

## ЦИПРОФЛОКСАЦИН

1. Ципрофлоксацин.

2. Аквацipro, Веро-ципрофлоксацин, Ифиципро, Квинтор, Квипро, Липрохин, Медоциприн, Микрофлоск, Неофлоксин, Проципро, Реципро, Сифлоск, Цепрова, Цилоксан, Циплокс, Ципринол, Ципробай, Ципробид, Ципровин 250, Ципродар, Ципролет, Ципромед, Ципропан, Ципросан, Ципрофлоксацин, Ципрофлоксацина гидрохлорид, Ципроцинал, Цитерал, Цифлоксинал, Цифлорин, Цифран.

3. Средства для профилактики и лечения инфекций (Антибактериальные средства).

4. Противомикробное средство широкого спектра действия, производное фторхинолона.

К ципрофлоксацину чувствительны грамотрицательные аэробные бактерии - энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.*), другие грамотрицательные бактерии (*Haemophilus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas spp.*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria spp.*), некоторые внутриклеточные возбудители - *Legionella pneumophila*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Corynebacterium diphtheriae*; грамположительные аэробные бактерии - *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.* (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*).

Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, резистентны и к ципрофлоксацину. Чувствительность бактерий *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium avium-intracellulare* - умеренная (для их подавления требуются высокие концентрации).

К препарату резистентны: *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides*. Не эффективен в отношении *Treponema pallidum*.

Резистентность развивается крайне медленно, поскольку, с одной стороны, после действия ципрофлоксацина практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой - у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его.

5. Уровень убедительности доказательств А. При заметном снижении чувствительности *E.coli*, выделяемых при инфекции мочевых путей, к аминопенициллинам и к ко-тримоксазолу, эти патогены имеют высокую чувствительность к ципрофлоксацину и другим фторхинолонам. Доказана эффективность при внебольничных и внутрибольничных инфекциях респираторного тракта, мочевыводящей системы, кишечника.

6. Цена за 1 таблетку (250 мг) от 0,84 до 4,8 руб.[1]; за 1 таблетку (500 мг) от 1,95 до 2,93 руб.[2]; 7,75 руб.[3].

7. Действует бактерицидно на грамотрицательные микроорганизмы в период покоя и деления (т.к. влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы - только в период деления.

Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и многим другим антибиотикам. Ингибирует бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV, ответственные за процесс суперспирализации хромосомной ДНК вокруг ядерной РНК, что необходимо для считывания генетической информации), нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий; вызывает выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки.

При пероральном приеме быстро и достаточно полно всасывается из желудочно - кишечного тракта (преимущественно в 12 - перстной и тощей кишке). Прием пищи замедляет всасывание, но не изменяет  $C_{max}$  и биодоступность. Биодоступность - 50-85%, объем распределения - 2-3,5 л/кг, связь с белками плазмы - 20-40%. Время достижения  $C_{max}$  при пероральном приеме - 60-90 мин.;  $C_{max}$  линейно зависит от величины принятой дозы и составляет при дозах 250, 500, 750 и 1000 мг - 1,2, 2,4, 4,3 и 5,4 мкг/мл, соответственно. Через 12 ч после приема внутрь 250, 500 или 750 мг концентрация препарата в плазме снижается до 0,1, 0,2 и 0,4 мкг/мл, соответственно.

После внутривенной инфузии 200 мг или 400 мг время достижения  $C_{max}$  - 60 мин,  $C_{max}$  - 2,1 мкг/мл и 4,6 мкг/мл, соответственно. Объем распределения - 2-3 л/кг.

Хорошо распределяется в тканях организма (исключая ткань, богатую жирами, например, нервную ткань). Содержание в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме. Терапевтические концентрации достигаются в слюне, миндалинах, печени, желчном пузыре, желчи, кишечнике, органах брюшной полости и малого таза, матке, семенной жидкости, ткани простаты, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках, почках и мочевыводящих органах, легочной ткани, бронхиальном секрете, костной ткани, мышцах, синовиальной жидкости и суставных хрящах, перитонеальной жидкости, коже. В спинномозговую жидкость проникает в небольшом количестве, где его концентрация при невоспаленных мозговых оболочках составляет 6-10% от таковой в сыворотке крови, а при воспаленных достигает - 14-37%. Ципрофлоксацин также хорошо проникает в глазную жидкость, бронхиальный секрет, плевру, брюшину, лимфу, через плаценту. Концентрация ципрофлоксацина в нейтрофилах крови в 2-7 раз выше, чем в сыворотке.

Активность несколько снижается при кислых значениях pH.

Метаболизируется в печени (15-30%) с образованием малоактивных метаболитов (диэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин).

$T_{1/2}$  - около 4 ч при пероральном пути введения и 5-6 ч - при внутривенном, при хронической почечной недостаточности - до 12 ч.

Выводится в основном почками путем тубулярной фильтрации и канальцевой секреции в неизменном виде (при приеме внутрь - 40-50%, при внутривенного введения - 50-70%) и в виде метаболитов (при приеме внутрь - 15%, при в/в введении - 10%), остальная часть - через желудочно-кишечный тракт. Небольшое количество выводится с грудным молоком. После внутривенного введения концентрация в моче в течение первых 2 ч после введения почти в 100 раз больше, чем в сыворотке, что значительно превосходит минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

Почечный клиренс - 3-5 мл/мин/кг; общий клиренс - 8-10 мл/мин/кг.

При хронической почечной недостаточности процент выводимого через почки препарата снижается, но кумуляция в организме не происходит вследствие компенсаторного увеличения метаболизма препарата и выве-

дения с каловыми массами. Зарегистрированная  $C_{\text{max}}$  в плазме крови при использовании глазных капель - менее 5 нг/мл. Средняя концентрация - ниже 2,5 нг/мл.

**8.** Пневмония, муковисцидоз; средний отит, гайморит, фронтит, синусит, мастоидит, тонзиллит, фарингит; цистит, пиелонефрит; простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит, гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз; перитонит, внутрибрюшинные абсцессы, сальмонеллез, брюшной тиф, кампилобактериоз, иерсиниоз, шигеллез, холера; инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы, флегмона; остеомиелит, септический артрит; сепсис; инфекции на фоне иммунодефицита (у больных с агранулоцитозом).

В офтальмологии: инфекционно-воспалительные заболевания глаз (острый и подострый конъюнктивит, блефарит, блефароконъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, бактериальная язва роговицы, хронический дакриоцистит, мейбомит, инфекционные поражения глаз после травм или попадания инородных тел), пред- и послеоперационная профилактика инфекционных осложнений в офтальмохирургии. В оториноларингологии (местное использование): наружный отит, лечение послеоперационных инфекционных осложнений. Профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.

**9.** Гиперчувствительность, псевдомембранозный колит, детский возраст (до 18 лет - до завершения процесса формирования скелета), беременность, период лактации.

**10.** Микробиологические критерии имеют значение для прогноза клинической эффективности, поэтому перед применением антибиотика определяют чувствительность к нему выделенных возбудителей.

Клинические: ранние (1 – 2 суток) – субъективная оценка больного о результатах лечения, температурная реакция; поздние – подтверждение эрадикации возбудителя, лабораторные и инструментальные подтверждения выздоровления.

**11.** Внутрь, по 0,25 г 2-3 раза в сутки, при тяжелом течении инфекций – 0,5-0,75 г 2-3 раза в сутки.

При инфекциях мочевыводящих путей - по 0,25-0,5 г 2 раза в сутки; курс лечения - 7-10 дней.

При неосложненной гонорее – 0,25-0,5 г однократно; при сочетании гонококковой инфекции с хламидийной и микоплазменной – 0,75 г каждые 12 ч в течение 7-10 дней.

При шанкроиде - по 0,5 г 2 раза в день в течение нескольких дней.

При менингококковом носительстве в носоглотке - однократно, 0,5 или 0,75 г.

При хроническом носительстве сальмонелл - внутрь по 0,25 г 4 раза; курс лечения - до 4 недель. При необходимости доза препарата может быть увеличена до 0,5 г 3 раза в сутки.

При пневмонии, остеомиелите - внутрь, по 0,75 г 2 раза в сутки. Продолжительность лечения остеомиелита может составлять до 2 мес.

При инфекциях желудочно – кишечного тракта, вызванных *Staphylococcus aureus*, - по 0,75 г каждые 12 ч в течение 7-28 дней. Лечение следует продолжать еще не менее 3 дней после нормализации температуры или исчезновения клинических симптомов.

При тяжелом течении инфекций (например, при муковисцидозе, инфекциях брюшной полости, костей и суставов), вызванных *Pseudomonas* или стафилококками, при острых пневмониях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, и при хламидийных инфекциях мочеполовых путей доза должна быть повышена до 0,75 г каждые 12 ч.

Внутривенно капельно: продолжительность инфузии составляет 30 мин при дозе 0,2 г и 60 мин - при дозе 0,4 г.

Средняя длительность лечения: 1 день - при острой неосложненной гонорее и цистите; до 7 дней - при инфекциях почек, мочевыводящих путей и брюшной полости, в течение всего периода нейтропенической фазы - у больных с ослабленными защитными силами организма, но не более 2 мес - при остеомиелите и 7-14 дней - при всех остальных инфекциях. При стрептококковых инфекциях в связи с опасностью поздних осложнений, а также хламидийных инфекциях, лечение должно продолжаться не менее 10 дней. У больных с иммунодефицитом лечение проводят в течение всего периода нейтропении.

При перитонитах допустимо использовать интраперитонеальное введение инфузионных растворов в дозе 50 мг 4 раза в сутки на 1 л диализата.

После внутривенного применения препарата можно продолжить лечение перорально.

Для профилактики инфекций при хирургических вмешательствах – 0,2-0,4 г за 0,5-1 ч до операции; при продолжительности операции свыше 4 ч вводят повторно в той же дозе.

Местно. При легкой и умеренно тяжелой инфекции закапывают по 1-2 капли в конъюнктивальный мешок пораженного глаза каждые 4 ч, при тяжелой инфекции - по 2 капли каждый час. После улучшения состояния больного дозу и частоту инстилляций уменьшают.

Глазную мазь закладывают за нижнее веко пораженного глаза.

DDD=1 г (перорально), 0,5 г (парентерально).

**12.** Специфических симптомов нет.

Лечение: специфический антидот неизвестен. Необходимо тщательно контролировать состояние больного, провести промывание желудка и другие меры неотложной помощи, обеспечить достаточное поступление жидкости. С помощью гемо- или перитонеального диализа может быть выведено лишь незначительное (менее 10%) количество препарата.

**13.** При одновременном внутривенном введении ципрофлоксацина и средств для общей анестезии из группы производных барбитуровой кислоты, необходим постоянный контроль числа сердечных сокращений, АД, ЭКГ. Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, также необходимо достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи. Инфузионные растворы, готовые к использованию, можно совмещать с 0,9% раствором натрия хлорида, раствором Рингера и лактатным раствором Рингера, 5% и 10% раствором декстрозы, 10% раствором фруктозы, а также раствором, содержащим 5% раствор декстрозы с 0,225% или 0,45% раствором натрия хлорида.

При возникновении во время или после лечения тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения.

При появлении болей в сухожилиях или при появлении первых признаков тендовагинита лечение следует прекратить (описаны отдельные случаи воспаления и даже разрыва сухожилий во время лечения фторхинолонами).

Раствор в виде глазных капель не предназначен для внутриглазных инъекций. При использовании других офтальмологических препаратов интервал между их введением должен составлять не менее 5 мин.

**14.** С осторожностью – при выраженном атеросклерозе сосудов головного мозга, нарушении мозгового кровообращения, психических заболеваниях, эпилептическом синдроме, эпилепсии, выраженной почечной или печеночной недостаточности, в пожилом возрасте; при вирусном кератите, в детском возрасте (до 1 года - для глазных капель, 2 года - для глазной мази). Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга, в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны центральной нервной системы ципрофлоксацин следует назначать только по жизненным показаниям.

При скорости клубочковой фильтрации (клиренс креатинина 31-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или сывороточной концентрации креатинина от 1,4 до 1,9 мг/100 мл) максимальная суточная доза – 0,8 г.

При скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или сывороточной концентрации креатинина выше 2 мг/100 мл максимальная суточная доза – 0,4 г.

Пожилым пациентам дозу снижают на 30%.

Если больному проводится гемодиализ или перитонеальный диализ, - 0,25-0,5 г/сут., но принимать препарат следует после сеанса гемодиализа.

Категория влияния на плод – C (FDA)

([http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug\\_files/fda\\_labels/DB00537.pdf](http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug_files/fda_labels/DB00537.pdf)

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/19847s261bl.pdf>).

**15.** Тошнота, диарея, рвота, абдоминальные боли, метеоризм, анорексия, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тревожность, тремор, бессонница, "кошмарные" сновидения, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), потливость, повышение внутричерепного давления, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, а также другие проявления психотических реакций (изредка прогрессирующих до состояний, в которых пациент может причинить себе вред), мигрень, обморок, тромбоз церебральных артерий; нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха; тахикардия, нарушения сердечного ритма, снижение АД, приливы крови; гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия; гипотромбинемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочных фосфатаз, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия; гематурия, кристаллурия (прежде всего при щелочной моче и низком диурезе), гломерулонефрит, дизурия, полиурия, задержка мочи, альбуминурия, уретральные кровотечения, снижение функции почек, интерстициальный нефрит; артралгия, артрит, тендовагинит, разрывы сухожилий, общая слабость, миалгия, суперинфекции (кандидоз, псевдомембранозный колит); аллергические реакции (кожный зуд, крапивница, образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями, и появление маленьких узелков, образующих струпья, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния на коже (петехии), отек лица или гортани, одышка, эозинофилия, повышенная светочувствительность, васкулит, узловатая эритема, эксудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная эксудативная эритема), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); при местном использовании: зуд, жжение, легкая болезненность и гиперемия конъюнктивы или в области барабанной перепонки, тошнота, редко - отек век, светобоязнь, слезотечение, ощущение инородного тела в глазах, неприятный привкус во рту сразу после закапывания, снижение остроты зрения, появление белого кристаллического precipitata у больных с язвой роговицы, кератит, кератопатия, появление пятен или инфильтрация роговицы.

**16.** Вследствие снижения активности процессов микросомального окисления в гепатоцитах, повышает концентрацию и удлиняет T<sub>1/2</sub> теофиллина (и других ксантинов, например, кофеина), пероральных гипогликемических препаратов, непрямым антикоагулянтов, способствует повышению протромбинового времени. Нестероидные противовоспалительные препараты (исключая ацетилсалициловую кислоту) повышают риск развития судорог.

Пероральный прием совместно с железосодержащими препаратами, сульфатами и антацидными препаратами, содержащими ионы магния, кальция и алюминия, приводит к снижению всасывания ципрофлоксацина, поэтому его следует назначать за 1-2 ч до или через 4 ч после приема вышеуказанных средств.

Диданозин снижает всасывание ципрофлоксацина вследствие образования с ним комплексов с содержащимися в диданозине алюминиевыми и магниевыми солями.

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию, что приводит к уменьшению времени достижения его C<sub>max</sub>.

Совместное назначение урикозурических препаратов приводит к замедлению выведения (до 50%) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.

При сочетании с другими противомикробными препаратами (β-лактамы, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол) обычно наблюдается синергизм; может успешно применяться в комбинации с азлоциллином и цефтазидимом при инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp.*; с мезлоциллином, азлоциллином и другими β-лактамами антибиотиками - при стрептококковых инфекциях; с изоксазолпенициллинами и ванкомицином - при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином - при анаэробных инфекциях.

Усиливает нефротоксическое действие циклоспорина, отмечается увеличение сывороточного креатинина, у таких пациентов необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

При одновременном приеме усиливает действие непрямым антикоагулянтов.

Инфузионный раствор фармацевтически несовместим со всеми инфузионными растворами и препаратами, которые физико-химически неустойчивы в кислой среде (рН инфузионного раствора ципрофлоксацина – 3,9-4,5). Нельзя смешивать раствор для внутривенного введения с растворами, имеющими рН более 7.

**17.** Не применяется.

**18.** Больной должен быть предупрежден о побочных действиях ципрофлоксацина. Таблетки следует проглатывать целиком с небольшим количеством жидкости после приема пищи. При приеме таблетки натошак активное вещество всасывается быстрее.

Необходимо строго соблюдать режим приема через равные промежутки времени в течение всего курса лечения. В случае пропуска дозы, принять препарат как можно быстрее. Если почти наступило время приема очередной дозы, дозу удваивать не рекомендуется. Не следует подвергаться действию прямых солнечных лучей, а также ультрафиолетовому облучению в течение всего курса лечения и несколько дней после его завершения. При возникновении болей в суставах или сухожилиях необходимо обеспечить покой пораженной

конечности и обратиться незамедлительно к врачу. Следует также обратиться к врачу, если в течение нескольких дней улучшение состояния не наступает. Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

**19.** Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

**20.** Раствор для инфузий (флаконы полиэтиленовые) 100, 200 мг – 50, 100 мл; таблетки, покрытые оболочкой (блистеры) 250 мг, 500, 750 мг; таблетки, покрытые оболочкой (флаконы полиэтиленовые) 250 мг, 500 мг; капли глазные и ушные 0,3% (флаконы капельницы пластиковые) 5 мл; концентрат раствора для инфузий (ампулы) 100 мг – 10мл; раствор для инфузий 0,2% (флаконы) 50, 100 мл; раствор для инфузий 0,2% (флаконы для кровезаменителей) 100 мл.

**Фирмы:** Aquarius Enterprises, Индия; Верофарм ЗАО, Россия от Okasa Pharma Ltd., Индия; Unique Pharmaceuticals Laboratoris, Индия; Torrent Pharmaceuticals Ltd., Индия; Laboratorios Andromaco SA, Испания; Lyka Labs Limited, Индия; Medochemie Ltd., Кипр; Micro Nova Pharmaceuticals Ltd, Индия; Protech Biosystems Pvt Ltd, Индия; Aurobindo Pharma Ltd., Индия; Eczacıbasi Ilac Sanayi, Турция; Lupin Labor Limi, Индия; Cipla Lim, Индия; KRKA, Словения; Alkaloid, Македония; Bayer AG., Германия; Cadila Healthcare, Индия; Alembic Limited, Индия; Dar al Dawa, Иордания; Dr.Reddy's Lab., Индия; Panacea Biotec Ltd, Индия; Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия; Ahlcon Parenterals Limited, Индия; Юрия Фарм ООО, Украина; Wockhardt Ltd, Индия; Balkanpharma Dupnitsa AD, Болгария; Wave Pharmaceuticals Ltd, Индия; Zdravlje Pharmaceutical and Chemical Works, Югославия; Pro. Med.Cs Praha AS, Чехия; Deva Holding AS, Турция; Мосхимфармпрепараты ФГУП им.Н.А.Семашко, Россия; ICN-Полифарм ОАО, Россия; Биохимик ОАО, Россия; Фармасинтез ОАО, Россия.

**21.** Список В. Хранить в сухом, недоступном для детей месте, при температуре не выше 30°C.