

Тактика вибору схеми антибактеріальної терапії ускладнених інфекцій сечових шляхів

Ні для кого не секрет, що антибактеріальна терапія сьогодні переживає досить складні часи. Це пов'язано із вкрай актуальною проблемою зростання антибіотикорезистентності, утворенням бактеріальних плівок, широким поширенням атипичних патогенів, відсутністю розробок нових класів антибіотиків тощо. Зрозуміло, що й сучасну урологію не оминули перелічені проблеми. Якими ж мають бути шляхи оптимізації антибактеріальної терапії інфекцій сечових шляхів, на думку провідних світових фахівців?

Широке впровадження високотехнологічних оперативних втручань у практичну урологію, поширення та розвиток ендоурологічних технік, повсюдне застосування дренажів, сфінктерів, протезів нерідко призводять до розвитку інфекції чужорідного тіла, протезної та біоплівкової інфекції, нівелюючи в багатьох випадках результати складної операції. Якщо додати до цього проблему зростання резистентності патогенної флори до всіх класів антибіотиків, що застосовуються в урології, то стає зрозуміло, що часи, коли призначення схеми протимікробної терапії сечових шляхів було простим завданням, давно минули. Не секрет, що, незважаючи на наявність в аптеках великої кількості антибактеріальних препаратів, сучасна фармацевтична промисловість не може представити принципово нових молекул антибіотиків. Відтак надзвичайно важливо вживати заходів для оптимізації режиму й доз препаратів, які давно довели свою ефективність і успішно застосовуються. Прикладом антибактеріального препарату з широкими можливостями є левофлоксацин. Незважаючи на те що цей антибіотик має неофіційну назву «респіраторного» фторхінолону, проте його широко використовують саме в урологічній практиці. Про які ж нові тенденції та сучасні можливості застосування левофлоксацину в терапії інфекцій сечових шляхів (ІСШ) можна говорити сьогодні?

По-перше, згадаймо, які властивості забезпечили левофлоксацину гідне місце серед призначень урологів усього світу. Препарат — оптично активний лівообертаючий рацемат фторхінолону офлоксацину, причому антибактеріальну активність відкритого раніше офлоксацину визначає саме левофлоксацин. За фармакокінетичними властивостями левофлоксацин має низку позитивних переваг порівняно з іншими фторхінолонами — як із першими препаратами цієї групи, наприклад пефлоксацином, норфлоксацином, так і сучасними представниками групи, як-от спарфлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, геміфлоксацин. По-перше, абсолютна біодоступність препарату (85-99%) майже не залежить від способу прийому (перорального чи парентерального), що забезпечило широке застосування саме таблетованих форм антибіотика (D.N. Fish, A.W. Chow, 1997; С.Д. Дорофеев, С.С. Красняк, 2012). По-друге, стійка концентрація препарату в крові після прийому усередину досягається через 48 год після добової дози 500 або 750 мг за умови введення левофлоксацину 1 р/добу. Максимальна й кінцева концентрації левофлоксацину в плазмі крові після одноразового або повторних введень усередину 1 р/добу становлять при дозі 500 мг 5,7 і 0,5 мкг/мл і при дозі 750 мг — 8,6 і 1,1 мкг/мл відповідно. Значущих змін усмоктування й, відповідно, клінічної ефективності не відзначається у разі прийому левофлоксацину під час їжі (S.C. Chien et al., 1998). Це забезпечує зручну схему прийому препарату, що формує високий рівень комплаєнсу до лікування у пацієнтів. По-третє, модель активності левофлоксацину характеризується «дозозалежним клінінгом», тобто дія на збудників залежить від концентрації препарату в крові, яку визначають за співвідношенням C_{max}/MIC , де MIC — мінімальна інгібуюча концентрація. За цієї моделі активності необхідно призначати великі дози левофлоксацину 1 р/добу. В такому разі досягається високий рівень концентрації препарату й водночас не створюється його токсична концентрація. Саме ця особливість дає змогу використовувати диференційний підхід до дозування, призначаючи 500 чи 750 мг препарату на добу (F. Scaglione, L. Paraboni, 2006). Останнє дозування є ефективним за більшості інфекцій урогенітального тракту (навіть рецидивуючих та ускладнених), залишаючись при цьому абсолютно безпечним для пацієнта. Перераховані відмінності належать до класу фармакокінетичних, проте левофлоксацин має й цілу низку фармакодинамічних переваг. Як представник фторхінолонів левофлоксацин справляє бактерицидну дію завдяки інгібуванню ферментів класу топоізомераз — ДНК-гірази й топоізомераз IV. Це порушує суперспіралізацію та зшивання розривів ДНК, пригнічує синтез ДНК, спричиняючи глибокі морфологічні зміни в цитоплазмі, клітинній стінці й мембранах патогенів (С.Д. Дорофеев, С.С. Красняк, 2012). Препарат характеризується широким

спектром антимікробної активності, впливаючи на грам-негативні та грампозитивні бактерії, а також на такі внутрішньоклітинні мікроорганізми, як *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Hafnia* spp., *Yersinia* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria* spp., *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Vibrio* spp., *Providencia* spp., *Chlamydia* spp., *Campylobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp. Крім того, левофлоксацин ефективний щодо патогенів, які продукують β -лактамази, у тому числі неферментуючих бактерій — збудників нозокоміальної інфекції, а також атипичних мікроорганізмів (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma*). До нього також чутливі такі збудники, як мікобактерії, *Helicobacter pylori*, анаероби (М. Малей, 2015). У сучасних умовах неабияк важливим фактом є те, що резистентність уropatогенів до левофлоксацину, пов'язана зі спонтанними мутаціями, *in vitro* зустрічається порівняно рідко. Незважаючи на наявність перехресної стійкості між левофлоксацином та іншими фторхінолонами, деякі мікроорганізми, стійкі до хінолонів, можуть виявитися чутливими до левофлоксацину. Цей факт дає змогу призначати левофлоксацин пацієнтам, які мають ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) та анамнез лікування іншими антибіотиками.

Аналіз наукових публікацій літературних джерел, присвячених дослідженням ефективності й переносимості левофлоксацину в лікуванні ІСШ, допомагає чітко уявити відмінності цього препарату від інших антибактеріальних засобів. Зокрема, S.R. Strote і H.A. Klausner (2009) в багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні порівнювали ефективність застосування левофлоксацину у високих дозах та ципрофлоксацину в стандартних дозах у терапії пацієнтів з ускладненими ІСШ і гострим пієлонефритом. У випробування залучили 506 хворих, яких поділили на дві групи: першій групі призначали ципрофлоксацин внутрішньовенно або перорально у дозі 400/500 мг 2 р/добу протягом 10 днів, друга група отримувала левофлоксацин у дозі 750 мг внутрішньовенно або перорально 1 р/добу упродовж 5 днів. Після завершення терапії частота ерадикації становила 88,3% для левофлоксацину та 86,7% для ципрофлоксацину. У підгрупі хворих на гострий пієлонефрит мікробіологічна ерадикація досягала 92,5% для левофлоксацину і 93,4% — для ципрофлоксацину. Отримані результати свідчать про однакову ефективність навіть короткого курсу лікування левофлоксацином у збільшеній дозі порівняно з призначенням інших антибіотиків за традиційними схемами. Отже, призначення левофлоксацину у високій дозі (750 мг/добу) дало змогу скоротити терміни лікування таких пацієнтів у 2 рази. Крім того, одноразовий прийом препарату позитивно впливав на комплаєнтність терапії.

K.G. Naber і співавт. (2009) провели проспективне мультицентрове подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження за участю 753 пацієнтів з ускладненою ІСШ або пієлонефритом, які отримували внутрішньовенно доріпенем у дозі 500 мг 3 р/добу або левофлоксацин у дозі 250 мг внутрішньовенно 1 р/добу. Через 3 дні терапії хворих обох груп було переведено на пероральний прийом левофлоксацину в дозі 250 мг 1 р/добу. Рівень клінічної ефективності, визначений під час візиту з контролю лікування, становив 95,1 і 90,2% в першій і другій групах відповідно, а показник мікробіологічної ефективності (у 545 мікробіологічно обстежених пацієнтів) — 82,1 і 83,4%. Отримані дані свідчать про однакову ефективність застосовуваних препаратів поряд зі значною економічною перевагою левофлоксацину. Керівник цієї авторитетної групи німецьких учених K.G. Naber здійснив відомий метааналіз (2009) із метою вивчення ефективності левофлоксацину в лікуванні бактеріального простатиту в чоловіків. Він проаналізував сучасні публікації, у яких було відзначено ефективність левофлоксацину в лікуванні бактеріальних ІСШ, зокрема хронічного простатиту. На підставі отриманих результатів професор

K.G. Naber дійшов таких висновків: високі дози левофлоксацину можуть бути більш вигідними для лікування хронічного бактеріального простатиту; цілком виправданим є збільшення звичайної рекомендованої дози 500 мг 1 р/добу — до 750 мг/добу. Збільшена до 750 мг добова доза левофлоксацину допомагає не тільки ефективно ерадикувати збудника, а й досягти цього в більш короткі терміни. Схожі висновки можна знайти в роботах V.R. Anderson, С.М. Perry (2008), J. Peterson і співавт. (2008) та ін. Цікавими також є результати нового дослідження Н. Ren і співавт. (2017), у ході якого порівнювали ефективність коротких курсів левофлоксацину в дозі 750 мг/добу й стандартних за тривалістю курсів левофлоксацину в дозі 500 мг/добу в лікуванні ускладнених ІСШ та гострого пієлонефриту. Це було проспективне відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове клінічне випробування. Учасники були рандомізовані на 2 групи: короткої курсової терапії (левофлоксацин внутрішньовенно у дозі 750 мг/добу протягом 5 днів) або звичайної терапевтичної групи (внутрішньовенно/оральна схема: левофлоксацин у дозі 500 мг/добу протягом 7-14 днів). Клінічні, лабораторні та мікробіологічні результати оцінювали за параметрами ефективності й безпеки. Згідно з результатами було встановлено, що клінічна ефективність у першій групі (89,87%) не була нижчою, ніж у другій (89,31%). Рівні мікробіологічної ефективності також виявилися схожими (89,55 vs 86,30%; $p>0,05$). Суттєвих відмінностей між іншими параметрами, включаючи клінічні та мікробіологічні показники рецидивів, не встановлено. Частота схожих ефектів, а також побічних ефектів, пов'язаних із прийомом левофлоксацину, була подібною для першої (21,95%) та другої (23,03%) груп. Автори дослідження дійшли висновку, що в умовах однакового рівня безпеки перевагу слід віддавати більш високим дозам левофлоксацину (750 мг/добу), що дає змогу скоротити курс лікування, знизити його вартість, підвищити рівень комплаєнсу до лікування з боку хворих. Цей висновок цілком відповідає рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я та збігається із думкою експертів з антимікробного захисту (B. Spellberg, 2016) щодо запобігання виникненню антибіотикорезистентності, які радять застосовувати достатні дози антибіотика в максимально короткі терміни.

Нешодавно в авторитетному британському виданні The New England journal of medicine була опублікована стаття A.J. Schaeffer і L.E. Nicolle (2016), яка містить розгорнуту характеристику сучасних методів консервативного лікування ІСШ із доведеною ефективністю у хворих чоловіків похилого віку. Автори наголошують, що левофлоксацин добре переноситься навіть такою складною групою хворих, що дає змогу рекомендувати його в дозах 500 і 750 мг як першу лінію терапії таких нозологій, як цистит, пієлонефрит, гострий та хронічний простатит. Безумовно, така рекомендація свідчить про безпечність використання левофлоксацину в дозі 750 мг/добу як коротким (5 днів), так і середньотривалим курсом (7-10 днів).

На вітчизняному фармацевтичному ринку левофлоксацин представлений доволі великою кількістю препаратів, більшість із яких, на жаль, є генериками сумнівного походження. Така ситуація стала можливою у зв'язку з тим, що в Україні під час реєстрації лікарського засобу виробникам не потрібно доводити його терапевтичну еквівалентність оригінальному препарату. У країнах Західної Європи і США ситуація кардинально відрізняється. Наприклад, у США препарат не зможе потрапити на полиці аптек без узгодження з Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA), яке, у свою чергу, неможливе без проведення випробувань щодо ступеня еквівалентності генерика оригінальній молекулі. Результати цих випробувань представлені в так званій «Оранжевій книзі» (Orange book) і відкриті для громадськості (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>). Кожний практикуючий лікар має змогу перевірити відповідність генеричного засобу оригінальному та зробити висновок щодо його якості. На жаль, генеричних препаратів левофлоксацину, терапевтична еквівалентність яких є доведеною, на ринку дуже мало. В Україні таким засобом є Леволет® (Dr. Reddy's) — достовірно терапевтично еквівалентний генерик, який, крім іншого, має у своїй лінійці зручне в лікуванні ІСШ дозування 750 мг.

Підготувала **Олександра Меркулова**

ЛЕВОЛЕТ 750_{мг}



Терапевтично еквівалентний оригінальному левофлоксацину^{1,2}



ВПЕВНЕНІСТЬ У РЕЗУЛЬТАТІ

Витяг з інструкції з медичного застосування препарату Леволет. **Склад:** діюча речовина: левофлоксацин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить левофлоксацину 250 мг або 500 мг, або 750 мг у вигляді левофлоксацину напівгідрату. **Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A12. Показання.** Інфекції, спричинені чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами: гострий синусит*, загострення хронічного бронхіту, нозокоміальна пневмонія*, негоспітальна пневмонія, ускладнені та неускладнені інфекції сечовидільного тракту (у тому числі пієлонефрит)*, ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин*, хронічний бактеріальний простатит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину, до інших хінолонів або до будь-якого іншого компонента препарату; епілепсія; пацієнти зі скаргами на побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хінолонів. Вагітність або період годування груддю. Дитячий вік. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки приймати 1 раз на добу. Доза залежить від типу і тяжкості інфекції. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Рекомендовано продовжувати лікування прийнятими протягом 48-72 годин після нормалізації температури тіла або підтвердженого мікробіологічними тестами знищення збудників. Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати таблетки можна як разом з їжею, так і в інший час. **Фармакокінетика.** Левофлоксацин характеризується широким спектром антибактеріальної дії. Бактерицидний ефект забезпечується внаслідок пригнічення левофлоксацином бактеріального ферменту ДНК-гірази, який належить до топоізомераз II типу. Результатом такого пригнічення є неможливість переходу бактеріальної ДНК зі стану «релаксації» у «надскручений» стан, що, у свою чергу, робить неможливим подальший поділ (розмноження) бактеріальних клітин. Спектр активності левофлоксацину включає грампозитивні і грамнегативні бактерії разом з неферментуючими бактеріями. Чутливі до препарату мікроорганізми: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* methi-S, *Streptococci* group C, G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* peni-I/S/R, *Streptococcus pyogenes*. Грамнегативні аероби: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* ampi-S/R, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* β+/β-, *Morganella morganii*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*. Анаероби: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*. Інші: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma*, *H.pylori*. Мікроорганізми, нечутливі до дії препарату Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* methi-R, *Staphylococcus coagulase negative* methi-S(1). Подібно до інших фторхінолонів, левофлоксацин неактивний щодо спірохет. **Побічні реакції.** Свербіж та почервоніння шкіри, загальні реакції підвищеної чутливості (анафілактичні та анафіктоїдні) з такими ознаками, як кропив'янка, спазм бронхів і, можливо, тяжка ядуха, а також набряк шкіри та слизових оболонок (наприклад шкіри обличчя і слизової оболонки глотки), раптове зниження артеріального тиску та шок, подовження QT-інтервалу, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового проміння, висипання на шкірі і слизових оболонках, гіпергідроз, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексудативна мультиформна еритема. Загальні реакції підвищеної чутливості можуть з'явитися вже після першої дози та протягом кількох хвилин або годин після прийому. Нудота, діарея, здуття живота, запори, стоматит, відсутність апетиту, блювання, біль у животі, розлади травлення, панкреатит, діарея з домішками крові, яка інколи може бути ознакою запалення кишкового, у тому числі псевдомембранозного коліту. Гіперлікемія, гіпоглікемічна кома, зниження вмісту цукру в крові (гіпоглікемія). Головний біль, запаморочення/заклякання, сонливість, парестезія, тремтіння, неспокій, страх, судомні напади та сплутаність свідомості: розлади зору та слуху, порушення смакових відчуттів та нюху та інші. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 1 блистеру у картонній коробці (таблетки 500 мг); По 5 або 10 таблеток у блистері, по 1 блистеру у картонній коробці (таблетки 750 мг). **Категорія відпуску.** За рецептом. PC UA/9474/01/03, наказ МОЗ №920 від 09.08.2017

1. Medical News Today. Generic Versions Of Antibiotic Levaquin (Levofloxacin) Approved By FDA. 21 June 2011 Режим доступу: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/229081.php>

2. Як левофлоксацин виробництва "Dr. Reddy's" U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations 36th EDITION. 2016. Режим доступу: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>. ANDA 076710

*Препарат Леволет у дозуванні 750 мг застосовують для лікування лише виділених зрочкою показань.

Під впевненістю у результаті мається на увазі бактеріцидна дія препарату на чутливі мікроорганізми. Зображення пілота у його робочому середовищі приведено як абстрактне зображення відповідного пацієнта.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді» «Лабораторія», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції з медичного застосування.