

Застосування Ципролету при лікуванні гострого неускладненого пієлонефриту

В.О. Попов, А.С. Глебов

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) на сьогодні є однією з найбільш поширених урологічних захворювань. Поширеність інфекційно-запальних захворювань нирок, сечовивідних шляхів та чоловічих статевих органів в Україні складає близько 1 млн чоловік і цей показник щорічно зростає [10]. Проблема профілактики і лікування інфекційно-запальних захворювань сечовивідних шляхів, незважаючи на сучасні досягнення медичної науки та різноманітність наявних груп антибактеріальних препаратів, надзвичайно актуальна, оскільки частота цих захворювань не має тенденції до зниження [3, 10]. Це зумовлено високою стійкістю збудників запальних захворювань до широко застосовуваних в урологічній практиці антибактеріальних препаратів, зростанням частоти розвитку госпітальних інфекцій [3, 8, 9, 12, 13, 15]. Отже, існують об'єктивні труднощі для медикаментозної терапії в урології, що призводить до зниження ефективності лікування урологічних інфекцій та підвищення частоти хронізації захворювань, розвитку ускладнень [1, 6, 7, 14, 16].

Гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП) є важливою медичною та соціальною проблемою, що зумовлено його поширенням серед населення працездатного віку, високою частотою та тяжкістю ускладнень [4, 10].

Однією з основних груп препаратів вибору для лікування ІСШ в усьому світі є фторхінолони (ФХ) [2, 11, 13], які разом з цефалоспорином та карбапенемами належать до трьох найбільш сучасних та широко вживаних класів антимікробних препаратів широкого спектра дії.

Наші дослідження є досвідом застосування при лікуванні ГНП препарату Ципролет (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Індія). Визначальним фактором при виборі цього антибіотика стала низка його позитивних властивостей, таких, як доведена активність по відношенню до практично всіх збудників ІСШ та особливо *E.coli*, яка найбільш часто виділяється при даній патології. Концентрації Ципролету, які створюються в крові та тканинах при застосуванні препарату в терапевтичних дозах, перевищують не тільки величини МК для цих мікроорганізмів, але й їх бактерицидні концентрації. У результаті численних досліджень встановлено, що у порівнянні з іншими ФХ, МК₉₀ Ципролету для чутливих штамів *E.coli* має найменше значення [5].

Ці дані підтверджуються дослідженнями Л.С. Стратунського, який оцінив резистентність різних штамів *E.coli* в Росії у разі неускладнених ІСШ та дійшов висновку, що найкращим препаратом для лікування є ципрофлоксацин [11].

Слід підкреслити, що ципрофлоксацин і сьогодні залишається одним з найбільш активних ФХ відносно грамнегативних патогенів, що переважають в структурі збудників ІСШ. За цим показником він переважає всі традиційні ФХ та не поступається так званім новим ФХ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічній базі кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця Ципролет застосовували в комплексній терапії 30 хворих на ГНП. Хворі були віком від 18 до 73 років, чоловіків було 2 (6,7%), жінок – 28 (93,3%). Хворі мали початкову стадію

захворювання і не вживали до початку дослідження антибактеріальні препарати. Перші 5 днів перебування в стаціонарі хворі отримували емпіричну антибактеріальну терапію. Призначали Ципролет 0,5 г 2 рази на добу per os. Наступні 5 днів антибактеріальну терапію проводили Ципролетом у тій самій дозі з урахуванням антибіотикограми. До початку вживання препарату всім пацієнтам проведено рутинне урологічне обстеження, що включало посів сечі з антибіотикограмою, загальні аналізи крові та сечі, креатинін крові, УЗД органів черевної порожнини, нирок, сечового міхура. За необхідності виконували рентгенурологічне дослідження. Жодний хворий не мав пасажу сечі в верхніх сечових шляхах. Показниками для призначення препарату були, крім клінічних даних, видалення з проб сечі збудника у клінічно значущих концентраціях (>10 000 КУО в 1 мл) і його чутливості до Ципролету. У дослідження не включали хворих з непереносимістю в анамнезі препаратів з групи ФХ, з нирковою недостатністю, а також тих, котрі вживали антибактеріальні препарати протягом останнього місяця. Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили загальноприйнятими мікробіологічними методами. Антимікробну активність оцінювали дискофузійним методом у щільному живильному середовищі шляхом накладання дисків Ципролету на чашку з культурами мікроорганізмів. Оцінка ефективності лікування ґрунтувалась на вивченні клініко-лабораторних показників у динаміці (на 5-ту і 10-ту добу терапії). Аналіз результатів лікування проводили на основі суб'єктивної оцінки ефективності лікування пацієнтами та лікарем, а також динаміки об'єктивних досліджень: лабораторних даних, результатів УЗД, культурального дослідження сечі.

Визначені клінічні та бактеріологічні показники оцінки ефективності антибактеріальної терапії. До основних клінічних та лабораторних параметрів, які характеризують активність запального процесу, віднесені біль в попереку, наявність симптомів інтоксикації (тахікардія, блювання), гіпертермія, лабораторні показники (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво та підвищення швидкості осідання еритроцитів крові, рівень креатиніну крові, лейкоцитурія), інструментальні показники (ультразвуковий моніторинг нирок). Для визначення клінічного критерію необхідно було врахувати суб'єктивний та об'єктивний стани хворих до, у процесі та після лікування. Ефективність препарату оцінювали як «добру», якщо при його застосуванні відзначалося швидке (до 3-ї доби) поліпшення стану хворих: нормалізація або зниження температури тіла, зниження інтенсивності болю, поліпшення результатів аналізів крові та сечі. «Задовільним» вважали клінічний ефект, при якому спостерігалось деяке поліпшення суб'єктивного та об'єктивного стану, результатів аналізів крові та сечі. При цьому зменшення вираженості до повного зникнення клінічних симптомів запального процесу наставало лише на 5–6-ту добу. «Незадовільний» результат лікування характеризувався майже повною відсутністю поліпшення загального стану хворих та відсутністю вираженої позитивної динаміки результатів аналізів крові та сечі.

Оцінювання бактеріологічної ефективності проводили шляхом порівняння даних культуральних досліджень, одержані

Таблиця 1

Антимікробна активність Ципролету

Збудник	Кількість штамів	Кількість чутливих штамів	
		Абс. число	%±m
<i>Escherichia coli</i>	95	80	84,2±3,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	56	35	62,5±6,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	37	21	58,8±3,0
<i>Proteus spp.</i>	13	12	92,3±1,0
<i>Pseudomonas spp.</i>	15	5	33,3±1,8
<i>Enterobacter spp.</i>	20	14	70,0±2,1
<i>Corynebacterium renale</i>	2	2	100,0
<i>Acinetobacter anitratus</i>	6	6	100,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	48	48	100,0
<i>Streptococcus spp.</i>	28	28	100,0
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2	100,0
<i>Morganella morganii</i>	4	0	0
Усього	326	253	77,6±7,5

Таблиця 2

Бактеріологічна ефективність лікування хворих Ципролетом

Вид збудника	Кількість штамів	Бактеріологічний результат		
		Ліквідація збудника	Заміна збудника	Зберігання збудника
<i>E.coli</i>	12	8	4	-
<i>Enterobacter spp.</i>	2	1	-	1
<i>Staphylococcus spp.</i>	11	10	1	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	3	1	1
Усього	30	22 (73,3)	6 (20,0)	2 (6,7)

Таблиця 3

Клінічна ефективність лікування хворих Ципролетом

Клінічний результат	Кількість хворих (абс. число)	Кількість хворих (%±)
Добрий	24	80,0±6,9
Задовільний	4	13,3±5,6
Незадовільний	2	6,7±4,1
Усього	30	100,0

них до початку антибактеріальної терапії та після десятиденного курсу лікування Ципролетом. Кількісне визначення мікроорганізмів давало змогу вважати ефект лікування «добрим», якщо після проведеного курсу терапії не було відзначено росту мікробної флори або спостерігалось зниження мікробного числа <1000 КУО в 1 мл. У тому випадку, якщо мікробне число після проведеного лікування знаходилось в межах 1000–10 000 КУО в 1 мл сечі – клінічний ефект вважали «задовільним». «Незадовільним» результат вважали при зберіганні стабільно високого мікробного числа або збільшення останнього.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження визначали антимікробну активність Ципролету відносно основних збудників запальних захворювань нирок і сечовивідних шляхів *in vitro*. Досліджено 326 культур бактерій, виділених із сечі урологічних хворих, які знаходились на лікуванні у клініці протягом липня–жовтня 2011 року. Результати вивчення чутливості виділених культур до Ципролету наведені у табл. 1.

Аналіз антибіотикограми засвідчив, що загальна кількість чутливих до Ципролету штамів становила 77,6±7,5%. Препарат виявляє максимально високу активність відносно стафіло- і стрептококів, ацинобактера та цитробактера – 100%. Активність Ципролету відносно *E.coli* та *Proteusspp.* була досить високою і становила відповідно 84,2±3,8% і 92,3±1,0%. Значно

меншими ці показники були для *Enterobacter spp.* – 70,0±2,1% чутливих штамів. Проміжну чутливість до Ципролету виявив *Enterococcus faecalis* – 62,5±6,5%. Тільки близько половини виділених штамів *Klebsiella pneumonia* були чутливими до препарату. Високу резистентність виявили штами *Pseudomonas spp.* – до 66,7% та *Morganella morganii* – 100%. Таким чином при аналізі антибіотикограми встановлено, що максимальну активність Ципролет виявляє відносно уроштамів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter anitratus*, *Proteus spp.* та *E. coli*.

Клінічне оцінювання ефективності Ципролету при лікуванні ГНП проводили у 30 хворих з бактеріологічно встановленою бактеріурією. У цих хворих усі виділені культури були чутливі до Ципролету.

У табл. 2 і 3 відображені бактеріологічні та клінічні результати лікування.

Із 30 хворих у 14 (46,7%) мікрофлора була грамнегативною, у 16 (53,3%) – грамполозитивною. Видовий спектр був представлений в основному *E.coli* та *Staphylococcus* spp. У 16,7% випадків виявляли *Enterococcus faecalis*.

Лікування Ципролетом мало виражений позитивний клінічний ефект у 24 (80±6,9%) хворих. На 2-гу–3-тю добу температура тіла у них знизилась до нормальної або субфебрильної, регресували озноб, біль у попереку, симптоми інтоксикації, дизурія.

Ультразвуковий моніторинг нирок зафіксував позитивну динаміку вже на 5-ту добу лікування (регрес потовщення паренхіми та збільшення розмірів нирки). Під час лабораторного контролю встановлено значне покращання результатів загального аналізу крові та сечі, в окремих хворих – нормалізацію показників на 6-ту добу терапії. За результатами культурального дослідження відзначалась стерилізація сечі.

Задовільний результат лікування у 4 хворих характеризувався мінімальною позитивною динамікою клініко-лабораторних показників та іноді збереженням лейкоцитозу крові та лейкоцитурії на момент контрольного обстеження. Відзначено стерилізацію сечі або зміну умовно-патогенного мікроорганізму.

У разі незадовільного результату лікування у 2 хворих зберігалась субфебрильна або фебрильна температура тіла, не було відзначено позитивної динаміки за результатами загальних аналізів крові, сечі та бактеріологічного дослідження сечі. Незадовільний результат лікування 2 хворих зумовлений виникненням у штамів *Enterobacter* spp. та *Enterococcus faecalis* резистентності у процесі застосування Ципролету.

Побічні реакції при застосуванні Ципролету відзначені у 2 хворих (6,7±4,1%) у вигляді нудоти, що було ліквідовано корекцією дієти. При цьому лікування Ципролетом не переривали, спеціального лікування не проводили. Клінічно значущі зміни лабораторних аналізів крові і сечі, пов'язані із вживанням препарату, відсутні.

ВИСНОВКИ

1. Результати лабораторного вивчення антимікробної активності Ципролету (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Індія) дають можливість вважати його високоактивним антибіотиком щодо більшості збудників ГНП. Препарат виявляє максимально високу активність відносно стафіло- і стрептококів, ацинобактера та цитробактера – 100%.

2. Дослідження, виконані з використанням клінічних та бактеріологічних даних, чітко продемонстрували ефективність та надійність Ципролету у хворих із ГНП. Етіотропна антибактеріальна терапія Ципролетом, яку проводили після 5-денного терміну застосування ініціальної емпіричної терапії, забезпечила добрі та задовільні результати лікування у 93,3% пацієнтів.

3. Ципролет добре переноситься хворими. Побічних дій та клінічно значущих змін лабораторних показників, пов'язаних із вживанням препарату, не зафіксовано.

4. Застосування Ципролету для антибактеріальної терапії при ГНП є етіологічно обґрунтованим, високоефективним та безпечним.

ЛІТЕРАТУРА

- Pearle M.S., Roehrborn C.G. Antimicrobial prophylaxis prior to shock-wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment – a meta-analysis and cost-effectiveness analysis // *Urology*. – 1997. – V. 49, № 5. – P. 679–686.
- Березняков І.Г. Фторхинолони: унікальний клас антибактеріальних засобів // *Клиническая антибиотикотерапия*. – 2001. – Т. 12, № 4. – С. 14–21.
- Возианов А.Ф. Современные аспекты диагностики острого пиелонефрита // *Урология. Респ. межвед. сборник* – К., 1987. – Вып. 21. – С. 3–7.
- Возианов О.Ф., Пасечников С.П., Сайдакова Н.О. та ін. Оптимізація тактики ведення хворих на гострий піелонефрит // *Урология*. – 1998. – № 4. – С. 4–8.
- Деревянко І.І. Ципрофлоксацин в урологічній практиці: сучасне значення і нові можливості // *Здоров'я людини*. – 2004. – № 1. – С. 99–103.
- Дзюрак В.С., Черненко В.В., Свешніков О.Б. та ін. Профілактика ускладнень після ЕУХЛ // *Праці VII пленуму урологів України*. – К., 1993. – С. 90–91.
- Ездолян А.С., Ухін А.В. Антибактеріальна терапія і профілактика острого піелонефрита і його ускладнень // *Урология і нефрология*. – 1989. – № 1. – С. 70–74.
- Копейка А.А., Савицкая К.И., Пономарев В.К., Оболенский В.А. Характеристика бактеріуриї при деяких урологічних захворюваннях // *Урология і нефрология*. – 1995. – № 4. – С. 12–13.
- Льолько А.В., Горев Б.С., Кондрат П.С. Пиелонефрит // *Под ред. А.В. Льолько*. – К.: Здоров'я, 1989. – С. 272.
- Пасечников С.П., Сайдакова Н.О., Глебов А.С. Сучасний стан проблеми інфекції нирок та сечовивідних шляхів в Україні // *Урология (додаток)* – Том 14. – 2010. – Матеріали з'їзду Асоціації урологів України. – Одеса, 16–18 вересня, 2010 р. – С. 72–74.
- Пасечников С.П., Митченко Н.В. Применение Цифрана OD в лечении острого неосложненного пиелонефрита // *Здоровье мужчины*. – 2004. – № 3. – С. 107–110.
- Попов Н.Н., Марковский А.А., Россихин В.В. и др. О бактериальной флоре при остром гнойном пиелонефрите // *Острый пиелонефрит: Материалы 3-й научно-практической конф. урологов*. – Харьков, 1995. – С. 64–66.
- Руденко А.В., Пасечников С.П., Митченко Н.В. Новые данные об этиологических факторах острого пиелонефрита // *Мікробіологічний журнал*. – 1997. – Том 59, № 5. – С. 34–41.
- Савицкая К.И., Трапезникова М.Ф., Русанова Е.В. и др. Этиологические факторы пиелонефрита протекающего на фоне нефролитиаза // *Урология*. – 1995. – № 4. – С. 4–8.
- Ухаль М.И. Медикаментозное лечение больных пиелонефритом: Обзор литературы // *Врачебное дело*. – 1988. – № 2. – С. 64–68.
- Ухін А.В. Антибактеріальна терапія інфекцій органів сечовивідної системи // *Антибіотики і хіміотерапія*. – 1989. – Т. 34, № 4. – С. 299–304.