

УДК 616-001.17-085.262-036.84-053.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.4 EDN: BOUSEP

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА СИМПРАЗОЛ® (ОРНИДАЗОЛ+ЦИПРОФЛОКСАЦИН) У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЯМИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ**© Теплова Н.В.<sup>1</sup>, Ромашов О.М.<sup>1,2</sup>, Умуткузина Д.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117513 Россия, Москва, ул. Островитянова, 1<sup>2</sup>Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, Москва, 108814, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3*Резюме***Цель.** Оценить клиническую и микробиологическую эффективность комбинированного препарата Симпразол® (орнидазол+ципрофлоксацин) у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей.**Методика.** В проспективном исследовании, проведенном в многопрофильном стационаре в период с февраля по май 2023 года, изучались пациенты с гнойными ранами кожи и мягких тканей различного генеза и локализации. В клиническое исследование не включались пациенты с крайней степенью тяжести инфекционного процесса, с декомпенсацией сердечно-легочной системы. Оценивалась резистентность и чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам у пациентов с точками анализа через 7 или 14 дней. В группу включались пациенты с чувствительными штаммами к ципрофлоксацину.**Результаты.** В исследовании приняло участие 60 пациентов в рамках комплексного хирургического лечения (стационар). Проведенные клинико-лабораторные исследования показали, что комбинированный препарат, состоящий из Ципрофлоксацина и Орнидазола, проявляет высокую клиническую и бактериологическую эффективность (95% и 96,7% случаев, соответственно) при лечении больных с гнойными ранами кожи и мягких тканей аэробной и анаэробной этиологии при условии чувствительности возбудителя к Ципрофлоксацину и вне зависимости от наличия анаэробного компонента. Переносимость препарата в 99% случаев была хорошей, и нежелательных лекарственных реакций отмечено не было.**Заключение.** Комбинированный препарат Симпразол®, содержащий в составе 500 мг ципрофлоксацина и 500 мг орнидазола, обладает широким спектром действия и оригинальными механизмами воздействия на микробов. Он является эффективным и безопасным препаратом при лечении инфекций кожи и мягких тканей как с клинической, так и с микробиологической точек зрения.**Ключевые слова:** инфекции кожи и мягких тканей, антибиотикотерапия, орнидазол+ципрофлоксацин, клиническая и микробиологическая эффективность**CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EFFICACY OF SIMPRAZOL® (ORNIDAZOLE + CIPROFLOXACIN) IN PATIENTS WITH SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS**Teplova N.V.<sup>1</sup>, Romashov O.M.<sup>1,2</sup>, Umutkuzina D.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russia<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 40,8-3 Sosnenski val, Moscow, Russia*Abstract***Objective.** To evaluate the clinical and microbiological efficacy of the combined preparation Simprazol® (ornidazole+ciprofloxacin) in patients with skin and soft tissue infections.**Methods.** In a prospective study conducted in a multidisciplinary hospital in the period from February to May 2023, patients with purulent wounds of skin and soft tissues of various genesis and localization were studied. Patients with extreme severity of the infectious process, decompensation of the cardiopulmonary

system were not included in the clinical study. Resistance and sensitivity of isolated strains to antibiotics were evaluated in patients with analysis points after 7 or 14 days. Patients with sensitive strains to ciprofloxacin were included.

**Results.** The study involved 60 patients within the framework of complex surgical treatment (hospital). Clinical and laboratory studies showed that the combined preparation consisting of ciprofloxacin and ornidazole showed high clinical and bacteriological efficacy (95% and 96.7% of cases, respectively) in the treatment of patients with purulent wounds of skin and soft tissues of aerobic and anaerobic etiology, provided the pathogen was sensitive to ciprofloxacin and regardless of the presence of an anaerobic component. Tolerability of the drug in 99% of cases was good and no adverse drug reactions were noted.

**Conclusions.** The combined preparation Simprazol® containing 500 mg ciprofloxacin and 500 mg ornidazole has a wide spectrum of action and original mechanisms of action on microbes. It is an effective and safe drug in the treatment of skin and soft tissue infections from both clinical and microbiological points of view.

*Keywords:* skin and soft tissue infections, antibiotic therapy, ornidazole+ciprofloxacin, clinical and microbiologic efficacy

## Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (ИКМТ) представляют серьезную проблему, стоящую перед медицинским сообществом [1]. Терапевтическая (антибактериальная) стратегия при этих заболеваниях до сих пор требует уточнения. Это связано с тем, что последние 20 лет необдуманное и зачастую неправильное использование антимикробных химиопрепаратов не только в системе здравоохранения, но и за его пределами (в том числе чрезмерное потребление антибиотиков людьми не являющимися профессионалами в области медицины), привело к стремительному росту числа устойчивых штаммов бактерий ко многим классам антибиотиков, которые ранее эффективно использовались в терапии этих инфекций [2]. В первую очередь это касается фторхинолонов. В результате отмечается ежегодно растущая летальность во всем мире от инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Подтверждение этому факту можно найти в многочисленных работах, опубликованных авторами и научными медицинскими сообществами по всему миру. В одной из таких работ указывается, что на сегодня более 700 000 смертей ежегодно происходят по причине устойчивых инфекций. Если не будут предприняты стратегические меры по сдерживанию антибиотикорезистентности, то к 2050 г. эта тенденция приведет к возможным 10 миллионам ежегодных смертей [4].

Цель: изучение начального микробиологического пейзажа пациентов с ИКМТ отделения гнойной хирургии стационара, а также определение степени эффективности антибактериальной терапии комбинированным препаратом, содержащим препарат из группы фторхинолонов и Орнидазол – Симпразол® (орнидазол 500 мг+ципрофлоксацин 500 мг) [3, 5].

## Методика

Проспективное исследование проводилось в период с февраля по май 2023 г. в многопрофильном стационаре. В исследование были включены 60 больных (18 женщин и 42 мужчины в возрасте от 18 до 75 лет), находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии. Все пациенты имели гнойные раны кожи и мягких тканей различного происхождения и локализации, осложненные аэробной или анаэробной (неклостридиальной) инфекцией. В клиническое исследование не включались больные с крайней степенью тяжести инфекционного процесса, с декомпенсацией сердечно-легочной системы. До начала лечения изучаемым препаратом предшествовало клинико-лабораторное обследование больных: микробиологическое исследование отделяемого из раны с определением чувствительности. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антимикробным препаратам аэробной микрофлоры проводили согласно методическим рекомендациям [6, 8]. В исследование включались пациенты, у которых при микробиологическом исследовании возбудители инфекции были чувствительны к ципрофлоксацину.

Распространение гнойного процесса и наличие интоксикации являлись основанием выполнения у всех больных экстренного оперативного вмешательства. После промывания послеоперационной раны раствором антисептиков и ее дренирования больным назначали дезинтоксикационную терапию и изучаемый комбинированный препарат. Также назначалась сопроводительная терапия сопутствующего соматического заболевания.

Суточная доза препарата Симпразол® (орнидазол 500 мг + ципрофлоксацин 500 мг) составляла 2 таблетки, назначаемых с интервалом 12 часов. В 18 случаях при тяжелом течении инфекционного процесса использовался метод ступенчатой терапии – вначале применялся внутривенно ципрофлоксацин и метронидазол в течение времени нахождения больного в стационаре, а в последующем – лечение продолжали комбинированным препаратом Симпразол®. Общая длительность лечения зависела от выраженности гнойного процесса и интоксикации и колебалась от 7 до 14 дней. В конце лечения проводилась оценка клинической и бактериологической эффективности препарата. Критериями отмены антибиотикотерапии стали: адекватная хирургическая санация очага инфекции; улучшение состояния пациента (нормализация ЧСС, АД, уменьшение местных симптомов воспаления и др.); температура тела  $\leq 37,0-37,2^{\circ}\text{C}$  в течение 24-48 часов; снижение в динамике лейкоцитоза и маркеров воспаления (прокальцитонина, С-реактивного белка) [7].

## Результаты

В проведенном исследовании 43,3% случаях встречались острые гнойные заболевания мягких тканей (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по клиническим группам заболевания

Нозология	Количество человек	% соотношение
Синдром «диабетической стопы»	3	5%
Послеоперационные гнойные раны мягких тканей	6	10%
Посттравматические раны (рваная рана, укушенная рана)	3	5%
Острые гнойные заболевания мягких тканей (флегмона, постинъекционные гнойные инфильтраты)	26	43,3%
Хронические гнойные процессы (трофические язвы)	10	16,7%
Абсцессы различной локализации	12	20%

Чаще всего наблюдаемые пациенты были отягощены сердечно-сосудистым анамнезом и имели ряд хронических заболеваний (рис.).



Рис. Сопутствующие заболевания у пациентов с ИКМТ

Результаты анализа структуры микроорганизмов, выделенных из крови и из раневого отделяемого, до начала антимикробной терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2. Структура микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого у пациентов с ИКМТ в период с февраля по май 2023 года до начала антибиотикотерапии

Возбудитель	Количество штаммов
<i>Staphylococcus aureus</i>	46
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4
<i>Proteus mirabilis</i>	2
<i>Proteus vulgaris</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Escherichia coli</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Streptococcus sanguis</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1

Из результатов микробиологического посева очевидно, что соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов далеко не одинаково: преобладают грамположительные патогены, в основном стафилококки, также встречаются коллаборации с грамотрицательной флорой. Все выделенные до начала лечения микроорганизмы были чувствительны к ципрофлоксацину.

После окончания лечения комбинированным препаратом аэробные микроорганизмы не выделялись у 58 из 60 больных (по результатам микробиологического посева – «нет роста»). Таким образом, положительный бактериологический результат (полная, частичная или предполагаемая элиминация возбудителя) достигнута в 96,7% случаев. У одного пациента на фоне приема Симпразола зарегистрирован побочный эффект в виде тошноты, боли в эпигастрии, которые после окончания лечения не наблюдались.

## Обсуждение результатов исследования

На сегодняшний день нет стройной и главное изначально 100% эффективной схемы лечения ИКМТ. Это связано со многими причинами, в том числе отсутствием «свежих» клинических рекомендаций, развитием осложнений, нарастающим многообразием полирезистентной флоры, главным образом у «хронических» пациентов, полученной из других стационаров.

Одним из основных документов при проведении антибиотикотерапии были Российские национальные рекомендации по лечению данного типа инфекций [8]. Так, пациентам с неосложненными ИКМТ в качестве эмпирической терапии рекомендовались β-лактамы антибиотики из группы пенициллинов и цефалоспоринов, альтернативными препаратами являлись линкозамиды и фторхинолоны, при MRSA инфекциях – гликопептиды, линезолид, даптомицин, тигециклин. При осложненных некротизирующих инфекция рекомендованы антибиотики, активные против и грамположительной, и грамотрицательной флоры, в том числе анаэробов. При данных обстоятельствах могут быть назначены цефалоспорины III-V поколения, фторхинолоны с препаратами, активными в отношении анаэробных микроорганизмов (метронидазол, клиндамицин).

У исследуемых пациентов присутствовал дополнительный фактор риска в виде некротизирующей инфекции мягких тканей, наличия сопутствующих хронических заболеваний, колонизации полирезистентными грамотрицательными патогенами. В этом случае рекомендовалась комбинированная эмпирическая антимикробная терапия. Было принято решение использовать «локальные» протоколы на основе «минимизации расходов и широкого спектра антибиотика». Таким образом, модифицировав гайдлайны с целью повысить эффективность проводимой эмпирической антибактериальной терапии, снизить количество осложнений, добиться уменьшения доли антибиотикорезистентных микроорганизмов, ограничить использование малоэффективных антибиотиков в стационаре, была выбрана данная комбинация – ципрофлоксацин+орнидазол.

Проведенные клинико-лабораторные исследования показали, что комбинированный препарат, состоящий из ципрофлоксацина и орнидазола проявляет высокую клиническую и бактериологическую эффективность при лечении больных с гнойными ранами кожи и мягких тканей аэробной и анаэробной этиологии.

## Заключение

В структуре микробного пейзажа ИКМТ стационара, доминирует грамположительная микрофлора, при этом доля «проблемных» высокорезистентных возбудителей при данном типе инфекции невелика: большая часть – чувствительна к фторхинолонам.

Следует проводить микробиологический мониторинг не только при поступлении пациента, но и постоянной основе в отделениях, что играет огромную роль при рациональном назначении антимикробной терапии после поступления пациента в стационар.

Касаемо использования антибактериальной терапии, рекомендованной в различных руководствах по эмпирическому лечению ИКМТ, важно отметить, что к рекомендациям различного уровня сегодня необходимо отнестись критически. Они отталкиваются от международных данных и основываются на большом количестве клинических наблюдений и микробиологических исследований. Акцент необходимо ставить именно на локальных данных антибиотикорезистентности, и что важно – от несанкционированного лечения пациентами: от них зависит как стартовая терапия ИКМТ, так и тактика смены антибиотика при неэффективности терапии на определенном этапе (как до, так и на внутригоспитальном). В данном исследовании мы получили хорошую эффективность проверенного временем антибиотика с необходимым по ситуации «дополнением» на анаэробный компонент.

Таким образом, препарат Симпразол®, состоящий из ципрофлоксацина и орнидазола, проявил высокую клинико-бактериологическую эффективность и безопасность при лечении больных с гнойными ранами кожи и мягких тканей аэробной и анаэробной этиологии. С учетом результатов полученных данных модернизировалась схема лечения антибактериальной терапии при поступлении пациента в стационар в зависимости от его внегоспитальной маршрутизации, также оптимизировались схемы лечения при уже назначенной терапии иными препаратами.

## Литература (references)

1. Багненко С.Ф. и др. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации // М.«Боргес». – 2009. – 89 с. – 2015. [Bagnenko S. F. Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations M. "Borges". – 2009. – 89 pp. – 2015. (in Russian)]
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симпразол®. [Instruction for medical use of Simprazol®. (in Russian)]
3. Калюк А.Н. Методические рекомендации "Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии" // Утверждены Министерством здравоохранения РСФСР от. – 1991. – Т.19. [Kalyuk AN Methodological recommendations "Methods of bacteriologic study of opportunistic microorganisms in clinical microbiology". Approved by the Ministry of Health of the RSFSR of. – 1991. – V.19. (in Russian)]
4. Карпов О.Э. и др. Протокол эмпирической антимикробной терапии стационара ФГБУ «НМХЦ им. НИ Пирогова» Минздрава России (четвертая редакция, 2018 год) // Медицинский алфавит. – 2019. – Т.1. – №16. – С. 58-71. [Karpov O. E. Protocol of empirical antimicrobial therapy of the inpatient department of Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Russia (fourth edition, 2018) // Medical Alphabet. – 2019. – V.1. – N16. – P. 58-71. (in Russian)]
5. Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Карпов И.А. Инфекции кожи и мягких тканей: подходы к антибактериальной терапии // Клиническая инфектология и паразитология. – 2021. – Т.10. – №1. – С. 74-87. [Kachanko E.F., Kozachenko M.G., Karpov I.A. Infections of skin and soft tissues: approaches to antibacterial therapy // Clinical Infectology and Parasitology. – 2021. – V.10. – N1. – P. 74-87. (in Russian)]
6. Кисиль О.В., Габриэлян Н.И., Малеев В.В. Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать? // Терапевтический архив. – 2023. – Т.95. – №1. – С. 90-95. [Kisil O.V., Gabrielyan N.I., Maleev V.V. Antibiotic resistance - what can be done? Therapeutic Archive. – 2023. – V. 95. – N1. – P. 90-95. (in Russian)]
7. Руководства по клинической лабораторной диагностике. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам // Утверждены. 2015 год. [Guidelines for clinical

laboratory diagnostics. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents // Approved. 2015. (in Russian)]

8. Теплова Н.В., Ромашов О.М. Перспективы применения комбинированных антибактериальных препаратов. Симпразол®: когда целое больше суммы // Медицинский алфавит. – 2023. – №6. – С. 29-32. [Teplova N.V., Romashov O.M. Prospects for the use of combined antibacterial drugs. Simprazol®: when the whole is greater than the sum // Medical Alphabet. – 2023. – №6. – P. 29-32. (in Russian)]
9. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. May 2016. – 2020.

### **Информация об авторах**

*Теплова Наталья Вадимовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии им. Ю.Б.Белоусова ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

*Ромашов Олег Михайлович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: okrugfarm@mail.ru

*Умуткузина Динара Анисовна* – врач-стажер Российской детской клинической больницы. E-mail: dinara.um@gmail.com.

Исследование выполнено в рамках многоцентрового исследования «Здоровье» 2023 при поддержке компании ПанБиоФарм.

Поступила 15.09.2023

Принята к печати 28.09.2023