

Мистецтво ефективних антибіотиків

Левовфлоксацин — 500 мг
Орнідазол — 1000 мг



• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування
і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції
в якості монотерапії

• Вирішує «проблему вибору»
при емпіричному призначенні
АБ терапії

ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



Комбінація левофлоксацину та орнідазолу в лікуванні інфекцій сечових шляхів

Останніми роками спостерігається зростання кількості випадків урогенітальних інфекцій, у тому числі тих, що передаються статевим шляхом. Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), є важливою медико-соціальною проблемою в більшості країн світу, а в Україні сягають рівня епідемії. Серед етіологічних агентів, що переважно передаються статевим шляхом і спричиняють запальні захворювання урогенітального тракту, найбільш поширеними наразі є гонорея, трихомоніаз та хламідіоз. На ці види інфекцій страждають загалом десятки мільйонів людей (В.А. Дмитрієв, 2003). Щороку в світі реєструють близько 100 млн випадків захворювання на хламідіоз, 62 млн – на гонорею, 170 млн – на трихомоніаз. Кожне з цих захворювань завдає значної шкоди здоров'ю людини (Л.Н. Ветошкіна і співавт., 2015).

Сьогодні також спостерігається незмінна тенденція до збільшення випадків виникнення так званих мікст-інфекцій, що, безсумнівно, призводять до більш тяжкого перебігу хвороби та істотно погіршують прогноз. Однією з причин формування мікстинфекцій сечових шляхів є неефективність антибактеріальної терапії. Неправильно вибраний препарат, доза, режим прийому, недбалість пацієнта в процесі лікування – усе це призводить лише до стихання ключових симптомів і розвитку хронічного процесу.

На сьогодні поширення ІПСШ в Україні зростає з кожним роком. Цьому сприяє низка причин: низький рівень статевої культури населення; широка лібералізація сексуальних відносин; ранній початок статевого життя за недостатньої інформованості про засоби контрацепції; низький рівень фінансової забезпеченості; недостатнє й незбалансоване харчування; екологічно несприятливі умови; вроджені та ятрогенні порушення локального та системного імунітету; інтенсивні міграційні процеси; зниження якості та ефективності профілактичної та лікувальної роботи медичних закладів через недостатнє фінансування; складність діагностики; зміна спектра мікрофлори та збільшення кількості штамів мікроорганізмів, що зберігають свої патогенні властивості після неповноцінного, неадекватного лікування; безсимптомний або малосимптомний перебіг ІПСШ; відсутність формування стійкого імунітету після одужання (С.П. Пасечніков, 2015).

Як бачимо, однією з ключових умов ефективного лікування ІПСШ та запобігання хронізації процесу є своєчасна, раціональна та достатня антибіотикотерапія. В умовах зростаючої антибіотикорезистентності практикуючим лікарям іноді не просто обрати «ідеальний» препарат, оскільки не завжди є дані про локальну чутливість збудників чи результати обстеження пацієнта, адже далеко не кожна лікарня та не кожен хворий мають змогу оплачувати дорогі лабораторні аналізи. Отже, велика частка антибіотиків в урологічній практиці наразі призначається емпірично. Саме з цієї причини в комплексному лікуванні захворювань урогенітального тракту інфекційно-запального генезу раціональним є використання антибактеріальних препаратів із широким спектром дії. Важливо, щоб антибактеріальний препарат мав оптимальний спектр активності – досить широкий, націлений на патогени, що характерні для конкретної патології у конкретній локації.

З урахуванням високої частоти формування мікст-інфекцій із включенням трихомонад, анаеробної, внутрішньоклітинної, атипової флори доцільним є використання комплексних антибактеріальних засобів, до складу яких входять похідні імідазолу.

Схеми лікування із застосуванням антибіотиків та імідазолів є найбільш раціональними та апробованими, особливо в гострий і підгострий періоди хвороби. У ці схеми включено два (іноді більше) окремих препарати. В останні роки на фармацевтичному ринку з'явилися комбіновані антибактеріальні засоби, які дають можливість здійснювати лікування одним комплексним препаратом. Це покращує комплаєнтність пацієнтів, значно підвищує ефективність лікування, знижує медикаментозне навантаження на організм (С.П. Пасечніков, 2015).

Зазначені властивості має комбінований антибактеріальний препарат Грандазол® (Юрія-Фарм, Україна), який містить активні речовини левофлоксацин (2,5 мг/мл) + орнідазол (5 мг/мл). Випускається у флаконах по 200 мл (500 мг левофлоксацину + 1000 мг орнідазолу). Чому ж саме левофлоксацин та орнідазол?

Левофлоксацин є одним із найбільш широко використовуваних та вивчених фторхінолонів. Фторхінолони принципово відрізняються від інших антимікробних препаратів механізмом дії. Їхній бактерицидний ефект

зумовлений інгібуванням двох життєво важливих ферментів мікробної клітини – ДНК-гірази та топоізомерази IV, що спричиняє порушення синтезу бактеріальної ДНК. Препарати цієї групи ефективні як щодо основного уropатогена *Escherichia coli*, так і щодо інших бактерій, що рідше є причиною захворювання (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus saprophyticus*). Крім високої мікробіологічної активності, більшість фторхінолонів мають такі переваги, як оптимальна для терапії інфекцій сечових шляхів (ІСШ) фармакокінетика: домінуюча екскреція через нирки, високі тканинні концентрації, тривалий період напіввиведення, дозо-, але не часозалежність).

Крім того, результати останніх досліджень свідчать про те, що для ерадикації уropатогенів у пацієнтів з ІСШ і запобігання рецидивам хвороби необхідно створювати не лише високі концентрації антибіотика в сечі, а й домагатися підтримки їх на високому рівні саме в тканинах насамперед в слизовій оболонці (сечоводів, сечового міхура тощо). Це пов'язано з тим, що, згідно з останніми даними, провідну роль у розвитку ІСШ (особливо рецидивуючих форм) відіграє кишкова паличка, що локалізується в міжклітинному просторі слизової оболонки сечового міхура і всередині уроепітелія (S.S. Justice et al., 2006; C.K. Garofalo et al., 2007; G. Piatti et al., 2008). У зв'язку з цим активно проводять дослідження, що дають змогу оцінити потенціал різних антимікробних препаратів щодо впливу на подібні внутрішньотканинні форми бактерій.

У моделях ІСШ показано, що найбільш активними антибіотиками щодо внутрішньоклітинно розташованих уropатогенів є саме фторхінолони. Натомість пеніцилін, фосфоміцин і ко-тримоксазол показали невисоку активність внутрішньоклітинно розташованих штамів кишкової палички, яку можна порівняти з такою в аміноглікозидів.

Однак і різні фторхінолони створюють різні тканинні концентрації. Так, після прийому середньої разової дози левофлоксацину, норфлоксацину і пефлоксацину їх концентрації в уроепітелії становлять 5,7; 1,8 і 3,8 мкг/мл відповідно (В.В. Рафальский, Л.В. Ходневич, 2010). Левофлоксацин є одним з найбільш вивчених, ефективних і безпечних фторхінолонів. Препарат має широкий спектр антимікробної активності, впливаючи на грамнегативні і грампозитивні бактерії, а також внутрішньоклітинні мікроорганізми: *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 стосовно патогенів, які продукують β-лактамази, у тому числі неферментуючих бактерій – збудників нозокоміальної інфекції, а також атипових мікроорганізмів (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma*). Резистентність до левофлоксацину зустрічається порівняно рідко. Незважаючи на наявність перехресної стійкості між левофлоксацином та іншими фторхінолонами, деякі мікроорганізми, стійкі до хінолонів, можуть бути чутливими до левофлоксацину.

Ще однією особливістю левофлоксацину є можливість його використання в різних формах – як для парентерального, так і перорального застосування. Ефективність левофлоксацину при парентеральному використанні доведена в численних клінічних дослідженнях. Так, Н.А. Klausner і Р. Brown (США, 2007) у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні порівнювали ефективність застосування левофлоксацину коротким курсом (5 днів) і ципрофлоксацину (тривалість лікування 10 днів) при терапії пацієнтів з ускладненими ІСШ і гострим пієлонефритом.

У випробуванні загалом узяли участь 506 хворих. Їх розподілили на дві групи: пацієнтам з 1-ї групи призначили ципрофлоксацин внутрішньовенно або перорально 400/500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів, а пацієнти з 2-ї групи отримували левофлоксацин 750 мг внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 5 днів. Після завершення терапії частка ерадикації становила 88,3% для левофлоксацину і 86,7% для ципрофлоксацину (різниця статистично не достовірна). У підгрупі хворих на гострий пієлонефрит мікробіологічна ерадикація досягала 92,5% для левофлоксацину і 93,4% для ципрофлоксацину (різниця статистично не достовірна). Отримані результати свідчили про однаковий ступінь ефективності короткострокового курсу лікування левофлоксацином порівняно із застосуванням інших антибіотиків за традиційними схемами. Таким чином, призначення левофлоксацину дало змогу скоротити термін лікування таких пацієнтів у 2 рази. Крім того, одноразовий прийом препарату позитивно впливав на прихильність хворих до терапії.

Група вчених з Університету Орегона, США (J.C. McGregor et al., 2010), провела аналіз п'яти клінічних досліджень з оцінки ефективності левофлоксацину при лікуванні ускладнених ІСШ і гострого пієлонефриту. Їх результати продемонстрували високі показники мікробіологічної ерадикації – від 79,8 до 95,3%. Антибактеріальна терапія до її завершення була успішною у 82,6–93% випадків. Пацієнти добре переносили левофлоксацин, ніхто з них не перервав лікування через небажані явища. Н. Rep і співавт. (2017) показали високу ефективність як парентеральних, так і пероральних форм левофлоксацину, які призначали за різними схемами (500 мг на добу протягом 7–14 днів та 750 мг на добу протягом 5 днів). За даними цього дослідження, антибіотикотерапія левофлоксацином виявилася успішною в середньому у 89,31–89,87% випадків при рівні мікробіологічної ерадикації 86,30–89,55%.

Орнідазол – синтетичний препарат групи нітроімідазолу з антибактеріальною (антианаеробною) й протипротозойною дією. Його протитрихомонадна активність зумовлена наявністю в молекулі нітрогрупи. Нітрорадикал здатний розщеплювати нитки ДНК-трихомонадної клітини. Ефект виникає швидко. Клітинний розподіл і рухливість клітини припиняються протягом 1 години, а сама клітина гине протягом 8 годин (Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева, 2014). Орнідазол активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також деяких анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides*, *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., чутливих штамів *Eubacterium* spp; анаеробних коків *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Орнідазол є найбільш безпечним представником групи імідазолів (Y. Marcus et al., 2016; F.J. Roe, 1985), тому логічно, що саме цей препарат був включений до складу Грандазолу.

Грандазол® має власну доказову базу. Наприклад, в 2015 році були опубліковані результати дослідження С.П. Пасечнікова і С.Г. Нашеди, в якому було оцінено клінічну та мікробіологічну ефективність препарату Грандазол® у комплексній терапії запальних захворювань чоловічих статевих органів трихомонадно-бактеріальної етіології. За результатами дослідження було зроблено висновки про те, що застосування препарату Грандазол® у лікуванні хворих на інфекційно-запальні захворювання сечових шляхів трихомонадно-бактеріальної етіології показало клінічну ефективність 91,9%. Бактеріологічна ефективність Грандазолу стосовно умовнопатогенних збудників становила 92,3%, стосовно *Trichomonas vaginalis* – 91,9%. Грандазол® добре переносився хворими, він не викликав серйозних побічних реакцій і зміни лабораторних показників. Авторі дослідження відзначили зручність у прийомі (1 раз на добу) препарату, а також можливість його використання в схемах ступеневої терапії.

Отже, комбінація левофлоксацину та орнідазолу є не лише високоефективною в лікуванні інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів (у тому числі викликаних трихомонадною та атиповою флорою), а й безпечною в застосуванні. Однократний добовий прийом сприяє підвищенню комплаєнсу до лікування, а зручна форма випуску Грандазолу дає змогу використовувати його в схемах як традиційного лікування (тривалістю 7 та більше діб), так і в умовах скорочених термінів терапії (5 діб).

Підготувала **Олександра Меркулова**

