

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИВЕННОГО И ОРАЛЬНОГО СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ПРИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 615.015+616-001.5

© И. В. Сосин¹, В. В. Рафальский², П. Д. Шабанов³¹ Смоленская областная клиническая больница, Смоленск;² Смоленская государственная медицинская академия МЗ РФ, Смоленск;³ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

ципрофлоксацин; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; периоперационная профилактика.

Резюме

Изучение популяционной фармакокинетики ципрофлоксацина при различных путях его введения позволило установить, что оральная форма, используемая в дозе 500 мг однократно в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики при трансуретральной резекции предстательной железы, применённая за 90–120 мин до операции, обеспечивает более высокие концентрации препарата в крови, моче и паренхиме простаты по сравнению с формой для внутривенного введения, используемой в дозе 400 мг за 30–60 мин до операции. Полученные данные объясняют более высокую эффективность ципрофлоксацина после его введения *per os* с целью периоперационной антибиотикопрофилактики при проведении трансуретральной резекции предстательной железы.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы встречается у 6 % мужчин. У здоровых мужчин в возрасте 46 лет риск развития данного заболевания в последующие 30 лет составляет 45 %. Распространённость гиперплазии в возрасте 45–49 лет составляет 2,7 %, тогда как к 80 годам показатель возрастает до 24 % [5, 6].

Известно, что трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП) в лечении её доброкачественной гиперплазии является одной из наиболее распространённых операций в урологии и составляет от 69 до 93 % от их общего числа [3]. И в настоящее время этот метод справедливо называют «золотым стандартом» в хирургии заболевания, так при малой травматизации он обеспечивает хорошие, в том числе и отдалённые, результаты. Вместе с тем, опыт применения ТУРП показал, что в послеоперационном периоде частота развития инфекционных осложнений, таких как пиелонефрит, простатит, эпидидимит, сепсис в значительной степени

варьирует и составляет, по данным исследований, от 6 до 22 % [7, 8]. При этом сообщается, что послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения после малоинвазивных урологических вмешательств, включая ТУРП, чаще всего проявляются острым пиелонефритом (32,4 %), острым уретритом (20,6 %), острым циститом (16,7 %), острым орхоэпидидимитом (16,7 %), острым простатитом (8,8 %), а также нагноением послеоперационной раны (4,9 %) [4].

Основными возбудителями инфекционных осложнений в послеоперационном периоде после ТУРП, как правило, являются энтеробактерии и энтерококки. Данные микробиологических исследований свидетельствуют о том, что инфекции мочевых путей чаще всего вызывают представители семейства *Enterobacteriaceae*, при этом наиболее распространённым уропатогеном выступает *E. coli*, которая встречается у 76,2 % пациентов. Другие уропатогены обнаруживаются значительно реже. В частности, *K. pneumoniae* выявляется в 4,8 %, *P. aeruginosa* — в 3,8 %, *P. mirabilis* — в 1,8 %, *S. agalactiae* — в 1,5 %, *S. aureus* — в 1,3 % случаев. Частота обнаружения других возбудителей обычно не превышает 1 % [4].

Целью исследования явилось изучение фармакокинетических различий после внутривенного и орального способов введения ципрофлоксацина в ходе периоперационной профилактики инфекционных осложнений у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 66 мужчин в возрасте 50 лет и старше с диагностированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (объём железы — 30–60 см³). Всем пациентам, которым планировалась ТУРП, проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП), которую осуществляли путем назначения субстанции ципрофлоксацина гидрохлорида с содержанием 99,7 % активного вещества (производитель — компания «Чжецзян Губанг Фармасьютикал», Китай).

Предварительно пациентов делили на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n=30$) получали ципрофлоксацин однократно в дозе 400 мг внутривенно (в/в) за 30–60 мин до ТУРП. Пациенты 2-й группы ($n=36$) получали препарат внутрь (*per os*) также однократно в дозе 500 мг за 90–120 мин до ТУРП. Интервалы введения и дозы были выбраны в соответствии с заявленными производителем особенностями фармакокинетики препарата и данными о формировании в крови пиковых концентраций ципрофлоксацина.

Забор мочи у пациентов проводили с помощью катетера Фолея № 16. Пробы крови получали из вены посредством одноразовой системы. Фрагменты ткани предстательной железы размером 5×5 мм извлекали у пациентов в ходе операции через 10–15 мин после её начала.

Определение содержания ципрофлоксацина в биологических пробах оценивали с помощью метода жидкостной хроматографии и ультрафиолетового детектирования (Agilent 1100, США). Количественное определение содержания препарата осуществляли с помощью метода абсолютной калибровки и программного обеспечения фирмы «Agilent» (США).

Статистическую обработку результатов выполняли, используя пакеты прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Сравнение полученных данных проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было установлено, концентрация ципрофлоксацина в моче пациентов 1-й (в/в) группы была в 2 раза ниже, чем во 2-й (внутрь) и составила $58,91 \pm 39,57$ мг/л, в то время как введение препарата *per os* обеспечило концентрацию $105,48 \pm 64,32$ мг/л (табл. 1).

В последующем, в ходе наблюдения за состоянием пациентов после выполнения ТУРП, было отмечено, что профилактический приём дозы ципрофлоксацина внутрь за 90–120 мин до операции сопровождался развитием инфекционных осложнений всего в 2,5% случаев в сравнении с результатами, полученными после в/в введения препарата за 30–60 мин до операции — в этой группе осложнения возникали у 20% пациентов. Клинические результаты ПАП при изученных в исследовании путях введения ципрофлоксацина в полной мере согласовывались с данными популяционного фармакокинетического исследования.

■ Таблица 1. Концентрации ципрофлоксацина в моче, крови и ткани предстательной железы при внутривенном способе введения и введении внутрь

Материал	Моча, мг/л		Сыворотка крови, мг/л		Ткань простаты, мг/л	
Способ введения	в/в, 400 мг	внутрь, 500 мг	в/в, 400 мг	внутрь, 500 мг	в/в, 400 мг	внутрь, 500 мг
Количество в группе	$n=30$	$n=36$	$n=16$	$n=12$	$n=27$	$n=33$
$M \pm m$	$58,91 \pm 39,57$	$105,48 \pm 64,32$	$0,47 \pm 0,23$	$2,15 \pm 1,15$	$1,32 \pm 0,73$	$1,94 \pm 1,30$

M — среднее арифметическое, *m* — стандартное отклонение

В частности, определение содержания ципрофлоксацина в крови пациентов показало, что концентрация препарата после в/в введения была в 4 раза ниже, чем после введения *per os* — соответственно $0,47 \pm 0,23$ против $2,15 \pm 1,15$ мг/л ($p=0,00008$).

Та же динамика была выявлена при определении концентрации ципрофлоксацина в паренхиме простаты. Установлено, что содержание препарата после в/в введения в железе было в 1,5 раза ниже в сравнении с результатами, полученными после орального применения — соответственно $1,32 \pm 0,74$ и $1,94 \pm 1,30$ мг/л ($p=0,00008$).

Полученные данные нашли себе обоснование в ряде литературных источников. Например, согласно результатам М. И. Когана и соавторов [2], в условиях ПАП с последующей трансуретральной резекцией предстательной железы частота развития инфекций мочевыводящих путей в ходе послеоперационного периода у пациентов, получавших ципрофлоксацин *per os* (500 мг) и в/в (400 мг), статистически достоверно уменьшалась на 7-е и 14-е сутки соответственно. Следует отметить, что полученные авторами сведения в дальнейшем позволили существенно снизить частоту назначения антибактериальных препаратов пациентам в сравнении с больными, не получавшими антибиотикопрофилактику до ТУРП.

Эффективность периоперационной антибиотикопрофилактики была подтверждена результатами систематических обследований, а также данными мета-анализов [9, 10]. Так, согласно А. Berry и А. Barratt [9], мета-анализ 32 проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований с участием более 4000 пациентов продемонстрировал существенные преимущества ПАП при ТУРП. Преимущества заключались в уменьшении относительного риска бактериурии и бактериемии на 65 и 77% соответственно. Причем было установлено, что снижение риска бактериурии после применения фторхинолонов составило 92%, тогда как для прочих популярных препаратов — всего 55–65% [9].

В других исследованиях также была доказана высокая эффективность парентеральных и пероральных режимов ПАП при ТУРП, в том числе и с применением препаратов фторхинолонового ряда [11–13, 15, 16]. При этом авторы подчёркивали, что и в современных условиях ципрофлоксацин остаётся наиболее широко применяемым препаратом из спектра назначаемых с целью профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов перенесших ТУРП [14].

ВЫВОДЫ

1. Применение оральной лекарственной формы цiproфлоксацина в условиях периоперационной антибиотикопрофилактики в дозе 500 мг за 90–120 мин до трансуретральной резекции предстательной железы обеспечивает более высокие концентрации препарата в крови, моче и паренхиме предстательной железы по сравнению с результатами, полученными по итогам внутривенного введения препарата в дозе 400 мг за 30–60 мин до операции.
2. Полученные данные объясняют более высокую эффективность цiproфлоксацина после его применения внутрь и позволяют фармакокинетически обосновать режимы периоперационной антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений после проведения трансуретральной резекции предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский Л. М. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Рига, 1963. — 116 с.
2. Коган М. И., Рафальский В. В., Страчунский Л. С. и др. Эффективность и безопасность перорального и внутривенного применения цiproфлоксацина для антибиотикопрофилактики при трансуретральной резекции предстательной железы // *Consilium medicum*. — 2006. — № 4. — С. 12–16.
3. Мартов А. Г., Лопаткин Н. А., Гущин Б. Л., Чепуров А. К. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты. — М.: Трондо-Х, 2006. — 144 с.
4. Саркулова М. Н. Профилактика и лечение госпитальной инфекции мочевых путей при малоинвазивных урологических вмешательствах: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 44 с.
5. Vos Th., Flaxman A. D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380, Iss. 9859. — P. 2163–2196.
6. Verhamme K., Dieleman J. P., Bleumink G. S. et al. Incidence and Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in Primary Care — The Triumph Project // *Eur. Urology*. — 2002. — Vol. 42, N 4. — P. 323–328.
7. Hedelin H., Bergman B., Frimodt M., Moller C., et al. Antibiotic prophylaxis in diagnostic and therapeutic urological interventions // *Nord. Med.* — 1995. — Vol. 110. — P. 9–25.
8. Wilson N. I., Lewis H. J. Survey of antibiotic prophylaxis in British urological practice // *Brit. J. Urol.* — 1985. — Vol. 57. — P. 478–482.

♦ Информация об авторах

Сосин Игорь Владимирович — врач-уролог. Смоленская областная клиническая больница. 214019, Смоленск, ул. Гагарина, д. 27. E-mail: sosin1979@yandex.ru.

Рафальский Владимир Витальевич — д. м. н., профессор кафедры управления и экономики фармации. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: v.rafalskiy@mail.ru.

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

9. Berry A., Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 167. — P. 571–577.
10. Qiang W., Jianchen W., MacDonald R. et al. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100 000 bacteria per ml: systematic review // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 173. — P. 1175–1181.
11. Cox C. E. Comparison of intravenous ciprofloxacin and intravenous cefotaxime for antimicrobial prophylaxis in transurethral surgery // *Amer. J. Med.* — 1989. — Vol. 87. — P. 252–263.
12. Gombert M. E., du Bouchet L., Aulicino T. M., et al. Intravenous ciprofloxacin versus cefotaxime prophylaxis during transurethral surgery // *Amer. J. Med.* — 1989. — Vol. 87. — P. 250–252.
13. Christiano A. P., Hollowell C. M., Kim H. et al. Double-blind randomized comparison of single-dose ciprofloxacin versus intravenous cefazolin in patients undergoing outpatient endourologic surgery // *Urology*. — 2000. — Vol. 55. — P. 182–189.
14. Lawson K. A., Rudzinski J. K., Vicas I., Carlson K. V. Assessment of antibiotic prophylaxis prescribing patterns for TU-P. RP: A need for Canadian guidelines? // *Can. Urol. Assoc. J.* — 2013. — Vol. 7. — P. 60–79.
15. Lukkariinen O., Hellström P., Leppilähti M. et al. Prospective randomized open study between ciprofloxacin and a combination of sulfadiazine and trimethoprim in antibiotic prophylaxis in connection with transurethral prostatectomy // *Urol. Nephrol.* — 1996. — Vol. 1. — P. 33–36.
16. Shearman C. P., Silverman S. H., Johnson M. et al. Single dose, oral antibiotic cover for transurethral prostatectomy // *Brit. J. Urol.* — 2008. — Vol. 62, N 5. — P. 434–438.

PHARMACOKINETIC PECULIARITIES OF INTRAVENOUS AND ORAL CIPROFLOXACIN ADMINISTRATION IN PREOPERATIVE PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

I. V. Sosin, V. V. Rafalskiy, P. D. Shabanov

♦ **Summary:** The study of population pharmacokinetics of ciprofloxacin at various ways of administration helps to found that the once usage of 500 mg ciprofloxacin orally 90–120 min before the surgery as preoperative antibiotic prophylaxis with transurethral resection of the prostate gland creates a significantly higher concentration of the drug in blood, urine and prostate parenchyma compared to intravenously administration of 400 mg ciprofloxacin 30–60 min before operation. Thus, the data obtained explain the higher efficacy of oral administration of ciprofloxacin as preoperative antibiotic prophylaxis in patients undergoing transurethral resection of the prostate.

♦ **Key words:** ciprofloxacin; benign prostatic hyperplasia; preoperative antibiotic prophylaxis.

Sosin Igor Vladimirovich — urologist. Smolensk regional clinical hospital. 214019, Smolensk, Gagarina St., 27, Russia. E-mail: sosin1979@yandex.ru.

Rafalskiy Vladimir Vitalevich — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Dept. of Administration and Economic of Pharmacy. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: v.rafalskiy@mail.ru.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Doct. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.