

**П. І. Степанов, О. М. Каратаєв, А. Є. Грейліх, О. С. Тузов**  
**КЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ**  
**В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ**  
**У ХВОРИХ НА УРОГЕНІТАЛЬНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ**

*Обласна клінічна туберкульозна лікарня, г. Донецьк*

У структурі урологічних захворювань в останній час відбулися суттєві зміни — запальні хвороби сечовидільних та статевих органів вийшли на перше місце [2].

На тлі епідемії туберкульозу в Україні уrogenітальний туберкульоз у структурі захворюваності позалегеновим туберкульозом становить 29,5 % і посідає друге місце після кістково-суглобного туберкульозу — 31,3 % [7].

В останній час, в значній мірі за рахунок мінливості мікобактерій туберкульозу, усе частіше зустрічається сполучення специфічного і неспецифічного запального процесу у хворих на уrogenітальний туберкульоз. Неспецифічний запальний процес може передувати, супроводжувати, а також приєднуватися після сечостатевого туберкульозу. "Стерильна" піурія, а також відсутність вторинної мікробної флори в секреті передміхурової залози та в еякуляті зустрічаються усе частіше [3].

Необхідність одночасного лікування специфічного та неспецифічного запального процесу у теперішній час не викликає сумніву, оскільки і уrogenітальний туберкульоз, і хронічний неспецифічний запальний процес рівною мірою сприяють загибелі функціонуючої паренхіми сечовидільних та статевих органів.

Основні труднощі виникають у зв'язку з необхідністю комбінування туберкулостатиків і антибіотиків широкого спектру дії. В клінічній практиці зустрічаються пацієнти з комбінованою суперінфекцією сечовидільних та статевих органів, ефективно лікування яких можливо тільки за умови одночасного застосування 4–5 антибактеріальних препаратів. Природно, що в подібних випадках різко зростає небезпека корпоративних токсичних реакцій. Зниження сумарного хіміотерапевтичного навантаження може бути досягнуто при використанні препаратів, які мають здатність до протитуберкульозної і неспецифічної антимікробної дії одночасно.

Щодо цього заслуговують уваги рифампіцин і стрептоміцин, а також хіміопрепарати фторхінолонового ряду, які застосовуються в останній час [4].

Рифампіцин ефективний в основному відносно до грамполозитивних мікроорганізмів. Для впливу на грамнегативні урощтаи необхідно створення значно більш високих концентрацій даного антибіотику. Між тим, як виявили дослідження, у видовому спектрі мікроорганізмів, виділених із сечі вперше виявлених хворих на нефротуберкульоз, відмічається вірогідна перевага грамнегативних паличок родин *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* — 68,4 %. *Staphylococcus*, які володіють високою чутливістю до рифампіцину, виявлені тільки у 31,6 % пацієнтів з комбінованою специфічною і неспецифічною уrogenітальною інфекцією. Стрептоміцин також не може бути віднесений до оптимальних засобів лікування неспецифічної інфекції при уротуберкульозі, оскільки до даного препарату резистентні майже усі урощтаи. Виключення становить *Escherichia coli*, культури якої зберігали чутливість до стрептоміцину у 45 % випадків [4].

Тривалість сполученого застосування туберкулостатиків і антибіотиків широкого спектру дії визначається індивідуально на підставі багаторазового бактеріологічного контролю сечі, секрету передміхурової залози, еякуляту і вмісту осередків специфічної деструкції. В той же час слід урахувувати, що мікробіологічне дослідження патологічних матеріалів не завжди дозволяє визначити істинну видову структуру патогенної мікрофлори при уrogenітальному туберкульозі. Розходження даних бактеріологічного дослідження сечі і ниркових каверн відмічається у 36 % випадків.

Певно неспецифічний запальний процес у подібних хворих із самого початку викликається мікробною асоціацією. Крім того, супутній нирковому туберкульозу піелонефрит може підтримуватися внутрішньовидовою асоціацією мікроорганізмів різних підвидів, з різною медикаментозною чутливістю. Через це, антибіотикограма виділених із сечі бактеріальних штамів не може вважатися єдиним критерієм підбору засобів етіотропного лікування. Аналогічним чином негативний результат пошуку збудника неспецифічної інфекції у сечі і інших патологічних матеріалах не виключає імовірності успішного клінічного застосування уроантисептиків. У подібних випадках частіше усього призначаються гентаміцин, невіграмон, 5-НОК або нітроксолін, бісептол, нітрофурані, фторхінолони, які не мають протитуберкульозної дії (норфлоксацин, пефлоксацин та ін.). При загостренні метатуберкульозного піелонефриту, простатовезикуліту вельми ефективні цефалоспорини. Останні, так само як і аміноглікозиди, не можна застосовувати разом зі стрептоміцином [4].

З 90-х років, крім вищезазначених препаратів, в літературі з'явилися перші повідомлення про застосування в урології, пульмонології та фізизіатрії антимікробних хіміотерапевтичних засобів фторхінолонового ряду: офлоксацину, ломефлоксацину, ципрофлоксацину, пефлоксацину, левофлоксацину, моксіфлоксацину, спарфлоксацину та ін. Але існує думка, що препарати фторхінолонового ряду не можуть відноситися до відомих протитуберкульозних препаратів основного ряду і не мають самостійного значення в лікуванні туберкульозу [4].

Ці препарати слід застосовувати у комплексі з іншими туберкулостатиками при лікарській резистентності збудника туберкульозу. Так, резистентність мікобактерій туберкульозу до стрептоміцину зростає з 22,5 % у 1979 р. до 36,9 % у 1998 р., ізоніазиду з 17,2 % у 1979 р. до 23,3 % у 1989 р., рифампіцину з 7,8 % у 1978 р. до 21,2 % у 1998 р., канаміцину з 4,2 % у 1978 р. до 12,6 % у 1998 р., етамбутолу з 12,5 % у 1978 р. до 16,1 % у 1998 р. [4].

Проте, тільки у грепафлоксацину, левофлоксацину, ломефлоксацину, офлоксацину та ципрофлоксацину у фармакологічних аотаціях зазначено, що вони мають протитуберкульозну дію. Тому з цією метою доцільно застосовувати ломефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин.

Серед фторхінолонів у цьому плані вигідно відзначається L-ізомер офлоксацину — левофлоксацин (таванік, препарат фірми Aventis Pharma). Бактерицидна ак-

тивність левофлоксацину по відношенню до мікобактерій туберкульозу значно вища, ніж у інших фторхінолонів [6]. Антимікробний спектр його включає усіх імовірних збудників інфекції сечовидільних і статевих органів, препарат ефективний по відношенню до грамнегативної, грампозитивної та атипичної флори [1, 5].

Препарат добре проникає в паренхіму та секрет передміхурової залози і створює високу бактерицидну концентрацію [8]. Також у левофлоксацину значно вищий, ніж у других уросептиків, в тому числі і фторхінолонів, сечовий бактерицидний титр: інтегральний фармакологічний параметр, що дозволяє порівнювати різні уросептики у плані лікування урологічних інфекцій [9].

Якщо акцентувати увагу на ліквідації неспецифічного запалення у пацієнтів на уrogenітальний туберкульоз, то доцільно використання таваніку на протязі 5–10 днів [4].

Враховуючи вищезазначені факти, левофлоксацин був застосований у комплексному лікуванні неспецифічного запального процесу у 35 хворих на уrogenітальний туберкульоз.

Проведено обстеження і лікування 63 хворих на уrogenітальний туберкульоз віком від 22 до 76 років. Серед них 40 жінок і 23 чоловіка, які були розподілені на 4 клінічні групи.

"Група А" — хворі на уrogenітальний туберкульоз із супутнім пієлонефритом — 27 осіб, яким у комплексі лікування був застосований одноразовий курс терапії левофлоксацином.

"Група В" — контрольна група хворих на уrogenітальний туберкульоз із супутнім пієлонефритом, які одержували традиційну терапію без застосування левофлоксацину — 25 осіб.

"Група С" — чоловіки на туберкульозний простатовезикуліт із супутнім неспецифічним запаленням внутрішньотазових статевих органів, яким у комплексі лікування був застосований одноразовий курс терапії левофлоксацином — 8 осіб.

"Група D" — контрольна група чоловіків на туберкульозний простатовезикуліт із супутнім неспецифічним запаленням внутрішньотазових органів, які одержували традиційну терапію без застосування антибіотику — 9 осіб.

В усіх хворих на уrogenітальний туберкульоз із супутнім хронічним пієлонефритом були відсутні порушення уродинаміки, які б вимагали хірургічної корекції.

Пацієнти груп "А" і "С" одержували одноразовий курс терапії левофлоксацином, який застосовували внутрішньовенно і орально щоденно у добовій дозі 250–500 мг.

Пацієнти усіх груп одержували комбіновану терапію антимікобактеріальними препаратами — ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол.

Пацієнтам груп "А" і "D" проводили терапію уросептиками — гентаміцином, нітроксоліном, піміделем та ін.

В усіх хворих проводилась оцінка клінічного стану, клінічних і бактеріологічних аналізів сечі, секрету передміхурової залози і еякуляту на вторинну флору, кількість мікробних тіл у 1 мл досліджуваного середовища та чутливість їх до уросептиків. Оцінка даних показників відбувалась у наступні терміни: до початку лікування, через 10 і 90 днів після лікування.

Виконувались сонографічні дослідження нирок, трансректальні ультразвукові дослідження передміхурової залози та сім'яних пухирців, екскреторна урографія, клінічні та біохімічні аналізи крові, дослідження сечі, секрету передміхурової залози, еякуляту на мікобактерії туберкульозу засівом на поживні середовища і за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Критерієм ефективності лікувальних заходів були швидкість поліпшення клінічного стану, зменшення кількості лейкоцитів та бактерій у аналізах сечі, еякуляту, секреті передміхурової залози.

Аналіз наявності лейкоцитів у сечі, секреті передміхурової залози і еякуляту на стані оцінки вихідного рівня

Таблиця

**Динаміка кількості лейкоцитів і бактерій в сечі, секреті передміхурової залози і еякуляту в ході застосування левофлоксацину у комплексному лікуванні супутнього неспецифічного запального процесу у хворих на уrogenітальний туберкульоз**

№	Група	Умови оцінки результатів	Кількість хворих	Середовище дослідження			
				Сеча			
				Лейкоцитурія		Бактеріурія	
1	A	До лікування	27	43,8±17,3 Усе п/зор-7		10 <sup>5</sup> ±0,5 x 10 <sup>5</sup>	
	A	Ч-з 10 днів	27	4,4±0,6 Усе п/зор-0		Росту нема	
	A	Ч-з 90 днів	27	4,3±0,5 Усе п/зор-0		Росту нема	
2	B	До лікування	25	43,6±9,2 Усе п/зор-5		10 <sup>5</sup> ±0,25 x 10 <sup>5</sup>	
	B	Ч-з 10 днів	25	32,9±12,3 Усе п/зор-3		10 <sup>3</sup> ±0,5 x 10 <sup>3</sup>	
	B	Ч-з 90 днів	25	28,1±11,2 Усе п/зор-3		10 <sup>3</sup> ±0,25 x 10 <sup>3</sup>	
3	C	До лікування	8	Секрет залози		Еякулят	
				Лейкоцити		Бактерії	
				38,8±9,0 Усе п/зор-4		3 x 10 <sup>3</sup> ±0,15 x 10 <sup>3</sup>	
				4,3±0,9 Усе п/зор-0		Росту немає	
				4,1±0,5 Усе п/зор-0		Росту немає	
4	D	До лікування	9	38,5±12,3 Усе п/зор-5		3 x 10 <sup>3</sup> ±0,25 x 10 <sup>3</sup>	
		Ч-з 10 днів	9	28,1±11,0 Усе п/зор-2		10 <sup>3</sup> ±0,25 x 10 <sup>3</sup>	
		Ч-з 90 днів	9	18,3±2,3 Усе п/зор-2		10 <sup>3</sup> ±0,15 x 10 <sup>3</sup>	

не виявив істотної різниці між групами "А"—"В" і "С"—"D". Також не виявлено істотної різниці у кількісному визначенні мікробних тіл в 1 мл досліджених середовищ в указаних групах. Слід відзначити, що таке визначення лейкоцитів в досліджуємих середовищах, як "усе поле зору", істотно обмежувало здійснення математичного аналізу даних величин. Таких пацієнтів ми виділили окремо. А у решти пацієнтів усіх груп були обчислені середні значення з визначенням середньоквадратичних інтервалів відхилень. (Див. табл.)

При дослідженні сечі, секрету передміхурової залози і еякуляту на вторинну флору у пацієнтів із супутнім піелонефритом отримані такі дані: грамнегативні мікроорганізми виявлені у 68,4 % випадків (*Escherichia coli* — 51,3 %; *Enterobacter spp.* — 10,3 %; *Pseudomonas aeruginosa* — 3,4 %; *Proteus mirabilis* — 3,4 %), грампозитивні мікроорганізми — в 31,6 % випадків (*Staphylococcus aureus* — 3,4 %; *Staphylococcus epidermidis* — 20,4 %; *Staphylococcus saprophyticus* — 7,8 %). В секреті передміхурової залози спектр уроштамів був таким: *Staphylococcus epidermidis* — 52,3 %; *Escherichia coli* — 38,2 %; *Enterococcus faecalis* — 9,5 %. В еякуляті були виявлені такі мікроорганізми: *Staphylococcus epidermidis* — 47,6 %; *Escherichia coli* — 40,3 %; *Enterobacter spp.* — 12,1 %. Кількість мікробних тіл в 1 мл досліджених середовищ наведено в таблиці.

Слід відзначити, що виявлені мікроорганізми були резистентні до основних груп уросептиків. Відзначалась помірна чутливість до амікацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, доксіцикліну.

При аналізі динаміки лейкоцитів в досліджених середовищах виявлено статистично значуще ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з вихідними даними, зменшення кількості лейкоцитів.

Також відзначене вірогідне зменшення кількості мікробних тіл або цілком повна їх відсутність після терапії левофлоксацином.

Із 35 хворих, які отримували препарат у комплексному лікуванні, лише у однієї пацієнтки після прийому таблеток на другий день спостерігались тонічні судоми обох рук. Після скасування препарату ці ускладнення зникли.

Таким чином, застосування препарату левофлоксацину у хворих на уrogenітальний туберкульоз з метою терапії супутнього неспецифічного запалення у рамках одноцентрового, відкритого, рандомізованого дослідження дозволило отримати статистично значиме, у порівнянні з вихідною симптоматикою і даними контрольних груп, зменшення кількості лейкоцитів і кількості мікробних тіл у 1 мл або їх відсутність у досліджених середовищах.

Позитивний ефект впливу препарату при лікуванні хворих на уrogenітальний туберкульоз із супутніми неспецифічними запальними захворюваннями дозволяє рекомендувати його як ефективний засіб хіміотерапії туберкульозу і неспецифічного запалення одночасно в умовах зростаючої резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков И. Г. Новые фторхинолоны в лечении инфекции мочевых путей // Клин. Антибиотикотерапия. — 2002. — № 15. — С. 15–18.
2. Возіанов О. Ф., Пасечніков С. П., Павлова Л. П. Досягнення і проблеми урологічної допомоги населенню України // Урологія. — 2001. — С. 3–6.
3. Камышан И. С., Кириченко С. А., Камышан Е. И. Туберкулез мочевых и половых органов. — Киев: Десна, 1995. — 352 с.

4. Камышан И. С., Федун З. В., Степанов П. И., Калашникова В. Г., Гнатко Е. П. Туберкулез половых органов мужчин и женщин. — Донецк: Лебедь, 2002. — 288 с.
5. Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Тевлин К. П. Левофлоксацин в лечении инфекции мочевыводящих путей // Рус. мед. журнал. — 2001. — № 9. — С. 676–678.
6. Феценко Ю. И. Левофлоксацин (Таваник) в лечении хворих на хіміорезистентний туберкульоз органів дихання // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2001. — № 4 (12) — С. 3–7.
7. Феценко Ю. И. Ситуация с туберкулезом в Украине // Doctor. Журн. для практ. врачей. — 2001. — № 4. — С. 11–14.
8. Naber K. G. (1998) Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections // Adv. Clin. Exp. Med. — 1998. — № 7. — P. 41–46.
9. Naber C. K., Hammer M., Kinzig-Schippers M., Sorgel F., Naber K. G. Urine excretion and bactericidal activity of levofloxacin versus ciprofloxacin in healthy volunteers after a single oral dose of 500 mg. 9th Int. Congress of Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina, Poster 10920. — 2000.

### КЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА УРОГЕНІТАЛЬНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

П. І. Степанов, О. М. Каратаєв,  
А. Е. Грейліх, О. С. Тузов

Резюме

Проведено одноцентрове, відкрите, рандомізоване клінічне дослідження ефективності застосування препарату таванік у комплексному лікуванні супутнього неспецифічного запального процесу 35 хворих на уrogenітальний туберкульоз.

При дослідженні сечі, секрету передміхурової залози та еякуляту були виявлені грамнегативні мікроорганізми у 68,4 %, а грампозитивні — у 31,6 % випадків. Більшість з них були резистентними до основних груп уросептиків.

Курс терапії таваніком по 250–500 мг одноразово на добу тривав 5–10 днів. Після лікування виявлено статистично вірогідне зменшення кількості лейкоцитів і мікробних тіл або їх відсутність в досліджених середовищах.

Позитивний ефект впливу таваніку при лікуванні хворих на уrogenітальний туберкульоз з супутніми неспецифічними запальними захворюваннями дозволив рекомендувати його як ефективний засіб хіміотерапії туберкульозу і неспецифічного запалення одночасно в умовах зростаючої резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів.

### CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY OF LEVOFLOXACIN IN COMPLEX THERAPY OF NONSPECIFIC INFLAMMATORY PROCESS IN PATIENTS WITH UROGENITAL TUBERCULOSIS

П. І. Степанов, О. М. Каратаєв,  
А. Е. Greylikh, O. S. Tuzov

Summary

A one-center open randomized clinical study of efficacy of levofloxacin in a complex treatment of concomitant non-specific inflammatory process in 35 patients with urogenital tuberculosis was conducted.

The study of urine, prostate secretions and ejaculate detected the presence of gram-negative microorganisms in 68,4 % of cases and gram-positive microorganisms in 31,6 % of cases. The majority of the cases from the studied group had resistance to major uroseptics.

The therapy with levofloxacin in dose of 250–500 mg per day lasted from 5 to 10 days. A statistically significant decrease of the amount of leucocytes and microorganisms, or their complete absence in mediums was revealed after the treatment.

The positive effect of levofloxacin in treatment of the patients with urogenital tuberculosis and concomitant nonspecific inflammatory diseases allowed to recommend it as an effective chemotherapy agent for treatment of tuberculosis and nonspecific infections in conditions of increasing resistance of microorganisms.