

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №1

2019



УДК 615.015+616-001.5

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИВЕННОГО И ОРАЛЬНОГО СПОСОБОВ ВВЕДЕНИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА ПРИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
© Сосин И.В.¹, Шабанов П.Д.², Побожий М.А.³

¹Смоленская областная клиническая больница, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. 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.

Методика. 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. Производителем препарата являлась компания «Чжецзян Губанг Фармасьютикал» (Китай).

Результаты. Было установлено, концентрация ципрофлоксацина в моче пациентов 1-й (в/в) группы была в 2 раза ниже, чем во 2-й (внутри) и составила 58,91 ± 39,57 мг/л, в то время как введение препарата per os обеспечило концентрацию 105,48 ± 64,32 мг/л. 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 послеоперационные 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.

Заключение. Полученные данные объясняют более высокую эффективность ципрофлоксацина после его введения per os с целью периоперационной антибиотикопрофилактики при проведении трансуретральной резекции предстательной железы.

Ключевые слова: ципрофлоксацин, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, периоперационная профилактика

PHARMACOKINETIC PECULIARITIES OF CIPROFLOXACIN INTRAVENOUS AND ORAL FORM IN PREOPERATIVE PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA
Sosin I.V.¹, Shabanov P.D.², Pobozhy M.A.³

¹Smolensk regional Clinical Hospital, 27, Gagarina St., 214018, Smolensk, Russia

²S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academica Lebedeva St., 194044 Saint-Petersburg, Russia

³Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study pharmacokinetic differences after intravenous and oral administration of ciprofloxacin during perioperative prevention of infectious complications in patients with benign prostatic hyperplasia.

Methods. The study involved 66 men aged 50 years and older with diagnosed benign prostatic hyperplasia (gland volume – 30-60 cm³). All patients who planned TURP, perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) was carried out, which was carried out by prescribing the substance ciprofloxacin hydrochloride containing 99.7% of the active substance. The manufacturer of the drug was the company "Zhejiang Goban pharmaceutical" (China).

Results. It was found that the concentration of ciprofloxacin in the urine of patients of the 1st (I/V) group was 2 times lower than in the 2nd (inside) and amounted to 58.91 ± 39.57 mg/l, while the introduction of the drug per os provided a concentration of 105.48 ± 64.32 mg/l. subsequently, during the monitoring of patients after TURP, it was noted that the preventive dose of ciprofloxacin inside for 90-120 min. before surgery, postoperative was accompanied by the development of infectious complications in all 2.5% of cases compared to the results, obtained after I / V administration of the drug for 30-60 min. before surgery, 20% of patients in this group had complications. The clinical results of PAP in the study of the ways of ciprofloxacin administration were fully consistent with the data of the population pharmacokinetic study.

Conclusions. The obtained data explain the higher efficiency of ciprofloxacin after it was administered per os with the aim of perioperative antibiotic prophylaxis when performing a transurethral resection of the prostate.

Keywords: ciprofloxacin, benign prostatic hyperplasia, preoperative antibiotic prophylaxis

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%. Распространенность гиперплазии в возрасте 45-49 лет составляет 2,7%, тогда как к 80-ти годам показатель возрастает до 24% [5, 6].

Известно, что трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП) в лечении её доброкачественной гиперплазии является одной из наиболее распространенных 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 отдаленные, 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 распространенным 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].

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

Методика

В исследовании приняли участие 66 мужчин в возрасте 50 лет и старше с диагностированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (объем 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. Производителем препарата являлась 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).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием прикладных пакетов Statistica 7.0 for Windows и Excel 2013. Статистическую значимость изменения показателей внутри групп оценивали с помощью t критерия Стьюдента для попарно связанных выборок и критерия Вилкоксона для парных сравнений, статистическую значимость различий показателей между группами – с помощью t критерия Стьюдента для независимых выборок и U-критерия Манн-Уитни. Для анализа непараметрических показателей применяли метод Фишера, тест χ^2 Пирсона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля): Me (25%; 75%). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

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 (внутри) 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).

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

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

Примечание: M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение

В последующем, в ходе наблюдения за состоянием пациентов после выполнения ТУРП, было отмечено, что профилактический приём дозы ципрофлоксацина внутри за 90-120 мин. до операции послеоперационные 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.

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 обоснование в ряде литературных источников. Например, согласно результатам Когана М.И. и соавт. (2006), 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 сут. 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 были подтверждены результатами систематических обследований, а также данными мета-анализов [9, 10]. Так, согласно Berry A. и Barratt A. (2002) мета-анализ 32-х проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований с участием более 4 000 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 ципрофлоксацина 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 ципрофлоксацина после его применения per os 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. Belenky L.M. *Jelementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo jeffekta*. Elements of quantitative evaluation of pharmacological effect. – Riga, 1963. – 116 p. (in Russian)]
2. Коган М.И., Рафальский В.В., Страчунский Л.С. и др. Эффективность и безопасность перорального и внутривенного применения ципрофлоксацина для антибиотикопрофилактики при трансуретральной резекции предстательной железы // *Consilium medicum*. – 2006. – № 4. – С. 12-16. [Kogan M.I., Rafalsky V.V., Strachunsky L.S. *Consilium medicum*. – 2006. – V.4. – P. 12-16. (in Russian)]
3. Мартов А. Г., Лопаткин Н. А., Гушин Б. Л., Чепуров А. К. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты. – Москва: Издательство Трондо-Х, 2006. – 144 с. [Martov A.G., Lopatkin N.A., Gushin B.L., Chepurov A.K. *Rukovodstvo po transuretral'noj jendoskopicheskoj jelektrohirurgii dobrokachestvennoj giperplazii prostaty*. Guide for transurethral endoscopic surgery benign prostatic hyperplasia. – Moscow: Throndo-X, 2006. – 144 p. (in Russian)]
4. Саркулова М.Н. Профилактика и лечение госпитальной инфекции мочевых путей при малоинвазивных урологических вмешательствах: Автореф. дис. ... д.м.н. – Москва, 2009. – 44 с. [Sarculova M.N. *Profilaktika i lechenie gospital'noj infekcii mochevyh putej pri maloinvazivnyh urologicheskix vmeshatel'stvah* (doctoral dis.). Prevention and treatment of hospital urinary tract infection with minimally invasive urological interventions (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2009. – 44 p. (in Russian)]
5. Berry A., Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. // *European Urology*. – 2002. – V.167. – P. 571-577.
6. 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. – V.55. – P. 182-189.
7. Cox C.E. Comparison of intravenous ciprofloxacin and intravenous cefotaxime for antimicrobial prophylaxis in transurethral surgery // *American Journal of the Medical Sciences*. – 1989. – V.87. – P. 252-263.

8. Gombert M.E., du Bouchet L., Aulicino T.M. et al. Intravenous ciprofloxacin versus cefotaxime prophylaxis during transurethral surgery // Medical Journal. – 1989. – V.87. – P. 250-252.
9. Hedelin H., Bergman B., Frimodt M., Moller C. et al. Antibiotic prophylaxis in diagnostic and therapeutic urological interventions // North Carolina Medical Journal. – 1995. – V. 110. – P. 9-25.
10. 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?// European Urology. – 2013. – V.7. – P. 60-79.
11. Lukkarinen O., Hellström P., Leppilahti M. et al. Prospective randomized open study between ciprofloxacin and a combination of sulfadiazine and trimethoprim in antibiotic prophylaxis in connection with transurethral prostatectomy // Urology Nephrology. – 1996. – V.1. – P. 33-36.
12. Qiang W., Jianchen W., MacDonald R. et al. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100000 bacteria per ml: systematic review // European Urology. – 2005. – V.73. – P. 1175-1181.
13. Shearman C.P., Silverman S.H., Johnson M. et al. Single dose, oral antibiotic cover for transurethral prostatectomy // British Journal of Urology – 2008. – V.62, N5. – P. 434-438.
14. 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 // European Urology. – 2002. – V.42, N4. – P. 323-328.
15. Vos Th., Flaxman A.D., Naghvaei 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 // The Lancet. – 2012. – V.380, Iss.9859. – P. 2163-2196.
16. Wilson N.I, Lewis H.J. Survey of antibiotic prophylaxis in British urological practice // European Urology – 1985. – V.57. – P. 478-482.

Информация об авторах

Сосин Игорь Владимирович – заведующий мужским урологическим отделением ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: sosin1979@yandex.ru

Шабанов Пётр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Побожий Максим Александрович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». Минздрава России E-mail: mr.pobozhy@mail.ru