

Применение Цифрана OD в лечении острого неосложненного пиелонефрита

С.П. Пасечников, Н.В. Митченко

Институт урологии АМН Украины

Клиническое изучение эффективности Цифрана OD (“Ranbaxy”, Индия) проведено у 30 пациенток с острым неосложненным пиелонефритом.

Цифран OD применяли в течение 5 суток. Суточная доза 1000 мг принималась однократно в виде пролонгированной формы. По клинко-лабораторным и бактериологическим данным у 80,0% больных результат лечения оценен как хороший, у 13,3% – удовлетворительный, у 6,7% – неудовлетворительный. Слабо выраженные побочные реакции наблюдались у 10,0% больных (в одном случае терапия прервана). Использование Цифрана OD для антибактериальной терапии острого неосложненного пиелонефрита является этиологически обоснованным, высокоэффективным и безопасным.

Ключевые слова: пиелонефрит, антибактериальная терапия, фторхинолоны.

Острый пиелонефрит (ОП) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний и его частота не имеет тенденции к снижению [2]. Проблема выбора эффективного режима антибактериальной терапии (АБТ), несмотря на разнообразие имеющихся групп антибактериальных препаратов (АБП), остается актуальной. Развитие устойчивости возбудителей ОП к широко используемым в урологической практике антибиотикам, необходимость назначать АБП эмпирически, до получения результатов бактериологического исследования мочи, создает объективные трудности для антибактериальной терапии в урологии [4].

Среди антибактериальных препаратов различных химических групп, которые используют в терапии ОП, фторхинолоны (ФХ) занимают одно из лидирующих мест и составляют серьезную альтернативу бета-лактамам антибиотикам широкого спектра действия [1, 5, 7, 8]. Особенно большой клинический опыт накоплен в отношении применения цiproфлоксацина (ЦФ), который сохраняет свою высокую клиническую и бактериологическую эффективность, несмотря на длительное использование в клинической практике [3]. Так, сравнимая эффективность цiproфлоксацина 500 мг дважды в день в течение 7 дней и триметоприм-сульфаметоксазола 160/800 мг дважды в день 14 дней при лечении острого неосложненного пиелонефрита у 255 женщин, авторы сделали вывод, что применение цiproфлоксацина более предпочтительно [11].

Важное значение для урологической практики имеет высокая активность ЦФ в отношении практически всех возбудителей инфекций мочевых путей (ИМП) и особенно *E. coli*, которая наиболее часто выделяется при данной патологии. Концентрации цiproфлоксацина, которые создаются в крови и тканях при применении препарата в терапевтических дозах, превышают не только величины МПК для этих микроорганизмов, но и их бактерицидные концентрации, а активность *in vitro* коррелирует с эффективностью ЦФ в клинике.

В результате многочисленных исследований установлено, что, по сравнению с другими ФХ, МПК₉₀ цiproфлоксацина для чувствительных штаммов *E. coli* имеет наименьшее значение [6]. Данные об активности ЦФ в отношении уропатогенов *in vitro* представлены в таблице 1.

Таблица 1

Активность цiproфлоксацина в отношении уропатогенов *in vitro*

Микроорганизмы	МПК ₉₀ (мг/л)
<i>E. coli</i>	0,008-0,5
<i>Citrobacter spp.</i>	0,03-0,39
<i>Klebsiella spp.</i>	0,03-3,13
<i>Enterobacter spp.</i>	0,03-0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	0,03-0,25
<i>Proteus vulgaris</i>	0,01-0,25
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,03-128,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,25-8,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,25-0,5

Эти данные подтверждаются исследованиями Л.С. Стречунского, который оценил резистентность разных штаммов *E. coli* в России при неосложненных ИМП и пришел к выводу, что лучшим препаратом для лечения является цiproфлоксацин.

К наиболее проблемным возбудителям инфекций в урологической практике, трудно поддающимся антибактериальной терапии, можно отнести *P. aeruginosa* и *Enterococcus spp.* Е.Н. Падейской и соавт. (1998) были изучены ингибирующие концентрации фторхинолонов в отношении этих микроорганизмов. По активности в отношении *P. aeruginosa* цiproфлоксацин превосходит все другие фторхинолоны. В обоих случаях определялись достаточно низкие показатели МПК цiproфлоксацина, что свидетельствует о высокой эффективности этого фторхинолона при указанных инфекциях.

Важно подчеркнуть, что цiproфлоксацин и сегодня остается одним из самых активных фторхинолонов в отношении грамотрицательных патогенов, преобладающих в структуре возбудителей ИМП. По этому показателю он превосходит все традиционно применяемые фторхинолоны и не уступает так называемым «новым» фторхинолонам.

Компанией “Ranbaxy” (Индия) была создана новая лекарственная форма цiproфлоксацина – таблетки пролонгированного высвобождения активного вещества Цифран OD. Этот препарат в дозе 500 или 1000 мг предназначен для приема 1 раз в сутки.

Степень всасывания и пиковые концентрации пролонгированного ЦФ не отличаются от таковых для обычных таблеток, которые принимаются 2 раза в сутки. Еда не влияет на степень всасывания препарата. Рекомендуется принимать

препарат сразу после еды. Пик концентрации ЦФ в крови достигается через 6 часов после приема Цифрана OD 1000 мг и составляет $2,42 \pm 0,65$ мкг/мл. Уровень связывания с белками плазмы крови составляет 20-40%. Время полувыведения препарата – 3,5-4,5 часа и может увеличиваться у больных пожилого возраста и при тяжелой почечной недостаточности. 40-50% препарата экскретируется с мочой в неизменном виде, 15% – в виде активного метаболита оксоципрофлоксацина. 20-35% препарата выделяется с желчью и фекалиями.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о высокой эффективности пролонгированного ЦФ при лечении ИМП. В контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 422 женщины, высокую степень клинической и бактериологической эффективности продемонстрировал цiproфлоксацин пролонгированного высвобождения, назначавшийся в дозе 500 мг 1 раз в день в сравнении с традиционным цiproфлоксацином 250 мг дважды в день при лечении неосложненной ИМП [9]. Препараты применяли в течение 3 дней. Клиническое излечение и бактериологическая эрадикация коррелировали таким образом: 97,3% – для пролонгированного цiproфлоксацина и 95,1% – для традиционной схемы лечения.

На большом массиве больных (n = 1441) изучена эффективность цiproфлоксацина пролонгированного высвобождения (1000 мг), применяя его один раз в день от 7 до 14 дней у пациентов с осложненной инфекцией мочевых путей [10]. Выделено 1519 возбудителей. *E. coli* была чувствительна к цiproфлоксацину во всех случаях. Клинический успех (улучшение или излечение симптомов) наблюдали у 86,6% пациентов, микробиологическая эрадикация достигнута у 92,7%. Авторы делают вывод, что цiproфлоксацин 1000 мг пролонгированного высвобождения считается предпочтительным антибиотиком выбора в лечении осложненных ИМП.

В двойном, слепом, многоцентровом клиническом исследовании сравнения безопасности и эффективности пролонгированного цiproфлоксацина Cirgo XR 1000 мг (206 больных) и цiproфлоксацина 500 мг (229 больных) при лечении осложненной ИМП и острого неосложненного пиелонефрита получены следующие результаты (США, “Bayer”, 2003). Клиническая эффективность указанного препарата, принимаемого 1 раз в день, составила 96,1% против 92,1% при приеме традиционного ЦФ, назначавшегося по 500 мг 2 раза в день. Бактериологическая эффективность (эрадикация возбудителей через 5-11 дней после лечения) в случае приема пролонгированного препарата достигала 89,2%, а традиционного цiproфлоксацина – 81,4%. При этом, эффективность эрадикации возбудителей была следующей: *E. coli* – 96,8%, *Enterococcus faecalis* – 100%, *Klebsiella spp.* – 97,5%, *Proteus mirabilis* – 91,6%, *P. aeruginosa* – 100%.

Как известно, эффективность антимикробного действия фторхинолонов в наибольшей степени определяется величиной пиковой концентрации в сыворотке крови (C_{max}). Компания “Bayer” провела исследования фармакокинетики пролонгированного препарата Cirgo XR. Быстрая и устойчивая антибактериальная активность Cirgo XR 1000 мг достигается за счет того, что 35% активного вещества освобождается немедленно, обеспечивая значение максимальной сывороточной концентрации C_{max} в течение первых 1-2 часов. При этом, C_{max} для Cirgo XR 1000 мг составляет 3,11 против 2,06 мг/л для Cirgo XR 500 мг, что на 51% выше. Оставшиеся 65% Cirgo XR высвобождаются в оставшееся до следующего приема время и поддерживают в моче концентрацию препарата, превышающую МПК 90 для уропатогенов. Как результат, создание более высокой пиковой концентрации в сыворотке

крови при использовании Cirgo XR 1000 мг обеспечивает более быстрый и массивный бактериальный киллинг, чем Cirgo XR 500 мг.

Частота, вид и степень выраженности побочных действий, связанных с приемом сравниваемых препаратов, были одинаковы.

Изучение выполняемости пациентами врачебных назначений в зависимости от режима дозирования антибактериального препарата дало следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость комплаентности от режима дозирования препарата

Антибиотик (232 пациента)	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

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 пролонгированный ЦФ для лечения ИМП и ожидать при этом максимальной комплаентности пациентов.

Целью нашего исследования была оценка клинической и бактериологической эффективности, а также безопасности Цифрана OD (“Ranbaxy”, Индия) при лечении острого неосложненного пиелонефрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов Института урологии АМН Украины Цифран OD 1000 мг использовали для эмпирической монотерапии 30 больным острым серозным необструктивным пиелонефритом. Цифран OD применяли в комплексе с другими препаратами патогенетической и симптоматической терапии. Все пациенты были женского пола в возрасте от 18 до 72 лет. В исследование не включали больных с непереносимостью фторхинолонов в анамнезе, почечной недостаточностью, использующих антибиотики в течение последнего месяца. Препарат применялся *per os* один раз в сутки после еды в течение 5 дней.

При идентификации чувствительной к цiproфлоксацину флоры мочи, а также при отсутствии роста микрофлоры дальнейшая антибактериальная терапия проводилась классической формой цiproфлоксацина с сохранением исходной суточной дозы – 1000 мг. Посев мочи и антибиотикограмма выполнялись всем больным до приема препарата и после 5 дней использования Цифрана OD. Также проводились общие анализы крови и мочи, определение уровня креатинина крови, УЗИ и, по необходимости, рентгенологическое исследование.

Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми микробиологическими методами. Учитывались 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 пациентом и врачом, а также динамики объективных исследований:

Таблица 2

Зависимость комплаентности от режима дозирования препарата

Вид возбудителя	Количество штаммов	Результат лечения		
		ликвидация возбудителя	замена возбудителя	сохранение возбудителя
<i>E. coli</i>	11	9	2	-
<i>Proteus spp.</i>	2	1	-	1
<i>Enterobacter spp.</i>	2	1	1	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	6	6	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1	1	1
Всего	24	18 (75,0)	4 (16,7)	2 (8,3)

Таблица 4

Клиническая эффективность лечения больных острым неосложненным пиелонефритом Цифраном OD

Клинический результат	Количество больных, абс.	Количество больных (%±m)
Хороший	24	80,0±7,0
Удовлетворительный	4	13,3±4,8
Неудовлетворительный	2	6,7±3,1
Всего	30	100,0

лабораторных данных, посевов мочи, УЗИ. К основным клиническим и лабораторным параметрам, которые характеризуют активность воспалительного процесса, отнесены боли, 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 оценивалась как хорошая, если наблюдалось быстрое (на 2-3-е 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, анализов 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 Цифрана OD 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 АБТ считался неудовлетворительным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате микробиологического исследования 30 больных острым пиелонефритом выделить и идентифицировать микробный возбудитель удалось у 24 (80,0±7,0%) из них. Анализ антибиотикограмм показал, что общее количество чувствительных к ципрофлоксацину штаммов составило 83,3%. Нечувствительными *in vitro* оказались по одному штамму *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* и *Enterococcus faecalis* у 4 больных. Несмотря на это, антибактериальная терапия Цифраном OD имела убедительный позитивный эффект у 2 из них, и поэтому дальнейшее лечение осуществлялось без замены антибиотика.

В таблицах 3 и 4 отображены соответственно бактериологические и клинические результаты лечения. Лечение Цифраном OD имело выраженный позитивный эффект у 80,0±7,0% больных. На 3-4-е сутки температура тела снизилась до нормальной или субфебрильной, исчезли озноб, боли в пояснице и боковых фланках живота, дизурия, симптомы интоксикации. Лабораторный контроль констатировал значительное улучшение общих анализов крови и мочи, вплоть до нормализации у отдельных больных уже к шестым 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.

При удовлетворительном результате лечения у 13,3±4,8%

больных динамика клинико-лабораторных показателей была минимальной, отдельные симптомы заболевания, изменения лейкограммы, 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 микро-организма.

При неудовлетворительном результате лечения у 6,7±3,1% пациентов сохранялась субфебрильная температура тела с повышением до значений фебрильной 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 ципрофлоксацину возбудителей. По результатам бактериологического исследования, полученного на пятые сутки эмпирической АБТ в одном случае идентифицирован *Enterobacter*, а в другом – *Proteus mirabilis*. Дальнейшее лечение этих больных проводилось согласно антибиотикограмме цефалоспориновыми антибиотиками.

Проведен отдельный анализ результатов лечения шести больных, пробы мочи которых были расценены как стерильные. Результаты терапии этой группы пациентов были отнесены к «хорошим» или «удовлетворительным». Важно отметить, что у четверых из них были идентифицированы штаммы условно-патогенных микроорганизмов, но их микробное число не достигало диагностически значимой величины 100 000 КУО/мл. Все они были чувствительны к ципрофлоксацину. Мы считаем оправданной тактику учета идентифицированных микроорганизмов с микробным числом > 1000 КОЕ/мл и ориентации на их антибиотикограмму.

Относительно других двух пациенток с выраженным позитивным клиническим эффектом от терапии Цифраном OD, в моче которых не было выявлено роста условно-патогенной микрофлоры, необходимо отметить, что в наших

предшествующих исследованиях у 12,6% пациентов с острым серозным необструктивным пиелонефритом из проб мочи выделялась *Mycoplasma hominis* [4]. Планом данного исследования не предусматривалось использование сложных микробиологических методик по выявлению *M. hominis*, но мы не исключаем, что хороший клинический эффект у этих больных был получен именно благодаря достаточной активности Цифрана ОД относительно атипичных возбудителей, представителем которых является *M. hominis*.

Побочные реакции при использовании Цифрана ОД отмечены у 3 (10,0±3,7%) больных. У двух пациенток незначительная диспепсия и головная боль не потребовали отмены препарата. Достаточной оказалась коррекция диеты. У одной больной мы были вынуждены прервать терапию на 5-е сутки лечения в связи с диареей и назначить кишечные пробиотики. Клинически значимых изменений лабораторных анализов крови и мочи, связанных с приемом препарата, не отмечено.

Нарушений в режиме приема препарата не зафиксировано, что связано с удобством использования Цифрана ОД в виде однократной суточной дозы. Таким образом, комплаентность, или выполняемость пациентами врачебных назначений, составила 100%.

ВЫВОДЫ

1. Исследования, проведенные с использованием клинических и бактериологических данных, продемонстрировали эффективность и надежность препарата Цифран ОД ("Ranbaxy", Индия) у пациенток с острым неосложненным пиелонефритом. Антибактериальная монотерапия Цифраном ОД 1000 мг в виде однократной суточной дозы на протяжении 5 суток обеспечила хорошие и удовлетворительные результаты лечения у 93,3±5,1% больных.

2. Удобство приема препарата обеспечивает 100%-ную комплаентность больных.

3. Использование Цифрана ОД для эмпирической антибактериальной терапии острого неосложненного пиелонефрита является этиологически обоснованным, высокоэффективным и безопасным, что в сочетании с доступной ценой обеспечивает оптимальный фармако-экономический показатель лечения.

Застосування Цифрану ОД в лікуванні гострого неускладненого пієлонефриту С.П. Пасечников, Н.В. Мітченко

Клінічне вивчення ефективності Цифрану ОД ("Ranbaxy", Індія) проведено у 30 пацієток з гострим неускладненим пієлонефритом. Цифран ОД застосовували протягом 5 діб. Добова доза 1000 мг застосовувалась однократно у вигляді пролонгованої форми. За клініко-лабораторними і бактеріологічними даними у 80,0% хворих результат лікування оцінено як добрий, у 13,3% – як задовільний, у 6,7% – як незадовільний. Слабо виражені побічні реакції спостерігались у 10,0% хворих (в одному випадку терапію перервано). Використання Цифрану ОД для антибактеріальної терапії гострого неускладненого пієлонефриту є етіологічно обґрунтованим, високоефективним і безпечним.

Ключові слова: пієлонефрит, антибактеріальна терапія, фторхінолони.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств. Клиническая антимикробикотерапия 2001; 4: 14–21.
2. Возанов О.Ф., Пасечников С.П., Сайдакова Н.О. та ін. Оптимізація тактики ведення хворих на гострий пієлонефрит. Урологія 1998; 4: 4–8.
3. Деревянко И.И. Ципрофлоксацин в урологической практике: современное значение и новые возможности. Здоровье мужчины 2004; 1: 99–103.
4. Руденко А.В., Пасечников С.П., Митченко Н.В. Новые данные об этиологических факторах острого пиелонефрита. Мікробіологічний журнал 1997; 59 (5): 34–41.
5. Сидоренко С.В. Фторированные хинолоны – спектр активности и клиническое значение. Клиническая антимикробикотерапия 2001; 5-6: 31–36.
6. Яковлев В.П. Ципрофлоксацин в клинической практике. М.; 2000.
7. Andriole V.T. The future of the Quinolone. Drugs 1999; 58 (Suppl 2): 1–5.
8. Antibiotic Therapy in urology. Grant Malbolland S. (Eds.). Lippincott-Raven; 1996.
9. Henry D.C., Bettis R.B., Riffer E., et al. Comparison of once-daily extended release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. Clinical Therapeutics 2002; 24 (12): 2088–2104.
10. Subramanian N., Desai K., Gogal A., et al. Evaluation of Ciprofloxacin extended release 1000 mg once daily formulation in complicated urinary tract infection. The Indian practitioner 2002; 55 (5): 283–289.
11. Talan D.A., Stamm W.E., Hooton T.M., et al. Comparison of Ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. JAMA 2000; 283 (22/29): 1583–1590.