

УДК 616.62-008.22-022.7:615.281.9

DOI: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93782

Домбровский Я.А.¹, Иванов Д.Д.², Герасимчук В.О.³

¹Патоморфологическая лаборатория «CSD HealthCare», г. Киев, Украина

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Ципрофлоксацин в терапии инфекций мочевыводящих путей

For cite: Pochki. 2017;6:36-9. doi: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93782

Резюме. Инфекции мочевыводящих путей занимают лидирующее место в рамках нефрологической патологии и среди инфекционных заболеваний в целом. Данная статья посвящена этиологии и ключевым этапам патогенеза инфекционных поражений мочевой системы. Основная часть работы представляет собой анализ эффективности, безопасности и целесообразности применения препаратов группы фторхинолонов, в частности ципрофлоксацина.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей; фторхинолоны; ципрофлоксацин

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) находятся на первом месте по частоте среди всех нефрологических заболеваний. ИМП также занимают одно из лидирующих мест в рамках всей инфекционной патологии человека. Следует отметить, что ИМП составляют более чем треть всех нозокомальных инфекций человека [1].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2015), исходя из локализации, следует выделять цистит, уретрит, пиелонефрит и уросепсис [2]. Подобное разделение весьма условно, так как диагностика изолированного поражения только одного отдела мочеполового аппарата практически сложна. При этом цистит рассматривается как преимущественное поражение стенки мочевого пузыря, а пиелонефрит — чашечно-лоханочной системы почки. Во взрослом возрасте ИМП чаще всего встречаются в виде острых и хронических циститов у женщин, простатитов — у мужчин.

Как известно, клинически ИМП, в частности цистит, манифестирует в виде уретрального синдрома, характеризующегося частыми болезненными мочеиспусканиями, императивными позывами к мочеиспусканию, лейкоцитурией и бактериурией. В то же время инфекции верхних мочевыводящих путей характеризуются появлением экстрауреналь-

ных симптомов в виде фебрильной температуры тела, признаков общей интоксикации, болей в пояснице, характерных изменений в периферической крови [3].

Персистенция данных заболеваний в течение длительного времени может приводить к снижению функций почек за счет развития тубулоинтерстициального воспалительного процесса и нарушений уродинамики, что клинически трактуется как хроническая болезнь почек. Как следствие, могут возникать вторичный нефросклероз и хроническая почечная недостаточность. Таким образом, актуальность проблемы инфекционного поражения мочеполового аппарата обусловлена значительной распространенностью среди населения и высоким риском хронизации процесса.

Чаще всего ИМП вызывают: грамотрицательная флора, внутриклеточные возбудители (уреаплазма, микоплазма, хламидия), простейшие, такие как *Trichomonas vaginalis*, грамположительные бактерии (*Staphylococcus saprophyticus*), грибы, редко — вирусы. Первым по частоте возбудителем ИМП остается *Escherichia coli*, которая является причиной заболевания почти в 80 % случаев [4].

Основную роль в ведении пациентов с ИМП играет антимикробная терапия. На сегодняшний

день вопрос выбора адекватного препарата актуален и неоднозначен. Дело в том, что препараты, традиционно использовавшиеся для лечения ИМП, — уроантисептики, такие как нитрофурантоин, фурагин и триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), становятся все менее эффективными в связи с постоянно возрастающей резистентностью к ним возбудителей ИМП [3].

По результатам одного из масштабных исследований показан рост резистентности *E. coli* к препаратам первой линии, а именно комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом, а также к нитрофурантоину в США в период с 1995 по 2001 г. [5].

В исследовании ECO.SENS, в рамках которого были изучены данные 4734 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, собранные в 252 лечебных учреждениях 16 стран Европы и Канады, приводятся следующие показатели резистентности: 15 % — в случае использования триметоприма и 14 % — комбинации триметоприм/сульфаметоксазол [6].

Кроме того, применение вышеописанных препаратов связано с множеством неблагоприятных побочных эффектов. Так, для ко-тримоксазола характерно возможное развитие депрессии, периферических нейропатий, бронхоспазма, гастрита, холестаза, гепатита, гепатонекроза, угнетения всех ростков кроветворения, гематурии, токсической нефропатии, асептического менингита, а также множества тяжелых аллергических реакций, в том числе токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и синдрома Стивенса — Джонсона.

Что касается нитрофурантоина, то его применение нередко связано с возникновением бронхолегочных поражений, таких как бронхоспазм, лобарная инфильтрация, плевральная экссудация, пневмонит и фиброз легких. При этом его токсичность в десятки раз превышает таковую молекулы фурагина и нифурателя.

Нитрофурантоин, как и остальные уроантисептики, не рекомендовано назначать при пиелонефрите, так как он не создает необходимых концентраций в ткани почек, особенно у лиц мужского пола, что обусловлено возможным наличием возбудителя в ткани предстательной железы и семенных пузырьков [3].

Таким образом, современные реалии требуют от лечащего врача индивидуального подбора наиболее приемлемой медикаментозной терапии, с обращением особого внимания на топику поражения, наличие резистентности возбудителей ИМП и возможный риск развития побочных реакций.

На сегодняшний день в урологической практике, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, в качестве антимикробной терапии наиболее широко применяются препараты группы цефалоспоринов и фторхинолонов ввиду их исключительной эффективности при лечении ИМП различной локализации. Цефалоспорины чаще по-

зиционируются как препараты для детей, фторхинолоны — для взрослых.

В данной статье мы предлагаем рассмотреть основные характеристики и различные аспекты применения препаратов группы фторхинолонов на примере наиболее часто назначаемого их представителя — цiproфлоксацина. Несмотря на многолетний опыт его использования, цiproфлоксацин остается эталонной молекулой в лечении ИМП. Следует отметить, что Европейская ассоциация урологов (2016) рекомендует использовать лишь три препарата этой группы: цipro-, лево- и офлоксацин.

Фторхинолоны — синтетические антимикробные препараты, оказывающие бактерицидное действие. Механизм действия фторхинолонов состоит в ингибировании ферментов ДНК-гиразы, топоизомераз II и IV, приводящем к нарушению репликации бактериальной ДНК.

Цiproфлоксацин — представитель группы фторхинолонов II поколения, проявляет высокую эффективность в отношении широкого спектра грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Vibrio* spp., *Yersinia* spp. и др.) и грамположительных возбудителей (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и др.), а также анаэробных (*Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*) и некоторых других (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*). Особого внимания в спектре действия цiproфлоксацина заслуживает активность в отношении возбудителя синегнойной инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, нередко являющегося причиной осложненных инфекций мочевой системы.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015), препараты группы фторхинолонов, в частности цiproфлоксацин, являются главной альтернативой нитрофурантоину при неосложненных острых циститах, препаратом выбора — при острых пиелонефритах любой степени тяжести. Фторхинолоны также являются препаратами первой линии при осложненных ИМП (т.е. ассоциированных со структурными нарушениями органов мочеполового аппарата или сопутствующими заболеваниями, отягощающими течение ИМП) [2]. Данные рекомендации не претерпели изменений и в последнем издании руководства EAU (2016) [7].

Такой широкий спектр применения обусловлен высокой биодоступностью, способностью препарата проникать практически во все биологические среды (по этой причине использование фторхинолонов предпочтительнее при таких ИМП, как пиелонефрит, а также эпидидимит и простатит, так как препараты других групп не в состоянии создать не-

обходимые концентрации в тканях органов-мишеней), высокой эффективностью в отношении почти всех групп микроорганизмов — возбудителей ИМП при сравнительно низких минимальных подавляющих концентрациях.

Особо стоит отметить эффективность фторхинолонов в терапии пиелонефритов, так как именно они среди других ИМП являются наиболее опасными ввиду серьезности осложнений, которые зачастую развиваются стремительно и без явных клинических манифестаций [8].

Также в связи с низкой токсичностью фторхинолоны могут безопасно применяться у пациентов практически всех возрастных групп, в том числе у детей.

По данным одного из опубликованных обзоров, в рамках которого было проанализировано 105 различных статей касательно применения цiproфлоксацина у лиц детского возраста (16 184 пациента), побочные эффекты наблюдались редко и являлись абсолютно обратимыми при соответствующем лечении [9]. Следует отметить, что цiproфлоксацин разрешен как препарат второй линии для лечения детей с пиелонефритом приказом № 627 МЗ Украины от 03.11.2008 (протокол лечения детей с инфекциями мочевой системы).

В контексте обсуждения безопасности и эффективности внимания заслуживает исследование применения цiproфлоксацина в комбинированной медикаментозной профилактике ИМП у пациентов после трансплантации почки. Авторы сделали вывод, что включение цiproфлоксацина в комплексную терапию значительно снижает риск развития ИМП у данной группы больных [10].

Результаты исследования, опубликованные в 2016 г. G. Gluhovschi et al., показывают, что применение цiproфлоксацина также является относительно безопасным у пациентов с единственной почкой [11].

Резистентность микроорганизмов к фторхинолонам развивается медленно, так как, с одной стороны, вследствие бактерицидного действия практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой — у бактерий отсутствуют инактивирующие их ферменты.

В рамках одного исследования, проведенного в США, были проанализированы показатели резистентности бактериологических культур, изолированных у пациентов с различными видами ИМП в лабораториях по всей стране в период с 1998 по 2001 г. По результатам исследования, 10–20 % выделяемых из мочи штаммов *E.coli* являются резистентными к триметоприму/сульфаметоксазолу. Большинство из резистентных штаммов оказались чувствительными к препаратам группы фторхинолонов, в частности к цiproфлоксацину [12].

Также внимания заслуживает еще одно рандомизированное двойное слепое исследование, в котором принимали участие 300 женщин в возрасте

от 18 до 55 лет с острым циститом. Целью исследования было определить, одинаково ли эффективны цефподоксим, представитель группы цефалоспоринов (которые также часто применяются в терапии ИМП), и цiproфлоксацин в лечении неосложненного острого цистита. Согласно результатам исследования, использование цiproфлоксацина у данной группы пациентов предпочтительнее, так как он имеет более выраженный терапевтический эффект и меньший риск остаточной колонизации бактериями органов мочеполового аппарата [13].

В итоге можно заключить, что препараты группы фторхинолонов, в частности цiproфлоксацин, остаются ведущими в терапии ИМП и являются антимикробными препаратами первой линии при урологической инфекционной патологии различных локализации и степени тяжести. Это обусловлено высокой эффективностью в отношении практически всех возбудителей ИМП, безопасностью применения во всех возрастных группах и длительным клиническим опытом использования.

Помимо широкого спектра антимикробной активности и безопасности применения, цiproфлоксацин также является относительно доступным в плане материальных затрат.

На украинском рынке цiproфлоксацин представлен препаратами различных производителей. Особого внимания заслуживает препарат Флапрокс (Flarprox) фармацевтической компании «Биофарма». Данный препарат является биоэквивалентным оригинальному цiproфлоксацину от Bayer и уже несколько лет успешно применяется в урологической практике.

Конфликт интересов. Авторы работы не представляли интересов компании «Биофарма».

References

1. Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med.* 113(1A):1S-4S. PMID: 12113865.
2. Grabe M et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*, 2015.
3. Dombrovsky Y, Ivanov DD. Nifuratel usage in urinary tract infections treatment. *KIDNEYS.* 2014;4(10):21-24.
4. Tan WC, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J.* 2016 Sep;57(9):485-490. doi: 10.11622/smedj.2016153.
5. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahn DF. Trends in Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of *Escherichia coli* from Female Outpatients in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2002;46(8):2540-2545. doi: 10.1128/AAC.46.8.2540-2545.2002.
6. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2003;22(Suppl 2):49-52. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00229-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00229-2).
7. Pickard R, Bartoletti R et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*, 2016.
8. Dombrovsky Y, Ivanova M. Modern approaches to complicated pyelonephritis treatment: cephalosporin usage and in particular ceftriaxone/sulbactam. *Pochki.* 2015;1(11):7-11.

9. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*. 2011;96(9):874-880. doi:10.1136/adc.2010.208843.
10. Khorvash F, Mortazavi M, Hakamifard A, Ataei B. Comparison of the effect of co-trimoxazole and co-trimoxazole plus ciprofloxacin in urinary tract infection prophylaxis in kidney transplant patients. *Advanced Biomedical Research*. 2016;5:108. doi: 10.4103/2277-9175.183669.
11. Gluhovschi G, Gadalean F, Gluhovschi C, Velciov S, Petrica L, Bob F, Bozdog G, Kaycsa A. Is ciprofloxacin safe in patients with solitary kidney and upper urinary tract infection? *Biomed Pharmacother*. 2016;84:366-372. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.052.
12. Karlowsky JA, Thomsberry C, Jones ME, Sahn DF. Susceptibility of Antimicrobial-Resistant Urinary Escherichia coli Isolates to Fluoroquinolones and Nitrofurantoin. *Clin Infect Dis*. 2003;36(2):183-187. doi: 10.1086/345754.
13. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs Ciprofloxacin for Short-Course Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis: A Randomized Trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2012;307(6):583-589. doi: 10.1001/jama.2012.80.
14. Hanna-Wakim RH, Ghanem ST, El Helou MW et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2015;5:45. doi: 10.3389/fcimb.2015.00045.
15. Pyrig LA, Ivanov DD et al. *Nefrologija: nacional'nyj pidruchnyk [Nephrology: national textbook]*. Donetsk: Zaslavsky O. Y.; 2014. 316 p. (in Ukrainian).
16. Cagnacci S, Gualco L, Debbia E, Schito GC, Marchese A. European Emergence of Ciprofloxacin-Resistant Escherichia coli Clonal Groups O25:H4-ST 131 and O15:K52:H1 Causing Community-Acquired Uncomplicated Cystitis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46(8):2605-2612. doi: 10.1128/JCM.00640-08.
17. Cattoir V, Poirel L, Rotimi V, Soussy CJ, Nordmann P. Multiple PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in ESBL-producing enterobacterial isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug;60(2):394-7. doi: 10.1093/jac/dkm204.
18. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, Garcia-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J et Spanish Surveillance Group for E. coli Urinary Pathogens. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of Escherichia coli: age-related differences. *Rev Esp Quimioter*. 2007 Jun;20(2):206-10. PMID: 17893757.
19. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW. Widespread distribution of urinary tract infections caused by multidrug-resistant Escherichia coli clonal group. *N Engl J Med*. 2001 Oct 4;345(14):1007-13. doi: 10.1056/NEJMoa011265.
20. Haesecker M, Stolk L, Nieman F, Hoebe C, Neef C, Bruggeman C, Annelies V. The ciprofloxacin target AUC: MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jan;75(1):180-185. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04337.x.
21. Schmiemann G, Ggyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice — an observational study. *BMC Urology*. 2012;12:33. doi: 10.1186/1471-2490-12-33.
22. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU) *EurUro*. 2001;40(5):576-588. doi: 10.1159/000049840.

Получено 07.02.2017 ■

Домбровський Я.О.¹, Іванов Д.Д.², Герасімчук В.О.³¹Патоморфологічна лабораторія «CSD HealthCare», м. Київ, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ципрофлоксацин у терапії інфекцій сечовивідних шляхів

Резюме. Інфекції сечовивідних шляхів займають провідне місце в рамках нефрологічної патології і серед інфекційних захворювань у цілому. Ця стаття присвячена етіології і ключовим етапам патогенезу інфекційних уражень сечової системи. Основна частина роботи являє

собою аналіз ефективності, безпеки та доцільності застосування препаратів групи фторхінолонів, зокрема ципрофлоксацину.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів; фторхінолони; ципрофлоксацин

Ya. O. Dombrovsky¹, D. D. Ivanov², V. O. Herasymchuk³¹Pathomorphological Laboratory «CSD HealthCare», Kyiv, Ukraine²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ciprofloxacin in Urinary Tract Infection Treatment

Abstract. Urinary tract infections occupy a leading place among nephrological pathology and infectious diseases in general. The article deals with the aetiology and key stages of the pathogenesis of urinary system lesions. The main part of the paper contents the

analysis of the efficacy, safety and expediency of using fluoroquinolones, particularly ciprofloxacin.

Keywords: urinary tract infections; fluoroquinolones; ciprofloxacin