

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЄЮ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ТА СУПУТНЬОЮ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

О.Б. Квасницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Резюме. У статті наведені дані щодо ефективності та доцільності використання фторхінолону левофлоксацину (Левлоцину) в лікуванні пацієнтів з загостренням хронічного пієлонефриту та супутньою бронхолегеневою патологією.

Ключові слова: фторхінолони, левофлоксацин, Левлоцин, інфекції сечовивідних шляхів, хронічний бронхіт.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

О.Б. Квасницкая

Резюме. В статье приведены данные об эффективности и целесообразности назначения фторхинолона левофлоксацина (Левлоцина) при лечении пациентов с обострением хронического пиелонефрита и сопутствующей бронхолегочной патологией.

Ключевые слова: фторхинолоны, левофлоксацин, Левлоцин, инфекции мочеполовой системы, хронический бронхит.

EFFICIENCY OF LEVOFLOXACIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH INFECTIONS OF GENITO-URINARY SYSTEM AND ATTENDANT BRONCHO-PULMONARY PATHOLOGY

O.B. Kvasnytska

Summary. In the article there are results of efficiency and advisability use of levofloxacin in treatment of patients with exacerbation of chronic pyelonephritis and attendant broncho-pulmonary pathology.

Key words: fluoroquinolone, levofloxacin, infection of genito-urinary system, chronic bronchitis.

Адреса для листування: Квасницька Ольга Борисівна
тел.: 8-050-92-00-612

ВСТУП

Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної урології. Поширеність інфекційно-запальних захворювань нирок, сечовивідних шляхів та чоловічих статевих органів в Україні складає близько 1 млн чоловік і цей показник щорічно зростає [4, 5].

До факторів, які передумовлюють їх розвиток, відносять наявність різноманітних обструктивних уropатій, які перешкоджають нормальному пасажу сечі, багаточисельні інструментальні інвазивні методи обстеження, наявність дренажів в урологічних хворих. Все це призводить до інфікування сечовивідних шляхів з високою частотою розвитку циститів та пієлонефритів [4, 6].

З метою профілактики розвитку ІСШ в урології широко застосовують захищені пеніциліни, цефалоспорины, фторхінолони. Препарати фторхінолонового ряду давно і ефективно використовуються для лікування ІСШ [1, 6]. Цьому сприяють їх важливі якості: висока бактерицидна активність по відношенню до практично всіх урогенітальних патогенів; проникнення в клітину та активність у відношенні до збудників з позаклітинною та внутрішньоклітинною локалізацією; добре проникнення в тканини органів сечостатевої системи із створенням там концентрацій, необхідних для

знищення основних збудників; переважно нирковий шлях елімінації [1, 4].

Крім того, в даний час фторхінолони розглядають як провідну групу антибактеріальних препаратів при ускладнених ІСШ, що обумовлено збереженням чутливості до їх дії більше 90% грампозитивних та грамнегативних штамів уropатогенів при постійному зростанні частоти та рівня резистентності мікроорганізмів до сульфаніламідів (котримоксазол), аміноглікозидів (гентаміцин), бета-лактамів (захищених та незахищених пеніцилінів, цефалоспоринів I–III покоління) та інших антибактеріальних препаратів, які найбільш часто використовують в лікуванні хворих на ІСШ [6, 7].

Необхідно відмітити, що основний контингент урологічного стаціонару складають чоловіки похилого і старечого віку з наявністю цілого ряду супутньої патології, серед якої значне місце займають захворювання бронхолегеневої системи зі схильністю до постійного рецидування. Суттєва роль при цьому належить загостренню хронічного бронхіту (ХБ), в тому числі з обструктивним компонентом (ХОЗЛ), з частим ускладненням у вигляді пневмонії. Останнє обумовлено, в першу чергу, зниженням імунітету, гіподинамією, а в деяких випадках і генералізацією інфекційного процесу (уросепсис).

У розвитку інфекційного запалення при ХБ провідна роль належить *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*. Роль *S. pneumoniae* та *H. influenzae* неоднакова при різному ступені активності запального процесу: при низькій активності запалення провідним збудником є пневмокок, при активному запаленні важливе місце відводиться поєднанню *S. pneumoniae* та *H. influenzae*. У хворих у віці більше 65 років за наявності супутньої патології та виражених порушень бронхіальної прохідності етіологічне значення можуть мати *S. aureus*, ентеробактерії і навіть *P. aeruginosa*. Атипові мікроорганізми також можуть відігравати деяку роль в розвитку загострень ХБ [9, 10].

В пульмонології, як і в урології, останнім часом зросла проблема резистентності мікрофлори до хіміотерапевтичних препаратів. В той же час, в більшості випадків антибіотикотерапія при загостренні ХБ, як і при ІСШ, призначається на емпіричній основі.

Таким чином, перед лікарем при виборі схеми лікування пацієнтів з ІСШ в поєднанні з супутньою патологією постають декілька завдань: призначення максимальної ефективної антибактеріальної терапії з урахуванням наявності найбільш вірогідних збудників, яка має найменшу кількість побічних ефектів і є оптимальною з точки зору фармако-економічних показників для пацієнта.

Фторхінолоновий препарат III покоління левофлоксацин є добрим вибором для лікування хворих як із ІСШ, так із загостренням ХБ [1, 7, 8]. Левофлоксацин — лівообертаючий оптичний ізомер офлоксацину. Механізм дії левофлоксацину заключається в інгібуванні бактеріальної топоізомерази IV та ДНК-гірази — ферментів, які відповідають за реплікацію, транскрипцію та рекомбінацію ДНК мікробної клітини. Цей препарат має широкий спектр антибактеріальної дії. Він активний у відношенні до грампозитивних аеробів та грамнегативних мікроорганізмів, в тому числі і до полірезистентних штамів, а також внутрішньоклітинних мікроорганізмів (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*). Важливою перевагою левофлоксацину перед «старими» фторхінолонами є його висока активність проти *S. pneumoniae* — одного з основних збудників бронхолегеневої інфекції.

Левофлоксацин тривало циркулює в організмі, визначається в крові більше ніж 24 год. Тривале перебування препарату в крові (час напіввиведення 6–8 год) дозволяє вводити його 1 раз на добу. Препарат у невеликій кількості зв'язується з білками сироватки крові (30–40%) та має великий об'єм розподілу (90–110 л), що свідчить про його добре проникнення в різні тканини [4, 7].

Препарат добре проникає в слизову бронхів та трахеобронхіальний секрет, в легеневу тканину, в запальну рідину, тканину передміхурової залози, ниркову тканину [1, 8], накопичується в лімфоцитах, макрофагах та нейтрофілах та здійснює швидку бактерицидну дію [4, 10].

При цьому нові препарати фторхінолонового ряду поряд з вираженою антибактеріальною активністю спричиняють меншу кількість побічних ефектів. Результатами багаточисельних досліджень була доведена висока безпечність левофлоксацину [1, 3, 6]. Характерні для інших фторхінолонів кардіотоксична та фототоксична реакції, побічні ефекти з боку центральної нервової системи левофлоксацин викликає значно рідше. Наявність форми для внутрішньовенного введення дозволяє використовувати левофлоксацин для ступінчастої терапії — початкове внутрішньовенне введення препарату в стаціонарі з переходом на прийом таблетованої форми в амбулаторних умовах — найбільш доцільного з економічних міркувань методу застосування антибактерійних препаратів.

Препарат не здійснює імуносупресивної дії, що дуже важливо для хворих з вищезазначеною патологією, а також не взаємодіє з теофіліном та іншими препаратами, які зазвичай призначають при загостренні ХБ. При використанні левофлоксацину ризик виникнення резистентності патогенів мінімальний [7, 10].

Метою нашого дослідження було оцінити клінічну ефективність та переносимість інфузійного левофлоксацину у хворих з загостренням хронічного пієлонефриту (ХП) та супутнім ХБ.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під стаціонарним спостереженням знаходились 19 хворих на ХП чоловічої статі, з супутнім ХОЗЛ I–II ст., з клініко-лабораторними та інструментальними ознаками загострення захворювань. Середній вік хворих склав 61,4 року. Причиною загострення ХП були сечокам'яна хвороба, гідронефроз, аденома простати, цистостома, трансуретральна аденомектомія, дистанційна літотрипсія. Загострення ХБ діагностували за наявності 2 або 3 основних симптомів (посилення задишки, збільшення кількості харкотиння, посилення ступеня його гнійності) або одного з них у поєднанні з однією з наступних ознак: лихоманка, перенесення ГРВЗ за останні 5 днів, наростання кашлю, сухі свистячі хрипи, збільшення частоти дихання та частоти серцевих скорочень на 20% від початкового стабільного стану.

Для лікування даної патології нами застосовувався вітчизняний препарат левофлоксацину — Лефлоцин («ЮРІЯ-ФАРМ», Україна), який призначали у дозі 500 мг 1 раз на добу в/в протягом 7–10 діб. Внутрішньовенний шлях введення є пріоритетним для стаціонарного етапу лікування, так як лише він забезпечує найбільш швидке досягнення терапевтичного ефекту. Препарат призначали з першого дня встановлення діагнозу (емпірично). Результати бактеріологічного дослідження сечі та визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків отримували на 4–5-й день знаходження пацієнта в стаціонарі (таблиця).

Найближчі результати антибактеріальної терапії оцінювали на підставі динаміки клінічної симп-

Таблиця
Чутливість *in vitro* до левофлоксацину мікроорганізмів,
які були виділені з сечі хворих на ХП

Мікроорганізм	Кількість виділених штамів	Кількість чутливих штамів, %
<i>E. coli</i>	12	89
<i>Enterobacter spp.</i>	6	74
<i>Morganella spp.</i>	2	—
<i>Proteus spp.</i>	2	49
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	47
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	76
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5	91
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	87
<i>Streptococcus spp.</i>	3	89
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	78
Всього	48	

томатики. Віддалені наслідки антибактеріальної терапії (тривалість безрецидивного перебігу захворювання, частота наступних захворювань) не оцінювали із-за нетривалого періоду спостереження за хворими.

Контроль за станом пацієнта, ефективністю лікування та переносимістю препарату здійснювали протягом 10 днів: через 3, 5 та 10 днів після призначення препарату. Оцінювали динаміку симптомів загострення хронічних захворювань (лихоманка, дизуричні явища, кашель, наявність хрипів в легенях, кількість виділяемого харкотиння, його гнійність, дані функції зовнішнього дихання). Одночасно контролювали показники функціонального стану печінки (рівень білірубину, активність АлАТ, АсАТ, ЛФ), нирок (визначали клубочкову фільтрацію (КФ)) і, як неспецифічний маркер системного запалення, визначали рівень в крові одного з продуктів пероксидного окиснення ліпідів — малонового альдегіду (МА) [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Десятиденний курс лікування отримали 13 пацієнтів, а 6 хворих приймали препарат протягом 7 днів. Під впливом лікування Лефлоцином вже на 3-тю добу у більшості пацієнтів (73%) спостерігали позитивну динаміку клінічної картини з боку сечостатевої системи, що виражалось в зменшенні або повному зникненні (4 пацієнти) клінічної симптоматики: зменшення інтенсивності болю в попереку, зменшення та зникнення дизурії. Це підтверджувалось клініко-лабораторними показниками (зміними в загальному аналізі сечі, зменшенні лейкоцитозу, паличкоядерного зсуву, ШЗЕ), позитивною динамікою ультразвукової картини.

Необхідно відмітити швидкість зменшення або зникнення симптомів загострення ХБ. Так, більшість хворих відмічала покращення загального стану, полегшення відходження харкотиння та зменшення його гнійності на 3–5 й день лікування. У 4 хворих ефект наступив дещо пізніше (через 4–5 днів), що могло бути пов'язано з їх більш важ-

ким клінічним статусом (похилий вік, виражені порушення бронхіальної прохідності, наявність ІХС).

В усіх пацієнтів температура тіла нормалізувалась на 3-тю добу, а хрипи в легенях регресували на 5–6-ту. По закінченню лікування у 16 хворих з загостренням ХБ констатовали клінічне видужання. У процесі лікування не зустрічали випадків розвитку пневмонії на фоні загострення ХБ, що також прийнято рахувати одним з критеріїв позитивного безпосереднього ефекту при лікуванні загострення ХБ.

Дослідження рівня МА в крові на початку лікування показало його вірогідне збільшення на 49% від нормальних значень ($3,96 \pm 0,26$

мкмоль/л). В динаміці лікування відмічали зменшення його рівня на 27% у більшості хворих вже на 3-й день лікування і нормалізацію у 17 пацієнтів до 10-го дня. Це опосередковано свідчить про зменшення системної запальної реакції на фоні проведеної антибіотикотерапії.

За результатами лікування пацієнтів не зареєстрували випадків неефективності левофлоксацину. Клінічний ефект левофлоксацину неможливо було співставити з бактеріологічним ефектом із-за відсутності бактеріологічного дослідження харкотиння в динаміці.

Небажаних побічних явищ, які би вимагали відміни препарату або корекції терапії, не відмічали. Але в біохімічних аналізах крові у 6 пацієнтів незначно підвищився рівень креатиніну, сечовини та лужної фосфатази (3–4-й день). Корекцію виявлених порушень проводили за рахунок включення до схеми лікування Реосорбілакту в дозі 200 мл через день в/в крапельно протягом тижня. Даний препарат має виражену дезінтоксикаційну дію. В подальшому спостерігали нормалізацію рівня цих показників на 10-й день лікування. У 7 хворих на 3–4-й день лікування з'явилися неприємні відчуття в епігастральній ділянці. Після призначення лактулози (Лактувіт) у дозі 15 мл 2 рази на добу протягом 7 днів ці симптоми зникли.

При повторному бактеріологічному дослідженні сечі через 10 днів після призначення Лефлоцину елімінацію патогенної мікрофлори спостерігали у 99,1% випадків, в той час як клінічна ефективність лікування склала 100%.

ВИСНОВКИ

Встановлено високу клінічну і бактеріологічну ефективність застосування левофлоксацину (Лефлоцин) в лікуванні хворих з поєднаною патологією — загострення хронічного пієлонефриту з загостренням хронічного бронхіту. В процесі лікування не було зареєстровано жодного випадку неефективності левофлоксацину в групі досліджуваних пацієнтів.

В процесі лікування Лефлоцином не були зареєстровані небажані побічні явища, які вимагали б відміни препарату або корекції терапії.

Висока ефективність левофлоксацину по відношенню до резистентних та атипичних штамів, досконала фармакокінетика та фармакодинаміка, однократний на добу режим введення та короткий курс стаціонарного лікування роблять левофлоксацин препаратом вибору для лікування загострень ХП при супутньому хронічному бронхіті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков, И. Г. Новые фторхинолоны в лечении инфекции мочевых путей [Текст] / И. Г. Березняков // Клин. антибиотикотерапия. – 2002. – №1. – С. 15–18.
2. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах [Текст] / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков – М.: Наука, 1972. – 252 с.
3. Падейская, Е. Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие побочные реакции [Текст] / Е. Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – № 3 (1). – С.4–13.
4. Падейская, Е. Н. Фторхинолоны: 20 лет в клинической практике. Значение в терапии урогенитальных инфекций [Текст] / Е. Н. Падейская // Фарматека. – 2004. – № 1 (80).
5. Пасечников, С. П. Застосування лефлоцину при лікуванні гострого пієлонефриту [Текст] / С. П. Пасечников, М. В. Мітченко // Мистецтво лікування. – 2005. – № 4 (20).
6. Пасечников, С. П. Таванік (левофлоксацин) — хінолон нового покоління: антимікробна активність, фармакокінетика, клінічне значення при урогенітальних інфекціях [Текст] / С. П. Пасечников С. П., М. В. Мітченко // Урологія. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 85–93.
7. Печенка, А. М. Левофлоксацин: прошлое, настоящее, будущее [Текст] / А. М. Печенка, Е. В. Винницкая // Сучасні інфекції. – 2006. – № 1–2. – С. 121–128.
8. Яковлев, С. В. Значение новых фторхинолонов при внебольничных инфекциях дыхательных путей [Текст] / С. В. Яковлев // Инфекции и антимикробная химиотерапия. – 2001. – № 3 (4). – С. 116–121.
9. Miller, K. Azitromycin vs levofloxacin for acute chronic bronchitis [Текст] / K. Miller // Am. Fam. Phys. – 2003. – № 15.
10. Zhanel, G. C. A critical review of fluoroquinolones. Focus on respiratory tract infectious [Текст] / G. C. Zhanel, K. Ennis, L. Vercaigne // Drugs. – 2002. – V. 62 (1). – P. 13–59.