолят.
- Популяция для оценки безопасности (Safety Population, SP): в эту популяцию для анализа безопасности включены все пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата и прошедшие хотя бы одну оценку безопасности.
- Популяция для оценки фармакокинетики (Pharmacokinetic population, PK-C): все пациенты, включенные в ФК исследование, и имеющие хотя бы 1 измеренное значение концентрации.

Оценка эффективности

Клинический ответ на терапию рассматривался как «клинический успех» при полном разрешении клинических симптомов пневмонии, разрешении или улучшении рентгенографических признаков пневмонии и отсутствии необходимости в дальнейшей антибиотикотерапии. «Клиническая неэффективность» документировалась при сохранении или прогрессировании кли-

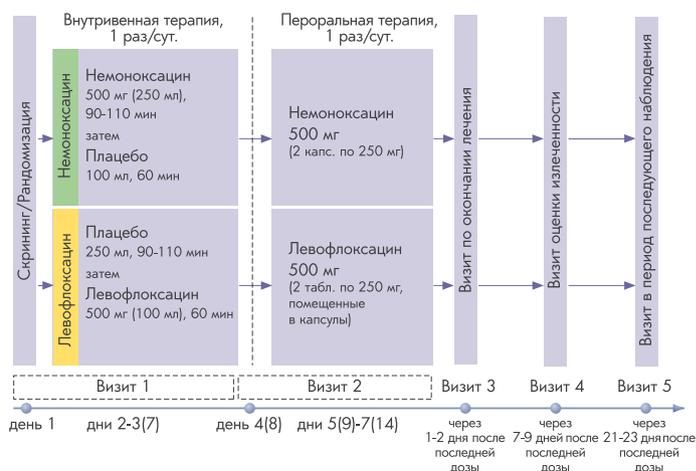


Рисунок 1. Схема проведения исследования

нических симптомов пневмонии и рентгенологической картины, необходимости дополнительной/дальнейшей антибиотикотерапии, либо смерти пациента от пневмонии. «Неопределенный ответ» регистрировался в случае невозможности оценки исхода лечения: с пациентом потеряна связь в период последующего наблюдения, пациент умер от неинфекционных причин или от других инфекций, кроме пневмонии.

Первичная конечная точка эффективности

Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, достигших по оценке исследователя клинического успеха на визите оценки излеченности (визит 4).

Вторичные конечные точки эффективности

В рамках исследования оценивали следующие вторичные конечные точки эффективности:

- доля пациентов, достигших по оценке исследователя клинического успеха на визите 2 (перевод на пероральную терапию) и визите 3;
- доля пациентов с рецидивом инфекции на визите 5;
- время до перевода с внутривенной терапии на пероральную;
- необходимость лечения другими антибиотиками;
- доля пациентов с микробиологическим ответом на визите 2 (перевод на пероральную терапию), визите 3 и визите 4.

Оценка безопасности

Безопасность оценивалась у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата (ITT популяция). Оценка безопасности включала оценку нежелательных явлений, изменения показателей жизненно важных функций, результаты клинических лабораторных анализов, результаты ЭКГ.

Оценка фармакокинетических параметров внутривенной лекарственной формы немоноксацина

Взятие образцов крови для расчета фармакокинетических (ФК) параметров выполняли в день 1 и 2 на визите 1 до и после первой инфузии только у первых

40 пациентов, включенных в предварительно выбранных исследовательских центрах. Взятие образцов крови проводили с помощью периферического венозного катетера (инфузии лекарственного препарата проводились через другую периферическую вену во время всех периодов взятия крови на ФК). График взятия образцов крови на ФК был следующим: перед введением, через 0 ч, 0,5 ч (± 3 мин), 2,5 ч (± 5 мин), 4 ч (± 5 мин), 6 ч (± 10 мин), 12 ч (± 15 мин), 16 ч (± 15 мин) и 22,5 ч (± 15 мин) после окончания первой инфузии. Взятие последнего образца крови на ФК (через 22,5 ч после окончания первой инфузии) проводили перед инфузией исследуемого препарата в день 2.

По измеренным концентрациям оценивали следующие ФК параметры: максимальная концентрация препарата (C_{max}), концентрация препарата через 22,5 ч ($C_{22,5 ч}$), площади под кривой «концентрация-время» с момента времени 0 ч до 22,5 ч и с момента времени 0 ч до бесконечности ($ПФК_{0-22,5 ч}$, $ПФК_{0-\infty}$), общий системный клиренс (CL), объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) и конечный период полувыведения ($T_{1/2}$).

Статистический анализ

Первичный анализ проводили на модифицированной ITT популяции включенных в исследование пациентов (mITT).

Доля и количество пациентов с различными категориями клинического ответа («клинический успех», «клиническая неэффективность», «неопределенный ответ») представлены по группам терапии в mITT популяции и в популяции SE на визите 2 (перевод на пероральную терапию), визите 3 и визите 4. Доля пациентов с клиническим успехом на визите 4 (визит оценки излеченности) определялась как первичная конечная точка эффективности. Не меньшая эффективность исследуемого препарата в сравнении с контрольной группой оценивалась для определения клинического ответа с использованием одностороннего 95% доверительного интервала для различия в первичной конечной точке эффективности. Не меньшую эффективность немоноксацина планировалось установить в том случае, если нижняя граница расчетного одностороннего 95% доверительного интервала для различия в частоте клинического успеха при лечении немоноксацином и левофлоксацином окажется выше -15% при оценке с помощью теста Фаррингтона-Мэннинга.

В качестве подтверждающего анализа, первичная конечная точка эффективности анализировалась в популяции SE с использованием того же метода, что применялся в первичном анализе эффективности.

В рамках вторичного анализа эффективности на визитах 2 и 3 анализировались частота клинического успеха в mITT популяции и в популяции SE, а также количество (доля) пациентов, которым необходимо лечение другими антибиотиками (неэффективность лечения). При этом использовался двухсторонний 95% доверительный интервал (тест на равенство), рассчитанный с использованием тех же статистических тестов, что применялись в первичном анализе. Кроме того, были представлены результаты сравнения частоты клинического успеха с использованием логистической регрессии.

Микробиологические конечные точки эффективно-

сти должны были включать частоту микробиологического успеха, оцениваемую для каждого пациента и по выявленным возбудителям инфекции в популяции b-mITT и в популяции BE.

Время до перевода с внутривенной на пероральную терапию оценивали с помощью анализа выживаемости по методу Каплана-Майера и сравнивали с использованием лог-рангового теста между группами лечения.

Оценка безопасности включала определение НЯ, показателей жизненно важных функций, данных ЭКГ, физического обследования и лабораторных анализов популяции для оценки безопасности. Все статистические анализы безопасности проводили с помощью показателей описательной статистики.

Для анализа ФК данных использовался некомпартментный метод.

Результаты

Распределение пациентов в исследуемых популяциях

В исследование были рандомизированы 342 пациента (Рисунок 2) в равном соотношении в группу немоноксацина (171 пациент) и группу левофлоксацина (171 пациент). Всего по протоколу завершили исследование 161 пациент (94,2%) в группе немоноксацина и 151 пациент (88,3%) в группе левофлоксацина (Рисунок 2).

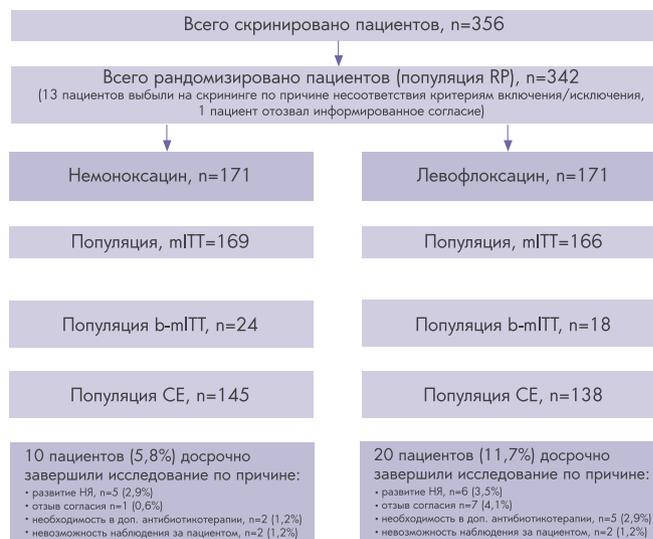


Рисунок 2. Распределение пациентов в исследовании по популяциям

Характеристика пациентов на момент включения в исследование (Таблица 1)

Таблица 1. Характеристика пациентов mITT популяции на момент включения в исследования

	Немоноксацин (n=169)	Левофлоксацин (n=166)
Демографические показатели		
Возраст средний, лет (СО)	42,0 (14,56)	43,3 (13,99)
Возраст мин./макс., лет	18-69	18-70
Пол, женский, n (%)	66 (39,1)	66 (39,8)

Продолжение табл. 1.

	Немоноксацин (n=169)	Левифлоксацин (n=166)
Пол, мужской, n (%)	103 (60,9)	100 (60,2)
Раса, европеоидная, n (%)	168 (99,4)	166 (100,0)
Раса, азиатская, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)
Антропометрические показатели		
Рост средний (СО), см	172,15 (9,165)	171,91 (8,937)
Вес средний (СО), кг	75,22 (16,059)	77,05 (16,936)
Вес мин./макс., кг	45,4-130,0	49,0-154,0
ИМТ средний (СО), кг/м ²	25,42 (5,410)	26,10 (5,616)
Характеристики основного заболевания		
Длительность, дней (СО)	2,4 (3,68)	2,7 (4,90)
Тяжесть заболевания средняя, n (%)	166 (98,2)	163 (98,2)
Тяжесть заболевания тяжелая, n (%)	3 (1,8)	3 (1,8)
Кашель, n (%)	168 (99,4)	166 (100,0)
ЧДД >24/мин., n (%)	37 (21,9)	49 (29,5)
Повышенная температура (ректальная/ тимпанальная ≥38,5°C или аксиллярная/ оральная/кожная ≥38,0°C), n (%)	145 (85,8)	140 (84,3)
Наличие гнойной мокроты, n (%)	82 (48,5)	79 (47,6)
Озноб, n (%)	132 (78,1)	131 (78,9)
Кол-во лейкоцитов ≥10,0×10 ⁹ /л или ≥15% незрелых форм нейтрофилов, n (%)	101 (59,8)	114 (68,7)
Сопутствующие заболевания (популяция SP)		
Хронический бронхит, n (%)	6 (3,5)	9 (5,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	7 (4,1)	3 (1,8)
Дыхательная недостаточность, n (%)	2 (1,2)	2 (1,2)
Плеврит, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)
Нарушения со стороны сосудов, n (%)	37 (21,6)	37 (21,9)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, n (%)	19 (11,1)	22 (13,0)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани, n (%)	18 (10,5)	15 (8,9)
Инфекционные и паразитарные заболевания, n (%)	13 (7,6)	14 (8,3)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания, n (%)	8 (4,7)	12 (7,1)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, n (%)	9 (5,3)	8 (4,7)

СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела.
ЧДД – частота дыхательных движений.

Сопутствующая терапия (Таблица 2)**Таблица 2.** Сопутствующая терапия, применявшаяся у 5% пациентов и более (популяция SP)

	Немоноксацин (n=169)	Левифлоксацин (n=166)
Парацетамол, включая комбинированные препараты, n (%)	29 (17,1)	31 (18,4)
Метамизол натрия, n (%)	12 (7,0)	5 (3,0)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	2 (1,2)	8 (4,7)
Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства, n (%)	29 (17,0)	18 (10,7)
Отхаркивающие средства, кроме комбинаций со средством от кашля, n (%)	122 (71,3)	123 (72,8)
Растворы для внутривенного введения, n (%)	58 (33,9)	49 (29,0)
Противоязвенные средства и средства, применяемые при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), n (%)	25 (14,6)	26 (15,4)
Антитромботические средства	19 (11,1)	24 (14,2)
Аскорбиновая кислота (витамин С), включая комбинации, n (%)	19 (11,1)	14 (8,3)
Ингибиторы АПФ, n (%)	13 (7,6)	10 (5,9)
Антигистаминные средства для системного применения, n (%)	14 (8,2)	8 (4,7)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	11 (6,4)	8 (4,7)
Антагонисты ангиотензина II, n (%)	9 (5,3)	8 (4,7)
Противовирусные средства прямого действия, n (%)	9 (5,3)	7 (4,1)
Средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного применения, n (%)	13 (7,6)	24 (14,2)

Эффективность терапии**Первичная конечная точка эффективности**

Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, достигших клинического успеха, по оценке исследователя на визите оценки излеченности (визит 4). Первичный анализ был проведен в популяции mITT. Результаты анализа представлены в Таблице 3. В данной популяции клинический успех был достигнут у 93,5% пациентов в группе немоноксацина и у 87,3% пациентов в группе левифлоксацина. Клиническая неэффективность отмечена у 3,6% и 4,8% пациентов в группе немоноксацина и левифлоксацина; неопределенный ответ зафиксирован у 3,0% и 7,8% пациентов соответственно. Разность долей клинического успеха между группами лечения на визите 4 составляла 6,1% (95% ДИ: -0,7 – 13,0%). Таким образом, учитывая, что

Таблица 3. Клинический ответ на терапию

	mITT популяция			СЕ популяция		
	Немоноксацин, n (%)	Левифлоксацин, n (%)	Разность долей клинического успеха, % [95% ДИ]	Немоноксацин, n (%)	Левифлоксацин, n (%)	Разность долей клинического успеха, % [95% ДИ]
Перевод на пероральную терапию (Визит 2)						
Клинический успех	164 (97,0)	154 (92,8)		143 (98,6)	134 (97,1)	
Клиническая неэффективность	4 (2,4)	5 (3,0)	4,3 [-0,6, 9,7]	2 (1,4)	4 (2,9)	1,5 [-2,4, 6,1]
Неопределенный ответ	1 (0,6)	7 (4,2)		-	-	
Визит по окончании терапии (визит 3)						
Клинический успех	160 (94,7)	151 (91,0)		141 (97,2)	131 (94,9)	
Клиническая неэффективность	6 (3,6)	7 (4,2)	3,7 [-2,0, 9,8]	4 (2,8)	7 (5,1)	2,3 [-2,6, 7,7]
Неопределенный ответ	3 (1,8)	8 (4,8)		-	-	
Визит оценки излеченности (визит 4)						
Клинический успех	158 (93,5)	145 (87,3)		140 (96,6)	130 (94,2)	
Клиническая неэффективность	6 (3,6)	8 (4,8)	6,1 [-0,7, 13,0]	5 (3,4)	8 (5,8)	2,3 [-3,3, 8,0]
Неопределенный ответ	5 (3,0)	13 (7,8)		-	-	

граница не меньшей эффективности была обозначена на уровне -15%, терапия препаратом немоноксацин была не менее эффективна в сравнении с терапией препаратом левифлоксацин. Дополнительно был проведен анализ чувствительности, в рамках которого пациенты с оценкой «неопределенный ответ» были исключены из рассмотрения. Клинический успех был достигнут у 96,3% пациентов в группе немоноксацина и у 94,8% пациентов в группе левифлоксацина; клиническая неэффективность была отмечена у 3,7% и 5,2% пациентов в исследуемой и контрольной группах соответственно. Разность долей клинического успеха на визите 4 составляла 1,6% (95% ДИ: -3,6 – 6,8%). Таким образом, анализ чувствительности подтвердил результаты основного анализа.

На Визите 3 (визит по окончании терапии) доля пациентов mITT популяции с достижением клинического успеха была 94,7% в группе немоноксацина и 91,0% в группе левифлоксацина. Разность долей клинического успеха на визите 3 составляла 3,7% (95% ДИ: -2,0 – 9,8%). Различия между группами терапии в доле пациентов, достигших клинического успеха, на визите 3 также не были статистически значимыми ($p=0,246$).

В популяции СЕ клинический успех на визите оценки излеченности был зафиксирован у 96,6% пациентов в группе немоноксацина и у 94,2% пациентов в группе левифлоксацина (Таблица 3). Клиническая неэффективность была отмечена у 3,4% и 5,8% пациентов в исследуемой и контрольной группах соответственно. По результатам логистической регрессии отношение шансов (ОШ) для клинического успеха (немоноксацин/левифлоксацин) в популяции СЕ составило 1,72 (95% ДИ: 0,55 – 5,40), различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,351$).

Так как в процессе анализа была установлена не

меньшая эффективность исследуемого режима терапии в сравнении с группой контроля, и числовые значения эффективности немоноксацина на визитах 2, 3, 4 в mITT и СЕ популяциях были выше таковых для левифлоксацина, то дополнительно был проведен тест на статистическое превосходство препарата немоноксацин перед препаратом левифлоксацин. Однако, поскольку нижняя граница ДИ (0,0%) не лежит правее 0, то статистическое превосходство терапии препаратом немоноксацин установлено не было.

Вторичные конечные точки эффективности

Доля пациентов популяции mITT, достигших клинического успеха, на визите 2 составила 97,0% в группе немоноксацина и 92,8% в группе левифлоксацина (Таблица 3). Разность долей клинического успеха на визите 2 была равной 4,3% (95% ДИ: -0,6 – 9,7%). Различия между группами терапии в доле пациентов, достигших клинического успеха, на визите 2 не были статистически значимыми ($p=0,08$, тест Барнарда). По результатам логистической регрессии, ОШ для клинического успеха (немоноксацин/левифлоксацин) в популяции СЕ на визите 2 составило 1,72 (95% ДИ: 0,55 – 5,40), различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,351$). На визите 3 доля пациентов с клиническим успехом была 94,7% в группе немоноксацина и 91,0% в группе левифлоксацина. Разность долей клинического успеха (немоноксацин – левифлоксацин) на визите 3 составляла 3,7% (95% ДИ: -2,0 – 9,8%). Различия между группами терапии в доле пациентов, достигших клинического успеха, на Визите 3 не были статистически значимыми ($p=0,246$).

В популяции СЕ клинический успех на визите 2 был отмечен у 98,6% пациентов из группы немоноксацина и у 97,1% пациентов из группы левифлоксацина

(Таблица 3). Разность долей клинического успеха (немоноксацин – левофлоксацин) на визите 2 составляла 1,5% (95% ДИ: -2,4 – 6,1%), различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,386$). На визите 3 в популяции СЕ клинический успех был достигнут у 97,2% пациентов из группы немоноксацина и у 94,9% пациентов из группы левофлоксацина. Разность долей клинического успеха (немоноксацин – левофлоксацин) на визите 3 составляла 2,3% (95% ДИ: -2,6 – 7,7%), различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,321$).

В группе немоноксацина (популяции mITT, СЕ) случаев рецидива инфекции на визите в период последующего наблюдения (визит 5) отмечено не было. Доля пациентов с рецидивом инфекции на визите 5 в группе левофлоксацина составляла 1,4% (2 пациента из 145) в популяции mITT и 0,8% (1 пациент из 130) в популяции СЕ. Различия между группами в доле пациентов с рецидивом были статистически не значимыми в популяциях mITT ($p=0,154$) и СЕ ($p=0,364$).

Медиана времени до перевода на пероральную терапию составила 4 дня в обеих группах терапии.

В группе немоноксацина у 2 из 169 пациентов (1,2%) потребовалась терапия другими антибиотиками; в группе левофлоксацина применение других антибиотиков потребовалось у 5 из 166 пациентов (3,0%). Различия между группами были статистически не значимыми ($p=0,259$).

В популяции СЕ одному из 145 пациентов (0,7%) группы немоноксацина потребовалась терапия другими антибиотиками; в группе левофлоксацина применение других антибиотиков потребовалось у 5 из 138 пациентов (3,6%). Различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,093$).

Адекватно оценить микробиологическую эффективность в проведенном исследовании не представляется возможным ввиду незначительного числа положительных результатов микробиологического исследования, а также ввиду сложности интерпретации клинической значимости выделенных микроорганизмов.

Фармакокинетические параметры внутривенной формы немоноксацина

Результаты, полученные при изучении ФК внутривенной формы немоноксацина, представлены в Таблице 4.

Безопасность терапии

В целом, частота развития нежелательных явлений (НЯ) в группе немоноксацина была несколько выше, чем в группе левофлоксацина: 50,3% и 39,6% соответственно (Таблица 5). Однако при этом частота НЯ, выявленных после перехода на пероральную терапию, была сопоставима в обеих группах: 19,3% в группе немоноксацина и 20,7% в группе левофлоксацина. В большинстве случаев НЯ были легкой степени тяжести. НЯ тяжелой степени были зарегистрированы только в группе левофлоксацина (2 случая, оба расценены как не имеющие связи с препаратом). Всего 5 пациентов (2,9%) из группы немоноксацина и 5 пациентов (3,0%) из группы левофлоксацина досрочно завершили исследование в связи с развитием НЯ.

НЯ, у которых степень связи с препаратом была расценена как «определенная», «возможная» или «вероятная», то есть имевшие связь с препаратом, расценивались как нежелательные лекарственные реакции (НЛР). У 38,0% пациентов в группе немоноксацина и у 20,7% в группе левофлоксацина наблюдался хотя бы один случай НЛР. Всего в группе немоноксацина было зарегистрировано 113 случаев НЛР, в группе левофлоксацина – 58 случаев (Таблица 6).

Наиболее частыми НЛР, регистрировавшимися во время исследования, были изменения результатов лабораторных и инструментальных исследований, отмечавшиеся у 16,4% в группе немоноксацина и у 14,2% – в группе левофлоксацина. Среди всех НЛР, относящихся к данному классу, только несколько встречались с частотой 5% и более: повышение уровня АЛТ – 6,4% (11 из 171 пациента) в группе немоноксацина и 5,3% (9 из 169 пациентов) в группе левофлоксацина; повышение количества тромбоцитов – 5,8% (10 из 171 пациента) в группе немоноксацина, в группе левофлоксацина – менее

Таблица 4. ФК параметры внутривенной лекарственной формы немоноксацина

Показатель	ФК параметры						
	C_{max} , нг/мл	$C_{22,5 ч}$, нг/мл	$ПФК_{0-22,5 ч}$ чхнг/мл	$ПФК_{0-∞}$ чхнг/мл	$T_{1/2}$, ч	Cl, мл/мин	V_{ss} , л
Среднее	8163,84	359,63	34372,69	38560,90	7,04	247,32	123,76
Геометрическое среднее	7646,83	271,93	32401,97	35914,19	6,78	232,03	118,50
Стандартное отклонение	2936,57	255,88	12881,56	15872,29	1,98	86,92	39,15
Мин.	3589,00	27,20	18984,27	20029,56	3,54	113,01	69,28
Макс.	13913,80	871,70	65281,71	73740,98	10,64	416,05	231,40
Диапазон	10324,80	844,50	46297,43	53711,42	7,11	303,04	162,12
Коэффициент вариации (CV), %	35,97	71,15	37,48	41,16	28,08	35,14	31,63
Медиана	7693,99	269,60	30454,12	31826,47	6,44	261,98	121,06

Таблица 5. Общая информация по нежелательным явлениям (популяция SP)

Параметр	Немоноксацин (N=171) n (%) / E	Левифлоксацин (N=169) n (%) / E	Всего (N=340) n (%) / E
Пациенты с хотя бы одним НЯ / Общее число НЯ	86 (50,3) / 173	67 (39,6) / 110	153 (45,0) / 283
Пациенты с хотя бы одним СНЯ / Общее число СНЯ	0	2 (1,2) / 2	2 (0,6) / 2
Пациенты с хотя бы одной НЛР / Общее число НЛР	65 (38,0) / 113	35 (20,7) / 58	100 (29,4) / 171
Пациенты с хотя бы одной СНЛР / Общее число СНЛР	0	0	0
Пациенты, досрочно завершившие исследование в связи с НЯ	5 (2,9)	5 (3,0)	10 (2,9)
Максимальная степень тяжести НЯ у пациентов			
Легкая	72 (83,7)	58 (86,6)	130 (85,0)
Средняя	14 (16,3)	6 (9,0)	20 (13,1)
Тяжелая	0	3 (4,5)	3 (2,0)
Максимальная степень тяжести НЛР у пациентов			
Легкая	55 (84,6)	31 (88,6)	86 (86,0)
Средняя	10 (15,4)	4 (11,4)	14 (14,0)

N – число пациентов в популяции SP по группам терапии и в целом по исследованию.

n – число пациентов с наличием анализируемого признака. Проценты рассчитаны как $100 \times (n/N)$.

E – число зарегистрированных исследователями эпизодов НЯ соответствующего типа.

СНЯ: серьезное нежелательное явление.

СНЛР: серьезная нежелательная лекарственная реакция.

Таблица 6. Нежелательные лекарственные реакции (популяция SP)

Система органов Термин	Немоноксацин (N=171) n (%) / E	Левифлоксацин (N=169) n (%) / E	Всего (N=340) n (%) / E
Любая НЛР	65 (38,0) / 113	35 (20,7) / 58	100 (29,4) / 171
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	28 (16,4) / 51	24 (14,2) / 39	52 (15,3) / 90
Повышение уровня АЛТ	11 (6,4) / 12	9 (5,3) / 9	20 (5,9) / 21
Повышение количества тромбоцитов	10 (5,8) / 10	6 (3,6) / 6	16 (4,7) / 16
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	10 (5,8) / 10	4 (2,4) / 4	14 (4,1) / 14
Повышение уровня АСТ	4 (2,3) / 4	6 (3,6) / 6	10 (2,9) / 10
Повышение уровня креатинина в крови	2 (1,2) / 2	3 (1,8) / 3	5 (1,5) / 5
Увеличение СОЭ	2 (1,2) / 2	3 (1,8) / 3	5 (1,5) / 5
Повышение уровня трансаминаз	3 (1,8) / 3	0	3 (0,9) / 3
Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	0	2 (1,2) / 2	2 (0,6) / 2
Повышение уровня калия в крови	1 (0,6) / 1	1 (0,6) / 1	2 (0,6) / 2
Удлинение интервала QT на ЭКГ	2 (1,2) / 2	0	2 (0,6) / 2
Повышение количества эозинофилов	0	2 (1,2) / 2	2 (0,6) / 2
Повышение уровня глюкозы	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Повышение артериального давления	0	1 (0,6) / 1	1 (0,3) / 1
Повышение уровня натрия в крови	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Повышение уровня мочевины в крови	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Снижение ЧСС	0	1 (0,6) / 1	1 (0,3) / 1
Повышение уровня печеночных ферментов	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Наличие белка в моче	0	1 (0,6) / 1	1 (0,3) / 1
Повышение количества лейкоцитов	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	13 (7,6) / 14	6 (3,6) / 6	19 (5,6) / 20
Диарея	10 (5,8) / 10	6 (3,6) / 6	16 (4,7) / 16
Колит	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Гастрит	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1

Продолжение табл. 6

Система органов Термин	Немоноксацин (N=171) n (%) / E	Левифлоксацин (N=169) n (%) / E	Всего (N=340) n (%) / E
Тошнота	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Рвота	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Общие расстройства и нарушения в месте введения	14 (8,2)/23	1 (0,6)/1	15 (4,4)/24
Боль в месте инъекции	4 (2,3)/9	0	4 (1,2)/9
Эритема в месте инъекции	3 (1,8)/4	0	3 (0,9)/4
Реакция в месте инъекции	3 (1,8)/3	0	3 (0,9)/3
Гипестезия в месте инъекции	2 (1,2)/4	0	2 (0,6)/4
Астения	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Ощущение холода в месте инъекции	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Дискомфорт в месте инъекции	1 (0,6)/2	0	1 (0,3)/2
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	8 (4,7)/8	0	8 (2,4)/8
Эозинофилия	6 (3,5)/6	0	6 (1,8)/6
Лейкопения	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Лимфоцитоз	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	4 (2,3)/4	4 (2,4)/4	8 (2,4)/8
Аллергический дерматит	1 (0,6)/1	1 (0,6)/1	2 (0,6)/2
Эритема	1 (0,6)/1	1 (0,6)/1	2 (0,6)/2
Гипергидроз	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Зуд	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Макулопапулезная сыпь	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Крапивница	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Нарушения со стороны нервной системы	1 (0,6)/1	4 (2,4)/4	5 (1,5)/5
Головная боль	0	2 (1,2)/2	2 (0,6)/2
Головокружение	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Дискомфорт в области головы	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Воспаление седалищного нерва	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	3 (1,8)/5	0	3 (0,9)/5
Раздражение в горле	2 (1,2)/4	0	2 (0,6)/4
Поражение легких	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Инфекционные и паразитарные заболевания	2 (1,2)/2	0	2 (0,6)/2
Колит, вызванный <i>C. difficile</i>	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Вагинальная инфекция	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Нарушения со стороны сердца	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Синусовая аритмия	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	1 (0,6)/2	0	1 (0,3)/2
Дискомфорт в ухе	1 (0,6)/2	0	1 (0,3)/2
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Поражение клеток печени	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Нарушения со стороны иммунной системы	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Гиперчувствительность	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Травмы, отравления и осложнения процедур	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Процедурная тошнота	1 (0,6)/1	0	1 (0,3)/1
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Артралгия	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	0	1 (0,6)/2	1 (0,3)/2
Лейкоцитурия	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1
Протеинурия	0	1 (0,6)/1	1 (0,3)/1

Козлов Р.С. и соавт.

5%; повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы – 5,8% (10 из 171 пациента) в группе немоноксацина, в группе левофлоксацина – менее 5%.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 7,6% пациентов в группе немоноксацина и у 3,6% в группе левофлоксацина. Реакции в месте введения препарата наблюдали у 8,2% пациентов в группе немоноксацина и у 0,6% (1 пациент) в группе левофлоксацина.

В то же время частота НЛР, выявленных после перехода на пероральную терапию, была сопоставима в обеих группах и составляла 8,8% в группе немоноксацина и 8,9% в группе левофлоксацина (Таблица 7). Среди наиболее часто встречавшихся НЛР после начала пероральной терапии также были изменения результатов лабораторных исследований: 4,1% в группе немоноксацина и 7,1% в группе левофлоксацина.

Таблицы отображают число и долю пациентов с НЛР, а также число случаев НЛР с классификацией по системам органов и терминам по группам терапии и в целом по исследованию. Пациенты с несколькими НЛР, относящимися к одинаковой системе органов и термину, учтены один раз в каждой системе органов и термине. Результаты отсортированы в порядке убывания числа пациентов для соответствующих системы органов и термина среди всех пациентов исследования («Всего»).

N: число пациентов в популяции SP по группам терапии и в целом по исследованию.

n: число пациентов с наличием НЛР, относящейся к соответствующей системе органов и термину. Проценты рассчитаны как $100 \times (n/N)$.

E: число зарегистрированных исследователями случаев НЛР, относящихся к соответствующим системам органов и терминам.

Строка «Любая НЛР» отображает число (n) и долю (%) пациентов, имеющих хотя бы одну НЛР, а также общее число случаев НЛР в исследовании.

Выводы

1. Ступенчатая (внутривенная с переходом на пероральную) терапия препаратом немоноксацин в дозе 500 мг/сут обладает не меньшей клинической эффективностью в сравнении с терапией препаратом левофлоксацин (Таваник®) в дозе 500 мг/сут у пациентов с ВП: доля пациентов с клиническим успехом при применении немоноксацина составила 93,5%, при применении левофлоксацина – 87,3%.

2. Клиническая эффективность терапии внутривенной лекарственной формой препарата немоноксацин у пациентов с ВП была сопоставима с терапией внутривенной лекарственной формой препарата левофлоксацин (Таваник®).

Таблица 7. Нежелательные лекарственные реакции после перевода на пероральную терапию (популяция SP)

Система органов Термин	Немоноксацин (N=171) n (%) / E	Левофлоксацин (N=169) n (%) / E	Всего (N=340) n (%) / E
Любая НЛР	15 (8,8) / 16	15 (8,9) / 20	30 (8,8) / 36
Результаты лабораторных исследований	7 (4,1) / 8	12 (7,1) / 16	19 (5,6) / 24
Повышение количества тромбоцитов	1 (0,6) / 1	5 (3,0) / 5	6 (1,8) / 6
Повышение уровня АЛТ	2 (1,2) / 2	3 (1,8) / 3	5 (1,5) / 5
Повышение уровня креатинина в крови	1 (0,6) / 1	2 (1,2) / 2	3 (0,9) / 3
Увеличение СОЭ	1 (0,6) / 1	2 (1,2) / 2	3 (0,9) / 3
Повышение уровня АСТ	0	2 (1,2) / 2	2 (0,6) / 2
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	1 (0,6) / 1	1 (0,6) / 1	2 (0,6) / 2
Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	0	1 (0,6) / 1	1 (0,3) / 1
Повышение количества эозинофилов	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Повышение уровня печеночных ферментов	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	5 (2,9) / 5	0	5 (1,5) / 5
Диарея	4 (2,3) / 4	0	4 (1,2) / 4
Гастрит	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Инфекционные и паразитарные заболевания	2 (1,2) / 2	0	2 (0,6) / 2
Колит, вызванный <i>S. difficile</i>	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Вагинальная инфекция	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	1 (0,6) / 1	1 (0,6) / 1	2 (0,6) / 2
Удлинение интервала QT на ЭКГ	1 (0,6) / 1	0	1 (0,3) / 1
Снижение частоты сердечных сокращений	0	1 (0,6) / 1	1 (0,3) / 1
Нарушения со стороны нервной системы	0	1 (0,6) / 1	1 (0,3) / 1
Воспаление седалищного нерва	0	1 (0,6) / 1	1 (0,3) / 1
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	0	1 (0,6) / 2	1 (0,3) / 2
Лейкоцитурия	0	1 (0,6) / 1	1 (0,3) / 1
Протеинурия	0	1 (0,6) / 1	1 (0,3) / 1

ник[®]): доля пациентов, достигших клинического успеха на момент перевода на пероральную терапию, составляла 97,0% при применении немоноксацина и 92,8% при применении левофлоксацина.

3. Микробиологическую эффективность немоноксацина и левофлоксацина в проведенном исследовании оценить не представляется возможным ввиду незначительного числа положительных результатов микробиологического исследования, а также ввиду сложности интерпретации клинической значимости выделенных микроорганизмов.

4. Наиболее частыми НЛР, регистрировавшимися во время исследования, были изменения результатов лабораторных и инструментальных исследований. В большинстве случаев (84,6%) НЛР при использовании немоноксацина были легкой степени тяжести. Всего 2,9% пациентов из группы немоноксацина и 3,0% пациентов

из группы левофлоксацина досрочно завершили исследование в связи с развитием НЯ.

5. При внутривенном введении немоноксацина были получены следующие значения ФК параметров: $T_{1/2}$ составил 7,0 (1,98) часа; C_{max} составила 8163,8 (2936,57) нг/мл и $C_{22,5ч}$ – 359,6 (255,88) нг/мл; ПФК_{0-∞} и ПФК₀₋₄ составили 38560,9 (15872,29) нг·ч/мл и 34372,7 (12881,56) нг·ч/мл соответственно; общий системный клиренс составил 247,3 (86,92) мл/мин; равновесный объем распределения составил 123,8 (39,15) л.

Конфликт интересов

Б.В. Бережанский, Д.А. Салазанов и М.Ю. Самсонов являются сотрудниками медицинского департамента АО «Р-Фарм». Другие авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Статистические материалы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва, 2018.
2. Jackson M.L., Neuzil K.M., Thompson W.W., et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study *Clin Infect Dis.* 2004;39:1642-1650.
3. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2010;67(1):71-79.
4. Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P., et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806-1812.
5. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(7):1065-1079.
6. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010;50:202-209.
7. Mandell L.M., 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(Suppl 2):S27-72.
8. Rider A.C., Frazee B.W. Community-acquired pneumonia. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(4):665-683.
9. Kuzmenkov A.Yu, Trushin I.V, Avramenko A.A., et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и соавт. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(2):84-90.)
10. Adam H.J., Laing N.M., King C.R., et al. *In vitro* activity of nemonoxacin, a novel nonfluorinated quinolone, against 2,440 clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4915-4920.
11. Li C.R., Li Y., Li G.Q., et al. *In vivo* antibacterial activity of nemonoxacin, a novel non-fluorinated quinolone. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2411-2415.
12. Lauderdale T.L., Shiau Y.R., Lai J.F., Chen H.C., King C.H. Comparative *in vitro* activities of nemonoxacin (TG-873870), a novel nonfluorinated quinolone, and other quinolones against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1338-1342.
13. Chen Y.H., Liu C.Y., Ko W.C., et al. Trends in the susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to nine antimicrobial agents, including ceftobiprole, nemonoxacin, and tyrothricin: results from the tigecycline *in vitro* surveillance in Taiwan (TIST) study, 2006-2010. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:233-239.
14. Chotikanatis K., Kohlhoff S.A., Hammerschlag M.R. *In vitro* activity of nemonoxacin, a novel nonfluorinated quinolone antibiotic, against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:1800-1801.
15. Kozlov R.S., Dekhnic A.V., Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Chernavin A., Samsonov M.Yu. *In-vitro* activity of nemonoxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Proceedings of the 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria; 22-25 April 2017. Abstract/Poster EV0440.
16. Yuan J., Mo B., Ma Z., et al. Safety and efficacy of oral nemonoxacin versus levofloxacin in treatment of community-acquired pneumonia: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority trial. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;S1684-1182(17)30151-2.

Участники исследования

1. Алексеева Елена Виленовна – Муниципальное Автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург.
2. Андержанова Анастасия Александровна – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.
3. Гончарова Светлана Геннадьевна – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», г. Новосибирск.
4. Дехнич Андрей Владимирович – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск.
5. Дроздова Юлия Вячеславовна – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.
6. Гордеев Иван Геннадьевич – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М.Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.
7. Зайцев Андрей Алексеевич – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва.
8. Камалов Магомед Абакарович – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Псковская областная клиническая больница», г. Псков.
9. Козлов Роман Сергеевич – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск.
10. Кобалава Жанна Давидовна – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.
11. Костина Наталья Эдуардовна – Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», г. Воронеж.
12. Кучаева Гульнара Рафиковна – Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение «Городская больница №15», г. Санкт-Петербург.
13. Логвиненко Надежда Ивановна – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25», г. Новосибирск.
14. Моховиков Геннадий Иванович – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница им. В. А. Баранова», г. Петрозаводск.
15. Нильк Ростислав Ярославич – Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко», г. Санкт-Петербург.
16. Омеляненко Мин Григорьевич – Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская областная клиническая больница», г. Иваново.
17. Песков Андрей Борисович – Государственное учреждение здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница», г. Ульяновск.
18. Полторацкий Артем Николаевич – ООО «Балтийская медицина», г. Санкт-Петербург.
19. Попова Вероника Борисовна – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», г. Санкт-Петербург.
20. Решетько Ольга Вилоровна – Государственное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница», г. Саратов.
21. Симаненков Владимир Ильич – Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Санкт-Петербург.
22. Старовойтова Елена Александровна – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.
23. Шпагина Любовь Анатольевна – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», г. Новосибирск.
24. Шуткин Александр Евгеньевич – Муниципальное бюджетное учреждение «Центральная городская больница № 7», г. Екатеринбург.
25. Щеглова Лариса Васильевна – Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Марининская больница», г. Санкт-Петербург.