

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОСЛОЖНЕННОГО И НЕОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Е. А. Фролова<sup>1</sup>, Т. Д. Яценко<sup>2</sup>, Н. А. Москвинова<sup>2</sup>, О. Д. Покрова<sup>2</sup>, Н. Е. Сотник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», Днепропетровск

<sup>2</sup>КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова»

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования эффективности левофлоксацина (Левфлоцин, «Юрия-Фарм», Украина) в лечении больных с обострением хронического неосложненного и осложненного пиелонефрита. Высокая терапевтическая эффективность и безопасность левофлоксацина позволяют рекомендовать его для широкого применения в лечении пациентов с обострением как неосложненного, так и осложненного хронического пиелонефрита.

**Ключевые слова:** левофлоксацин, антибиотикотерапия, инфекции мочевой системы, хронический неосложненный пиелонефрит, хронический осложненный пиелонефрит.

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО УСКЛАДНЕНОГО І НЕУСКЛАДНЕНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ

Е. А. Фролова, Т. Д. Яценко, Н. А. Москвінова,  
О. Д. Покрова, Н. Е. Сотник

**Резюме.** У статті наведені результати дослідження ефективності левофлоксацину (Левфлоцин, «Юрія-Фарм», Україна) в лікуванні хворих із загостренням хронічного неускладненого і ускладненого піелонефриту. Висока терапевтична ефективність та безпека левофлоксацину дозволяють рекомендувати його для широкого застосування в лікуванні пацієнтів із загостренням як неускладненого, так і ускладненого хронічного піелонефриту.

**Ключові слова:** левофлоксацин, антибіотикотерапія, інфекції сечової системи, хронічний неускладнений піелонефрит, хронічний ускладнений піелонефрит.

## CLINICAL EFFICACY OF LEVOFLOXACIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE EXACER- BATION OF CHRONIC PYELONEPHRITIS, COMPLI- CATED AND UNCOMPLICATED

E. A. Frolova, T. D. Yashenko, N. A. Moskvina,  
O. D. Protection, N. E. Sotnik

**Summary.** The results of studies of the effectiveness of levofloxacin (Leflotsin, «Yuri Farm», Ukraine) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic uncomplicated and complicated pyelonephritis. The high therapeutic efficacy and safety of levofloxacin can be recommended for widespread use in the treatment of patients with acute uncomplicated as well as complicated by chronic pyelonephritis.

**Keywords:** levofloxacin, antibiotics, urinary tract infection, chronic uncomplicated pyelonephritis, chronic pyelonephritis complicated.

Адрес для переписки:

Фролова Евгения Александровна  
ассистент кафедры госпитальной терапии №1 и  
профпатологии ГУ «Днепропетровская медицинская  
академия МОЗ Украины»  
49600, Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевой системы (ИМС) — одни из самых распространенных инфекций у человека, наблюдаемые во всех возрастных группах [3]. Эта группа заболеваний является не только серьезной медицинской проблемой, но и важнейшей социально-экономической проблемой, актуальность которой обусловлена, увеличением числа больных с латентным течением заболевания, прогрессирующим характером, изменениями микробного спектра, частыми рецидивами, которые возникают у 30 – 50 % больных [7, 9]. Еще одна не менее важная проблема связана с осложнениями ИМС, обусловленными наличием анатомических или функциональных изменений в почках и мочевыводящих путях, сахарного диабета, поликистоза почек, мочекаменной болезни, иммуносупрессивной терапии, возраста стар-

ше 55 лет, мужского пола, катетеризации мочевого пузыря, инфицирования микроорганизмами, резистентными к антибактериальным препаратам стандартной терапии [14]. Все эти факторы приводят к значительному увеличению расходов на лечение и способствуют появлению антибиотикорезистентных штаммов внутрибольничных инфекций [5]. Наиболее распространенными уропатогенами при неосложненных ИМС являются *Escherichia coli* и *Staphylococcus saprophyticus*, встречающиеся в 80 – 90 и 10 – 15 % случаев, соответственно [10]. Лишь менее 3 % случаев неосложненных ИМС вызываются *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, еще реже — *Enterobacter aerogenes* и *Pseudomonas aeruginosa* [4, 10]. При осложненных ИМС спектр микробной флоры характеризуется более низким удельным весом *E. coli*

и возрастанием удельного веса *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* и *P. aeruginosa*, нередко выявляют микробные ассоциации [6].

Основой лечения больных с ИМС является эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ). Быстрое развитие резистентности микроорганизмов к антибиотикотерапии, продукция многими из них  $\beta$ -лактамаз, повышение удельного веса микробных ассоциаций обуславливают определенные трудности при выборе антибактериального средства и делают традиционную терапию недостаточно эффективной, что диктует необходимость усовершенствования принципов АБТ и поиска новых высокоэффективных антибактериальных средств.

В последние десятилетия для лечения пациентов с ИМС широко используют  $\beta$ -лактамы (защищенные аминопенициллины или пероральные цефалоспорины II – III поколения), при осложненных ИМС все чаще в качестве препаратов первой линии используют фторхинолоны (предпочтительны те из них, которые имеют лекарственные формы для парентерального и перорального применения) [10]. Среди лекарственных средств, относящихся к фторхинолонам, одним из наиболее широко применяемых в лечении больных как осложненными, так и неосложненными ИМС, является левофлоксацин (ЛФ) [11]. Левофлоксацин — левовращающийся изомер офлоксацина, хорошо проникает в ткани (объем распределения — 89 – 112 л [2]), где создает концентрацию, намного превышающую минимальную подавляющую для большинства патогенных микроорганизмов [2]. Препарат достигает максимальной концентрации в сыворотке крови через час после приема, кроме этого, пероральная биодоступность ЛФ достигает 100 % и не зависит от приема пищи, что делает его удобным в применении и позволяет использовать препарат в ступенчатой терапии [8]. Длительный период полувыведения препарата позволяет назначать его 1 раз в сутки, что обеспечивает высокий комплаенс лечения [1]. Левофлоксацин, как представитель фторхинолонов, воздействует на процессы репликации бактериальной ДНК. Однако, в отличие от ранних фторхинолонов, его мишенью в одинаковой степени являются одновременно две бактериальные топоизомеразы (ДНК-гираза и топоизомераза IV). Препарат имеет большой объем распределения, накапливается во многих органах и тканях. ЛФ практически не метаболизируется — 85 – 90 % дозы выводится в неизменном виде с мочой. При наличии почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 60 мл/мин) требуется коррекция дозы препарата [8]. Клиническая эффективность ЛФ при лечении пациентов с ИМС по данным литературы составляет около 92 – 93 %. Результаты двойного слепого рандомизированного клинического исследования с участием 104 пациентов с осложненными ИМС свидетельствуют, что эффективность ЛФ (в дозе 300 мг в течение 10 дней) при бактериурии

достигает 90 %, а офлоксацина (в дозе 600 мг в течение 10 дней) — 88,5 % [13]. В исследовании А. Trinchieri (2003), продемонстрирована высокая микробиологическая и клиническая эффективность применения ЛФ в дозе 250 мг в течении 7 – 10 суток при осложненных ИМС (86 и 94 %, соответственно) [15]. В недавнем проспективном мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании К. G. Naber и соавторов (2009) представлены сравнительные данные применения дорипенема в дозе 500 мг 3 раза в сутки и левофлоксацина 250 мг 1 раз в сутки у пациентов с осложненными ИМС. Полученные данные продемонстрировали практически одинаковую клиническую эффективность используемых препаратов (95,1 % — при приеме дорипенема и 90,2 % — при приеме ЛФ) наряду с большим экономическим преимуществом использования ЛФ [14].

Таким образом, результаты большого количества исследований подтвердили не только клиническую эффективность ЛФ, но и его экономическое преимущество по сравнению с другими АБП. Благодаря широкому антимикробному спектру действия ЛФ, минимальному уровню резистентности к препарату и хорошей переносимости [1, 2, 4, 8] данный препарат с успехом применяют для лечения больных инфекционными заболеваниями практически любой локализации.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность левофлоксацина в лечении пациентов с обострением хронического неосложненного и осложненного пиелонефрита.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено динамическое наблюдение и лечение 28 пациентов (мужчин — 9, женщин — 19) в возрасте от 18 до 56 лет (в среднем — (38,47 (8,45)  $\pm$  2,57) года), находившихся на лечении в нефрологическом отделении Областной клинической больницы им. И. И. Мечникова Днепропетровска (табл. 1). Все пациенты дали согласие на участие

**Таблица 1**  
Распределение пациентов по полу и возрасту

Признак	Обострение хронического неосложненного пиелонефрита (n = 10)	Обострение хронического осложненного пиелонефрита (n = 18)
Мужчины, n (%)	-	9 (50,0)
Женщины, n (%)	10 (10,6)	9 (50,0)
Возраст, годы (M (Sd) $\pm$ m)	32, 82 (6,73) $\pm$ 2,12	40,51 (7,84) $\pm$ 2,04

в исследовании. В исследование включены пациенты с обострением хронического неосложненного и осложненного пиелонефрита. Хронический пиелонефрит определяли как инфекционно-индуцированное очаговое поражение интерстиция почек с последующим поражением всех структур нефрона. При проведении клинико-диагностических и лечебных мероприятий ориентировались на требования протоколов диагностики и лечения,

утвержденные приказом МОЗ Украины № 593 от 02.12.2004 г. Обострение хронического пиелонефрита протекало на фоне мочекаменной болезни у 5 (17,9 %) пациентов, сахарного диабета у 7 (25 %) пациентов, что позволило верифицировать его как обострение осложненного хронического пиелонефрита. У 17 (60,7 %) больных с пиелонефритом отмечали артериальную гипертензию.

Лечение левофлоксацином (Лефлацин, «Юрия-Фарм», Украина) проводили после верификации диагноза с использованием методов клинического, ультразвукового и лабораторного обследования. Всем больным провели УЗИ почек и мочевого пузыря, общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, общий белок, альбумин), анализ мочи по Нечипоренко, микробиологическое исследование мочи. Ни у одного пациента не наблюдали нарушения пассажа мочи. Обострение хронического пиелонефрита проявлялось в виде дизурических расстройств различной степени выраженности у 28 (100 %) пациентов, повышения температуры тела — у 19 (67,9 %) пациентов, патологических изменений анализов крови и мочи (протеинурия и лейкоцитурия) — у 28 (100 %), болей в поясничной области и положительного симптома Пастернацкого — у 28 (100 %) пациентов.

Всем больным назначили сопутствующую симптоматическую терапию, включающую мероприятия, направленные на нормализацию АД (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция,  $\beta$ -адреноблокаторы), дезинтоксикационные препараты, витамины, спазмолитики, коррекция диеты.

В исследование не включали пациентов с непереносимостью фторхинолонов; наличием в анамнезе трансплантации почки; беременных и женщин, кормящих грудью; пациентов, которым проводили антибактериальную терапию в течение 48 час перед включением в исследование; пациентов с СКФ 60 мл/мин и меньше (подсчет уровня СКФ осуществляли по формуле Cockcroft-Gault).

Пациентам ЛФ назначали в дозе 500 мг 1 раз в сутки внутрь при умеренной степени тяжести неосложненного пиелонефрита и в дозе 500 мг 1 раз в сутки в виде внутривенных инфузий при тяжелом течении неосложненного или при обост-

рении осложненного пиелонефрита до нормализации температуры тела, уменьшения интоксикационного и болевого синдромов, с переходом в дальнейшем на пероральный прием препарата в той же дозе. Лечение проводили на протяжении 10 — 14 дней. Эффективность лечения оценивали на 3-е, 7-е, 10-е и 14-е сутки. Критерии оценки эффективности лечения включали субъективные и объективные показатели состояния больного — снижение температуры тела, уменьшение болей в поясничной области, дизурических явлений, улучшение результатов анализа крови и мочи.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6,0. Определяли среднее значение (M), стандартное отклонение (Sd), стандартную ошибку средней величины (m), медиану распределения (Med). Статистически значимые различия определяли при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При микробиологическом исследовании мочи у 5 (17,9 %) пациентов она была «стерильна», у 13 (46,4 %) больных выявили *E. coli*, в 4 (14,3 %) — *P. mirabilis*, в 3 (10,7 %) — *S. saprophyticus*, в 2 (7,1 %) — *E. aerogenes* и в 1 (3,6 %) — *P. aeruginosa*. Все выделенные штаммы микроорганизмов были чувствительны к ЛФ.

Через 3 дня после начала лечения практически у всех больных отмечали улучшение клинической картины заболевания, что позволило продолжить антибактериальную терапию (табл. 2). У 1 (3,6 %) пациента с обострением хронического осложненного пиелонефрита не выявили значительного улучшения анализов крови и мочи, сохранялась субфебрильная температура тела, что оценили как неэффективность назначенной антибактериальной терапии и послужило поводом для замены антибактериального препарата, согласно данным антибиотикограммы. Все пациенты (27 (96,4 %)) с хорошим и удовлетворительным эффектом отмечали улучшение общего состояния, отсутствие болей в поясничной области или их уменьшение, отсутствие дизурических явлений, нормализацию тем-

Таблица 2

Динамика основных симптомов в процессе лечения, количество пациентов (%)

Симптомы	До лечения	Дни от начала лечения			
		3-й	7-й	10-й	14-й
<b>Пациенты с обострением хронического неосложненного пиелонефрита (n = 10)</b>					
Повышение температуры тела	4 (40)	3 (75,0)	-	-	-
Симптом Пастернацкого, боль в поясничной области	10 (100)	6 (60)	1 (10)	-	-
Дизурические явления	10 (100)	5 (50)	1 (10)	-	-
<b>Пациенты с обострением хронического осложненного пиелонефрита (n = 18)</b>					
Повышение температуры тела	15 (83,3)	7 (46,6)	2 (13,3)	1 (6,7)	1 (6,7)
Симптом Пастернацкого, боль в поясничной области	18 (100)	10 (55,5)	3 (16,7)	1 (5,6)	-
Дизурические явления	18 (100)	12 (66,7)	3 (16,7)	-	-

пературы тела, положительную динамику анализов крови и мочи к концу исследования.

При исследовании общеклинического анализа крови в исходном состоянии лейкоцитоз выявили у 6 (60,0 %) пациентов с обострением хронического неосложненного пиелонефрита ( в среднем по группе —  $(11,90 (3,23) \pm 1,4) \times 10^9/\text{л}$ ) и у 18 (100 %) пациентов с обострением хронического осложненного пиелонефрита (в среднем —  $(12,32 (3,84) \pm 1,8) \times 10^9/\text{л}$ ), увеличенную СОЭ перед началом лечения отметили у 8 (80 %) пациентов с обострением хронического неосложненного пиелонефрита ( $21,08 (11,70) \pm 10,35$ ) мм/ч) и у 17 (94,4 %) пациентов с обострением хронического осложненного пиелонефрита ( $30,45 (14,12) \pm 12,96$ ) мм/ч). Положительная клиническая динамика сопровождалась достоверным улучшением показателей общеклинического анализа крови. На 10-й день у 10 (100 %) пациентов с обострением неосложненного хронического пиелонефрита и у 17 (94,4 %) пациентов с обострением осложненного хронического пиелонефрита отметили нормализацию содержания лейкоцитов периферической крови, увеличенная СОЭ сохранялась у 3 (30 %) и у 7 (38,9 %) пациентов.

Динамика результатов анализов мочи в ходе исследования представлена в таблице 3.

Клиническая эффективность лечения ЛФ составила 100 % у пациентов с обострением хронического неосложненного пиелонефрита и 94,4 % —

с обострением хронического осложненного пиелонефрита.

У всех 28 пациентов, получавших ЛФ, оценивали его безопасность. Переносимость препарата была хорошей. О возникновении побочных реакций в период исследования сообщили 4 (14,3 %) пациента. Во всех случаях это были жалобы на незначительную тошноту и диарею, что не требовало исключения пациентов из исследования.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать вывод о высокой терапевтической эффективности и безопасности левофлоксацина (Лефлоцин, «Юрия-Фарм», Украина) в лечении пациентов с обострением как неосложненного, так и осложненного хронического пиелонефрита.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Архипов В.В. Левофлоксацин : возможности клинического применения / В. В. Архипов, В. К. Прозорова // Фарматека. — 2007 — № 4. — С. 23-28.
2. Бабушкина А. В. Левофлоксацин. Аспекты клинического применения / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис [электронная публикация] 14 квітня. — 2010.
3. Дядык А.И. Инфекции почек и мочевыводящих путей / А.И. Дядык, Н.А. Колесник. — Д. : КП «Регион», 2003. — 400 с. — ISBN 966-7696-63-4.
4. Зайцев А. В. Место левофлоксацина в профилактике и лечении инфекции мочевыводящих путей / А. В. Зайцев, Д. Ю. Пушкар, А. В. Говоров, М. С. Ларюшин // Фарматека. — 2003. — №13 (76). — С. 42-47.

**Таблица 3**

**Динамика лабораторных показателей в процессе лечения, уровень показателя - количество больных (%)**

Показатель	До лечения	На 10-й день лечения
<b>Пациенты с обострением хронического неосложненного пиелонефрита (n = 10)</b>		
Белок, г/л (общ. ан. мочи)	(0,66 – 1,32) – 9 (90)	следы – 1 (10), отсутствует – 9 (90)
Лейкоциты (общ. ан. мочи)	до 20 в п/зр. – 1 (10) (20 – 40) в п/зр. – 5 (50) более 40 в п/зр – 4 (40)	до 5 в п/зр – 6 (60), (5 – 10) в п/зр – 4 (40)
Анализ мочи по Нечипоренко	Лейкоциты: до 10000 – 6 (60) более 10000 – 4 (40) Эритроциты: до 1000 – 7 (70), (1000 – 2500) – 2 (20) более 2500 – 1 (10)	Лейкоциты: до 1000 – 4 (40), (1000 – 2000) – 6 (60) Эритроциты: до 1000 – 10 (100)
<b>Пациенты с обострением хронического осложненного пиелонефрита (n = 18)</b>		
Белок, г/л (общ. ан. мочи)	(0,82 – 1,89) – 18 (100)	(0,034 – 0,06) – 2 (11,1), следы – 5 (27,8), отсутствует – 11 (61,1)
Лейкоциты (общ. ан. мочи)	до 20 в п/зр. – 1 (5,6) (20 – 40) в п/зр. – 7 (38,9) более 40 в п/зр – 10 (55,5)	до 5 в п/зр – 2 (11,1), (5 – 10) в п/зр – 11 (61,1) (10 – 15) в п/зр – 4 (22,2) более 15 в п/зр – 1 (5,6)
Анализ мочи по Нечипоренко	Лейкоциты: до 10000 – 8 (44,4) более 10000 – 10 (55,6) Эритроциты: до 1000 – 5 (27,8), (1000 – 2500) – 10 (55,6) более 2500 – 3 (16,7)	Лейкоциты: до 1000 – 5 (27,8), (1000 – 2000) – 12 (66,7) более 2000 – 1 (5,6) Эритроциты: до 1000 – 18 (100)

5. Иванов Д.Д. Современные подходы к лечению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей / Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко // Клін. імунол. алерг. інфект. – 2007. – №6 (11). – С. 86–88.
6. Колесник М. О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А.В. Руденко, В. Т. Кругліков // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2007. – №3 (15). – С. 16–29.
7. Концептуальная модель рецидивирующих инфекций мочевой системы / Н.А. Колесник, Г.Н. Дранник, В.Е. Дриянская, А.В. Руденко и соавт. // Украинський журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 2 (30). – С. 5–17.
8. Кречиков В. А. Левофлоксацин: показания расширяются. / В. А. Кречиков // Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. – 2004. – Том 6. – №3. – С. 282–285.
9. Особенности инфекций мочевых путей у пациентов пожилого возраста: опыт применения препарата Цефикс / В.Н. Зеленый, Е.Н. Горда, О.С. Федорченко, Г.П. Демченко и соавт. // Клін. імунол. Алерг. Інфект. – 2008. – №5 (16). – С. 91–94.
10. Руководство по нефрологии / Под ред. А. И. Дядыка, Е. А. Дядык. – К. :Червертахвиля, 2011. – 600 с.
11. Яковлев В. П. Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина / В. П. Яковлев, С. В. Яковлев // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – №4 (4). – С. 100–107.
12. Intravenous doripenem at 500 mg versus levofloxacin at 250 mg, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis / K. G. Naber, L. Liorens, K. Kaniga et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53(9). – P. 3782–3792.
13. Peng M. Y. Randomized, double-blind, comparative study of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections / M. Y. Peng // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 1999. – Vol. 32(1). – P. 33–39.
14. SLPI and elafin : one glove, many fingers / S. E. Williams, Th. I. Brown, A. Roghanian, J. M. Sallenaye // Clinical Science. – 2006. – Vol. 110. – P. 21–35.
15. Trinchieri A. Multicentric study for evaluation of levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections / A. Trinchieri, F. Marchetti // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2003. – Vol. 26(5). – P. 659–666.