

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЗДОРОВЬЕ 2(9) МУЖЧИНЫ 2004



**Опыт клинического
применения Цифрана OD
в комплексном лечении
больных с хроническим
неспецифическим простатитом**

Б.Г. Коган, Е.А. Верба, А.И. Глоба

Опыт клинического применения Цифрана OD в комплексном лечении больных с хроническим неспецифическим простатитом

Б.Г. Коган, Е.А. Верба, А.И. Глоба

Специализированная медико-санитарная часть № 6, г. Днепропетровск

ТАС — клиника семейной медицины, г. Киев

Проведена оценка эффективности препарата Цифран OD в комплексном лечении больных хроническим неспецифическим простатитом. Эффективность лечения составила 93,3%, а побочные эффекты отмечены у 3,3% пациентов.

Ключевые слова: фторхинолоны, инновационный продукт, хронический бактериальный простатит, ципрофлоксацин, Цифран OD.

Начало эры химиотерапии бактериальных инфекций связано с довольно простым по химической структуре органическим соединением — амидом сульфаниловой кислоты, получившим название стрептоцида.

В 2006 году мы будем отмечать 70 лет, с тех пор как увидели свет сенсационное для 1936 г. сообщение немецкого учёного Г. Домагга о том, что молекулы стрептоцида убивают бактерии и способны излечивать тяжелые инфекционные заболевания. Человечество стало старше на 70 лет, но такие болезни, как менингит, пневмония, скарлатина так и не ушли из нашего лексикона и после внедрения эффективных терапевтических средств.

Важными вехами в истории создания антибактериальных химиопрепаратов явилось открытие пенициллина (1940 г.), стрептомицина (1943 г.), тетрациклина (1957 г.) и других антибиотиков, т.е. веществ, продуцируемых отдельными микроорганизмами и способных в то же время избирательно подавлять рост многих других бактерий.

Открытый английским бактериологом А. Флемингом пенициллин обладал довольно узким спектром антимикробной активности — он оказался эффективным в основном против грамположительных стафилококковых микроорганизмов. Исследование химической структуры пенициллина заняло более 5 лет, и лишь в 1945 году методом рентгеноструктурного анализа было окончательно установлено, что основу скелета этой молекулы составляет пятичленный тиазольный цикл, сочлененный с четырехчленным циклическим амидом (β -лактамом). Впоследствии учёные научились выделять β -лактамыные бициклы, продуцируемые бактериями в виде 7-аминоцефалоспоровой кислоты и ацилировать их, получая всё более совершенные антибактериальные агенты (полусинтетические пенициллины и цефалоспорины). Однако эти могущественные молекулы имеют серьёзный химический недостаток — в малых четырёхчленных циклах существуют значительные угловые напряжения связей, делающие эти молекулы неустойчивыми. Неудивительно, что β -лактамоное кольцо весьма чувствительно к гидролизу, который протекает в мягких условиях, особенно под действием ферментов, вырабатываемых микроорганизмами. Так, многие грамотрицательные бактерии устойчивы к действию пенициллинов, поскольку содержат фермент (пенициллиназу), вызывающий гидролиз C-N-связи β -лактамоного цикла, ведущий к неактивным пенициллоновым кислотам.

Существует также принципиально новый класс сильнодействующих антибактериальных препаратов, без которых трудно представить современный арсенал антибактериальных химиотерапевтических средств. Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально разли-

чающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны. Хинолоны классифицируют по времени введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами. Начало этому классу химиопрепаратов было положено в 1962 году с внедрением в медицинскую практику налидиксовой кислоты (невиграмона). Первое поколение хинолонов обладало ограниченным по широте спектром антибактериальной активности и использовалось преимущественно для лечения инфекций мочевыводящего тракта, т.к. они не создают высоких концентраций в крови и тканях.

Второе поколение хинолонов (пемфлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин и др.) содержит в положении 6 атом фтора, а в положении 7 — остаток пиперазина. Они появились на мировом фармынке в середине 80-х годов и быстро завоевали признание как препараты с исключительно высоким уровнем активности (в десятки и сотни раз превосходящей β -лактамыные антибиотики) и широчайшим спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [1, 2], сравнительно низкой токсичностью [3], хорошей фармакокинетикой [4] и практически полным отсутствием резистентности [5].

Следует отметить, что механизм действия фторхинолонов принципиально отличается от механизмов действия других групп бактериальных препаратов (они оказывают бактерицидный эффект, ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки — ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушая синтез ДНК): пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, сульфамидов, что особенно важно для лечения инфекционных заболеваний, вызванных резистентными к этим препаратам штаммами бактерий. Следует также подчеркнуть, что фторхинолоны не имеют отношения к биотехнологии и являются продуктами синтетическими!

По рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на 4 поколения.

I поколение: налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая (пипемидиевая) кислота;

II поколение: норфлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, пемфлоксацин, ципрофлоксацин;

III поколение: левофлоксацин, спарфлоксацин;

IV поколение: моксифлоксацин.

Ципрофлоксацин занимает лидирующее положение при лечении инфекций мочевыводящих путей, т.к. является наиболее активным препаратом в отношении грамотрицательной флоры, которая преобладает в структуре инфекций мочевыводящих путей (40-50% препарата выводится с мочой в неизменном виде, в ней создаются высокие бактерицидные концентрации, превышающие минимальные ингибирующие для уропатогенов в сотни и тысячи раз, что обеспечивает высокую клиническую и бактериологическую эффективность препарата при лечении как острых, так и хронических инфекций мочевыводящих путей). В этом плане он не уступает «новым» фторхинолонам и превосходит другие, традиционно применяющиеся.

Поскольку эффективность антибактериальных препаратов в значительной степени зависит от своевре-

ности очередного приема, создание антибиотиков, которые могут приниматься только раз в сутки, имеет особое значение.

В случае с ципрофлоксацином эта задача усложнялась тем, что препарат всасывается только в двенадцатиперстной кишке на протяжении 20-30 см ее длины (узкое окно абсорбции), и необходимо было создать технологию, которая позволила бы предотвратить эвакуацию таблетки из желудка до полного растворения.

В последнее время в зарубежной литературе появились сообщения, свидетельствующие о высокой эффективности пролонгированного ципрофлоксацина (CIPRO XR фирмы “Bayer AG”, Германия) при лечении инфекций мочевыводящих путей, однако в доступной отечественной литературе мы не нашли конкретных данных по этому вопросу, в связи с чем и было проведено наше исследование по Цифрану OD — единственному препарату ципрофлоксацина с пролонгированным высвобождением на рынке Украины. Производителем Цифрана OD является компания “Ранбакси”, разработавшая технологию производства пролонгированной формы ципрофлоксацина, которая была приобретена у “Ранбакси” компанией “Bayer AG”.

Целью работы было изучение клинической эффективности пролонгированной формы ципрофлоксацина (Цифрана OD) в комплексном лечении больных с урогенитальной патологией в сравнении с обычной лекарственной формой ципрофлоксацина.

Характеристика изучаемого препарата. Цифран OD — это ципрофлоксацин пролонгированного действия, принимаемый один раз в сутки, который является инновационным продуктом международной фармацевтической компании “Ранбакси”.

Цифран OD изготовлен по особой FED технологии (Float Erodé Diffusion Technology), обеспечивающей длительное нахождение таблетки в желудке.

В основе таблетки находится полимерная матрица, обеспечивающая постепенное послойное выделение ципрофлоксацина из таблетки. Специальные наполнители, взаимодействуя с кислым желудочным содержимым, вызывают всплытие таблетки на поверхность содержимого желудка и обеспечивают флотацию таблетки в верхних слоях, предупреждая её преждевременную (до полного растворения) эвакуацию из желудка на протяжении 8-10 часов.

Препарат принимается только 1 раз в день. Одна таблетка Цифрана OD 500 мг или 1000 мг, принятая 1 раз в день, обеспечивает терапевтический эффект, эквивалентный приёму 2 обычных таблеток ципрофлоксацина 250 мг и 500 мг, соответственно, которые принимаются дважды в день.

К основным характеристикам Цифрана OD относятся:

- широкий спектр действия, включающий инфекции, вызванные резистентными к другим антибиотикам возбудителями, высокая бактерицидная активность.

Спектр действия Цифрана OD охватывает такие микроорганизмы:

аэробные грамотрицательные бактерии — *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Vibrio spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Campylobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. cepacia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Acinetobacter spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Pasteurella multocida*, *Helicobacter pylori*;

аэробные грампозитивные бактерии — стафилококки, включая штаммы, которые продуцируют пенициллиназу, и штаммы, резистентные к метициллину, стрептококки, в том числе *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*;

- высокая эффективность при лечении острых и хронических инфекций, в очаге которых сохраняются медленно метаболизирующие, медленно растущие штаммы микроорганизмов;

- действие на штаммы микроорганизмов, резистентные к другим группам антибактериальных средств: аминогликозидам, цефалоспорином и т.д.;

- отсутствие перекрестной устойчивости и гиперчувствительности с другими группами антибактериальных препаратов;

- наличие постантибиотического эффекта;

- хорошие показатели фармакокинетики, включающие высокую биодоступность, отличное распределение в органах и тканях, длительный период полувыведения;

- препарат показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, в том числе смешанных инфекций, вызванных двумя и более микроорганизмами. Также он используется для лечения инфекций, которые вызваны мультирезистентными бактериями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Совместная работа проведена дерматовенерологами СМСЧ-6 г. Днепрпетровска и ТАС — клиники семейной медицины г. Киева. В динамике отобрано, обследовано и пролечено Цифраном OD по 15 пациентов, получивших комплексную терапию по поводу хронического неспецифического диффузного простатита в фазе неполной клинической ремиссии. Контрольную группу составили 30 пациентов, получивших обычный ципрофлоксацин. Возраст обследованных пациентов был в пределах от 22 до 66 лет, составив в среднем 42 года. Все пациенты мужчины. Продолжительность заболевания также была различной — от 0,5 года до 34 лет (в среднем 11,6 года).

Обследование больных начиналось с тщательного сбора анамнеза, в ходе которого выяснялись основные жалобы, время возникновения и динамика течения заболевания, предрасполагающие факторы и сопутствующие патологические процессы. Аллергией в лёгкой форме (сезонный поллиноз) в анамнезе страдало 4 (13,3%) пациента. Четыре человека перенесли вирусный гепатит (13,3%). Хроническим гастритом в стадии ремиссии страдало 8 (26,66%) человек. Ведут активный образ жизни (постоянные командировки, разъезды, работа на 2-х местах) 24 (80%) человека. На эпизодическое употребление алкоголя указали 26 (86,66%) пациентов. Работа связана с постоянным переохлаждением у 12 (40%) человек.

Особое внимание нами было уделено курению. Из 30 человек курящих оказалось 10 (33,33%). Средний стаж курения составил 9 лет. В настоящее время пациенты выкуривают в среднем 1 пачку сигарет с фильтром ежедневно.

При объективном обследовании пациентов проводилась объективная оценка наружных половых органов, а также ректальное пальцевое исследование предстательной железы и семенных пузырьков.

В лабораторный комплекс обследования входили: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ секрета предстательной железы. Всем пациентам было произведено ультразвуковое исследование, позволившее объективно определить размеры предстательной железы, исключить патологические новообразования.

Пациенты были распределены на две группы по 30 человек. Все пациенты получали одинаковую базовую терапию, применяемую для лечения хронических диффузных неспецифических простатитов (простатитен внутримышечно, пенопен *per os*, простамол уно *per os*, массажи железы, свечи с ихтиолом и анестезином). Кроме этого, пациенты первой группы получали моноантибиотикотерапию Цифраном OD 1000 мг — 1 таблетку в день после еды в течение 10 дней. Таблетки принимали не разжевывая.

Пациенты второй группы (контрольной) получали моноантибиотикотерапию ципрофлоксацином 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 10 дней. Исследования проводились в одно и то же время года.

Следует отметить, что все пациенты первой группы получали Цифран OD впервые в жизни, также известно, что 8

(26,66%) пациентов из первой группы ранее в анамнезе уже принимали обычный ципрофлоксацин именно в дозировках 250 и 500 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ректальной пальпации предстательной железы умеренная болезненность отмечалась у всех пациентов (100%) основной и контрольной групп до лечения. После лечения в основной группе у 28 (93,33%) пациентов эти явления исчезли, в контрольной группе они исчезли у 27 (90%) человек.

Лейкоцитарная реакция секрета предстательной железы (при световой микроскопии) до лечения в основной и контрольной группах составляла 30-40 лейкоцитов в поле зрения микроскопа, а сразу после лечения в основной группе составила 10-15 лейкоцитов у 28 (93,33%) пациентов, в контрольной — 15-20 лейкоцитов у 27 (90%) пациентов. Мы считаем, что лучшие результаты по Цифрану OD в этом случае связаны с отсутствием перепадов концентрации препарата в ткани и соке предстательной железы в течение суток, т.к. кривая его распределения по типу “плато” отличается от двухфазной пикообразной кривой обычного ципрофлоксацина (при приеме два раза в сутки).

Мигрирующие боли, локализующиеся в поясничной области, прямой кишке, промежности, которые присутствовали на момент начала лечения у 20 пациентов основной и контрольной групп, прошли у 18 (90%) пациентов основной группы в среднем на 3-й день приема антибиотика и у 17 (85%) пациентов контрольной группы в среднем на 4-й день приема обычного ципрофлоксацина.

Следует также отметить, что количество мочеиспусканий за ночь в основной и контрольной группах уменьшилось одинаково с 2-х до одного за ночь, но в основной группе этот эффект наступил быстрее на 1 день (в среднем на 3-й день приема Цифрана OD) вместе с субъективным чувством улучшения состояния во время приема Цифрана OD (93,33%).

В процессе терапии в основной группе наблюдалось отсутствие эффекта (отсутствие клинического улучшения) у 2 (6,6%) пациентов, в контрольной — у 3 (10%).

В процессе терапии в основной группе больных были отмечены побочные эффекты в виде чувства беспокойства, тревожности (1 человек — 3,33%), сильной сухости во рту, возникающей через 1 час после приема препарата и продолжающейся в течение дня (1 — 3,33%). Однако ни один из них не прекратил лечения.

В контрольной группе 2 (6,66%) пациента жаловались на повышенное газообразование, а также на изжогу после приема обычного ципрофлоксацина указало 2 (6,66%) пациента. Лечение обычным ципрофлоксацином также не прекращалось до конца курса лечения.

ВЫВОДЫ

На основании собственных наблюдений мы пришли к выводу, что применение пролонгированной формы ципрофлоксацина (Цифрана OD) в комплексном лечении хронических неспецифических простатитов вполне обосновано. Клиническая эффективность лечения с применением Цифрана OD была выше, чем с обычным ципрофлоксацином, и составила 93,33% против 90%.

Мы считаем, что лучшие результаты по Цифрану OD связаны с отсутствием перепадов концентрации препарата в ткани и соке предстательной железы в течение суток, т.к. кривая его распределения по типу “плато” отличается от двухфазной пикообразной кривой обычного ципрофлоксацина, принимаемого два раза в сутки.

Хорошая переносимость Цифрана OD пациентами с патологией желудочно-кишечного тракта (26,6% наших пациентов страдали хроническим гастритом в стадии ремиссии) позволяет активно назначать препарат мужчинам в возрасте от

40 до 60 лет с хроническими неспецифическими простатитами. Наличие доказанного хронического гастрита у пациентов, попадающих в этот возрастной срез, к сожалению, имеет место. И по иронии судьбы, именно они нуждаются в интенсивной фармакологической коррекции своего заболевания, поражающего “сердце мужчины” — простатита.

Отмечалась невысокая частота побочных эффектов препарата (сухость во рту, чувство тревожности и беспокойства), которая составляла 3,33%, что согласуется с данными других исследований.

Без сомнений, эффективность антибактериальных препаратов в значительной степени зависит от своевременности очередного приема. Поэтому создание и выход на фармрынок Украины антибактериальных препаратов, которые могут приниматься только один раз в сутки, имеет особое значение. Появление пролонгированной формы ципрофлоксацина — препарата Цифран OD, который принимается только один раз в сутки, позволит повысить приверженность пациентов к проводимой терапии и, соответственно, получить лучшие результаты лечения.

И хотя, на первый взгляд, различные режимы приема (однократный или двукратный) имеют первоочередное значение для лечения пациентов, чаще других “забывающих” своевременно принять следующую дозу препарата — пожилых пациентов и пациентов, принимающих лечение “без отрыва от рабочего места”, проблема комплаентности затрагивает все возрастные и социальные группы населения.

Досвід клінічного застосування Цифрану OD у комплексному лікуванні хворих на хронічний неспецифічний простатит

Б.Г. Коган, Є.А. Верба, О.І. Глоба

Проведено оцінку ефективності препарату Цифран OD в комплексному лікуванні хворих на хронічний неспецифічний простатит. Ефективність лікування склала 93,3%, а побічні ефекти відмічено у 3,3% пацієнтів.

Ключові слова: фторхінолони, інноваційний продукт, хронічний неспецифічний простатит, ципрофлоксацин, Цифран OD.

Experiment of clinical application Cifran OD in treatment of patient with chronic non specific prostatitis

B. G. Kogan, Y. A. Verba, A. I. Globa

The clinical estimation of efficiency of Cifran OD in treatment of patient with chronic non specific prostatitis. The treatment efficiency is 93,3% but side effects are occurred in less than 3,3% of patients.

Key words: chronic non specific prostatitis, Cifran OD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Посохова К., Вікторов О., Мальцев В., Шараєва М. Фторхінолони: основи ефективного та безпечного застосування. Ліки України 2004; 1: 14–23.
2. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Фторхинолоны в педиатрии — за и против. Педиатрия 1996; 2: 76–84.
3. Сидоренко С.В. Роль хинолонов в антибактериальной терапии. Механизм действия, устойчивость микроорганизмов, фармакокинетика и переносимость. РМЖ 2003; 11 (2): 1–15.
4. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата; 1998.
5. Ципрофлоксацин к 10-летию опыта Мирового клинического применения антибиотика ципробай (ципрофлоксацин) фирмы Байер. Серия публикаций. Антибиотики и химиотерапия 1997; 42 (6): 3–48.
6. Цифран OD — лечение по классу VIP доступно каждому. Здоровье мужчины 2003; 4 (7): 12–14.
7. Падейская Е.Н., Яковлев В. П. Фторхинолоны. М.: Биоинформ; 1995.
8. Тиктинский О.Л. Руководство по андрологии. Л.: Медицина; 1990: 65–85.
9. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. М.: Медицина; 1989: 96–119.