

Эффективность фторхинолонов при остром синусите, обострении хронического бронхита и неосложненных инфекциях мочевыводящих путей

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Елена Андреевна Ушкалова
Эл. почта: eushk@yandex.ru

Ключевые слова: фторхинолоны, острый синусит, обострение хронического бронхита, неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

В мае 2016 г. FDA одобрило внесение изменений в инструкцию по применению системных препаратов фторхинолонов и рекомендовало ограничить их назначение для лечения острого синусита, неосложненных инфекций мочевыводящих путей и обострения хронического бронхита. Это решение было основано на рекомендации консультативных комиссий FDA, которые пришли к заключению, что риск развития редких серьезных и потенциально перманентных побочных эффектов со стороны костно-мышечной, центральной и периферической нервной систем, которые могут одновременно развиваться у одного и того же пациента, перевешивает потенциальную пользу фторхинолонов при этих инфекциях. В данной статье анализируются данные об эффективности фторхинолонов и других антибиотиков при остром синусите, обострении хронического бронхита и неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, представленные на заседании консультативных комиссий FDA и опубликованные в доступной научной литературе.

Fluoroquinolones efficacy in acute sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis and uncomplicated urinary tract infections

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K.

RUDN University, Moscow, Russia

Contacts:

Elena A. Ushkalova
E-mail: eushk@yandex.ru

Key words: fluoroquinolones, acute sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis, uncomplicated urinary tract infections.

In May 2016 the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved changes to the labels of fluoroquinolone drugs for systemic use and advised to restrict their prescribing for the treatment of acute sinusitis, uncomplicated urinary tract infections and acute exacerbation of chronic bronchitis. This decision followed the recommendation of FDA Advisory Committees which concluded that the risk of rare serious and potentially permanent side effects of musculoskeletal, central and peripheral nervous system that can occur together in the same patient outweighed fluoroquinolones benefits in these infections. The article reviews data about fluoroquinolones and other antibiotics efficacy in acute sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis and uncomplicated urinary tract infections presented at FDA Advisory Committee meeting and published in available scientific literature.

Антибактериальные препараты из группы фторхинолонов, обладающие широким спектром антибактериальной активности, оригинальным механизмом действия, обуславливающим отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками, благоприятными фармакокинетическими свойствами и хорошей переносимостью, относятся к числу самых часто назначаемых антибиотиков при инфекциях различной локализации, включая инфекции мочевыводящих и дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, кожи, костей и суставов [1]. Однако широкое и не всегда рациональное применение фторхинолонов привело к росту антибиотикорезистентности к ним. В частности, в большинстве регионов мира, включая РФ, из-за высокого уровня резистентности *N. gonorrhoeae* они потеряли свое значение в качестве препаратов выбора для лечения гонореи [2], в США отмечается рост резистентности к ципрофлоксацину не только у возбудителей нозокомиальных, но и внебольничных инфекций, включая основного возбудителя ИМП – *E. coli* [3, 4], а в Гонконге отмечен высокий уровень ре-

зистентности *S. pneumoniae* к левофлоксацину [5]. Проблемы антибиотикорезистентности в условиях отсутствия разработки принципиально новых антибиотиков диктуют необходимость сохранения эффективных антибактериальных препаратов, к которым, несомненно, относятся фторхинолоны, для лечения серьезных, угрожающих жизни инфекций и сокращение их применения при легких инфекциях у амбулаторных больных [6].

В мае 2016 г. FDA рекомендовало ограничить применение фторхинолонов при острых синуситах, обострениях бронхитов у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и инфекциях мочевыводящих путей (ИМП), для лечения которых существуют альтернативные варианты, и внести соответствующие изменения в инструкции по применению всех препаратов этой группы для системного применения, зарегистрированных в США (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин). Основанием для этого, как следует из пресс-релиза FDA, являются новые данные по безопасности препаратов этой группы, выявленные

в процессе фармаконадзора в США, в частности, одновременное развитие в редких случаях у одного и того же пациента нескольких нежелательных явлений (НЯ) со стороны костно-мышечной, центральной и периферической нервной системы, персистирующих в течение 30 дней и более после прекращения лечения – синдром «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов» («Fluoroquinolone-Associated Disability» – FQAD) [7].

Однако стимулом для проведения анализа спонтанных сообщений о НЯ фторхинолонов явились преимущественно не проблемы с безопасностью, а проблемы с их нерациональным применением [8]. Фторхинолоны занимают первое место по частоте назначений в реальной медицинской практике при неосложненных ИМП, второе – при обострениях хронического бронхита и четвертое – при остром синусите, хотя не являются препаратами выбора при данных инфекциях [9]. Неблагоприятное соотношение польза/риск фторхинолонов при этих инфекциях обусловлено не только и, по-видимому, не столько проблемами с безопасностью, сколько ограниченной эффективностью антибактериальной терапии в целом, а выявленный новый редкий синдром, существование которого еще нуждается в проверке [8], является подтверждением того, что при легком течении вышеуказанных инфекций, назначение антибиотика может подвергнуть пациента дополнительному риску при сомнительной потенциальной пользе лечения. В то же время широкое применение антибиотиков у этих больных подвергает риску все население, в связи с возникновением и распространением антибиотикорезистентности.

Ниже приведен анализ современных данных об эффективности антибактериальных средств, включая фторхинолоны, при острых синуситах, обострениях бронхитов у больных с ХОБЛ и неосложненных ИМП, представленных на совместном заседании консультативных комиссий FDA и опубликованных в доступной научной литературе.

Эффективность фторхинолонов и других антибактериальных средств при остром синусите

Эксперты консультативных комиссий FDA проанализировали 20 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) антибиотиков различных групп у больных с острым синуситом [10]. В четырнадцати из 20 рассмотренных РКИ статистически значимых преимуществ антибиотиков перед плацебо с точки зрения эффективности продемонстрировать не удалось. В 6 других РКИ польза от применения антибиотиков была продемонстрирована лишь у пациентов с тяжелым и/или длительным течением заболевания, причем даже в этих случаях разница с группой плацебо была небольшой. Кроме того, эксперты отметили, что на эффективность антибактериальной терапии в проанализированных исследованиях могли повлиять множественные вмешивающиеся факторы, а сопоставлять результаты разных исследований между собой сложно в связи с разными критериями оценки эффективности.

В обновленном американском руководстве по лечению острого синусита у взрослых назначение антибиотиков рекомендуется не раньше чем через 7 дней после появления симптомов [11], однако, по мнению авторов мета-анализа индивидуальных данных 2547 участников 9 РКИ применение антибиотиков при данной инфекции не оправдано даже в случае, если ее симптомы сохраняются более 7-10 дней [12]. Выявить подгруппу паци-

ентов с определенными признаками или симптомами инфекции, которые могли бы получить пользу от применения антибиотиков, в этом мета-анализе не удалось. Авторы предположили, что при остром риносинусите вред от применения антибиотиков может превышать пользу. В других мета-анализах также показано, что небольшая польза от применения антибиотиков по сравнению с плацебо достигается ценой значительного повышения частоты нежелательных реакций (НР) [13-15]. Так, по результатам 5 РКИ высокого методологического уровня, включенных в мета-анализ Ahovalo-Saloranta A и соавт., эффективность антибиотиков у взрослых пациентов с острым гайморитом составила 91% по сравнению с 86% в группе плацебо [14]. В целом же, согласно результатам данного мета-анализа, включавшего 63 РКИ, в том числе 9 плацебо-контролируемых исследований (1915 пациентов) и 54 сравнительных исследований антибиотиков разных групп, улучшение в течение 2 недель наблюдалось примерно у 80% пациентов, не получавших антибиотики. При этом побочные эффекты в группе антибиотиков наблюдались достоверно чаще, чем в группе плацебо (медиана разницы – 10,5%). Разницы в эффективности антибиотиков разных групп в данном мета-анализе не выявлено.

В другом мета-анализе 8 сравнительных РКИ «новых» фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин и гатифлоксацин) с бета-лактамами антибиотиками у больных острым бактериальным синуситом также не удалось выявить преимуществ какой-либо группы с точки зрения клинической, бактериологической эффективности и переносимости [16].

В последнем большом систематическом обзоре, проведенном Американским колледжем врачей (American College of Physicians) и Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), где были проанализированы все доступные доказательные данные, касающиеся пользы применения антибиотиков при риносинусите, «обычной простуде», остром бронхите и фарингите, были сформулированы 4 доказательные рекомендации для реальной медицинской практики (high-value care advices) [17]. В рекомендации, касающейся риносинуситов, указывается, что клиницисты должны резервировать антибиотикотерапию для пациентов с персистенцией симптомов более 10 дней, а также для случаев появления тяжелых симптомов или признаков высокой температуры (>39°C) и гнойных выделений из носа или лицевой боли, продолжающихся более 3 дней подряд, или появления/ухудшения симптомов типичной вирусной инфекции, продолжающихся 5 дней («двойное заболевание»).

Обобщенные данные клинических исследований позволяют предположить, что среднее число пациентов с синуситом/риносинуситом, которое необходимо пролечить антибиотиками для получения одного благоприятного исхода, составляет 13-18, одного нежелательного эффекта – 8 [18]. По-видимому, это объясняется тем, что подавляющее большинство случаев риносинусита (до 90%) имеет вирусную этиологию [19].

Сокращение применения антибиотиков при остром синусите/риносинусите рассматривается в качестве одного из наиболее эффективных способов профилактики антибиотикорезистентности [20], так как данная инфекция лидирует по частоте назначения антибиотиков в амбулаторной практике [21].

С этой целью необходимо проводить образовательную работу как с врачами, так и с пациентами, а последним в случае нетяжелого течения инфекции вообще не рекомендуется посещать медицинское учреждение [20].

В случае тяжелого течения синусита фторхинолоны продол-

жают рассматриваться в качестве препаратов второго ряда. Применение левофлоксацина по 500 мг или моксифлоксацина по 400 мг внутрь 1 р/сут рекомендуется пациентам с аллергией к бета-лактамам антибиотикам и пациентам, у которых препараты первого ряда оказались неэффективными [18].

Эффективность антибактериальных средств при обострении хронического бронхита у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Вопрос об эффективности антибактериальных препаратов при обострении хронического бронхита у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) рассматривался консультативной комиссией FDA по антимикробным препаратам (Antimicrobial Drugs Advisory Committee – AIDAC) в 2002 и 2006 гг. В 2002 г. AIDAC рекомендовала проведение плацебо-контролируемых исследований у пациентов, не относящихся к категории тяжело больных, а в 2006 г. большинством голосов приняла решение о том, что эффективность антибиотиков при обострении хронического бронхита у больных ХОБЛ не доказана [10].

К заседанию 2015 г. экспертами консультативных комиссий FDA было проанализировано 15 плацебо-контролируемых исследований антибактериальных средств при данном состоянии. Статистически значимая разница с плацебо была показана только в 6 РКИ, включавших пациентов с разной степенью тяжести заболевания и использовавших разные критерии оценки исходов. В одном плацебо-контролируемом РКИ, участниками которого были госпитализированные пациенты с тяжелым обострением ХОБЛ, применение антибиотиков ассоциировалось со снижением по сравнению с плацебо частоты комбинированной точки, включавшей в себя смерть в период госпитализации и необходимость дополнительного применения антибиотиков (45,9%, 95% ДИ 29,1-62,7, $p < 0,0001$), а также с сокращением продолжительности искусственной вентиляции легких и продолжительности госпитализации (абсолютная разница 4,2 дня, 95% ДИ 2,5-5,9; и 9,6 дней, 95% ДИ 3,4-12,8, соответственно) [22]. Абсолютное снижение смертности под влиянием антибиотиков составило в этом исследовании 17,5%.

В систематических обзорах и мета-анализах эффективность антибиотиков была показана преимущественно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым обострениями ХОБЛ [24, 25], прежде всего, у госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии [26]. В то же время влияние антибиотиков на исходы у пациентов, госпитализированных в обычные отделения, оказалось непостоянным [26]. Статистически значимого эффекта антибиотиков на смертность и длительность госпитализации выявлено не было. Авторы рекомендовали проведение дальнейших исследований у этих больных с целью определения пациентов, которые могут получить пользу от применения антибиотиков, а также пациентов, у которых антибиотики неэффективны или у которых преобладают неблагоприятные последствия их применения (побочные эффекты и полирезистентность).

Еще более противоречивы данные об эффективности антибиотиков при обострении хронического бронхита у негоспитализированных пациентов. Достоверные отличия от плацебо были получены только в четырех из восьми РКИ, участниками которых были исключительно амбулаторные больные [10]. При этом благоприятные исходы наблюдались не менее чем у половины участников в группе плацебо, а побочные эффекты значительно чаще регистрировали в группах антибиотиков. Однако в одном «двойном слепом» РКИ применение антибиотиков у

амбулаторных пациентов ассоциировалось со снижением частоты госпитализации (4% в группе плацебо по сравнению с 2% в группе антибактериальной терапии) [27].

Согласно результатам мета-анализа 6 РКИ ($n = 917$), антибактериальная терапия может быть показана пациентам с обострением ХОБЛ, сопровождающимся усилением кашля и выделением гнойной мокроты [28]. У этих пациентов применение антибиотиков ассоциировалось со снижением краткосрочной смертности на 77% и неудачи лечения – на 53%, однако авторы мета-анализа рекомендовали с осторожностью интерпретировать эти результаты в связи с небольшим количеством включенных исследований, различиями в выборе пациентов и антибиотиков и недостаточным контролем за вмешательствами, которые могли повлиять на результаты лечения, такими как применение системных кортикостероидов и респираторной поддержки.

В руководствах различных стран назначение антибиотиков при обострении ХОБЛ у амбулаторных пациентов рекомендуется только в том случае, если у них присутствуют определенные симптомы или признаки, свидетельствующие о достаточной тяжести заболевания, например, усиление одышки и кашля, увеличение объема или гнойности мокроты [29].

В международных рекомендациях GOLD (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких) назначение антибиотиков рекомендуется пациентам с обострением ХОБЛ, у которых имеются три главных симптома – усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты; либо имеются два главных симптома обострения, причем один из этих двух симптомов – усиление гнойного характера мокроты; либо пациентам, которым необходима вспомогательная вентиляция [30].

Таким образом, антибиотики рекомендуется назначать только при тяжелых обострениях ХОБЛ. Выбор антибиотика зависит от предполагаемого возбудителя и локальной антибиотикорезистентности. В качестве препаратов выбора обычно рассматриваются амоксициллин или амоксициллин/клавулатан, макролиды или тетрациклины [30].

Фторхинолоны (моксифлоксацин) у больных с обострением ХОБЛ, по результатам мета-анализа 11 РКИ, по клинической эффективности не уступают, а по бактериологической эффективности превосходят антибиотики других групп, рутинно применяющиеся у этих пациентов, и ассоциируются с аналогичной частотой НР [31]. Ципрофлоксацин и левофлоксацин в связи с наличием антисегментарной активности могут иметь преимущества у больных с тяжелым течением заболевания, частыми обострениями, значительным ограничением скорости воздушного потока и/или обострениями, требующими вспомогательной вентиляции, у которых высока вероятность выделения *P. aeruginosa*.

Эффективность антибактериальных средств при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей

В современных рекомендациях по лечению неосложненных ИМП вариант без применения антибиотиков не обсуждается [32, 33], однако литературный поиск, проведенный экспертами консультативных комиссий FDA, не позволил найти ни одного исследования, которое бы прослеживало естественное течение неосложненных ИМП и их потенциальные инфекционные осложнения в большой популяции пациентов [10]. Исключение составляют беременные женщины, у которых нелеченая бессимптомная бактериурия ассоциируется с повышением риска развития пиелонефрита в 3,37 раз [34].

В мета-анализе 2009 г., включавшем 5 РКИ с участием небеременных иммунокомпетентных женщин с острым циститом, антибиотики превосходили плацебо по клинической и микробиологической эффективности, но ассоциировались с большим числом НЯ [35]. При этом частота развития пиелонефрита, возникновения резистентности и выбывания из исследования в связи с НЯ между группами сравнения не различалась.

На заседании консультативных комиссий FDA в ноябре 2015 г. были представлены результаты 5 РКИ антибактериальной терапии при неосложненных ИМП, 4 из которых были плацебо-контролируемыми, а в одном в качестве препарата сравнения использовали ибупрофен [10]. В большинстве из этих исследований принимало участие небольшое число пациентов и использовались преимущественно описательные статистические методы. Кроме того, их результаты трудно сопоставлять, поскольку оценивались различные исходы.

Во всех плацебо-контролируемых РКИ были продемонстрированы преимущества антибактериальной терапии с точки зрения улучшения клинических симптомов и еще в большей степени – с точки зрения эрадикации возбудителя. Однако в ряде исследований показано, что примерно у 50% пациентов, не принимавших антибиотики, симптоматическое улучшение наблюдалось в течение 3 дней, а через 7 дней симптомы полностью исчезали у большинства пациентов [36-38].

В исследовании, где препаратом сравнения был ибупрофен, разницы в клинической эффективности между антибактериальной терапией (ципрофлоксацин) и нестероидным противовоспалительным средством (НПВС) не наблюдалось [39]. Через 4 дня клинические симптомы отсутствовали у 58% пациентов, получавших ибупрофен, и у 52% получавших цiproфлоксацин. Культуральное исследование, выполненное на 7 день, выявило большую долю отрицательных результатов в группе цiproфлоксацина (72% vs. 49%), однако разница была недостоверной.

В другом сравнительном РКИ антибиотиков (фосфомидин) с ибупрофеном (n=248) выздоровление наблюдалось у двух третей женщин с неосложненными ИМП, получавших НПВС, в связи с чем авторы рекомендовали обсуждать с пациентками назначение на начальном этапе симптоматической терапии [40].

В настоящее время проходят другие сравнительные исследования антибиотиков и НПВС, результаты которых, возможно, станут основанием для внесения изменений в рекомендации по лечению неосложненных ИМП, однако в настоящее время всем женщинам с клиническими симптомами заболевания рекомендуется назначение коротких курсов антибиотикотерапии. В рекомендации включены препараты разных антибактериальных групп. Их выбор в значительной степени определяется уровнем локальной резистентности основного возбудителя – *E. coli*.

Не рекомендуется эмпирическое назначение антибиотиков, уровень резистентности к которым превышает 10-20%.

До недавнего времени фторхинолоны рассматривались в качестве препаратов выбора для лечения различных ИМП, включая неосложненный цистит, что обусловлено их оптимальным спектром природной активности в отношении уропатогенов, включающим не только *E. coli*, но и энтерококки (левофлоксацин) и *P. aeruginosa* (левофлоксацин и цiproфлоксацин), благоприятными фармакокинетическими свойствами, высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

Однако в последних объединенных американских и европейских рекомендациях (IDSA/ESCMID) указывается, что 3-дневные курсы терапии препаратами этой группы (офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин), несмотря на высокую эффективность, должны рассматриваться при остром цистите в качестве режимов второго выбора, так как могут способствовать возникновению резистентности у уропатогенов [32, 33].

Высокая эффективность и хорошая переносимость фторхинолонов при острых неосложненных ИМП была показана в мета-анализе сравнительных исследований антибактериальных препаратов разных групп [41]. По результатам этого мета-анализа, фторхинолоны превосходили по бактериологической эффективности бета-лактамы антибиотики и реже вызывали такой побочный эффект, как сыпь. В другом мета-анализе 10 сравнительных РКИ различных антибиотиков наиболее эффективными антибиотиками при комплексной оценке (ранняя клиническая и бактериологическая эффективность, поздняя клиническая и бактериологическая эффективность, нежелательные эффекты) оказались фторхинолоны (ципрофлоксацин и гатифлоксацин), наименее эффективным – амоксициллин/клавуланат [42].

Таким образом, фторхинолоны являются эффективными лекарственными средствами для лечения острого синусита, обострений хронического бронхита у больных с ХОБЛ и неосложненных ИМП, а по переносимости в клинических исследованиях, по крайней мере, не уступали антибиотикам сравнения или превосходили их. Однако их применение в качестве препаратов выбора при данных инфекциях ограничивается из-за риска развития антибиотикорезистентности. Кроме того, следует учитывать новые данные о безопасности фторхинолонов, в том числе вероятность развития в очень редких случаях синдрома «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов». Редкие серьезные НР, которые могут развиваться при применении всех классов антибактериальных средств, не могут ограничивать применение фторхинолонов при пневмонии и других угрожающих жизни инфекциях, однако при неосложненных инфекциях являются дополнительным фактором риска.

Литература

1. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *USExpert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(1):25-39.
2. Kubanov A, Vorobyev D, Chestkov A, Leinsoo A, Shaskolskiy B, Dementieva E, et al. Molecular epidemiology of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Russia (Current Status, 2015). *BMC Infect Dis* 2016;16:389.
3. National Nosocomial Infections Surveillance System. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
4. Kim M, Lloyd A, Condren M, Miller MJ. Beyond antibiotic selection: concordance with the IDSA guidelines for uncomplicated urinary tract infections. *Infection* 2015;43:89-94.
5. Ho PL, Que TL, Chiu SS, Yung RW, Ng TK, Tsang DN, et al. Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995-2001. *Emerg Infect Dis* 2004;10(7):1250-7.
6. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(4):497-505.
7. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016].

8. Tillotson GS. FDA and the safe and appropriate antibiotic use of fluoroquinolones. *Lancet Infect Dis* 2016;16(3):e11-2.
9. Vance M. New FDA restrictions for fluoroquinolones. *Cleveland Clinic Clinical R Forum* 2016;4(4):1-2.
10. FDA Briefing Document. Joint meeting of the Antimicrobial drugs advisory committee and the Drug safety and risk management advisory committee November 5, 2015 r. The Benefits and Risks of Systemic Fluoroquinolone Antibacterial Drugs for the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis (ABS), Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Patients Who Have Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ABECB-COPD), and Uncomplicated Urinary Tract Infections (uUTI). Available at URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM467383.pdf>.
11. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152 (Suppl 2):S1-S39.
12. Young J, A De Sutter, D Merenstein, et al. Antibiotics for Adults With Clinically Diagnosed Acute Rhinosinusitis: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Lancet* 2008;371:908-13.
13. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, et al. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:543.
14. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD000243.
15. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD006089.
16. Karageorgopoulos DE, Giannopoulou KP, Grammatikos AP, Dimopoulos G, Falagas ME. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;178(7):845-54.
17. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016;164(6):425-34.
18. Patel ZM, Hwang PH. Uncomplicated acute sinusitis and rhinosinusitis in adults: Treatment (last updated: Sep 13, 2016). Available at URL: <http://www.uptodate.com/contents/uncomplicated-acute-sinusitis-and-rhinosinusitis-in-adults-treatment>
19. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012;54(8):e72-e112.
20. Mehrotra A, Linder JA. Tipping the balance toward fewer antibiotics. *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1649-50.
21. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315 (17):1864-73.
22. Nouria S, Marghi S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358(9298):2020-5.
23. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004403.
24. Sethi S, Murphy TF. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *New Engl J Med* 2008;359:2355-65.
25. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, Yang IA. Acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2016;21(7):1152-65.
26. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257.
27. Echols RM, Tosiello R, Garfield M, et al. Superiority of an antibiotic (feropenem medoximil) versus placebo in the treatment of AECB. The 48th Annual ICAAC – IDSA 46th Annual Meeting 2008.
28. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004403.
29. Laue J, Reiherth E, Melbye H. When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15002.
30. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Updated 2015. Available at URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf.
31. Liu KX, Xu B, Wang J, Zhang J, Ding HB, Ariani F, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2014;6(3):221-9.
32. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20.
33. Переланова ТС. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов – 2015 г.» *Терапевтический архив* 2016;88(4):100-4.
34. Gratacós E, Torres P, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994;169:1390-2.
35. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009;58(2):91-102.
36. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseeneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52(482):729-34.
37. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004;36(4):296-301.
38. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:199.
39. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic Treatment (ibuprofen) or Antibiotics (ciprofloxacin) for Uncomplicated Urinary Tract Infection?—Results of a Randomized Controlled Pilot Trial. *BMC Med* 2010;8:30.
40. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomicin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544.
41. Zalmanovici TA, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD007182.
42. Knottnerus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Verheij TJ, Kessels AG, ter Riet G. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract* 2012;29(6):659-70.

References

1. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *USExpert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(1):25-39.
2. Kubanov A, Vorobyev D, Chestkov A, Leinsoo A, Shaskolskiy B, Dementieva E, et al. Molecular epidemiology of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Russia (Current Status, 2015). *BMC Infect Dis* 2016;16:389.
3. National Nosocomial Infections Surveillance System. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
4. Kim M, Lloyd A, Condren M, Miller MJ. Beyond antibiotic selection: concordance with the IDSA guidelines for uncomplicated urinary tract infections. *Infection* 2015;43:89-94.
5. Ho PL, Que TL, Chiu SS, Yung RW, Ng TK, Tsang DN, et al. Fluoroquinolone

- and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995-2001. *Emerg Infect Dis* 2004;10(7):1250-7.
6. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(4):497-505.
 7. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016].
 8. Tillotson GS. FDA and the safe and appropriate antibiotic use of fluoroquinolones. *Lancet Infect Dis* 2016;16(3):e11-2.
 9. Vance M. New FDA restrictions for fluoroquinolones. *Cleveland Clinic Clinical R Forum* 2016;4(4):1-2.
 10. FDA Briefing Document. Joint meeting of the Antimicrobial drugs advisory committee and the Drug safety and risk management advisory committee November 5, 2015 r. The Benefits and Risks of Systemic Fluoroquinolone Antibacterial Drugs for the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis (ABS), Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis in Patients Who Have Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ABECB-COPD), and Uncomplicated Urinary Tract Infections (uUTI). Available at URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM467383.pdf>.
 11. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152 (Suppl 2):S1-S39.
 12. Young J, A De Sutter, D Merenstein, et al. Antibiotics for Adults With Clinically Diagnosed Acute Rhinosinusitis: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Lancet* 2008;371:908-13.
 13. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, et al. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:543.
 14. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD000243.
 15. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD006089.
 16. Karageorgopoulos DE, Giannopoulou KP, Grammatikos AP, Dimopoulos G, Falagas ME. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;178(7):845-54.
 17. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016;164(6):425-34.
 18. Patel ZM, Hwang PH. Uncomplicated acute sinusitis and rhinosinusitis in adults: Treatment (last updated: Sep 13, 2016). Available at URL: <http://www.uptodate.com/contents/uncomplicated-acute-sinusitis-and-rhinosinusitis-in-adults-treatment>
 19. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012;54(8):e72-e112.
 20. Mehrotra A, Linder JA. Tipping the balance toward fewer antibiotics. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1649-50.
 21. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315 (17):1864-73.
 22. Nouria S, Marghi S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358(9298):2020-5.
 23. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004403.
 24. Sethi S, Murphy TF. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *New Engl J Med* 2008;359:2355-65.
 25. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, Yang IA. Acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2016;21(7):1152-65.
 26. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257.
 27. Echols RM, Tosiello R, Garfield M, et al. Superiority of an antibiotic (feropenem medoxomil) versus placebo in the treatment of AECB. The 48th Annual ICAAC – IDSA 46th Annual Meeting 2008.
 28. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004403.
 29. Laue J, Reiherth E, Melbye H. When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15002.
 30. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Updated 2015. Available at URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf.
 31. Liu KX, Xu B, Wang J, Zhang J, Ding HB, Ariani F, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2014;6(3):221-9.
 32. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller IG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20.
 33. Perepanova TS. National clinical guidelines «Antimicrobial therapy and prophylaxis of infections of kidneys, urinary tract, and male genital tract – 2015». *Terapevticheskij arkhiv* 2016; 88(4):100-4.
 34. Gratacós E, Torres P, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994;169:1390-2.
 35. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009;58(2):91-102.
 36. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52(482):729-34.
 37. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004;36(4):296-301.
 38. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:199.
 39. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic Treatment (ibuprofen) or Antibiotics (ciprofloxacin) for Uncomplicated Urinary Tract Infection?—Results of a Randomized Controlled Pilot Trial. *BMC Med* 2010;8:30.
 40. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544.
 41. Zalmanovici TA, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD007182.
 42. Knottnerus BJ, Grigoryan L, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Verheij TJ, Kessels AG, ter Riet G. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract* 2012;29(6):659-70.