

# ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОМ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**В. И. Матяш, С. П. Борщев, Е. Л. Панасюк,  
Л. В. Березина, Д. В. Хмельнов, Т. Л. Токунова**

ДУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины», Киев

**Резюме.** В статье изложен клинический опыт комбинированного (внутривенного и интратекального) введения левофлоксацина при лечении больных туберкулезным менингоэнцефалитом. Показана эффективность и безопасность метода.

**Ключевые слова:** туберкулезный менингоэнцефалит, интратекальное введение, левофлоксацин.

## ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТ ТУБЕРКУЛЕЗНОЇ ЕТИОЛОГІЇ

**В. І. Матяш, С. П. Борщев, Е. Л. Панасюк,  
Л. В. Березина, Д. В. Хмельнов, Т. Л. Токунова**

**Резюме:** У статті викладений клінічний досвід комбінованого (внутрішньовенного і інтратекального) введення левофлоксацину при лікуванні хворих на туберкульозний менингоенцефаліт. Показана ефективність і безпека методу.

**Ключові слова:** туберкульозний менингоенцефаліт, інтратекальне введення, левофлоксацин.

## LEVOFLOXACIN USE IN TREATMENT OF MENINGOENCEPHALITIS TUBERCULOUS ETIOLOGY

**V. I. Matyash, S. P. Borshchev, E. L. Panasyuk,  
L. V. Berezina, D. V. Hmelnov, T. L. Tokunova**

**Summary:** The article described the clinical experience of combined (intravenous and intratekal) route of administration of levofloxacin in case of tuberculous meningoencephalitis. Shows the effectiveness and safety of the method.

**Keywords:** TBC meningitis, intratekal route, levofloxacin.

Адрес для переписки:

Матяш Віктор Іванович

д-р мед. наук, ДУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины», 03038, Киев, ул. Амосова, 5

Данные практического здравоохранения свидетельствуют, что при тяжелой, осложненной форме менингоэнцефалита летальность может достигать 40–60 %. Одним из наиболее тяжелых, в плане диагностики и лечения, вариантов менингоэнцефалита является туберкулезный. Среди факторов усугубляющих течение заболевания и затрудняющих диагностику называют также в ряде случаев наличие неспецифической, условно-патогенной бактериальной флоры. Есть сообщения, что при позднем, более 2 недель от первых клинических проявлений заболевания, начале специфической терапии больных туберкулезным менингоэнцефалитом, летальность составляет 100 %, не смотря на применение всех современных протокольных методов интенсивной терапии.

Цель исследования — улучшить результаты интенсивной терапии больных с поздно диагностированным, резистентным к стандартной терапии туберкулезным менингоэнцефалитом, за счет включения в комплекс лечения комбинированного (внутривенного и интратекального) введения левофлоксацина.

Основанием для применения левофлоксацина явились широкий спектр бактерицидного действия за счет способности ингибировать ДНК-гиразу нарушение процесса репликации ДНК бактерий грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий и внутриклеточных микроорганизмов: *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Neisseria spp.*,

*Haemophilus influenzae*, *Citrobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Hafnia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Vibrio spp.*, *Brucella spp.*, *Chlamidia spp.*, *Aeromonas spp.*, *Campylobacter spp.* и *Plesiomonas spp.*, а так же, микобактерий, микроорганизмов продуцирующих бета-лактамазы, в том числе, неферментирующих бактерий, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*.

Левофлоксацин в объеме 30–40 % связывается с белками плазмы. Выводится преимущественно почками в неизменном виде, период полувыведения достигает 6–8 часов. Высокие концентрации препарата отмечаются в тканях легких, бронхиальном секрете и мокроте, слюне, желчном пузыре, предстательной железе, моче, а также, коже и костях. Высокая концентрация несвязанного с белками препарата позволяет предполагать его высокую проницаемость через биологические барьеры, в том числе, и через гематоэнцефалический барьер. Немаловажным явился и тот фактор, что левофлоксацин можно применять как инфузионно так и перорально в таблетированной форме, что позволяет продлевать курс терапии.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 12 больных молодого и зрелого возраста. У 8 из 12 больных менингоэнцефалит развился на фоне ВИЧ-инфекции. Длительность заболевания составляла более 1 месяца. Клинически у всех пациентов имелись

признаки інтоксикації, общемозгового і очагового ураження головного мозку, переважно ствольових структур, ликворна гіпертензія, оболочечний синдром. В ликворі типові для туберкульозного менингіта зміни: плеоцитоз ( $(198,2 \pm 33,8)$  кліток в полі зору з переважанням лімфоцитів ( $(62,7 \pm 4,8)$  %), білок ( $(3,34 \pm 0,19)$  г/л), переважно за рахунок крупномолекулярної фракції, підвищення ликворного тиску ( $(480 \pm 150)$  мм вод. ст.). У 10 з 12 хворих мав місце синдром поліорганної недостаточності (з ураженням легких, нирок, печінки, серця).

Стандартна (згідно рекомендацій протоколів МОЗ) протитуберкульозна терапія, яка почалася на висоті клінічних проявів менингоенцефаліта (3–6 тижнів), позитивного терапевтичного ефекту в період 1–2 тижнів не давала, утримувалися на попередньому рівні і навіть наростали (у 3 з 12 хворих) плеоцитоз, протеїнорагія, у всіх хворих прогресувала ликворна гіпертензія.

Для потенціювання терапевтичного ефекту нами застосовано лефлосин як внутрішньовенно так і інтратекально.

Внутрішньовенно левофлоксацин (Лефлосин, «Юрія-Фарм», Україна) вводився традиційно в суточній дозі 1000 мг. Для інтратекального введення препарат розводився фізіологічним розчином 1/2 (3–5 мл препарату + 5–10 мл фізіологічного розчину). Вказаний об'єм вводився ендолумбальним доступом повільно через голку або катетер на ликворі (3–5 мл) під контролем ликворного тиску. Маніпуляція всіма хворими переносилася без ускладнень, ніяких негативних змін в клінічному стані хворих в період проведення маніпуляції і в найближчі 12 годин не відзначалося. Середнє кількість маніпуляцій на курс лікування склало 5–10.

Патогенетична терапія включала інфузійне введення препаратів, що діють на системний кровообіг, гормонів, інфузійно-дезінтоксикаційну терапію, вітамінотерапію.

## РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Аналізуючи стан хворих кінці 2-ї тижня (після 4–5 інтратекальних введення) на фоні комбінованої терапії з застосуванням левофлоксацину 9 з 12 хворих ми відзначили позитивну динаміку з боку неврологічного статусу: зниження вираженості общемозгових симптомів, в меншій ступені очагових, ликворологічних і ликвородинамічних змін (зниження плеоцитозу на  $(25,6 \pm 5,4)$  %, білка на  $(20,5 \pm 4,4)$  %, ликворного тиску до  $(210 \pm 40)$  мм вод. ст.) і загальноінтоксикаційного синдрому (зниження гіпертермії, слабості, дискінезій кишечника, підвищення апетиту).

Аналізуючи стан хворих кінці 4–5 тижня лікування (після 6–10 інтратекальних введення) на фоні комбінованої терапії наступну позитивну динаміку ми відзначили у 10 з 12 хворих. В неврологічному статусі спостерігалося

дальніше зниження вираженості общемозгових і очагових симптомів. В ликворі плеоцитоз знизився на  $(76,6 \pm 8,6)$  %, білок на  $(52,8 \pm 5,7)$  %, ликворний тиск знизився до  $(180 \pm 20)$  мм вод. ст. Загальноінтоксикаційний синдром суттєво зменшився у 7 з 12 хворих.

Дальніше спостереження за станом хворих протягом 2–3 місяців свідчувало про стійкий регрес патологічної неврологічної симптоматики, загальноінтоксикаційного синдрому (у 10 з 12 хворих) з поступовою санацією ликвору, зниженням плеоцитозу нижче 15 кліток в полі зору, переважно за рахунок лімфоцитів (у 7 осіб), білка до 0,45 г/л (у 6). Наступні інтратекальні введення проводилися 5 хворим.

В стабільному стані 6 осіб переведено в спеціалізовані стаціонари. До повного одужання в клініці знаходилися 4 особи (переважно пацієнти з ВІЧ-інфекцією). Летальний ісход на 3–4-й місяць лікування настав у 2 осіб.

## ВЫВОДЫ

Застосування комбінованої внутрішньовенної і інтратекальної введення левофлоксацину в комплексі традиційної терапії хворих з туберкульозним менингоенцефалітом дозволяє підвищити ефективність лікування.

Інтратекальне введення левофлоксацину по вищевказанній методиці сприяє:

- більш швидкій санации ликвору,
- зменшенню ликворологічних і ликвородинамічних порушень;
- скороченню термінів застосування хіміотерапії;
- зменшенню вираженості залишкових проявів.

Побічні реакції з боку організму пацієнтів, нервової системи на введення препарату по вищевказанній методиці в період маніпуляції і після маніпуляції не відзначалися.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., Логата, 1998.
2. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Рациональная антибактериальная фармакотерапия. М., Литтерра, 2003.
3. Компендиум. Лекарственные препараты. Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторов. К., Морион, 2010.
4. Возможности клинического применения левофлоксацина. Е. А. Прохорович, Е. А. Силина. Лечащий врач, 2007.
5. Dunbar L. M. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin. Infect. Dis. – 2003. – 37 (6). – P. 752–760.
6. Н. Лод. Левофлоксацин в сопоставлении с другими режимами антибактериальной терапии при лечении госпитализированных пациентов с пневмонией. Научный Центр медицинских исследований. Институт медицинской фармакологии. Клиника Берлинского университета. Берлин, Германия. CHEMOTHERAPY Journal. – 2007. – 16. – С. 41–48.
7. П. Л. Корсунская, С. В. Шиян. Атипичные формы течения туберкульозного менингоэнцефалита на фоне ВІЧ-инфекции. Практикующему неврологу. № 6. – 2008.
8. Doerr C.A., Starke J.R., Ong L.T. PAC Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. J. Pediatr. 1995;127:27–33.