

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

І.І. Лапчинська, А.Є. Громова, М.М. Коваль

Українська військово-медична академія, Київ

Резюме. Результати проведених досліджень свідчать, що застосування левофлораксацину у дозі 250 мг на добу протягом 10 днів в комплексному лікуванні хворих із загостренням хронічного пієлонефриту є високоефективним, не має побічних ефектів та сповільнює розвиток антибіотикорезистентності мікроорганізмів-збудників.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, фторхінолони, левофлораксацин, лейкоцитурія, бактеріурія.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

И.И. Лапчинская, А.Е. Громова, Н.Н. Коваль

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение левофлораксацина в дозе 250 мг в сутки на протяжении 10 дней в комплексном лечении больных с обострением хронического пиелонефрита является высокоэффективным, не имеет побочных эффектов и замедляет развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов-возбудителей.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, фторхинолоны, левофлораксацин, лейкоцитурия, бактериурия.

LEVOFLOXACIN EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH RELAPSE OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

I.I. Lapchynska, A.Ye. Gromova, M.M. Koval

Summary. The results of conducted study evidenced that application of levofloxacin in dose 250 mg per day during 10 days in complex treatment of patients with relapse of chronic pyelonephritis increases the effectiveness of treatment, has no adverse reactions and deteriorates the antibioticoresistance of etiologic agents development.

Key words: chronic pyelonephritis, fluorquinolones, levofloxacin, leukocyturia, bacteriuria.

Адреса для листування:

Лапчинська Інна Ігорівна,
01016, Київ, вул. Госпітальна, 18
Українська військово-медична академія МО України,
кафедра військової терапії

ВСТУП

Актуальність мікробно-запальних захворювань нирок як медико-соціальної проблеми визначається великою поширеністю, труднощами клініко-лабораторної діагностики, хронічним прогресуючим характером перебігу. Недостатня антимікробна ефективність препаратів, що застосовують при лікуванні пацієнтів із хронічним пієлонефритом (ХП), призводить до інвалідизації значної частини хворих [2].

Слід констатувати, що за останні роки суттєво змінився спектр етіопатогенів у хворих на ХП. Кишкову паличку з першого місця поступово витісняють інші грамнегативні бактерії та мікробні асоціації (переважно грампозитивна кокова та грамнегативна паличкоподібна флора) [1, 2]. Іноді зустрічаються й умовно-патогенні неспороутворюючі анаеробні бактерії. Полімікробний характер ХП обтяжується резистентністю збудників до більшості антибіотиків, що використовують для етіотропної терапії [1, 2, 4]. Мікст-інфекція є важливою проблемою, що вносить значні корективи у тактику вибору антимікробної терапії. Різноманітність збудників ХП зумовлює необхідність застосування ефективних лікарських засобів з максимально широким спектром ан-

тимікробної дії [1, 3]. Значна поширеність антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, підвищення питомої ваги мікробних асоціацій диктують необхідність удосконалення принципів антибактеріальної терапії хворих на ХП та пошуку нових високоефективних лікувальних і профілактичних засобів.

Рецидивуючий перебіг ХП має місце у 30–50% пацієнтів [2], диктує необхідність проведення повторних курсів антибактеріальної терапії, що може призвести до порушення мікробіоценозу порожнин організму, появи антибіотикорезистентності у збудників, зміни етіологічного фактора з більшим складом факторів агресії, розвитку мікст-інфекції [1].

Сучасний інтерес нефрологів і терапевтів до фторхінолонів як засобу лікування хворих з інфекціями сечових шляхів (ІСШ) викликаний винятковими властивостями цих препаратів, які зумовлюють їх провідне місце в арсеналі сучасних антибактеріальних засобів:

- інгібіція бактеріальної ДНК-гірази (розрив подвійної спіралі ДНК, роз'єднання її ниток та додаткове зворотне скручування);
- високий ступінь бактерицидної активності;

- широкий спектр антибактеріальної дії (грамнегативні і грампозитивні мікроорганізми, мікобактерії, хламідії, мікоплазми);
- невисока частота резистентності до них бактерій;
- висока біодоступність при прийомі *per os*;
- швидке проникнення в органи (зокрема, нирки та передміхурову залозу), тканини і клітини макроорганізму, де утворюються концентрації, близькі до сироваткових, або навіть такі, що перевищують сироваткові [3–5].

Слід підкреслити, що за даними ряду досліджень [1, 2, 5], останнім часом мікроорганізми набувають резистентності і до фторхінолонів, особливо до фторхінолонів I–II покоління. Механізмами останньої є: *основний* — мутації в гені A субодиноці ДНК-гірази (частіше у грамнегативних бактерій) і в гені A субодиноці топоізомерази IV (частіше у грампозитивних бактерій); *додаткові* — зменшення проникливості клітинної стінки та активний транспорт (еффлюкс) антибіотика із клітини.

Резистентність мікроорганізмів до фторхінолону III покоління левофлоксацину розвивається повільно [1–3]. Препарат практично не викликає побічних ефектів, зручний у дозуванні та застосуванні. Ці властивості левофлоксацину визначають перспективність та етіологічну виправданість його застосування при лікуванні хворих на ХП.

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні I.W. Klimberg та співавтори [6] порівнювали ефективність 10-денної терапії левофлоксацином у дозі 250 мг перорально 1 раз на добу і 14-денного лікування ломефлоксацином у дозі 400 мг перорально 1 раз на добу хворих на ускладнені ІСШ, в тому числі на гострий пієлонефрит. Клінічна ефективність левофлоксацину становила 92,9%, ломефлоксацину — 88,5%, частота ерадикації збудника — 95,3 та 92,1% відповідно. В іншому рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні G.A. Richard та співавтори [8] порівнювали ефективність 10-денної терапії хворих на ускладнені ІСШ левофлоксацином у дозі 250 мг перорально 1 раз на добу і ципрофлоксацином у дозі 500 мг перорально двічі на добу. Клінічна ефективність препаратів становила відповідно 92 і 88%, частота ерадикації збудника — відповідно 93,6 і 97,5%.

Мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) левофлоксацину значно вища та зберігається набагато довше, ніж МБК фторхінолону II покоління ципрофлоксацину [3, 5, 7]. Активність левофлоксацину щодо грамнегативних мікроорганізмів відповідає такій ципрофлоксацину, але препарат є більш активним у відношенні до грампозитивних коків, у тому числі до пеніцилінрезистентних штамів пневмокока, метицилінрезистентних (MR) штамів стафілокока, мікоплазм, хламідій, мікобактерій [3, 5, 7]. Біодоступність препарату досягає 100%. Рівень його пікової концентрації при внутрішньовенному

(в/в) введенні у дозі 500 мг через 1 год складає 5,1 мг/л, період напіввиведення — 6–8 год. Біля 30–40% препарату зв'язується з білками плазми крові. Левофлоксацин практично не метаболізується і протягом доби 80–85% введеної дози виводиться із організму нирками. Левофлоксацин у незміненому вигляді виявляється в сечі в концентраціях, що значно перевищують МПК для більшості збудників ІСШ (80–100 мг/л). З калом виводиться біля 2% введеної дози препарату [3, 5, 7].

Мета дослідження — вивчення ефективності левофлоксацину у лікуванні пацієнтів із загостренням ХП.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 50 пацієнтів з ХП у фазі загострення (15 жінок та 35 чоловіків, віком від 22 до 58 років), що лікувалися у Головному військовому клінічному госпіталі МО України. Двадцять п'ять пацієнтів (основна група) отримували левофлоксацин (Лефлосин, виробництва «Юрія Фарм», Україна) у дозі 250 мг 1 раз на добу в/в крапельно протягом 10 днів, а в подальшому — перорально нітроксолін у дозі 400 мг/доба протягом тижня; 25 хворих (група порівняння) лікувалися ципрофлоксацином у дозі 400 мг в/в крапельно протягом 10 днів, а потім нітроксоліном у дозі 400 мг/доба перорально протягом 7 днів. За наявності вираженого синдрому інтоксикації (у 11 хворих основної групи і у 9 — групи порівняння) в схему лікування включали реополіглюкін у дозі 200 мл в/в крапельно через день № 5 у поєднанні з 5 мл 2,4% розчину еуфіліну для поліпшення мікроциркуляції в нирках. З тією ж метою усі хворі отримували перорально пентоксифілін в дозі 300 мг/доба протягом 2 тижнів. За віком, статтю та вихідними рівнями клініко-лабораторних параметрів обидві групи пацієнтів були повністю співставними.

Діагноз активної стадії ХП усім пацієнтам верифікували за результатами комплексного клінічного, лабораторного, інструментального та мікробіологічного обстеження. Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили загальноприйнятими мікробіологічними методами. Чутливість виділених мікроорганізмів до левофлоксацину та ципрофлоксацину визначали за допомогою дискодифузійного методу у щільному поживному середовищі. При УЗД-скануванні у хворих спостерігали нечіткість зовнішнього контуру нирок (втягнення, нерівномірне витончення кортикального шару нирки до 12–14 мм (у здорових осіб — 17–19 мм), ущільнення контурів мисково-чашкової системи, порушення кортико-медулярної диференціації, що свідчило про наявність активного запального процесу. Жоден пацієнт не мав порушень пасажу сечі у верхніх сечових шляхах.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були виділення з проб сечі збудника у клінічно незначущих концентраціях (менше 10 000 КУО в

1 мл), відсутність росту умовнопатогенної флори в пробах сечі, рівень креатиніну крові більше 0,123 ммоль/л, лікування антибіотиками протягом останнього місяця, вагітність, виражений атеросклероз судин головного мозку.

Ефективність лікування визначали за результатами аналізу динаміки клініко-лабораторних показників. Ефективність лікування оцінювали як високу, якщо після 2–3 діб спостерігали поліпшення суб'єктивного стану хворого, нормалізацію температури тіла, зникнення болю, зниження рівня лейкоцитурії та лейкоцитозу, ШОЕ; а після проведеного лікування не було росту мікробної флори в пробах сечі або мікробне число стало менше 1000 КУО в 1 мл. Клінічний ефект вважали задовільним у разі поліпшення на 5–6 добу суб'єктивного та об'єктивного стану хворого, а також значень аналізів крові та сечі, і мікробне число після лікування знаходилося в межах 1000–10000 КУО в 1 мл. Незадовільним результат лікування вважали, якщо стан хворого майже не змінювався, значення аналізів крові та

сечі не мали позитивної динаміки; рівень мікробного числа не змінився або збільшився. Випадок зміни збудника відносили до доброго або задовільного результату лікування, залежно від величини мікробного числа чинника суперінфекції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 25 хворих основної групи із сечі виділили 44 штами мікроорганізмів, у 25 хворих групи порівняння — 43 штами (табл. 1)

На момент госпіталізації усі пацієнти скаржилися на біль у поперековій ділянці, дизуричні явища, підвищення температури тіла до 38–39 °С, загальну слабкість. Практично в усіх пацієнтів спостерігали лейкоцитоз, зрушення лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ, лейкоцитурію, бактеріурію (табл. 2). При пальпації живота у 50% хворих визначали болючість у фланках, позитивний симптом поколювання двобічно.

Слід відзначити добру переносимість лікування левофлоксацином: нудоту спостерігали лише у 4 (16%) пацієнтів групи порівняння і лише у 1 (4%)

Таблиця 1
Чутливість до левофлоксацину виділених від хворих штамів уропатогенів (абсолютне число/ %)

Рівень чутливості	Збудник								
	<i>S. haemolyticus</i> MS	<i>S. haemolyticus</i> MR	<i>S. aureus</i> MS	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Основна група									
Чутливі	2/96,5	2/72	4/100	4/95,4	8/100	3/74,5	4/96,8	4/98	2/92,8
Помірно чутливі	1/3,5	2/13	—	1/5,6	—	1/25,5	1/3,2	1/2	1/6,1
Стійкі	—	1/15	—	—	—	—	—	—	1/1,1
Група порівняння									
Чутливі	4/90	2/70	3/90	3/95	6/95	3/44,6	4/92,8	4/86	3/97
Помірно чутливі	1/10	2/20	1/10	1/5	1/3,6	1/35,8	1/7,2	1/14	1/2
Стійкі	—	1/10	—	—	—	1/19,7	—	—	1/1

Таблиця 2
Динаміка значень лабораторних показників сечі у хворих на ХП в процесі лікування

Група хворих	Час дослідження	Показник		
		Бактеріурія ($\times 10^6$ /мл)	Протеїнурія (г/л)	Лейкоцитурія (в полі зору)
основна	до лікування	5,2 $\pm$ 0,4	0,265 $\pm$ 0,11	все поле зору
	після лікування	0,0016 $\pm$ 0,0002	0,051 $\pm$ 0,04	5 $\pm$ 2
порівняння	до лікування	5,1 $\pm$ 0,3	0,278 $\pm$ 0,19	все поле зору
	після лікування	0,025 $\pm$ 0,002	0,046 $\pm$ 0,02	8 $\pm$ 3

хворого основної групи. Діареї, судом, запаморочення, головного болю, алергічних реакцій, підвищення трансаміназ при лікуванні левофлоксацином не було у жодного пацієнта, при лікуванні ципрофлоксацином запаморочення спостерігали у 2 (8%) хворих, підвищення активності трансаміназ — у 4 (16%). Підвищення рівня азотистих метаболітів у крові не виявили у жодного хворого обох груп.

Ефективність лікування була високою у 23 (92%) пацієнтів основної групи і у 15 (60%) пацієнтів групи порівняння: температура нормалізувалася протягом перших 2–3 днів терапії на 3-й день — зникнув больовий і зменшувався дизуричний синдром, а на 6–7-й день — спостерігали повне зникнення симптоматики, однак зміни УЗД-картини нирок були недостовірними.

При задовільному результаті терапії левофлоксацином у 2 (8%) хворих основної групи і 5 (20%) пацієнтів групи порівняння динаміка клініко-лабораторних показників була повільною, а окремі симптоми захворювання, зміни лейкограми, лейкоцитурію простежували в більшій чи меншій мірі до 10-ї доби лікування. Знизилась активність мікробно-запального процесу, але патологічні зміни в загальному аналізі сечі ліквідувалися не повністю. До початку терапії у 2 (8%) пацієнтів основної групи у сечі виявили ріст *S. haemolyticus* MR, який був помірночутливим до левофлоксацину; у 5 пацієнтів порівняльної групи — *S. haemolyticus* MR, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. та *S. aureus*.

Незадовільний результат лікування був лише у 5 (20%) хворих групи порівняння — зберігалася субфебрильна температура тіла з підвищенням ввечері до значень фебрильної, не спостерігали переконливої позитивної динаміки рівнів лабораторних і бактеріологічних показників сечі. У цих хворих до початку лікування із сечі виділили *P. aeruginosa* та *P. mirabilis*.

Слід відзначити високу чутливість стафілококів, в тому числі патогенних (96,5% штамів *S. haemolyticus* MS та усі штами *S. aureus* MS), а та-

кож *S. haemolyticus* MR (72% штамів), *K. pneumoniae* (96,8%) та *Enterobacter* spp. (98%) (табл. 1). Останнє є дуже важливим, оскільки саме стафілококи і стрептококи були провідними етіологічними факторами в розвитку гнійно-запального захворювання нирок. До левофлоксацину були чутливими 92,8% штамів *P. aeruginosa* і 74,5% штамів *P. mirabilis*.

Таким чином, отримані нами результати лікування левофлоксацином пацієнтів із загостренням ХП дозволяють зробити висновок про його високу активність у відношенні до основних етіопатогенів (як грампозитивних, так і грамнегативних) захворювання. Застосування левофлоксацину як засобу антибактеріальної терапії у пацієнтів із загостренням ХП є обґрунтованим, високоефективним та безпечним, що дозволяє рекомендувати його як основний препарат для етіотропної терапії таких хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. (2002) Новые фторхинолоны в лечении инфекций мочевых путей. Клинич. антибиотикотерапия, 1(15): 15–21.
2. Дядька А.И., Колесника Н.А. (ред.) (2003) Инфекции почек и мочевыводящих путей. Регион, Донецк, 520 с.
3. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П. (2001) Левофлоксацин в лечении инфекций мочевыводящих путей. Рос. мед. журн., 9(16–17): 676–678.
4. Посохова К., Вікторов О., Мальцев В. (2004) Фторхінолони: основи ефективного та безпечного застосування. Ліки України, 1: 14–22.
5. Яковлев В.П., Изотова Г.Н., Буданова С.В. (2002) Клиническая фармакология нового фторхинолона — левофлоксацина. Клин. фармак. и терап., 11(1): 86–91.
6. Klimberg I.W., Cox II C.E., Fowler C.L. (1998) A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI). Urology, 51: 610–615.
7. Naber C.K., Hammer M., Kinzig-Schippers M. (2000) Urine excretion and bactericidal activity of levofloxacin versus ciprofloxacin in healthy volunteers after a single oral dose of 500 mg. 9-th Int. Congress of Infectious Diseases, Buenos-Aires, Argentina: Poster 10920.
8. Richard G.A., Childs S., Fowler C. (1996) A comparison of levofloxacin (LVFX) and ciprofloxacin (Cipro) for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI). Clin. Infect. Dis., 23: 914.