

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, д.м.н., профессор, М.А. ЭДЖЕ, к.м.н.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра оториноларингологии факультета постдипломного образования

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ РИНОСИНУСИТОМ ИЛИ ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА

В статье представлены результаты исследования клинической эффективности и безопасности применения препарата Леволет® Р (левофлоксацин) в дозировке 750 мг в режиме комплексной терапии у пациентов, страдающих острым и обострением хронического бактериального риносинусита. Отмечено преимущество препарата перед амоксициллином/клавуланатом в дозировке 875/125 мг два раза в сутки 10 дней по оценке клинической и микробиологической эффективности, а также его хорошая переносимость.

Ключевые слова:

острый риносинусит
антибиотикотерапия
левофлоксацин
Леволет® Р

АКТУАЛЬНОСТЬ

Воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают одно из ведущих мест в общей структуре лорзаболеваний. При этом доминирует поражение верхнечелюстной пазухи. Традиционным способом лечения верхнечелюстного синусита в России до настоящего времени являлся пункционный метод. Этот способ лечения, однако, имеет ряд существенных отрицательных сторон. Вполне обоснован страх перед достаточно неприятной процедурой. Как правило, однократная пункция не приводит к выздоровлению, и врач вынужден прибегать или к установке дренажа, или к повторным, иногда многочисленным манипуляциям, которые в значительной мере снижают качество жизни в период заболевания. Существует также определенный риск проникновения пункционной иглы в пограничные области. Временами присутствуют и прямые противопоказания к выполнению пункций (непереносимость местных анестетиков, нарушения в свертывающей системе крови и др.).

Помимо перечисленного, пункция как самостоятельный метод не является патогномичным способом лечения острого бактериального риносинусита (ОБР), являясь лишь хорошим разгрузочным мероприятием в отношении тяжелых сочетанных форм синуситов с угрозой развития внутричерепных осложнений. Это связано с тем, что ни один из официально одобренных для введения в

пазуху препаратов не может гарантированно воздействовать на все стенки пазухи одновременно и достаточно долго для обеспечения эрадикации возбудителя. Поэтому ошибочно считать, что при многократных пункциях и отсутствии системной антибиотикотерапии бактериальный агент может быть успешно элиминирован.

Одним из перспективных направлений в отношении лечения гнойных синуситов остается проведение рациональной антибактериальной терапии. Фторхинолоны последних генераций, в частности левофлоксацин, высокоактивны в отношении пневмококков, более активны, чем препараты II поколения, в отношении внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *M. tuberculosis*), быстрорастущих атипичных микобактерий (*M. avium* и др.). При этом не уменьшается активность в отношении грамотрицательных бактерий. Важным свойством этих препаратов является активность в отношении ряда бактерий, устойчивых к фторхинолонам II поколения. В связи с высокой активностью в отношении возбудителей бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей их иногда называют респираторными фторхинолонами.

Традиционным способом лечения верхнечелюстного синусита в России до настоящего времени являлся пункционный метод. Этот способ лечения, однако, имеет ряд существенных отрицательных сторон

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что левофлоксацин в режиме 500 мг/сут в течение 10 дней сопровождается 88%-ной клинической эффективностью [1–2]. Исходя из этого перед отоларингологами стоит задача получения более высоких показа-

телей эффективности терапии при уменьшении длительности курса до 5 дней, т. к. именно на этом сроке чаще всего нарушается приверженность лечению [3]. Одним из путей достижения этого может быть увеличение суточной дозировки препарата и ряд исследований подтверждает это предположение. В частности, в исследовании М. Poole (2006) показана высокая эффективность левофлоксацина в суточной дозе 750 мг при 5-дневной терапии, превосходящая по своей клинической эффективности схему: 500 мг в течение 10 дней (91,4 и 88,6% соответственно).

Ошибочно считать, что при многократных пункциях и отсутствии системной антибиотикотерапии бактериальный агент может быть успешно элиминирован

Необходимость продолжения поиска путей для сокращения длительности курсов антибиотикотерапии, принятых в настоящее время, широко обсуждается в научной среде. В частности, на прошедшем 10–13 мая 2014 г. в Барселоне 24-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ECCMID-2014) неоднократно поднимался вопрос о пересмотре ныне существующих стандартов лечения и клинических рекомендаций в части продолжительности курсов антибиотикотерапии и режимов дозирования.

Исходя их вышеизложенного представляется интересным оценить эффективность применения разных схем антибиотикотерапии (респираторный фторхинолон или защищенный аминопенициллин) в условиях стационара.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клиническую эффективность и безопасность применения препарата левофлоксацин (Леволет® Р) в дозировке 750 мг в режиме комплексной терапии в комбинации с деконгестантами у пациентов, страдающих острым и обострением хронического бактериального риносинусита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было отобрано 100 пациентов с острым и обострением хронического бактериального риносинусита, находившихся на стационарном лечении в оториноларингологическом отделении ГКБ им. С.П. Боткина.

Возраст больных составил от 20 до 58 лет (средний возраст 37,46 ± 16,72 года; женщин – 56, мужчин – 44).

Критериями не включения пациентов в исследование явились:

- предшествующее хирургическое вмешательство в полости носа в последние 6 мес.;
- полипозный риносинусит;
- сопутствующая терапия, способная изменить результаты исследования (психотропные препараты, блокаторы

альфа-адренорецепторов, антигистаминные препараты, антибиотики, кромоны, кортикостероиды) в течение последнего месяца;

- необходимость приема кромонов, антигистаминных препаратов, кортикостероидов (среднетяжелое и тяжелое течение аллергических ринитов);
- тяжелые соматические заболевания в анамнезе: тяжелая эндокринная патология, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, онкологические заболевания;
- неспособность больного адекватно воспринять инструкции по процедуре исследования;
- беременность, кормление грудью;
- имеющиеся признаки особо опасного инфекционного заболевания.

Рандомизация больных на группы по 50 человек в каждой проводилась методом последовательных номеров: нечетные номера в ранжированном ряду – основная группа (ОГ), четные – контрольная (КГ) в соответствии с критериями включения/исключения. В результате рандомизации существенные различия между группами по возрасту, полу и нозологии отсутствовали.

Схема обследования пациентов предусматривала сбор жалоб, анамнеза заболевания и стандартного оториноларингологического осмотра, который проводился на 1 (визит 1), 3 (визит 2), 5 (визит 3) и 10-е сут. (визит 4). Рентгенография или компьютерная томография околоносовых пазух проводилась на 1-е и 10-е сут., а бактериологическое исследование мазка со слизистой оболочки среднего носового хода выполнялось на 1, 5 и 10-е сут.

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что левофлоксацин в режиме 500 мг/сут в течение 10 дней сопровождается 88%-ной клинической эффективностью

Схема лечения в основной группе предусматривала применение левофлоксацина (Леволет® Р) по 750 мг (Леволет® Р 500 мг + Леволет® Р 250 мг) один раз в сутки. Курс лечения составлял 5 дней. Помимо этого, пациенты использовали деконгестанты: ксилометазолин по две дозы в каждую половину носа 2 раза в день – первые 5 дней, далее по необходимости. Схема лечения в контрольной группе предусматривала применение амоксициллина клавуланата 1 000 мг (амоксициллина тригидрат 875 мг + клавуланата калиевая соль 125 мг) 2 раза в сутки. Курс лечения составлял 10 дней. Кроме того, пациенты аналогично ОГ использовали деконгестанты.

Проведение пункций верхнечелюстных пазух пациентам как первой, так и второй группы не исключалось при нарастании клинической симптоматики и/или отсутствии эффекта от проводимого лечения в течение трех суток ввиду опасности возможных осложнений.

Критериями эффективности лечения служили:

- Динамика клинических симптомов (оценка пациента) заболевания самостоятельно оценивалась большим

по 10-балльной системе (визуально-аналоговая шкала – ВАШ), где: 0 – симптом отсутствует, 10 баллов – симптом мучителен, насколько это можно представить.

■ Динамика клинических симптомов (оценка врача) оценивалась врачом по 4-балльной системе, где: 0 – отсутствие симптомов, 1 – легко выраженные симптомы, 2 – умеренно выраженные симптомы, 3 – сильно выраженные симптомы.

Наличие небольшой части пациентов с нарушением носового дыхания по окончании курса лечения мы связывали с имеющимися у них искривлением перегородки носа и хроническим ринитом

Итоговая оценка эффективности лечения базировалась на следующих критериях:

■ «Отличная» – значительное уменьшение всех симптомов заболевания, улучшение показателей инструментальных исследований.

■ «Хорошая» – улучшение самочувствия, регрессия симптоматики, положительная динамика данных инструментальных исследований.

■ «Удовлетворительная» – незначительное улучшение общего состояния и умеренно положительная динамика показателей инструментальных исследований.

■ «Отсутствие эффекта» – отсутствие динамики всех симптомов заболевания, показателей инструментальных исследований, а также при невозможности оценить эффект в случаях прекращения лечения.

■ «Ухудшение» – утяжеление общего состояния и отрицательная динамика показателей инструментальных исследований, потребность в дополнительном лечении.

Переносимость терапии самостоятельно оценивается пациентами по 10-балльной системе, где: 0 – отсутствие побочных явлений, 10 – неизбежная необходимость отмены препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика клинических симптомов риносинусита по оценке пациентом отражена на *рисунке 1*.

Анализируя полученные результаты, отмечено, что в ОГ, согласно оценке пациентов, наиболее эффективно уменьшалась головная боль, которая уже ко 2-му визиту в совокупности отмечалась только у 30,9% больных. К 3-му визиту данный симптом в группе отсутствовал. В КГ при аналогичной динамике данного симптома в отношении других клинических признаков отмечены существенные различия.

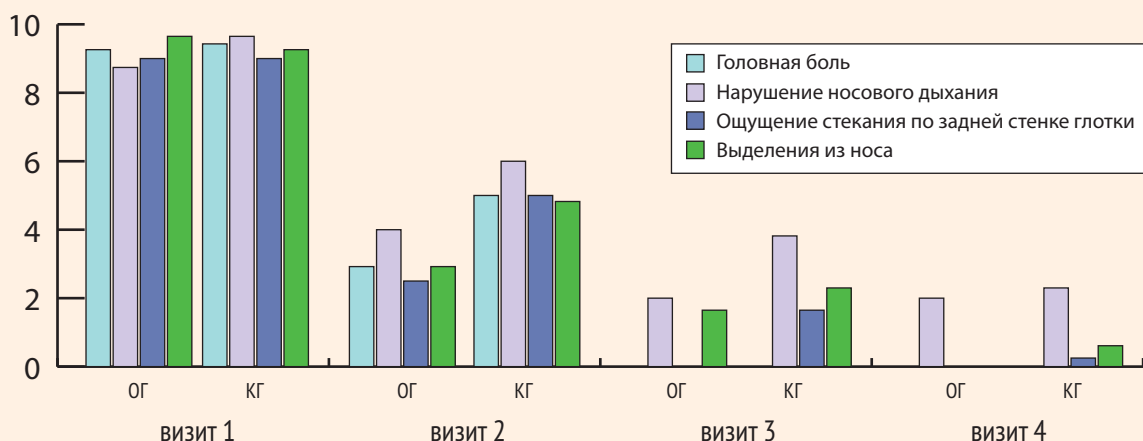
Так, в ОГ выраженность нарушения носового дыхания, ощущение стекания по задней стенке глотки и выделения из носа ко 2-му визиту составили 51,7; 72,5; 70,8% соответственно, что было статистически достоверно по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). К 3-му визиту (5-й день терапии) различия составили уже 75; 100 и 85% соответственно, а к 4-му визиту – 76,1; 100 и 100% соответственно ($p < 0,05$).

В КГ нарушение носового дыхания, ощущение стекания по задней стенке глотки и выделения из носа ко 2-му визиту составили 38,5; 48,3; 51% соответственно, что было статистически достоверными по сравнению с исходными данными в группе ($p < 0,05$). К 3-му визиту (5-й день терапии) различия составили 56,3; 85,5 и 73,9% соответственно, а к 4-му визиту – 75; 98,9 и 83,7% соответственно ($p < 0,05$).

В результате мониторинга лабораторных данных в ОГ отклонений, свидетельствующих о нежелательных явлениях или неэффективности лечения, выявлено не было

Однако при проведении сравнительного анализа по группам установлено, что в ОГ улучшение носового дыхания, уменьшение выделений из носа и их стекания по задней стенке глотки отмечались у большего количества пациентов уже с 3-х сут. терапии ($p < 0,05$). К 5-м сут. раз-

Рисунок 1. Сравнительная динамика симптомов синусита (оценка пациента)



личия по динамике уменьшения воспалительных симптомов в ОГ также были существенны по сравнению с КГ. Только к 10-м сут. в КГ отмечался регресс симптомов заболевания, сравнимый с таковым в ОГ, в которой, несмотря на отмену препарата на 5-е сут., продолжалось уменьшение остаточных симптомов, что было связано с естественными репаративно-регенеративными процессами в организме после перенесенного заболевания.

Субъективные данные пациентов коррелировали с результатами осмотра врачом (рис. 2).

При этом наиболее значительно уменьшалась болезненность при пальпации ОНП, которая уже на 3-й день терапии отсутствовала у всех больных ОГ.

В КГ этот симптом уменьшался не столь значительно: болезненность при пальпации ОНП на 3-й день терапии уменьшилась только на 46,6%, на 5-й день – на 64,4%, а на 10-й день данный симптом отсутствовал у всех больных.

Уменьшение отека слизистой оболочки полости носа, ее гиперемии и количества выделений в полости носа гиперемии слизистой оболочки полости носа в ОГ на 3-й день составило 68,1; 69,7 и 72,8%, а на 5-й день – 84,1; 100 и 85,9%. К 10-м сут. отмечался полный регресс воспалительных симптомов.

В КГ динамика перечисленных симптомов была не столь выраженной: отечность слизистой оболочки полости носа, ее гиперемия и количество выделений в полости носа на 3-й день уменьшились только на 49,4; 50 и 61,9%. На 5-й день терапии различия по данным симптомам составили 68,2; 68,4 и 75%, что уже соответствовало данным ОГ. К 10-м сут. терапии у части пациентов сохранялись незначительные слизистые выделения в полости носа, что расценивалось как остаточные явления заболевания.

Наличие небольшой части пациентов с нарушением носового дыхания по окончании курса лечения как в ОГ, так и КГ мы связывали с имеющимися у них искривлением перегородки носа и хроническим ринитом.

Проведение дополнительных манипуляций, таких как пункция верхнечелюстной пазухи, не потребовалось ни в одном случае.

При бактериологическом исследовании мазков со слизистой оболочки со среднего носового хода у пациентов ОГ и КГ суммарно выделено 58 и 59 штаммов микроорганизмов соответственно. Результаты микробиологического исследования представлены в *таблице 1*.

Динамика количества штаммов микроорганизмов на фоне лечения в ОГ показала его 4-кратное уменьшение, и только 1,6-кратное уменьшение в КГ к концу курса лечения

Количество штаммов превышает количество пациентов, поскольку у одного больного могло присутствовать более 1 микроорганизма.

Динамика количества штаммов микроорганизмов на фоне лечения в ОГ показала его 4-кратное уменьшение, и только 1,6-кратное уменьшение в КГ к концу курса лечения. При этом полная эрадикация (100%) была достигнута в обеих группах в отношении основных возбудителей острого синусита: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Антибактериальная терапия в КГ не оказала влияния на *Chlamydia pneumoniae* у одного пациента, что потребовало дополнительного назначения антибиотика с требуемой активностью. Также в КГ отмечено увеличение штаммов *Candida spp.* к 10-му дню лечения на 1/3 от исходного значения, что мы связывали с развитием дисбиоза верхних дыхательных путей на фоне 10-дневной терапии амоксициллином/клавуланатом.

Сравнительная динамика рентгенологических данных была сопоставима в обеих группах. У всех больных отмечался регресс рентгенологических признаков синусита. Полное их исчезновение не было диагностировано ни у одного больного, поскольку рентгенологическая картина синусита нормализуется в среднем спустя 1 мес. после выздоровления.

В результате мониторинга лабораторных данных в ОГ отклонений, свидетельствующих о нежелательных яв-

Рисунок 2. Сравнительная динамика симптомов синусита (оценка врача)

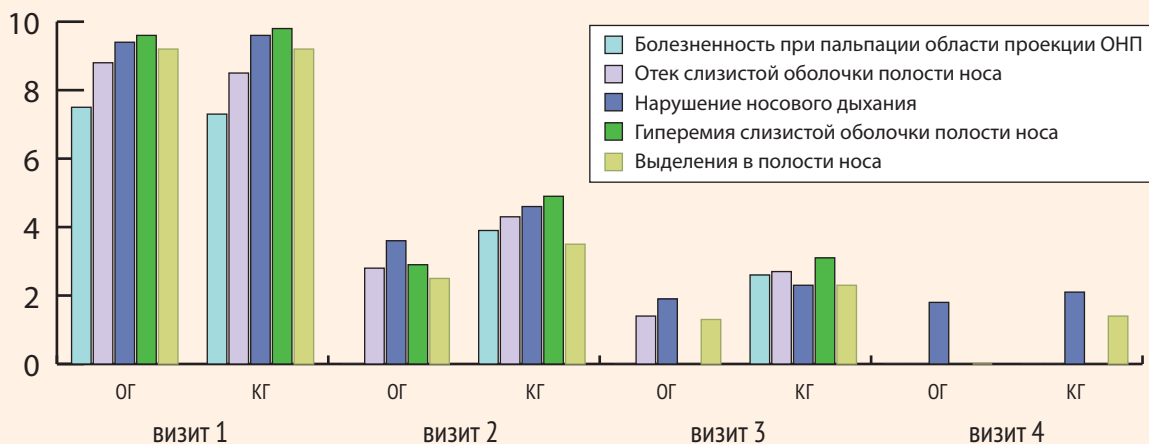
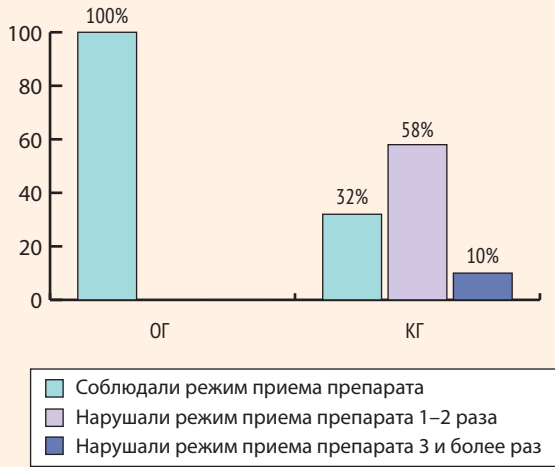


Рисунок 3. Сравнительная динамика приверженности к лечению



ниях или неэффективности лечения, выявлено не было. В КГ у 17 (34%) пациентов на 5-й день терапии отмечено сохранение умеренного лейкоцитоза и повышение СОЭ, что свидетельствовало о присутствии воспалительного процесса, но объяснялось фармакологическими свойствами амоксициллина/клавуланата, требующего минимально 7-дневного курса лечения при инфекциях верхних дыхательных путей.

Среди нежелательных явлений, связанных с приемом препарата в ОГ, 4 пациента указали на развитие периодической тошноты, что, однако, не потребовало отмены препарата в связи с коротким курсом его применения. При оценке терапии в КГ с точки зрения ее переносимости было отмечено развитие умеренно-выраженной диареи у 12 (24%) больных к 7-м сут. лечения, что потребовало дополнительного назначения пробиотиков, но не отмены

препарата. У 3 (6%) пациентов развилась аллергическая реакция по типу крапивницы, что потребовало отмены препарата. Данный результат был отмечен как неэффективность лечения.

Контроль соблюдения режима дозирования и приема препарата или compliance пациентов оценивался в обеих группах на 5-е (в ОГ) и 10-е (КГ) сут. лечения (рис. 3).

При этом отмечена 100%-ная приверженность лечению в ОГ, связанная с удобным режимом приема и кратким курсом по сравнению с КГ, в которой к окончанию курса лечения 100%-ная приверженность отмечалась лишь у 32% пациентов ($p < 0,05$). 58% пациентов нарушали прием 1–2 раза, а 10% – три и более раз.

Сравнительная итоговая эффективность лечения представлена на рисунке 4.

Анализ итоговой эффективности лечения показал достоверно большее количество хороших результатов лечения в

Рисунок 4. Сравнительная итоговая эффективность лечения

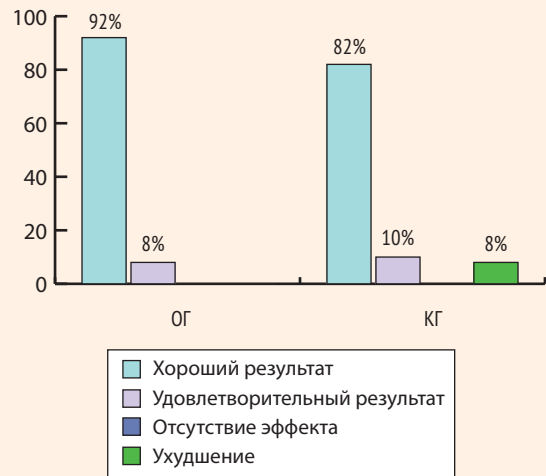


Таблица 1. Результаты микробиологического обследования пациентов основной и контрольной групп (n = 50 *, %)

Вид микроорганизма	Визит 1		Визит 3		Визит 4	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16 (32%)	15 (30%)	-	6 (12%)	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (12%)	7 (14%)	3 (6%)	4 (8%)	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4 (8%)	5 (10%)	-	3 (6%)	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (6%)	4 (8%)	1 (2%)	2 (4%)	-	-
<i>Candida spp.</i>	5 (10%)	6 (12%)	4 (8%)	10 (20%)	2 (4%)	8 (16%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	9 (18%)	8 (16%)	-	5 (10%)	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (8%)	4 (8%)	2 (4%)	2 (4%)	-	-
<i>Neisseria spp.</i>	2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	1 (2%)	-	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2%)	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (2%)	1 (2%)	-	-	-	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	2 (4%)	1 (2%)	-	1 (2%)	-	1 (2%)
<i>Escherichia coli</i>	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	-
Итого	58	59	14	36	3	10

* Количество штаммов превышает количество пациентов, поскольку у одного больного могло присутствовать более 1 микроорганизма.

ОГ по сравнению с КГ ($p < 0,05$) в большей степени за счет случаев аллергической реакции на пенициллин и выделения атипичной микрофлоры у одного пациента. Уровень удовлетворительных результатов был сравнимым.

Препарат Леволет® Р (левофлоксацин 750 мг один раз в сутки 5 дней) по результатам исследования обладает значимыми преимуществами перед амоксициллином/клавуланатом в дозировке 875/125 мг два раза в сутки 10 дней по оценке клинической, микробиологической эффективности и приверженности лечению

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Леволет® Р (левофлоксацин 750 мг один раз в сутки 5 дней) по результатам исследования обладает значимыми преимуществами перед амоксициллином/клавуланатом в дозировке 875/125 мг два раза в сутки 10 дней по оценке клинической, микробиологической эффективности и приверженности лечению.

С точки зрения клинической эффективности наибольшие различия отмечены в отношении выделений из носа, ощущения стекания отделяемого по задней стенке глотки, гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа. Данные симптомы значительно уменьшались уже на 3-и сут. и значительно регрессировали к 5-м сут. терапии. В КГ уменьшение указанных симптомов отмечено только к 5-м сут., а значительный регресс – к 10-м сут. лечения.

Лучшая микробиологическая эффективность Леволета Р подтверждена достоверным уменьшением количества штаммов микроорганизмов при исследовании отделяемого из среднего носового хода на 5-е сут. лечения. Кроме того, учитывая более широкий антибактериальный спектр Леволета Р, была возможной эрадикация атипичных возбудителей без потребности назначения дополнительного antimicrobного препарата.

Комплаенс пациентов был достоверно лучшим в ОГ (где препарат применялся 1 раз в сутки в течение 5 дней) по сравнению с КГ (где препарат применялся 2 раза в сутки в течение 10 дней).

Итоговая эффективность лечения определялась на основании клинических и микробиологических данных, а также количества побочных эффектов и составила 92% в ОГ против 88% в КГ.



ЛИТЕРАТУРА

- Adelglass J, DeAbate CA, McElvaine P, Fowler CL, LoCocco J, Campbell T. Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 120: 320-327.
- Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134: 10-17.
- Pichichero ME. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19: 929-937.

Dr. REDDY'S

ЛЕВОЛЕТ® Р



Левифлоксацин

Ответ на все вопросы!



Одобрено FDA¹

¹<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.doc>

ЛЕВОЛЕТ® Р – ЭФФЕКТИВНОСТЬ и КАЧЕСТВО подтверждены международными экспертами¹

Информация по медицинскому применению **ЛЕВОЛЕТ® Р**

Фармакологическая группа: Хинолоны/фторхинолоны

Состав и форма выпуска:

левофлоксацин 500 мг (5 мг/мл в ПЭ флаконе 100 мл).

, покрытые пленочной оболочкой – левофлоксацин по 250 и 500 мг, в блистере 10 шт.

Фармакодинамика

Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает гибель бактериальной клетки. Левифлоксацин активен в отношении многих штаммов микроорганизмов.

Фармакокинетика

Фармакокинетика левофлоксацина при однократном и многократном введении препарата имеет линейный характер. Плазменный профиль концентраций левофлоксацина после в/в введения аналогичен таковому при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми. При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность – 99%. Tmax – 1–2 ч. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетилируется.

Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. T1/2 при приеме таблеток – 6–8 ч. После разового в/в введения в дозе 500 мг T1/2 составляет (6,4±0,7) ч. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса.

Показания и способ применения и дозы

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату возбудителями. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. В/в введение должно осуществляться в течение не менее 60 мин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам, эпилепсия, возраст до 18 лет, беременность, лактация.

Более подробная информация о препарате Леволет® Р содержится в инструкции по применению.

Регистрационный номер: ЛСР-005809/09, ЛСР-006904/09
РЕКЛАМА. Информация для медицинских и фармацевтических работников.