

КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ ЛАПИНО



2015 г.

Остаются ли фторхинолоны
препаратами выбора для
лечения простатита?

Д.м.н., зав.отд.урологии К.Л. Локшин

Классификация и диагностика простатита

Классификация Национального Института Здоровья (NIH)
США, 1995 г.

Бактериальные

Категория I. Острый бактериальный простатит

Категория II. Хронический бактериальный простатит

Категория III. Хронический абактериальный простатит

а. Синдром воспалительной хронической тазовой боли

б. Синдром невоспалительной хронической тазовой боли

Категория IV. Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический)

Критерии классификации простатитов по категориям

Классификация простатита NIH по категориям	Острая инфекция	Возбудитель при посеве секрета простаты или 3-й порции мочи	↑ количества лейкоцитов при микроскопии секрета простаты или 3-й порции мочи
		Бактериальные	
I категория. Острый бактериальный	Да	Есть	Есть
II категория. Хронический бактериальный.	Нет	Есть	Есть или нет
IIIa категория Небактериальный. синдром воспалительной хронической тазовой боли	Нет	Нет	Есть
IIIб категория Небактериальный. Синдром невоспалительной хронической тазовой боли (простатодиния)	Нет	Нет	Нет
IV категория Бессимптомный воспалительный.	Нет	Есть или нет	Есть или нет

Возбудители бактериальных простатитов

Доказанные	Сомнительные
<i>E. coli</i>	Coag.neg. Staphylococci (CNS)
<i>Klebsiella spp.</i>	Streptococci
<i>P. mirabilis</i>	<i>Corynebacterium spp</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. trachomatis</i>
Гр “+”	Genital Mycoplasma spp
<i>E. faecalis</i>	Анаэробные бактерии
<i>S. aureus</i>	Дрожжевые грибки / HSV 1 & 2
	<i>T.vaginalis</i>

Возбудители бактериальных простатитов

Классификация Национального Института
Здоровья (NIH) США, 1995 г.

Категория I. Острый бактериальный простатит

Категория II. Хронический бактериальный простатит

10% больных



- Этиологию абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли пока нельзя считать установленной...
 - вирусы?
 - интрапростатический рефлюкс мочи?
 - аутоиммунное асептическое воспаление?
 - нарушение кровообращения простаты и органов малого таза?
 - не простатит?
 - действительно ли абактериальный (IIIa)?

Синдром хронической тазовой боли (простатит III)

- Реакция ПЦР демонстрирует наличие бактериальной флоры в биоптатах простаты у пациентов с ХП/СХТБ. У здоровых мужчин ДНК бактерий в биоптатах отсутствует

Krieger et al (1996, 2000, 2002)

Nickel et al (1994)

Hochreiter et al (2000)

Классификация и диагностика простатита

Классификация Национального Института Здоровья (NIH) США,

Бактериальные

1995 г.

Категория I. Острый бактериальный простатит

Категория II. Хронический бактериальный простатит

Категория III. Хронический абактериальный простатит ?

а. Синдром воспалительной хронической тазовой боли

б. Синдром невоспалительной хронической тазовой боли

Категория IV. Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический)

Возбудители бактериальных простатитов

Доказанные	Сомнительные
<i>E. coli</i>	Coag.neg. Staphylococci (CNS)
<i>Klebsiella spp.</i>	Streptococci
<i>P. mirabilis</i>	<i>Corynebacterium spp</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. trachomatis</i>
Гр “+”	Genital Mycoplasma spp
<i>E. faecalis</i>	Анаэробные бактерии
<i>S. aureus</i>	Дрожжевые грибки / HSV 1 & 2
	<i>T.vaginalis</i>

Какова роль *C. trachomatis* и *Ureaplasma* при простатите?

Систематический обзор (Weidner et al 2002)

- Выявление *U. urealyticum* и/или *C. trachomatis* при 3-стаканном тесте не является доказательством теории, что они являются возбудителями ХП/СХТБ
- Границу между нахождением микроорганизмов в уретре и инфицированием ими простаты при современном состоянии микробиологии провести очень трудно

Показания к антибиотикотерапии:

1. *Острый бактериальный простатит (категория I) – 4 недели (в/в, в/м ЦС III-IV или ФХ ± АГ)*
2. *Хронический бактериальный простатит (категория II) – 4-6 недель (ФХ)*
3. *Хронический воспалительный абактериальный простатит (категория IIIa) – 2 недели, при эффективности – до 4-6 недель (ФХ)*

Рекомендации Европейской Ассоциации Урологов и
6-х Международных Консультаций

Антибиотикотерапия простатита

Антибиотики с приемлемой способностью проникать в простату:

1. ФТОРХИНОЛОНЫ
2. МАКРОЛИДЫ
3. ТРИМЕТОПРИМ
4. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Антибиотикотерапия простатита

ПРЕИМУЩЕСТВА ФТОРХИНОЛОНОВ

- *Благоприятная фармакокинетика*
- *Превосходный уровень проникновения в предстательную железу*
 - *Хорошая биодоступность*
- *Сходные фармакокинетические параметры при пероральном и парентеральном приеме (в зависимости от МНН)*
 - *Хорошая активность в отношении «типичных» и атипичных возбудителей, и *P. aeruginosa**
- *В целом, хороший профиль безопасности*

НЕДОСТАТКИ ФТОРХИНОЛОНОВ

В зависимости от МНН:

- *Лекарственные взаимодействия*
- *Реакции фототоксичности*
- *Нежелательные явления со стороны ЦНС*

Антибиотикотерапия простатита

ПРЕИМУЩЕСТВА ТРИМЕТОПРИМА

- *Хорошее проникновение в предстательную железу*
- *Имеется в пероральной и парентеральной формах*
- *Активен в отношении основных возбудителей*
- *Невысокая цена*

НЕДОСТАТКИ ТРИМЕТОПРИМА

- *Неактивен в отношении синегнойной палочки, некоторых энтерококков и энтеробактерий*

Антибиотикотерапия простатита (хронического бактериального)

ПРЕИМУЩЕСТВА МАКРОЛИДОВ

- Умеренно активны в отношении грамположительных м/о
- Активны в отношении хламидий
 - Хорошее проникновение в предстательную железу
- Относительно нетоксичны

НЕДОСТАТКИ МАКРОЛИДОВ

- Минимальное количество данных клинических исследований
- Отсутствие достаточной активности в отношении грам(-) микроорганизмов

Антибиотикотерапия простатита (хронического бактериального)

ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕТРАЦИКЛИНОВ

- Невысокая цена
- Активны в отношении хламидий
 - Имеются в пероральной и парентеральной формах

НЕДОСТАТКИ ТЕТРАЦИКЛИНОВ

- Отсутствие активности в отношении *P.aeruginosa*
- Отсутствие достаточной активности в отношении коагулазо-негативных стафилококков, *E. coli*, других представителей семейства *Enterobacteriaceae* и энтерококков
 - Противопоказаны при почечной и печеночной недостаточности
- Риск развития реакций сенсибилизации

Антибиотикотерапия простатита

ФТОРХИНОЛОНЫ

Левифлоксацин

или

Ципрофлоксацин

4 недели

РЕКОМЕНДОВАННЫЙ
РЕЖИМ ТЕРАПИИ

*МАКРОЛИДЫ,
ТРИМЕТОПРИМ,
ТЕТРАЦИКЛИНЫ*

Используются
в качестве
препаратов резерва
по специальным
показаниям

**ФХ при бактериальном
простатите: клинические
исследования**

Безопасность и эффективность левофлоксацина в сравнении с ципрофлоксацином в лечении хронического бактериального простатита у китайских пациентов

- N= 408
- открытое рандомизированное многоцентровое исследование
- левофлоксацин 500 мг 1 раз vs ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в течение 4 недель
- микробиологическая эффективность 86% vs 60%
- клиническая эффективность 93,3% vs 71,86%

Сравнение левофлоксацина и ципрофлоксацина в лечении хронического бактериального простатита: рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование

- N= 377
- двойное слепое рандомизированное исследование
- левофлоксацин 500 мг 1 раз vs ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в течение 4 недель
- микробиологическая эффективность 75% vs 76,8%
- клиническая эффективность 75% vs 72,8% (NS)
- нет отличий по рецидивам через 6 мес

Эпидемиологические особенности и резистентность уропатогенов, изолированных у больных хроническим бактериальным простатитом

- Исследованы характеристики возбудителей ХБП за 12 лет (1997-2008)
- 1997-1999, 2000-2002, 2003-2005, 2006-2008
- N=6222, Грам «+» - 4601, Грам «-» - 1620
- 1 – *Enterococcus faecalis*, 2 – *E. coli*
- 1997-1999 vs 2006-2008: увеличение доли энтерококка, снижение доли кишечной палочки
- Снижение чувствительности к ципрофлоксацину, сохраняющаяся чувствительность к левофлоксацину

Природная чувствительность возбудителей урогенитальных инфекций

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин
Streptococcus spp.	Yellow	Green
E.faecalis	Yellow	Green
E.faecium	Red	Red
S.aureus (метициллин-чувствительный)	Yellow	Green
S.epidermidis	Yellow	Yellow
E.coli	Green	Green
P.mirabilis	Green	Green
P.vulgaris	Green	Green
Shigella spp.	Green	Green
Salmonella spp.	Green	Green
Klebsiella / Enterobacter / Serratia	Green	Green
Citrobacter spp.	Green	Green
Providencia spp.	Green	Green
Chlamydia spp.	Yellow	Green
Mycoplasma spp.	Yellow	Green

большинство штаммов чувствительно

чувствительны 50–80% штаммов

большинство штаммов (>50%) устойчиво

Использование левофлоксацина в клинической практике лечения хронического бактериального простатита

- N= 243
- E. coli – у 62,9% пациентов
- левофлоксацин 500 мг/сутки, в среднем 29 суток
- в конце курса терапии излечение или улучшение отмечено у 93,5% пациентов
- микробиологическая эффективность в конце терапии – 94,9%

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ ХБП ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ (клиническая эффективность)



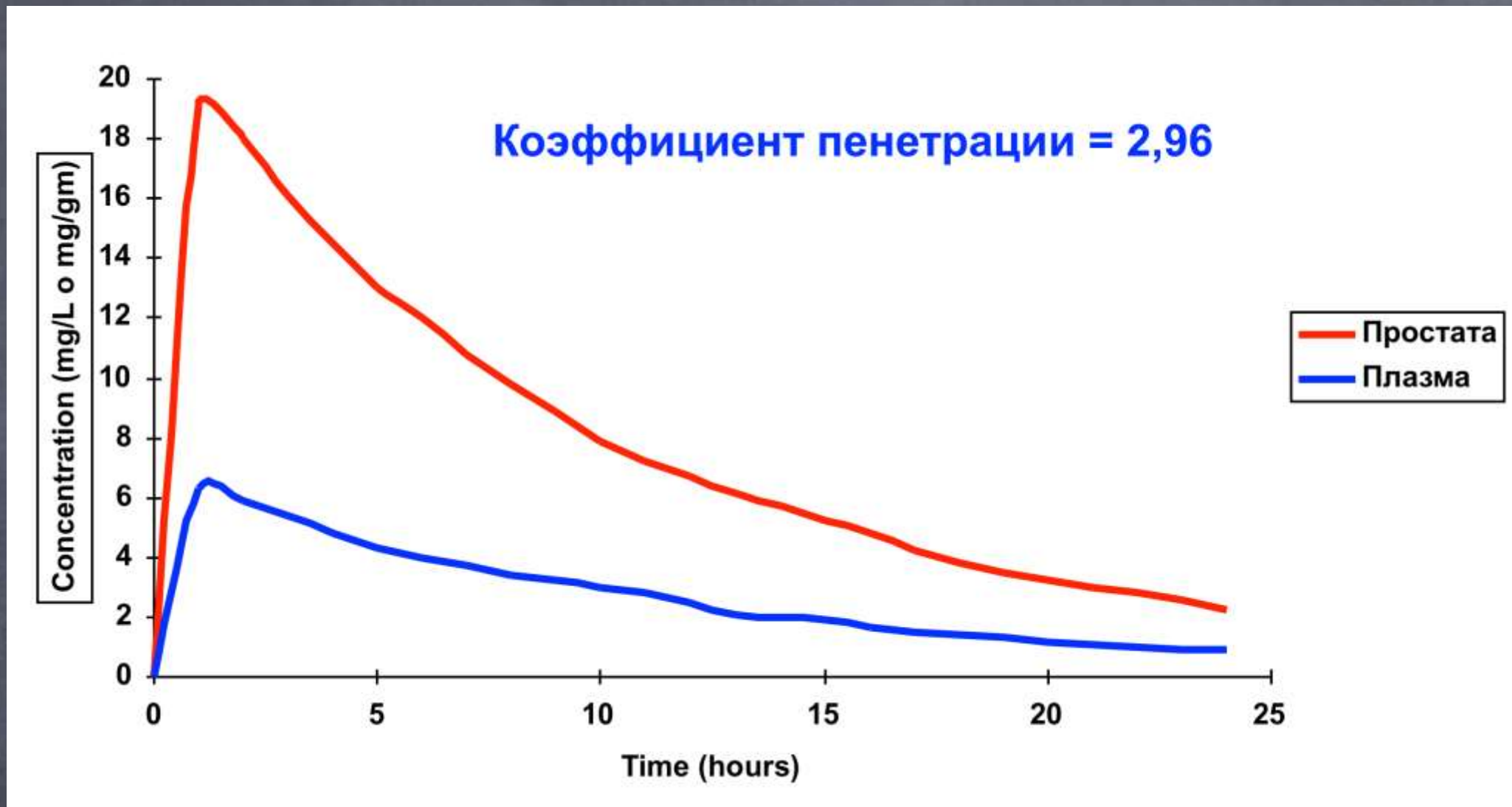
Определение способности дорипенема к проникновению в предстательную железу человека и определение режимов его дозирования при простатите

- в/в инфузия 250 или 500 мг дорипенема пациентам с ДГПЖ перед ТРУП
- оценка продолжительности периода $T > MIC$ (% из 24 часов) в ткани простаты
- 500 мг 1 раз в сутки – достижение $>90\%$ бактериостатического эффекта (20% $T > MIC$) на *E.coli* и *Klebsiella*
- 500 мг 2 раз в сутки – достижение $>90\%$ бактерицидного эффекта (40% $T > MIC$) на *E.coli* и *Klebsiella*

Концентрация в разных жидкостях организма через 3 часа после приема

	Левифлоксацин 250 мг	Цифрофлоксацин 250 мг
$p < 0.05$	мг/л (n)	мг/л (n)
Плазма крови (C _{max})	3.10 (15)	1.37 (15)
Секрет простаты	0.89 (8)	0.16 (7)
Семенные пузырьки	3.25 (8)	2.59 (8)
Эякулят	3.21 (8)	2.63 (5)

Левофлоксацин



концентрация в плазме и ткани простаты у 22 пациентов, перенесших ТУРП, после 3 дней в/в или per os приема в дозировке 500 мг/сут

Тамсулозин изменяет фармакокинетику левофлоксацина в предстательной железе крыс с острым бактериальным простатитом

- N= 96
- 2 группы: 1 – левофлокс+тамсулозин; 2- левофлокс+плацебо
- Оценка C(левофл) в различных тканях через 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 часов после введения препаратов
- нет отличий в плазме, в печени, в почках
- в простате тамсулозин повышает C_{max} и $T_{1/2}$, снижает клиренс левофлоксацина

Зарегистрированные показания к применению некоторых «новых» ФХ

Таблица 1. Зарегистрированные в FDA показания к применению новых фторхинолонов [1]			
Показания	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Гемифлоксацин
Внебольничная пневмония	+	+	+
Обострение ХОБЛ	+	+	+
Острый синусит	+	+	+
Мочевые инфекции	+	–	–
Хр. бактериальный простатит	+	–	–
Инфекции кожи и мягких тканей	+	+	–
Нозокомиальная пневмония	+	–	–
Интраабдоминальные инфекции	+ ¹	+	–
Туберкулез	+ ¹	–	–
FDA – Food and Drug Administration (Управление США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами)			
¹ Регистрация в РФ			

Безопасность фторхинолонов

Таблица 4. Частота наиболее часто наблюдаемых побочных эффектов (в %) при применении левофлоксацина и некоторых других фторхинолонов [20]

Побочные эффекты	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Спарфлоксацин	Тровафлоксацин	Ломефлоксацин
Тошнота	5,2	1,2	4,3	8,0	3,7
Диарея	2,3	1,2	4,6	2,0	1,4
Извращение вкуса	0,02	0,2	1,4	–	<1,0
Головная боль	1,2	0,1	4,2	5,0	3,2
Головокружение	<1,0	0,3	2,0	11,0	2,3
Фототоксичность	0,4	<0,1	7,9	<0,03	2,4

Лечение хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли: систематический обзор и мета-анализ

Medline с 1949 г, EMBASE – с 1974 г. по 2010 г.

23 из 262 рандомизированных контролируемых исследований признаны отвечающими требованиям (включая исследования с фитотерапией, глюкозаминогликанами, финастеридом, нейромодуляторами)

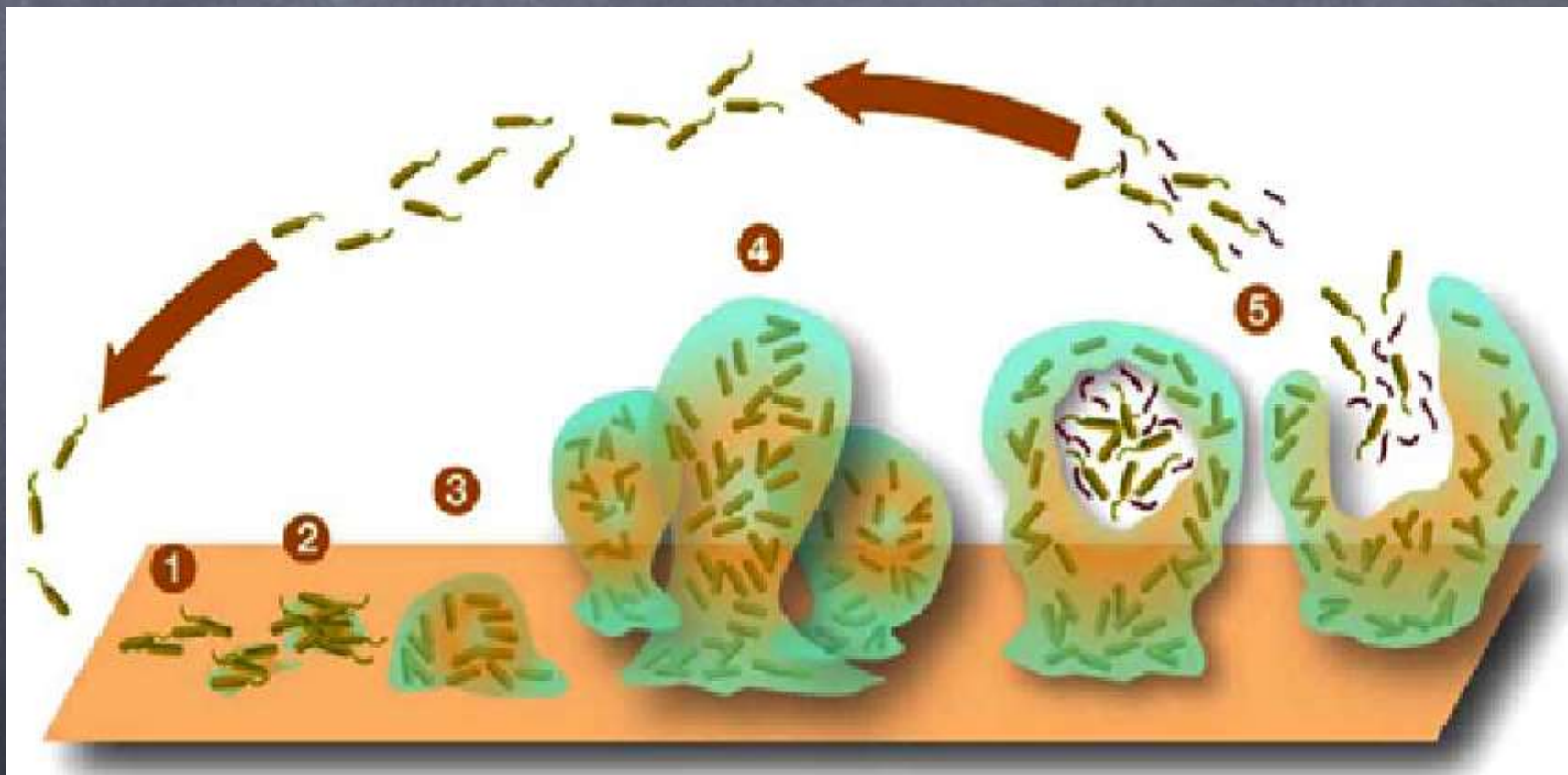
по сравнению с плацебо отмечено значимое уменьшение степени выраженности симптомов при лечении:

- альфа-адреноблокаторами (в среднем на 1,7 балла)
- антибиотиками (в среднем на 9,8 балла)
- комбинацией альфа-АБ и антибиотика (в среднем на 13,8 балла)

Простатит, биопленки и фторхинолоны

Простатит, биопленки и ФХ

Parsek, M. R., & Singh, P. K. (2003). Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. Annual review of microbiology, 57, 677-701



Простатит, биопленки и ФХ

Nickel J C, Costerton J WW: Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. Prostate 23:107-114, 1993, Copyright © 1993, John Wiley & Sons, Inc



Биопленка в просвете простатического канала пациента с простатитом, вызванным E.coli и рефрактерным к а/б терапии

Простатит, биопленки и ФХ

- ✓ Бактерии в биопленке имеют повышенную выживаемость в присутствии агрессивных веществ, факторов иммунной защиты и антибиотиков
- ✓ Способность проникать в биопленки и действовать в них на бактерии – крайне важное свойство антибиотиков
- ✓ Использование а/б, плохо проникающих в биопленку быстро приводит к отбору устойчивых штаммов

Простатит, биопленки и ФХ

- ✓ ФХ относят к а/б препаратам, хорошо проникающим в биопленки

Простатит, биопленки и ФХ

Рис. 1. Эффективность действия препаратов на формирующуюся биопленку.

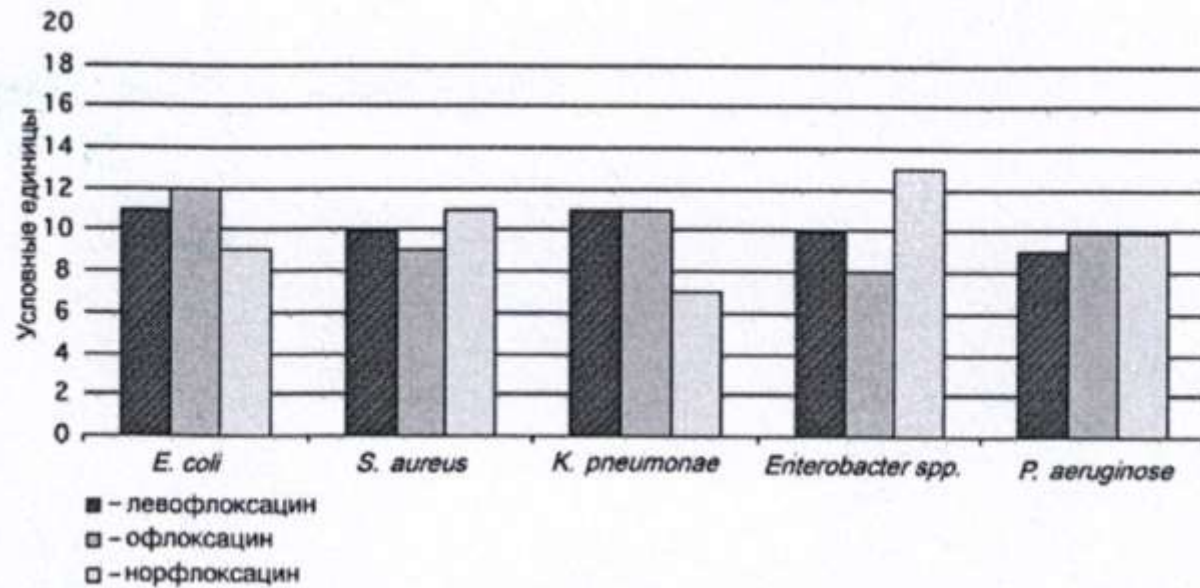
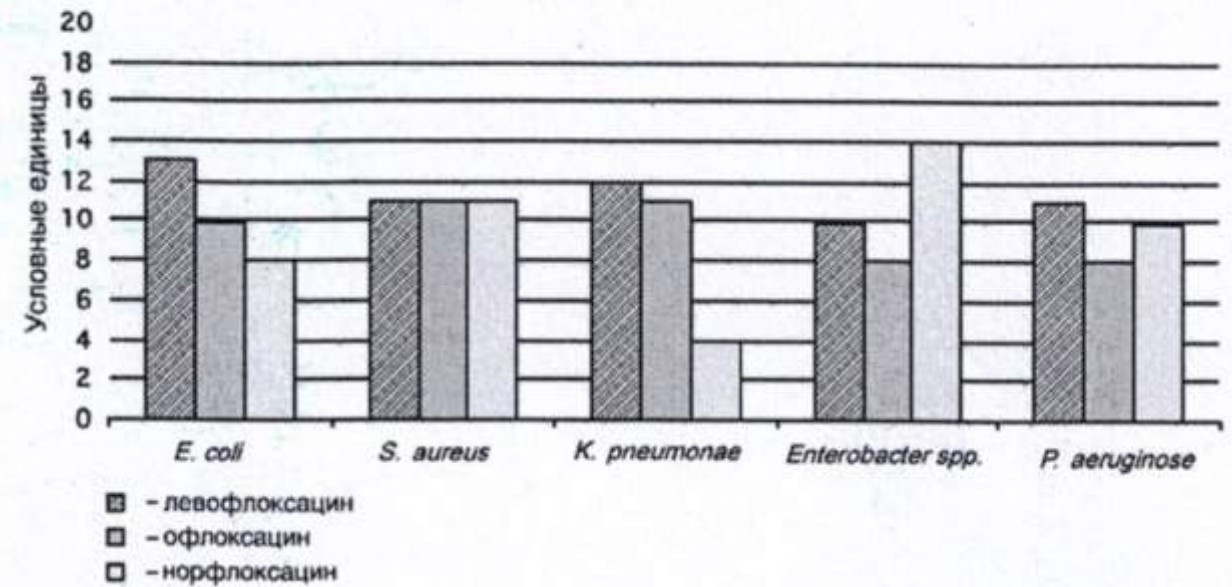


Рис. 2. Эффективность действия препаратов на сформированную (24 часовую) биопленку.



✓ ФХ блокировали образование биопленок, значительно снижали их биомассу и число КОЕ

✓ **Левофлоксацин** высоко эффективен как на этапе образования/расселения биопленок, так и в отношении сформированных биопленок

Заключение:

ФХ – по прежнему оптимальные
антибиотики для лечения
простатита



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!