

Пероральний ципрофлоксацин: підтверджена активність проти стійкої до цефтріаксону *Escherichia coli* на моделі інфекції сечового міхура

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є надзвичайно поширеними; незважаючи на зазвичай сприятливий перебіг при неускладнених випадках, потенційно вони можуть нести загрозу життю через щоразу більшу стійкість збудників до антибіотиків [1]. За даними австралійського багатоцентрового дослідження, тяжка ІСШ – причина кожного четвертого випадку сепсису у відділеннях невідкладної допомоги, що спричиняє 6,2% внутрішньолікарняної смертності та 8,6% смертності у відділенні інтенсивної терапії [2].

Кишкова паличка (*E. coli*) залишається найпоширенішим уропатогеном. Глобальне поширення штамів *E. coli* ST131 і ST1193 з набутою резистентністю до протимікробних препаратів значно обмежує емпіричну терапію серйозних інфекцій [3, 4]. Рівень резистентності поступово зростає із 2007 року з 8-кратним збільшенням частоти генів резистентності [5]. У 2019 році у всьому світі ІСШ, зумовлені *E. coli*, спричинили >26000 смертей, безпосередньо зумовлених резистентністю, а також >100000 смертей, пов'язаних із резистентністю. Це були переважно штами *E. coli* зі стійкістю до цефалоспоринових III покоління та фторхінолонів [6].

Пероральний ципрофлоксацин є добре вивченим антибіотиком вибору для лікування ІСШ, що має відмінну біодоступність і проникність до тканин, а також створює високі концентрації у сечі порівняно із плазмою крові. За неускладнених ІСШ ципрофлоксацин зазвичай призначається в дозі 250 мг кожні 12 год [7], тоді як висока доза ципрофлоксацину визначається як 750 мг кожні 12 год [4]. У 2022 році Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (CLSI) та Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) було встановлено граничні значення концентрації, за яких бактерії є чутливими до лікування ципрофлоксацином на основі стандартного дозування 500 мг кожні 12 год [4, 8]. Але наразі для ципрофлоксацину не встановлено граничних значень концентрації у сечі.

Нещодавній систематичний огляд довів глобальне зростання резистентності *E. coli* до фторхінолонів при позалікарняних неускладнених ІСШ у жінок, причому рівень резистентності зріс з 0,5 до 15,3% у Великобританії, з 8,7 до 15,1% у Німеччині, з 22,9 до 30,8% в Іспанії, від 4 до 12% у Північній Америці та від 25 до >40% в Азії [9]. Але існує гіпотеза, що сечові ізоляти збудників із низьким рівнем резистентності до ципрофлоксацину можна ефективно лікувати високими дозами ципрофлоксацину з огляду на те, що високі концентрації препарату можуть утримуватися в сечі після перорального прийому [10]. Абботт і співавт. перевірили цю гіпотезу, виконавши фармакодинамічне профілювання різних схем перорального дозування ципрофлоксацину із застосуванням клінічних ізолятів резистентної

до цефтріаксону кишкової палички [11]. Дослідження проводилося на моделі динамічної інфекції сечового міхура *in vitro*. Мета полягала в тому, щоб оцінити застосовність специфічних для ІСШ граничних концентрацій ципрофлоксацину проти резистентних до цефтріаксону сечових ізолятів *E. coli*.

Ізоляти *E. coli* та тестування на чутливість

Клінічні неповторювані ізоляти *E. coli* з сечі пацієнтів, які не відповідали на терапію цефтріаксоном, були відібрані в лікарні невідкладної допомоги. Загалом зібрано 93 резистентних до цефтріаксону ізолятів кишкової палички для визначення мінімальної інгібіторної концентрації (МІК) ципрофлоксацину. Ізоляти пройшли тестування на чутливість до ципрофлоксацину методом мікророзведення в бульйоні (BMD). Отже, відібрали 15 клінічних ізолятів, а також штам *E. coli* ATCC25922, що відображали спектр МІК ципрофлоксацину. Ці 16 ізолятів тестували на чутливість до різних режимів терапії ципрофлоксацином на моделі інфекції сечового міхура *in vitro*. Крім того, у відібраних ізолятах проводили секвенування повного геному (WGS) для визначення філогенетичної спорідненості, детермінант резистентності до хінолонів і наявності генів β -лактамази [11].

Модель інфекції сечового міхура

Дослідники створили динамічну модель інфекції сечового міхура *in vitro*, що складається з послідовного каскаду резервуарів із середовищем розмноження збудника [11]. Резервуари містять модифіковану синтетичну людську сечу, яка в кількості 10 л/24 год поступово надходить спочатку до кишкового компартменту, що містить ципрофлоксацин у концентрації 2000 мг/л (імітація фармакокінетики при пероральному прийомі), а потім до циркуляторного. Далі середовище перекачували в 16 паралельно підключених резервуарів, які імітували сечовий міхур. Кожний з 16 резервуарів було окремо засіяно 10⁶ ізолятів *E. coli* в кількості 10⁶ колонієутворювальних одиниць (КУО) на 1 мл, що еквівалентно загальній кількості бактерій, які зазвичай спостерігаються при ІСШ у людини, тобто $\geq 10^6$ КУО/мл у 200 мл сечі.

Різні схеми дозування ципрофлоксацину (250 мг/добу; 500 мг/добу; 250 мг кожні 12 год; 500 мг кожні 12 год, 750 мг кожні 12 год) застосовували як 3-денний курс лікування. Бактеріальну щільність (КУО/мл) спочатку оцінювали в умовах без препарату протягом 24 год. Під час експозиції ципрофлоксацину протягом 3 днів щільність бактерій вимірювали через 0, 6, 24, 30, 48, 54 год, а також наприкінці лікування (72 год). Контрольна щільність бактерій вимірювалася через 96 год (рис.).

Кінцеві точки експерименту та методи аналізу

Первинною кінцевою точкою дослідження була зміна щільності бактерій наприкінці лікування (72 год), виміряна шляхом серійного розведення та посіву на агар. Вторинні кінцеві точки – зміна щільності бактерій під час подальшого спостереження (96 год) і загальна бактеріальна відповідь, виміряна площею під кривою знищення бактерій (AUBKC₀₋₉₆). Водночас дослідники оцінили взаємозв'язки між фармакокінетикою ципрофлоксацину, а саме співвідношеннями AUC₀₋₂₄/МІК і C_{max}/МІК, бактеріальною відповіддю, а також використали моделювання за методом Монте-Карло для визначення ймовірності досягнення фармакодинамічної цілі для кожного режиму дозування ципрофлоксацину.

Ключові результати дослідження

15 клінічних ізолятів, відібраних для тестування, мали МІК ципрофлоксацину в діапазоні від 0,25 до 512 мг/л. За результатами WGS вони мали різноманітний спектр типів послідовності та не належали до одного кластера передачі (>45 одноступінчастих поліморфізмів виявлено між 5-ма ізолятами ST131). Усі ізоляти з МІК ципрофлоксацину ≥ 4 мг/л мали мутацію parC S80I.

У всіх режимах дозування ципрофлоксацину *E. coli* штам ATCC25922 було ліквідовано (при МІК 0,008 мг/л).

Серед 15 клінічних ізолятів 6 (з МІК ≥ 16 мг/л) досягли майже максимального відновлення росту через 72 год (>1,9 Δ log₁₀ КУО/мл) при

всіх режимах дозування ципрофлоксацину. Повторний ріст через 72 год для решти 9 клінічних ізолятів (МІК 0,25-8 мг/л) спостерігався в 3 ізолятах (з МІК 4-8 мг/л) після дозування 250 і 500 мг/добу, а також в 1 ізолята (з МІК 8 мг/л) після дозування 250 і 500 мг кожні 12 год.

Жоден ізолят не відновив росту після режиму лікування ципрофлоксацином у дозі 750 мг кожні 12 год.

Під час подальшого спостереження (96 год) відновлення росту серед решти 9 ізолятів спостерігалось в:

- 7 ізолятів (із МІК 0,5-8 мг/л) після режиму 250 мг/добу;
- 5 ізолятів (із МІК 0,5-8 мг/л) після режиму 500 мг/добу;
- 3 ізоляти після режиму 250 і 500 мг кожні 12 год;
- лише в 1 ізолята (з МІК 4 мг/л) після дозування 750 мг кожні 12 год.

Помітне підвищення МІК спостерігалось лише в 2 ізолятах: ізолят 019 (МІК від 0,5 до 2 мг/л після прийому 250 мг кожні 12 год) та ізоляту 127 (МІК від 32 до 128 мг/л після прийому 750 мг кожні 12 год).

При посіві на чашки з агаром Мюллера – Хінтона (МНА) з додаванням 2 та 128 мг/л ципрофлоксацину не виявлено появи нової резистентності збудників після відновлення росту.

Ізоляти з МІК <2 мг/л були придушені в МНА, що містив 2 мг/л ципрофлоксацину. МНА, що містить 128 мг/л ципрофлоксацину, пригнічував ріст ізолятів із МІК 2-64 мг/л, за винятком окремих ізолятів.

Результати додаткового аналізу фармакокінетики/фармакодинаміки за методом Монте-Карло показали таке:

- висока доза ципрофлоксацину 750 мг кожні 12 год досягала ефекту знищення 3 log₁₀ через 72 год в ізолятах із МІК ≤ 1 мг/л із 90% від максимальної активності (AUBKC₀₋₉₆), а також знищення 1 log₁₀ під час подальшого спостереження до 96 год;
- стандартна доза ципрофлоксацину 500 мг кожні 12 год сприяла знищенню 3 log₁₀ збудника через 72 год в ізолятах із МІК ≤ 1 мг/л, однак для знищення 1 log₁₀ через 96 год і 90% максимальної активності була потрібна менша МІК ($\leq 0,5$ мг/л);
- низькі дози ципрофлоксацину (250 мг кожні 12 год або 500 мг/день) досягали 3 log₁₀ знищення збудника через 72 год в ізолятах із МІК $\leq 0,5$ мг/л, а також 1 log₁₀ знищення через 96 год при 90% від максимальної активності в ізолятах із МІК $\leq 0,25$ мг/л.

Обговорення та практичне значення результатів

Ефективність високої дози ципрофлоксацину та цільові групи пацієнтів для її застосування

Загалом результати дослідження підтверджують ефективність високих доз перорального ципрофлоксацину (750 мг кожні 12 год) проти резистентних до цефтріаксону ізолятів *E. coli* з МІК ципрофлоксацину ≤ 1 мг/л. Ці результати підкреслюють потенціал розширення антимікробної активності ципрофлоксацину проти ізолятів основного збудника ІСШ із низьким рівнем резистентності.



Рис. Загальний вигляд моделі ІСШ *in vitro* за принципом динамічного багатокамерного розведення, що використовується для моделювання експозиції ципрофлоксацину в сечі після перорального прийому

Незважаючи на деякі обмеження дослідження *in vitro* (відсутність відповіді організму господаря, архітектури тканин сечового міхура, а також невизначеність застосовності результатів дослідження до інших уропатогенів і випадків ускладненої ІСШ або ниркової дисфункції), автори вважають, що отримані для ципрофлоксацину граничні значення фармакокінетики в сечі можна застосовувати в клінічних сценаріях у практиці антибактеріальної терапії ІСШ [11].

- ❗ Розширення даних про сприйнятливість збудників до ципрофлоксацину може надати нову опцію пероральної антимікробної терапії для окремих груп пацієнтів, зокрема:
 - при ІСШ, спричинених бактеріями із множинною резистентністю до інших антибіотиків;
 - для продовження пероральної терапії після початкової внутрішньовенної терапії;
 - за інфекцій після інструментальних втручань на сечовивідних шляхах;
 - у разі інфекцій у чоловіків;
 - при катетер-асоційованих ІСШ.

цензування може обмежити їхню доступність [11]. Зокрема, нормативна перешкода Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) щодо впровадження тебіпенему спонукала Sperto Therapeutics призупинити діяльність з комерціалізації цього нового засобу. Натомість ципрофлоксацин є широко застосовуваним антибіотиком із добре вивченим профілем безпеки.

- ❗ Отже, результати дослідження Абботт і співавт. підтверджують ефективність перорального ципрофлоксацину щодо сечових ізолятів *E. coli* з МІК $\leq 0,25$ мг/л при стандартній дозі 500 мг кожні 12 год та з МІК ≤ 1 мг/л за дозування 750 мг кожні 12 год при застосуванні консервативних методів визначення бактеріальної відповіді. Практичне застосування отриманих граничних значень фармакокінетики та фармакодинаміки ципрофлоксацину при лікуванні ІСШ слід обережно розглядати в конкретних клінічних сценаріях і підтримувати суворою практикою антимікробного контролю.

Механізми резистентності до ципрофлоксацину

Мутації, пов'язані з резистентністю збудників до ципрофлоксацину, є складними та різноманітними [12]. У 15 клінічних ізолятах *E. coli* МІК ципрофлоксацину виявився пов'язаним із типом і кількістю виявлених мутацій [11]. Те саме повідомлялося в іншому дослідженні механізмів резистентності *E. coli*, пов'язаних із мутацією *qnr*, із додатковими мутаціями топоізомерази та підвищеною експресією генів ефлюксового насоса [13]. Повідомлялося також, що субінгібіторні концентрації антибіотиків сприяють резистентності через таргетні мутації та зміни в ефлюксі ліків [14].

Цікавою знахідкою в експерименті Абботт і співавт. стала загальна відсутність нової набутої резистентності *E. coli* до ципрофлоксацину, про що свідчать низькі показники МІК упродовж 96 год, незважаючи на відновлення росту деяких ізолятів після дії антибіотика. Дослідники не повторювали повногеномне секвенування після відновлення росту та не визначали ефлюкс препарату. Можливим поясненням може бути пригнічення генів резистентності перед тестуванням на МІК [11].

Переваги ципрофлоксацину порівняно з альтернативними антибіотиками

Пероральні антибіотики першого ряду для лікування ІСШ – нітрофурантоїн і фосфоміцин – можуть бути не кращим вибором із низки клінічних причин, які аналізують Абботт і співавт. [11]. Їхня активність за межами сечового міхура є невизначеною, ниркова недостатність впливає на фармакокінетику нітрофурантоїну [15], а фосфоміцин не є надійно активним проти інших можливих збудників, окрім *E. coli* [16]. Активність амоксициліну/клавуланату щодо уропатогенів, які продукують β -лактамази розширеного спектра (ESBL), було підтверджено декількома обсерваційними дослідженнями [17, 18]. Однак рандомізоване контрольоване дослідження, у якому порівнювали 3 дні лікування амоксициліном/клавуланатом та 3 дні прийому ципрофлоксацину, продемонструвало вищий рівень невдач терапії амоксициліном/клавуланатом [19]. Про потенційну перевагу фторхінолонів порівняно з іншими препаратами, включаючи β -лактами, повідомлялося також у 2 систематичних оглядах [20, 21].

Нові пероральні протимікробні препарати, спрямовані на уропатогени, що продукують ESBL, включають:

- пероральні цефалоспорини III покоління із клавуланатом;
- пероральні карбапенеми (сулопенем, тебіпенем);
- омадациклін;
- гепотидацин;
- пероральні інгібітори β -лактамаз (QPX7728, ETX0282, VNRX7145 та ARX1796).

Хоча ці препарати можуть стати цінними варіантами терапії у майбутньому, складність лі-

ДОВІДКА «ЗУ»

Таблетований ципрофлоксацин представлений в Україні, зокрема, під назвою Ципролет® від компанії «Др. Редді'с Лабораторізі», широко відомої як експерт із виробництва та постачання якісних генеричних ліків, у т. ч. до країн із найжорсткішими регуляторними політиками щодо лікарських засобів. Зокрема, ципрофлоксацин став одним із перших генериків цього антибіотика, що отримав схвалення FDA для ринку США.

Одна таблетка Ципролету містить ципрофлоксацину гідрохлориду, що еквівалентно 500 мг ципрофлоксацину. Спектр дії включає різноманітні види грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Providencia*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobact*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Staphylococcus*, *S. agalactiae*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*, а також плазмідні форми бактерій.

Ципролет® показаний для лікування інфекцій нижніх дихальних шляхів, спричинених чутливими бактеріями (загострення хронічного обструктивного захворювання легень, бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі чи бронхоентазі, негоспітальна пневмонія), інфекцій ЛОР-органів (хронічний гнійний отит середнього вуха, загострення хронічного синуситу, особливо спричиненого грамнегативними бактеріями), ІСШ (неускладнений гострий цистит, гострий пієлонефрит, ускладнені ІСШ, бактеріальний простатит, гонококовий уретрит, цервіцит), інфекцій шлунково-кишкового тракту (наприклад, лікування діареї мандрівників), інтраабдомінальних інфекцій, інфекцій шкіри та м'яких тканин, кісток, суглобів.

Переваги ципрофлоксацину – ефективність щодо бактерій, які продукують β -лактамази, а також стосовно збудників, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідних і нітрофуранових препаратів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

CIP-22.12.2023-Rx2-7.1, ч. 1

Dr.Reddy's 

ЦИПРОЛЕТ®

ципрофлоксацин 500 мг №10





ЦИПРОЛЕТ®
Ципрофлоксацин
10 таблеток, вкритих
плівковою оболонкою
500 мг

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Ципролет® Склад: діюча речовина: ciprofloxacin; 1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлориду еквівалентно 250 мг або 500 мг ципрофлоксацину. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A02. Фармакокінетика. Ципролет® є антимікробним препаратом групи фторхінолонів. Механізм дії ципрофлоксацину пов'язаний з впливом на ДНК-гіразу (топоізомерази) бактерій, яка відіграє важливу роль у реплікації бактеріальної ДНК. Ципролет® чинить шкідливу бактеріцидну дію на мікроорганізми, які перебувають як у стані спокою, так і розмноження. **Показання.** Дорослі: інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями. Хронічний гнійний отит середнього вуха. Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями. Інфекції сечового тракту. Гонококовий уретрит і цервіцит. Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*. Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*. **Протипоказання.** Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – ципрофлоксацину – або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанидину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Діти та підлітки:** Застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням ципрофлоксацину проводить лише лікар із досвідом ведення дітей та підлітків хворих на кістозний фіброз та/або тяжкі інфекції. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. НЕ СЛІД ЗАСТОСОВУВАТИ. Побічні реакції. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат, як нудота та діарея. З боку системи кровообігання та лімфатичної системи: Еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечно для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечно для життя), та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. РС лікарського засобу: № UA/2034/02/01, № UA/2034/02/02; Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2020 р. № 1128. Абстрактний супергерой символізує активність проти резистентних бактерій. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторізі», Столице шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних фармацевтичних працівників.

CIP-22.12.2023-Rx2-7.1, ч. 2