

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ФТОРХИНОЛОНОВОГО РЯДА ЦИПРОФЛОКСАЦИН

А.А. Визель, Е.И. Ванькова, С.М. Озол, Д.И. Тагирова

*Кафедра фтизиопульмонологии (зав. — проф. А.А. Визель) Казанского государственного
медицинского университета, РМУ “Фтизиатрия” (главрач — Р.Ш. Валиев) МЗ РТ*

В последние несколько лет врачи общей практики все чаще прибегают к назначению новых лекарственных средств — фторхинолонов. Опрос, проведенный среди врачей Казани и ряда районных центров Татарстана, показал, что далеко не все из них ясно представляют себе показания к применению, преимуществу и некоторые недостатки этих лекарственных средств. Одни из них назначают индийские производные цiproфлoксацина почти каждому больному даже при легко протекающих инфекциях. Другие, узнав о риске артропатий и фотодерматитов, не рекомендуют их никому. На VII конгрессе пульмонологов (Москва, 1997) было отмечено, что с попустительством чиновников цiproфлoксацин в России продается под 29 названиями, среди которых оригинален только ципробай. Даже в столичных клиниках наблюдаются случаи “комбинированной” терапии тяжелых больных посредством назначения двух аналогов.

Первый препарат класса хинолонов был синтезирован в 1962 г. Это была налидиксовая кислота (неграм), которую применяли при инфекциях мочевыводящих путей. Позднее был создан ряд “мочевых хинолонов”: оксолиновая кислота, промидиновая кислота, циноксацин, милоксацин и др. Однако эра хинолонов в антибактериальной терапии началась с синтеза новых фторсодержащих препаратов — норфлоксацина, пefлоксацина, энроксацина, офлоксацина, цiproфлoксацина, руфлoксацина, ломефлoксацина, спарфлoксацина, флероксацина, тосуфлoксацина и темафлoксацина. Эти препараты теперь рассматриваются как серьезная альтернатива высокоактивным парентеральным антибиотикам широкого спектра действия. Термин “фторхинолоны” (а точнее, “6-фторхинолоны”) отражает две основные особенности химического строения данных препаратов: принадлежность к классу хинолонов и наличие в молекуле атома фтора в положении 6 цикла гетероциклической системы хинолона.

Антибактериальное действие фторхинолонов складывается из ряда этапов. Препараты проникают в бактериальную клетку через внешнюю мембрану и ингибируют действие ДНК-гиразы (топоизомеразы II), которая является катализатором процесса укладки ДНК в суперспираль, нарушая процессы транскрипции и репликации. Последующее подавление в связи с этим биосинтеза ДНК и индукция белков SOS-ответа проявляются удлинением и филаментацией клетки, нарушением ее деления. Поскольку соответствующие ферментные системы у человека и бакте-

рий значительно различаются, эти препараты оказывают селективное действие только на ДНК бактерий. Фторхинолоны обладают быстрым бактерицидным эффектом, а развитие устойчивости к ним происходит медленно. Они активны в отношении внутриклеточно расположенных бактерий (например, при незавершенном фагоцитозе), что связано с их высокими внутриклеточными концентрациями. In vitro был отмечен “парадоксальный эффект” фторхинолонов — снижение бактерицидной активности при воздействии высоких концентраций фторхинолона (in vivo такие концентрации не встречаются). Это связано с подавлением синтеза белка и ДНК, вмешательство в который определяет действие хинолона. В клинике данный эффект могут вызвать хлорамфеникол и рифампицин, которые ингибируют синтез белка и ослабляют действие хинолонов. Хинолоны ранних поколений проявляют антагонизм по отношению к бактерицидному эффекту хлорамфеникола и рифампицина in vitro. Допустимым считается их сочетание с бета-лактамами и аминогликозидами. Резистентность к этой группе антибактериальных препаратов может быть обусловлена снижением их сродства к ДНК-гиразе или нарушением их проникновения через бактериальную стенку. Сравнительную антибактериальную активность некоторых препаратов данной группы (in vitro, МИК) отражает табл. 1 [3].

В литературе встречаются данные, описывающие бактерицидное действие некоторых фторхинолонов на *M.tuberculosis* на клеточном уровне [2].

Концентрация ряда фторхинолонов в плазме и доля их связывания с белком представлены в табл. 2 [3].

Среди побочных эффектов хинолонов особо выделяют артроксичность. В 1977 г. (спустя 15 лет после внедрения в практику первого хинолона) было обнаружено повреждение ткани хряща у неполовозрелых животных при использовании невигамона, грамурина, палина [1].

В экспериментах по силе повреждения хрящевой ткани крыс, получавших препараты в наивысших дозировках, они распределились в такой последовательности: налидиксовая кислота — норфлоксацин — офлоксацин — цiproфлoксацин. Наиболее безопасным оказался цiproфлoксацин. Тем не менее беременным противопоказаны все фторхинолоны.

При передозировках фторхинолонов, принятых внутрь, показано прежде всего промывание желудка. Необходимы гидратация организма и симптоматическая терапия. Следует знать, что при

Таблица 1

Сравнительная антибактериальная активность фторхинолонов (in vitro, МИК мг/л)

Микроорганизмы	Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Ломефлоксацин	Пефлоксацин
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1 — 2	0,25 — 2	0,5 — 4	0,1 — 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 — 8	0,5 — 6,25	4 — 16	8 — 16
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03 — 0,5	0,008 — 0,06	0,06 — 0,12	0,03 — 0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	0,03 — 0,25	0,02 — 2	0,25	1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,004 — 0,1	0,002 — 0,1	0,06	0,008 — 0,06
<i>meningitidis</i>	0,015 — 0,03	0,003 — 0,12		0,03
<i>Chlamidia pneumoniae</i>	0,25 — 1	2	4	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,78 — 2	0,78 — 3,12	0,5 — 8	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,5 — 1	0,25 — 4	2	2 — 8
<i>Mycobacterium avium</i>	4 — 16	0,5 — 32	8	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,12 — 1	0,02 — 1	0,12 — 1	2
<i>E. coli</i>	0,02 — 1	0,01 — 0,25	0,06 — 1	0,12 — 2
<i>Bordetella pertussis</i>	0,03 — 8	0,06 — 4	0,25	

Таблица 2

Концентрация фторхинолонов в плазме крови и процент их связывания с белком

Антибиотики, доза (мг)	Концентрация в плазме после в/в введения, мг/л	Процент связывания с белком
Ципрофлоксацин, 200	6,3	39,6
Офлоксацин, 200	5,2	25
Пефлоксацин, 200	5,8	20 — 30
Ломефлоксацин, 100	1,3	20,6
Руфлоксацин, 100	2,85	60

гемодиализе и перитонеальном диализе удаляется менее 10% дозы препарата, а специфических антител не существует.

На нашей кафедре в течение последних 4 лет ведется наблюдение за больными с неспецифическими заболеваниями легких и туберкулезом, получающими ципрофлоксацин. Это позволило остановиться на нем более подробно.

Ципрофлоксацин — 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дегидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолин-карбоксильная кислота; его суммарная эмпирическая формула — $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$. Он имеет низкую токсичность, $LD_{50} = 5$ г/кг массы тела. Оригинальным препаратом считается ципробай, разработанный немецкой фирмой "Bayer". Все остальные препараты являются в той или иной степени его копиями, коммерческими синонимами. К ним относят афеноксин (*Faran Laboratories*), ифиципро (*Unique*), квинтор (*Torrent*), медоциприн (*Medochemie*), неофлоксин (*Beximco*), сифлокс (*Eczacibasi*), цепрова (*Lupin*), ципринол (*KRKA*), ципроквин (*Kopran*), ципромед (*Promed Exports*), ципропан (*Panacea Biotec*), ципросан (*Rusan Pharma; Sun Pharmaceutical*), ципрофлоксацин (*Promed Exports; Mesco International; Mexco Pharmaceuticals; Мосхимфармпрепараты*), ципроцинал (*Zdravel*), цитерал (*Alkaloid*), цифлоцин (*Deva Holding*), цифран (*Ranbaxy*), Ципро (*Miles Inc. Pharmaceutical*).

Ципрофлоксацин обладает достаточно широким спектром действия. Высокочувствительны к нему *Escherichia coli* (минимальная ингибирующая концентрация = 0,14 мкг/мл), *Proteus mirabilis*

(0,15 мкг/мл), *Salmonella* spp. (0,07 мкг/мл), *Shigellae* (0,04 мкг/мл), *Haemophilus influenzae* (0,018 мкг/мл), *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae* (0,005 мкг/мл), *Meningococci* (0,008 мкг/мл), *Pasteurella* spp. Чувствительны к нему *Staphylococci* (0,4—0,7 мкг/мл), *Streptococci* (1,8—2,1 мкг/мл), *Klebsiella* spp. (0,17 мкг/мл), *Enterobacter* spp., *Legionella* spp., *Yersinia* spp., *Clostridia* и др. Он активен в отношении штаммов стафилококков, продуцирующих и не продуцирующих пенициллиназу, метициллинрезистентных. Относительно устойчивы к нему *Chlamidia* (2,2 мкг/мл), *Mycoplasma* spp. (1,5 мкг/мл), *Pneumococcus* spp. (2,5 мкг/мл), *Corinebacterium*, *Mycobacterium tuberculosis* (0,25—4 мкг/мл). Препарат слабее действует на *M. bovis* (1 мкг/мл), *M. kansasii* (0,5), *M. fortuitum* (0,125). Для сравнения: классический туберкулостатик изониазид эффективен в дозе 0,015 мкг/мл. Высокорезистентны к ципрофлоксацину грибы, трепонема, *Trichomonas* spp., *Ureaplasma urealyticum* (11,1 мкг/мл), *Clostridium* spp. (22,06 мкг/мл), *Nocardia asteroides*.

Ципрофлоксацин оказывает бактерицидное действие на микробную клетку как в покое, так и в периоде роста. По механизму действия, как указывалось, он является ингибитором ДНК-гиразы. Устойчивость к нему не плазмидная, проявляется в результате мутаций, происходящих с частотой 10^{-8} — 10^{-12} [6].

При приеме внутрь этот препарат хорошо всасывается, пик его концентрации в сыворотке крови отмечается через 1—2 часа. При приеме в

дозе 0,5 г она составляет 2 мкг/мл, а в дозе 0,75 г. — 4—5 мкг/мл. При внутривенном введении период полувыведения — 3,2 часа, при приеме внутрь — 3—4 часа. Общий клиренс препарата у взрослых составляет 678 мл/мин. Он хорошо проникает в легкие (до 310% от уровня в плазме), мокроту (95%), почки (1010%), мочу (20000%), секрет простаты (до 450%), желчь (9730%), миндалины (180%), кости (78%). У здоровых проникновение препарата в спинномозговую жидкость не превышает 20%, при гнойном менингите — до 92%, при вирусном — только 26,6%. Препарат попадает в молоко кормящей матери в концентрации, опасной для ребенка.

Областью применения ципрофлоксацина являются инфекции респираторного тракта, ЛОР-органов, мочевыводящих путей, гепатобилиарные инфекции, инфекции кожи, септицемия, эндокардит, менингеальные инфекции, инфекции в гинекологии, кампилобактериоз, иерсиниоз, инфекции костей и суставов. Препарат показал себя эффективным при терапии раневой инфекции и в комплексном лечении обожженных. Его рекомендуют применять для лечения инфекций или их профилактики у больных с ослабленными защитными силами, при инфекционных осложнениях у онкологических больных, инфекционной диарее, вызванной *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella* (Flexneri et Sonnei). В офтальмологии его используют для лечения инфекционных заболеваний глаз, инфекционных поражений после травм и попадания инородных тел, лечения послеоперационных инфекционных осложнений, вызванных чувствительными к нему возбудителями.

Под нашим наблюдением контролируемое лечение ципрофлоксацином прошли 14 больных острой пневмонией и 19 больных с обострением хронического обструктивного бронхита (250 мг 2 раза в сутки 7 дней). При пневмонии этот курс оказался эффективным у 12 (85,7%), при хроническом бронхите — у 14 (73,7%). Остальным пациентам понадобилась дополнительная антибиотикотерапия. В одном наблюдении ципрофлоксацин был использован во время второго месяца беременности (пациентка 17 лет не знала о своем состоянии). Пневмония была излечена, ребенок родился здоровым (наблюдение — 1,5 года). Следует заметить, что в материалах фирмы "Bayer" отмечено, что ципрофлоксацин не является препаратом первого выбора в лечении пневмококковых пневмоний, хотя и создает достаточные концентрации для подавления.

Ципрофлоксацин рекомендован для включения в качестве 4—5-го препарата при лечении туберкулеза в комбинации с другими туберкулостатиками. Фторхинолоны являются противотуберкулезными препаратами [4]. Имеются отдельные наблюдения по применению фторхинолонов в монотерапии. Опубликованы сравнительные данные экспериментального применения в клинике изониазида (300 мг в сутки) и ципрофлоксацина (по 750 мг один раз в сутки) в монотерапии [5]. В этой же работе была доказана клиническая совместимость ципрофлоксацина и рифампицина.

Нами ципрофлоксацин применялся в качестве 4-го препарата у 40 больных с полирезистентностью микобактерий и отсутствием динамики процесса в течение 2 месяцев. У 29 из них была отмечена благоприятная динамика туберкулезного процесса, подтвержденная рентгенологически, улучшились гемограмма и субъективные состояние больных. Несмотря на его одновременное применение с изониазидом, ни в одном случае не было отмечено нейротоксичности, ни разу не возникло артропатий.

Сравнительное изучение чувствительности микроорганизмов, высеваемых из материала больных туберкулезом, к ципрофлоксацину (диски фирмы "Bayer", препарат ципробай, 402 посева), показало, что выросшие колонии были представлены в 55% случаев грамотрицательной флорой и в 45% — грамположительной. Среди всех посевов устойчивость к ципробаю имела только в 11,6% случаев, тогда как к гентамицину — в 29,9%, левомицетину — в 29,0%, рифампицину — 54%, стрептомицину — в 56,6%, карбенициллину — в 58,5%, линкомицину — в 66,3%. Перекрестная устойчивость микроорганизмов, нечувствительных к ципрофлоксацину, была выявлена к линкомицину (10%), стрептомицину (9%), рифампицину, тетрациклину, ампициллину, карбенициллину и гентамицину (по 8%). Наиболее редкой была перекрестная устойчивость с аугментинном и цефуросимом (по 2%). Эти факты свидетельствуют о том, что недифференцированное назначение даже такого нового и сильного препарата, как ципрофлоксацин, чревато ростом устойчивых штаммов возбудителей. Такие "слепые" исследования (без указания конкретного патогенного микроорганизма) имеют практическое значение, поскольку в большинстве случаев в поликлиниках, а нередко и в стационарах применение антибиотика не сопровождается идентификацией возбудителя.

При анализе чувствительности к возбудителям не было выявлено устойчивости к ципрофлоксацину ни в одном случае из 16 высевок пневмококка, из 21 высева зеленого стрептококка. Гемолитический стрептококк был устойчив в 4 случаях из 103 (3,9%), *Staphylococcus aureus* — в 5 случаях из 39 (12,8%), высевов, кишечная палочка — 22 (14,7%) из 149. Полученные данные касаются только ципробая и не могут быть экстраполированы на препараты ципрофлоксацина других производителей.

Ципрофлоксацин (ципробай) выпускается в таблетках по 0,25, 0,5, 0,75 г, а также в растворах для инфузий во флаконах по 50 мл (0,1 г препарата) и 100 мл (0,2 г препарата). Таблетки следует глотать в неразжеванном виде, запивая стаканом воды. Прием таблетки вместе с пищей может снижать терапевтическую активность. Оптимально принимать таблетку через 2 часа после еды. При инфекциях дыхательных путей его назначают 2 раза в день по 250—500 мг или 2 внутривенных вливания по 200 мг (30—60 мин на каждое вливание). При лечении инфекций нижних дыхательных путей суточная доза может варьировать от 250 до 1500 мг. Длительность применения ципрофлоксацина составляет обычно 7—14 дней, при туберкулезе — до 4 месяцев. При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин назначают обычную дозу

один раз в день или половинную дозу 2 раза в день. В офтальмологии его предписывают по 1—2 капли каждые 4 часа, а при тяжелой инфекции — каждый час.

Для профилактики инфекций при хирургических вмешательствах и после них, при внутривенных манипуляциях с катетером и катетеризации мочевых путей показано 500—1000 мг ципрофлоксацина в сутки. Он считается эффективным препаратом для профилактики диареи, возникающей при путешествиях, рекомендован для профилактики офтальмологии.

Побочные эффекты при клиническом его использовании не превышают 8% случаев при назначении 500—1000 мг в сутки: это чаще всего тошнота, рвота, понос (60% всех нарушений относятся к ЖКТ), затем нарушения со стороны ЦНС — головная боль, тревога, ночные кошмары (0,4—14,4%), сыпь, зуд, крапивница (12,7%). Высокие дозы могут быть нефротоксичны (при очень высоких дозах возможно появление кристаллических структур в осадке мочи), отмечались отдельные случаи тахикардии. Вероятность кристаллурии практически исчезает, если пациент в течение суток увеличивает потребление жидкости. В экспериментах на животных, получавших препарат в течение 6 месяцев, патогенного воздействия на хрусталик выявлено не было. Как и при назначении других фторхинолонов, во время приема ципрофлоксацина необходимо исключить нагрузки на опорные суставы. При длительном пребывании на прямом солнечном свете во время приема препарата могут возникнуть фотодерматиты. Мутагенные и тератогенные эффекты препарата не доказаны.

Ципрофлоксацин противопоказан лицам старческого возраста, страдающим эпилепсией и поражениями ЦНС, при гиперчувствительности к препарату. Не рекомендуется его прием при вождении автомобиля и работе, связанной с концентрацией внимания и необходимостью быстрой реакции. Возникновение фотодерматита, появление сыпи или других аллергических реакций после приема первой таблетки являются показаниями к отмене препарата.

При беременности и кормлении ципрофлоксацин противопоказан (категория С по классификации США). До последнего времени он также не рекомендовался детям до 15 лет ввиду возможного повреждения суставных хрящей. Однако некоторые фирмы (включая и разработчика препарата компанию "Bayer") в последние годы предлагают его для лечения тяжелых инфекций у детей. Имеется достаточно большой опыт применения ципрофлоксацина у детей с муковисцидозом, с гнойно-септическими и кишечными инфекциями, для профилактики инфекционных осложнений при нейтропении без возникновения артропатий. У новорожденных высокого риска ципробай использовался в дозах 18—40 мг/кг в течение 3—11 дней. Обзор публикаций показал, что частота артропатий при лечении ципрофлоксацином детей не превышала 1,3% [1]. На VII конгрессе пульмонологов (Москва, 1977) была отмечена возможность применения оригинального препарата (но не его аналогов) в педиатрической практике.

При назначении ципрофлоксацина следует учитывать его возможные взаимодействия с другими препаратами. Цинк, железо, кальций, алюминий, магний (в том числе алюмо-магневые антациды) ухудшают абсорбцию ципрофлоксацина при приеме внутрь, снижают его концентрацию на 24—62%. К железо- и цинксодержащим препаратам относятся современные мультивитаминные комплексы. Поэтому ципрофлоксацин принимают с интервалом в 4 часа до или после применения антацидов. Рифампицин увеличивает клиренс этого препарата, их совместное действие может ослаблять антибактериальный эффект, хотя это взаимодействие окончательно не доказано. Бета-лактамы, аминогликозиды, цефалоспорины, макролиды могут быть использованы в комбинации с хинолонами, но нередко требуют назначения гепатопротекторов. Пенициллины с хинолонами дают синергизм в отношении синегнойной палочки. Известно, что циметидин, ранитидин, метронидазол, клиндамицин, глибенкламид не взаимодействуют с ципрофлоксацином. Эффект антикоагулянта варфарина может усиливаться приемом ципрофлоксацина, но в меньшей степени, чем другими хинолонами. В сочетании с алкоголем этот препарат снижает способность к концентрации внимания. Пробенецид (бенемид, средство для лечения гиперурикемии) ингибирует выведение фторхинолона почками. Раствор ципрофлоксацина для внутривенного введения нельзя смешивать с растворами, имеющими pH более 7. При приеме внутрь он снижает скорость метаболизма теофиллина на 20—30%, уменьшает клиренс кофеина на 33—38%, что усиливает эффект этих препаратов на ЦНС. При одновременном назначении с теофилином в единичных случаях отмечались серьезные и даже фатальные осложнения, которые проявлялись остановкой сердца, эпилептическими припадками и дыхательной недостаточностью.

Таким образом, современный антибактериальный препарат ципрофлоксацин (ципробай) является эффективным средством в арсенале врачей различных специальностей при использовании его с учетом знаний фармакодинамики и фармакокинетики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Дискуссия о ципрофлоксацине и других фторхинолонах в педиатрии. — М., 1996.
2. Левченко Т.Н., Можожкина Г.Н., Смирнова Н.С., Сизов Ю.П.// Пульмонология. — Приложение. VI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Новосибирск, 1996.
3. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. — М., 1995.
4. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия. — М., 1996.
5. Cillespie S.H., Ngowi F.J., Kennedy N., Usio L.// Ciprofloxacin in Pulmonology II: Symposium Interlaken 1991/Ed. by P.M.Shah. — Munchen, Bern, Wien, N.-Y., Zuckschwerdt, 1992.
6. Neu H.C.// Rev. Infect. Dis., 1988. — Vol. 10. — P. 57—63.