

Эффективность использования ломефлоксацина в лечении больных острым неосложненным пиелонефритом

О.Д. Никитин

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Изучена эффективность применения ломефлоксацина у 30 больных острым неосложненным пиелонефритом. Исследования, проведенные с использованием клинических и бактериологических данных, продемонстрировали высокую эффективность, этиологическую обоснованность и безопасность применения ломефлоксацина у больных острым неосложненным пиелонефритом, что подтверждается хорошими и удовлетворительными результатами лечения у 93±5% больных.

Ключевые слова: острый пиелонефрит, профилактика, лечение, ломефлоксацин.

Острый пиелонефрит (ОП) является проблемой большого медицинского и социального значения, что обусловлено его распространенностью среди населения трудоспособного возраста, высокой частотой и тяжестью осложнений. Распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов в Украине составляет около 1 млн человек, и этот показатель ежегодно растет. В США ежегодно отмечают около 250 тыс. случаев ОП [3, 4].

Проблема профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, несмотря на современные достижения медицинской науки и разнообразие имеющихся групп антибактериальных препаратов, чрезвычайно актуальна, поскольку частота их не имеет тенденции к снижению [3, 5, 10]. Это обусловлено высокой устойчивостью возбудителей воспалительных заболеваний в широко применяемых в урологической практике антибактериальных препаратов, ростом частоты развития госпитальных инфекций [1, 8, 9]. Итак, существуют объективные трудности для медикаментозной терапии в урологии, что приводит к снижению эффективности лечения урологических инфекций и повышению частоты хронизации заболеваний, развития осложнений [2, 11].

Как правило, начальная антибактериальная терапия ОП носит эмпирический характер с учетом того, что почти в 80% случаев этиологическим фактором заболевания является кишечная группа бактерий, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [6, 7]. В прошлом для этих целей использовались полусинтетические пенициллины, антибиотики группы аминогликозидов, цефалоспорины I поколения, однако, согласно современным данным до 30% уропатогенов резистентны к этим препаратам [4, 8, 9, 12].

Одной из основных групп препаратов выбора для лечения инфекций мочевых путей (ИМП) являются фторхинолоны (ФХ) [9, 12], которые наряду с цефалоспорины и карбопенемами принадлежат к трем наиболее современным и широко применяемым группам антимикробных препаратов широкого спектра действия.

Наши исследования – это опыт применения при лечении острого неосложненного пиелонефрита (ОМП) препа-

рата ломефлоксацина. Определяющим фактором при выборе этого антибиотика послужила его доказанная активность по отношению к практически всем возбудителям ИМП и особенно *E.coli*, которая наиболее часто выделяется при данной патологии.

Ломефлоксацин относится к дифторированным ФХ с широким спектром антимикробного действия. Механизм его действия связан с ингибированием фермента ДНК-гиразы (топоизомеразы), который принимает участие в процессе деления бактериальной клетки. Этот антибиотик оказывает быстрое бактерицидное действие на широкий спектр бактериальных клеток. Препарат высоко активен в отношении большинства грамотрицательных аэробных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Neisseria* и ряда других). Умеренно чувствительны к ломефлоксацину такие бактерии, как *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Caeratia marcescens*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, а также некоторые грамположительные аэробные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*).

Значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) равно 1 мкг/мл. Ломефлоксацин практически полностью (95–98%) всасывается из желудка. После приема 400 мг препарата максимальная концентрация достигается через 1–1,5 ч и составляет 3–3,5 мкг/мл. Ломефлоксацин хорошо проникает в ткани и биологические жидкости организма, где создается более высокая концентрация, чем в плазме крови. В моче она больше, чем в плазме, в 100 раз, в тканях *gl.prostata* – в 8 раз. МПК в моче (после однократного приема) составляет 35 мкг/мл, что значительно превышает МПК для большинства бактерий. С мочой в неизменном виде выводится 70–80% препарата.

Связывание с белками составляет 10%. Период полувыведения у большинства пациентов без нарушения функции почек составляет 8–9 ч, что обеспечивает пролонгированное действие в течение суток.

Препарат практически не связывается с системой цитохрома P450, не влияет на метаболические процессы в печени, не оказывает отрицательного влияния на НАДФ-цитохром-S-редуктазу. В то же время ломефлоксацин не оказывает прогрессирующего иммунодепрессивного действия при адекватном применении, частично активизируя фагоцитарно-макрофагальную систему и ряд ферментов, участвующих в разрушении патогенных бактерий. Антибактериальная резистентность к данному препарату развивается крайне редко.

Проникает ломефлоксацин в ткани и биологические жидкости организма путем пассивной диффузии через стенку капилляров; активный транспортный механизм наблюдается только в почках и, возможно, в сосудистом сплетении мозга. Хорошая диффузия ломефлоксацина обусловлена его

Зависимость комплаентности лечения от режима дозирования препарата (232 пациента)

Антибиотик	Частота дозирования	Выполнение назначений, %
Доксициклин	1 раз в день	79,6
Ко-тримоксазол	2 раза в день	68,0
Амоксициллин	3 раза в день	37,7
Нитроксилин	4 раза в день	29,5

физико-химическими свойствами – высокой липофильностью и низким связыванием белками. Суточная доза ломефлоксацина составляет 400 мг 1 раз в сутки, препарат принимают однократно, что обеспечивает высокую комплаентность терапии.

Вопросу выполняемости пациентами врачебных назначений в зависимости от режима дозирования антибактериального препарата в настоящее время уделяется большое внимание. Проведенные исследования по комплаентности терапии показали, что режим однократного приема препарата обеспечивает максимальный ее уровень (табл. 1) [1].

Таким образом, однократный прием наиболее удобен для больных и обеспечивает выполнение врачебных назначений у 80% больных. Сочетание в новом препарате выраженной антимикробной активности и удобства дозирования позволяет рекомендовать ломефлоксацин для лечения ОП и ожидать при этом максимальной комплаентности терапии.

Как правило, ломефлоксацин переносится хорошо, большинство нежелательных реакций носит преходящий характер. Среди них возможны тошнота, диарея, боль в эпигастриальной области, головокружение, головная боль, фотосенсибилизация. Крайне редко у предрасположенных пациентов может появляться кожная сыпь, слабость, боль в суставах.

На базе кафедры урологии НМУ им.А.А. Богомольца изучали эффективность и переносимость препарата Ломадей (ломефлоксацин) производства фирмы «Dr.Reddy's Laboratories Ltd.» в комплексном лечении больных острым неосложненным пиелонефритом, что и явилось целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинической базе кафедры урологии НМУ им. А.А. Богомольца ломефлоксацин применяли для эмпирической терапии у 30 больных острым неосложненным пиелонефритом в комплексе с другими препаратами патогенетической и симптоматической терапии. Все пациенты были женского пола в возрасте от 17 до 72 лет и до начала исследования не принимали антибактериальных препаратов. Препарат применялся per os один раз в сутки по 400 мг после еды в течение 5 дней.

Посев мочи и антибиотикограмму выполняли всем больным до приема препарата и после 5 дней использования ломефлоксацина. Также проводили общие анализы крови и мочи, определение уровня креатинина крови, УЗИ и по необходимости рентгенологическое исследование.

Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми микробиологическими методами. Учитывали возбудители, выделенные из мочи в клинически значимых концентрациях (10 000 КОЕ/мл и выше).

Оценка эффективности лечения основывалась на изучении клинико-лабораторных показателей после пяти суток терапии. Анализ результатов лечения проводили на основании субъективной оценки эффективности лечения пациен-

том и врачом, а также динамики объективных исследований: лабораторных данных, посевов мочи, УЗИ. К основным клиническим и лабораторным параметрам, которые характеризуют активность воспалительного процесса, отнесены боль, дизурия, наличие симптомов интоксикации (тахикардия, тошнота, рвота), температурная реакция, озноб, лабораторные показатели (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы крови, повышение СОЭ, лейкоцитурия, уровень креатинина крови), ультразвуковой мониторинг почек.

Эффективность лечения оценивали как хорошую, если наблюдалось быстрое (на 2–3-и сутки) улучшение субъективного и объективного состояния больного, нормализация или снижение до субфебрильной температуры тела, исчезновение боли, улучшение анализов крови и мочи. Клинический эффект считался удовлетворительным, когда улучшение субъективного и объективного состояния, анализы крови и мочи, а также уменьшение выраженности или исчезновение клинических симптомов воспалительного процесса наступало в более поздние сроки – на 5–6-е сутки. При неудовлетворительном результате лечения состояние пациентов практически не улучшалось, анализы крови и мочи не имели позитивной динамики.

Бактериологические результаты определялись путем сравнения данных микробиологических исследований, полученных до начала приема ломефлоксацина и после пятидневного курса терапии. Количественное определение микроорганизмов давало возможность считать эффект лечения хорошим, если отсутствовал рост микробной флоры или наблюдалось снижение микробного числа до значений, меньших 1000 КОЕ/мл. Если микробное число после лечения было в пределах 1000–10 000 КОЕ/мл, клинический эффект считался удовлетворительным. Случаи замены возбудителя отнесены к хорошим или удовлетворительным результатам, в зависимости от микробного числа причинного фактора суперинфекции. При стабильно высоком микробном числе результат антибактериальной терапии (АБТ) считался неудовлетворительным.

Переносимость препарата оценивали на основании субъективных ощущений пациента и объективных данных, полученных в процессе лечения исследователем и выраженная в баллах:

1 балл – очень хорошая (не отмечаются побочные эффекты);

2 балла – хорошая (наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата);

3 балла – удовлетворительная (отмечаются побочные эффекты, оказывающие негативное влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата);

4 балла – неудовлетворительная (имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного и требующий отмены препарата);

5 баллов – крайне неудовлетворительная (побочный эффект, требующий отмены препарата и оказания неотложной медицинской помощи).

Таблица 2

Бактериологическая эффективность лечения больных с острым неосложненным пиелонефритом ломефлоксацином (абс /%)

Вид возбудителя	Количество штаммов	Результат лечения		
		Ликвидация возбудителя	Замена возбудителя	Сохранение возбудителя
E. coli	13	10	-	-
Proteus spp.	3	2	-	-
Enterobacter spp.	1	1	2	1
Staphylococcus spp.	5	5	-	-
Enterococcus faecalis	3	1	1	1
Всего	25	19 (63±9)	3 (10±6)	2 (7±5)

Таблица 3

Клиническая эффективность лечения больных с острым неосложненным пиелонефритом ломефлоксацином

Клинический результат	Количество больных (абс. число)	Количество больных (%)
Хороший	25	83±7
Удовлетворительный	3	10±6
Неудовлетворительный	2	7±5
Всего	30	100,0

В исследование не включали больных с непереносимостью ФХ в анамнезе, почечной недостаточностью, использующих антибиотики в течение последнего месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате микробиологического исследования 30 больных с острым пиелонефритом выделить и идентифицировать микробный возбудитель удалось у 25 из них (83,0±7,0%). Анализ антибиотикограмм показал, что общее количество чувствительных к ломефлоксацину штаммов составило 83,3%. Максимальную активность ломефлоксацин проявляет относительно штаммов Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Acinetobacter anitratus, Proteus spp. и E.coli.

Нечувствительными *in vitro* оказались по одному штамму E.coli, Proteus mirabilis, Enterobacter и Enterococcus faecalis.

В табл. 2 и 3 отображены соответственно бактериологические и клинические результаты лечения. Лечение ломефлоксацином вызвало выраженный позитивный эффект у 83±7% больных. Снижение температура тела до нормальной или субфебрильной отмечалось на 2–3-и сутки, исчезли озноб, боль в пояснице и боковых фланках живота, дизурия, симптомы интоксикации. При лабораторном обследовании отмечено значительное улучшение общих анализов крови и мочи, вплоть до нормализации у отдельных больных уже к 6-м суткам терапии. По результатам контрольного микробиологического исследования наблюдалась стерилизация мочи. Ультразвуковой мониторинг размеров почек и толщины почечной паренхимы на 7-е сутки зафиксировал позитивную динамику с приближением этих показателей к норме.

Удовлетворительный результат лечения у 10±6% больных был обусловлен минимальной динамикой клинико-лабораторных показателей и отдельных симптомов заболевания; лейкоцитоз и лейкоцитурия сохранились к моменту контрольного обследования. Наблюдалось снижение активности микробно-воспалительного процесса при наличии патологических изменений в общем анализе мочи. Отмечалась стерилизация мочи или смена условно-патогенного микроорганизма.

Неудовлетворительный результат лечения у 7±5% пациентов характеризовался сохранением фебрильной лихорадки в вечернее время. Не отмечалось также убедительной позитивной динамики по лабораторным и бактериологическим критериям. Неудовлетворительный результат лечения у двух пациенток вызван наличием у них нечувствительных к ломефлоксацину штаммов. По результатам бактериологического исследования, полученного на 5-е сутки эмпирической АБТ в одном случае идентифицирован Enterobacter, а в другом – Proteus mirabilis. Дальнейшее лечение этих больных проводилось согласно антибиотикограммы цефалоспориновыми антибиотиками.

Ломефлоксацин относится к числу препаратов, отличающихся хорошей переносимостью, что отметили 29 (97±3%) пациентов, указав средний балл оценки – 2,3. При более тщательном анализе побочных эффектов оказалось, что большинство из них были легкой или средней степени тяжести и исчезали в процессе лечения без какой-либо коррекции. При применении препарата тошнота отмечалась у 3 (10±6%) больных, головокружение или головная боль – у 2 (7±5%) больных, кожная сыпь в виде крапивницы – у 1 (3±3%), тахикардия – у 1 (3±3%) пациента. Других побочных эффектов в процессе проводимого лечения не отмечалось.

ВЫВОДЫ

1. Исследования, проведенные с использованием клинических и бактериологических данных, продемонстрировали высокую эффективность, этиологическую обоснованность и безопасность применения ломефлоксацина у больных с острым неосложненным пиелонефритом, что подтверждается хорошими и удовлетворительными результатами лечения у 93±5% больных.

2. Препарат удобен в применении, обладает минимальными побочными эффектами, высоким уровнем комплаентности и хорошо переносится больными.

3. Доступная цена обеспечивает оптимальный фармако-экономический показатель использования ломефлоксацина для эмпирической антибактериальной терапии больных острым неосложненным пиелонефритом.

Ефективність використання ломефлоксацину в лікуванні хворих з гострим неускладненим пієлонефритом

О.Д. Нікітін

Вивчено ефективність застосування ломефлоксацину у 30 хворих із гострим неускладненим пієлонефритом. Дослідження, проведені з використанням клінічних і бактеріологічних даних, продемонстрували високу ефективність, етіологічну обгрунтованість і безпечність застосування ломефлоксацину у хворих із гострим неускладненим пієлонефритом, що підтверджується позитивними результатами лікування у $93 \pm 5\%$ хворих.

Ключові слова: гострий пієлонефрит, профілактика, лікування, ломефлоксацин.

Efficiency of lomefloxacin in the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis

O.D. Nikitin

The efficiency of lomefloxacin in 30 patients with acute uncomplicated pyelonephritis is investigated. Studies conducted with the use of clinical and bacteriological data showed a high efficiency, soundness and safety of etiological treatment of lomefloxacin in patients with acute uncomplicated pyelonephritis, as evidenced by good and satisfactory results of treatment in 93% of patients.

Key words: acute pyelonephritis, treatment, lomefloxacin.

ЛИТЕРАТУРА

- Березняков И.Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств // Клиническая антимикроботерапия. – 2001. – № 4. – С. 14–21.
- Возіанов О.Ф., Пасечников С.П., Сайдакова Н.О. та ін. Оптимізація тактики ведення хворих на гострий пієлонефрит // Урологія. – 1998. – № 4. – С. 4–8.
- Пасечников С.П., Сайдакова Н.О., Глебов А.С. Сучасний стан проблеми інфекції нирок та сечовивідних шляхів в Україні // Урологія (додаток). – Том 14 – 2010. Матеріали з'їзду Асоціації урологів України – м. Одеса, 16–18 вересня 2010 р. – С. 72–74
- Переверзев А.С. Инфекция в урологии. – Харьков. – 2006. – 368 с.
- Попов Н.Н., Марковский А.А., Россихин В.В. и др. О бактериальной флоре при остром гнойном пиелонефрите// Острый пиелонефрит: Материалы 3-й научно-практической конф. урологов. – Харьков, 1995. – С. 64–66
- Руденко А.В., Пасечников С.П., Митченко Н.В. Новые данные об этиологических факторах острого пиелонефрита // Микробиологичний журнал. – 1997. – Т. 59, № 5. – С. 34–41.
- Савицкая К.И., Трапезникова М.Ф., Русанова Е.В. и др. Этиологические факторы пиелонефрита протекающего на фоне нефролитиаза // Урология. – 1995. – № 4. – С. 4–8.
- Сидоренко С.В. Фторированные хинолоны – спектр активности и клиническое значение // Клиническая антимикроботерапия. – 2001. – № 5–6. – С. 31–36.
- Andriole V.T. The future of the Quinolone // Drugs. – 1999. – V. 58: Suppl 2. – P. 1–5.
- Antibiotic Therapy in urology / Ed. S. Grant Malbolland. – Lippincott-Raven. – 1996. – 218 p.
- D.C. Hooper, J.C. Wolfson, Adverse effects, in: D.C. Hooper, J.C. Wolfson (Eds.), Quinolone Antimicrobial Agents, American Society for Microbiology, Washington, DC, 1993, pp. 513–526.
- Haliwell R.F., Dawey P.G. and Lambert G.G. (2003) Comparison of inhibitory effect of new quinolones on gamma-aminobutyric acid receptor binding in the presence of antiinflammatory drugs. Rev. Infect. Dis., 11: S1397–S1398.