

УДК 616.831.9-002+615.032+616.811.9-098.48+543.544.5.068.7

БОРЩОВ С.П.¹, МАТЯШ В.І.¹, ШЛАПАК І.П.²¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ В ЛІКВОРІ ПРИ ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ ТА ІНТРАТЕКАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ У ХВОРИХ НА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТ

Резюме. *Об'єкт дослідження:* хворі з бактеріальними менингоенцефалітами.

Методи: *клінічне спостереження, оберненофазова високоефективна рідинна хроматографія з ультрафіолетовим детектуванням; методи статистичного аналізу і логіки.*

Публікація присвячена дослідженню концентрації левофлораксацину в лікворі хворих при різних способах введення: внутрішньовенному і комбінованому (внутрішньовенне + інтратекальне). Підтверджена безпека інтратекального застосування дози 15 мг левофлораксацину + 8 мг дексаметазону. При інтратекальному введенні 15 мг левофлораксацину встановлено статистично вірогідне підвищення концентрації левофлораксацину в лікворі на період не менше доби.

Ключові слова: *менингоенцефаліт, левофлораксацин, інтратекальне введення.*

Сьогодні нейроінфекційні хвороби є проблемою не лише здоров'я населення, але й важливою соціально-економічною проблемою, що впливає на благополуччя як окремої людини, так і держави та людства в цілому. Інфекційна захворюваність викликає занепокоєння не лише через поширеність, але й через загрозу здоров'ю нації, економіці та міжнародному іміджу держави.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно відзначається до 1,2 млн спорадичних випадків бактеріальних менингітів (за виключенням епідемії), біля 10 % з яких закінчуються летально [6].

Тяжкість перебігу нейроінфекцій, висока частота розвитку ускладнень і несприятливих результатів, аж до летальних, вимагають як своєчасної діагностики, так і грамотного призначення адекватного лікування з найперших етапів надання медичної допомоги хворим із цією патологією [1, 8, 13, 15].

На думку багатьох дослідників, при гнійних менингоенцефалітах лікування необхідно починати з меропенему, цефалоспоринів III–IV покоління (цефтріаксон, цефепім) у комбінації з фторхінолонами III покоління (левофлораксацин) [5, 7].

Основні принципи антимікробної терапії при гнійних ураженнях центральної нервової системи (ЦНС) (незалежно від первинного чи вторинного генезу): якомога ранній початок; адекватна доза з урахуванням проникнення антимікробних препаратів (АМП) через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [14, 15]; вибір АМП з урахуванням передба-

чуваного збудника; широкий спектр дії АМП або їх комбінація; використання високоякісних препаратів, що довели свою клінічну ефективність; дотримання певної схеми стартової антимікробної терапії з урахуванням передбачуваного збудника [4, 7, 9].

Однак, незважаючи на наявність великої кількості антибактеріальних препаратів різного спектра дії, застосування сучасних схем антибіотикотерапії, за даними різних авторів, за останні роки смертність від гнійних менингоенцефалітів зросла на 21–34 % і становить 40–60 % [7, 10, 11].

Однією з причин незадовільного результату лікування є відсутність можливості створення ефективної концентрації препарату безпосередньо у вогнищі інфекції при традиційних (внутрішньовенний, пероральний) шляхах введення. Зменшення концентрації відбувається за рахунок зниження об'ємного кровообігу в зоні ураження та часткової інактивації препарату при розподіленні в органах і тканинах організму. Захисні властивості ГЕБ також призводять до значного зниження концентрації антибактеріальних препаратів у ЦНС, а для деяких з них ГЕБ є

Адреса для листування з авторами:

E-mail: borshchev@ukr.net

vim10@ukr.net

mdshlapak@gmail.com

© Борщов С.П., Матяш В.І., Шлапак І.П., 2015

© «Медицина невідкладних станів», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

повністю непроникним. На нашу думку, можливим шляхом подолання цієї проблеми є інтратекальне введення антибактеріальних препаратів.

У доступній науковій літературі нами знайдено єдине повідомлення про успішне інтратекальне застосування левофлоксацину при лікуванні мультирезистентного туберкульозного менінгоенцефаліту у 25-річного ВІЛ-негативного хворого [12].

Нашими попередніми дослідженнями на тваринах встановлено безпечність інтратекального введення левофлоксацину [2], що дозволило перейти до клінічного етапу.

Мета роботи: дослідити відмінність концентрації левофлоксацину в лікворі при внутрішньовенному та комбінованому (інтратекально + внутрішньовенно) шляхах введення препарату.

Матеріали та методи

Дослідження проведено при лікуванні 10 ВІЛ-негативних пацієнтів віком від 26 до 60 років (7 чоловіків та 3 жінок) з бактеріальними менінгоенцефалітами, у тому числі 2 пацієнти з туберкульозним менінгоенцефалітом.

Відбір зразків ліквору для першого (до початку інтратекальної терапії) вимірювання концентрації левофлоксацину проводився щонайменше після 48-годинного внутрішньовенного введення левофлоксацину у дозі 500 мг 2 р/добу. Проводили люмбальну пункцію на рівні L_3-L_4 та відбирали 0,5–1,0 мл ліквору для дослідження. Після цього інтратекально вводили 15 мг левофлоксацину та 8 мг дексаметазону. Відбір зразків ліквору для другого вимірювання концентрації проводили у того самого пацієнта через добу після інтратекального введення левофлоксацину.

Дослідження з визначення концентрації левофлоксацину в лікворі проведені методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектуванням. Умови хроматографування градуїованих розчинів діючих речовин досліджуваного препарату та ліквору пацієнтів наведені у табл. 1.

Ідентифікацію діючої речовини (левофлоксацин) у зразках ліквору пацієнтів проводили за ча-

сом утримування в градуїованих розчинах, кількісне визначення — за відповідною залежністю площі хроматографічного піку речовини від концентрації в градуїованому розчині, що встановлювали на підставі кореляційного та регресійного аналізів.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням критерію Уїлкоксона.

Результати та їх обговорення

Концентрація левофлоксацину в лікворі після інтратекального введення майже в усіх випадках перевищувала попередній рівень препарату (до інтратекального введення). Результати вимірювань наведені у табл. 2.

Отримані результати свідчать про статистично значуще підвищення концентрації левофлоксацину в лікворі хворих навіть через добу після інтратекального введення 15 мг препарату. Логічно припустити, що відразу після введення концентрація левофлоксацину в лікворі була ще більшою.

Важливо відзначити, що в жодному випадку після інтратекального введення 15 мг левофлоксацину при наступному спостереженні протягом доби не було зареєстровано будь-яких побічних явищ, що ще раз доводить безпечність запропонованого шляху введення препарату.

Як відомо, доведеним методом боротьби з розвитком стійких до протимікробних препаратів мікроорганізмів є створення підвищених концентрацій хіміопрепаратів в основному вогнищі інфекції. Зокрема, особливо актуальним це твердження є при значних ліквородинамічних порушеннях, при лікуванні абсцесів, туберкульозного менінгоенцефаліту [3]. Отже, проведеним дослідженням підтверджено безпечність і доведено статистично значуще підвищення концентрації левофлоксацину при інтратекальному шляху введення.

У той же час, враховуючи інвазивність маніпуляції, проведення запропонованого методу терапії можливо лише досвідченими фахівцями, які мають навички боротьби з теоретично можливими ускладненнями, що загальновідомі при проведенні пункції інтратекального простору.

Таблиця 1. Умови хроматографування левофлоксацину

Хроматограф	Шимадзу LC-20AD
Детектор	Ультрафіолетовий
Колонка	Нуклеосил 100-5 C18 (250/4,6 мм)
Рухома фаза	Суміш ацетонітрил + 0,1% водний розчин ортофосфорної кислоти
Співвідношення компонентів рухомої фази (об.+ об.)	30 + 70
Швидкість потоку рухомої фази, мл/хв	1,0
Довжина хвилі детектування, нм	254
Температура колонки, °С	30
Об'єм петлі інжектора, мкл	20
Час утримування за даних умов, хв	4,1 ± 0,1

Таблиця 2. Результати вимірювання концентрації левофлоксацину у лікворі хворих

№ з/п пацієнта	1-й вимір ¹	2-й вимір ²	Зміна	Ранг зміни	Знаковий ранг зміни
1	21,0	31,2	10,2	3	3
2	5,5	127,3	121,8	6	6
3	5,0	5,0	0	–	–
4	16,0	106,9	96,9	5	5
5	4,1	4,0	–0,1	1	–1
6	4,1	10,9	6,8	2	2
7	0	23,6	23,6	4	4
8	6,5	621,7	615,2	9	9
9	3,6	330,5	326,9	7	7
10	7,5	573,0	565,5	8	8
Сума знакових рангів зміни W					43
Рівень значущості p					< 0,02

Примітки: ¹ — вміст діючої речовини у лікворі пацієнта до інтратекального введення, мкг/см³; ² — вміст діючої речовини у лікворі пацієнта після інтратекального введення, мкг/см³.

Висновки

1. Інтратекальне введення 15 мг левофлоксацину з 8 мг дексаметазону є безпечним.

2. Інтратекальне введення 15 мг левофлоксацину з 8 мг дексаметазону в поєднанні з внутрішньовенним введенням препарату призводить до статистично значущого підвищення концентрації левофлоксацину в лікворі щонайменше впродовж доби після ін'єкції.

3. Інтратекальне введення левофлоксацину з дексаметазоном у запропонованих дозах може бути рекомендованим для лікування бактеріальних менингоенцефалітів, що викликані чутливими до левофлоксацину мікроорганізмами.

4. У разі початку емпіричної терапії бактеріального менингоенцефаліту внутрішньовенним призначенням левофлоксацину, для підвищення ефективності та запобігання розвитку антибіотикорезистентності рекомендовано доповнення лікування інтратекальним введенням левофлоксацину з дексаметазоном у запропонованих дозах.

5. Інтратекальні методи терапії мають застосовувати фахівці відповідної кваліфікації.

Список літератури

1. Алексеев А.М. Терапия бактериальных менингитов в условиях специализированного отделения интенсивной терапии / А.М. Алексеев // Справочник поликлинического врача. — 2010. — № 6. — С. 36-38.
2. Борцов С.П. Экспериментальне дослідження безпечності інтратекального застосування левофлоксацину / Борцов С.П., Фільчаков І.В., Сініцин П.В., Серединська Н.М. // Український нейрохірургічний журнал. — 2013. — № 3(63). — С. 61-64.
3. Внелегочный туберкулез / Под ред. А.В. Васильева. — СПб., 2000. — С. 499.
4. Волошина Н.П. Основные принципы комплексной терапии больных с хроническими нейроинфекциями / Н.П. Волошина, Л.П. Терещенко // Украинский вестник психоневрологии. — 2012. — Т. 20, вып. 3. — С. 84.

на, Л.П. Терещенко // Украинский вестник психоневрологии. — 2012. — Т. 20, вып. 3. — С. 84.

5. Гебеш В.В. Гнійний менингоенцефаліт — прогноз перебігу та особливості етіотропної терапії / В.В. Гебеш, О.Л. Коляда, П.В. Чегусов // Український медичний часопис. — 2009. — № 6. — С. 73-76.

6. Инсультподобный перебіг запальних процесів головного мозку та його оболонки / За ред. І.С. Зозулі. — Ніжин, 2010. — 84 с.

7. Кононенко В.В. Сучасна етіотропна фармакотерапія бактерійних менингітів / В.В. Кононенко, А.А. Руденко, Л.Г. Василенко // Журнал практичного лікаря. — 2001. — № 2. — С. 27-32.

8. Левченко І.Л. Принципи лікування хронічних нейроінфекцій / І.Л. Левченко // Сімейна медицина. — 2009. — № 1. — С. 52-55.

9. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. — 128 с.

10. Сорокина М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.

11. Цензерлинг В.А. Инфекционные поражения нервной системы / В.А. Цензерлинг, М.Л. Чухловтна. — СПб.: Элб, 2005. — 48 с.

12. Berning S.E. Novel treatment of meningitis caused by multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* with intrathecal levofloxacin and amikacin: Case report / S.E. Berning, T.A. Cherry, M.D. Iseman // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32, № 4. — P. 643-646. — Doi: 10.1086/318698.

13. Microbiological diagnosis of central nervous system infections / M.G. Codina [et al.] // Enferm. Infec. Microbiol. Clin. — 2011. — Vol. 29, № 2. — P. 127-134. — Doi: 10.1016/j.eimc.2010.10.003.

14. Nau R. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid. Blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections / R. Nau, F. Sorgel, H. Eiffert // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 23. — P. 858-883. — Doi: 10.1128/CMR.00007-10.

15. Shin S.H. Treatment of bacterial meningitis: an update / S.H. Shin, K.S. Kim // Expert Opin Pharmacother. — 2012. — Vol. 13, № 15. — P. 2189-2206. — Doi: 10.1517/14656566.2012.724399.

Отримано 12.12.14 ■

Борщов С.П.¹, Матяш В.И.¹, Шлапак И.П.²

¹ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев

²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В ЛИКВОРЕ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ И ИНТРАТЕКАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ У БОЛЬНЫХ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОМ

Резюме. **Объект исследования:** больные с бактериальными менингоэнцефалитами.

Методы: клиническое наблюдение, обратноразовая высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектированием; методы статистического анализа и логики.

Публикация посвящена исследованию концентрации левофлоксацина в ликворе больных при различных способах введения: внутривенном и комбинированном (внутривенное + интратекальное). Подтверждена безопасность интратекального применения дозы 15 мг левофлоксацина + 8 мг дексаметазона. При интратекальном введении 15 мг левофлоксацина установлено статистически достоверное повышение концентрации левофлоксацина в ликворе на период не менее суток.

Ключевые слова: менингоэнцефалит, левофлоксацин, интратекальное введение.

Borshchov S.P.¹, Matiash V.I.¹, Shlapak I.P.²

¹State Institution «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Hromashevskiy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

A COMPARATIVE STUDY OF LEVOFLOXACIN CONCENTRATIONS IN THE CEREBROSPINAL FLUID AFTER INTRAVENOUS AND INTRATHECAL ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH MENINGOENCEPHALITIS

Summary. **The object of the study:** patients with bacterial meningoencephalitis.

Methods: clinical observation, reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection; methods of statistical analysis and logic.

The publication deals with the study of levofloxacin concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with different routes of administration: intravenous and combined (intravenous + intrathecal). There is confirmed the safety of intrathecal application of a dose of 15 mg levofloxacin + 8 mg dexamethasone. At intrathecal administration of 15 mg levofloxacin, we have found a statistically significant increase of levofloxacin concentration in the cerebrospinal fluid for a period of not less than one day.

Key words: meningoencephalitis, levofloxacin, intrathecal administration.