

# Применение ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения в лечении инфекций мочевыводящих путей

В статье ведущих специалистов: D.A. Talan (медицинский центр «Олив Вью» при Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе, США), K.G. Naber (урологическая клиника госпиталя Св. Елизаветы, Штраубинг, Германия), J. Palou (Институт урологии Пуйджверт, Автономный университет Барселоны, Испания), D. Elkharrat (больница Ларибуазьер, Париж, Франция) освещены особенности лечения инфекций мочевыводящих путей с помощью ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения. Данный препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности, хорошую переносимость, а также удобный режим приема один раз в сутки, позволяющий повысить приверженность пациентов к терапии и таким образом снизить риск ее неудачи и распространение антибиотикорезистентности.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из самых распространенных инфекционных заболеваний, а расходы на их лечение существенно обременяют население всех стран мира. Так, в США ежегодно ИМП являются причиной > 7 млн обращений больных к врачу, в т.ч. > 2 млн – по причине цистита. Кроме того, на долю ИМП приходится > 100 тыс. случаев госпитализаций в год, чаще всего вследствие пиелонефрита. Вместе с тем ИМП составляют более одной трети в структуре всех внутрибольничных инфекций. В США примерно 15% всех антибиотиков назначают пациентам с диагнозом ИМП.

Бактериальная этиология ИМП уже давно установлена, как минимум 80% внебольничных неосложненных урологических инфекций вызвано *Escherichia coli*. Другие важные уропатогены включают *Staphylococcus saprophyticus* (почти исключительно у молодых женщин с циститом), *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* и другие энтеробактерии. Осложненные ИМП, в т.ч. у катетеризированных пациентов, часто ассоциируются с энтерококками и другими грамположительными бактериями.

Общеизвестно, что лечение ИМП в последние годы осложнено появлением устойчивости к наиболее часто назначаемым антибиотикам. Повышение распространенности антибиотикорезистентности привело к постепенной эволюции в разработке антибактериальных препаратов, используемых для терапии ИМП. До 90-х годов прошлого века β-лактамы ампициллин были наиболее широко назначаемым лекарственным средством при ИМП. Однако высокие темпы роста устойчивости *E. coli* к этому антибиотику (обычно вследствие выделения β-лактамаз) побудили к замене его на триметоприм/сульфаметоксазол (TMP/SMX), который впоследствии был признан препаратом первой линии терапии этих инфекций. Тем не менее широкое применение TMP/SMX также привело к высоким показателям устойчивости уропатогенов к данному лечению. Результаты эпидемиологического надзора за ИМП в Канаде и США свидетельствуют, что 18-25% изолятов *E. coli*, выделенных у амбулаторных пациентов с острыми неосложненными ИМП, выработали устойчивость к TMP/SMX. Этот показатель является даже более высоким среди внутрибольничных штаммов в Европе (33%) и Латинской Америке (45%). Увеличение резистентности при более широком использовании TMP/SMX очень напоминает предыдущую ситуацию с ампициллином и подчеркивает необходимость пересмотра и оптимизации выбора препаратов первой линии терапии ИМП.

Фторхинолоны – хорошо зарекомендовавшие себя антибиотики широкого спектра действия с мощной бактерицидной активностью в отношении клинически значимых возбудителей различных инфекций, в т.ч. мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, сексуально-трансмиссивных, кожных инфекций и хронического остеомиелита. Этот большой класс антибактериальных агентов характеризуется благоприятным фармакокинетическим профилем, высоким уровнем проникновения в ткани и быстрым бактерицидным действием. Клиническое значение

фторхинолонов в лечении пациентов с ИМП было признано в руководствах, разработанных Американским обществом инфекционных болезней (IDSA) и Европейской ассоциацией урологов (EAU). В каждом из них рекомендовано применение препаратов этой группы в регионах, в которых локальная распространенность устойчивости к TMP/SMX составляет  $\geq 10\text{-}20\%$ .

Во второй половине 80-х годов ципрофлоксацин стал первым широкодоступным антибиотиком фторхинолонового ряда. Этот препарат обладает сильной бактерицидной активностью в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных возбудителей. Именно поэтому он эффективно используется для лечения большого числа бактериальных инфекций, включая ИМП, инфекции, передающиеся половым путем, желудочно-кишечные, а также инфекции кожи и костей. Важно отметить, что в отличие от резкого повышения резистентности уропатогенов к ампициллину и TMP/SMX таковая к ципрофлоксацину остается низкой. По данным K.A. Gordon, R.N. Jones, чувствительность уропатогенных штаммов кишечной палочки, выделенных у госпитализированных больных с ИМП, к ципрофлоксацину была намного выше по сравнению с ампициллином и TMP/SMX во всех исследуемых географических регионах (Северная Америка, Латинская Америка, Европа). Например, в Северной Америке 95% изолятов *E. coli* были чувствительны к ципрофлоксацину, в то время как эти показатели для ампициллина и TMP/SMX составляли лишь 62 и 77% соответственно. Важность очень высокой чувствительности бактериальной микрофлоры к ципрофлоксацину при ведении пациентов с ИМП подчеркивается в докладах нескольких ученых (Talan D.A. et al., 2000; Gupta K. et al., 2001; Raz R. et al., 2002), в которых имеются данные о высоком показателе неуспешной терапии в регионах с высоким уровнем устойчивости к TMP/SMX.

До определенного периода времени ципрофлоксацин *per os* был доступен только в обычной форме — в таблетках с немедленным высвобождением, что требовало его применения 2 раза в сутки. В настоящее время доступна пролонгированная (модифицированная) форма ципрофлоксацина\*, которая обеспечивает быстрое действие и удобный режим приема препарата 1 раз в сутки. Она является альтернативой стандартной форме ципрофлоксацина в таблетках с немедленным высвобождением, предполагающей его прием 2 раза в сутки. С учетом снижения эффективности TMP/SMX и признания того, что многие больные с ИМП требуют назначения альтернативной антимикробной терапии, наличие на фармрынке ципрофлоксацина

продолженного высвобождения как эффективного, хорошо переносимого лекарственного средства с более удобным режимом приема является весьма своевременным. Следовательно, пролонгированная форма ципрофлоксацина представляет собой новую терапевтическую опцию, которая может повысить приверженность пациентов к лечению и тем самым улучшить его клиническую результативность.

Данная статья была посвящена клинической роли ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения в лечении ИМП с изучением его фармакологического и клинического профилей по сравнению с таковыми у препарата в стандартной форме.

#### Факторы, повышающие клиническую и бактериологическую эффективность лечения ИМП

Хотя устойчивость уропатогенов к антибактериальным препаратам, бесспорно, является важным фактором, влияющим на успех терапии ИМП, другие параметры, в частности комплаенс пациентов, также могут существенно сказаться на результатах лечения. Плохая приверженность больных к терапии вследствие возникновения побочных эффектов и/или неудобных режимов приема препаратов часто приводит к достижению лишь субтерапевтических концентраций антибиотиков в очагах инфекции, что может привести к длительной персистенции возбудителя, клинической неудаче и/или выделению устойчивых микроорганизмов. Именно поэтому разработка короткого и удобного однократного режима приема суточной дозы антибиотика с проверенной эффективностью в течение длительного периода времени оставалась важной задачей при лечении ИМП. Последние достижения ученых и появление на фармацевтическом рынке пролонгированной формы ципрофлоксацина представляет собой важную веху в терапии ИМП. Применение ципрофлоксацина в новой модифицированной форме способствует повышению комплаенса пациентов и тем самым улучшению результатов их лечения. Кроме того, короткая продолжительность терапии ципрофлоксацином с пролонгированным высвобождением эффективно снижает риск развития антибиотикорезистентности и может обеспечить снижение общей стоимости лечения (Pechere J.C., 2000; Leclercq R., 2001; Henry Jr D.C. et al., 2002).

#### Ципрофлоксацин пролонгированного высвобождения

##### Обоснование и критерии разработки

Причиной клинической разработки ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения

# ЦИФРАН ОД

1 таблетка пролонгованної дії, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину 500 мг або 1000 мг



- ЦИПРОФЛОКСАЦИН *IN VITRO* ВИЯВЛЯЄ ВИСОКУ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЩОДО ШИРОКОГО СПЕКТРА ГРАМНЕГАТИВНИХ І ГРАМПЗИТИВНИХ ЗБУДНИКІВ<sup>1</sup>.
- МЕХАНІЗМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ ЗУМОВЛЕНИЙ ЗДАТНІСТЮ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ПРИГНІЧУВАТИ ТОПОІЗОМЕРАЗИ ІІ ТИПУ (ДНК-ГІРАЗУ ТА ТОПОІЗОМЕРАЗУ ІV), ЯКІ Є НЕОБХІДНИМИ ДЛЯ БАГАТЬОХ ПРОЦЕСІВ ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ ДНК, ТАКИХ ЯК РЕПЛІКАЦІЯ, ТРАНСКРИПЦІЯ, РЕПАРАЦІЯ І РЕКОМБІНАЦІЯ<sup>1</sup>.
- ЦИПРОФЛОКСАЦИН У КОНЦЕНТРАЦІЇ, ЩО ПЕРЕВИЩУЄ ДО 2 РАЗІВ МІНІМАЛЬНУ ПРИГНІЧУЮЧУ, ЗНИЩУЄ 99 % БАКТЕРІЙ ЗА 19 ХВИЛИН<sup>2</sup>.
- МАЄ БАКТЕРИЦИДНУ ДІЮ НЕ ТІЛЬКИ НА КЛІТИНИ, ЩО РОЗМНОЖУЮТЬСЯ, А Й НА КЛІТИНИ У СТАНІ СПОКОЮ, ДЛЯ ЯКИХ Є ХАРАКТЕРНИМ НАЙБІЛЬШ ТРИВАЛИЙ ПОСТАНТИБІОТИЧНИЙ ЕФЕКТ<sup>3</sup>.

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

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

Інфекції	Тяжкість	Доза препарату
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів	Гострі неускладнені	500 мг 1 раз на день
	Слабкі/помірно тяжкі	500 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції органів малого таза (гонорея, аднексит, простатит)	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
Інфекції дихальних шляхів	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
Інфекції шкіри і м'яких тканин	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції кісток та суглобів	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції органів черевної порожнини; бактеріальні інфекції травного тракту, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, а також перитоніт	Ускладнені	1000 мг 1 раз на день
	Слабкі/помірно тяжкі/тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день

<sup>1</sup> Інструкція для медичного використання препарату Цифран ОД.

<sup>2</sup> <http://www.medicinform.net/spravka/c/c77.htm>

<sup>3</sup> [http://www.rmj.ru/articles\\_4456.htm](http://www.rmj.ru/articles_4456.htm)

**Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.**

**Склад.** Діюча речовина: ciprofloxacin; 1 таблетка пролонгованної дії, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину 500 мг або 1000 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованної дії, вкриті плівковою оболонкою.

**Показання.** Неускладнені та ускладнені інфекції, спричинені збудниками, чутливими до ципрофлоксацину.

**Спосіб застосування та дози.** Необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

**Побічні реакції.**

*Інфекції та інвазії:* кандидоз, антибіотикасоційований коліт (дуже рідко — з можливою летальністю).

*Порушення з боку кровотворної і лімфатичної систем:* еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (що загрожує життю), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечно для життя).

*Порушення з боку імунної системи:* алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для життя), реакції, подібні до сироваткової хвороби.

**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.

**Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб — в інструкції для медичного застосування.

**ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна»** (група компаній «САН ФАРМА»).

02121, Україна, м. Київ, вул. Харківське шосе, 175, оф. 14.

Тел.: +38 (044) 371-77-21. Вартість хвилини дзвінка — згідно з тарифами вашого оператора

\*В Україні пролонгированная форма ципрофлоксацина представлена в виде препарата Цифран ОД (500 и 1000 мг 1 раз в сутки).

послужила попытка улучшить фармакокинетический и фармакодинамический профили стандартной формы препарата немедленного высвобождения при его приеме 2 раза в сутки для того, чтобы обеспечить более удобный режим применения 1 раз в сутки при как минимум эквивалентной клинической и бактериологической эффективности этих двух форм препарата.

Одним из основных критериев разработки пролонгированной формы ципрофлоксацина было проявление системного воздействия после приема его однократной дозы, что отражается в площади под кривой соотношения плазменная концентрация/время (AUC). Этот показатель должен быть эквивалентным тому, который наблюдается при приеме ципрофлоксацина в стандартной форме. Такая форма препарата обеспечит соотношение AUC/MIC (минимальная ингибирующая концентрация), эквивалентное таковому при назначении ципрофлоксацина немедленного высвобождения, и тем самым позволит сохранить высокую активность в отношении патогенных микроорганизмов, связанных с ИМП. Еще одним критерием разработки препарата было достижение его максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) выше, чем при применении обычной формы ципрофлоксацина 2 раза в сутки. Достижение эквивалентных показателей AUC и более высоких значений  $C_{max}$  было решающим, потому что бактерицидная активность ципрофлоксацина дозозависима; соотношения AUC/MIC и  $C_{max}/MIC$  являются ключевыми детерминантами в этом контексте. Кроме того, достижение целевых значений AUC/MIC и  $C_{max}/MIC$  может способствовать предотвращению развития резистентности.

Для того чтобы сохранить хорошую переносимость и профиль безопасности, которые имеют место при назначении стандартной формы ципрофлоксацина немедленного высвобождения дважды в сутки, было необходимо, чтобы  $C_{max}$  препарата в пролонгированной форме не превышала порог безопасности, установленный при приеме ципрофлоксацина немедленного высвобождения в дозе 750 мг 2 раза в сутки. В то же время важно было уменьшить временную и интериндивидуальную вариабельность фармакокинетических параметров по сравнению с обычной формой ципрофлоксацина немедленного высвобождения, предполагающей двукратный прием, в стремлении поддержать терапевтические концентрации препарата с течением времени и среди отдельных пациентов. Предыдущие исследования со стандартным ципрофлоксацином показали, что для достижения терапевтических концентраций препарата требуется его всасывание в верхних отделах желудочно-кишечного тракта («окно абсорбции») в отличие от дистальных (тощей, подвздошной, толстой кишок). Поэтому при разработке про-

лонгированной формы ципрофлоксацина одна из основных целей состояла в том, чтобы препарат первоначально поглощался в «абсорбционном окне».

#### Абсорбция

Таблетка ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения состоит из двухслойной матрицы, содержащей два различных вида солей ципрофлоксацина. Важно подчеркнуть, что при применении пролонгированной формы препарата не наблюдаются два импульса немедленного высвобождения лекарственного средства. Вместо этого пероральный прием таблеток приводит к немедленному высвобождению 35% от общей дозы препарата, обеспечивая быстрое начало его действия, а остальные 65% дозы высвобождаются в течение 3 ч, что делает возможным полное поглощение средства в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта. Популяционный кинетический анализ свидетельствовал о снижении вариабельности абсорбции ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения (коэффициент вариации – 29,5 против 78,8% у ципрофлоксацина немедленного высвобождения) (Theil F.P. et al., 2003). Это указывает на то, что данная лекарственная форма имеет более высокое фармацевтическое качество и, следовательно, лучший терапевтический профиль. Важно подчеркнуть, что таблетки ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения никогда не следует измельчать до приема внутрь, поскольку это действие может значительно изменить всасывание препарата и отрицательно повлиять на его фармакокинетический и клинический/бактериологический профили.

#### Фармакокинетический и фармакодинамический параметры

Фармакокинетические свойства ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения (табл.) свидетельствуют о том, что поставленные ранее цели при разработке новой модифицированной формы препарата были достигнуты (Stass H. et al., 2002). В частности, AUC пролонгированной формы ципрофлоксацина (500 и 1000 мг 1 раз в сутки) эквивалентны таковым у стандартной формы ципрофлоксацина немедленного высвобождения (250 и 500 мг 2 раза в сутки). Вместе с тем значения  $C_{max}$  новой формы препарата на 150-160% выше, чем у обычного ципрофлоксацина. Кроме того, более низкая вариабельность абсорбции ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения приводит к меньшим изменениям пиковых плазменных уровней препарата. Более низкая изменчивость фармакокинетических параметров способствует тому, что  $C_{max}$ , достигаемая после однократного приема 1000 мг/сут пролонгированной формы ципрофлоксацина, не превышает пиковые плазменные концентрации, достигнутые при применении 750 мг 2 раза в сутки ципрофлоксацина немедленного высвобождения, что принято считать максимально допустимым

значением для безопасного перорального использования данного препарата. В противоположность этому максимальные концентрации в плазме, достигаемые после одновременного приема двух таблеток по 500 мг ципрофлоксацина немедленного высвобождения, превышают этот порог безопасности. Таким образом, фармакокинетический профиль пролонгированной формы ципрофлоксацина превосходит таковой у стандартной формы препарата.

У ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения наблюдается линейная фармакокинетика в дозах 500 и 1000 мг 1 раз в сутки, при этом значения AUC и  $C_{max}$  примерно вдвое выше при однократной дозе 1000 мг/сут (табл.). Важно отметить, что при применении этой формы препарата не наблюдается накопление действующего вещества при его повторных назначениях. На фармакокинетические параметры препарата существенно не влияет прием пищи, и это указывает на возможность его применения независимо от употребления таковой. Основным путем выведения ципрофлоксацина из организма как пролонгированной, так и стандартной форм – через почки; примерно одна треть от общей дозы экскретируется с мочой как немодифицированное вещество.

Стационарные концентрации в моче после применения пролонгированной формы ципрофлоксацина намного превышают значения MIC<sub>90</sub> (минимальная ингибирующая концентрация для 90% бактерий) типичных уропатогенов на протяжении всего 24-часового интервала дозирования (рис. 1). Кроме того, концентрации препарата в моче после приема ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения (500 мг 1 раз в сутки) существенно выше, чем таковые у стандартной формы препарата немедленного высвобождения (250 мг 2 раза в сутки) в течение первых 12 ч в 1-й и 5-й день (рис. 2).

В моделирующих фармакокинетику исследованиях выявлено, что концентрации препарата в предстательной железе после однократного приема 1000 мг/сут пролонгированной формы ципрофлоксацина намного превышают значения MIC<sub>90</sub> возбудителей, наиболее часто связанных с простатитом. Таким образом, можно говорить о

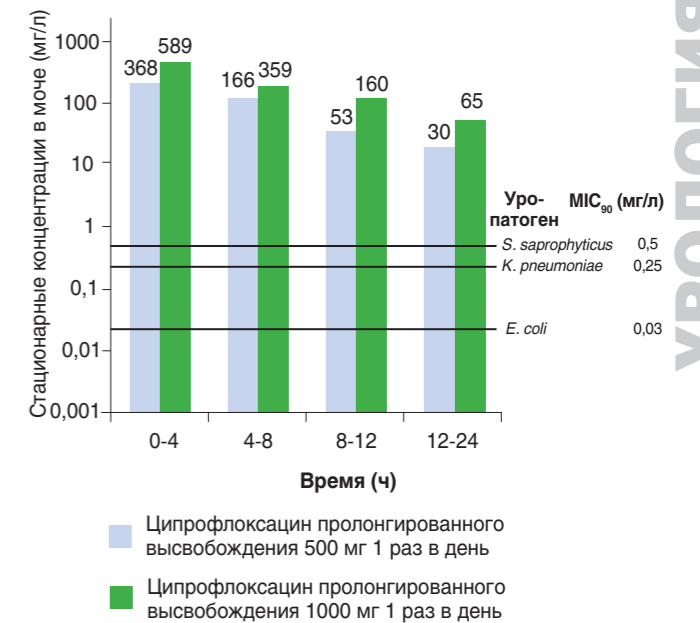


Рис. 1. Стационарные концентрации в моче после приема пролонгированной формы ципрофлоксацина в дозах 500 и 1000 мг 1 раз в сутки (Woodcock J.M. et al., 1997; Sahm D.F. et al., 2001)

том, что этот препарат эффективен в лечении инфекций простаты (Theil F.P. et al., 2003).

Более высокие начальные величины  $C_{max}$  ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения ассоциируются с более быстрым и/или выраженным бактерицидным эффектом по сравнению с обычной формой ципрофлоксацина относительно типичных уропатогенов. Результаты моделирующих фармакокинетику/фармакодинамику исследований *in vitro* и *in silico* свидетельствовали, что однократный прием ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения 500 мг/сут обеспечивает более быструю эрадикацию *E. coli* (MIC<sub>90</sub>: 0,03 мг/л), нежели ципрофлоксацин немедленного высвобождения 250 мг 2 раза в сутки (рис. 3). Эти данные указывают на то, что быстрое достижение более высоких пиковых плазменных концентраций ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения могут представлять его клинические преимущества (Meagher A.K. et al., 2002). Кроме того, более высокие  $C_{max}$ , достигаемые при однократном применении ципрофлоксацина

Таблица. Фармакокинетические свойства ципрофлоксацина пролонгированного (прием 1 раз в сутки) и немедленного (два раза в сутки) высвобождения\*

Препараты ципрофлоксацина	$C_{max}$ (мг/л)	AUC <sub>0-24 ч</sub> (мг·ч/л)	T <sub>1/2</sub> (ч)	T <sub>max</sub> (ч)
Пролонгированная форма 500 мг 1 раз в день	1,59 ± 0,43	7,97 ± 1,87	6,6 ± 1,4	1,5 (1,0-2,5)
Стандартная форма 250 мг 2 раза в день	1,14 ± 0,23	8,25 ± 2,15	4,8 ± 0,6	1,0 (0,5-2,5)
Пролонгированная форма 1000 мг 1 раз в день	3,11 ± 1,08	16,83 ± 5,65	6,31 ± 0,72	2,0 (1-4)
Стандартная форма 500 мг 2 раза в день	2,06 ± 0,41	17,04 ± 4,79	5,66 ± 0,89	2,0 (0,5-3,5)

\*Показатели выражены как среднее значение ± стандартное отклонение; T<sub>max</sub> представлено как медиана и диапазон величин; AUC<sub>0-24 ч</sub> – площадь под кривой соотношения плазменная концентрация/время в течение 24 ч после приема препарата; T<sub>1/2</sub> – константа времени полуэлиминации препарата; T<sub>max</sub> – время достижения  $C_{max}$  в плазме.

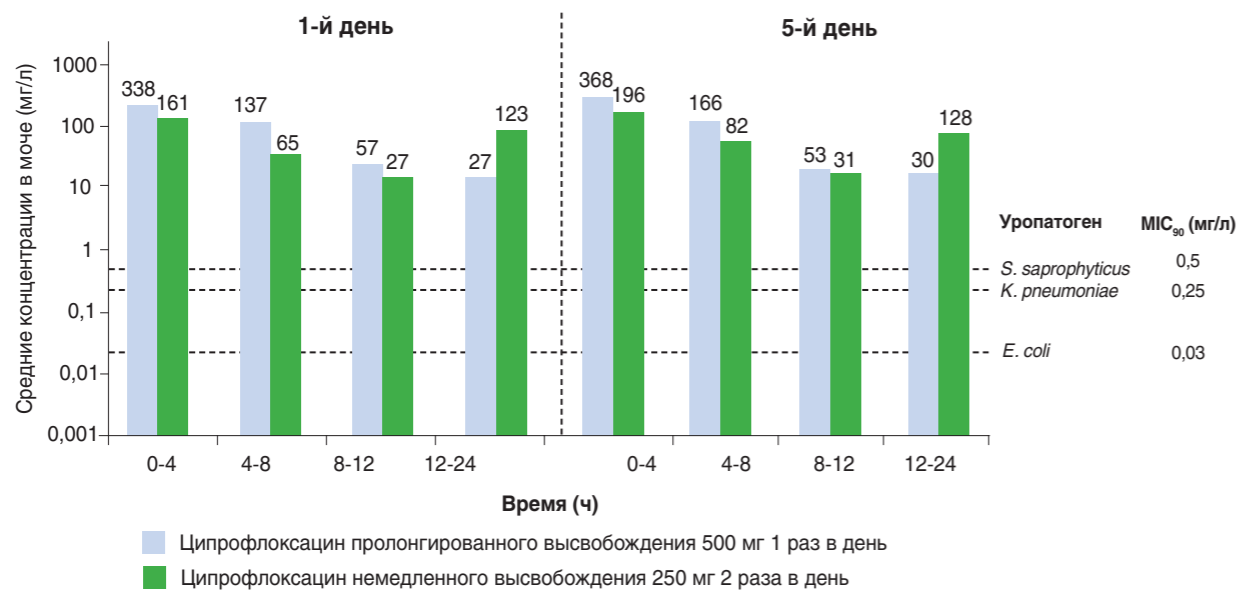


Рис. 2. Концентрации препарата в моче после одноразового приема ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения 500 мг/сут

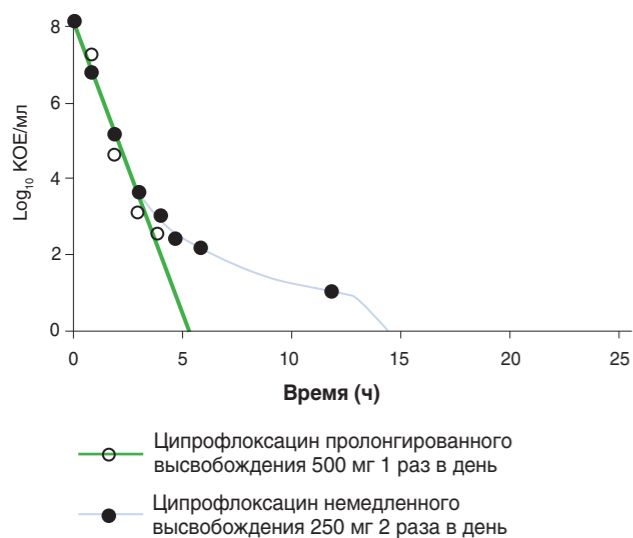


Рис. 3. Результаты моделирующей фармакокинетику/фармакодинамику исследований in vitro и in silico ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения (500 мг 1 раз в сутки) и его обычной формы (250 мг 2 раза в сутки)

пролонгированного высвобождения 1000 мг/сут (по сравнению со стандартной формой препарата 500 мг 2 раза в сутки), коррелируют с более мощным бактерицидным эффектом на протяжении более 24 ч. Вместе взятые эти результаты показывают, что фармакокинетические преимущества ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения могут быть связаны с улучшением бактериологической эффективности такого лечения у больных с ИМП.

**Клинический опыт**

Клиническая эффективность пролонгированной формы ципрофлоксацина была отме-

чена в исследованиях при участии пациентов с неосложненными ИМП (500 мг 1 раз в сутки) (Henry Jr D.C. et al., 2002; Kahlmeter G., 2003), а также осложненными ИМП и острым пиелонефритом (1000 мг 1 раз в сутки) (Talan D.A., 2003). Результаты этих исследований показывают, что пролонгированная форма ципрофлоксацина по меньшей мере столь же эффективна, как и стандартная (250 и 500 мг 2 раза в сутки), в лечении ИМП.

**Неосложненные ИМП**

Клиническую и бактериологическую эффективность 3-дневной терапии ципрофлоксацином пролонгированного высвобождения (500 мг 1 раз в сутки) или немедленного высвобождения (250 мг 2 раза в сутки) изучали в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 891 женщины с неосложненными ИМП (Henry Jr D.C. et al., 2002). Клинические и бактериологические показатели успеха лечения были оценены во время визитов контроля излечения и длительного наблюдения (4-11-е и 25-50-е сутки после завершения терапии соответственно). Как представлено на рисунке 4, клинические и бактериологические показатели успеха были выше у лиц, принимавших ципрофлоксацин пролонгированного высвобождения однократно 500 мг/сут, хотя различия не достигли статистической значимости. Пролонгированная форма препарата была высокоактивна против всех патогенных штаммов; уровни эрадикации у обеих форм препарата были сопоставимы (рис. 5). Важно отметить, что показатели клинического неуспеха и возникновения новой инфекции во время визитов длительного наблюдения были ниже в группе ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения (5,0 и 1,7% соответственно по сравнению с 7,4 и 4,9%

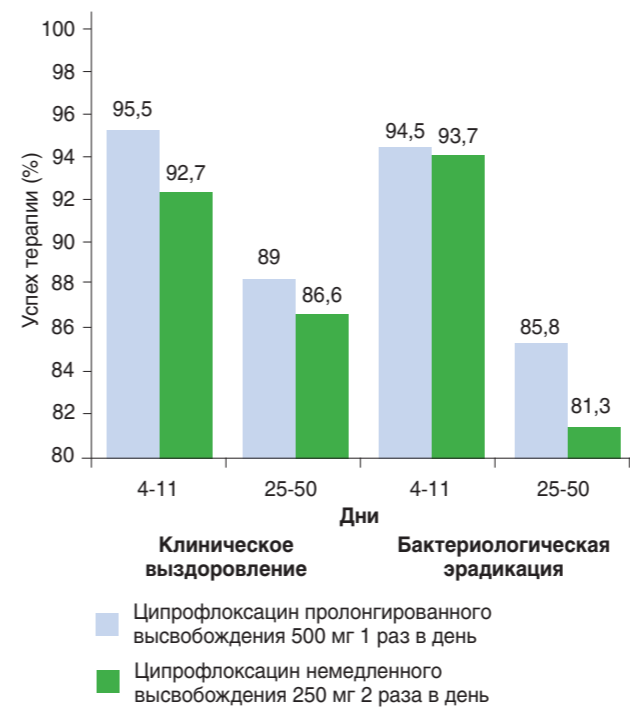


Рис. 4. Клинико-бактериологическая эффективность пролонгированной (500 мг 1 раз в сутки) и обычной (250 мг 2 раза в сутки) форм ципрофлоксацина у больных с неосложненными ИМП

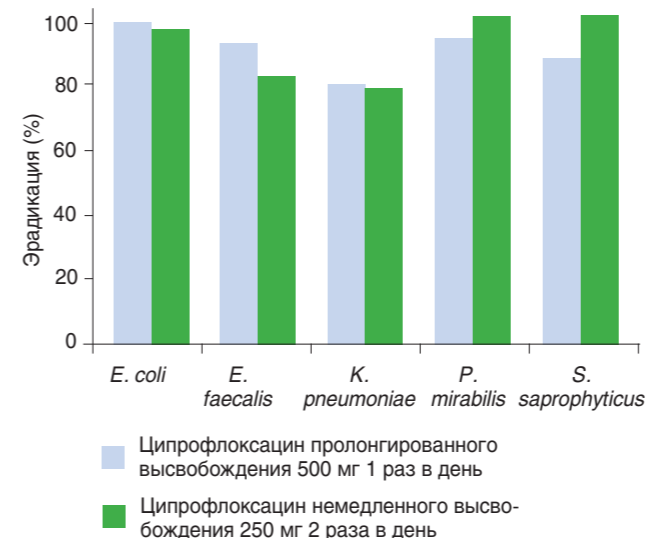


Рис. 5. Уровни эрадикации различных бактериальных патогенов при однократном применении ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения 500 мг/сут и стандартной формы препарата немедленного высвобождения 250 мг 2 раза в сутки у больных с неосложненными ИМП

в группе ципрофлоксацина немедленного высвобождения), что подтверждает клиническую и бактериологическую эффективность пролонгированной формы ципрофлоксацина однократно 500 мг/сут. Результаты этого исследования указывают на то, что назначение пролонгированной формы ципрофлоксацина является одинаковой по эффективности альтернативой обычному ципрофлоксацину немедленного высвобождения у пациентов с неосложненными ИМП.

Клиническая эффективность краткосрочной терапии (3 дня) с одноразовым применением пролонгированной формы ципрофлоксацина 500 мг/сут также была подтверждена большим проспективным исследованием у лиц с неосложненными ИМП. В него входили 7360 амбулаторных больных, которые обратились более чем в 1900 центров США к врачам первичного звена. Это позволило оценить эффективность пролонгированной формы ципрофлоксацина 500 мг 1 раз в сутки в стандартной клинической практике. Клиническое выздоровление во время визита в конце исследования (2-7-й день после завершения терапии) было достигнуто у 91,3% амбулаторных пациентов без существенных различий в показателях с учетом возраста, расовой принадлежности и уровня образования.

**Осложненные ИМП и острый неосложненный пиелонефрит**

Клинико-бактериологическую эффективность 7-14-дневного курса лечения ципрофлоксацином пролонгированного высвобождения однократно 1000 мг/сут в сравнении со стандартной его формой 500 мг 2 раза в сутки у пациентов с осложненными ИМП или острым пиелонефритом изучали в большом (n = 435 мужчин и женщин) мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании (Talan D.A., 2003). Показатели клинического излечения и бактериологической эрадикации были выше у пациентов, получающих пролонгированный ципрофлоксацин, как во время визитов контроля излечения (5-11-й день), так и в конце наблюдения (28-42-й день) (рис. 6), хотя различия не были статистически значимыми. Пролонгированная форма ципрофлоксацина продемонстрировала высокую активность относительно всего спектра бактериальных патогенов, при этом ципрофлоксацин немедленного высвобождения (500 мг 2 раза в сутки) имел сходную эффективность. Лечение пролонгированным ципрофлоксацином 1000 мг 1 раз в сутки было связано с высокими темпами бактериологической эрадикации во время визитов контроля излечения у пациентов с осложненными ИМП, а также у лиц с острым пиелонефритом. Вместе с тем ципрофлоксацин немедленного высвобождения был менее эффективен у больных с осложненными ИМП (рис. 7). В конце наблюдения (28-42-й день) прием пролонгированной формы ципрофлоксацина ассоциировался со снижением уровня клинического неуспеха терапии, уменьшением количества случаев новой инфекции и бактериальной персистенции (рис. 8). В совокупности эти результаты показывают, что у пациентов с осложненными ИМП и острым пиелонефритом прием ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения обеспечивает клиническую и бактериологическую эффективность, сравнимую с таковой у ципрофлоксацина немедленного высвобождения.

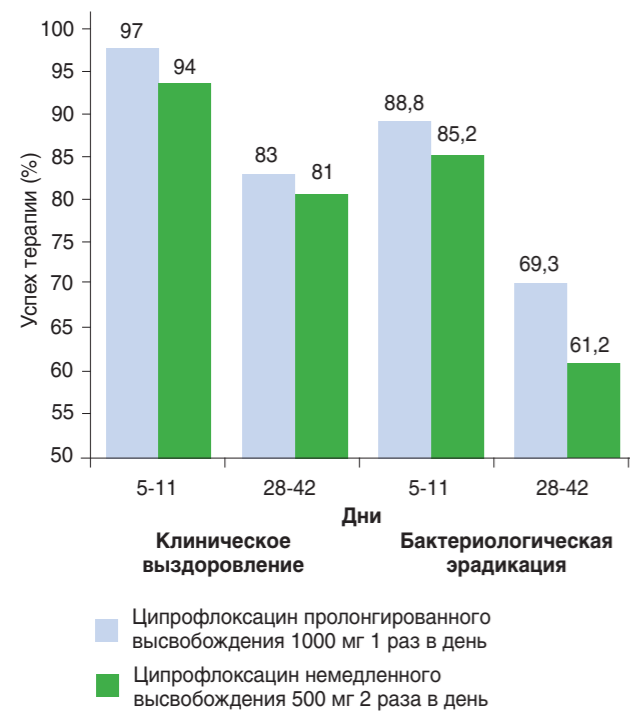


Рис. 6. Клинико-бактериологическая эффективность пролонгированной (1000 мг 1 раз в сутки) и стандартной (500 мг 2 раза в сутки) форм ципрофлоксацина у пациентов с осложненными ИМП или острым пиелонефритом

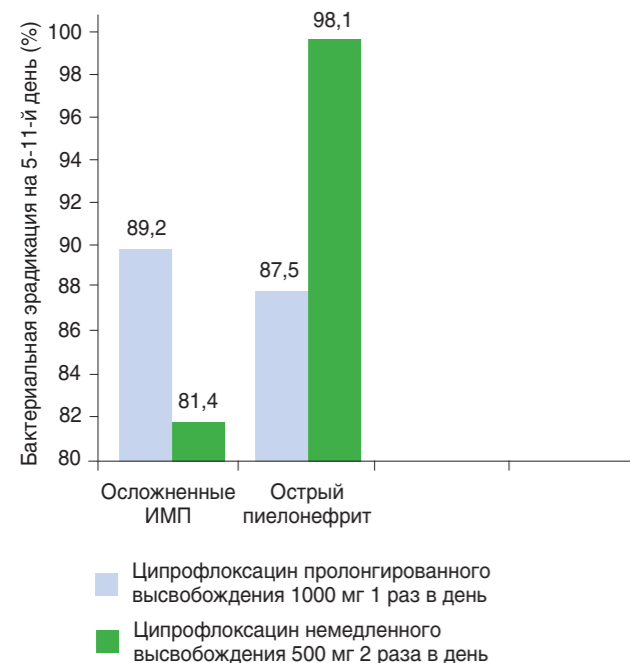


Рис. 7. Показатели бактериальной эрадикации во время визитов контроля излечения (5-11-й день) у пациентов с осложненными ИМП и острым пиелонефритом при приеме пролонгированной и стандартной форм ципрофлоксацина

Более низкий показатель бактериологической эрадикации при назначении ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения у больных острым пиелонефритом можно объяснить возникновением новых случаев инфицирования у трех пациентов; исходный патоген был полностью устранен в двух из этих трех случаев.

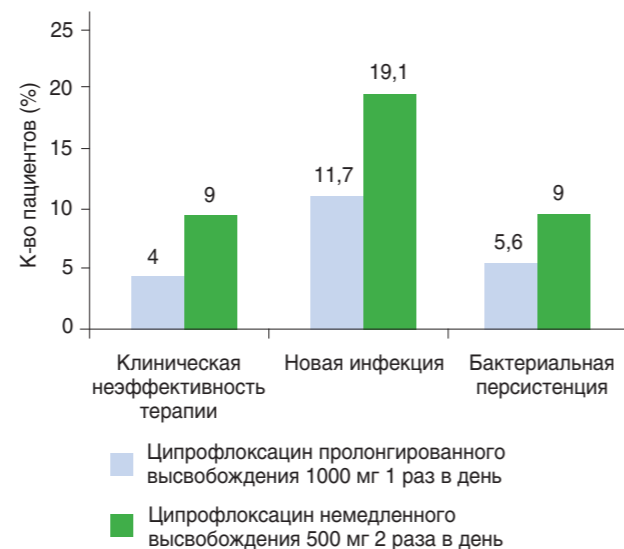


Рис. 8. Показатели клинического неуспеха терапии, возникновения новой инфекции и бактериальной персистенции в конце наблюдения (28-42-й день) на фоне лечения пролонгированной (1000 мг 1 раз в сутки) и обычной (500 мг 2 раза в сутки) формами ципрофлоксацина у пациентов с осложненными ИМП и острым пиелонефритом

При этом его режим дозирования более удобен, что может способствовать большей приверженности больных к терапии. Таким образом, однократное применение пролонгированной формы ципрофлоксацина 1000 мг/сут представляет собой эффективную и более удобную лечебную альтернативу традиционной форме ципрофлоксацина при ведении пациентов этой категории.

#### Безопасность и переносимость

Согласно результатам клинических исследований, у ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения профили безопасности и переносимости сопоставимы с таковыми у обычной формы препарата.

Хорошая переносимость пролонгированного ципрофлоксацина (500 мг 1 раз в сутки) была подтверждена в большом исследовании, которое включало более 7 тыс. участников с неосложненными ИМП. Лечение было прекращено вследствие развития побочных эффектов (в первую очередь желудочно-кишечных расстройств и сыпи/крапивницы) лишь у < 1% пациентов, в остальных случаях частота нежелательных явлений была низкой, большинство из них были легкими или умеренными.

Безопасность и переносимость пролонгированной формы ципрофлоксацина при лечении пациентов с осложненными ИМП и острым пиелонефритом были сопоставимы с таковыми у стандартного ципрофлоксацина немедленного высвобождения (Talan D.A., 2003). Преждевременное прекращение терапии из-за возникновения побочных эффектов имело место у 5% пациентов, получавших пролонгированный

ципрофлоксацин однократно 1000 мг/сут, и у 4% – стандартную форму препарата 500 мг 2 раза в сутки. Наиболее частым нежелательным явлением в данном исследовании была тошнота (3% в обеих группах), при этом общая частота побочных эффектов была низкой.

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пролонгированная и стандартная формы ципрофлоксацина имеют идентичные профили лекарственных взаимодействий. Совместное назначение ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения и омепразола, диданозина, сульфакрата, антацидов и других препаратов, содержащих двух- или трехвалентные катионы (например кальций, магний, алюминий, железо, цинк), уменьшает всасывание ципрофлоксацина. Пробенецид изменяет почечную экскрецию ципрофлоксацина, вследствие чего может повышать его уровень в сыворотке. Ципрофлоксацин уменьшает элиминацию кофеина и теофиллина, а также предотвращает образование параксантина после применения кофеина. Кроме того, ципрофлоксацин может влиять на метаболизм фенитоина, взаимодействовать с циклоспорином и глибуридом, усиливать действие варфарина. У пациентов, получающих одновременно ципрофлоксацин и варфарин, необходимо контролировать статус свертываемости крови, поскольку ципрофлоксацин может повышать антикоагулянтную активность варфарина.

#### Дозировка у отдельных категорий пациентов

Корректировка дозы пролонгированного ципрофлоксацина (500 и 1000 мг 1 раз в сутки) у пожилых людей, а также у пациентов со стабильным хроническим циррозом не требуется. У больных с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) клиренс ципрофлоксацина немного снижается, поэтому необходимо произвести коррекцию одноразовой дозы для пролонгированного ципрофлоксацина 1000 мг/сут (до 500 мг/сут), но не для ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения 500 мг 1 раз в сутки.

#### Выводы

ИМП являются распространенными заболеваниями, которыми страдают ежегодно миллионы людей по всему миру. TMP/SMX, ранее считавшийся препаратом первой линии антимикробной терапии неосложненных ИМП, широко использовался для лечения этих инфекций на протяжении более 20 лет. Однако повышение резистентности типичных уропатогенов к TMP/SMX значительно повлияло на его клиническую и бактериологическую эффективность. Устойчивость изолятов *E. coli* к TMP/SMX в некоторых регионах США достигает > 20%, в то время как в Европе, Латинской Америке и на Ближнем Востоке она может приближаться или даже превышать 30%. Высокие показатели резистентности

к TMP/SMX в различных регионах мира и связанные с этим клинические последствия признаны важной терапевтической проблемой в самых последних руководствах, разработанных IDSA и EAU. Обеими ассоциациями рекомендовано применение фторхинолонов для лечения неосложненных ИМП в регионах, в которых устойчивость к TMP/SMX составляет > 10%.

Ципрофлоксацин – фторхинолон, обладающий сильной бактерицидной активностью в отношении грамотрицательных бактерий, обычно ассоциирующихся с ИМП. Поэтому данный препарат стал эффективной альтернативой TMP/SMX в лечении пациентов с ИМП. По сравнению со стандартной формой ципрофлоксацина немедленного высвобождения, предполагающего двукратный суточный прием, при применении модифицированной формы ципрофлоксацина пролонгированного высвобождения (однократный ежедневный прием) достигается эквивалентное значение AUC с одной суточной дозы. При этом обеспечивается также концентрация препарата в моче, намного превышающая показатель MIC<sub>90</sub> для наиболее распространенных уропатогенов на протяжении всего 24-часового периода (наиболее удобный режим приема 1 раз в сутки). Кроме того, более высокие пиковые концентрации в плазме у пролонгированного ципрофлоксацина (по сравнению с обычной его формой) связаны с повышением соотношения C<sub>max</sub>/AUC и более быстрым началом бактерицидного действия. Результаты моделирующих фармакокинетику исследований показывают, что ципрофлоксацин пролонгированного высвобождения может иметь более высокую бактерицидную активность, нежели ципрофлоксацин немедленного высвобождения. Сравнительные клинические исследования пролонгированного ципрофлоксацина у пациентов с неосложненными, осложненными ИМП и острым пиелонефритом продемонстрировали клиническую и бактериологическую эффективность, как минимум эквивалентную таковой у стандартной формы ципрофлоксацина, и подобные профили переносимости и безопасности. Вышеуказанные результаты, наряду с удобным однократным режимом дозирования, свидетельствуют, что применение пролонгированной формы ципрофлоксацина способствует лучшей приверженности пациентов к терапии и, как следствие, более высокому уровню клинического и бактериологического успеха, а также сокращению распространения бактериальной резистентности к TMP/SMX.

Обзор подготовила Марина Малей

По материалам: D.A. Talan et al. Extended-release ciprofloxacin for treatment of urinary tract infections/ *International Journal of Antimicrobial Agents* 23S1 (2004) S54-S66