

Перспективы применения комбинированных антибактериальных препаратов. Симпразол®: когда целое больше суммы

Н. В. Теплова¹, О. М. Ромашов^{1,2}

¹Кафедра клинической фармакологии имени Ю. Б. Белоусова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ

Сегодня в фармацевтической промышленности многие производители выпускают так называемые комбинированные лекарственные препараты, содержащие два, три и более активных компонентов. В мировой литературе – множество обзоров и исследований, доказывающих, что большинство комбинаций, в отличие от последовательного назначения, имеют часто более выраженное синергетическое действие комбинированных препаратов. Использование такой терапии повышает комплаентность пациентов, одновременно вызывая положительные заложенные в комбинацию фармакокинетические и иные эффекты, предоставляя клиницисту новые возможности, в том числе при лечении инфекций. Хотя комбинация фторхинолона и производных 5-нитроимидазола с фиксированными дозами не столь широко используется в клинической практике, мы представляем обзор препарата Симпразол® – комбинацию ципрофлоксацина и орнидазола, анализируя доступные данные о его клиническом использовании и возможных перспективах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противомикробный препарат, инфекция, фармакокинетика, фармакодинамика, ципрофлоксацин, орнидазол, Симпразол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for use of combined antibacterial drugs. Simprazol®: When whole is greater than sum

N. V. Teplova¹, O. M. Romashov^{1,2}

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Moscow Multidisciplinary Clinical Centre 'Kommunarka', Moscow, Russia

SUMMARY

Today, in the pharmaceutical industry, many manufacturers produce so-called combined drugs containing 2 or 3 or more active ingredients. There are many reviews and studies in the world literature proving that most combinations, in contrast to sequential administration, often have a more pronounced synergistic effect of combined drugs. The use of such therapy increases patient compliance, while at the same time causing positive pharmacokinetic and other effects inherent in the combination, providing the clinician with new opportunities in the treatment of infections. Although the combination of fluoroquinolone and fixed-dose nitroimidazole derivatives is not as widely used in clinical practice, we present a review of Simprazole®, a combination of ciprofloxacin and ornidazole, analyzing the available data on clinical use and possible prospects that new drug.

KEYWORDS: antimicrobial drug, infection, pharmacokinetics, pharmacodynamics, ciprofloxacin, ornidazole, Simprazole.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

На сегодняшний день инфекционно-воспалительные заболевания являются серьезной проблемой здравоохранения ввиду распространенности и увеличения резистентности к антибактериальным препаратам. По данным ряда исследований, устойчивые инфекции являются причиной смерти около 700 тыс. пациентов в год, и эта цифра может возрасти до 10 млн к 2050 году в том случае, если не будет принято мер по сдерживанию [3, 15]. Также актуальным является тот тип инфекции, который вызывается микст-флорой, ибо это требует порой назначения комбинации антимикробных

препаратов, часто несопоставимых по фармакокинетическому или динамическому профилю или же ограниченных по побочным эффектам.

Лекарственные средства с фиксированными комбинациями представляют собой новое перспективное направление в антимикробной терапии. Одна из комбинаций на отечественном рынке – сочетание фторхинолона и производного 5-нитроимидазола (ципрофлоксацин + орнидазол; препарат Симпразол®). Этот комбинированный антибиотик характеризуется широким спектром

антимикробной активности, включающим основных возбудителей инфекций, встречающихся чаще в абдоминальной и урогинекологической практике. Основное достоинство препарата с двумя действующими веществами заключается в том, что он проявляет активность против грамотрицательных, внутриклеточных, анаэробных микроорганизмов; добавление орнидазола к ципрофлоксацину расширяет активность первого. Причем можно предположить, что при фармакодинамическом моделировании значимое количество патогенов «заинтересованной» сферы могут быть эффективно ингибированы препаратами с вышеуказанными действующими веществами.

Актуальность

Неправильно подобранная доза, пропуск приема антибиотика, прием дополнительных доз в начале лечения с целью скорейшего выздоровления, прекращение приема препарата до завершения прописанного курса терапии – все эти ошибки, встречающиеся как со стороны медицинских работников, так и со стороны пациентов, приводят к росту устойчивости микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам [7].

В этой непростой ситуации актуальны комбинированные лекарственные препараты, которые обладают расширенным спектром действия: на грамположительную, грамотрицательную и, по необходимости, иную флору за счет нескольких действующих веществ и нескольких механизмов действия, позволяющих преодолевать разные механизмы резистентности. Еще одно несомненное преимущество комбинированных препаратов – увеличение степени приверженности лечению, так как больному назначается меньшее количество таблеток. Современные исследования свидетельствуют, что доля пациентов с низкой приверженностью лекарственной терапии составляет менее 10% при назначении одной таблетки, увеличивается до 20% при назначении двух таблеток, до 40% – при приеме трех таблеток и становится крайне значительной, вплоть до полного отказа от лечения, если больному было назначено пять или более таблеток [8].

Краткий обзор препарата

В данной статье мы хотим обратить внимание на лекарственный препарат Симпразол® – комбинированный противомикробный препарат, содержащий в качестве активных веществ ципрофлоксацин (500 мг) и орнидазол (500 мг) [6, 14].

Ципрофлоксацин – первое активное вещество лекарственного препарата Симпразол® – относится к группе фторхинолонов и является антибиотиком широкого спектра действия. Микробный спектр препарата включает в себя актуальные сегодня грамотрицательные возбудители *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.* и ряд других штаммов. Среди грамположительной флоры – *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы), другие стафилококки. Впрочем, грамположительная активность данного препарата сегодня в практике

не рассматривается как «необходимость первого ряда». Нельзя забывать и о внутриклеточных возбудителях, против которых ципрофлоксацин порой выступает не хуже узконаправленных препаратов, – *Mycoplasma*, *Legionella* и *Mycobacterium tuberculosis* [4], действуя как на размножающиеся микроорганизмы, так и на находящиеся в фазе покоя. Он имеет оригинальный механизм действия (ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация ДНК и синтез клеточных белков бактерий), оказывая бактерицидное действие, имеет высокую биодоступность – 80%, а также довольно значимый период полувыведения 4–6 часов, позволяющий принимать его 2 раза в сутки [11]. Стоит отметить, что у пациентов с нарушением функции почек и пониженным значением СКФ период полувыведения увеличивается и дозу препарата необходимо корректировать.

Второе активное вещество Симпразола – орнидазол по химическому строению является производным 5-нитроимидазола. Этот активный компонент имеет лучшую переносимость и превосходит других представителей группы производных 5-нитроимидазола. Как и ципрофлоксацин, он оказывает антимикробное действие, но, в отличие от него, активен только против простейших [5, 11]. Механизм действия орнидазола связан с нарушением структуры ДНК-чувствительных к препарату микроорганизмов. Он дополняет ципрофлоксацин активностью против тех микроорганизмов, куда «не достает» фторхинолон: анаэробных *Bacteroides* и *Clostridium spp.*, *Fusobacterium* и анаэробных кокков, а также *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*) [11]. При приеме орнидазола внутрь в тонкой кишке происходит всасывание 90% данного препарата, а спустя 3 часа достигается максимальное количество препарата в сыворотке крови. Необходимо помнить, что он проникает через все биологические барьеры, в том числе через плацентарный и гематоэнцефалический, и это накладывает определенные ограничения на его использование. Период полувыведения Орнидазола составляет около 13 часов. Рутинный интервал дозирования у взрослых пациентов – 500 мг 2 раза в сутки – должен быть увеличен вдвое, если имеется тяжелая печеночная недостаточность или требуется коррекция дозы препарата при выраженной почечной дисфункции.

Стоит отметить и ряд преимуществ комбинации действующих веществ, входящих в состав Симпразола® (ципрофлоксацин 500 мг + орнидазол 500 мг), по сравнению с другой часто встречающейся комбинацией «ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг»: орнидазол значительно легче переносится больными, чем тинидазол [13].

Назначается Симпразол перорально: рекомендуемая дозировка – одна таблетка 2 раза в сутки. Продолжительность лечения при острых инфекциях составляет 5–7 дней, в случае лечения хронических инфекций – 10–14 дней [9, 14].

Клиническое использование и эффективность

Лекарственный препарат Симпразол® применяется в основном при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и желчевыводящих

путей, почек, мочевыводящих путей, половых органов и органов малого таза (аднексит, простатит, эпидидимит), однако показания к применению этим не ограничиваются и данный препарат возможно применять при «фридлендерской» пневмонии, возбудителями которой является *Klebsiella pneumoniae* или при пневмонии, вызванной *E. coli.*, при наличии аспирации в анамнезе. Правда, первым помощником и контролером при этом назначении должна быть бактериологическая лаборатория, которая подтвердит наличие чувствительных к нему возбудителей. А без этого, увы, препарат эмпирически назначать не стоит.

Сегодня данная комбинация активных компонентов препарата (ципрофлоксацин 500 мг + орнидазол 500 мг) нашла применение в некоторых узкоспециализированных областях клинической медицины. Так, например, в гинекологической практике он активно используется для лечения неосложненного сальпингоофорита, латентных форм воспаления придатков матки, бактериального вагиноза [1, 2, 12].

Из-за вышеуказанной специфичности антимикробного спектра упомянутой фармакологической формы, исследований о клинической эффективности данной комбинации, к сожалению, немного. Остановимся на одном из них, включавшим 64 пациента гинекологического профиля с диагнозами «бактериальный вагиноз», или «неспецифический вагинит», или «декомпенсированный смешанный дисбиоз влагалища». Пациенты были разделены на две группы: первая группа (n = 32) принимала комбинированный препарат цiproфлоксацин + орнидазол, вторая (n = 32) – цiproфлоксацин и орнидазол двумя монопрепаратами. В обеих группах все пациентки полностью провели курс терапии антибактериальными препаратами. Нежелательных лекарственных реакций отмечено не было. В обеих группах отмечалось улучшение клинической симптоматики от первого ко второму визиту: дискомфорт, зуд, жжение, диспареуния, гиперемия слизистой на фоне нормализации лабораторных показателей состояния микробиоценоза влагалища. При этом лучшие результаты были достоверно выше в первой группе, получавшей комбинированный препарат цiproфлоксацин + орнидазол [1].

Другая перспективная область применения – урология, где препарат Симпразол® применяется в лечении микст-инфекций урогенитальной сферы. Он показал эффективность в рамках профилактики инфекционных осложнений после трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы, что подтверждено клиническим исследованием с участием 50 мужчин с диагнозом ее доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ), нуждающихся в оперативном лечении [2, 10].

Кроме того, в настоящее время проводится неинтервенционное исследование «Здоровье», целью которого является мониторинг клинической и микробиологической эффективности лекарственного препарата Симпразол® у пациентов с ранами кожи и мягких тканей. В исследование включены 60 стационарных больных с установленным диагнозом «гнойные раны кожи и мягких тканей» различного происхождения и локализации, осложненные

аэробной и (или) анаэробной (неклостридиальной) инфекцией. Также запланировано включение в исследование от 2 до 6 тыс. амбулаторных пациентов. Таким образом, изучение препарата продолжается.

Заключение

В настоящее время с целью воздействия на большее количество возбудителей некоторых инфекционно-воспалительных заболеваний и стремительно растущей резистентностью используются многокомпонентные схемы лечения. Однако нельзя забывать о том, что существуют проверенные антибактериальные препараты, которые при определенных условиях могут использоваться в клинической практике. Одним из них является комбинированный препарат Симпразол®, содержащий в составе по 500 мг цiproфлоксацина и орнидазола. Он обладает широким спектром действия за счет комбинации активных веществ, дополняя свою эффективность оригинальными механизмами воздействия на микробов. Кроме того, следует отметить и другие его преимущества перед аналогами: повышение приверженности лекарственной терапии, создание высоких и стабильных концентраций в тканях, длительный период полувыведения и удовлетворительная переносимость. Препарат является эффективным и безопасным, что подтверждается в клинических исследованиях. Результаты, полученные в проанализированных исследованиях, позволяют предположить, что Симпразол® будет эффективен и безопасен при применении в качестве антибактериального средства при лечении пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости и желчевыводящих путей, почек, мочевыводящих путей, половых органов и органов малого таза. С высокой степенью уверенности можно думать о том, что препарат найдет свою нишу в клинической практике.

Список литературы / References

1. Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Кукес И.В. Эффективность монопрепарата, содержащего комбинацию цiproфлоксацина – орнидазола в лечении инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища. Медицинский совет. 2021. 13. С. 207–215.
Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Kukes I.V. Efficiency of monopreparation containing ciprofloxacin – ornidazole combination in the treatment of infectious-inflammatory and dysbiotic vaginal diseases. Medical Advice. 2021. 13. P. 207–215.
2. Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Сулимов А.Ф. Комбинированный антибактериальный препарат в амбулаторной хирургической практике с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. Стационаро-розамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2019; (3–4): 74–82.
Degovtsov E.N., Trukhan D.I., Sulimov A.F. Combined antibacterial agent in outpatient surgical practice from the standpoint of clinical efficacy and drug safety. Inpatient-substituting technologies. Ambulatory Surgery. 2019; (3–4): 74–82.
3. Затолюкина О.Н., Старкова М.С., Стребкова В.В., Комарова С.В. Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара в условиях пандемии COVID-19. Многопрофильный стационар. 2022. Т. 9, № 1. С. 12–14.
Zatolokina O.N., Starkova M.S., Strebkova V.V., Komarova S.B. Evaluation of microbial resistance in a multidisciplinary hospital under COVID-19 pandemic conditions. Multidisciplinary Hospital. 2022. T. 9, No. 1. P. 12–14.
4. Крыжановский С.А. Современные лекарственные средства. С.А. Крыжановский, М.Б. Вититнова. М.: Рипол Классик, 2019. 640 с.
Kryzhanovskiy, S.A. Modern drugs. S.A. Kryzhanovskiy, M.B. Vititnova. Moscow: Ripol Classic, 2019. 640 p.
5. Левинштейн И.И. Рецептурный справочник. И.И. Левинштейн. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 2017. 200 с.
Levinstein I.I. Prescription handbook. I.I. Levinstein. Moscow: State publishing house of medical literature, 2017. 200 p.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства (комплект из 2 книг). М.Д. Машковский. М.: Медицина, 2014. 149 с.
Mashkovsky M.D. Drugs (set of 2 books). M.D. Mashkovsky. M.: Medicine, 2014. 149 p.
7. Морозов А.М., Жуков С.В., Ковалчук Ю.И., Ноженко Е.Н., Минакова Ю.Е. О проблемах борьбы с антибиотикорезистентностью (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. № 2.

Morozov A. M., Zhukov S. V., Kovalchuk Yu. I., Nozhenko E. N., Minakova Yu. E. On the problems of combating antibiotic resistance (review of literature). Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition. 2022. No. 2.

8. Николаев Н. А., Мартынов А. И., Скирденко Ю. П., Анисимов В. Н., Васильева И. А., Управление лечением на основе приверженности. Consilium Medicum. 2020. № 5.
Nikolaev N. A., Martynov A. I., Skirdenko Y. P., Anisimov V. N., Vasilyeva I. A., Treatment management based on adherence. Consilium Medicum. 2020. No. 5.
9. Основные лекарственные средства. 5000 наименований лекарственных препаратов. Москва: РГГУ, 2019. 768 с.
Essential Medicines. 5000 names of medicines. Moscow: RGGU, 2019. 768 p.
10. Перепанова Т. С., Мартов А. Г., Хазан П. Л. Антимикробная профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после урологических вмешательств. Эффективная фармакотерапия 2007 (17): 6–10.
Perepanova T. S., Martov A. G., Khazan P. L. Antimicrobial prophylaxis of infectious-inflammatory complications after urological interventions. Effective Pharmacotherapy 2007 (17): 6–10.
11. Справочник важнейших лекарственных средств. М.: Оникс-ЛИТ, 2019. 949 с.
Handbook of Essential Medicines. Moscow: Onyx-LIT, 2019. 949 p.
12. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. Современные подходы к лечению больных острым сальпингоофоритом с неосложненным течением. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; (2): 30–33.

Strizhakov A. N., Davydov A. I. Modern approaches to the treatment of patients with acute salpingo-oophoritis with uncomplicated course. Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2005; (2): 30–33.

13. Шперлинг Н. В., Венгеровский А. И. Оптимизация системной терапии больных с бактериальным вагинозом. Российский вестник акушера-гинеколога, 6, 2014.
Sperling N. V., Vengerovsky A. I. Optimization of systemic therapy of patients with bacterial vaginosis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist, 6, 2014.
14. Шухов С. В. Антимикробная терапия у детей. С. В. Шухов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 115 с.
Shukhov, S. V. Antimicrobial therapy in children. S. V. Shukhov. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 115 p.
15. Centres for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta: CDC; 2013. Available at: www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.
16. Vidal 1996. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Москва: Мир, 2017. 130 с.
Vidal 1996. Vidal Manual. Drugs in Russia. Moscow: Mir, 2017. 130 p.

Статья поступила / Received 04.12.22
Получена после рецензирования / Revised 15.12.22
Принята к публикации / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., доцент, зав. кафедрой¹.
E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945.
ORCID: 0000-0003-4259-0945

Ромашов Олег Михайлович, к.м.н., доцент¹, клинический фармаколог².
E-mail: okrugfarm@mail.ru

¹Кафедра клинической фармакологии имени Ю. Б. Белоусова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Автор для переписки: Теплова Наталья Вадимовна. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

Для цитирования: Теплова Н. В., Ромашов О. М. Перспективы применения комбинированных антибактериальных препаратов. Симпразол®: когда целое больше суммы. Медицинский алфавит. 2023; (6): 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-6-29-32>

About authors

Teplova Natalya V., DM Sci (habil.), professor, associate professor, head of Dept of Clinical Pharmacology n.a. Yu. B. Belousov of Faculty of Medicine¹.
E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Romashov Oleg M., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Pharmacology n.a. Yu. B. Belousov of Faculty of Medicine¹, Clinical Pharmacologist². E-mail: okrugfarm@mail.ru

¹Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

²Moscow Multidisciplinary Clinical Centre 'Kommunarka', Moscow, Russia

Corresponding author: Teplova Natalya V. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

For citation: Teplova N. V., Romashov O. M. Prospects for use of combined antibacterial drugs. Simprazol®: When whole is greater than sum. Medical alphabet. 2023; (6): 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-6-29-32>





Организаторы:

-  Департамент здравоохранения города Москвы
-  Сообщество анестезиологов-реаниматологов столицы
-  Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (АААР)

Конгресс-оператор

АНО ДПО «Институт непрерывного медицинского образования»
Москва, Чонгарский бульвар, д. 9
Тел. +7 (495) 174-70-01
www.inmo.org.ru

МОСКВА, ЦМТ

14–15 АПРЕЛЯ 2023 ГОДА

VIII МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

Отчеты Главных внештатных специалистов Департамента здравоохранения Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко и по детской анестезиологии и реаниматологии И.И. Афукова.

1. Роль анестезиолога-реаниматолога при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях;
2. Роль анестезиолога-реаниматолога у детей;
3. Цифровая реанимация;
4. Контроль температуры тела у реанимационного пациента;
5. Ультразвуковая навигация;
6. Управление гемодинамикой;
7. Вопросы респираторной терапии;
8. Инфекции и сепсис;
9. Экстракорпоральная детоксикация;
10. COVID-19;
11. Нутрициология;
12. Ранняя реабилитация больных;
13. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование.

www.ar-mos.com

16+ Реклама