

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Современный взгляд на выбор антибиотика при инфекционном обострении ХОЗЛ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – медленно прогрессирующее заболевание, течение которого характеризуется периодически возникающими обострениями. Последние являются основной причиной обращения больных ХОЗЛ за медицинской помощью, а также госпитализаций, летальных исходов. Частые обострения ассоциируются с более низким качеством жизни пациентов и худшим прогнозом заболевания. Каждое обострение усугубляет прогрессирование ХОЗЛ, тем самым ускоряя и утяжеляя развитие дыхательной недостаточности. Тяжелые обострения представляют угрозу для жизни больного и могут привести к летальному исходу. По современным представлениям, до 75-80% случаев обострений ХОЗЛ имеют инфекционную природу.



Л.В. Юдина

Инфекционное обострение ХОЗЛ можно определить как декомпенсацию респираторного статуса вследствие превышения порога бактериальной нагрузки слизистой оболочки бронхиального дерева, что проявляется усугублением клинической симптоматики, усилением бронхиальной обструкции и ухудшением качества жизни пациента. Диагностика обострений ХОЗЛ не требует проведения каких-либо дополнительных исследований и основывается лишь на тщательном анализе клинического течения заболевания, данных объективного исследования по сравнению с исходным (предшествующим) статусом. С помощью этих критериев становится возможным не только клинически верифицировать инфекционное обострение, но и ориентировочно определить его тяжесть.

Для решения вопроса о необходимости назначения антибиотиков (АБ) важно знать основные симптомы обострения: усиление одышки, кашля, нарастание количества свистящих хрипов, увеличение продукции мокроты и повышение ее гнойности, появление дискомфорта в грудной клетке. Эти признаки условно можно разделить на основные и дополнительные. К основным симптомам относятся усиление кашля, увеличение объема мокроты, появление гнойной мокроты, к дополнительным – лихорадка, усиление кашля, увеличение количества хрипов в легких, повышение частоты дыхания или частоты сердечных сокращений на 20% по сравнению с исходным статусом.

Наличие у больного гнойной мокроты (появление или увеличение количества гнойности), а также признаки дыхательной недостаточности свидетельствуют о высокой бактериальной нагрузке слизистых оболочек бронхиального дерева, что позволяет расценивать данную ситуацию как инфекционное обострение ХОЗЛ. У амбулаторных пациентов с ХОЗЛ имеет место тесная корреляция между гнойностью мокроты и наличием в ней микроорганизмов, поэтому в клинической практике наличие гнойной мокроты остается главным клиническим маркером инфекционного обострения ХОЗЛ.

Показанием к назначению АБ больным ХОЗЛ считается диагностирование инфекционного обострения, отвечающего критериям N.R. Anthoniesen. Наилучший эффект лечения АБ достигается при I типе (имеется три основных симптома) и II типе (имеется два основных симптома) обострений по N.R. Anthoniesen. Эффективность терапии антибактериальными препаратами (63%, тогда как плацебо – 43%) прямо пропорциональна тяжести обострения и максимально выражена при обострении ХОЗЛ I типа. Показанием для назначения АБ может быть наличие двух из вышеперечисленных признаков (II тип обострения), но обязательным симптомом при этом должно быть наличие гнойной мокроты. Назначение АБ при ХОЗЛ обоснованно, т. к. на 77% снижается смертность в ближайшем периоде, на 53% – риск неудач в терапии обострений ХОЗЛ, на 44% – гнойность мокроты. У больных с легкими обострениями ХОЗЛ, бактериальная природа которых не установлена, АБ не влияют на эффективность лечения. Таким образом, очень важным является понимание того, что бронхообструктивный синдром (сухой надсадный кашель, сухие свистящие хрипы, наличие трудноотделяемой мокроты) не являются показанием к назначению АБ.

Установлено, что пациенты с ХОЗЛ переносят от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года, и именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери.

Алгоритм ведения пациента с инфекционным обострением ХОЗЛ включает ряд последовательных действий: выявление заболевания, диагностику обострения ХОЗЛ, верификацию инфекционного характера обострения, принятие решения о назначении антибактериальной терапии, выбор оптимального АБ, оценку непосредственного эффекта лечения и отдаленного результата проведенной терапии.

При бактериологическом исследовании образцов мокроты у данной категории пациентов доминирующими микроорганизмами и наиболее вероятными возбудителями являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых в общей структуре, по различным данным, составляет 13-46, 7-26 и 9-20% соответственно. Реже выделяются *Haemophilus parainfluenzae*,

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Этиологический вклад атипичных бактерий (в первую очередь *Chlamydia pneumoniae*) в развитие обострений ХОЗЛ составляет 5-10%. Однако роль этих микроорганизмов в качестве самостоятельных возбудителей обострений ХОЗЛ, а также их способность влиять на клиническое течение и прогноз заболевания до конца не изучены. Следует отметить, что даже при тщательном диагностическом обследовании пациента в каждом третьем случае причину обострения ХОЗЛ выявить не удается. В качестве возможных предикторов обострений заболевания неустановленной этиологии могут рассматриваться как неинфекционные факторы (например, воздействие аэрополлютантов), так и бактериальные возбудители, которые не удается обнаружить в силу ограниченности традиционных методов микробиологического исследования респираторных образцов.

При выборе АБ практический врач должен учитывать следующие показатели:

- спектр антимикробной активности препарата;
- фармакокинетику/фармакодинамику;
- уровень региональной резистентности микроорганизмов;
- тяжесть обострения ХОЗЛ;
- эффективность различных антибактериальных препаратов с позиций доказательной медицины;
- профиль безопасности;
- удобный режим дозирования.

Назначение АБ больным с обострением ХОЗЛ осуществляется эмпирически, без идентификации возбудителя. С учетом этого выбранный препарат должен обладать активностью против указанных выше возбудителей. На основании клинической ситуации при обострениях ХОЗЛ возможно сделать некоторые предположения относительно микробного спектра. Так, у пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ – <50%) более вероятна этиологическая роль грамотрицательной флоры, что позволяет обосновать выбор соответствующего АБ. Следует помнить, что результаты лечения зависят при прочих равных условиях от своевременности антибактериальной терапии: чем раньше она назначается, тем быстрее купируется обострение, существенно снижается риск госпитализаций.

В настоящее время для лечения обострений ХОЗЛ рекомендуются 3 группы АБ (согласно приказу МЗ Украины № 128 от 19.03.07 г.):

- β-лактамы – амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим асетил, цефаклор);
- макролиды (klarитромицин, азитромицин, спирамицин);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

С учетом факторов риска, возраста, функциональных особенностей больных был предложен ряд схем, предназначенных для выбора эмпирической антибактериальной химиотерапии.

С целью выбора оптимального АБ пациенты стратифицированы в зависимости от тяжести обострения.

При нетяжелом обострении у больных возрастом <65 лет с частотой обострений менее 4 раз в год, при отсутствии сопутствующих заболеваний и ОФВ₁ >50% от показателей в норме наиболее вероятными причинными микроорганизмами являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* или атипичные бактерии. Препаратами выбора у этой группы пациентов считаются аминопенициллины (амоксициллин) или макролиды (klarитромицин, азитромицин). При неэффективности β-лактамов или аллергии на них в качестве альтернативных лекарственных средств назначают респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

При ХОЗЛ легкого течения, которое значительно чаще встречается в амбулаторных условиях, препаратами выбора являются современные макролиды (klarитромицин, азитромицин) или амоксициллин. Эти лекарственные средства обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, накапливаются

в легочной ткани. Для всех макролидов, за исключением эритромицина, характерно быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Их отличительной особенностью является хорошее проникновение внутрь клеток, где создаются высокие концентрации препаратов. Спектр макролидов достаточно широк. В лечении респираторной патологии особое место занимает 14-членный макролид klarитромицин, который обладает высокой биодоступностью, достигает терапевтических концентраций в сыворотке, а также создает высокие внутриклеточные и внеклеточные концентрации. Концентрации klarитромицина в легочной ткани, бронхиальном секрете, экссудате среднего уха, миндалинах и мокроте в несколько раз превышают сывороточные и более длительно сохраняются на терапевтическом уровне. Klarитромицин может накапливаться в клетках в очень высоких концентрациях, которые в альвеолярных макрофагах превышают внеклеточные в 94 раза, а в мононуклеарах – в 20 раз. Макролиды, накапливаясь в клетках ткани, оказывают пролонгированный эффект. При пероральном приеме происходит частичное разрушение макролидов под действием соляной кислоты желудка. Из всех препаратов данной группы klarитромицин является наименее чувствительным к воздействию соляной кислоты. При этом он не обладает кумулятивными свойствами, имеет низкие ингибирующие концентрации в отношении грамположительных бактерий, низкий потенциал развития резистентности.

Kларитромицин имеет преимущественно бактериостатические свойства, но в высоких дозах может оказывать бактерицидное действие на ряд возбудителей – *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila* и *M. avium*. Klarитромицин превосходит эритромицин по действию на атипичные возбудители и грамположительные микроорганизмы. Помимо основного антибактериального эффекта, обусловленного нарушением синтеза белка рибосомами бактерий, klarитромицин способствует:

- постантибиотическому эффекту в отношении некоторых возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*);
- подавлению факторов вирулентности *P. aeruginosa* (снижению двигательной активности возбудителя и его способности к формированию биопленок).

Установлено, что klarитромицин способен взаимодействовать с иммунной системой макроорганизма. Так, препарат повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, причем в большей степени, чем эритромицин и джозамицин. Выявлен синергетический бактерицидный эффект при сочетании klarитромицина с компонентом сыворотки. Кроме того, в присутствии klarитромицина увеличивается активность Т-киллеров, что является благоприятным фактором в условиях хронического воспалительного процесса.

По данным ряда исследований, klarитромицин обладает существенным противовоспалительным действием за счет снижения продукции медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли, молекул межклеточной адгезии и др. По данным G. Zhanel и соавт., данный эффект klarитромицина сопоставим с действием нестероидных противовоспалительных препаратов.

Нельзя не вспомнить о мукорегуляторных возможностях klarитромицина. Препарат снижает влияние липополисахарида (бактериального эндотоксина) на бокаловидные клетки эпителия дыхательных путей, что приводит к уменьшению гиперсекреции слизи, а также тормозит гиперплазию бокаловидных клеток в дыхательных путях, индуцируемую ИЛ-13. Это позволяет рекомендовать klarитромицин при респираторной патологии, которая сопровождается гиперсекрецией.

Фармакокинетика klarитромицина хорошо изучена. Биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 50%, при этом прием пищи не снижает этот показатель. Максимальная концентрация лекарственного средства в крови после приема внутрь наблюдается в среднем через 2-3 ч. Klarитромицин активно метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 с образованием различных метаболитов, прежде всего 14-гидроксикаларитромицина (14-ГОКМ), который также обладает антибактериальной активностью.

Продолжение на стр. 58.

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра фізіотриатрії та пульмонології Національної медичної академії послідипломного освіти ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Современный взгляд на выбор антибиотика при инфекционном обострении ХОЗЛ

Продолжение. Начало на стр. 57.

В отношении чувствительных возбудителей у кларитромицина и его активного метаболита наблюдается синергетический эффект, в связи с чем последний *in vivo* может быть выше, чем *in vitro*. В частности, активность кларитромицина против гемофильной палочки *in vitro* умеренна, однако она усиливается *in vivo* за счет действия 14-ГОКМ.

Связывание препарата с белками плазмы составляет 42-70%. При сравнении внутривенной фармакокинетики кларитромицина с таковыми азитромицина, ципрофлоксацина и цефуроксима (n=68) были отмечены очень высокие концентрации кларитромицина и 14-ГОКМ в альвеолярных клетках через 6 ч после однократного приема стандартной дозы (500 мг), азитромицина – только через 12 ч, при этом

высокие концентрации кларитромицина и 14-ГОКМ сохранялись и в сыворотке крови (в сумме они превышали концентрации всех остальных АБ).

Преимуществом макролидов перед β-лактамами АБ является активность в отношении внутриклеточных возбудителей. Положительным свойством является и то, что представители данного класса не имеют перекрестных аллергических реакций с препаратами, содержащими в составе β-лактамов кольцо (аминопенициллинами, цефалоспорины, карбапенемами), что позволяет применять их у лиц с аллергией на β-лактамы препараты.

Макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных лекарственных средств. Наиболее частыми побочными эффектами являются симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, тяжесть в эпигастральной области, диарея),

которые, как правило, встречаются редко, умеренно выражены и быстро проходят, если принимать препарат после еды.

Пролонгированную форму кларитромицина (Фромилид уно) рекомендуют принимать 1 раз в сутки. Как правило, курс лечения при инфекционном нетяжелом обострении ХОЗЛ составляет 5-7 дней. В настоящее время уделяется большое внимание коротким курсам антибактериальной терапии, которые имеют преимущества перед 10-14-дневными, так как позволяют улучшить приверженность пациентов к лечению. Короткие курсы антибиотикотерапии снижают стоимость лечения, уменьшают риск развития побочных реакций и резистентности.

У пациентов старше 65 лет при частоте обострения ≥4 в течение года при наличии сопутствующих заболеваний и ОФВ₁ в пределах 30-50% от показателей в норме основными возбудителями обострения ХОЗЛ являются *H. influenzae*, представители семейства *Enterobacteriaceae*, а также *S. pneumoniae*. В качестве препаратов первого выбора должны применяться защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения либо респираторные фторхинолоны для перорального приема.

При тяжелом течении обострения ХОЗЛ у больных с выраженными нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД) возрастает этиологическая роль грамотрицательных микроорганизмов, в частности относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*. Эти возбудители часто определяются на поздних стадиях заболевания. Фактором, имеющим достоверную связь с инфекцией синегнойной палочки, является показатель ОФВ₁ <50%.

При снижении ОФВ₁ <30% от должных величин, частом приеме АБ (более 4 раз в год), глюкокортикоидов, декомпенсации сопутствующей патологии удельный вес вышеуказанных бактерий уменьшается, увеличивается доля грамотрицательных бактерий, в частности различных видов *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*. В таких ситуациях рекомендовано использовать фторхинолон II поколения ципрофлоксацин или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин в высоких дозах), можно применить β-лактамы с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) в комбинации с аминогликозидом (лучше амикацином).

Следует обратить внимание, что при инфекционном обострении ХОЗЛ крайне тяжелого течения препаратом выбора является ципрофлоксацин – фторхинолон II поколения с двойным механизмом действия. Он ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы (полная блокада ДНК-гиразы), суперспирализующие участки хромосомных молекул ДНК, влияет на биосинтез ДНК, рост и деление микроорганизмов. Препарат обладает бактерицидным эффектом. Это один из наиболее быстродействующих АБ, который в условиях *in vitro* уничтожает чувствительные микроорганизмы (например, *S. aureus*, включая некоторые метициллинустойчивые штаммы, и *P. aeruginosa*, в том числе полирезистентные штаммы), в течение 19 мин. Ципрофлоксацин – препарат, антисинегнойная активность которого в 8 раз превышает таковую цефтазида (наиболее эффективного антисинегнойного препарата среди цефалоспоринов III поколения). Создает высокие внутриклеточные концентрации, в пять раз превышающие таковые β-лактамов, в том числе цефтазида. Ципрофлоксацин (Ципринол) является фторхинолоном с относительно низким потенциалом удлинения интервала QT, что дает возможность назначать его пациентам пожилого возраста. Кроме того, ципрофлоксацин обладает хорошим профилем безопасности, поэтому может быть рекомендован к применению у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, а также у лиц с тяжелым обострением ХОЗЛ.

Таким образом, согласно приказу от 19.03.07 г. № 128 для лечения инфекционного обострения ХОЗЛ рекомендовано использовать препараты трех групп: β-лактамы, макролиды, фторхинолоны, их выбор зависит от стадии заболевания (меняется спектр возбудителей). АБ наиболее эффективны у пациентов с I типом обострения ХОЗЛ. В качестве препаратов выбора для лечения больных с нетяжелым обострением ХОЗЛ могут использоваться амоксициллин или современные макролиды (например, Фромилид уно). Макролиды эффективны в отношении основных респираторных патогенов, обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами (создают высокие концентрации в мокроте, легочной ткани, аккумулируются в альвеолярных макрофагах), имеют хороший профиль безопасности, удобны в применении. Дополнительными свойствами макролидов являются их иммуномодулирующая и противовоспалительная активность. При отсутствии эффекта от первой линии терапии используются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

При тяжелом инфекционном обострении ХОЗЛ и наличии факторов риска колонизации *P. aeruginosa* назначается ципрофлоксацин (Ципринол) или левофлоксацин либо цефалоспорины с антисинегнойной активностью.

Фромилид/Фромилид уно

Форма выпуска и состав. Фромилид. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит 250 мг или 500 мг кларитромицина. Фромилид уно. Таблетки с модифицированным высвобождением, 1 таблетка содержит 500 мг кларитромицина. **Фармакологические свойства.** Кларитромицин – полусинтетический антибиотик группы макролидов, взаимодействует с 50S-рибосомальной субъединицей бактерий, таким образом подавляя синтез белка. В основном оказывает бактериостатическое, а в некоторых случаях также бактерицидное действие (относительно *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*). Благодаря меняющейся структуре рибосом клеток человека макролиды не связываются с рибосомальными единицами человеческой клетки, что и является причиной низкой токсичности макролидов у людей. **Фармакокинетика.** Кларитромицин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет примерно 55% после перорального приема. Кларитромицин хорошо проникает в жидкости и ткани организма, где достигает концентраций в 10 раз больших, чем в плазме. **Показания.** Инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.), инфекции верхних дыхательных путей (острый синусит, тонзиллофарингит), инфекции кожи и мягких тканей. **Способ применения и дозы.** Фромилид уно. Принимают внутрь во время еды, не разжевывая, запивая водой; рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг (1 таблетка) каждые 24 ч, при тяжелых инфекциях дозу можно увеличить

до 1000 мг (2 таблетки) каждые 24 ч. Фромилид. Принимают внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза кларитромицина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 250 мг 2 р/сут, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг 2 р/сут. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам или к компонентам препарата, тяжелая печеночная или почечная недостаточность; одновременное применение с терфенадином, цизапридом, пимозидом, астемизолом или алкалоидами спорыньи; порфирия; период кормления грудью; возраст до 12 лет. **Побочные реакции.** Побочные эффекты, которые могут возникнуть при терапии кларитромицином, классифицированы таким образом: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 до <1/10), нечастые (≥1/1000 до <1/100), редкие (≥1/10 000 до <1/1000), очень редкие (<1/10 000); включая отдельные случаи (нельзя подсчитать из имеющихся данных). Со стороны ЖКТ: частые – тошнота, снижение аппетита, боль в животе; рвота, диарея, временные изменения вкуса; нечастые – стоматит, глоссит, временные изменения обоняния, редкие – временное изменение цвета зубов и языка; очень редкие – панкреатит, псевдомембранозный колит. Со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые – крапивница; очень редкие – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек. Со стороны иммунной системы: очень редкие – анафилаксия. Со стороны нервной

системы: частые – головная боль; очень редкие – вертиго, головокружение, парестезии, нарушения сна, ночной бред, спутанность сознания, чувство страха, галлюцинации, психотические реакции и судороги. Со стороны слухового аппарата: очень редкие – звон в ушах, временные расстройства слуха. Со стороны гепатобилиарной системы: очень редкие – повышение уровня ферментов печени, холестатическая желтуха, гепатит (о печеночной недостаточности с летальным исходом сообщили у пациентов с тяжелой формой указанной болезни, принимающих другие препараты по поводу сопутствующей патологии). Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редкие – повышение уровня креатинина, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность. Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень редкие – артралгия и миалгия. Со стороны системы крови и лимфатической системы: редкие – тромбоцитопения. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редкие – удлинение QT-интервала, желудочковая тахикардия, пируэтная желудочковая тахикардия. Со стороны эндокринной системы: редкие – гипогликемия (чаще у пациентов, принимающих препараты для снижения уровня сахара в крови). **Упаковка.** 5 таблеток с модифицированным высвобождением в блистере; 1 блистер в картонной коробке. 7 таблеток с модифицированным высвобождением в блистере; 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере; 2 блистера в картонной коробке. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Ципринол

Состав. Действующее вещество: 1 таблетка, покрытая оболочкой, 250 мг, 500 мг или 750 мг ципрофлоксацина в виде ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрата. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Антибактериальные средства для системного применения. **Показания.** Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные возбудителями, чувствительными к ципрофлоксацину. **Способ применения и дозы.** Инфекции дыхательных путей: в зависимости от тяжести заболевания и возбудителя – от 500 мг до 750 мг дважды в сутки. Инфекции мочевыводящих путей: острые, неосложненные – от 250 мг до 500 мг дважды в сутки; цистит у женщин (до менопаузы) – разовая доза 500 мг; осложненный – от 500 мг до 750 мг дважды в сутки. **Противопоказания.** Ципрофлоксацин не следует применять при повышенной чувствительности к активному веществу

или другим компонентам препарата или к другим препаратам группы фторхинолонов. Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано из-за клинически значимых побочных эффектов (артериальной гипотензии, сонливости), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови. **Побочные реакции.** Нежелательные реакции, которые идентифицированы только во время постмаркетингового исследования и частота которых не может быть определена, представлены обозначением «неизвестно». Побочные реакции могут наблюдаться со стороны кровяной и лимфатической систем; иммунной системы; в виде расстройств питания и нарушений обмена веществ; расстройств со стороны нервной системы; патологии органов зрения, органов слуха и равновесия; изменений со стороны сердечно-сосудистой системы; дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения,

желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей; кожи и подкожно-жировой ткани; костно-мышечной системы и соединительной ткани; почек и мочевыводящей системы; органа зрения в целом, реакции в месте введения. **Фармакологические свойства.** Механизм действия. Ципрофлоксацин *in vitro* проявляет высокую эффективность в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных возбудителей. Механизм антибактериального действия обусловлен способностью ципрофлоксацина подавлять топоизомеразу II типа (ДНК-гиразу) и топоизомеразу IV, принимающих участие в репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации ДНК. **Упаковка.** Таблетки по 250 мг и 500 мг: 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в картонной коробке. Таблетки по 750 мг: 10 таблеток в блистере; по 1 или 2 блистера в картонной коробке. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Список литературы находится в редакции.