



Эффективность препарата ^[A] Цифран OD

(ципрофлоксацин пролонгированного высвобождения, RANBAXY)

в эмпирической антибактериальной терапии у больных с инфекцией мочевых путей

А. В. Люлько, член-кор. АМН Украины, д. м. н., профессор; О. С. Гармиш, С. И. Забашный, Э. А. Светличный /Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова, клиника урологии/

В статье представлены результаты исследования, в ходе которого оценивалась эффективность Цифрана OD в эмпирическом лечении 24 больных с инфекциями мочевыводящих путей. 24 участника группы сравнения принимали обычный цiproфлоксацин. Положительный клинический эффект отмечен у 87,5 % пациентов основной группы. Побочные эффекты легкой степени отмечены у одного пациента основной группы. Выраженная клиническая эффективность, удобство в применении, минимальный уровень побочных эффектов позволяют рекомендовать Цифран OD для комплексного лечения больных хроническим бактериальным простатитом.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, лечение.

Мультрезистентность микроорганизмов к антибиотикам приобретает все большее значение, так как характеризуется неуклонным прогрессирующим и все более широким распространением среди грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (Белобородов В. В., 2001). Результаты исследований центров по контролю заболеваемости свидетельствуют, что увеличение общей заболеваемости и смертности связано с резистентностью к антибиотикам, которая приводит к 2-кратному повышению риска смерти и длительности госпитализации [10]. Развитие устойчивых к антибиотикам штаммов во многом определяет неадекватность проводимой, чаще эмпирической, антибактериальной терапии. По данным Б. Р. Гельфанда и соавт., неадекватная антибиотикотерапия увеличивает стоимость медикаментозного лечения на 89 %, а стационарного — более чем на 30 % [3]. В начале 90-х годов в клинику вошло понятие доказательной медицины, когда в основу тактики лечения, выбора фармакологического препарата кладутся результаты спланированных, контролируемых исследований, а не субъективный личный опыт врача [3]. С этих позиций невозможно адекватно назначить эмпирическую антибактериальную терапию, не проведя монито-

ринг резистентности микроорганизмов в конкретном отделении хирургического или урологического профиля [8]. Корректный выбор антимикробных средств определяется не только вероятным возбудителем и его чувствительностью к возможно доступным для данного стационара антибиотикам, но и заболеванием, являющимся основой генерализации инфекции. Так, антибактериальная терапия инфекций мочевых путей (ИМП) имеет свои особенности, связанные с соматическим статусом пациента, функциональным состоянием почек, необходимостью повторных инструментальных исследований, длительным нахождением дренажных систем в мочевыводящих путях (МВП), особенно после оперативных вмешательств [4]. Частые повторные курсы антибактериальной терапии у больных с урологической патологией и нерациональное применение антибиотиков определяют прогрессивный рост резистентных форм микроорганизмов, способствуют развитию стойкой госпитальной инфекции [5]. Большое значение для проведения адекватной антибактериальной терапии у больных с ИМП имеет фармакокинетика выбранных антибиотиков. Значение концентрации антибиотика в моче с позиций эффективности лечения определяется двумя факторами —

возможностью ликвидации источника реинфекции мочевых путей при санации мочи и пропорциональной зависимостью концентрации препарата в ткани почек от его уровня в канальцевой моче. В корковом слое почек создается высокая концентрация аминогликозидов, ампициллина и цефалоспоринов, но при пиелонефрите уровень концентрации ампициллина и карбенициллина снижается наполовину от их уровня в крови, при этом уменьшается их концентрация в моче, что является следствием плохой диффузии препаратов и ухудшения концентрационной способности почек. Нефротоксическое действие аминогликозидов требует постоянной коррекции дозы препаратов и режима введения с учетом степени почечной недостаточности. Прогрессирование нефротоксичности при одновременном назначении аминогликозидов и салуретиков, необходимость введения которых возникает достаточно часто у больных с урологической патологией, также создает определенные сложности.

Абсолютно противопоказано применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, обладающих высокой способностью индуцировать эндотоксинообразование (цефалоспорины), до ликвидации обструкции МВП, так как массивный бактериолизис под воздействием антибиотиков широкого спектра действия на фоне продолжающегося пиеловенозного и пиелолимфатического рефлюкса приводит к эндотоксическому кризу и сопровождается развитием молниеносной формы инфекционно-токсического шока. Это ограничивает назначение цефалоспоринов в урологии до ликвидации обструкции МВП (предоперационный период) или при возникновении сомнений в адекватности их дренирования в послеоперационном периоде [6].

При выборе антибиотика для лечения ИМП отдаются предпочтение препаратам, достигающим высокой бактерицидной концентрации в моче, с минимальными побочными действиями на микрофлору кишечника и влагалища, т. к. фекальная флора часто является основным источником кишечной палочки как возбудителя инфекции нижних мочевых путей. Разрушение нормальной микрофлоры влагалища (в основном лактобактерии) также способствует колонизации влагалища колiformными бактериями, которые могут в дальнейшем колонизировать уретру и мочевой пузырь или привести

к развитию кандидозного вагинита [1]. Все вышеперечисленное определяет актуальность применения у больных с ИМП в схемах антибактериальной терапии фторхинолонов. Фторхинолоны (ФХ) являются препаратами с широкими показаниями к применению при инфекциях различной этиологии и локализации инфекционного процесса. Одновременно они удовлетворяют практически всем необходимым требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения именно инфекций мочевыводящих путей [2].

Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром и активно воздействуют на грамотрицательные аэробные бактерии группы энтеробактерий и представителей неферментирующих бактерий, стафилококков. ФХ оказывают бактерицидный эффект, ингибируя жизненно важный фермент микробной клетки — ДНК-гиразу и нарушая биосинтез ДНК.

На протяжении более 20 лет хинолоны (налидиксовая кислота и ее производные) использовались для лечения инфекций мочевыводящих путей. ФХ хорошо переносятся взрослыми больными, важным свойством препаратов является отсутствие нефротоксичности. ФХ характеризуются высокой терапевтической эффективностью при острых неосложненных и осложненных инфекциях нижних и верхних мочевыводящих путей, при тяжелых хронических инфекционных процессах этой локализации, при бактериальных простатитах. Разработанные инъекционные формы некоторых ФХ позволяют успешно проводить терапию тяжелых форм урологической инфекции — пиелонефрита и уросепсиса. ФХ применяются для профилактики инфекции при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы.

С появлением фторированных соединений с гораздо более высокой активностью в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, улучшенной фармакокинетикой, с появлением форм для парентерального введения ФХ превратились в один из доминирующих классов антибиотиков. Стандартом хинолонов II поколения стал ципрофлоксацин, который широко используется для лечения инфекций мочевыводящей системы.

При этом необходимо отметить, что **по уровню активности в отношении грамотрицательной микрофлоры** ципрофлоксацин несколько превосходит другие, даже наиболее новые фторхинолоны.

Фармакокинетические характеристики являются вторым по важности после антимикробной активности параметром, определяющим клиническую эффективность антибактериальных препаратов, биодоступность при энтеральном приеме, возможность проведения ступенчатого режима антибиотикотерапии. ФХ как группа антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью, большим объемом распределения, хорошим проникновением в ткани и низким связыванием с белками плазмы.

Выбор ципрофлоксацина (**Цифрана OD**) для эмпирической антибиотикотерапии у больных с ИМП обусловлен [2, 7]:

- ▶ широким спектром антибактериальной активности, включающим инфекции, вызванные резистентными к другим антибиотикам возбудителями и бактерицидным действием по отношению к высеваемым у больных с ИМП микроорганизмам;
- ▶ высокой антисептической активностью;
- ▶ высокой эффективностью при лечении острых и хронических инфекций, в очаге которых сохраняются медленно метаболизирующие, медленно растущие штаммы микроорганизмов;
- ▶ высоким индексом распределения антибиотика в ткани предстательной железы, высокой концентрацией, превышающей сывороточный уровень в моче;
- ▶ действием на штаммы микроорганизмов, резистентные к другим группам антибактериальных средств — аминогликозидам, цефалоспорином и т. д.;
- ▶ отсутствием перекрестной устойчивости и гиперчувствительности с другими группами антибактериальных препаратов;
- ▶ длительным постантибиотическим эффектом;
- ▶ показателями фармакокинетики, включающими высокую биодоступность при энтеральном приеме, что определяет возможность эффективной ступенчатой терапии, длительный период полувыведения.

Проводимый в клинике урологии Днепропетровской областной больницы им. И. И. Мечникова мониторинг резистентности патогенов к антибиотикам показал достаточно высокую чувствительность высеваемой у больных с ИМП грамотрицательной микрофлоры к ципрофлоксацину, что дало возможность применения препарата для

емпирической антибактериальной терапии [5].

Наши исследования являются опытом применения Цифрана OD при лечении воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и терапевтической переносимости антибиотика фторхинолонового ряда **Цифран OD** (ципрофлоксацин, RANBAXY) для лечения больных с инфекцией мочевых путей при различных схемах антибактериальной терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 48 пациентов с инфекцией мочевых путей в возрасте от 35 до 67 лет, которые были разделены на две группы:

I группу (n = 16) составили пациенты с неоструктуривным острым пиелонефритом, которым проводилась консервативная терапия;

II группу (n = 32) составили пациенты, которым по поводу мочекаменной болезни (МКБ) были выполнены оперативные вмешательства: нефролитотомия, нефростомия (2 больных), пиелолитотомия (18 больных), уретеролитотомия (12 больных).

Учитывая, что на выделение и идентификацию возбудителя инфекционно-воспалительного процесса требовалось не менее 3 дней, антибактериальная терапия — цiproфлоксацин 1000 мг/сут. — назначалась эмпирически. Учитывая невозможность энтерального приема препарата в первые сутки послеоперационного периода, всем больным II группы в день операции парентерально назначался препарат **Цифран OD в дозе 400 мг в виде внутривенной инфузии**.

В каждой группе все больные были разделены на 2 одинаковые по количеству подгруппы — контрольную (А) и исследуемую (Б). Контрольную подгруппу (А) составили пациенты, получавшие в комплексе эмпирической антибактериальной терапии традиционный цiproфлоксацин по 500 мг 2 раза/сутки с интервалом 12 часов. Исследуемую группу составили пациенты, получавшие препарат Цифран OD (ципрофлоксацин, RANBAXY) — препарат с пролонгированным высвобождением активного вещества, по 1000 мг однократно. В исследование не включали больных с указаниями в анамнезе **на переносимость препаратов группы фторхинолонов**.

Клиническую эффективность проводимой антибактериальной терапии оценивали по динамике активности воспалительного процесса в мочевых путях. С этой целью оценивали следующие клинические и лабораторные параметры, характеризующие активность воспалительного процесса, выраженность болевого синдрома: динамику синдрома системного воспалительного ответа: температурная реакция, тахикардия, частота дыхания, лейкоцитоз, количество незрелых форм гранулоцитов; уровень мочевины, креатинина крови, содержание в плазме общего билирубина, трансаминаз, изменение СОЭ, выраженность лейкоцитурии, протеинурии.

Бактериологическую эффективность проводимой антибактериальной терапии оценивали по результатам микробиологического исследования мочи на 3-и и 10-е сутки лечения. Кроме того, оценивали терапевтическую переносимость препарата, наличие побочных эффектов со стороны ЦНС, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата.

Клиническая эффективность антибактериальной терапии оценивалась как “хорошая”, если на 3-и сутки проводимой терапии отмечалось улучшение субъективного и объективного состояния больных, снижение или нормализация температуры тела, исчезновение болевого синдрома, устойчивая тенденция к нормализации лабораторных показателей. Эффективность антибактериальной терапии оценивалась как “удовлетворительная”, если на фоне субъективного улучшения состояния больных отмечалось нестойкое улучшение клинико-биохимических показателей, сохранялся субфебрилитет. При “неудовлетворительном” результате лечения субъективное и объективное состояние больного не улучшалось, анализы крови и мочи не имели тенденции к нормализации.

Бактериологическая эффективность оценивалась как хорошая при снижении степени бактериурии на 3-и сутки проводимой антибиотикотерапии и эрадикация возбудителя — на 10-е сутки. Бактериологическая эффективность оценивалась как удовлетворительная при достоверном снижении степени бактериурии ниже 104 КОЕ/мл на 10-е сутки лечения.

Хорошая терапевтическая переносимость определялась при отсутствии побочных эффектов от проводимой антибактериальной терапии. Появление

жалоб больного со стороны одной из систем (ЦНС, ЖКТ, опорно-двигательный аппарат) характеризовало удовлетворительную терапевтическую переносимость. Неудовлетворительной терапевтической переносимостью трактовалась при развитии побочных эффектов со стороны минимум двух систем, требующих медикаментозной коррекции или отмены антибактериального препарата.

Результаты и их обсуждение

Оценку клинической и бактериологической эффективности, терапевтической переносимости антибактериальной терапии проводили отдельно в каждой подгруппе I и II групп больных. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в I группе клиническая эффективность эмпирической антибактериальной терапии оценена как хорошая и удовлетворительная у 87,5 % больных обеих подгрупп, что свидетельствует об адекватности выбранной схемы антибиотикотерапии (табл. 1). Более быстрый регресс признаков синдрома системного воспалительного ответа наблюдался у больных, получавших пролонгированную форму цiproфлоксацина — Цифран OD, что обусловило в 75 % случаев хорошую клиническую эффективность антибиотикотерапии. У больных, оперированных по поводу МКБ, результаты общей клинической эффективности были сопоставимы с I группой больных. Отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии у 3 больных IIA группы и 2 больных IIB группы обусловило смену антибактериальной терапии с 3-х суток лечения. Полученные в процессе проводимой терапии данные бактериологического контроля посева мочи показали отсутствие чувствительности выделенного патогена к цiproфлоксацину. В дальнейшем у этих больных по результатам полученной антибиотикограммы была назначена целенаправленная антибиотикотерапия.

Бактериологическая эффективность проводимой антибактериальной терапии была подтверждена в 87,5 % случаев у больных I группы, а также в 75 % и 87,5 % соответственно по подгруппам II группы. Эрадикация возбудителя на 10-е сутки наблюдалась у 6 (75 %) больных I группы и 9 (56,25 %) больных II группы (табл. 2). Эти различия по группам оперированных и неоперированных больных связаны,

по-видимому, с наличием у больных II группы различных дренажей и присоединением катетер-ассоциированной инфекции. При анализе полученных антибиотикограмм обращал на себя внимание тот факт, что чувствительность микроорганизма к ципрофлоксацину определялась только в 55 % случаев у больных I группы и в 45 % случаев у больных II группы при наличии клинической эффективности проводимого лечения и положительной бактериологической динамики — достоверном уменьшении степени бактериурии. Мы объясняли это несоответствие несовершенством бактериологической диагностики в определении чувствительности выделенных патогенов к антибиотикам.

Терапевтическая переносимость проводимой терапии является важным фактором, определяющим эффективность лечения. Как правило, развитие побочных эффектов на фоне приема препарата приводит к нарушению пациентом режима приема, что обуславливает неадекватность проводимой антибиотикотерапии. При оценке терапевтической переносимости препаратов обычной формы ципрофлокса-

цина и Цифрана OD получены хорошие результаты (табл. 3).

Среди побочных эффектов отмечена артралгия у одного больного (группа IB), в анамнезе которого зафиксирован обменно-дистрофический полиартрит. Тошноту связывали с приемом традиционного ципрофлоксацина 2 больных. Трое больных на фоне его приема отмечали бессонницу. В двух случаях изменение часов приема препарата, назначение легких седативных препаратов растительного происхождения позволило нивелировать этот эффект. Отмена препарата потребовалась в одном случае (группа IIA) в связи с выраженным психомоторным возбуждением больного, имеющего в анамнезе черепно-мозговую травму. Учитывая возможное влияние ципрофлоксацина на ЦНС, препарат Цифран OD назначался в утренние часы. Таким образом, пролонгированная форма ципрофлоксацина Цифран OD благодаря особой технологии производства обеспечивает максимальную комплаентность для пациентов и показывает более высокую клиническую, бактериологическую эффективность, сочетающуюся с хорошей терапевти-

ческой переносимостью, минимальными побочными эффектами по сравнению с традиционной формой ципрофлоксацина.

Выводы

1. Доказана клиническая эффективность Цифрана OD у больных с инфекциями мочевыводящих путей в 87,5 % случаев.
2. Цифран OD обладает хорошей терапевтической переносимостью у больных с урологическими заболеваниями.
3. Возможность однократного приема препарата позволяет максимально соблюдать режим приема и постоянно поддерживать необходимую концентрацию в очаге воспаления, что значительно влияет не только на клиническую и бактериологическую эффективность, но и предотвращает рост резистентности микроорганизмов к данному антибиотику.

Литература

- [1] Антибактериальная терапия. Практическое руководство/ Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., 2000. – С. 106–108.
- [2] Березняков И. Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств// Клин. антибиотикотер. – 2001. – № 4. – С. 14–17.
- [3] Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Абдоминальный сепсис// Рус. мед. журн. – 2000. – № 6 (11). – С. 697–706.
- [4] Люлько А. В., Люлько А. А., Удовицкий Ю. И. и др. Неотложная урология и нефрология/ Под ред. А. В. Люлько. – К.: Здоров'я, 1996.
- [5] Люлько О. В., Люлько О. О., Павлюк С. О. та ін. Деякі питання еволюції та структури збудників пієлонефриту і динаміка їхньої резистентності до широкозастосовуваних антибіотиків// Медичні перспективи. – 2004. – Т. IX, № 1. – С. 16–23.
- [6] Люлько О. В., Стусь В. П., Ковальчук Д. І. та ін. Антибактеріальна терапія уросепсису// Клін. медицина. – 2001. – Т. 6, № 4. – С. 6–14.
- [7] Компендиум 1999/2000 – лекарственные препараты/ Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 1999.
- [8] Усенко Л. В., Клигуненко Е. Н. Профилактика и лечение инфекционных осложнений в практике врача-анестезиолога и хирурга. Методические рекомендации. – Днепрпетровск, 2004.
- [9] Levy S. B. The challenge of antibiotic resistance// Sci. Am. – 1998. – V. 278. – P. 32–39.
- [10] Vincent J. L. Microbial resistance: lessons from the EPIC study// Intens. Care Med. – 2000. – P. 53–58.

Табл. 1

Клиническая эффективность проводимой эмпирической антибактериальной терапии

Группы больных	Клиническая эффективность			
	Хорошая	Удовлетворительная	Неудовлетворительная	
I	A	4 (50 %)	3 (37,5 %)	1 (12,5 %)
	B	6 (75 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)
II	A	8 (50 %)	5 (31,25 %)	3 (18,75 %)
	B	8 (50 %)	6 (37,5 %)	2 (12,5 %)

Табл. 2

Бактериологическая эффективность проводимой эмпирической антибактериальной терапии

Группы больных	Бактериологическая эффективность			
	Хорошая	Удовлетворительная	Неудовлетворительная	
I	A	5 (62,5 %)	2 (25 %)	1 (12,5 %)
	B	5 (62,5 %)	2 (25 %)	1 (12,5 %)
II	A	6 (37,5 %)	6 (37,5 %)	4 (25 %)
	B	6 (37,5 %)	8 (50 %)	2 (12,5 %)

Табл. 3

Терапевтическая переносимость антибактериальной терапии препаратами обычного ципрофлоксацина и Цифран OD (ципрофлоксацин пролонгированного высвобождения, RANBAXY)

Группы больных	Терапевтическая переносимость			
	Хорошая	Удовлетворительная	Неудовлетворительная	
I	A	6 (75 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)
	B	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	–
II	A	14 (87,5 %)	2 (12,5 %)	–
	B	15 (93,75 %)	1 (6,25 %)	–