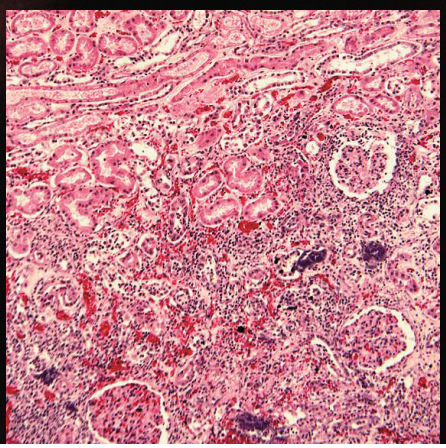
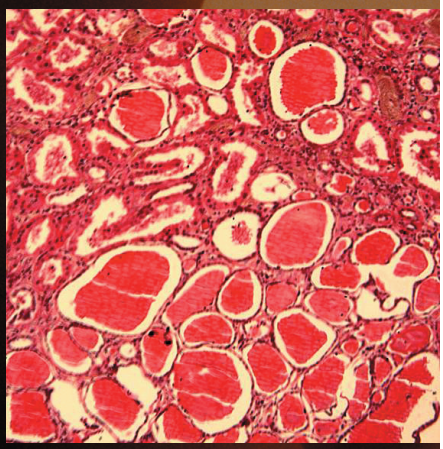
Застосування Лефлоцину при лікуванні гострого пієлонефриту





С. П. Пасєчніков, д. м. н., професор; **М. В. Мітченко,** к. м. н. /Інститут урології АМН України, відділ запальних захворювань нирок, сечовивідних шляхів та чоловічих статевих органів, Київ/

Гострий пієлонефрит (ГП) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної урології. Його поширеність в Україні становить близько півмільйона чоловік, і цей показник щорічно зростає [3, 6]. За своєю поширеністю серед хвороб нирок та сечовивідних шляхів виділяють так звану "інфекцію нирок". Станом на 1 січня 2004 р. таких хворих серед дорослих було зареєстровано 545 001 чоловік, в тому числі 89 529 зі вперше встановленим діагнозом; рівень поширеності становив 1436,3; захворюваності — 235,9 на 100 тис. населення.

Розвиток резистентності збудників гострого пієлонефриту (ГП) до антибіотиків, що найчастіше застосовуються в урологічній практиці, необхідність призначення антибактеріальних препаратів емпірично до отримання результатів бактеріологічного дослідження сечі створює об'єктивні труднощі для антибактеріальної терапії в урології [5]. Однією з основних груп препаратів вибору для лікування гострого пієлонефриту в усьому світі є фторхінолони (ФХ) [18]. ФХ разом з цефалоспоринами останніх поколінь та карбапенемами належать до трьох основних класів антимікробних препаратів широкого спектра дії. Нове покоління хінолонів постійно поповнюється новими препаратами, одним з яких є левофлоксацин.

Левофлоксацин (ЛФ) — новий антимікробний препарат групи хінолінів, L-ізомер офлоксацину. Враховуючи, що офлоксацин — це суміш ліво- та правообертаючих ізомерів, з яких лівообертаючий забезпечує антимікробну активність препарату, за активністю ЛФ майже в два рази перевищує офлоксацин in vitro. Обидва препарати мають подібний рівень токсичності в експерименті на тваринах, що дозволяє очікувати більшої ефективності від застосування левофлоксацину, що пов'язано з меншою частотою побічних ефектів та кращою переносимістю. Також слід врахувати його кращий фармакологічний профіль.

Левофлоксацин виявляє швидкий бактерицидний ефект завдяки ефективному проникненню у мікробну клітину. Левофлоксацин, як і фторхінолони I покоління, блокує фермент ДНК-гіразу (топоізомераза II), що перешкоджає процесу синтезу бактеріальної ДНК. Ферменти клітин людини нечутливі до ФХ, і останні не мають токсичного впливу на клітини макроорганізму. На відміну від препаратів попереднього покоління, "нові" ФХ інгібують не тільки ДНК-гіразу, а й інший фермент, відповідальний за синтез ДНК, — топоізомеразу IV, виділену у деяких мікроорганізмів, насамперед у грампозитивних.

За сучасною класифікацією, ЛФ належить до III покоління хінолонів [4]. До переваг левофлоксацину слід віднести високу ступінь безпеки, швидкий антибактеріальний ефект за відсутності розвитку ендотоксичних реакцій під

У статті представлені результати клінічного дослідження ефективності Лефлоцину ("Юрія-фарм", Україна) при лікуванні 30 хворих на гострий пієлонефрит. Лефлоцин застосовували в одноразовій дозі 500 мг внутрішньовенно протягом 5 діб. За клініко-лабораторними та бактеріологічними даними, у 76,7 % хворих результат лікування оцінений як добрий, у 13,3 % — задовільний, у 10,0 % — незадовільний. Слабко виражені побічні реакції спостерігалися у 6,7 % пацієнтів (терапія не переривалася). Використання Лефлоцину для емпіричної антибактеріальної терапії гострого пієлонефриту є етіологічно обґрунтованим, високоефективним та безпечним.

Ключові слова: гострий пієлонефрит, фторхінолони.

час лізису бактерій, високий рівень проникнення в органи і тканини, а також післяантибіотичний ефект (так званий суб-МПК-ефект) [1, 4, 8, 12, 18]. Левофлоксацин має широкий спектр антимікробної активності — аеробні грампозитивні, грамнегативні інфекційні агенти, а також *Chlamidia* та *Mycoplasma*. ЛФ виявляє високу активність до грампозитивних коків і в 2–4 рази перевищує дію офлоксацину. Висока антистафілококова активність ЛФ була підтверджена під час дослідження його дії на свіжовиділені госпітальні та негоспітальні штами *S. aureus*. Продемонстровано, що 96 % штамів препарат пригнічував при концентрації 1 мг/л [11]. Щодо грамнегативних аеробних бактерій — збудників більшості інфекцій органів сечостатевої системи, у тому числі патогенів, що продукують бета-лактамази поширеного спектра, активність ЛФ також є досить високою. Багатоцентровими дослідженнями чутливості ентеробактерій до ЛФ були доведені високі значення останньої [11]. Так, за результатами досліджень, проведених у 10 клінічних центрах США, зроблено висновок, що за ступенем активності щодо грамнегативних збудників (303 штами *E. coli*, *K. pneumonia* та ін.) ЛФ перевищує офлоксацин у 2 та більше разів. Практично всі виділені штами ентеробактерій були чутливими до препарату. Дія ЛФ на анаероби доведена, але використання його як специфічного антианаеробного препарату вважається нераціональним.

Таким чином, за спектром дії левофлоксацин наближається до карбапенемів. Якщо врахувати високий ступінь його проникнення в клітину, то стає зрозумілим, яку потужну зброю отримала антибактеріальна терапія.

Можливість широкого клінічного застосування ЛФ пов'язана з небезпекою розвитку резистентності до нього. Хромосомні мутації є основним механізмом, що забезпечує стійкість мікробів до ФХ. При цьому відбувається поступове накопичення мутацій в одному або двох генах ДНК-гірази чи топоізомерази IV, локалізованих у хромосомі, і зниження чутливості. Розвиток клінічно значимої резистентності пневмококів до ЛФ спостерігається після трьох мутацій, що є малоймовірним. Це підтверджується також експериментальними даними: ЛФ призводив до спонтанних мутацій у 100 разів рідше, ніж ципрофлоксацин, незалежно від чутливості штамів пневмокока, що тестуються, до пеніциліну та макролідів [17]. Проте широке використання препарату в останні роки в США і Японії не призвело до росту резистентності до нього. За даними K. Yamaguchi та співавт. (1999), чутливість бактерій до левофлоксацину за п'ять років, а саме з моменту початку його широкого застосування, не змінилась і перевищує 90 % як для грамнегативних, так і для грампозитивних збудників.

Важливою особливістю фармакокінетики ЛФ є 100 % біодоступність при пероральному застосуванні. Це дозволяє переводити хворих з парентерального введення антибіотика на пероральне, без корекції дози за умови відсутності порушень функції кишківника (так звана ступінчаста антибактеріальна терапія) [12].

ЛФ добре проникає у тканини та рідини організму. В ефективних концентраціях та при тривалому застосуванні він виявляється у тканинах легень, нирок, передміхурової залози, яєчок, у жовчному міхурі, м'язах, жировій тканині, мокроті, синовіальному та рановому ексудатах, жовчі [10]. Майже 90 % левофлоксацину екскретується нирками у незміненому вигляді. Після одноразового прийому 500 мг ЛФ концентрація препарату в сечі більше ніж у 50 разів перевищує концентрацію у плазмі крові [16].

Підвищення добової дози ЛФ до 500, 750 і 1000 мг перорально чи внутрішньовенно протягом 7 діб сприяло зростанню рівнів концентрації у крові до 5,1; 8,5 та 12 мг/л відповідно, T1/2 — 7–8 год. Високу біодоступність ЛФ, відсутність вираженої різниці фармакокінетичних параметрів залежно від способу введення було доведено рандомізованими подвійними сліпими плацебо-контрольованими дослідженнями. Концентрації препарату в крові перевищували значення МПК щодо клінічно значущих збудників протягом 24 годин і більше [9].

У результаті численних досліджень та широкого медичного застосування (в Японії — з 1992 р., в Європі та США — з 1996 р.) ефективність ЛФ вже досить широко вивчена. Отримані дані свідчать про його високу клінічну ефективність при тяжких інфекціях органів дихання, сечостатевої системи, шкіри та м'яких тканин. Одні з найкращих результатів були отримані при ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів — 95 % видужання з ерадикацією збудника; при абдомінальній хірургічній інфекції — 93 %; при генералізованій формі інфекцій шкіри та м'яких тканин — 86 % [2, 7].

У відкритому рандомізованому багатоцентровому дослідженні порівнювалася ефективність, безпечність і переносимість левофлоксацину 500 мг внутрішньовенно 2 рази на добу та іміпенему/циластатину (ІЦ) 1,0 г внутрішньовенно 3 рази на добу в лікуванні дорослих хворих з підозрою на бактеріємію/сепсис [14]. З внутрішньовенного на пероральне застосування ЛФ були переведені 176 із 239 хворих (74 %). У більшості випадків (74 %, або 130 пацієнтів) перехід відбувався на 2–5-й день парентеральної терапії. Отримані результати свідчать, що ЛФ так само ефективний у лікуванні бактеріємії/сепсису, як і ІЦ. Частота клінічного видужання в популяції хворих, що виконали протокол, становила 89 % у групі левофлоксацину і 85 % у групі іміпенему/циластатину, а в популяції пацієнтів, що розпочали лікування, — 77 % і 68 % відповідно. Більш низька частота видужання у другій популяції була пов'язана з більшою кількістю випадків невизначеного ефекту, коли протокол був порушений, а результати оцінювалися як відсутність ефекту. Задовільна бактеріологічна відповідь на лікування також спостерігалася з однаковою частотою у двох групах (87 % і 84 % відповідно).

Левофлоксацин і офлоксацин є одними з найбільш безпечних фторхінолонів. За здатністю викликати побічні дії ФХ розташовуються таким чином [13, 15]:

- з боку органів травлення: пефлоксацин > ципрофлоксацин (ЦФ) = ЛФ > норфлоксацин > офлоксацин;
- з боку ЦНС: флероксацин > норфлоксацин > спарфлоксацин > ЦФ > офлоксацин = пефлоксацин > ЛФ;
- фототоксичність: ломефлоксацин > спарфлоксацин > пефлоксацин > ЦФ > норфлоксацин = офлоксацин = ЛФ.

Левофлоксацин подолав критичний бар'єр у 150 млн чоловік, які приймали цей антибіотик. Численні "нові" ФХ (моксифлоксацин, гатифлоксацин, геміфлоксацин) цієї межі ще не досягли. Так, травофлоксацин мав чудові показники, які навіть перевищували ЛФ, але був виключений із клінічної практики після 2 років його застосування через гепатотоксичність з летальними випадками після трансплантації печінки.

Метою нашого дослідження була оцінка клінічної та бактеріологічної ефективності, а також безпечності **Лефлоцину** ("Юрія-фарм", Україна) при лікуванні гострого пієлонефриту.

Табл. 1

Бактеріологічна ефективність лікування хворих на гострий пієлонефрит Лефлоцином

Вид збудника	Кількість штамів	Бактеріологічний результат		
		ліквідація збудника	заміна збудника	зберігання збудника
E. coli	11	8	3	–
Proteus spp.	2	1	1	–
Enterobacter spp.	1	–	–	1
Klebsiella pneumonia	1	1	–	–
Staphylococcus spp.	6	6	–	–
Enterococcus faecalis	3	1	1	1
Pseudomonas spp.	1	–	–	1
Відсутність росту	5	4	1	–
Всього	30	21 (70 %)	6 (20 %)	3 (10 %)

Табл. 2

Клінічна ефективність лікування хворих на гострий пієлонефрит Лефлоцином

Клінічний результат	Кількість хворих, абс.	Кількість хворих, % ± m
Добрий	23	76,7 ± 6,6
Задовільний	4	13,3 ± 5,6
Незадовільний	3	10,0 ± 4,5
Всього	30	100,0

Матеріали та методи

У клініці запальних захворювань нирок, сечовивідних шляхів та чоловічих статевих органів Інституту урології АМН України Лефлоцин застосували для емпіричної монотерапії 30 хворих на гострий пієлонефрит. Лефлоцин призначали у комплексі з іншими препаратами патогенетичної та симптоматичної терапії. Всі хворі були жінками у віці від 18 до 76 років. У дослідження не включали хворих, які мали непереносимість фторхінолонів в анамнезі, ниркову недостатність, а також тих, що приймали антибіотики протягом останнього місяця. Препарат застосовувався внутрішньовенно по 500 мг один раз на добу протягом 5 діб. При ідентифікації чутливих до Лефлоцину збудників, а також у випадках відсутності росту мікрофлори подальша антибактеріальна терапія проводилася у вигляді перорального прийому левофлоксацину зі збереженням призначеної дози — 500 мг на добу. Посів сечі та антибіотикограма виконувалися всім хворим до прийому препарату і після 5 діб його застосування. Враховувалися збудники, виділені з сечі у клінічно значущих концентраціях (10 000 КУО/мл та вище). Також проводили загальні аналізи крові і сечі, визначення рівня креатиніну крові, УЗО та, за необхідності, рентгенологічне дослідження.

Оцінка ефективності лікування ґрунтувалася на вивченні клініко-лабораторних та мікробіологічних показників після 5 діб терапії. Основними клінічними та лабораторними параметрами, що характеризували активність запального процесу, були біль, дизурія, наявність симптомів інтоксикації (тахікардія, нудота, блювота, сухість у роті), температурна реакція, тіпанка, лабораторні показники (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ, лейкоцитурія, рівень креатиніну крові), УЗО-моніторинг нирок.

Результати та їх обговорення

У результаті мікробіологічного дослідження 30 хворих на ГП виділено та ідентифіковано мікробний збудник у 25 (83,3 ± 7,0 %) із них. Аналіз антибіотикограм показав, що загальна кількість чутливих до Лефлоцину штамів становила 92,0 %. Нечутливими in vitro виявилися по одному штаму *Enterobacter*, *Enterococcus* та *Pseudomonas*.

У таблицях 1 та 2 представлені відповідно бактеріологічні та клінічні результати лікування. Лікування Лефлоцином мало виражений позитивний ефект у 76,7 ± 6,6 % хворих.

На 3–4-ту добу температура тіла знизилася до нормальної або субфебрильної, регресували тіпанка, біль у попереку та бокових ділянках живота, дизурія, симптоми інтоксикації. Лабораторний контроль засвідчив значне покращення загальних аналізів крові та сечі, а в окремих хворих — нормалізацію показників уже на 6-ту добу терапії. За результатами контрольного мікробіологічного дослідження спостерігалася стерилізація сечі. УЗО-моніторинг розмірів нирок і товщини ниркової паренхіми на 7-му добу зафіксував позитивну динаміку з наближенням цих показників до норми.

При задовільному результаті лікування у 13,3 ± 5,6 % хворих динаміка клініко-лабораторних показників була мінімальною, окремі симптоми захворювання, зміни лейкограми, лейкоцитурія зберігалися на момент контрольного обстеження. Спостерігалося зниження активності інфекційно-запального процесу за наявності патологічних змін у загальному аналізі сечі. Відмічалася стерилізація сечі або заміна умовнопатогенного мікроорганізму.

При незадовільному результаті лікування у 10,0 ± 4,5 % хворих зберігалася субфебрильна або фебрильна температура тіла. За лабораторними та бактеріологічними критеріями позитивна динаміка також не зафіксована. У двох пацієнток незадовільний результат лікування викликала наявність нечутливої до Лефлоцину флори. Це були штами *Pseudomonas spp.* та *Enterobacter spp.* У третьому випадку покращення було відсутнє у пробах сечі як до, так і після лікування.

У інших чотирьох пацієнтів із групи, в якій не спостерігалося підвищення умовнопатогенних мікробів в сечі або визначене число колонієутворюючих одиниць не сягало діагностично значущих величин, отримано задовільні та добрі результати лікування. Останнє є додатковим свідченням широти спектра дії Лефлоцину, що включає ймовірних атипових збудників гострого пієлонефриту, яким є *Mycoplasma hominis* [5].

Побічні дії при застосуванні Лефлоцину зафіксовані у 2 хворих (6,7 ± 1,4 %). Незначні диспепсія та головний біль не вимагали відміни препарату. Після корекції дієти скарги самостійно купувалися. Клінічно значущі зміни лабораторних показників крові та сечі, пов'язані з прийомом препарату, не спостерігалися. Необхідно також відмітити зручність прийому Лефлоцину — одноразовою добовою дозою, тому порушень у режимі прийому препарату не зафіксовано.

Висновки

1. Клінічні дослідження, проведені з використанням клінічних і бактеріологічних даних, виразно продемонстрували ефективність та надійність препа-

рату Лефлоцин (“Юрія-фарм”, Україна) при лікуванні хворих на гострий пієлонефрит. Антибактеріальна терапія Лефлоцином 500 мг в/в один раз на добу протягом 5 діб з подальшим переходом на пероральний прийом левофлоксацину забезпечила добрі та задовільні результати лікування у 90,0 ± 5,4 % пацієнтів.

2. Результати лабораторного вивчення антимікробної активності Лефлоцину свідчать про високу активність препарату щодо більшості збудників гострого пієлонефриту (92,0 ± 6,5 %).

3. Лефлоцин добре переноситься хворими. Незначні побічні дії препарату, виявлені у 6,7 ± 1,4 % хворих, не вимагали відміни препарату, застосування додаткової медикаментозної терапії та не супроводжувалися клінічно значущими змінами лабораторних показників.

4. Застосування Лефлоцину для емпіричної антибактеріальної терапії гострого пієлонефриту є етіологічно обґрунтованим, високоефективним та безпечним, що у поєднанні з доступною ціною забезпечує оптимальний фармакоекономічний показник лікування.

Література

[1] Березняков И. Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств// Клин. антибиотикотерапия. – 2001. – № 4 (12). – С. 14–21.

[2] Буданов С. В., Смирнова Л. Б. Левофлоксацин (Таваник) – новый хинолон III поколения. Антимикробная активность, фармакокинетика, клиническое значение// Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Том 46, № 5. – С. 31–38.

[3] Возіанов О. Ф., Пасєчніков С. П., Сайдакова Н. О. та ін. Оптимізація тактики ведення хворих на гострий пієлонефрит// Урологія. – 1998. – № 4. – С. 4–8.

[4] Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. – М.: Медицина, 1998. – С. 308–315.

[5] Руденко А. В., Пасечников С. П., Митченко Н. В. Новые данные об этиологических факторах острого пиелонефрита// Мікробіол. журнал. – 1997. – Том 59, № 5. – С. 34–41.

[6] Сайдакова Н. О., Старцева Л. М., Кравчук Н. Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2002–2003 роки (відомче видання). – К., 2004.

[7] Сидоренко С. В. Фторированные хинолоны – спектр активности и клиническое значение// Клин. антибиотикотерапия. – 2001. – № 5–6. – С. 31–36.

[8] Andriole V. T. The Future of the Quinolone// Drugs. – 1999. – V. 58 (Suppl. 2). – P. 1–5.

[9] Chien S. C., Rogge M. C., Giscion L. J. et al. Pharmacokinetic profile of levifloxacin following oral or intravenous doses// Antimicrob. Agents Chemother. – 1997. – V. 41. – P. 2256–2260.

[10] Child J., Mortiboy D., Andrews J. Open-label cross over study to determine pharmacokinetic crossover study of two dose regimens of levofloxacin in infammatory fluid// Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – V. 39. – P. 2749–2751.

[11] Cooper L., Ysbell D. J., Kruszyuski J. A. et al. Comparative in vitro activity of L-ofloxacin and FK037 to other agents against 10040 fresh clinical isolates// Int. J. Antimicrob. Agents. – 1996. – V. 6. – P. 201–221.

[12] Davis R., Bryson H. M. Levofloxacin: a rewiew of its antibacterial activity. Pharmacokinetics and therapeutic efficasy// Drugs. – 1994. – V. 47. – P. 677–700.

[13] Fu K. P., Lafredo S. C., Foleno B. et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin, an optically active ofloxacin// Antimicrob. Agents Chemother. – 1992. – V. 36. – P. 860–866.

[14] Geddes A., Thaler M., Schonwald S. et al. Levofloxacin in empiric treatment of patients with suspected bacteriemia/sepsis – comparison with imipenem/cilastatin in open randomized investigation// Antimicrob. Chemother. – 1999. – V. 44. – P. 799–810.

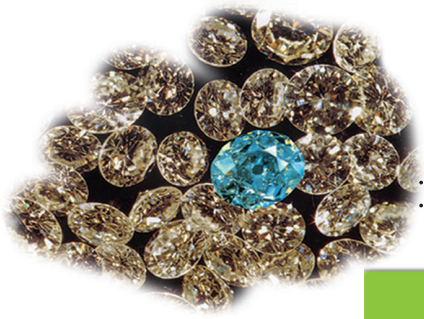
[15] Lipsky B. A., Baker C. A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents// Clin. Infect. Dis. – 1999. – V. 28. – P. 352–364.

[16] Naber C. K., Hammer M., Kinzig-Schippers M. et al. 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, 2000; Poster 10920.

[17] Piddok L.I., Johnson M., Ricci V. et al. Activities of new fluocoqumolones against fluorqumolone-resistant pathogenes of the lower respiratory tract// Ibid. – 1998. – V. 42, № 11. – P. 2956–2960.

[18] Stratton C. W. A practical approach to diagnosing and treating urinary tract infections in adult// Antimicrob. Inf. Dis. – 1996. – V. 15. – P. 37–40.

ЛЕФЛОЦИН®
(левофлоксацин)
Новий антибактеріальний препарат з групи фторхінолонів для внутрішньовенного введення
· широкий спектр дії, включаючи анаеробні, атипічні і полірезистентні форми збудників інфекцій
· швидка і тривала бактерицидна дія
· низька вірогідність розвитку резистентності мікроорганізмів
Р. 07.03/07095 від 09.07.03
Вірний друг



РЕОСОРБІЛАКТ®
Новий, оригінальний комплексний інфузійний препарат
· покращує мікроциркуляцію;
· зменшує інтоксикацію;
· стабілізує гемодинаміку;
· корегує кислотно-лужний стан
Р. 04.00/01611 від 04.04.00
Дорогоцінна формула

[A]

інтернет-аптека
apteka 03 .com.ua
швидка фармацевтична допомога
тел. 270-271-1
За ціною виробника

ЮРІЯ-ФАРМ
ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ», Україна, м. Київ, МСП-680, вул. М. Амосова, 10,
тел./ факс: (044) 276 9842, 276 0108,
e-mail: info@mtb.kiev.ua, www.uriafarm.com.ua