

Профилактика инфекционных осложнений после трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы: оценка эффективности комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс®

З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, И.Б. Сосновский, Н.П. Шевченко

¹ Кафедра «Эндоскопической урологии» ФПК МР ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», МБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1» г. Краснодар

² ГБУЗ «Клинический Онкологический диспансер» г. Краснодар

Сведения об авторах:

Кадыров З.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии РУДН, г. Москва; e-mail: zieratsho@yandex.ru

Kadyrov Z.A. – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Endoscopic Urology, RUDN University, Moscow; e-mail: zieratsho@yandex.ru

Фаниев М.В. – к.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии РУДН, врач-уролог отделения ВРТ Центра репродуктивной и клеточной медицины МБУЗ ДГКБ №1, г. Краснодар, e-mail: faniev.mv@gmail.com

Faniev M.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Endoscopic Urology, PFUR, urologist of the Department of ART of the Center for Reproductive and Cellular Medicine, MBUZ DGKB № 1, Krasnodar, e-mail: faniev.mv@gmail.com

Сосновский И.Б. – д.м.н., заведующий 2 онкоурологическим отделением ГБУЗ КОД №1, г. Краснодар; e-mail: sosnovsky2005@yandex.ru

Sosnovsky I.B. – Dr. Sc., head of the 2 oncurological department, GBUZ CODE No. 1, Krasnodar; e-mail: sosnovsky2005@yandex.ru

Шевченко Н.П. – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО Куб ГМУ МЗ РФ, врач клинический фармаколог ГБУЗ КОД №1, г. Краснодар

Shevchenko N.P. – assistant of the department of clinical pharmacology of the FSBEI HE Cube GMU of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, physician clinical pharmacologist GBUZ CODE No. 1, Krasnodar

В структуре онкологических заболеваний в ряде стран рак предстательной железы (РПЖ) выходит на 3-е место после рака легкого и желудка. По величине прироста в России (31,4%) РПЖ занимает 2-е место после меланомы кожи (35,0%) и значительно превосходит злокачественные заболевания легких (5,0%) и желудка (10,2%) [1-3].

При выполнении лечебно-диагностических мероприятий, направленных на скрининг онкологической патологии предстательной железы, врачи онкологи не всегда учитывают урологический анамнез пациентов и прибегают к антибиотикопрофилактике без учета особенностей микробной флоры и антибиотикорезистентности у данной группы пациентов. Антибиотикорезистентность микроорганизмов — одна из наиболее острых проблем современной медицины. В условиях высокой резистентности микроорганизмов к применяемым

антимикробным препаратам, особенно актуальным является соблюдение в клинической практике врача уролога стратегии рационального применения антибиотиков для профилактики и лечения инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах и манипуляциях с учетом фармакокинетических особенностей препарата, спектра возбудителей и чувствительности микроорганизмов к антибиотику [4-6].

Комбифлокс® – комбинированный антибактериальный препарат, содержащий в своем составе офлоксацин 200 мг и орнидазол 500 мг, полностью удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым сегодня к антибиотикам, применяемым для профилактики и лечения инфекций в урологии. Офлоксацин – представитель 2-го поколения фторированных хинолонов с высокой бактерицидной активностью в отношении более 90% патогенов, вызывающих инфекции уrogenитального тракта, в том числе внутриклеточных микроорганизмов,

обладает рядом преимуществ. Офлоксацин характеризуется отсутствием эффекта первичного прохождения через печень и первичного метаболизма, что позволяет достичь высокой концентрации препарата в крови с биодоступностью 95%. Выводится преимущественно почками (более 80%) в неизменном виде, поэтому концентрация препарата в паренхиме почек и в чашечно-лоханочной системе высокая, а гепатотоксичность минимальна. Орнидазол – компонент препарата Комбифлокс® – средство с мощным противопрозоидным, противомикробным и антианаэробным спектром активности и минимальной резистентностью возбудителей, обладает лучшими фармакокинетическими свойствами среди всех 5-нитроимидазолов. Биодоступность препарата приближается к 100%. Препарат медленно выводится из организма – период полувыведения составляет 10-14 часов, что позволяет дольше сохранять высокую концентрацию действующих веществ

в крови и тканях и, соответственно, уменьшить кратность приема. В минимальной степени, по сравнению с препаратами своей группы, обладает лекарственными взаимодействиями, в том числе с алкоголем. Таким образом, комбинированный препарат Комбифлокс® – максимально удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к антибиотику для профилактики инфекции, в том числе генерализованной, после вмешательств на органах мочеполовой системы, манипуляций на предстательной железе с доступом через прямую кишку, учитывая спектр возможных возбудителей кишечной флоры. Противомикробный спектр включает в себя грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные), *Streptococcus pyogenes*. Активен в отношении грамотрицательных аэробов: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa* (быстро вырабатывают устойчивость), *Serratia marcescens*. Обладает противомикробным действием на анаэробы: *Clostridium perfringens* и другие микроорганизмы *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Цель работы: изучение эффективности комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® производства компании «Микро Лабс», (Индия) в профилактике инфекционных осложнений после трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 мужчин от 40 до 75 лет (средний возраст 56,4 лет), которым выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым наведением. Критериями включения являлись:

- возраст 40 – 75 лет;
- больные, находящиеся на амбулаторном лечении;
- показания для трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы
- стерильный посев мочи;
- отсутствие проведения противомикробной терапии в течение предшествующих 90 дней.

Критерии исключения:

- возраст младше 40 и старше 75 лет;
- наличие катетеров или других медицинских приспособлений для оттока мочи
- бессимптомная бактериурия
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата в анамнезе;
- нарушения функции печени и почек;
- сахарный диабет.

Всем пациентам выполнялась следующая подготовка кишечника: введение 5 мл раствора для ректального введения Микролакса в прямую кишку за 3 часа до исследования.

С целью профилактики инфекционных осложнений назначен комбинированный противомикробный препарат «Комбифлокс®», содержащий 500 мг орнидазола и 200 мг офлоксацина, по 1 таблетке 2 раза в сутки за 2 дня до манипуляции, в день манипуляции, и в течение 2 дней после ее проведения.

Активный период наблюдения после включения пациента в исследование составил 18 дней и состоял из трех визитов к врачу-урологу:

Первый визит (V1) за 3 дня до проведения манипуляции, на котором интерпретировались резуль-

таты скринингового исследования (общеклинического анализа крови, общеклинического анализа мочи, биохимического анализа крови (общий билирубин, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, СРБ), бактериологический посев мочи. На втором визите (V2) через 7 суток оценивались следующие лабораторные данные: общеклинический анализ крови, общеклинический анализ мочи, бактериологический посев мочи. Также оценивалась переносимость пациентами препарата Комбифлокс® и каждому пациенту проводилась термометрия. Третий визит (V3) спустя 15 дней от момента проведения манипуляции, где проводились контрольные лабораторные исследования общеклинического анализа крови, общеклинического анализа мочи, биохимического анализа крови (общий билирубин, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, СРБ). При наличии лейкоцитургии в общеклиническом анализе мочи проводилось микробиологическое исследование и, в случае выявления микроорганизмов, бактериологический посев мочи. Также проводился контроль оценки переносимости комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® в соответствии с Протоколом исследования переносимости комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс®.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, включенные в исследование, выполнили протокол в полном объеме. Эффективность оценивалась по отсутствию инфекционных осложнений (острый бактериальный простатит, острый орхоэпидидимит, уретральная лихорадка и уросепсис), а также наличие стерильных посевов мочи на 7-е сутки после манипуляции. Зарегистрирован один случай развития на 3-и сутки инфекционных осложнений у пациента 51 года без урологического анамнеза – пациент стал предъявлять жалобы на

повышение температуры тела до 39° с ознобом, боли в области мошонки, преимущественно слева, гиперемиию кожи мошонки, а также дизурические явления. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз до $13 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом до 89%, С-реактивный белок увеличился до 146 мг/л. При этом роста микроорганизмов в крови, секрете ПЖ обнаружено не было. По данным инструментальных исследований (ТРУЗИ предстательной железы, КТ органов брюшной полости и малого таза) изменений не выявлено. При проведении УЗИ наружных половых органов отмечены УЗ-признаки орхоэпидимита с явлениями реактивной водянки. При дальнейшем обследовании в посеве мочи выделен полирезистентный штамм *E.coli*, резистентный к бета-лактамам, фторхинолонам и аминогликозидам, за исключением карбапенемов (рис. 1,2).

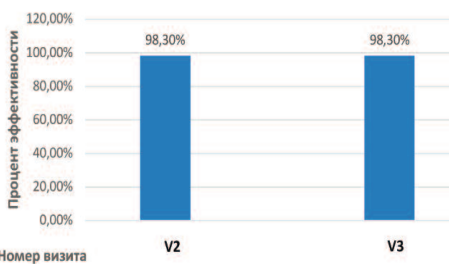


Рис. 1. Мониторинг динамики эффективности протокола наблюдения

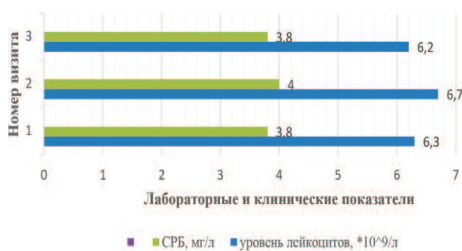


Рис. 2. Лабораторные показатели эффективности препарата Комбифлокс® у пациентов, выполнивших условия протокола

В остальных 59 случаях применения комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® при трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы инфекционных осложнений зарегистрировано не было. Эффективность составила 98,3%.

Безопасность оценивалась путем регистрации всех побочных эффектов, связанных с приемом препарата Комбифлокс®.

Нежелательные реакции, связанные с приемом препарата Комбифлокс®:

1. Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота – 2%;
2. Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, головокружение – 1%;
3. Аллергические реакции – 1%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно европейским и национальным рекомендациям по профилактике инфекций в урологии, перед трансректальной биопсией предстательной железы рекомендовано единовременное назначение фторхинолонов за 2 часа до манипуляции однократно при стерильном посеве мочи [7-9].

Однако фторхинолоны в качестве монотерапии лишены антианаэробной активности, а при трансректальном подходе повышается потребность в профилактике анаэробного инфицирования кишечной флорой [10].

Также следует учесть, что действующие вещества, входящие в состав препарата, проявляют синергичное действие против возбудителей, особенно учитывая тот факт, что при проведении трансректальной биопсии в амбулаторной или стационарной практике врачи не всегда имеют возможность проводить комплексное исследование на предмет выявления инфекций, передающихся половым путем, и не имеют представления о полном микробном пейзаже пациента. Достаточно часто предоперационный стандарт обследования минимизирован и ограничен общим анализом мочи и бактериальным посевом мочи. Вторым немаловажным фактором является возрастной аспект группы пациентов, которым запла-

нирована полифокальная биопсия ПЖ, где средний возраст составляет в нашем исследовании составил 56,4 года, а по мировым данным колеблется в преобладающем диапазоне от 48,3- до 75,7 лет по многочисленным работам наших и зарубежных авторов [11,12]. В связи с чем следует учесть этиологический спектр возбудителей у пожилых пациентов, имеющий некоторые особенности в сравнении с лицами более молодого возраста, что необходимо учитывать при выборе антибиотика. С учетом типичных для гериатрических пациентов инфекций, где следует учесть не только высокую частоту инфекций мочевыводящих путей (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*), но и пневмонию, инфекции мягких тканей, диабетическая стопа, инфекции, протезированных суставов и общую коморбидность больных старшей возрастной группы. Немаловажным элементом эффективности антибиотикопрофилактики является и учет фактора антибиотикорезистентности, присущий данному возрастному контингенту, чему очень часто способствуют рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, многократные оперативные пособия на органах малого таза (герниопластики с использованием сетчатых имплантатов, повторные мультифокальные биопсии простаты, колопроктологические операции и др.), частое использование антибиотиков по поводу лихорадок неясного генеза, вирусных инфекций. Отдельное место занимает нозокомиальная инфекция, пребывание в домах длительного проживания, малоподвижный образ жизни и зачастую близкий контакт с детьми дошкольного возраста. Несанкционированное потребление малых доз антибиотиков, а также бессистемный прием препаратов различных групп приводит к появлению полирезистентных штаммов у данной группы пациентов, что во многом в последствии затрудняет выбор адекватной антибиотикотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что применение комбинированного противомикробного пре-

парата Комбифлокс® при трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы с целью профилактики инфекционных осложнений является высокоэффективным и имеющим ми-

нимальное число нежелательных побочных явлений, а также микробиологически обоснованным с учетом потенциальных возбудителей при трансректальном доступе. ■

Ключевые слова: трансректальная биопсия предстательной железы, рак предстательной железы, осложнения биопсии ПЖ, антибиотикопрофилактика.

Key words: transrectal prostate biopsy, prostate cancer, complications of prostate biopsy, antibiotic prophylaxis.

DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-1-140-144

Резюме:

Введение. При выполнении лечебно-диагностических мероприятий, направленных на скрининг онкологической патологии простаты, врачи онкологи не всегда учитывают урологический анамнез пациентов и прибегают к антибиотикопрофилактике без учета особенностей микробной флоры и антибиотикорезистентности у данной группы пациентов.

Цель. Изучение эффективности комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® производства компании «Микро Лабс», (Индия) в профилактике инфекционных осложнений после трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы (ПЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 60 мужчин от 40 до 75 лет (средний возраст 56,4 лет), которым выполнена трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ под ультразвуковым наведением. С целью профилактики инфекционных осложнений назначен комбинированный противомикробный препарат «Комбифлокс®», содержащий 500 мг орнидазола и 200 мг офлоксацина, по 1 таблетке 2 раза в сутки за 2 дня до манипуляции, в день манипуляции, и в течение 2 дней после ее проведения. Активный период наблюдения после включения пациента в исследование составил 18 дней.

Результаты. В 59 случаях применения комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® при трансректальной мультифокальной биопсии ПЖ инфекционных осложнений зарегистрировано не было. Эффективность составила 98,3%.

Выводы. Применение комбинированного противомикробного препарата Комбифлокс® при трансректальной мультифокальной биопсии ПЖ с целью профилактики инфекционных осложнений является высокоэффективным и имеющим минимальное число нежелательных побочных явлений, а также микробиологически обоснованным с учетом потенциальных возбудителей при трансректальном доступе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Prevention of infectious complications after transrectal multifocal prostate biopsy: evaluation of the effectiveness of the combined antimicrobial drug Combiflox®

Z.A. Kadyrov, M.V. Faniev, I.B. Sosnovsky, N.P. Shevchenko

Introduction. When performing therapeutic and diagnostic measures aimed at screening for prostate cancer, oncologists do not always take into account the urological history of patients and resort to antibiotic prophylaxis without taking into account the characteristics of microbial flora and antibiotic resistance in this group of patients.

Purpose. To study the effectiveness of the combined antimicrobial drug Combiflox manufactured by Micro labs (India) in the prevention of infectious complications after transrectal multifocal prostate biopsy.

Materials and methods. The study included 60 men aged 40 to 75 years (mean age 56.4 years) who underwent transrectal multifocal prostate biopsy under ultrasound guidance. With the aim of prevention of infectious complications assigned to combined anti-microbial drug "Combiflex", which contains 500 mg of Ornidazole and 200 mg of ofloxacin, and 1 tablet 2 times a day for 2 days before the manipulation, time manipulation, and for 2 days after the conference. The active follow-up period after the patient was included in the study was 18 days.

Results. In 59 cases, the use of combined antimicrobial drug Combiflex with transrectal multifocal prostate biopsy infectious complications were not recorded. The efficiency was 98.3%.

Summary. The use of the combined antimicrobial drug Combiflox in transrectal multifocal prostate biopsy for the prevention of infectious complications is highly effective and has a minimum number of undesirable side effects, as well as microbiologically justified taking into account potential pathogens in transrectal access.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 320 с.
2. Ковылина М.В. Кликоморфологическая характеристика предраковых заболеваний и рака предстательной железы. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2006. 18 с.
3. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М.; 2001, С. 5-17
4. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Говоров А.В. Антибактериальная профилактика при трансректальной биопсии предстательной железы *РМЖ* 2009;(14):910
5. Козлов Р. С. Антимикробные препараты и резистентность микроорганизмов: две стороны медали. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2007; (3):30–32.
6. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации [под ред. С.В.Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак М.]. Издательство «Пре100Принт», 2016-144 с.119-122
7. Webb NR, Woo NH. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. *BJU Int* 2002; 89: 824–8
8. Humphery P.A. Prostate pathology. Chicago, 2003.
9. Nobrega de Jesus C M, Correa L A, Padovani C R. Complications and risk factors in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *Sao Paulo Med J* 2006;124(4):198–202.
10. Miura T, Tanaka K, Shigemura K, Nakano Y, Takenaka A, Fujisawa M. Levofloxacin resistant Escherichia coli sepsis following an ultrasound-guided transrectal prostate biopsy: Report of four cases and review of the literature *Inter J Urol* 2008 15, 457–459
11. Efficacy of combined prophylactic use of levofloxacin and isepamicin for transrectal prostate needle biopsy: A retrospective single-center study. Nakagawa R, Shigehara K, Aoyama S, Urata S, Ofude M, Miyagi T, Nakashima T, Izumi K, Mizokami A. *J Infect Chemother* 2019 1. pii: S1341-321X(19)30018-2. doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.004.
12. Chung DY, Lee JS, Goh HJ, Koh DH, Kim MS, Jang WS, et al. Predictive Factors and Oncologic Outcome of Downgrade to Pathologic Gleason Score 6–7 after Radical Prostatectomy in Patients with Biopsy Gleason Score 8–10. *J Clin Med* 2019 30;8(4). pii: E438. doi: 10.3390/jcm8040438.

REFERENCES (1-6)

1. Pushkar' D.YU., Rasner P.I. Diagnostika i lechenie lokalizovannogo raka predstatel'noj zhelezy. – M.: MEDpress–inform, 2008. – 320 p.: 5-22 (In Russian)
2. Kovylyna M.V. Klinikomorfologicheskaya harakteristika predrakovyh zabolevanij i raka predstatel'noj zhelezy. kand. med. nauk. [Thesis] M., 2006. p. 18 (In Russian)
3. Trapeznikov N.N., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennyh novoo-brazovanzij v Rossii i stranah SNG (Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi, zaboлеваemost' i smertnost'). M.; 2001, p. 5-17 (In Russian)
4. Zajcev A.V., Pushkar' D.YU., Rasner P.I., Govorov A.V. Antibak- terial'naya profilaktika pri transrektal'noj biopsii predstatel'noj zhelezy. *RMZH* №14 ot 26.06.2009 str. 910 (In Russian)
5. Kozlov R. S. Antimikrobnye preparaty i rezistentnost' mikroorga- nizmov: dve storony medali // *Vedomosti nauchnogo centra ehksper- tizy sredstv medicinskogo primeneniya*. M., 2007. № 3. S. 30–32.
6. Strategiya i taktika racional'nogo primeneniya antimikrobnnyh sredstv v ambulatornoj praktike: Evrazijskie klinicheskie rekomendacii [Edit. S.V.Yakovlev, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skii, T.V. Spichak]. M.: Izdatel'stvo «Pre100Print», 2016-144 p.119-122 (In Russian)