

УДК 616.98

Я. В. КОРОСТ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

## Раціональна антибіотикотерапія – вибір з точки зору інноваційних технологій

### Резюме

Інноваційні технології в медицині дозволяють медичній спільноті сміливо відповідати на нові виклики. Такою відповіддю стала і розробка препарату Цифран ОД, який містить сучасний актуальний фторхінолон ципрофлоксацин із особливим – сповільненим – вивільненням в організмі людини. Ципрофлоксацин показаний для лікування бактеріальних інфекцій більшості органів та систем організму людини, формула пролонгованої дії забезпечує швидкий та тривалий лікувальний ефект. При цьому концентрація в тканинах організму не досягає небезпечних рівнів, що гарантує високий профіль безпеки. Завдяки зручному дозуванню (раз на добу) пацієнти мають високу прихильність до лікування, що забезпечує дотримання необхідної тривалості терапії відповідно до протоколів у кожному конкретному випадку. В порівняльних дослідженнях звичайного ципрофлоксацину та ципрофлоксацину зі сповільненим вивільненням діючої речовини, ефективність була однаково високою, а частота виникнення побічних ефектів виявилась нижчою при лікуванні ципрофлоксацином пролонгованої дії. Вибір на користь препарату Цифран ОД є запорукою успіху та безпеки лікування інфекційних хвороб, викликаних чутливими до діючої речовини збудниками.

**Ключові слова:** інновація, вивільнення, технології, ципрофлоксацин, ефективність

### Раціональне застосування антибіотиків

Сучасний світ ставить перед людством багато нових викликів. В умовах пандемій, війн та природних катаклізмів, великою, але непомітною для пересічного громадянина, загрозою стає антибіотикорезистентність. Натомість медична спільнота активно обговорює цю проблему та шукає шляхи її вирішення. Одним із основних методів боротьби з антибіотикорезистентністю є раціональне застосування антибіотиків, тобто дотримання правил їх призначення в кожному конкретному випадку. На жаль, інфекції, спричинені бактеріальними агентами, завжди вимагають антибіотикотерапії, але ризики застосування можна зменшити, обираючи препарат необхідного спектра дії, який має високий профіль безпеки та максимальну ефективність при призначенні в терапевтичних дозах.

З метою розповсюдження практики раціонального призначення антибіотиків ВООЗ у 2017 році запровадила класифікацію цих препаратів, яка передбачає їх поділ на три групи: 1 – Access (Доступу), 2 – Watch (Спостереження), 3 – Reserve (Резерв). Класифікація має назву AWaRe, що відповідає першим літерам назв усіх трьох груп. В основі цієї класифікації лежать кілька основних напрямів, за якими поділяють препарати: безпосередня антимікробна активність препарату, широта його спектра дії та рівень токсичності при застосуванні. Так, до групи Доступу включені антибіотики вузького спектра дії, що рекомендовані для призначення в якості першої або другої лінії терапії, вони мають високий профіль безпеки та низький ризик розвитку антибіотикорезистентності. Група Спостереження містить найефективніші препарати для конкретних інфекційних захворювань, які мають широкий спектр дії. Група Резерву – це перелік препаратів, що мають антибактеріальну активність у випадку мультирезистентних

мікроорганізмів або тих, яким властива виражена стійкість до лікарських засобів. Антибіотики групи резерву застосовують у виняткових, чітко визначених випадках. З урахуванням цієї класифікації була створена онлайн база антибіотиків, якою може користуватися лікар будь-якої країни, отримуючи інформацію щодо спектра активності та рекомендацій до застосування.

В Україні тема раціонального застосування антибіотиків актуальна та серйозно сприймається і обговорюється практикуючими лікарями та науковцями. Це питання регулюється низкою документів, зокрема Наказом МОЗ від 03 серпня 2021 року № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення», а також Наказом МОЗ № 1513 від 23.08.2023 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», які надають чіткі інструкції щодо всіх нюансів призначення антибіотиків на кожному рівні надання медичної допомоги.

### Група фторхінолонів, представники, спектр дії

Серед багатьох груп антибіотиків фторхінолони зарекомендували себе як ефективні та безпечні препарати, що можуть застосовуватися при лікуванні інфекційних захворювань багатьох локалізацій. Фторхінолони – це похідні 4-хінолону, які мають піперазинний цикл у положенні 7 холінового ядра або атом фтору – в 6-му положенні. Найчастіше застосовують фторхінолони, які містять один атом фтору (монофторовані), їх поділяють на 4 покоління, серед яких є такі представники:

### 1. Налідиксова кислота.

Саме цей препарат розпочав еру фторхінолонів у 1952 році, коли й був розроблений та впроваджений в практику. Широко використовувався в 60–70-х роках ХХ сторіччя. Має вплив на грамнегативні бактерії, за винятком роду *Pseudomonas*.

### 2. Норфлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин.

Мають вплив на грамнегативні мікроорганізми, окрім цього також впливають на *Pseudomonas*, деякі з грампозитивних бактерій (золотистий стафілокок).

### 3. Левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин.

Препарати цього покоління фторхінолонів, окрім активності щодо грамнегативних та грампозитивних бактерій, також впливають на *Streptococcus pneumoniae* (стійких до пеніциліну, зокрема), а також на атипичних збудників інфекційних хвороб. Застосування гатифлоксацину наразі обмежене через численні повідомлення про виражені побічні явища при використанні.

### 4. Моксифлоксацин, тровафлоксацин.

Це покоління фторхінолонів має таку ж активність, як і представники інших поколінь, але додатково ефективно проти анаеробних бактерій.

Механізм дії фторхінолонів полягає в здатності пригнічувати ДНК-гіразу в клітині бактерій (яка відповідає за структуру ДНК), тобто блокування синтезу ДНК та РНК. Також фторхінолони приводять до зменшення синтезу бактеріальною клітиною ендотоксинів та екзоферментів. Особливостями фармакокінетики фторхінолонів є їх високі концентрації в органах та тканинах організму, здатність до проникнення в клітину. Все це робить цю групу препаратів надзвичайно корисною та доцільною в більшості випадків лікування хвороб, обумовлених інфекційним процесом.

Одним із представників групи фторхінолонів, який зарекомендував себе як ефективний та безпечний препарат, є ципрофлоксацин, представник 2-го покоління. За класифікацією антибіотиків AWaRe він належить до групи Спостереження. Цей препарат показав високу ефективність стосовно широкого спектра грамнегативних та грампозитивних збудників. Антибактеріальна активність обумовлена пригніченням у клітині бактерії топоізомерази II типу: ДНК-гірази та топоізомерази IV. Ці ферменти-ізомерази забезпечують реплікацію, транскрипцію, репарацію та рекомбінацію ДНК у клітині збудника. Таким чином ципрофлоксацин повністю блокує здатність бактеріальної клітини до розвитку та розмноження у вогнищі інфекції. В умовах боротьби з антибіотикорезистентністю переважну більшість випадків інфекційних хвороб бактеріальної етіології рекомендовано лікувати таблетованими формами антибіотиків. Найбільше це стосується первинної ланки, де, згідно з Наказом МОЗ № 1513, парентеральне введення антибіотиків заборонене. Тому, коли перед лікарем постає вибір препарату лікування, варто віддати перевагу найефективнішому та найбезпечнішому. Ципрофлоксацин в Україні представлений препаратом Цифран ОД (ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна», група компаній САН ФАРМА), який виготовлений за інноваційною FED-технологією (анг. – Float Erode Diffusion Technology). Ця технологія забезпечує перебування таблетки в порожнині шлунка необхідний час та сповільнене вивільнення ципрофлоксацину. Сама назва технології говорить сама за себе –

FLOAT, в перекладі з англійської це спливати або плавати, тобто таблетка ципрофлоксацину, маючи специфічні компоненти, може плавати на поверхні кислого вмісту шлунка достатньо тривалий час. Буквальний переклад інших двох термінів у назві технології FED звучить так: ERODE українською мовою – роз'їдати або руйнувати, це означає, що після певного часу відбувається руйнування полімерної матриці таблетки та вивільнення діючої речовини – ципрофлоксацину. Diffusion (дифузія, англ.) – безпосередній процес дифузії та адсорбції ципрофлоксацину в шлунково-кишковому тракті. Отже FED-технологія в таблетці Цифран ОД передбачає повільніше вивільнення діючої речовини, порівняно з іншими формами пероральної ципрофлоксацину.

Перевагу подібної пролонгованої форми препарату підтверджують дані щодо фармакокінетичного профілю різних представників прероральних ципрофлоксацинів. Він оцінюється за допомогою показника AUC – концентрації препарату в плазмі крові впродовж усього часу спостереження, тобто визначення ступеня абсорбції препарату. Так, при періоді спостереження 24 години, фармакокінетичний профіль пролонгованої форми ципрофлоксацину в дозі 500 мг при застосуванні раз на добу є однаковим із профілем ципрофлоксацину з негайним вивільненням діючої речовини в дозі 250 мг, що призначається двічі на добу. Також було виявлено, що при подібному спостереженні фармакокінетичний профіль пролонгованого ципрофлоксацину 1000 мг, призначеного одноразово, є таким самим, як і профіль ципрофлоксацину з негайним вивільненням в дозі 500 мг, прийнятого двічі на добу. Отже, пролонгована форма забезпечує високу концентрацію діючої речовини в плазмі крові без необхідності збільшення кратності прийому. Це дозволяє зменшити кількість побічних явищ при прийомі таблеток, а також значно підвищує прихильність пацієнта до лікування. Крім цього, відомо, що при застосуванні препарату зі сповільненим вивільненням у дозі 500 мг або 1000 мг раз на добу, у порівнянні з препаратами негайного вивільнення в дозах 250 мг або 500 мг двічі на добу відповідно, при однаковій мінімальній інгібувальній концентрації (тобто такій концентрації, яка забезпечує пригнічення розвитку та росту мікробів), концентрації препарату в плазмі крові є однаковими. Тобто пролонгована форма ципрофлоксацину в складі Цифран ОД забезпечує максимально ефективну концентрацію препарату при зручному дозуванні. При цьому, за рахунок високої тканинної концентрації, відбувається швидка та повна ерадикація збудника, що свідчить про високу клінічну ефективність. Варто зазначити, що при тій самій мінімальній ефективній концентрації зв'язування молекули ципрофлоксацину з білками сироватки крові дорівнює в середньому від 20 до 40 %, що є невисоким показником, який забезпечує високий профіль безпеки пролонгованої форми ципрофлоксацину. Показник максимальної концентрації ципрофлоксацину пролонгованої форми в сироватці крові становить не вище 4,0 мкг/мл, що є безпечним та ефективним.

Важливим нюансом з погляду фармакокінетики ципрофлоксацину сповільненого вивільнення є також особливість його абсорбції в організмі людини. При пероральному прийомі, завдяки будові таблетки, відбувається поступове вивільнення діючої речовини впродовж декількох годин, таким чином всмоктування відбувається триваліше, ніж при прийомі звичайного ципрофлоксацину. Отже

дія Цифран ОД розпочинається негайно та триває впродовж тривалого часу за рахунок механізму сповільненого вивільнення.

## Показання для застосування

Ципрофлоксацин має широкий спектр дії, його ефективність доведена щодо різних аеробних грампозитивних (*Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*) та грамнегативних (*Aeromonas spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.*, *Salmonella spp.*, *Legionella spp.*, *Yersinia pestis* тощо) мікроорганізмів, анаеробів (*Mobiluncus*), а також інших мікроорганізмів: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* тощо. Подібний перелік чутливих мікроорганізмів дозволяє, згідно з галузевими стандартами, застосовувати ципрофлоксацин пролонгованої дії при інфекціях різних органів та систем. Серед них можна виділити наступні клінічні ситуації:

- інфекції дихальних шляхів, а саме негоспітальні пневмонії, спричинені *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*, стафілококами;
- інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа, особливо інфекції, спричинені грамнегативними мікроорганізмами (*Pseudomonas aeruginosa*) та стафілококами: середній отит, синусит;
- інфекції очей (бактеріальні кон'юнктивіти);
- інфекції нирок та/або сечовивідних шляхів, а саме: неускладнений гострий цистит (у випадку неефективності препаратів першої лінії), гострий пієлонефрит, ускладнені інфекції сечового тракту, бактеріальний простатит;
- інфекції статевих органів: аднексит, гонорея тощо;
- інфекції органів черевної порожнини: інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, перитоніт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією.

Отже, Цифран ОД може ефективно використовуватися в антибактеріальній терапії багатьох хвороб, при цьому кількість побічних ефектів буде значно нижчою, ніж при застосуванні ципрофлоксацину негайного вивільнення, завдяки низькій концентрації в плазмі крові, меншій кратності прийому та коротшій тривалості лікування.

Так, наприклад, при порівнянні ефективності та безпеки застосування двох різних форм перорального ципрофлоксацину (пролонгованої форми та звичайного вивільнення) у жінок з інфекціями сечової системи, було виявлено, що при неускладненій інфекції сечової системи ципрофлоксацин зі сповільненим вивільненням в дозі 500 мг при режимі дозування 1 раз на добу виявився таким же ефективним, як і ципрофлоксацин негайного вивільнення в дозі 250 мг, призначений для прийому двічі на добу, впродовж однакового терміну лікування (3 дні). Дослідження було багатоцентрове, проспективне, рандомізоване та подвійне сліпе, в ньому взяли участь дорослі жінки з клінічними ознаками та симптомами гострої неускладненої інфекції сечових шляхів, піурією та позитивним

посівом сечі перед терапією ( $\geq 10^5$  колонієутворювальних одиниць/мл) [3]. В іншому дослідженні, яке також мало на меті визначити ефективність і безпеку ципрофлоксацину з пролонгованим вивільненням в дозі 500 мг у порівнянні з ефективністю та безпекою ципрофлоксацину з негайним вивільненням в дозі 250 мг двічі на добу протягом 3 днів при лікуванні гострої неускладненої інфекції сечовивідних шляхів у жінок, окрім ефективності лікування оцінювали також частоту виникнення побічних явищ. Так, під час останнього візиту після лікування мікробіологічні та клінічні результати в групах обох типів ципрофлоксацину були подібними та відповідали очікуваним результатам лікування. Обидва препарати добре переносилися, однак зазначалося, що частота нудоти та діареї в групі ципрофлоксацину пролонгованої форми була нижчою, ніж у групі ципрофлоксацину негайного вивільнення. Прийом ципрофлоксацину зі сповільненим вивільненням діючої речовини один раз на добу був безпечним, ефективним і не поступався за ефективністю ципрофлоксацину негайного вивільнення [4].

Втім, переваги пролонгованої форми ципрофлоксацину не обмежені застосуванням лише в урологічній практиці. В іншому дослідженні, при порівнянні ефективності та переносимості двох форм ципрофлоксацину (пролонгованої та негайного вивільнення) у пацієнтів з ХОЗЛ, було виявлено, що Цифран ОД в дозі 1000 мг раз на добу мав вищу ефективність щодо ерадикації збудника та введення пацієнта в стан ремісії, а також викликав меншу кількість побічних ефектів та переносився краще, ніж ципрофлоксацин негайного вивільнення в дозі 500 мг, призначений двічі на день.

## Висновки

Ципрофлоксацин використовується в лікуванні бактеріальних інфекцій з кінця минулого сторіччя, має широкий спектр дії та високий профіль безпеки. Але сучасні умови передбачають пошук максимально ефективного препарату з низьким ризиком розвитку побічних ефектів та забезпечення високого комплаєнсу, тобто прихильності пацієнта до лікування. Інноваційна формула ципрофлоксацину в таблетках Цифран ОД забезпечує швидкий та тривалий лікувальний ефект за рахунок особливостей будови препарату. Його перевагами є:

- максимальний терапевтичний ефект з мінімальною безпечною концентрацією в тканинах;
- зручність для застосування пацієнтом та призначення лікарем (1 раз на добу);
- невелика кількість ймовірних побічних ефектів завдяки особливостям вивільнення діючої речовини;
- можливість призначення на більш тривалий курс, завдяки хорошій переносимості;
- таблетована форма, що відповідає сучасним вимогам раціональної антибактеріальної терапії.

Усі ці переваги, разом із широким спектром дії та доведеною ефективністю при інфекціях багатьох органів та систем, роблять препарат Цифран ОД лідером серед призначень лікарів різних рівнів надання медичної допомоги не лише в Україні, а й в усьому світі.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах / закладах надання соціальних послуг / соціального захисту населення : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614.
2. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою : наказ МОЗ України від 23.08.2023 №1513
3. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women / Dan C. Henry, Robert B. Bettis, Ernie Riffer [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2002. – Vol. 24, Issue 12. – P. 2088–2104. DOI: 10.1016/S0149-2918(02)80099-6.
4. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women / J. L. Fourcroy, B. Berner, Y. K. Chiang [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2005 – Vol. 49 (10). – P. 4137–4143. DOI: 10.1128/AAC.49.10.4137-4143.2005.
5. Iakovlieva L. V. Analysis of the assortment of antibiotics in the State Medicines Formulary according to the WHO AWaRe classification with the purpose of their rational use and reducing the risk of antimicrobial resistance / L. V. Iakovlieva, I. M. Romanenko // *Farmatsevtichnyi zhurnal.* – 2022. – No. 1. – P. 15-30. DOI: 10.32352/0367-3057.1.22.02.
6. Інструкція для застосування ЦИФРАН OD. – Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=7531>

## Summary

### Rational antibiotic therapy – a choice from the point of view of innovative technologies

Ya. V. Korost

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Innovative technologies in medicine allow the medical community to boldly respond to challenges, such as the development of the drug Cifran OD, which contains a modern topical fluoroquinolone with a special slow release in the human body. Ciprofloxacin is indicated for the treatment of bacterial infections of most organs and systems of the human body, the long-acting formula provides a quick and long-lasting therapeutic effect. At the same time, the concentration in body tissues does not reach dangerous levels, which ensures a high safety profile. Due to the convenient dosage (once a day), patients have a high commitment to treatment, which ensures compliance with the required duration of therapy, according to the protocols in each specific case. In comparative studies of regular ciprofloxacin and ciprofloxacin with a delayed release of the active substance, the effectiveness was equally high, but the frequency of side effects was lower in the treatment with ciprofloxacin of prolonged action. The choice in favor of the drug Cifran OD is a guarantee of success and safety in the treatment of infectious diseases caused by pathogens sensitive to the active substance.

**Key words:** innovation, release, technology, ciprofloxacin, efficacy