

Левофлоксацин в урології: огляд сучасних рекомендацій

Фторхінолони зберігають провідну роль у лікуванні інфекцій сечових шляхів (ІСШ). Серед антибіотиків цього класу найчастіше застосовується левофлоксацин – І-ізомер офлоксацину. Левфлоксацин входить до переліку життєво необхідних ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я і при багатьох інфекційних захворюваннях є антибіотиком вибору. Уперше левофлоксацин був схвалений Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в 1996 р., сьогодні доступні генеричні версії препарату. В урологічній практиці левофлоксацин застосовується для лікування неускладнених і ускладнених ІСШ, бактеріального простатиту, неспецифічного уретриту та деяких видів специфічних уретритів (викликаних інфекціями, що передаються статевим шляхом), орхіту й епідидиміту, а також з метою періопераційної профілактики.

Спектр активності і фармакокінетика

Як і всі фторхінолони, левофлоксацин проявляє бактерицидний ефект за рахунок пригнічення двох ферментів класу топоізомераз – ДНК-гірази (топоізомерази II) та топоізомерази IV, що супроводжується порушенням процесів формування, росту й поділу бактеріальної клітини і її загибелі. Левфлоксацин має широкий спектр антимікробної активності, який включає аеробні грампозитивні (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus et saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), аеробні грамнегативні (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) та інші мікроорганізми (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* та ін.).

Фармакокінетичні параметри лікарських форм для перорального прийому і парентерального введення практично не відрізняються, завдяки чому можливе ефективне використання препарату за ступеневою схемою. При пероральному прийомі левофлоксацин швидко та практично повністю всмоктується. Біодоступність становить 99% і не залежить від прийому їжі. Левфлоксацин характеризується невисоким ступенем зв'язування з білками плазми – 30-40%. Він має великий об'єм розподілу, накопичується в багатьох органах і тканинах, у тому числі в паренхімі нирок та передміхуровій залозі. Концентрації, що створюються в тканинах, у кілька разів перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію для потенційних збудників.

Левфлоксацин елімінується переважно із сечею (84%), у якій створюються високі концентрації, достатні для пригнічення чутливої мікрофлори (для порівняння: рівень екскреції із сечею ципрофлоксацину становить 43%, моксифлоксацину – лише 20%). Тривала циркуляція препарату в організмі в терапевтичних концентраціях дозволяє застосовувати його 1 раз на добу.

Резистентність до левофлоксацину, пов'язана зі спонтанними мутациями, зустрічається порівняно рідко. Незважаючи на наявність перехресної стійкості між левофлоксацином та іншими фторхінолонами, деякі мікроорганізми, стійкі до хінолонів, можуть проявляти чутливість до левофлоксацину.

Гострий неускладнений цистит

При гострому неускладненому циститі використання антибіотикотерапії рекомендовано на тій підставі, що у жінок, які отримували антибіотики, клінічна ефективність досягалася значно частіше порівняно з плацебо.

Вибір препарату для емпіричної терапії має здійснюватися не лише на підставі актуальної чутливості збудників циститу в конкретному регіоні, а й залежно від здатності тих чи інших препаратів проникати в тканини. Так, зокрема, фосфоміцину триметамол виділяється із сечею в незмінененому вигляді і створює в ній високі концентрації, проте не проникає в слизові оболонки сечових шляхів, тоді як фторхінолони здатні достатньою мірою накопичуватися

в уротелії. З огляду на здатність основних збудників циститу проникати в слизові оболонки сечових шляхів застосування фторхінолонів є більш доцільним при циститах з ознаками деструкції тканин (наприклад, при геморагічному циститі), а також коли пацієнт починає лікування не в перші дні розвитку запального процесу, і, відповідно, існує більш висока ймовірність проникнення збудників в уротелій.

У жінок з неускладненим циститом, що не мають супутньої патології (за винятком вагітних), левофлоксацин може призначатися як альтернативний препарат по 250 мг перорально протягом 3 днів (EAU, 2015).

Уретрит

З терапевтичної та клінічної точок зору слід диференціювати гонорейний уретрит від неспецифічного запалення уретри (останнє зустрічається частіше). Збудниками уретриту можуть бути *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* і *Trichomonas vaginalis*.

При гонорейному уретриті левофлоксацин може застосовуватися у якості альтернативної схеми 250 мг перорально однократно (CDC, 2013). При неспецифічному уретриті левофлоксацин у дозі 500 мг 1 раз на добу впродовж 7 днів є другою лінією терапії (EAU, 2015).

Гострий неускладнений пієлонефрит

Спектр і чутливість уропатогенів – збудників неускладнених пієлонефритів не відрізняються від таких при неускладнених циститах.

Згідно із сучасними рекомендаціями EAU препаратами вибору при амбулаторному лікуванні гострого неускладненого пієлонефриту легкої та середньої тяжкості залишаються пероральні фторхінолони з тканинним накопиченням – левофлоксацин і ципрофлоксацин. Як препарат для емпіричної терапії левофлоксацин має перевагу перед ципрофлоксацином, що зумовлено більш широким спектром антибактеріальної активності. Так, на відміну від ципрофлоксацину левофлоксацин має високу ефективність щодо грампозитивних коків – збудників агресивних, абсцедуючих форм пієлонефриту. Крім того, в умовах амбулаторного лікування пієлонефриту прийом левофлоксацину 1 раз на добу дозволяє забезпечити кращий комплаєнс і, відповідно, максимальну ефективність терапії.

При легкому та середньої тяжкості гострому неускладненому пієлонефриті у якості стартової емпіричної антимікробної терапії призначається левофлоксацин перорально 500 мг 1 раз на добу протягом 7-10 днів або 750 мг 1 раз на добу впродовж 5 днів (EAU, 2015).

При неускладненому пієлонефриті тяжкого перебігу (з нудотою і блюванням, лихоманкою та вираженою інтоксикацією), коли пацієнт не може приймати препарати перорально, терапія спочатку проводиться парентеральним антибіотиком. Пацієнти з подібним перебігом пієлонефриту обов'язково мають бути госпіталізовані й отримувати інфузійну терапію.

При тяжкому гострому неускладненому пієлонефриті у якості стартової емпіричної антимікробної терапії призначається левофлоксацин парентерально 250, 500 або 750 мг 1 раз на добу (застосування дози 250 мг вивчалася, проте експерти рекомендують призначати більш високі дози). Після покращення стану пацієнта можна перевести на пероральний левофлоксацин 500 або 750 мг 1 раз на добу до завершення 1-2-тижневого курсу лікування (EAU, 2015).

Хронічний цистит і пієлонефрит

У пацієнтів із хронічним або рецидивуючим циститом або пієлонефритом діагноз має бути підтверджений за допомогою бактеріологічного дослідження сечі з визначенням чутливості збудника. На підставі його результатів призначається відповідна антимікробна терапія. У більшості випадків уропатогени, що ідентифікуються у таких хворих, є чутливими до левофлоксацину.

Антимікробна профілактика може призначатися тривало (1 раз на добу, 1 раз на тиждень протягом 3-6 міс або у вигляді однократної посткоїтальної дози).

У невагітних жінок з неускладненим рецидивом циститу можливі самостійні діагностика і призначення короткочасного курсу антибіотикотерапії (левофлоксацин 250 мг 1 раз на добу протягом 3 днів) (EAU, 2015).

Простатит

Традиційно термін «простатит» включає як гострий, так і хронічний бактеріальний простатит з доведеним інфекційним походженням. Під поняттям «простатичний синдром» або його більш сучасним синонімом «синдром хронічного тазового болю» розуміють стан, при якому не вдається виявити інфекційний агент і який вважається багатофакторною патологією. В етіології гострого бактеріального простатиту провідними патогенами є бактерії сімейства *Enterobacteriaceae*, особливо *E. coli*. Іншими патогенами з доведеною значущістю є *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* і *Pseudomonas aeruginosa*.

Призначення антибактеріальної терапії при гострому бактеріальному простатиті є життєво необхідним. Це зумовлено тяжкістю зазначеної патології, яка супроводжується гіпертермією, інтенсивним локалізованим болям і вираженою загальною симптоматикою.

При гострому бактеріальному простатиті левофлоксацин є препаратом вибору. Рекомендовано парентеральне введення бактерицидних лікарських засобів у високих дозах; після зниження температури тіла і нормалізації показників інфекційного процесу можливий перехід на пероральний левофлоксацин. Загальна тривалість терапії має становити 2-4 тиж (EAU, 2015).

У пацієнтів із хронічним бактеріальним простатитом спектр патогенів більш широкий. Значущість внутрішньоклітинних збудників, таких як *C. trachomatis*, є невизначеною. У пацієнтів з імунodefіцитом або ВІЛ-інфекцією простатит може бути зумовлений мікобактерією туберкульозу і *Candida spp.*

При хронічному бактеріальному простатиті левофлоксацин є препаратом вибору на підставі фармакокінетичних властивостей, профілю безпеки та антибактеріальної активності проти грамнегативних патогенів, у тому числі *P. aeruginosa*. Крім того, левофлоксацин активний проти грампозитивних і атипичних патогенів, таких як *C. trachomatis* та *M. genitalium*. Антибактеріальна терапія має тривати 4-6 тижнів після встановлення діагнозу. Необхідні відносно високі дози антибіотика, рекомендується пероральна терапія (EAU, 2015).

Орхіт і епідидиміт

Епідидиміт – запальне захворювання придатка яєчка, що виявляється болям і набряком. Практично завжди це односторонній процес з гострим початком. У деяких випадках при поширенні запального процесу на яєчка розвивається епідидимоорхіт. Водночас при орхіті вірусного генезу найчастіше до запального процесу втягуються придатки яєчок.

Орхіт і епідидиміт класифікуються як гострий або хронічний залежно від ступеня вираження клінічних проявів на початку захворювання та його клінічного перебігу. У 15% випадків у пацієнтів з гострим епідидимітом спостерігається хронізація процесу. Хронічне запалення яєчок може призвести до їх атрофії і порушення сперматогенезу.

Як правило, неспецифічний епідидиміт і епідидиміт, зумовлений захворюваннями, що передаються статевим шляхом, виникають унаслідок поширення інфекції з уретри або сечового міхура. Епідидимоорхіт також спостерігається при таких інфекційних захворюваннях, як туберкульоз, сифіліс, бруцельоз та криптококоз.

Згідно з результатами досліджень антибактеріальні препарати групи фторхінолонів мають здатність добре проникати в тканину яєчка і його придатка. Антибактеріальні лікарські засоби при епідидиміті й орхіті призначають емпірично, ґрунтуючись на тому, що у молодих сексуально активних чоловіків провідним етіопатогеном є *C. trachomatis*.

При орхіті та епідидиміті препаратами вибору є фторхінолони з активністю проти *C. trachomatis*, такі як левофлоксацин (EAU, 2015).

Періопераційна антибактеріальна профілактика

Метою періопераційної профілактики є зменшення ймовірності розвитку інфекції, пов'язаної з хірургічним втручанням. Потреба в профілактиці залежить від типу втручання та індивідуального ризику для кожного пацієнта. Необхідно враховувати наявність факторів ризику, таких як синдром хронічної втоми, обмінні порушення (діабет), імуносупресія, незадовільні умови проведення операції, повторна операція тощо. Найчастішими збудниками нозокоміальних ІСШ і ранової інфекції є *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* і *Candida spp.*

Левфлоксацин відповідає критеріям антибіотика, що може застосовуватися у періопераційній профілактиці. З цією метою левофлоксацин призначається однократно перорально перед операцією або парентерально під час втручання (EAU, 2015).

Левфлоксацин – сучасний фторхінолон з високою клінічною та мікробіологічною ефективністю, доброю переносимістю й низькою токсичністю. Завдяки своїм унікальним властивостям він є препаратом вибору для лікування широкого спектра урологічної патології.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Олександр Грек