

УДК 615.33.035

## Ципрофлоксацин в современной клинической практике

Р.С. Козлов<sup>1</sup>, А.В. Голуб<sup>2</sup><sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия<sup>2</sup> Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Ципрофлоксацин является наиболее известным представителем второго поколения хинолонов, обладающих, по сравнению с первым поколением, более выраженной активностью в отношении грамотрицательных возбудителей и расширенным антимикробным спектром. В данной статье рассматриваются основные показания к применению ципрофлоксацина и данные по резистентности к нему этиологически значимых возбудителей. Представлены данные по клинической и микробиологической эффективности ципрофлоксацина в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии (включая результаты сравнительных клинических

исследований), при *инфекциях мочевых путей* (ИМП), бактериальном простатите, кишечных инфекциях и *интраабдоминальных инфекциях* (ИАИ). Рассматриваются возможность и особенности применения ципрофлоксацина при *воспалительных заболеваниях органов малого таза* (ВЗОМТ) и *инфекциях кожи и мягких тканей* (ИКМТ), костей и суставов. Особый акцент сделан на роли ципрофлоксацина в терапии нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей и обострения ХОБЛ.

**Ключевые слова:** фторхинолоны, ципрофлоксацин, резистентность, эффективность.

## Ciprofloxacin in Current Clinical Practice

R.S. Kozlov<sup>1</sup>, A.V. Golub<sup>2</sup><sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia<sup>2</sup> Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Ciprofloxacin is the most known member of second generation quinolones, which is more active against gram-negative microorganisms and has broad antimicrobial spectrum compared to first generation quinolones. This article presents the main indications for usage of ciprofloxacin and data on resistance of significant pathogens to this fluoroquinolone. The data on clinical and microbiological efficacy of ciprofloxacin as a monotherapy or part of combination antimicrobial regimens, including data from comparative trials, in *urinary tract infections* (UTI),

bacterial prostatitis, enteric infections and *intra-abdominal infections* (IAI) are considered. Potential for the use of ciprofloxacin in the treatment pelvic inflammatory diseases, *skin and soft tissue infections* (SSTI), bone and joint infections are also discussed. A focus on the role of ciprofloxacin in the treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections (nosocomial pneumonia) and acute exacerbation of COPD is made.

**Key words:** fluoroquinolones, ciprofloxacin, resistance, efficacy.

Контактный адрес:  
Алексей Викторович Голуб  
Эл. почта: golub@antibiotic.ru

## Введение

Сегодняшняя картина резистентности возбудителей инфекций к антибиотикам все чаще заставляет специалистов говорить о недостатке новых *антимикробных препаратов* (АМП), способных успешно ее преодолеть и обеспечить, тем самым, эффективность *антибактериальной терапии* (АБТ). Эволюция АМП зачастую сопровождается не только ростом способности последующих поколений антибиотиков к преодолению факторов резистентности возбудителей, но и расширением спектра антимикробной активности. Последнее качество является несомненно полезным лишь в случае полимикробной этиологии инфекционных заболеваний, что само по себе является относительно редким явлением. При иных же обстоятельствах широкий спектр активности есть ничто иное, как фактор риска развития резистентности вследствие селективного давления на микроорганизмы, не играющие в конкретном случае этиологической роли. В этой связи назначение хорошо известных «классических» АМП с относительно узким спектром активности, включая, тем не менее, большинство этиологически значимых в определенной клинической ситуации патогенов, может оказаться весьма обоснованным как с точки зрения эффективности, так и наличия на рынке качественных и недорогих генериков.

Ципрофлоксацин является самым известным представителем второго поколения хинолонов, обладающих, по сравнению с первым поколением, более выраженной активностью в отношении грамтрицательных возбудителей и расширенным антимикробным спектром. Низкая чувствительность фторхинолонов к факторам резистентности микроорганизмов, благоприятный фармакокинетический профиль и хорошая биодоступность при пероральном приеме позволили данному классу АМП занять место препаратов выбора в лечении большого количества инфекционных заболеваний, встречающихся в амбулаторной и госпитальной практике [1]. Ципрофлоксацин традиционно используется при бактериальном простатите, *инфекциях мочевых путей* (ИМП), *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), *инфекциях кожи и мягких тканей* (ИКМТ), костей и суставов. В качестве компонента комбинированной терапии препарат с успехом применяется при *воспалительных заболеваниях органов малого таза* (ВЗОМТ) и *интраабдоминальных инфекциях* (ИАИ). Несомненным положительным качеством фторхинолонов является возможность их назначения при нозокомиальных инфекциях дыхательных путей [2].

В задачу настоящего сообщения входило определение места АМТ в лечении различных вариантов инфекционной патологии человека в современных условиях с целенаправленной оценкой вклада представителя фторхинолонов – ципрофлоксацина.

## Инфекции мочевых путей

Инфекции нижних (цистит) и верхних (пиелонефрит) отделов мочевых путей относятся к группе наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека, требующих проведения адекватной антибактериальной терапии. Известно, что представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli*, являясь зачастую единственным этиологическим агентом, вызывают подавляющее большинство подобных инфекций [3]. Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, в России чувствительность кишечной палочки, выделенной при неосложненных ИМП, к ципрофлоксацину достаточно высока и составляет 95,7%. В то же время резистентность основного уропатогена к ко-тримоксазолу и ампициллину при неосложненных ИМП составляет 21,0 и 37,1% соответственно, что не позволяет рекомендовать данные антибиотики в качестве препаратов выбора для АБТ. Таким образом, ципрофлоксацин, наряду с ингибиторозащищенными аминопенициллинами, цефуроксимом, нитрофурантоином и фосфомицином, может быть с успехом использован для терапии ИМП, что и нашло свое отражение в национальных рекомендациях по выбору АМП при ИМП внебольничного происхождения [4].

Интересны данные, полученные при изучении фармакодинамики ципрофлоксацина у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек. Установлено, что при клиренсе креатинина <50 мл/мин и двукратном снижении дозировки препарата последний, в отличие от ко-тримоксазола, по-прежнему способен создавать эффективные концентрации в крови и моче в отношении большинства уропатогенов в течение более 24 ч, что оправдывает его назначение в подобных клинических ситуациях [5–7].

Множество сравнительных исследований эффективности фторхинолонов и других классов АМП при терапии ИМП выявили равенство или превосходство первых в той или иной мере. Учитывая возможность проведения коротких 3-дневных курсов терапии инфекций нижних отделов мочевых путей, не отличающихся по эффективности от 5–7-дневных, но безусловно выигрываю-

щих в фармакоэкономическом аспекте и вопросах безопасности, фторхинолоны, в частности ципрофлоксацин, являются признанными препаратами выбора для лечения неосложненных ИМП во всем мире [8–10].

### Бактериальный простатит

Бактериальный простатит относится к инфекциям репродуктивной системы мужчин. Необходимость длительной АБТ (4–12 недель), определенное ограничение трудовой и социальной активности мужчин, беспрецедентная значимость адекватной стартовой терапии обуславливают еще большую необходимость рационального подхода к вопросу выбора АМП. Кишечная палочка, в меньшей степени – другие энтеробактерии являются возбудителями данной патологии. Этиологическая роль грамположительных микроорганизмов, как и «атипичных» патогенов (хламидий, микоплазм, уреоплазм), до сих пор остается неясной и является предметом дискуссий [10].

Острый и хронический бактериальный простатит, воспалительный синдром хронической тазовой боли (СХТБ) являются показаниями для проведения АБТ. По нашим данным, в популяции мужчин с диагнозом «хронический простатит» пациенты с хроническим бактериальным простатитом и воспалительным СХТБ составляют 8,2 и 45,3% соответственно [11]. Фактически это означает, что, несмотря на непрекращающиеся споры о необходимости АБТ при хроническом простатите, в случае надлежащей диагностики, в назначении антибиотиков нуждается каждый второй пациент.

Помимо этиологической направленности терапии необходимо учитывать наличие гематопростатического барьера и способность патогенов, вызывающих простатит, к образованию биопленки, что практически ограничивает выбор АМП группой фторхинолонов. Тетрациклин и ко-тримоксазол являются альтернативными и менее предпочтительными препаратами [2, 12].

### Инфекции желудочно-кишечного тракта

Острая инфекционная диарея представляет собой большую группу инфекционных заболеваний, причиной которых являются бактерии и вирусы. К наиболее частым бактериальным возбудителям внебольничных диарей (в т.ч. и диарей путешественников) относятся шигеллы, неифоидные штаммы сальмонелл, кампилобактеры, энтеротоксигенные и энтеропатогенные штаммы кишечной палочки, а также штаммы последней, продуцирующие токсин Шига (энтерогеморрагическая *E. coli* O157). Обычно внебольничная инфек-

ционная диарея подразумевает легкое течение заболевания и самостоятельное разрешение симптомов в течение 1–3 дней. Адекватное лечение при общем удовлетворительном состоянии пациентов, отсутствии лихорадки и патологических примесей (кровь, гной, слизь) в стуле заключается лишь в восполнении жидкости и электролитов. При длительности диареи более суток, наличии лихорадки, общих симптомов интоксикации и обезвоживания, присутствии крови в стуле рекомендуется культуральное исследование последнего и последующая эмпирическая АБТ до выделения конкретного патогена и определения его чувствительности к АМП. Выявление лейкоцитов в фекалиях при микроскопии может быть полезным для установления наличия воспаления в кишечнике как характерного показателя инвазивных сальмонеллезов, шигеллезов, кампилобактериозов и тяжелых колитов, причиной которых является *Clostridium difficile*. Вследствие категорических противопоказаний к проведению АБТ при диарее, возбудителем которой является *E. coli* O157 (достоверное повышение риска развития гемолитико-уремического синдрома), в случае наличия крови в стуле целесообразно поставить серологический тест на токсин Шига. Помимо наличия «кровянистой диареи», к признакам инфекции, вызванной энтерогеморрагическими штаммами *E. coli*, относятся боли в правых отделах живота и отсутствие высокой лихорадки [13,14].

Несмотря на увеличение количества сообщений о росте резистентности *Shigella* spp. и *Salmonella* spp. к антибиотикам, фторхинолоны, и в частности ципрофлоксацин, являются сегодня препаратами выбора для эмпирической терапии внебольничных инфекционных диарей у взрослых пациентов, когда короткие курсы (3 дня) высокоэффективны и вполне безопасны [13, 15–18].

Следует отметить, что диарея путешественников является достаточно частым явлением именно в развитых странах и сопровождается как значительными расходами на лечение заболевших со стороны институтов здравоохранения этих стран, так и убытками принимающих государств вследствие существенного ограничения активности путешествующих. Назначение ципрофлоксацина при этом заболевании является оправданным и позволяет сократить среднюю продолжительность наличия жидкого стула с 3–5 суток до 1 дня [2, 14,19].

### Интраабдоминальные инфекции

Отличительной особенностью ИАИ, как и других хирургических инфекций, является то, что АБТ служит важнейшим компонентом комплексной терапии, основу которой составляет оперативное

лечение. Необходимость АБТ при ИАИ диктуется фактом распространения инфекции за пределы первичного очага, т.е. наличием перитонита. Подобного рода ИАИ относятся к осложненным и требуют адекватной АБТ до и после вмешательства, направленного на удаление источника инфекции или установление контроля над ним [20]. Установлено, что неадекватная АБТ перитонита даже на фоне успешно выполненного хирургического вмешательства повышает вероятность летального исхода с 6% до 71% [21].

В абсолютном большинстве ИАИ имеют полимикробную этиологию, что обусловлено разнообразием микрофлоры, населяющей ЖКТ, характеризующейся увеличением количества родов и видов возбудителей за счет анаэробов при вовлечении в инфекционный процесс разных отделов кишечника «сверху вниз». Среднее количество родов/видов микроорганизмов при этом увеличивается с 5 при локализации инфекции в гастродуоденальной зоне до 9 при вовлечении в процесс толстой или прямой кишки [22, 23]. Известно, что представители семейства *Enterobacteriaceae* в ассоциации с анаэробами (главным образом – *E. coli* и группа *Bacteroides fragilis*) являются наиболее частыми возбудителями внебольничных ИАИ, менее часто выявляют ассоциации аэробов. При нозокомиальной природе перитонита, несмотря на сохранение ведущей роли вышеуказанных возбудителей, их спектр является менее предсказуемым и расширен за счет грамотрицательных неферментирующих бактерий (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.), энтерококков, а также других видов энтеробактерий (*Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*) [20,24].

Таким образом, общим принципом выбора режима АБТ внебольничного перитонита является активность препарата или комбинаций препаратов против энтеробактерий и анаэробов. Поэтому на сегодняшний день для комбинированной АБТ подходят классические варианты сочетания цефалоспоринов III поколения или фторхинолонов II–III поколений с метронидазолом. Считается, что рутинное культуральное исследование материала из брюшной полости в подобных случаях не показано, а АБТ носит эмпирический характер.

Правилом эмпирического выбора АМП при нозокомиальном перитоните является знание локальной этиологии и эпидемиологии резистентности, а также возможной роли синегнойной палочки. Круг выбора АМП для монотерапии представлен карбапенемами с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем или дорипенем) и ингибиторозащищенными *цефалоспори́нами* (ЦС) III поколения с антисинегнойной активностью (цефоперазон/

сульбактам). Комбинированная АБТ представлена сочетанием ЦС III–IV поколения или фторхинолонов с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин или левофлоксацин) с метронидазолом.

Необходимо заметить, что при развитии нозокомиального перитонита настоятельно рекомендуется проведение микробиологического исследования материала из брюшной полости с идентификацией возбудителей и последующим определением их чувствительности к антибиотикам, что позволит вовремя скорректировать режим АБТ [20,24].

### Инфекции дыхательных путей

**Нозокомиальная пневмония.** *Нозокомиальная пневмония* (НП) является второй по частоте инфекцией, приобретаемой пациентами в стационарах, и занимает первое место в отделениях реанимации и интенсивной терапии, что связано с относительно высокой частотой проводимых инвазивных манипуляций на дыхательных путях [25,26].

НП может вызываться различными бактериальными возбудителями и даже иметь полимикробный характер. К наиболее частым патогенам, играющим этиологическую роль при НП, в том числе и при *вентилятор-ассоциированной пневмонии* (ВАП), относятся *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. Кроме того в последнее время отмечается увеличение доли грамположительных кокков, включая метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), в структуре возбудителей НП. Аспирационный характер НП может иметь отражение в анаэробной этиологии этого тяжелого заболевания. Частота выделения полирезистентных возбудителей, в т.ч. и таких, как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*, значительно варьирует в зависимости от стационара [27].

Этиологическая роль такого количества «проблемных» патогенов, включая продуцирующие *бета-лактамазы расширенного спектра* (БЛРС) энтеробактерии, диктует необходимость и важность проведения локального эпидемиологического надзора за этиологией и резистентностью возбудителей НП в целях адекватного выбора АМП для терапии. Вся сложность последней как раз и обусловлена возможной полимикробной этиологией заболевания, а еще в большей степени – нередким наличием резистентных практически ко всем известным классам антибиотиков возбудителей [28].

Стартовые режимы немедленной эмпирической терапии ранней НП ( $\leq 5$  дней пребывания в стационаре) у пациентов без факторов риска наличия полирезистентных возбудителей предусматривают

### Факторы риска наличия полирезистентных возбудителей НП

Факторы риска	Характеристика факторов риска
Длительность настоящей госпитализации	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Более 5 суток</li> </ul>
Состояние здоровья пациента или его окружения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Иммунодефицитное состояние и/или иммуносупрессивная терапия</li> <li>• Наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями</li> <li>• Пребывание в домах длительного ухода (дом престарелых, инвалидов и т.п.)</li> </ul>
Лечебные процедуры	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АБТ в предшествующие 90 дней (до госпитализации)</li> <li>• Госпитализация в течение 2 и более дней за предшествующие 90 дней</li> <li>• Проведение инфузионной терапии на дому</li> <li>• Хронический диализ в течение предшествующих 30 дней</li> <li>• Лечение ран в домашних условиях</li> </ul>
Эпидемиология резистентности	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая распространенность резистентности у основных возбудителей во внебольничных условиях или конкретных отделениях стационаров</li> </ul>

назначение АМП, не обладающих антисинегнойной активностью, а именно ЦС III (цефтриаксон, цефотаксим), ингибиторозащищенных бета-лактамов (амоксциллин/клавуланат), эртапенема, а также фторхинолонов (лево-, мокс- или ципрофлоксацин). В случае поздней НП (>5 дней от момента госпитализации пациента) или наличия факторов риска присутствия полирезистентных возбудителей (таблица), следует назначать препараты, высокоактивные в отношении синегнойной палочки и БЛРС-продуцирующих энтеробактерий. Монорежимы заключаются в назначении карбапенемов (имипенем, дорипенем, эртапенем) или ЦС III–IV (цефепим, цефтазидим). Комбинированные режимы терапии включают сочетания ингибиторозащищенных бета-лактамов с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам) с фторхинолонами (лево- или ципрофлоксацин) или амикацином. При подозрении или подтверждении этиологической роли MRSA обязательным компонентом терапии должен стать ванкомицин или линезолид [25].

**Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких.** ХОБЛ является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности в мире, общий экономический ущерб от которой измеряется колоссальными даже для бюджета развитых государств миллиардными суммами. Известно, что обострения ХОБЛ служат основной причиной обращений таких пациентов за медицинской помощью, а инфекционная природа обострений, требующая проведения АБТ, наблюдается в 75–80% случаев [29,30].

Этиологическая структура инфекционных обострений ХОБЛ в некотором роде зависит от степени тяжести/стадии заболевания. К наиболее важным возбудителям обострений ХОБЛ относятся *H. influ-*

*enae* и *Moraxella catarrhalis*, на долю которых может приходиться до 46 и 20% обострений соответственно. Кроме того, достоверно установлено снижение доли грамположительных кокков (*Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*) и возрастание значимости грамотрицательных возбудителей (энтеробактерии и синегнойная палочка) в соответствии с повышением тяжести заболевания, тесно коррелирующим в свою очередь, с *объемом форсированного выдоха* (ОФВ) [31–33].

На сегодняшний момент назначение ципрофлоксацина с целью АБТ оправдано у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ при наличии выраженных функциональных нарушений (ОФВ < 35%), хронического отделения гнойной мокроты, бронхоэктазов, предшествующего выделения из мокроты *P. aeruginosa*. Настоящие факторы являются предикторами высокого риска этиологической роли синегнойной палочки, что требует назначения АМП, высокоактивных в отношении последней [34].

Вышеописанные клинические ситуации являются примерами строго обоснованного применения ципрофлоксацина в качестве антибиотика выбора для моно- или комбинированной терапии. Далее речь пойдет об инфекционной патологии, при которой назначение препарата может быть менее предпочтительно, но вполне оправдано с учетом факторов переносимости или доступности АМП выбора.

### Инфекции кожи и мягких тканей

Данная группа заболеваний является, пожалуй, наиболее обширной и включает, наряду с банальными пиодермиями, также вторичные и некротизирующие ИКМТ, зачастую представляющие очень серьезную проблему с непосредственной угрозой для жизни пациента. Круг возбудителей пиодер-

мий ограничен главным образом грамположительными *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes*, в то же время в качестве этиологически значимых возбудителей вторичных и некротизирующих ИКМТ также могут выступать энтерококки, представители семейства *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*. В составе микробных ассоциаций, выделяемых от пациентов, страдающих этими инфекциями, также обнаруживаются анаэробы, такие как *Clostridium* spp. и *B. fragilis* [35, 36].

Важно, что прерогативой выбора терапии наиболее тяжелых форм ИКМТ обладает врач-хирург, а своевременная и качественно выполненная хирургическая обработка очага инфекции является основополагающим моментом лечения.

АБТ пиодермий как инфекций, вызванных одним возбудителем, может включать один АМП, выбор которого основан на данных локальной резистентности стафило- и стрептококков к антибиотикам. Особую проблему могут составлять лишь MRSA, так как пиогенные стрептококки по-прежнему сохраняют в 100% случаев чувствительность к пенициллинам [37–39]. Терапия вторичных и некротизирующих ИКМТ, часто имеющих полимикробную этиологию, представляет более сложную задачу, для решения которой следует использовать препараты, активные в отношении как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, т.е. необходимо использовать комбинации антибиотиков, либо отдавать предпочтение препаратам, обладающим сверхшироким спектром активности [35].

Согласно нашим данным, в России картина резистентности золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка, выделенных при внебольничных инфекциях, является относительно благоприятной [39]. Так, общая частота выявления внебольничных MRSA, в т.ч. и от пациентов с ИКМТ, составляет 3,8%, а чувствительность *S. aureus* к ципрофлоксацину отмечается у 93,3% штаммов [40].

Для терапии вторичных и некротизирующих ИКМТ внебольничного происхождения подходят ингибиторозащищенные пенициллины, комбинации ЦС II–III без антисинегнойной активности с метронидазолом, а также комбинации фторхинолонов с метронидазолом. Тяжесть состояния пациентов может обуславливать необходимость парентерального пути введения АМП, в данном случае использование ципрофлоксацина является предпочтительным с точки зрения возможности экономически более выгодной ступенчатой терапии, т.е. перехода на пероральный прием препарата при нормализации состояния больного.

## Инфекции костей и суставов

Состав возбудителей инфекций костей и суставов, за исключением специфических случаев (туберкулез или инфекции, передаваемые половым путем), в силу частой общности механизмов патогенеза и путей инфицирования, может вполне соответствовать таковому для ИКМТ. Тактика лечения основывается на определении показаний к хирургическому лечению и выборе АМП для адекватной терапии [36].

Выбор антибиотиков в каждом конкретном случае происходит эмпирически с учетом патологии и данных о локальной резистентности возбудителей к АМП. Анамнез заболевания, в большей степени – место (внебольничное или нозокомиальное происхождение) и обстоятельств приобретения инфекции (травма, контактный или гематогенный путь инфицирования), а также фактор предшествующей АБТ также играют важную роль в обосновании выбора того или иного препарата.

Комбинации различных классов АМП, например ЦС или фторхинолонов с метронидазолом, а также назначение препаратов, активных в отношении множественнорезистентных патогенов, может понадобиться в случае внутрибольничного инфицирования или наличия «богатой» истории предшествующей АБТ [2].

## Воспалительные заболевания органов малого таза

Обычным примером инфекций, нередко имеющих изначально полимикробную этиологию, являются ВЗОМТ. Причина данного заболевания – возбудители инфекций, *передаваемых половым путем* (ИППП), в сочетании с аэробной грамотрицательной, грамположительной или анаэробной микрофлорой. Возбудители ИППП, в свою очередь, могут быть представлены как «типичными» (гонококки), так и «атипичными» микроорганизмами, а также их ассоциациями [41].

Ципрофлоксацин обладает высокой активностью в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, однако рутинное тестирование чувствительности данного патогена представляет определенные трудности и требует наличия специальных сред. Исследованная нами чувствительность гонококков к ципрофлоксацину в Москве и Смоленске в 2000 г. составила 93,0 и 98,8%, в то же время последние данные, например по США, свидетельствуют о значительном росте резистентности гонококков к фторхинолонам (до 13,3% в 2006 г.), поэтому при установленной этиологической значимости этих микроорганизмов назначение ципрофлоксацина оправдано и возмож-

но только при наличии валидных локальных данных по резистентности [2, 42].

С учетом столь «насыщенного» микробного пейзажа возбудителей ВЗОМТ, адекватная АБТ должна включать препараты или их комбинации, активные в отношении каждого вида патогенов. По имеющимся данным, клиническая и микробиологическая эффективность терапии неосложненных ВЗОМТ комбинацией ципрофлоксацина, доксицилина и метронидазола в течение 14 дней достаточно высока и составляет соответственно 98,0 и 88,2% [43]. В другом исследовании результат терапии комбинацией ципрофлоксацина с клиндамицином был сравним с таковым при использовании цефтриаксона с доксициклином, клиническая эффективность их режимов составила 97,0 и 95,0% соответственно [44].

### Заключение

Несомненно, резистентность возбудителей инфекционных заболеваний является сегодня серьезной клинической и экономической проблемой, которая, тем не менее, стимулирует научный прогресс, результатом чего является разработка все новых и новых поколений или классов АМП, способных ее преодолеть. С другой стороны, в длинном ряду клинических ситуаций чрезмерное увлечение новыми высокоэффективными препаратами, обладающими широким спектром активности, не только не обосновано с учетом показаний и стоимости последних, но и несет риск селекции устойчивости патогенов вследствие селективного давления.

К счастью, картина резистентности микроорганизмов, являющихся причиной внебольничных инфекций в России, достаточно благоприятная с точки зрения возможности использования для терапии большой группы «классических» представителей бета-лактамов, фторхинолонов, макролидов и

др. Грамотное же отношение к АБТ и взвешенный подход к выбору АМП как раз и подразумевают рациональное использование антибиотиков с максимально узким спектром активности, достаточным, однако, в конкретной клинической ситуации.

Ципрофлоксацин является самым изученным представителем фторхинолов, доказавшим свою эффективность и безопасность в сотнях клинических исследований при различных вариантах инфекционной патологии человека [1, 45, 46]. Широкая доступность на рынке качественных генериков ципрофлоксацина европейского производства, наличие форм для парентерального и перорального применения делают вполне реальным выбор эффективной высокобезопасной и экономически выгодной терапии приведенных выше инфекционных заболеваний [47]. Интересно, что актуальность повышения комплаентности пациентов приводит к совершенствованию форм доставки лекарственных средств. Так, для ципрофлоксацина оказалось весьма успешным применение таблеток с замедленным высвобождением действующего вещества, продемонстрировавшее равную эффективность терапии при несомненно большей приверженности пациентов лечению [48].

Таким образом, даже в эру микробной антибиотикорезистентности потенциал некоторых АМП, история использования которых насчитывает не один десяток лет, все еще достаточен для обоснованных рекомендаций к их широкому применению в клинической практике. Наличие большого индивидуального и широко описанного систематизированного опыта, доказанная временем безопасность, выгодное соотношение цена/качество и дальнейшее совершенствование форм доставки делают многие «классические» АМП оптимальным «золотым стандартом» для сравнения свойств последующих поколений антибиотиков.

### Литература

- Hooper D.C., Rubinstein E., editors. *Quinolone antimicrobial agents*. 3rd ed. Washington DC: ASM Press; 2003.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск: МАКМАХ; 2007. С. 94-100.
- Schito G., Naber K.G., Botto I., et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:407-13.
- Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С., и др. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 1. Смоленск: МАКМАХ; 2002. с. 156-68.
- Gilbert D.N. Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 1:327-31.
- Gasser T.C., Ebert S.C., Graversen P.H., et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in patient with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:709-12.
- Elzinga L.W., Golper T.A., Rashad A.L., et al. Ciprofloxacin activity in cyst fluid from polycystic kidneys. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:844-7.
- Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., et al. Amoxicillin-

- clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 2005; 293:949-55.
9. Talan D.A., Stamm W.E., Hooton T.M., et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in woman. *JAMA* 2000; 283:1583-90.
  10. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., et al. Рекомендации европейской урологической ассоциации по ведению больных с инфекциями почек, мочевыводящих путей и инфекциями мужских половых органов. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 2. Смоленск: МАКМАХ; 2007. с. 352-565.
  11. Сухорукова М.В. Этиологическое значение различных микроорганизмов при хронических простатитах. [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Смоленск, 2006. 21 с.
  12. Naber K.G., Weidner W. Chronic prostatitis – an infectious disease? *JAC* 2000; 46:157-61.
  13. Лобзин Ю.В., Якушин С.Б., Захаренко С.М. Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 1. Смоленск: МАКМАХ; 2002. с. 233-67.
  14. Guerrant R.L., Gilder T., Steiner T.S., et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *CID* 2001; 32:331-51.
  15. Ahamed J., Gangopadhyay J., Kundu M., et al. Mechanisms of quinolone resistance in clinical isolates of *Shigella dysenteriae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2333-4.
  16. Piddock L.J.V. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella* serovars isolated from humans and food animals. *FEMS Microbiol Rev* 2002; 26:3-16.
  17. Bennish M.L., Salam M.A., Haider R., et al. Therapy for shigellosis. II. Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and ampicillin. *J Infect Dis* 1990; 162:711-6.
  18. Khan W.A., Seas C., Dhar U., et al. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:697-703.
  19. Ericsson C.D., Johnson P.C., DuPont H.L., et al. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers` diarrhea. A placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; 106:216-20.
  20. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surgical Infections* 2002; 3:161-73.
  21. Carlet J., Bouhaja B., Blériot J., Dazza F. Infections péritonéales postopératoires. In: *L'infection en réanimation*. Régnier B., Brun-Buisson C., eds. Masson, Paris, 1988; 126-38.
  22. Зузова А.П., Стецюк О.У., Середкина М.А., и др. Этиология осложненных интраабдоминальных инфекций. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2001; 3 (Приложение 1):16.
  23. Walker A.P., Krepel C.J., Gohr C.M., et al. Microflora of abdominal sepsis: locus of infection. *J Clin Microbiol* 1994; 32:557-8.
  24. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37:997-1005.
  25. Hospital-acquired pneumonia guideline committee of the American Thoracic Society & Infection Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
  26. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:1396-405.
  27. Craven D.E., Palladino R., McQuillen D.P. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:939-62.
  28. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 2. Смоленск: МАКМАХ; 2007. с. 305-51.
  29. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004; 54:1408-13.
  30. Mapel D., Chen J.C., George D., et al. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care. *Manag Care Interface* 2004; 17:61-6.
  31. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.D., et al. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg BID vs clarithromycin 500 mg BID. *Clin Ther* 1998; 20:885-900.
  32. Chodosh S., Schreurs J.M., Siami G., et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:730-8.
  33. Read R.C., Kuss A., Berrisoul F., et al. The efficacy and safety of a new ciprofloxacin suspension compared with co-amoxiclav tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 1999; 93:252-61.
  34. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. с. 267-94.
  35. File T.M., Stevens D.L. Contemporary diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. 2nd ed. Newtown: Handbooks in Health Care Co.; 2007.
  36. West M.A. Contemporary guide to surgical infections. Newtown: Handbooks in Health Care Co.; 2008.
  37. Moreno F., Crisp C., Jorgenson J.H., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. *Clin Infect* 1995; 21:1308-12.
  38. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2005; 7:255-70.
  39. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного



- исследования ПеГАС-I. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005; 7:154-66.
40. Nikulin A., Dekhnich A., Ivanchik N., et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in the community settings in Russia. Proceedings of the 19th ECCMID; 2009 May 16-19; Helsinki, Finland. Poster# P1077.
  41. Haggerty C.L., Ness R.B. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. CID 2007; 44:953-60.
  42. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2005 supplement: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) annual report, 2005. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2007. Available from: ULR: <http://www.cdc.gov/std/GISP2005/default.htm>.
  43. Heystek M., Tellarini M., Schmitz H., et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs ciprofloxacin plus doxycycline plus metronidazole for the treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease (PID). J Antimicrob Chemother 1999; 44 (Suppl. A):143.
  44. Arredondo J.L., Diaz V., Gaitan H., et al. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. Clin Infect Dis 1997; 24:170-8.
  45. Ball P. Safety of the new fluoroquinolones compared with ciprofloxacin. Journal of chemotherapy 2000; 12 (Suppl. 1):8-11.
  46. Childs S.J. Safety of the fluoroquinolone antibiotics: focus on molecular structure. Infect Urol 2000; 13:3-10.
  47. Голуб А.В. Особенности фармацевтического рынка в XXI веке: единство непохожих и что мы выбираем? Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2009; 11:335-40.
  48. Fourcroy J.L., Berner B., Chiang Y.K., et al. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:4137-43.