

Ципрофлоксацин і тинідазол у практиці хірурга: міжнародний досвід, актуальні протоколи та перспективи

Ципрофлоксацин є одним із найбільш широко застосовуваних фторхінолонів у світі, схваленим FDA для лікування багатьох інфекційних процесів [1]. Пероральний прийом ципрофлоксацину (у комбінації з похідними імідазолу за потреби) є раціональною стратегією для лікування інтраабдомінальних інфекцій (IAI), інфекційних ускладнень у ділянці хірургічного втручання (SSI) в інтестинальній хірургії та колопроктології, при інфекціях шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів, а також як ефективний компонент ступінчатої антибіотикотерапії.

Ключові слова: хірургічна інфекція, інфекція в ділянці хірургічного втручання, SSI, антибактеріальна терапія, апендектомія, фторхінолони, ципрофлоксацин, тинідазол.

Механізми потужної бактерицидної дії ципрофлоксацину

Бактерицидна активність фторхінолонів, зокрема ципрофлоксацину, забезпечується за рахунок інгібування бактеріальних топоізомераз II і IV, що пригнічують реплікацію ДНК збудників (рисунок). У процесі реплікації та транскрипції ДНК розкручується в одноланцюгову структуру за допомогою ДНК-гірази або ДНК-топоізомерази. ДНК-гіраза, важливий фермент топоізомерази II, складається із двох субодиниць A (yugA) і двох субодиниць B (yugB) і створює негативні суперспіральні закручування в бактеріальній ДНК [2]. Ципрофлоксацин пригнічує цей фермент, зв'язуючись із А-субодиницею ферменту, через що бактерії не здатні реплікувати або навіть синтезувати білки. У багатьох бактеріях ДНК-гіраза є основною мішенню дії фторхінолонів, включаючи кишкову паличку [3]. Топоізомераза IV здійснює декатенацію та релаксацію ДНК і сприяє сегрегації реплікованих хромосом або плазмід у бактерій [4].

Бактерицидна активність ципрофлоксацину посилюється інгібуванням топоізомерази IV. Препарат проявляє особливу активність проти грамотригативних бактерій *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*. З метою підвищення активності проти анаеробних патогенів, більшість із яких є помірно чутливими або стійкими до ципрофлоксацину, останній поєднують із похідними імідазолу (наприклад, у вигляді фіксованої комбінації з тинідазолом).

Пероральна антибіотикотерапія в абдомінальній хірургії: настанови та клінічна практика

Абдомінальна хірургія залишається складною через високий ризик виникнення SSI, оскільки існує ймовірність бактеріального зараження через велике різноманіття мікроорганізмів кишкової мікробіоти [5, 6]. Серед різних видів втручань в абдомінальній хірургії операції в колоректальній зоні пов'язані з найвищим показником SSI (15%) [7]. За оцінками A. Zywert et al. (2017), рівень SSI у колоректальній хірургії сягає 30% [8]. Висока частота післяопераційних інфекцій пов'язана з високим ризиком

розриву анастомозу, що потребує проведення повторної операції, зумовлюючи тим самим подовження часу перебування в стаціонарі, зростання ризику смерті та збільшення вартості лікування [9]. У попередніх метааналізах повідомлялося, що періопераційне використання пероральних антибіотиків відіграє важливу роль в абдомінальній хірургії та значно корелює зі зниженням частоти SSI [10-17].

Комбінація ципрофлоксацину з тинідазолом продемонструвала ефективність у пацієнтів із виразковим колітом і хронічним рефрактерним ілеїтом після реконструктивної проктоколектомії. У дослідження включили 16 пацієнтів із тривалістю післяопераційного ілеїту >4 тижнів та відсутністю відповіді на терапію одним антибіотиком протягом ≥4 тижнів, яким призначали 4-тижневий курс ципрофлоксацину 1 г/добу і тинідазолу 15 мг/кг/добу [20]. Отримані результати свідчили про значне зниження загального індексу активності хронічного рефрактерного ілеїту та суттєве покращення показників якості життя ($p < 0,002$). Частота клінічної ремісії та клінічної відповіді для групи антибіотикотерапії становила 87,5 і 87,5% відповідно. Побічні ефекти (периферична нейропатія й дисгевзія) були зареєстровані лише у двох пацієнтів із групи антибіотикотерапії. Згідно з висновками проведеного дослідження, комбінація «ципрофлоксацин + тинідазол» є дієвою для лікування хронічного рефрактерного ілеїту й добре переноситься пацієнтами.

Ципрофлоксацин та похідні імідазолу в лікуванні інтраабдомінальних інфекцій

IAI є поширеним у хірургічній практиці патологічним процесом. Товариство хірургічних інфекцій (SIS) розробляє та імплементує рекомендації щодо лікування IAI починаючи з 1992 року [21, 22], у тому числі спільно з Американським товариством фахівців з інфекційних захворювань (IDSA) [23]. Після 2010 року медична спільнота стикнулася з додатковими проблемами в лікуванні IAI, частково – через старіння населення та тягар хронічних захворювань, частково – через збільшення поширеності резистентних бактерій і грибів як у закладах охорони здоров'я, так і поза ними. Проте останнім часом було досягнуто певного прогресу в лікуванні IAI в аспекті підходів до контролю джерела інфекції та застосування антибіотиків, дієвих проти стійких патогенів.

Вибір антибактеріальних агентів для лікування IAI має бути спрямований на забезпечення надійної активності проти *E. coli*, що генерує ендотоксин, інших грамотригативних факультативних бактерій та анаеробів, таких як *Bacteroides fragilis*. Важливо також враховувати профілі безпеки, фармакокінетичні властивості та економічну ефективність. Ципрофлоксацин (пероральна і в/в форми) був схвалений до застосування Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) як представник групи фторхінолонів для лікування IAI [1]. Препарат також є одним із найбільш широко застосовуваних

фторхінолонів у Великій Британії, Канаді, Австралії та США [24].

Комбінація ципрофлоксацину з похідними імідазолу продемонструвала клінічну ефективність, еквівалентну імпенему/циластатину, і перевершила терапію піперациліном/тазобактамом щодо всіх кінцевих точок клінічного успіху в пацієнтів, госпіталізованих із приводу IAI [25].

У дослідженні S.M. Cohn et al. (2000) повідомлялося, що ступінчата терапія ципрофлоксацином (в/в + перорально) із похідними імідазолу призводила до статистично кращих клінічних результатів (85%) у пацієнтів з апендицитом, абсцесом та іншими IAI порівняно з виключно в/в введенням, а також із тими хворими, які отримували імпенем/циластатин (70%) [26]. До того ж ступінчата терапія абдомінальних інфекцій (ципрофлоксацин в/в + per os) мала статистично значущо нижчу середню вартість, ніж виключно в/в режим (різниця ≈1100 доларів США; $p=0,029$) [27].

I. Starakis et al. (2003) оцінювали ефективність і безпечність ступінчатої (в/в + per os) антибіотикотерапії ципрофлоксацином у комбінації з похідними імідазолу в лікуванні ускладнених IAI [28]. Загальний показник успіху наприкінці лікування та при подальшому спостереженні становив 94,2% серед пацієнтів, які продовжили пероральний прийом ципрофлоксацину, і 92,9% у групі пацієнтів із підтвердженою бактеріальною інфекцією. Отримані дані свідчать про доцільність призначення ступінчатої терапії ципрофлоксацином (у поєднанні з похідними імідазолу, наприклад тинідазолом) у пацієнтів з IAI.

Відповідно до рекомендацій Канадського хірургічного товариства (CSS) спільно з Асоціацією медичної мікробіології та інфекційних захворювань (АММІ), пацієнтам із позаликарняними IAI легкого та середнього ступеня тяжкості (оцінка за шкалою APACHE II <15), які раніше не були госпіталізовані більш ніж на п'ять днів або не отримували попередньо антибіотики більше двох днів, слід розпочинати емпіричну антибіотикотерапію, спрямовану проти «основних патогенів», включаючи кишкові грампозитивні коки, а також факультативні та анаеробні грамотригативні бацили, зокрема *E. coli* та *B. fragilis* (рівень доказовості – А1). У дорослих пацієнтів комбінація ципрофлоксацину з похідними імідазолу (наприклад, метронідазолом) є однією зі схем для розширення спектра антибактеріальної дії (рівень доказовості – А1) [29]. Зазначена комбінація є доцільною також для терапії внутрішньолікарняних хірургічних IAI й у тяжкохворих пацієнтів із позаликарняними інфекціями (оцінка за шкалою APACHE II ≥15, попередня госпіталізація протягом ≥5 днів або попередня антибіотикотерапія протягом ≥2 днів) (рівень доказовості – В2).

Експерти SIS рекомендують використовувати, зокрема, ципрофлоксацин (у поєднанні з похідними імідазолу) для емпіричної терапії дорослих із групи низького ризику з позагоспітальною IAI (клас рекомендації – ІА), однак у регіонах, де зафіксована висока захворюваність на фторхінолон-резистентну *E. coli*, ці антибіотики слід призначати з обережністю.

Водночас пероральний ципрофлоксацин доцільно використовувати як компонент ступінчатої антибіотикотерапії (клас рекомендації – ІВ).

Можливість використання перорального ципрофлоксацину (у поєднанні з метронідазолом) також слід розглянути як альтернативу для завершення короткого курсу протимікробної терапії у дітей (клас рекомендації – 2В). Монотерапія ципрофлоксацином рекомендована до призначення у пацієнтів з алергією на β-лактами (рівень доказовості – ІА) [30].

Антибіотикотерапія як можлива альтернатива хірургічному втручанню

За висновками популяційного дослідження Hansson et al. (2012), антибіотики можуть бути розглянуті як терапія першої лінії у більшості пацієнтів із гострим неускладненим апендицитом [31]. Доведено, що застосування антибіотика викликає менше ускладнень порівняно з первинним хірургічним втручанням. Ефективність антибіотикотерапії як первинного лікування гострого апендициту коливається від 68 до 77% [31].

Метааналіз Varadhan et al. (2010) підтвердив, що пацієнти у групі антибіотикотерапії мали менший ризик ускладнень порівняно з тими, кому була виконана апендектомія (відношення ризиків [ВР] (95% 0,43 (від 0,16 до 1,18), $p=0,10$), без подовження тривалості госпіталізації [32].

Більшість рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали методи лікування апендициту в дорослих, мали невеликий розмір вибірки та виключали пацієнтів з апендиколітом, таким чином обмежуючи можливість узагальнення результатів [33, 34]. Дослідження CODA Trial (Comparison of Outcomes of Antibiotic Drugs and Appendectomy, 2020) за участю 1552 пацієнтів, яке проводилося у 25 центрах США, пролило нове світло на це питання завдяки більшому розміру дослідження та ширшим критеріям включення [35].

Автори дійшли висновку, що терапія антибіотиком не поступається апендектомії в дорослих з апендицитом, що стосується також пацієнтів, які мали апендиколіт. Частота зникнення симптомів болю та лихоманки були зіставними в обох групах через 7, 14 і 30 днів. Близько половини пацієнтів із групи антибіотикотерапії не були госпіталізовані. Загалом пацієнти, які отримували антибіотики, мали меншу втрату днів працездатності, ніж ті, яким була виконана апендектомія (5,26 дня з антибіотиком проти 8,73 дня з апендектомією).

У 2022 році були оприлюднені результати рандомізованого контрольованого дослідження щодо консервативного (безопераційного) лікування неускладненого апендициту в педіатричній популяції [36]. Пацієнти віком 6-17 років із неускладненим апендицитом були рандомізовані на апендектомію або внутрішньовенне введення піперациліну/тазобактаму протягом 24-48 год із подальшим 10-денним пероральним прийомом ципрофлоксацину/метронідазолу. Аналіз віддалених результатів через 1 рік спостереження показав 70% успішність консервативного ведення із застосуванням вищезазначеної схеми лікування таких хворих.

Цього року були представлені результати великого систематичного огляду з аналізом досліджень у бібліографічних базах даних Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane, Embase, Medline та PubMed, у якому порівнювалася ефективність



Рис. Механізм дії фторхінолонів (адаптовано за Vwar R.K., Jyoti U., Patil R.K., Patil H.C., 2020)

консервативного та хірургічного лікування гострого апендициту. Загалом було виявлено 21 дослідження (n=44 699) [37]. У більшості досліджень пацієнти отримували парентеральні антибіотики під час перебування в стаціонарі (протягом 1-3 днів), а також пероральні антибіотики, такі як цефалоспорин + метронідазол, амоксицилін/клавуланат, фторхінолон + тинідазол, після виписки з лікарні протягом 7-10 днів.

Узагальнюючи результати проаналізованих досліджень, автори зазначають, що в більшості з них вказано, що апендектомія залишається золотим стандартом лікування неускладненого гострого апендициту з огляду на її вищу ефективність і нижчу частоту ускладнень. При цьому антибіотикотерапію можна вважати прийнятною альтернативою в окремих пацієнтів із неускладненим апендицитом, які бажають уникнути хірургічного втручання, але водночас усвідомлюють ризик рецидиву та потенційну потребу в подальшому хірургічному втручанні.

Ципрофлоксацин при інфекціях шкіри, м'яких тканин, кісток та суглобів

Окрім вищезазначених показань ципрофлоксацин (як монотерапія, так і в комбінації з похідними імідазолу) з успіхом використовується для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин (ІШМТ), а також у терапії інфекційних захворювань кісток і суглобів. Ципрофлоксацин був включений до настанови IDSA щодо менеджменту гнійних ІШМТ [38]. Q. Alizai et al. (2023) виявили високу чутливість ізолятів метицилін-резистентного золотистого стафілококу до ципрофлоксацину в пацієнтів, які звертаються до відділення невідкладної допомоги медичних закладів третинного рівня [39].

Завдяки широкому спектру активності та швидкій бактерицидній дії ципрофлоксацин ефективний при абсцесах, фолікуліті, піодермії, післяопераційних ранових інфекціях, фурункульозі, інфікованих виразках та інших станах, коли патогенами є чутливі штами *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Klebsiella oxytoca*, *P. mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* (метицилін-чутливі штами), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичні стрептококи групи А). Терапія ципрофлоксацином у стандартних дозах рекомендована в дорослих (окрім вагітних жінок) і дітей віком від 8 років при інфекціях, спричинених контактом із тваринами (викликаних збудниками *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* і *Yersinia pestis*), що, як правило, є тяжкими й можуть призводити до летальних наслідків (сила рекомендації – В-III) [38]. Комбінацію ципрофлоксацину з тинідазолом варто розглянути у випадку змішаного інфікування аеробно-анаеробними мікроорганізмами.

Окремою перевагою ципрофлоксацину є його здатність створювати високі концентрації в суглобах, кістковій тканині й кістковому мозку при пероральному прийомі [40], що робить доцільним його застосування при первинному остеомиєліті хребта та перипротезних інфекціях, спричинених *Enterobacteriaceae* або *P. aeruginosa* [41]. Brismar et al. [42] оцінювали клінічну ефективність ципрофлоксацину при інфекціях, спричинених переважно грамнегативними аеробними бактеріями. Клінічне одужання було відзначено у 76% хворих, у решти пацієнтів (24%) лікарі зареєстрували клінічне покращення. Проникнення ципрофлоксацину в м'які тканини, зразки яких були отримані з країв уражених ділянок, перевищувало середні концентрації препарату в сироватці крові у середньому в 1,75 раза, а в м'язі і кістці — приблизно у 2 рази. Fong I.W. et al. [43] доповіли про те, що

концентрація ципрофлоксацину в інфікованій кістці були на 30-100% вищими, ніж у кістковій тканині здорових досліджуваних у контрольній групі. Пероральний прийом ципрофлоксацину сприяв клінічному і бактеріологічному покращенню у пацієнтів із негематогенним остеомиєлітом, ІШМТ та інфекціями суглобів (96% ізолятів патогенних факультативно-аеробних бактерій, у тому числі представників родини *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* та *P. aeruginosa*, виявилися чутливими до ципрофлоксацину) [44].

Ципрофлоксацин має потужну доказову базу, що дозволяє застосовувати препарат для лікування чутливих інфекцій у пацієнтів хірургічного профілю. Похідне 5-нітроімідазолу, тинідазол, який входить до складу препарату Ципролет® А, здатний діяти проти анаеробних бактерій (*B. fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* та *Veillonella spp.*) і найпростіших, тому ця фіксована комбінація є доцільною для призначення хворим зі змішаними аеробно-анаеробними інфекціями ШКТ та ІАІ.

* В усіх згодках будь-яких моно- чи комбінованих препаратів ципрофлоксацину маєтись на увазі їх застосування виключно згідно зареєстрованих показань інструкції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Статтю підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лаборація» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб (інформація про який також наведена в супутньому інфоблоці, див.). СІРА-28-05-2024-Rx1-7.1, ч. 1.

Dr.Reddy's

ЦИПРОЛЕТ® А

ципрофлоксацин 500 мг + тинідазол 600 мг



ВДАЛА
КОМБІНАЦІЯ*



Ципролет® А
комплексна дія на грамозитивну та грамнегативну аеробну мікрофлору, анаеробні бактерії та найпростіших*



Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦИПРОЛЕТ® А

Склад: діючі речовини: цiprofloxacip, tinidazole; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить цiprofloxacipу гідрохлориду у перерахуванні на цiprofloxacip 500 мг і тинідазолу 600 мг. **Фармакологічна група.** Комбінований антибактеріальний засіб. Фторхінолон в комбінації з іншими антибактеріальними засобами. Код АТХ J01R A04. **Показання.** Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами, включаючи змішані аеробно-анаеробні інфекції, протозойні інфекції: дихальних шляхів – плеврит, емпієма плеври, абсцес легень; ЛОР-органів – хронічний синусит, мастоїдит; шкіри та м'яких тканин – інфіковані виразки, абсцеси, целюліт, інфекції м'яких тканин у хворих на цукровий діабет; шлунково-кишкового тракту – бактеріальна діарея, дизентерія, амєбіаз, інші змішані інфекції шлунково-кишкового тракту; інтраабдомінальні інфекції; гінекологічні інфекції; інфекції кісток – хронічний остеомиєліт; стоматологічні інфекції. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до цiprofloxacipу або до інших фторхінолонів, підвищена чутливість до тинідазолу або до інших похідних 5-нітроімідазолу, органічні неврологічні порушення, захворювання крові в анамнезі, період вагітності або годування грудьми, дитячий вік. **Побічні реакції:** інфекції та інвазії; з боку шлунково-кишкового тракту; нервової системи; інші побічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Д-р Редді'с Лаборація Лтд», Виробничий дільниця ІІ. Реєстраційне посвідчення ЛЗ МОЗ України: UA/11851/01/01; Наказ МОЗ України № 1345 від 15.12.2016. Строк дії необмежений.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦИПРОЛЕТ® А. Склад: діюча речовина: цiprofloxacip; 1 таблетка містить цiprofloxacipу гідрохлориду еквівалентно 250 мг або 500 мг цiprofloxacipу. Лікарська форма. Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакологічна група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолон. Код АТХ J01M A02. Фармакодинаміка. Ципролет® є антимікробним препаратом групи фторхінолонів. Механізм дії цiprofloxacipу пов'язаний з впливом на ДНК-гіразу (топоізомеразу) бактерій, яка відіграє важливу роль у реплікації бактеріальної ДНК. Ципролет® чинить швидку бактерицидну дію на мікроорганізми, які перебувають як у стані спокою, так і розмноження. **Показання.** Дорослі: інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинених грамнегативними бактеріями. Хронічний гнійний отит середнього вуха, загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями. Інфекції сечового тракту. Гонококовий уретрит і цервіцит. Орхоепідідит, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*. Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*. **Противопоказання.** Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – цiprofloxacipу – або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування цiprofloxacipу та тизанідину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Діти та підлітки:** застосування цiprofloxacipу дітям та підліткам потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням цiprofloxacipу 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 (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечна 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.

Перед призначенням ознайомитесь з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лаборація», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників.

* Під вдалою комбінацією мається на увазі поєднання антимікробних препаратів, цiprofloxacipу та тинідазолу, що діють на аеробну та анаеробну флору. Інструкція для медичного застосування Ципролет® А. Доступ за посиланням: [http://www.drz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/B714DA52D431E2EA42258933003F93D8/\\$file/UA118510101_E2FC.mht](http://www.drz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/B714DA52D431E2EA42258933003F93D8/$file/UA118510101_E2FC.mht)