

Антибактеріальна терапія неспецифічних урологічних інфекцій: фокус на ципрофлоксацин



В.В. Спиридоненко

Інфекціям сечових шляхів (ІСШ) через їхню частоту відведене перше місце серед урологічних захворювань. ІСШ становлять понад третини всіх нозокоміальних інфекцій і в цілому посідають одне з провідних місць у рамках інфекційної патології людини. Актуальність проблеми інфекційного ураження сечовивідних шляхів зумовлено як значною поширеністю, так і високим ризиком хронізації процесу, а суттєві витрати на діагностику й лікування ІСШ лягають неабияким економічним тягарем і на хворих та їхні родини, і на систему охорони здоров'я населення в усіх країнах світу. Ось чому такого важливого значення набуває раціональна й обґрунтована фармакотерапія урологічних захворювань.

Визначення та актуальність проблеми ІСШ

Загалом ІСШ — це термін, який охоплює цілу низку патологічних станів, що характеризуються мікробною колонізацією сечі й мікробною інвазією із розвитком інфекційного процесу в будь-якій частині сечостатевого тракту: від зовнішнього отвору уретри до коркової речовини нирок. Відповідно до настанов Європейської асоціації урологів (EAU, 2017) рекомендовано використовувати наступну робочу класифікацію ІСШ (табл. 1).

Бактеріальну етіологію ІСШ давно ніхто не ставить під сумнів; як мінімум 80% позаликарняних неускладнених урологічних інфекцій спричинені грамнегативною кишковою паличкою *E. coli* (Tan W.C., Chlebicki M.P., 2016). Інші важливі уропатогени: *S. saprophyticus* (переважно в молодих жінок із циститом), *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* та інші ентеробактерії. Ускладнені ІСШ, у тому числі в катетеризованих пацієнтів, часто асоціюються з ентерококами та іншими грампозитивними бактеріями.

Основними чинниками в розвитку ІСШ є вірулентність збудника та сприйнятливості макроорганізму. Додатковими — метаболічні порушення, дисбіоз, діагностично-лікувальні маніпуляції на сечовивідних шляхах тощо. Базовими критеріями ІСШ вважаються наявність збудників у сечі пацієнта разом із проявами інфекційно-запального процесу.

До ІСШ неспецифічного генезу належать також захворювання, що не передаються статевим шляхом. Серед останніх, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU), за своєю локалізацією необхідно виділити цистит, уретрит, простатит, пієлонефрит тощо. Проте даний розподіл є доволі умовним; діагностика ізольованого ураження окремого відділу сечовивідних шляхів зазвичай викликає певні труднощі через їх анатомо-фізіологічну та функціональну єдність. Слід також додати, що в нормальних умовах стерильність сечовивідних шляхів визначається підтриманням певних фізіологічних параметрів уродинаміки, створенням умов для руху сечі в одному напрямку завдяки нормальній роботі сфінктерів

(міхурові-сечовідний та уретральний) і регулярному та повному спустошенню сечового міхура. Підтримання кислої рН сечі також має важливе значення для збереження її антибактеріальних властивостей. Відповідно, порушення функціонування будь-якого з цих механізмів сприяє розвитку й розповсюдженню інфекційного процесу в сечовивідних шляхах із ризиком септичних ускладнень, особливо в пацієнтів похилого віку з ІСШ.

У дорослому віці ІСШ найчастіше трапляються у вигляді гострих та хронічних циститів у жінок і простатитів — у чоловіків. Відомо, що клінічно цистит маніфестує у вигляді уретрального синдрому, який характеризується частим болючим сечопуском з імперативними позивами, лейкоцитурією, бактеріурією тощо. У той же час для інфекцій верхніх сечових шляхів характерною є поява екстрауренальних симптомів у вигляді фебрильної гарячки, ознак загальної інтоксикації, болю в попереку та відповідних запальних змін у периферичній крові. Персистенція цих інфекцій протягом тривалого часу може призвести до зниження функції нирок через розвиток тубулоінтерстиціального запального процесу й порушення уродинаміки. Клінічно це трактується як хронічна хвороба нирок, внаслідок якої можуть розвинути вторинний нефросклероз та хронічна ниркова недостатність (ХНН).

Також на сьогодні однією з клінічних проблем в урологічній практиці є рецидиви ІСШ, розвиток яких зумовлений зниженням імунологічної резистентності організму поряд із персистуючою урологічною інфекцією після первинного епізоду інфікування. Дефіцит чинників імунного захисту призводить до зниження бар'єрної функції уроепітелію і підвищує адгезивність *E. coli* до поверхні сечовивідних шляхів (Jhang J.F., Kuo H.C., 2017).

Підходи до антимікробної терапії в менеджменті ІСШ

Попри поширену думку, структура збудників більшості ІСШ значущих змін із часом не зазнає. Зміни в принципах лікування урологічних інфекцій пов'язані із поглибленням знань про їхній

патогенез, виявленням збудників, раніше невідомих, появою нових, більш ефективних препаратів, а також розвитком резистентності уропатогенів до популярних антимікробних засобів. За даними S. Brahmi і співавт. (2017), сьогодні застосування агресивної, нераціональної, а часто й безконтрольної антибактеріальної терапії (АБТ) призвело до небезпечно високого рівня резистентності збудників; у контексті ІСШ цей фактор має дуже велике значення. Також необхідно додати, що більшість мікроорганізмів здатні утворювати біоплівки, які додатково утруднюють АБТ. Тому емпіричний підхід до вибору антимікробного засобу в терапії ІСШ вважається на сьогоднішній день найбільш ефективним, при цьому головним критерієм вибору є рівень чутливості основного збудника — *E. coli*.

Отже, метою лікування в пацієнтів з ІСШ є швидка й повна елімінація збудника з одночасним попередженням висхідної інфекції. Сучасні реалії вимагають від лікаря індивідуального підходу до пацієнта і підбору найбільш прийняттого варіанта АБТ з огляду як на топіку інфекційного ураження, можливий розвиток небажаних реакцій, резистентність збудників, так і на фармако-економічні аспекти. Ось чому клініцисти найчастіше призначають фторхінолони — синтетичні антимікробні препарати з бактерицидною дією.

Фторхінолони в урологічній практиці

Механізм дії фторхінолонів полягає в пригніченні ферментів ДНК-гірази, топоізомераз II та IV, що призводить до порушення реплікації мікробної ДНК і зовнішньої мембрани мікробних клітин. В.П. Яковлев і співавт. (2000) наводять такі основні характеристики препаратів групи фторхінолонів:

- широкий антимікробний спектр дії, який включає грамнегативні та грампозитивні анаеробні й аеробні бактерії, мікоплазми, хламідії та деякі простіші мікроорганізми;
- висока активність по відношенню до мікроорганізмів із внутрішньоклітинною локалізацією, зокрема таких, що є стійкими до інших антимікробних препаратів (у тому числі полірезистентні штами);
- пошкодження мікробних клітин у суббактеріостатичних і суббактерицидних концентраціях;
- пригнічення індукції екзоферментів, екзотоксинів, адгезивних властивостей, зниження вірулентності патогенних штамів (у тому числі в інфікованому організмі);
- здатність до елімінації плазмід;
- тривалий постантибіотичний ефект;
- відносно низька токсичність.

Фторхінолони характеризуються високою біодоступністю, внаслідок чого здатні проникати в усі біологічні середовища і створювати необхідні терапевтичні концентрації в тканинах органів-мішеней. Ця здатність дозволяє надавати перевагу фторхінолонам у лікуванні пієлонефриту, а також епідидиміту й простатиту. За клінічною ефективністю

Таблиця 1. Класифікація ІСШ за рекомендаціями EAU

Неускладнені ІСШ	Гострі спорадичні або рецидивуючі інфекції нижніх (неускладнений цистит) та/або верхніх (неускладнений пієлонефрит) сечових шляхів
Ускладнені ІСШ	Усі ІСШ, які не визначені як неускладнені. Усі пацієнти, які мають ризики ускладненого перебігу ІСШ: усі чоловіки, вагітні жінки, пацієнти з анатомічними/функціональними порушеннями сечового тракту, постійними сечовими катетерами, хворобами нирок та/або іншими супутніми імунodefіцитними станами (наприклад, діабетом)
Рецидивуючі ІСШ	Повтори неускладнених та/або ускладнених ІСШ не менше ніж 3 рази на рік або 2 ІСШ за останні 6 місяців
Катетер-асоційовані ІСШ	ІСШ, що виникли в пацієнта, сечові шляхи якого є катетеризованими на цей час або були такими протягом останніх 48 годин
Уросепсис	Системна негативна відповідь організму на ІСШ та/або з чоловічих статевих органів, яка супроводжується ознаками системного запалення, наявністю симптомів органної дисфункції та стійкої гіпотонії, що пов'язана з анексією тканин

(у тому числі при пероральному застосуванні) фторхінолони становлять альтернативу β-лактамним антибіотикам широкого спектра дії.

Резистентність мікроорганізмів до фторхінолонів розвивається досить повільно: з одного боку, внаслідок бактерицидної дії препаратів персистуючих мікроорганізмів практично не залишається, а з другого – у бактерій відсутні ферменти, котрі інактивують фторхінолони.

У рамках одного дослідження, проведеного в США, було проаналізовано показники резистентності ізольованих бактеріологічних культур, виділених у пацієнтів із різними ІСШ у 65 лабораторіях по всій країні в період з 1998 по 2001 рік. За результатами дослідження було виявлено, що 10-20% штамів *E. coli*, виділених із сечі, є резистентними до комбінації сульфаметоксазолу з триметопримом (SMZ/TMP). При цьому більшість із резистентних штамів виявилися чутливими до фторхінолонів (Karlowsky J.A. et al., 2003).

Відповідно до рекомендацій EAU (2015) препарати групи фторхінолонів є альтернативою нітрофурантоїну в лікуванні неускладнених гострих циститів і препаратами вибору в терапії пієлонефритів будь-якого ступеня тяжкості. У разі ускладнених ІСШ (асоційованих із структурними порушеннями органів сечостатевої системи) або наявності супутньої патології, яка обтяжує перебіг урологічних інфекцій, фторхінолони є препаратами першої лінії (Grabe M. et al., 2015). Ці положення не зазнали суттєвих змін і в наступних рекомендаціях EAU (Pickard R., Bartoletti R. et al., 2016).

Одним із найперших і найактивніших препаратів групи фторхінолонів є ципрофлоксацин, який, незважаючи на багаторічний досвід його застосування, залишається еталонною молекулою в терапії ІСШ. Препарат широко використовується в рутинній клінічній практиці і за частотою призначення переважає інші фторхінолони з подібним механізмом дії.

Потрібно зазначити високу активність ципрофлоксацину до грамнегативних (*E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus vulgaris* та ін.) і грампозитивних (*St. saprophyticus*, *St. aureus*, *Str. pyogenes* тощо) збудників ІСШ, деяких умовно-патогенних мікроорганізмів (*Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* та ін.). Особливої уваги в спектрі дії препарату заслуговує його активність по відношенню до синьогнійної палички *Pseudomonas aeruginosa*, яка часто стає причиною ускладнених ІСШ. При застосуванні ципрофлоксацину в терапевтичних дозах його концентрації в крові, органах і тканинах перевищують не тільки значення мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) для неспецифічних

і специфічних уропатогенів, але й бактерицидні концентрації, а активність *in vitro* корелює з клінічною ефективністю (табл. 2).

Фармакокінетичні властивості препарату забезпечують його високу ефективність у разі перорального застосування, що є особливо важливим для амбулаторних хворих. Разом із тим наявність у ципрофлоксацину лікарських форм як для перорального, так і для парентерального введення дозволяє за необхідності проводити ступінчасту терапію в умовах стаціонару і таким чином знижувати вартість лікування. Усі ці фактори дають змогу використовувати препарат в якості засобу монотерапії в лікуванні різних урологічних інфекцій.

У контексті безпеки й ефективності також заслуговує на увагу дослідження застосування ципрофлоксацину в комбінованій медикаментозній профілактиці ІСШ у пацієнтів після трансплантації нирки. У рандомізованому клінічному дослідженні взяли участь 50 пацієнтів віком понад 18 років із трансплантованою ниркою, яким проводилася профілактика ІСШ. Учасників дослідження було рандомізовано у 2 групи: пацієнти 1-ї групи (n=25) отримували комбінацію сульфаметоксазолу з триметопримом (SMZ/TMP) у добовій дозі 160/800 мг протягом 6 міс за стандартним протоколом. У 2-й групі (n=25) до стандартної схеми лікування було додано ципрофлоксацин у дозі 250 мг кожні 12 год протягом 1-го місяця. Частота виявлення ІСШ в обох групах оцінювалася через 1, 3 і 6 міс після трансплантації; у разі розвитку ІСШ пацієнтам призначалася АБТ у відповідності до виявленого збудника. За результатами дослідження його авторами було зроблено висновок, що додавання ципрофлоксацину до стандартної схеми профілактики ІСШ протягом 1 міс знижує ризик розвитку інфекцій у пацієнтів після трансплантації нирки (Khorvash F. et al., 2016).

Результати дослідження, опубліковані G. Gluhovschi і співавт. (2016), продемонстрували, що застосування ципрофлоксацину також є відносно безпечним у пацієнтів з видаленою ниркою.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 300 жінок віком 18-55 років порівнювалася ефективність цефподоксиму й ципрофлоксацину в терапії гострого неускладненого циститу (ГНЦ). За результатами дослідження використання ципрофлоксацину в цій групі пацієнтів мало переваги внаслідок більш вираженого терапевтичного ефекту і меншого ризику залишкової колонізації патогенами органів сечостатевого тракту (Hooton T.M. et al., 2016).

Додамо також, що крім широкого спектра антимікробної ефективності й безпеки ципрофлоксацин

(Цифран OD®) також є доступним для пацієнтів, що додатково підвищує їхній комплаєнс.

Застосування ципрофлоксацину в терапії основних неспецифічних урологічних інфекцій ГНЦ

Згідно з оновленими рекомендаціями EAU (2017) ГНЦ визначається як гострий спорадичний або рецидивуючий цистит у невагітних жінок, до менопаузи, без встановлених анатомічних або функціональних аномалій у сечовому тракті та супутньої патології.

На сьогодні є доведеною обґрунтованість короткого курсу лікування ГНЦ; ципрофлоксацин застосовують перорально в дозі 250 мг 2 рази на добу протягом 3-5 діб.

Гострий неускладнений пієлонефрит

Відповідно до рекомендацій EAU (2017) у разі призначення емпіричної пероральної антимікробної терапії гострого неускладненого пієлонефриту (ГНПН) легкого і середнього ступеня тяжкості препаратами вибору залишаються фторхінолони, зокрема ципрофлоксацин у дозі 500-700 мг 2 рази на добу перорально протягом 7-10 діб. При цьому рівень резистентності до фторхінолонів має бути ≤10%. У свою чергу, Американська асоціація урологів (AUA) для емпіричної антимікробної терапії ГНПН також рекомендує ципрофлоксацин пролонгованої дії в дозі 1000 мг одноразово протягом 7 діб. На фармацевтичному ринку України ципрофлоксацин пролонгованої дії представлений препаратом Cifran OD® (Цифран OD® – Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед / Sun Pharmaceutical Industries Limited, Індія). Форма випуску – таблетки, вкриті плівковою оболонкою (500 і 1000 мг). Прийом – 1 раз на добу.

Бактеріальний простатит

Відомо, що ципрофлоксацин є одним із небагатьох антибактеріальних препаратів, які добре проникають у тканину передміхурової залози, тому він може успішно використовуватися в амбулаторній практиці для лікування бактеріального простатиту. EAU (2017) визначає цю патологію як клінічний стан, викликаний бактеріальною інфекцією передміхурової залози, і рекомендує застосовувати ципрофлоксацин у дозі 500 мг 2 рази на добу. Тривалість курсу – 2-4 тижні.

Отже, можна впевнено стверджувати, що сьогодні ципрофлоксацин (Цифран OD®) залишається основним антимікробним препаратом для терапії неспецифічних урологічних інфекцій різних локалізацій і ступеня тяжкості. Це зумовлено високою ефективністю препарату по відношенню до більшості клінічно значущих уропатогенів, безпекою та тривалим успішним досвідом застосування. З огляду на сучасні непрості реалії, привертає увагу і фармакоекономічна складова препарату Цифран OD® – він є доступним для пацієнтів, а це крім зручності в застосуванні додатково підвищує прихильність хворих до терапії.

3v

Таблиця 2. Активність ципрофлоксацину in vitro (Яковлев В.П. і співавт., 2000)	
Мікроорганізми	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>M. morganii</i>	0,01-6,25
<i>Providencia rettgeri</i>	0,03-4,0
<i>Serratia marcescens</i>	0,12-12,5
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,03-128,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,25-8,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,25-0,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	64,0
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,002-0,12
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1,0-2,0
<i>C. trachomatis</i>	0,5-3,1
<i>C. pneumoniae</i>	1,0-2,0
<i>U. urealyticum</i>	0,5-32,0



Р.П. № UA/2897/03/01 від 07/03/2013 р.
Р.П. № UA/2897/03/02 від 07/03/2013 р.