

Перспективы клинического применения офлоксацина в гинекологии и урологии

А. А. ХРЯНИН^{1,3}, О. В. РЕШЕТНИКОВ²

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

² ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск

³ РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск

Prospects of Clinical Use of Ofloxacin in Gynecology and Urology

A. A. KHRYANIN^{1,3}, O.V. RESHETNIKOV²

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

² Research institute of therapy and preventive medicine, Novosibirsk

³ Association of Obstetricians-gynecologists and Dermatovenerologists, Novosibirsk

Приводятся современные Российские и международные сведения об эффективности офлоксацина. Препарат является достаточно эффективным и безопасным в терапии инфекционных патологий урологического и гинекологического профиля.

Ключевые слова: офлоксацин, эффективность, гинекология, урология.

The review provides the present Russian and international data on the effectiveness of ofloxacin. The drug is effective and safe in the treatment of various pathologies. The drug is sufficiently effective and safe in the treatment of the urological and gynecological infectious pathologies.

Keywords: ofloxacin, efficiency, gynecology, urology.

*Diagnosis cetra ullaе therapiae fundamentum
(лат. Достоверный диагноз — основа любого лечения)*

Фторхинолоны (ФХ) — препараты класса хинолонов, широкого спектра действия, с преимущественно антибактериальной активностью, бактерицидным механизмом действия, фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и клетки макроорганизма. Механизм действия ФХ на микробную клетку связан с ингибированием двух ключевых ферментов клетки из класса топоизомераз, ответственных за биосинтез и репликацию ДНК, а именно: ДНК-гиразы и топоизомеразы V. Большинство ФХ характеризуется высокой биодоступностью и оптимальной фармакокинетикой, что позволяет получить терапевтический эффект в большинстве случаев при использовании низких доз при пероральном применении препаратов, практически при любой локализации инфекционного процесса. Третьим достоинством ФХ является также их хорошая переносимость, поэтому они рассматриваются в целом как малотоксичные лекарственные средства [1—3].

© А. А. Хрянин, О. В. Решетников, 2017

Адрес для корреспонденции: 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52. Новосибирский государственный медицинский университет

Спектр действия ФХ

Все ФХ являются препаратами широкого спектра действия, который включает бактерии (аэробные и анаэробные, грамположительные и грамотрицательные), микобактерии, хламидии, микоплазмы, риккетсии, боррелии, некоторые простейшие. ФХ характеризуются активностью в отношении преимущественно грамотрицательных бактерий: представителей семейств Enterobacteriaceae (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*), *Neisseriae*, *Haemophilus*, *Moraxella*, в отношении которых минимальная подавляющая концентрация (МПК₉₀) в большинстве случаев составляет <0,5 мг/л (0,02—0,25 мг/л). ФХ проявляют хорошую активность в отношении атипичных микроорганизмов — легионелл, хламидий, микоплазм; МПК₉₀ для которых обычно не превышают 0,25 мг/л. Менее активны ФХ в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, грамположительных кокков, микобактерий и анаэробов: МПК₉₀ для них составляет 1—4 мг/л и выше [4].

С целью создания малотоксичных пролонгированных форм монофторхинолона офлоксацина получены его водорастворимые полимерные комплексы. В качестве полимеров-комплексообразователей синтезированы катионные сополимеры N-винилпирролидона (ВП) с 2-аминоэтилмета-

крилатом и его гидрохлоридом, содержащие 10,9—28,3 мол. % $^{-}\text{NH}_2$ или $^{-}\text{NH}_3\text{Cl}$ группы с молекулярными массами (ММ) 10500—89000, проявляющие собственную антимикробную активность. Полимерные комплексы содержали 18—36% фторхинолона и обладали высокой антимикробной активностью в отношении стафилококка и кишечной палочки, возрастающей с увеличением содержания офлоксацина в комплексе и с уменьшением его ММ. При исследовании кинетики высвобождения офлоксацина из его полимерного комплекса с ММ 60000, содержащего 36% фторхинолона, в буфере с рН 2,0 при 37°C обнаружено пролонгированное выделение лекарственного вещества из комплекса. При определении острой токсичности офлоксацина и сополимера ВП, содержащего 20,8 мол. % $^{-}\text{NH}_3\text{Cl}$ групп, с ММ 51000, в опытах на мышах при внутрибрюшинном введении установлено, что офлоксацин является нетоксичным антимикробным препаратом, а полимерный носитель — малотоксичным веществом [5].

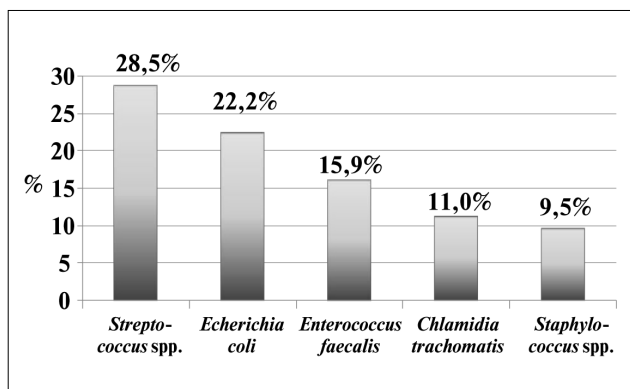
Клиническая эффективность офлоксацина при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ)

Установлено, что офлоксацин обладает высокой активностью в отношении основных возбудителей ВЗОМТ. Офлоксацин характеризуется хорошей переносимостью и рассматривается как малотоксичный препарат. При эмпирическом назначении противовоспалительной терапии предпочтительно использовать комбинацию офлоксацина с производными нитроимидазолов (орнидазол) [6].

В недавнем мета-анализе были получены следующие данные. При пероральном применении у женщин с ВЗОМТ монотерапия офлоксацином показала микробиологическую эффективность в 100%, так же как комбинация нескольких препаратов, таких как цефтриаксон/пробенецид/доксикалин, или амоксициллин/клавулановая кислота, при этом будучи выше, чем применение левофлоксацина (89%) и комбинации ципрофлоксацина/клиндамицина (90%) [7]. Вероятно, офлоксацин является оптимальным препаратом при ВЗОМТ, имея лучшие показатели «цена—эффективность».

В другом исследовании [8] проводился анализ результатов идентификации возбудителей ВЗОМТ, полученных при исследовании влагалищных и абдоминальных проб (рисунок).

Анализ микробиологического состава абдоминальных и влагалищных проб показал, что количество совпадений было одинаковым в 27,3% случаев, частично совпадающим — в 39,4% и различным — в 33,3% случаев [8].



Микробиологический пейзаж абдоминальных и влагалищных проб ($n=73$) при интраоперационной диагностике [8].

Профилактика при урологических вмешательствах. Инфекции мочеполовых путей (ИМП) наиболее часто становятся осложнением таких вмешательств, как трансректальная биопсия предстательной железы (ПЖ), катетеризация мочевого пузыря, комплексное уродинамическое исследование и др. Согласно современным стандартам, антибактериальная профилактика ИМП является обязательной перед инвазивными урологическими вмешательствами. Это связано с тем, что стоимость антибактериальной профилактики и связанные с ней риски намного меньше риска возникновения и стоимости лечения ИМП. Для профилактики инфекционных осложнений при большинстве трансуретральных манипуляций, а также при трансректальной биопсии ПЖ достаточно назначения одной дозы ФХ за 2 ч до вмешательства (например 400 мг офлоксацина) [4].

Практика применения. Офло раствор для инфузий 2 мг/мл производства Юник Фармасьютикал Лабораториз (отд. Дж. Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд, Индия).

Показания к применению. Препарат показан при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к офлоксацину микроорганизмами, в том числе при заболеваниях:

- почек, мочевыводящих путей, предстательной железы;
- кожи и мягких тканей;
- ЛОР-органов, за исключением острого тонзиллита, вызванного β -гемолитическим стрептококком (некоторые штаммы β -гемолитического стрептококка только частично чувствительны к офлоксацину, поэтому он не должен использоваться в качестве препарата первого выбора при остром тонзиллите, вызванном β -гемолитическим стрептококком);
- дыхательных путей, за исключением случаев установленной пневмококковой инфекции или при подозрении на нее (некоторые штаммы пневмококка только частично чувствительны к

офлоксацину, поэтому он не должен использоваться в качестве препарата первоочередного выбора при внебольничной пневмонии, вызванной пневмококком);

— септицемия.

Применение офлоксацина для профилактики и лечения ИМП у лиц обоего пола

Острый цистит. Острый цистит является наиболее частым проявлением ИМП. Частота острого цистита у женщин составляет 0,5—0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год, а у мужчин в возрасте 21—50 лет заболеваемость гораздо меньше (6—8 случаев на 10 тыс в год). Распространённость острого цистита в России составляет примерно 26—36 млн случаев в год.

При остром неосложнённом цистите назначают короткие (3—5-дневные) курсы антибиотикотерапии (АБТ). Однако при хроническом рецидивирующем цистите продолжительность АБТ для полной эрадикации возбудителя должна составлять не менее 7—10 дней.

При циститах офлоксацин назначают по 100 мг 2 раза в день или по 200 мг 1 раз в день. При хроническом цистите у лиц молодого возраста, особенно при наличии сопутствующих ИППП (в 20—40% случаев вызванных хламидиями, микоплазмами или уреоплазмами), офлоксацин является приоритетным среди других ФХ [4].

Острый пиелонефрит. Острый пиелонефрит является самым частым заболеванием почек во всех возрастных группах; среди больных преобладают женщины. Заболеваемость острым пиелонефритом составляет в России 0,9—1,3 млн случаев в год.

Лечение пиелонефрита основывается на применении эффективной АБТ при условии восстановления уродинамики и, по возможности, коррекции других осложняющих факторов (эндокринные нарушения, иммунодефицит и др.). Первоначально проводится эмпирическая АБТ, которую при необходимости изменяют после получения антибиотикограммы; АБТ должна быть длительной.

Офлоксацин может применяться для лечения пиелонефрита с учётом его накопления в паренхиме почек и высокой концентрации в моче, для этого препарат назначают по 200 мг 2 раза в сутки в течение 10—14 дней [4].

Простатит. Несмотря на успехи современной урологии, лечение хронического простатита по-прежнему остаётся практически нерешаемой проблемой. Этиопатогенетические представления о хроническом простатите предполагают, что инфекция и воспаление запускают каскад патологических реакций: морфологические измене-

ния в ткани ПЖ с нарушением ангиоархитектоники, персистирующее иммунное воспаление, сенситивизацию автономной нервной системы и т.д. Даже после элиминации инфекционного фактора патологический процесс может сохраняться, сопровождаясь выраженной клинической симптоматикой. Длительная АБТ рекомендована многими исследователями как компонент комплексного лечения хронического простатита категорий II, III, IV по классификации Национального института здоровья США (NIH, 1995).

Острый простатит (категория I по NIH, 1995) в 90% случаев развивается без предшествующих урологических манипуляций, а примерно в 10% случаев становится осложнением урологических вмешательств (биопсия ПЖ, катетеризация мочевого пузыря, уродинамическое исследование и др.). Основой лечения служит ступенчатая АБТ в течение 2—4 нед.

Подавляющее большинство возбудителей бактериальных простатитов относится к грамотрицательным бактериям кишечной группы (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. и др.). Этиологическими факторами могут быть также *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *S.saprophyticus*, *Trichomonas* spp., *Pseudomonas* spp., анаэробы и др. Препаратами выбора для лечения простатита служат ФХ, которые лучше всего (по сравнению с другими антимикробными препаратами) проникают в ткань и секрет ПЖ и перекрывают основной спектр возбудителей простатита. Условием успешной АБТ при простатите является её достаточная длительность — в течение как минимум 4 нед с последующим бактериологическим контролем.

Офлоксацин может с успехом применяться для лечения простатита, так как он высокоактивен против хламидий, а в отношении микоплазм и уреоплазм его эффективность сопоставима с другими ФХ и доксициклином. При хроническом простатите офлоксацин назначают внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3—4 нед. При остром простатите проводят ступенчатую терапию: препарат вначале назначают внутривенно по 400 мг 2 раза в сутки, переходя на пероральный приём после нормализации температуры тела и клинического улучшения состояния [4].

В Российских национальных рекомендациях приводятся данные от 2014 г. [9].

Лечение острого бактериального простатита: офлоксацин внутривенно 400 мг × 2 р/сут — 3—4 недели, затем перорально 400 мг × 2 р/сут. — 2 недели.

Лечение хронического бактериального простатита: офлоксацин *per os* 400 мг × 2 р/сут — 3—4 недели.

При этом офлоксацин может использоваться совместно с другими препаратами, перекрывая

практически весь спектр урогенитальных патогенных микроорганизмов. Например, использование его совместно с орнидазолом показало существенную клиническую эффективность: 85% — в группе больных с обострением хронического цистита, 92% — в группе с острым циститом и 90% — в группе больных с циститом в сочетании с ИМП (*Trichomonas vaginalis*, *C.trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*). Эрадикация микроорганизмов составила в этих группах соответственно 90, 92 и 95%. Частота побочных эффектов при такой комбинации оказалась сопоставимой с таковой, регистрируе-

мой при использовании и её компонентов в от-дельности, и не превысила 3—6% [10—11].

В заключение, ФХ в течение многих лет успешно применяются для лечения инфекций мочевых путей и воспалительных заболеваний органов малого таза. Офлоксацин отвечает принципам рациональной антибактериальной терапии, его применение целесообразно для лечения и профилактики ИМП (цистита, пиелонефрита, простатита) и ВЗОМТ. Наличие пероральной и парентеральной лекарственных форм офлоксацина делает его применение весьма удобным в амбулаторной и стационарной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие побочные реакции. Инфекции и антимикробная терапия 2001; 3 (1): 4—13. / *Padeyskaya E.N.* Perenosimost' i bezopasnost' antimikrobnnykh preparatov gruppy fluorhinolonov: redkie i ochen' redkie pobochnye reakcii. Infekcii i antimikrobnaya terapiya 2001; 3 (1): 4—13. [In Russian]
2. Доценко Ю.И. Механизм антибактериального действия препаратов группы фторхинолонов. Научный альманах 2016; (18) 4—3: 314—316. / *Doisenko Yu.I.* Mekhanizm antibakterial'nogo dejstviya preparatov gruppy fluorhinolonov. Nauchnyj al'manah 2016; (18) 4—3: 314—316. [In Russian]
3. Постников С.С., Семькин С.В., Капранов Н.И. и соавт. К вопросу о безопасности офлоксацина. Антибиотики и химиотерапия 1999; 44 (10): 20—21. / *Postnikov S.S., Semykin S.V., Kapranov N.I. et al.* K voprosu o bezopasnosti ofloksacina. Antibiot Khimioter. 2014; 59 (11—12): 3—6. [In Russian]
4. Охриц В.Е., Велиев Е.И. Офлоксацин в урологической практике. Лечебное дело 2007; 2: 23—28. / *Ohris V.E., Veliyev E.I.* Ofloksacin v urologicheskoy praktike. Lechebnoe delo 2007; 2: 23—28. [In Russian]
5. Ананьева Е.П., Баранов С.С., Караваева А.В. и соавт. Полимерные комплексы офлоксацина и их антибактериальная активность. Антибиотики и химиотерапия 2014; 59 (11—12): 3—6. / *Ananieva E.P., Baranov S.S., Karavayeva A.V. et al.* Polimernye komplekсы ofloksacina i ih antibakterial'naya aktivnost'. Antibiot Khimioter. 2014; 59 (11—12): 3—6. [In Russian]
6. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Борщева Е.В. Этиотропное лечение женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2007; 3: 68—72. / *Gomberg M.A., Soloviev A.M., Borshcheva E.V.* Etiotropnoe lechenie zhenshchin s vospalitel'nymi zabolevaniyami organov malogo taza. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2007; 3: 68—72. [In Russian]
7. Sweet R.L. Treatment of acute pelvic inflammatory disease. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2011; 2011: 561—909.
8. Schindlbeck C., Dziura D., Mylonas I. Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intraoperative findings and comparison of vaginal and intra abdominal cultures. Arch Gynecol Obstet 2014; 289 (6): 1263—1269.
9. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднев В.А., Сияжкова Л.А. Обновленные Российские национальные рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2014 г. Российское общество урологов НИИ урологии им.Н.А.Лопаткина МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии» / *Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnev V.A., Sinyakova L.A.* Rossijskie nacional'nye rekomendacii po antimikrobnnoj terapii i profilaktike infekcij pochek, mochevyvodyashchih putej i muzhskih polovyh organov — 2014 g. Rossijskoe obshchestvo urologov NII urologii im.N.A.Lopatkina MOO «Racional'naya farmakoterapiya v urologii» [In Russian]
10. Хрянин А.А., Решетников О.В. Комбинированная терапия хронического бактериального простатита. Урология 2016; S3: 91—96. / *Khryanin A.A., Reshetnikov O.V.* Kombinirovannaya terapiya hronicheskogo bakterial'nogo prostatita. Urologiya 2016; S3: 91—96. [In Russian]
11. Яровой С. Особенности терапии острого цистита в реальной клинической практике. Врач 2010; 1: 78—80. / *Yarovoj S.* Osobennosti terapii ostrogo cistita v real'noj klinicheskoy praktike. Vrach 2010; 1: 78—80. [In Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хрянин Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск. SPIN-код автора в РИНЦ: 4311-2475

Решетников Олег Вадимович — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск. SPIN-код автора в РИНЦ: 6837-8271