

# Офлоксацин в урологической практике

 В.Е. Охриц, Е.И. Велиев

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО

**Антибактериальные препараты (АБП)** класса **фторхинолонов (ФХ)**, объединенные общим механизмом действия (ингибирование синтеза ключевого фермента бактериальной клетки — ДНК-гиразы), в настоящее время занимают одну из ведущих позиций в химиотерапии бактериальных инфекционных заболеваний. Первый хинолон был получен случайно в процессе очистки противомаларийного препарата хлорохина. Это была налидиксовая кислота, которая более 40 лет применялась для лечения **инфекций мочевых путей (ИМП)**. В последующем введение атома фтора в структуру налидиксовой кислоты положило начало новому классу АБП — ФХ. Дальнейшее совершенствование ФХ привело к появлению в середине 1980-х годов **монофторхинолонов** (содержащих один атом фтора в молекуле): норфлоксацина, пефлоксацина, офлоксацина и ципрофлоксацина.

## 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**: семейств Enterobacteriaceae (Citrobacter, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Shigella, Yersinia), Neisseriae, Haemophilus, Moraxella, в отношении которых минимальная подавляющая концентрация (МПК<sub>90</sub>) ФХ 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: МПК<sub>90</sub> обычно не превышают 0,25 мг/л. Менее активны ФХ в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, грамположительных кокков, микобактерий, анаэробов (МПК<sub>90</sub> 1—4 мг/л и выше).

Среди ФХ имеются различия в активности против разных групп микроорганизмов и отдельных видов бактерий. Наиболее активными in vitro ФХ являются ципрофлоксацин (в отношении Enterobacteriaceae и Pseudomonas aeruginosa) и офлоксацин (в отношении грамположительных кокков и хламидий).

**Резистентность** бактерий к ФХ развивается относительно медленно, в основном она связана с мутациями генов, кодирующих ДНК-гиразу или топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности бактерий к ФХ связаны с нарушением транспорта препаратов через пориновые каналы во внешней клеточной мембране микробной клетки или с активацией белков выброса, которые приводят к выведению ФХ из клетки.

## Фармакокинетика ФХ

Все ФХ хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальных концентраций в крови через 1—3 ч; прием пищи несколько замедляет всасывание, но не влияет на его полноту. ФХ характеризуются высокой **биодоступностью** при приеме внутрь, которая у большинства препаратов достигает 80—100% (за исключением норфлоксацина — 35—45%).

Все ФХ длительно циркулируют в организме в терапевтических концентрациях (период полувыведения 5–10 ч), благодаря чему применяются 1–2 раза в сутки.

Концентрации ФХ в большинстве тканей организма сопоставимы с сывороточными или превышают их; в большой концентрации ФХ накапливаются в паренхиме почек и в ткани простаты. Отмечается хорошее **проникновение ФХ в клетки** — полиморфно-ядерные лейкоциты, макрофаги, что важно при лечении внутриклеточных инфекций.

Имеются различия по выраженности **метаболизма**, которому подвергаются ФХ в организме. В наибольшей степени биотрансформации подвержен пefлоксацин (50–85%), в наименьшей — офлоксацин (менее 10%, при этом 75–90% офлоксацина в неизменном виде выводится почками).

Важным достоинством ФХ является наличие у ряда препаратов (офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин) двух лекарственных форм — для приема внутрь и для парентерального применения. Это делает возможным применять их последовательно (**ступенчатая терапия**), начиная с внутривенного введения и затем переходя на прием препаратов внутрь, что, безусловно, повышает комплаинс и экономическую обоснованность лечения.

## Переносимость ФХ

В целом ФХ хорошо переносятся, хотя у 4–8% пациентов они могут вызывать **нежелательные эффекты** (наиболее часто — со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и кожи).

Приблизительно 20 лет назад в исследованиях на животных была выявлена способность ФХ вызывать артропатии, что послужило причиной фактического запрета на использование ФХ **у беременных и детей младше 12 лет**. Назначение ФХ пациентам этих категорий возможно только по жизненным показаниям. В публикациях, касающихся применения ФХ у тяжело больных

детей, не были подтверждены данные о частом развитии артротоксического эффекта. Он был отмечен менее чем у 1% детей и зависел от возраста и пола: встречался чаще у подростков, чем у детей раннего возраста, и у девочек чаще, чем у мальчиков.

Одним из самых безопасных ФХ считается **офлоксацин**. По данным некоторых исследователей при долгосрочном наблюдении за детьми и подростками, получавшими офлоксацин по жизненным показаниям, случаев артротоксичности (как острой, так и кумулятивной) выявлено не было. Кроме того, у больных с сопутствующими заболеваниями суставов не отмечалось обострения на фоне приема офлоксацина.

## Особенности офлоксацина

Офлоксацин можно рассматривать как один из наиболее высокоактивных для лечения ИМП препаратов из ранних ФХ. Благодаря своей структуре и механизму действия офлоксацин обладает высокой бактерицидной активностью. Препарат активен в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (включая штаммы, резистентные к другим АБП), а также внутриклеточных возбудителей.

Офлоксацин можно назначать одновременно со многими АБП (макролидами,  $\beta$ -лактамами). Благодаря этому свойству препарат широко используют в составе комбинированной терапии при инфекционных заболеваниях. Офлоксацин в отличие от ципрофлоксацина сохраняет активность при одновременном применении ингибиторов синтеза РНК-полимеразы (хлорамфеникола и рифампицина), так как он практически не метаболизируется в печени.

Биодоступность офлоксацина при пероральном приеме и парентеральном введении идентична. Благодаря этому при замене инъекционного пути введения препарата пероральным коррекции дозы не требуется (одно из существенных отличий офлоксацина от ципрофлоксацина). Офлоксацин

назначают 1–2 раза в сутки. Прием пищи не влияет на его всасываемость, однако при употреблении жирной пищи всасывание офлоксацина замедляется.

Офлоксацин хорошо проникает в органы-мишени (например, при хроническом простатите — в ткань предстательной железы). Между используемой дозой офлоксацина и его концентрацией в тканях существует линейная зависимость. Препарат выделяется преимущественно почками (более 80%) в неизмененном виде.

Офлоксацин в меньшей степени, чем ципрофлоксацин, взаимодействует с другими препаратами, практически не влияет на фармакокинетику теофиллина и кофеина.

Активность офлоксацина в наибольшей степени выражена в отношении грамотрицательных бактерий и внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазм, уреоплазм), в отношении грамположительной флоры и синегнойной палочки офлоксацин менее активен. Бактерицидный эффект офлоксацина проявляется достаточно быстро, а резистентность микроорганизмов к нему развивается медленно. Это обусловлено его влиянием на один ген ДНК-гиразы и на топоизомеразу IV. **Основные отличия офлоксацина от других ФХ** (Яковлев В.П., 1996):

#### 1. Микробиологические:

- самый активный препарат среди ФХ II поколения в отношении хламидий, микоплазм и пневмококков;
- равная с ципрофлоксацином активность против грамположительных бактерий;
- отсутствие влияния на лакто- и бифидобактерии.

#### 2. Фармакокинетические:

- высокая биодоступность при приеме внутрь (95–100%);
- высокие концентрации в тканях и клетках, равные или превышающие сывороточные;
- низкий уровень метаболизма в печени (5–6%);

- активность не зависит от pH среды;
- выведение в неизмененном виде с мочой;
- период полувыведения 5–7 ч.

#### 3. Клинические:

- наиболее благоприятный профиль безопасности: отсутствие серьезных нежелательных эффектов в контролируемых исследованиях;
- отсутствие клинически значимого фототоксического эффекта;
- не взаимодействует с теофиллином.

### ФХ в урологической практике

Пожалуй, наиболее активно ФХ используются в урологической практике для антибактериальной профилактики и терапии ИМП. Препарат для **антибактериальной терапии** (АБТ) ИМП должен характеризоваться следующими свойствами:

- доказанной клинической и микробиологической эффективностью;
- высокой активностью в отношении основных уропатогенов, низким уровнем микробной резистентности в регионе;
- способностью создавать высокие концентрации в моче;
- высокой безопасностью;
- удобством приема, хорошим комплайнсом больных.

Важно выделять **амбулаторные и нозокомиальные ИМП**. При ИМП, возникших вне стационара, основным возбудителем является *E. coli* (до 86%), а другие микроорганизмы встречаются значительно реже: *Klebsiella pneumoniae* — 6%, *Proteus* spp. — 1,8%, *Staphylococcus* spp. — 1,6%, *P. aeruginosa* — 1,2%, *Enterococcus* spp. — 1%. При нозокомиальных ИМП лидирует также *E. coli*, однако значительно возрастает роль других микроорганизмов и микробных ассоциаций, намного чаще встречаются полирезистентные возбудители, а чувствительность к АБП различается между стационарами.

По данным проведенных в России многоцентровых исследований **резистентность** уропатогенов к широко применяемым

АБП, таким как ампициллин и ко-тримоксазол, достигает 30%. Если уровень резистентности уропатогенных штаммов *E. coli* к антибиотикам составляет в регионе более 10–20%, этот препарат не должен использоваться для эмпирической АБТ. Наибольшей активностью против *E. coli* среди ФХ обладают офлоксацин, цiproфлоксацин, норфлоксацин. В среднем по России выделяется 4,3% штаммов *E. coli*, резистентных к ФХ. Сопоставимые данные получены в США и большинстве европейских стран. В то же время, например, в Испании уровень резистентности кишечной палочки к ФХ гораздо выше — 14–22%. Регионы с более высоким уровнем устойчивости *E. coli* к ФХ существуют и в России — это Санкт-Петербург (резистентны 13% штаммов) и Ростов-на-Дону (9,4%).

Анализируя устойчивость *E. coli* — основного возбудителя амбулаторных и стационарных ИМП в России, можно утверждать, что ФХ (офлоксацин, цiproфлоксацин и др.) могут служить препаратами выбора для эмпирического лечения неосложненных, а в ряде случаев и осложненных ИМП.

## Применение офлоксацина для профилактики и лечения ИМП

### 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 крайне низка (6–8 случаев на 10 тыс. в год). Распространенность острого цистита в России, по расчетным данным, составляет 26–36 млн. случаев в год.

При остром неосложненном цистите целесообразно назначать короткие (3–5-дневные) курсы АБТ.

Однако при хроническом рецидивирующем цистите короткие курсы терапии не приемлемы — 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 инфекций, передающихся половым путем (в 20–40% случаев вызванных хламидиями, микоплазмами или уреаплазмами), офлоксацин является приоритетным среди других ФХ.

### Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит является самым частым заболеванием почек во всех возрастных группах; среди больных преобладают женщины. Заболеваемость острым пиелонефритом составляет в России, по расчетным данным, 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 учетом его накопления в паренхиме почек и высоких концентраций в моче, препарат назначают по 200 мг 2 раза в сутки в течение 10–14 дней.

### Простатит

Несмотря на успехи современной урологии, лечение хронического простатита по-прежнему является неразрешенной проблемой. Этиопатогенетические представления о хроническом простатите предполагают, что инфекция и воспаление запускают каскад патологических реакций: морфологические изменения в ткани **предстательной железы** (ПЖ) с нарушением ее ангиоархитектоники, персистирующее иммунное воспа-

ление, гиперсенситизацию автономной нервной системы и др. Даже после элиминации инфекционного агента перечисленные патологические процессы могут сохраняться, сопровождаясь тяжелой клинической симптоматикой. Длительная АБТ рекомендована многими исследователями как компонент комплексного лечения хронического простатита категорий II, III, IV по классификации Национального института здоровья США (НИН, 1995).

Острый простатит (категория I по НИН, 1995) в 90% случаев развивается без предшествующих урологических манипуляций, а примерно в 10% случаев становится осложнением урологических вмешательств (биопсии ПЖ, катетеризации мочевого пузыря, уродинамического исследования и др.). Основой лечения служит ступенчатая АБТ в течение 2–4 нед.

Подавляющее большинство возбудителей бактериальных простатитов относятся к грамотрицательным микробам кишечной группы (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. и др.). Этиологическими факторами могут быть также *C. trachomatis*, *U. urealiticum*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *Trichomonas* spp., *Pseudomonas* spp., анаэробы и др. Препаратами выбора для лечения простатита служат ФХ, которые лучше всего проникают в ткань и секрет ПЖ и перекрывают основной спектр возбудителей простатита. Условием успешной АБТ при простатите является ее 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

прием после нормализации температуры тела и клинического улучшения состояния.

### Рак ПЖ и ИМП

Молекулярные и генетические исследования последних лет свидетельствуют о том, что простатит может инициировать развитие рака ПЖ. Хроническое воспаление активирует канцерогенез за счет повреждения генома клетки, стимуляции клеточной пролиферации и ангиогенеза. Активно проводятся исследования эффективности антибактериальной и противовоспалительной терапии в профилактике рака ПЖ.

Воспалительные изменения ПЖ могут приводить к повышению в крови уровня **простатоспецифического антигена (ПСА)**. Согласно современным рекомендациям повышение уровня ПСА выше возрастных норм является показанием для биопсии ПЖ. Однако при отсутствии подозрительных на рак ПЖ изменений при пальцевом ректальном исследовании возможно применение антибактериальной и противовоспалительной терапии в течение 3–4 нед с последующим контролем уровня ПСА. В случае его нормализации биопсия ПЖ не проводится.

### Доброкачественная гиперплазия ПЖ и ИМП

**Доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ)** и симптомы инфекции нижних мочевых путей очень распространены среди мужчин. Основой медикаментозного лечения ДГПЖ являются  $\alpha$ -блокаторы и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы. Однако общеизвестен тот факт, что ДГПЖ почти всегда сопровождается простатитом, который зачастую вносит значительный вклад в клиническую симптоматику. Поэтому АБТ в ряде случаев целесообразна при ДГПЖ. При подтвержденном воспалительном процессе необходимо назначение АБТ на срок 3–4 нед. Препаратами выбора являются ФХ с учетом спектра их антимикробного действия и фармакокинетических особенностей.

## Профилактика

### при урологических вмешательствах

ИМП наиболее часто становятся осложнением таких вмешательств, как трансректальная биопсия ПЖ, катетеризация мочевого пузыря, комплексное уродинамическое исследование и др. По 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).

Неразрешенной урологической проблемой является катетер-ассоциированная инфекция. Колонии микроорганизмов формируют так называемые биопленки на инородных материалах, недоступные для действия АБП и антисептиков. АБП не могут ликвидировать уже сформировавшуюся биопленку, но есть данные, что профилактическое назначение ФХ (например, офлоксацина, ципрофлоксацина или левофлоксацина) может предотвращать или замедлять ее образование.

## Заключение

Фторхинолоны в течение многих лет с успехом применяются для лечения инфекций мочевых путей. Офлоксацин отвечает принципам рациональной антибактериальной терапии ИМП, его применение целесообразно для лечения и профилактики ИМП — цистита, пиелонефрита, простатита. Наличие пероральной и парентеральной лекарственной форм офлоксацина делает его применение удобным в амбулаторной практике и в стационаре.

## Рекомендуемая литература

- Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин // *Consilium medicum*. 2004. Т. 6. № 7. С. 460–465.
- Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии / Под ред. Страчунского Л.С. Смоленск, 2004.
- Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., 1998.
- Яковлев В.П. Место офлоксацина в амбулаторной практике: опыт 15-летнего применения // *Инфекции и антимикробная терапия*. 2000. Т. 2. № 5. С. 154–156.
- Яковлев В.П. Фармакокинетические свойства офлоксацина // *Антибиотики и химиотерапия*. 1996. Т. 41. № 9. С. 24–32.
- Granier N. Evaluation de la toxicite des quinolones en pediatrie // *Les Quinolones en Pediatrie*. Paris, 1994. P. 117–121.
- Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS project // *J. Antimicrob. Chemother.* 2003. V. 51. № 1. P. 69–76.
- Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C. et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. V. 46. № 8. P. 2540–2545.
- Kaygisiz O., Ugurlu O., Kosan M. et al. Effects of antibacterial therapy on PSA change in the presence and absence of prostatic inflammation in patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006. V. 9. № 3. P. 235–238.
- Sugar L.M. Inflammation and prostate cancer // *Can. J. Urol.* 2006. V. 13. № 1. P. 46–47.
- Terris M. Recommendations for prophylactic antibiotic use in genitourinary surgery // *Contemp. Urology* 2001. № 9. P. 12–27.
- Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA) // *Clin. Infect. Dis.* 1999. V. 29. № 4. P. 745–758.