

# Изучение эффективности использования препарата Леволет (левофлоксацин) у больных хроническим простатитом, осложненным экскреторно-токсическим бесплодием

Ю.Н. Гурженко<sup>1</sup>, А.С. Федорук<sup>2</sup>, П.М. Клименко<sup>4</sup>, А.И. Бойко<sup>3</sup>, Э.Ф. Гусейнов<sup>3</sup>, Лукман И. Махамад<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

<sup>3</sup>Национальная медицинская академия последипломного обучения им. П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>4</sup>Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Проведена оценка эффективности использования антибактериального препарата группы фторхинолонов Леволет (левофлоксацин) производства фирмы «Dr. Reddys» у 146 больных с хроническим неспецифическим простатитом. Установлена его высокая эффективность (93,1–94,5%). Препарат хорошо переносится и обладает минимальными побочными эффектами (6,8%).

**Ключевые слова:** Леволет, левофлоксацин, хронический неспецифический простатит, экскреторно-токсическое бесплодие, лечение.

Решение вопроса о диагностике и лечении хронического неспецифического простатита (ХНПВ) до сих пор остается одной из самых актуальных проблем в андрологии. Клиника заболевания многообразна, что затрудняет его диагностику. Общепринятые клинические и лабораторные методы не всегда позволяют выявить воспалительные изменения в предстательной железе, а диагностическая ценность отдельных критериев довольно спорна.

Лечение ХНПВ – серьезная медицинская проблема. Применяемые методы терапии, которых с каждым годом становится все больше, не удовлетворяют ни врачей, ни пациентов, которые иногда годами переходят от одного специалиста к другому без стойкого облегчения. Общеизвестно, что от умения врача точно диагностировать причины заболевания и факторы, способствующие его хроническому течению, а также от правильного применения современных методов терапии зависит успех лечения. Эти обстоятельства, как и частота заболевания, определяют актуальность проблемы ХНПВ. ХНПВ является одним из наиболее распространенных инфекционных воспалительных процессов мочеполовых органов. Распространенность ХНПВ, по данным различных авторов, составляет 30–58% мужского населения популяции [1–3]. ХНПВ является заболеванием мужчин наиболее активного в сексуальном, репродуктивном и трудовом отношении возраста. У больных часто снижается работоспособность, они многократно посещают врачей для амбулаторного или стационарного лечения. Это отражается на их половой функции и тем самым влияет на семейные отношения. Поэтому ХНПВ является медико-социальной проблемой, так как она довольно часто приводит в экскреторно-токсическое бесплодие (ЭТБ) у мужчин.

Основным этиологическим фактором ЭТБ чаще всего является одно из последствий воспалительного процесса

в органах мужской половой сферы, в частности ХНПВ [1–4, 7–9].

Демографическая ситуация в Украине в последние годы катастрофическая: смертность населения преобладает над рождаемостью, население Украины сокращается по данным официальной статистики на 25 000 человек в месяц, а в настоящее время количество зарегистрированных украинцев составляет менее 45 млн. В этих условиях профилактика и лечение нарушений репродуктивного здоровья приобретает особую социальную ценность.

Изменения функций предстательной железы, семенных пузырьков вследствие хронического воспалительного процесса приводят к снижению их секреторной и ферментной активности [1, 2, 6, 8]. Как следствие изменения архитектоники предстательной железы нарушается дренаж, возникают застойные очаги, в которых длительное время развивается патогенная микрофлора, вызывая явления патоспермии [1, 2, 8].

ЭТБ осложняется 40–60% воспалительных заболеваний половых органов у мужчин. Сравнительно низкой эффективностью лечения ЭТБ обуславливается необходимость поиска новых средств, улучшающих качество эякулята у мужчин [8].

В связи с участвующимися случаями резистентности к традиционно применяемым в клинике лекарственным препаратам, большое внимание привлекают новые антибактериальные препараты, к которым микроорганизмы еще не успели выработать факторы резистентности. К подобного рода лекарственным средствам относится один из новых препаратов – левофлоксацин, выпускаемый фирмой «Dr Reddy's Laboratory's Ltd» (Индия) под названием Леволет.

По химической структуре Леволет является фторхинолоном III поколения и представляет собой оптически активный левовращающий изомер офлоксацина. В химической структуре левофлоксацина существенную роль играют две основные группы: 4-метил-пиперазинильная, обуславливающая усиление всасывания при приеме препарата внутрь, повышение его активности в отношении грамотрицательных бактерий, удлинение периода полувыведения и оксаиноное кольцо, обуславливающее расширение спектра активности в отношении грамположительных бактерий, а также удлинение периода полувыведения. Левофлоксацин характеризуется в 2 раза большей активностью, чем офлоксацин.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь происходит быстрое и практически полное всасывание Леволета. Максимальные концентрации в плазме обычно сохраняются в период от одно-

го до двух часов после введения. Абсолютная биодоступность Леволета составляет около 99%, что соответствует полному всасыванию препарата при приеме внутрь. Прием внутрь 500 мг Леволета с пищей немного (на 1 ч) удлинит время достижения максимальной концентрации и незначительно (на 14%) снижает его уровень. Таким образом, прием пищи не оказывает влияние на фармакокинетические и фармакодинамические свойства Леволета. Связывание с белками крови составляет 24–38% и не зависит от его концентрации. В плазме и моче Леволет обладает стереохимической стабильностью и не подвергается метаболитическому инвертированию в правовращающий изомер – D-офлоксацин. Леволет подвергается незначительному метаболизму в организме человека и в основном выводится с мочой в неизменном виде. После приема внутрь в течение 48 ч около 87% дозы выводится с мочой в неизменном виде и менее 4% в течение 72 ч с калом. Менее 5% дозы выводится с мочой в виде его единственных идентифицированных в организме дезметил-овых и N-оксидных метаболитов. Период полувыведения Леволета из плазмы составляет от 6 до 8 ч после однократного приема внутрь. Длительный  $T_{1/2}$  позволяет назначать Леволет один раз в день, что повышает комплаентность пациентов.

**Механизм действия** Леволета, как и других фторхинолонов, связан с ингибированием активности двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, отвечающих за пространственные изменения в молекуле бактериальной ДНК, которые необходимы для нормальной репликации.

**Спектр активности препарата** довольно широк. Леволет обладает широким спектром активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Леволет в большинстве случаев действует бактерицидно в концентрациях равных или немного превышающих МПК возбудителя. Леволет активен против большинства штаммов следующих видов микроорганизмов:

1. **Грамположительные микроорганизмы** (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*).
2. **Грамотрицательные микроорганизмы** (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*).
3. **Внутриклеточные («атипичные») возбудители** (*Chlamydia*, *Mycoplasma*).
4. **Грамположительные микроорганизмы** (*Staphylococcus epidermidis*, стрептококки группы C/F и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, стрептококки группы *viridans*).
5. **Грамотрицательные микроорганизмы** (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter kwoffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus* koseri, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*).
6. **Грамположительные анаэробы** (*Clostridium perfringens*) [8]

**Противопоказания для применения Леволета:** гиперчувствительность, эпилепсия, детский и подростковый возраст (до 18 лет), с осторожностью – пожилой возраст (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек).

**Рекомендуемые дозы и режимы дозирования:** стандартными являются дозы препарата Леволет в 250 и 500 мг, принимаемые внутрь каждые 24 ч в соответствии с показаниями.

**Преимущества и свойства** левофлоксацина, которые послужили основанием для выделения действующего начала

офлоксацина в самостоятельный препарат: высокая клиническая эффективность, широкие показания к применению, устойчивость молекулы к трансформации в организме, достаточно хорошая переносимость, отсутствие взаимодействия с препаратами других фармакологических групп, наличие двух лекарственных форм – пероральной и инъекционной.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» изучали клиническую эффективность препарата Леволет. Под наблюдением находились 146 пациентов с ХНПВ в возрасте от 21 до 38 лет. Средний возраст пациентов составил  $31,3 \pm 2,3$  года. Продолжительность заболевания – от 1 до 7 лет.

Клинические проявления ХНПВ: алгический синдром – у 124 (84,9%), слизистые выделения из мочеиспускательного канала – у 26 (17,8%), дизурические явления у 66 больных (45,2%), половые расстройства – у 42 (28,8%) (рис. 1).

При ректальном исследовании предстательной железы болезненность отмечалась у всех 146 пациентов (100%); неоднородность структуры железы выявлена у 88 (60,3%) больных; в 24 наблюдениях (16,4%) пальпировались расширенные и болезненные семенные пузырьки.

Леволет назначали в дозе 500 мг 1 раз в день на протяжении 10 дней. В динамике оценивали общее состояние больных, анализы секрета предстательной железы, общий анализ мочи, бактериологическое и ультразвуковое исследование.

С целью коррекции иммунного статуса и улучшения проникновения антибиотика в зону воспаления назначали иммуномодуляторы, индукторы интерферона, системную энзимотерапию, симптоматическое лечение, противогрибковые препараты, витамины, физиотерапевтическое лечение (лазерная, магнитно-импульсная, виброакустическая, озонотерапия, интратон, пневмовибромассаж, гипертермия предстательной железы).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение препарата обеспечило быстрый клинический эффект. Так, болевые ощущения уменьшились у 66 (53,2%) из 124 обследованных после первой недели лечения, а исчезли у 104 (83,7%) пациентов к окончанию курса, уретральные выделения к 15-му дню лечения ликвидированы у всех 26 пациентов, дизурические явления исчезли у 34 (51,5%) из 66 больных к 5–6-м суткам, а купировались к 15-му дню у 56 (84,8%). Вследствие исчезновения воспалительных явлений у 38 (90,5%) из 42 больных нормализовалась половая функция.

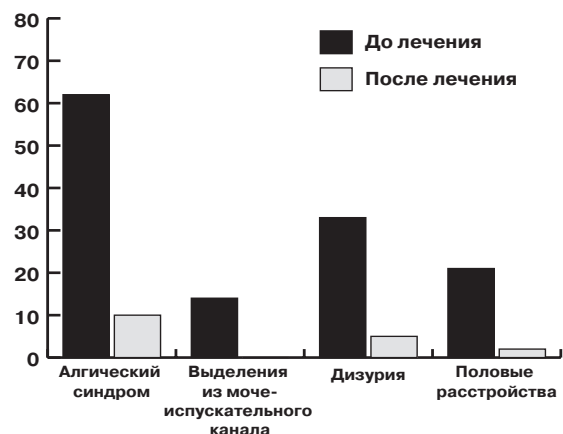


Рис. 1. Динамика клинических проявлений

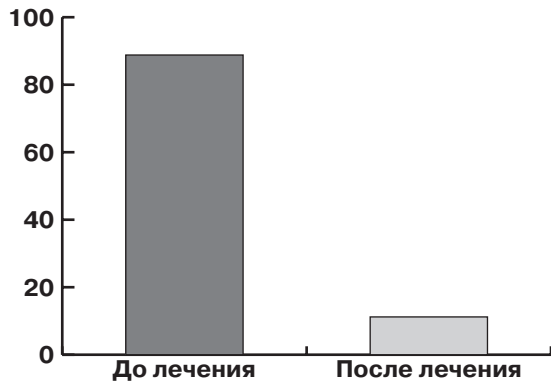


Рис. 2. Лейкоцитарная реакция секрета предстательной железы в динамике

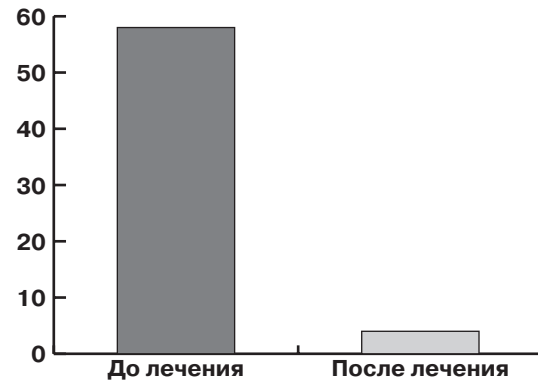


Рис. 3. Динамика бактериологических показателей

Динамика показателей эякулята

Показатели (норма)	Клиническая группа (n=38)	
	До лечения	После лечения
Объем, мл (1-7)	1,78±0,18	3,96±0,67*
Общее количество сперматозоидов в 1 мл (>100)	76,54±15,44	187,72±17,74
Концентрация в 1 мл (>20-60)	24,37±3,47	57,64±6,64*
Подвижность (>40-60)	12,15±2,25	36,74±2,97
Количество живых (>70-80)	22,37±3,53	43,78±5,73
Патологические формы (<40)	76,62±9,55	35,62±7,16

Примечание: \* – достоверность разницы между показателями до и после лечения  $p < 0,05$ .

Лейкоцитарная реакция секрета предстательной железы до лечения составила  $88,8 \pm 8,2$  лейкоцитов в поле зрения; а после –  $11,2 \pm 2,1$  лейкоцитов в поле зрения ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Ультразвуковое исследование проводили с целью определения продольного и поперечного размеров предстательной железы. Продольный размер уменьшился с  $4,5 \pm 0,3$  до  $4,3 \pm 0,2$  см, а поперечный – с  $4,6 \pm 0,2$  до  $4,4 \pm 0,1$ , что не является достоверным, несмотря на некоторую тенденцию к уменьшению размеров предстательной железы после лечения.

Бактериологическое исследование секрета предстательной железы позволило выявить наличие бактериальной флоры у 116 (79,5%) больных: *Staphylococcus saprophyticus* был обнаружен у 32 (21,9%); *Staphylococcus aureus* – у 28 (19,2%) пациентов; *Staphylococcus epidermidis* – у 26 (17,8%); *Streptococcus faecalis* – у 22 (15,1%); *Streptococcus haemolyticus* – у 14 (9,6%). *Enterococcus faecalis* – у 16 (11,0)%. У 28 (19,2%) пациентов зафиксирован рост патогенного штамма *Esherichia coli* (рис. 3). После назначенной антибактериальной терапии рост патогенной микрофлоры в секрете предстательной железы выявлен только у 8 пациентов: *Esherichia coli* (4 больных; 2,7%) и *Staphylococcus epidermidis* (4 больных; 2,7%).

Ввиду такого довольно частого осложнения воспалительных заболеваний мужских половых органов, как ЭТБ, нами проведено контрольное исследование эякулята до лечения и через 3 мес после окончания терапии у 38 больных.

Исследование показало улучшение основных показателей спермограммы. Достоверно увеличился объем эякулята, повысилась концентрация сперматозоидов. Их общее количество, подвижность, количество живых сперматозоидов увеличились недостоверно, хотя некоторая тенденция к до-

стоверности проявляется. Достоверно и существенно уменьшилось количество лейкоцитов. А на количество патологических форм сперматозоидов курс лечения также повлиял положительно, но недостоверно. Необходимо отметить, что курс комплексной терапии с использованием препарата Леволет оказал положительное влияние на сперматогенез, что проиллюстрировано в таблице.

Исследуя показатель прюспермии в динамике, мы выявили ее исчезновение в клинической группе у 32 (84,2%) из 38 больных, спермаглютинация исчезла у 33 (91,6%) из 36 больного.

В течение всего курса лечения препарат отличался относительно хорошей переносимостью. Только у 10 из 146 пациентов (6,8%) отмечались незначительные побочные явления в виде тошноты и диареи (4 больных), головной боли (4 больных), бессонницы (5 случая). Не зафиксировано ни одного случая фототоксичности, что характерно для препаратов группы фторхинолонов.

**ВЫВОДЫ**

1. Леволет является новым высокоэффективным препаратом для лечения ХНПВ (клиническая эффективность его составляет 94,5%, а бактериологическая – 93,1%).
2. Длительность пребывания препарата в организме делает возможным его прием 1 раз в сутки.
3. Леволет обладает хорошей переносимостью и минимальными побочными эффектами (6,8%), что свидетельствует о терапевтической ценности препарата Леволет.
4. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Леволет для комплексного лечения хронических неспецифических простатовезикулитов.

**Вивчення ефективності використання препарату Леволет (левофлоксацин) у хворих на хронічний простатовезикуліт, ускладнений екскреторно-токсичним безпліддям**

**Ю.М. Гурженко, О.С. Фудорук, П.М. Клименко, А.І. Бойко, Е. Гусейнов, Лукман І. Махамад**

Проведена оцінка ефективності використання антибактеріального препарату групи фторхінолонів Леволет (левофлоксацин) виробництва фірми «Dr. Reddys» у 146 хворих із гострим уретритом. Установлено його висока ефективність (93,1–94,5%). Препарат добре переноситься і виявляє мінімальні побічні ефекти (6,8%).

*Ключові слова:* Леволет, левофлоксацин, хронічний неспецифічний простатовезикуліт, екскреторно-токсичне безпліддя, лікування.

**Use of preparation Levolet (levofloxacin) in complex treatment of excretor-toxic barrenness at men**

**I.M. Gurzhenko, P.M. Klimenko, A.I. Bojko, E. Hussejnov, Luckman I. Mahamad**

The estimation of efficiency of using of antibacterial preparation of group fluorinolon Levoletic (levofloxacin) manufactures of firm «Dr. Reddys» at 58 patients with a excretor-toxic barrenness is lead. Its high efficiency (93,1–94,5%) is established. The preparation is well transferred and possesses the minimal by-effects (6,8%).

*Key words:* Levoletic (levofloxacin), excretor-toxic barrenness, treatment.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Проскура О.В. Неспецифические простатиты и везикулиты: Руководство по клинической урологии/ Под ред. А.Я. Пытеля. – М., 1970. – С. 193–208.
2. Кан Д.В., Сегал А.С., Кузьменко А.Н. Диагностика и лечение хронического неспецифического простатита: Метод. рекомендации. – М., 1980.
3. Тиктинский О.Л. Воспалительные неспецифические заболевания мочеполовых органов. – Ленинград. – 1984.
4. Lubasch A., Keller I., Borner K., Koeppel P., Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 2600–3.
5. Сексологія і андрологія /За ред. акад. О.Ф. Возіанова та проф. І.І. Горпинченка. – К.: Здоров'я, 1996.
6. Горпинченко І.І., Дранник Г.М., Імшинецька Л.П., Бойко М.І., Гурженко Ю.М., Судариков І.В. Використання імунотропних методів в лікуванні хворих хронічним простатитом. Методичні рекомендації. – К., 1994.
7. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин, 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 256 с.
8. Мавров И.И., Бухарович В.Г., Глухенький Б.Т. и др. Контактные инфекции, передающиеся половым путем/ Под ред. И.И. Маврова. – К.: Здоров'я, 1989. – 230 с.
9. Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., Селицкий Г.Д. Болезни, передающиеся при половых контактах. – М.: Медицина. – 1985. – 284 с.