

# АНТИБИОТИКОТЕРАПІЯ

«Медична газета «Здоров'я України» починає публікацію цикла статей, посвященних применению антибиотиков в практике врача

Ю.М. Мостовой, д.м.н., профессор, Т.В. Константинович, к.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

## Фторхинолоны: общие сведения, место в клинической практике

**С**оздание антибактериальных препаратов без преувеличения можно назвать одним из наиболее глобальных достижений медицинской науки XX века. Пенициллин, синтезированный 60 лет назад, положил начало новой эре в борьбе с инфекционными заболеваниями. После него появились полусинтетические пенициллины, защищенные аминопенициллины.

Семейство цефалоспориновых антибиотиков сегодня представлено 4 поколениями препаратов. В арсенале врача имеется несколько генераций макролидных антибактериальных средств, а прошло лишь 50 лет со времени создания эритромицина, их родоначальника. Достойное место среди антибиотиков занимают аминогликозиды.

В ряду антимикробных препаратов фторхинолоны занимают особое место. Это единственный класс лекарств, который по своим микробиологическим, фармакодинамическим, клиническим эффектам способен конкурировать с β-лактамами антибактериальными средствами. Данный класс антибиотиков на сегодня является наименее уязвимым в аспекте резистентности распространенных микроорганизмов. Создание фторхинолоновых антибиотиков с антипневмококковой активностью («респираторных» фторхинолонов) повлекло за собой ряд изменений в стандартах лечения распространенных инфекционных заболеваний, в первую очередь дыхательных путей, вследствие чего эти фторхинолоны рассматриваются в качестве препаратов первого ряда для терапии негоспитальных пневмоний, нозокомиальных, аспирационных пневмоний и пневмоний у лиц, имеющих дефект в иммунном статусе, у пациентов с сопутствующей патологией.

Представленный материал посвящен вопросам классификации, фармакокинетики, биомеханизмов антимикробного действия фторхинолоновых антибактериальных препаратов новой генерации. Описаны особенности клинического применения их у больных с патологией внутренних органов.

### История открытия фторхинолонов

Антибактериальные препараты группы хинолонов известны в медицинской практике достаточно давно. Генеалогическое дерево хинолонов приведено на рисунке 1.

Соединение, которое является прототипом для всей группы, — хлорохин. Первый хинолон был получен случайно в процессе очистки хлорохина — вещества с антималарийными свойствами. Первые хинолоновые препараты — налидиксовая и пиромидиевая кислоты — были синтезированы в 1962-1969 гг., что совпало по времени с созданием ампициллина, гентамицина (табл. 1). Налидиксовая кислота уже более 40 лет применяется для лечения инфекций мочеполовых путей. Ее спектр ограничен действием на некоторые грамотрицательные микроорганизмы.

В последующем введение атома фтора в химическую формулу налидиксовой кислоты положило начало новому классу химических соединений — фторхинолонам. Первым из этой группы был норфлоксацин, обладающий активностью относительно грамотрицательных микроорганизмов и воздействующий на инфекции мочеполовой системы. Дальнейшее совершенствование фторхинолонов привело к выведению на фармацевтический рынок в середине 1980-х гг. офлоксацина и ципрофлоксацина, которые стали флагманами победоносного шествия фторхинолонов по всему миру. Применение этих препаратов в клиниках положило начало широкому их использованию для лечения инфекций с различной локализацией и этиологией.

О первых хинолонах можно вспомнить, касаясь чисто исторического аспекта. Такая же участь постигла хинолоновые препараты, которые были созданы в 1970-е гг. Сегодня, наверное, немногие клиницисты вспомнят такие лекарства, как циноксацин или пипемидиевая кислота. В последующем ситуация изменилась коренным образом. Фторхинолоновые препараты, созданные в конце 1970-х — середине 1980-х гг., — норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин — заняли достойное место среди антибактериальных средств, как и синтезированные в это же время цефотаксим, имипенем и азтреонам. Толчком к интенсивному развитию всей группы послужило введение атома фтора в 6-е положение молекулы хинолонов.

Первым клинически доступным фторированным препаратом явился норфлоксацин. Некоторые этапы развития фторхинолонов представляются весьма драматичными. Ряд препаратов (госуфлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин), прошедших клинические испытания и допущенных к медицинскому применению, были отозваны из-за обнаружения серьезных побочных эффектов. Разработка некоторых лекарственных средств была прекращена на различных стадиях доклинического и клинического изучения (в качестве примера можно привести клинафлоксацин — один из наиболее интересных по своим микробиологическим свойствам препаратов).

Несмотря на то что в течение многих лет наличие атома фтора в молекуле фторхинолона считалось обязательным условием проявления высокой антибактериальной активности, в последние годы появились активные соединения, не содержащие фтор в 6-м положении



Ю.М. Мостовой

Таблица 1. История открытия хинолонов

Период	Препарат, год его введения	
	Хинолоны	Другие антибиотики
1962-1969	Налидиксовая кислота, 1962 Пиромидиевая кислота, 1967	Ампициллин, 1962 Гентамицин, 1963 Цефалотин, 1965
1970-1977	Циноксацин, 1970 Пипемидиевая кислота, 1973	Цефазолин, 1970 Пиперацillin, 1976 Джозамицин, 1970
1978-1985	Норфлоксацин, 1978 Эноксацин, 1979 Офлоксацин, 1982 Ципрофлоксацин, 1982 Ломефлоксацин, 1985	Цефотаксим, 1978 Имипенем, 1982 Азтреонам, 1982 Азалиды, 1984
1986-1991	Флероксацин, 1986 Левифлоксацин, 1987 Спарфлоксацин, 1988 Тровафлоксацин, 1989 Грепафлоксацин, 1990 Моксифлоксацин, 1990 Гатифлоксацин, 1991	Рокситромицин, 1987 Кларитромицин, 1991

(десфторхинолоны). Один из представителей этой группы, гареноксацин, проходит завершающую стадию клинических испытаний.

Приведенное сравнение очень фрагментарно отражает эволюцию создания антимикробных препаратов — проблеме, которая сама по себе чрезвычайно интересна, так как отражает уровень знаний ученых, возможности научно-технического прогресса того или иного периода и, конечно, потребности медицины, сформированные актуальностью того или иного возбудителя, уровнем его устойчивости. Эволюция фторхинолонов происходила параллельно с эволюцией антибиотиков других классов, при этом созданные лекарственные препараты ранжировались в соответствии с требованиями практической деятельности врача.

### Вопросы классификации фторхинолонов

Создание фторхинолоновых препаратов с более высокой активностью в отношении грамположительных бактерий, прежде всего пневмококков, позволило ученым, которые фундаментально занимаются этой группой антибиотиков, разделить их на 2 поколения.

**Первое поколение** — это антибактериальные препараты с минимальной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, **второе** — фторхинолоновые с повышенной активностью в отношении пневмококка, пенициллинрезистентных штаммов стафилококков, ряда атипичных возбудителей (табл. 2).

Характеризуя фторхинолоновые препараты, необходимо учитывать их строгую дифференциацию, которая должна базироваться на механизме действия и, что особенно важно, на микробиологической активности. В дальнейшем будут проведены параллели между рассматриваемыми препаратами с учетом их сходства и различий.

### Общая характеристика класса фторхинолоновых антибактериальных средств

**Механизм действия**  
Большинство хинолонов оказывают бактерицидное действие. Механизм их действия базируется на том, что они нарушают синтез ДНК бактериальной клетки. Местом непосредственного влияния является ДНК-гираза — фермент, ответственный за топологическую организацию бактериальной клетки. ДНК-гираза принимает участие в процессах репликации, генетической рекомбинации и репарации ДНК. При блокировании ДНК-гиразы разрушается генетический код бактерий, что приводит к их гибели:



Рис. 1. Генеалогическое дерево хинолонов (черным цветом выделены препараты, которые отозваны из медицинской практики)

причем они разрушаются до такой степени, что в дальнейшем не способны восстановиться.

В 1990-е гг. в качестве мишеней для фторхинолонов, кроме ДНК-гиразы, привлек внимание еще один фермент – бактериальная ДНК – топоизомераза IV. Топоизомераза IV – вторая мишень для фторхинолонов, которая работает координированно с ДНК-гиразой, принимая участие в общем процессе репликации ДНК. Топоизомераза IV катализирует «декатенацию» – расщепление двух связанных нитей ДНК после репликации, т. е. отделение «дочерних» молекул ДНК. ДНК-гираза работает впереди репликативной вилки, удаляя избыток позитивных супервитков, топоизомераза IV – позади (рис. 2).



Рис. 2

«Классические» фторхинолоны действуют только на один фермент, в то время как второй не ингибируется. Установлено, что главной мишенью у грамположительных микроорганизмов является топоизомераза IV, а у грамотрицательных патогенов – ДНК-гираза. «Новые» фторхинолоны пагубно влияют на оба фермента, вследствие чего значительно расширяется спектр их действия. Одновременное влияние на два фермента существенно снижает вероятность появления резистентных штаммов микроорганизмов, так как чем больше активность препарата в отношении обоих ферментов, тем ниже уровень резистентности, обусловленной мутацией в генах, кодирующих один фермент.

Основным механизмом устойчивости к хинолонам является снижение аффинности препаратов к комплексу ДНК-фермент. Снижение аффинности происходит в результате спонтанных мутаций, приводящих к аминокислотным заменам в полипептидных цепях ДНК-гиразы или топоизомеразы IV. Для снижения аффинности к хинолонам значение имеют лишь мутации, возникающие на участках полипептидных цепей, которые входят в состав хинолонового кармана. Участки получили название «область, детерминирующая устойчивость к хинолонам». Размер этой области у субъединицы А ДНК-гиразы кишечной палочки составляет около 40 аминокислот. При этом замены некоторых аминокислот приводят к наиболее выраженному снижению аффинности и, соответственно, к максимальному снижению чувствительности. Так, у кишечной палочки замена серина в 83-м положении является наиболее частой мутацией, приводящей к формированию устойчивости.

Частота мутаций, скорее всего, не зависит от воздействия фторхинолонов и составляет  $10^{-6}$ - $10^{-10}$ . На фоне воздействия фторхинолонов *in vitro* или *in vivo* происходит лишь селекция устойчивых микроорганизмов в результате подавления размножения чувствительных. Вполне очевидно, что выживание мутантных штаммов возможно лишь в случае, если уровень приобретенной резистентности окажется выше той концентрации препарата, на фоне которой велась селекция. Соответственно, чем выше концентрация препарата, при которой ведется селекция, тем менее вероятно формирование устойчивости. При определенных концентрациях хинолонов селекция устойчивых мутантов вообще не происходит. Такие концентрации получили название «концентрации, предотвращающие мутации».

Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность лишь одного фермента, активность второго может сохраняться. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех хинолоновых препаратов можно выделить первичную и вторичную мишень действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный хинолон проявляет наибольшее сродство.

У грамотрицательных бактерий наибольшее сродство хинолоны проявляют к ДНК-гиразе, благодаря чему именно этот фермент является первичной мишенью их действия. У грамположительных ситуация менее однозначна из-за существенных противоречий между результатами, получаемыми биохимическими и генетическими

методами. При использовании биохимических методов оказывается, что у *S. pneumoniae* для большинства хинолонов первичной мишенью действия является топоизомераза IV. По данным, полученным с помощью генетических методов, у спарфлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина первичной мишенью является ДНК-гираза. Гемифлоксацин, ситафлоксацин и клинафлоксацин, вероятно, обладают примерно одинаковым сродством к обоим ферментам.

В связи с наличием у хинолонов двух мишеней действия устойчивость к ним формируется ступенчато. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью, антибактериальный эффект обуславливается за счет подавления активности фермента, который является вторичной мишенью. Если воздействие хинолонов на микроорганизм продолжается, то возможны возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, дальнейшее повышение минимальной подавляющей концентрации (МПК). У штаммов микроорганизмов с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживают несколько мутаций в генах обоих топоизомераз.

Считается, что фторхинолоны, обладающие примерно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных.

Устойчивость к фторхинолонам может быть также связана с активным выведением этих препаратов. Активное выведение антибактериальных препаратов (в том числе фторхинолонов) из внутренней среды бактерий осуществляют сложные белковые структуры (транспортные системы, эффлюксные насосы), локализованные в цитоплазматической и внешней мембранах микробной клетки. Устойчивость, обусловленная активным выведением, наиболее широко распространена среди грамотрицательных бактерий. У грамположительных она встречается реже и, как правило, не достигает высокого уровня. Активному выведению в наибольшей степени подвержен норфлоксацин, в меньшей степени – ципрофлоксацин и офлоксацин. Левофлоксацин, моксифлоксацин и другие новые фторхинолоны практически не выводятся.

### Общие эффекты

Большинство фторхинолоновых препаратов, синтезированных в конце 1980-х гг., на сегодняшний день рассматриваются как конкуренты цефалоспоринов II-IV поколения. Это обусловлено рядом следующих положений:

- уникальный среди антимикробных препаратов механизм действия – ингибирование ферментов бактериальной клетки – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV;
- чрезвычайно высокая степень бактерицидной активности в отношении большинства чувствительных к ним микроорганизмов; если бактериостатики типа макролидов и тетрациклинов пригодны преимущественно для лечения легких и среднетяжелых инфекций, то фторхинолоны – для лечения инфекционных заболеваний любой степени, включая тяжелые их формы;
- широкий спектр антимикробного действия, в первую очередь в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, ряда анаэробов, атипичных микроорганизмов (хламидии, микоплазмы, легионеллы), микобактерий;
- высокая биодоступность при приеме внутрь, хорошее проникновение в ткани, клетки макроорганизма, способность создавать концентрации, близкие и превышающие сывороточные;
- уничтожение возбудителей инфекционных заболеваний с минимальным высвобождением различных компонентов бактериальной клетки (эндотоксинов), что минимизирует риск развития септического шока;
- пролонгированный период полувыведения, наличие постантибиотического эффекта, что позволяет применять ряд препаратов 1-2 раза в сутки;
- хорошее потенцирующее сочетание с другими группами антибактериальных препаратов ( $\beta$ -лактамами, аминогликозидами, макролидами, линкозамидами, 5-нитроимидазолами);
- применение в качестве эмпирической терапии при тяжелых инфекциях в стационаре;
- низкая частота резистентности к ним бактерий, хорошая переносимость, небольшая частота побочных эффектов.

Создание «новых» фторхинолонов еще больше повысило их значимость среди антибактериальных препаратов. Это в первую очередь связано с их превосходством по сравнению с «классическими» фторхинолонами в отношении *S. pneumoniae*. Необходимо отметить, что высокая активность «новых» фторхинолонов против *S. pneumoniae* наблюдается независимо от чувствительности пневмококка к пенициллину и/или к макролидам.

«Новые» фторхинолоны существенно превосходят «классические» и в отношении атипичных возбудителей – *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumoniae*; данным антибиотикам, как и «классическим» фторхинолонам, свойственна высокая активность против *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

Таким образом, уникальная антимикробная активность «классических» и особенно «новых» фторхинолонов, хорошие фармакокинетические характеристики, высокая терапевтическая и бактериологическая эффективность объясняют всевозрастающий интерес к этой группе антибиотиков, особенно на фоне неуклонного роста резистентности основных возбудителей инфекционных болезней к  $\beta$ -лактамам и макролидам.

В таблицах 3 и 4 представлены усредненные МПК наиболее часто используемых в Украине фторхинолоновых препаратов в отношении основных актуальных микроорганизмов.

«Новые» фторхинолоны проявляют более высокую активность в отношении грамположительных бактерий, прежде всего пневмококков, они также наиболее активны по сравнению с препаратами I поколения в отношении внутриклеточных патогенов.

### Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические характеристики являются вторыми по важности после антимикробной активности параметрами, определяющими клиническую эффективность антибактериальных препаратов. Фторхинолоны как группа антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью, большим объемом распределения, хорошим проникновением в ткани и низким связыванием с белками плазмы. В первую очередь обращает на себя внимание высокая биодоступность этой группы лекарственных препаратов: если у офлоксацина, пефлоксацина она колеблется в пределах 95-100%, то у левофлоксацина стабильно достигает 100%.

Группа фторхинолоновых антибиотиков отличается хорошими, а ряд из них – отличными фармакокинетическими показателями (табл. 5).

Максимальная концентрация фторхинолонов в крови колеблется от 1,2 до 5,3 мг/мл, причем при приеме «новых» в большинстве случаев она приближается к 5,0 мг/мл и выше.

Таблица 2. Классификация фторхинолонов

I поколение (1980-е гг.)	II поколение (1990-е гг.)
Ципрофлоксацин	Левифлоксацин
Офлоксацин	Спарфлоксацин
Пефлоксацин	Грепафлоксацин
Норфлоксацин	Тровафлоксацин
Ломефлоксацин	Моксифлоксацин
Флероксацин	Клинафлоксацин
	Гатифлоксацин

Таблица 3. Активность фторхинолонов против основных возбудителей респираторных инфекций (МПК<sub>90</sub>, мг/л)

Препарат	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>L. pneumoniae</i>
Ципрофлоксацин	2,0	0,015	0,03	0,25-4,0	1,0	0,002-1,0
Левифлоксацин	2,0	0,06	0,03	0,1	0,5	0,1
Спарфлоксацин	0,5	0,015	0,03	0,25	0,06	0,06
Моксифлоксацин	0,25	0,06	0,03	1,0	0,06	0,125
Гатифлоксацин	1,0	0,016	0,03	0,125	0,06	-

Таблица 4. Активность фторхинолонов *in vitro* (МПК<sub>90</sub>, мг/л) в отношении внебольничных штаммов респираторных патогенов

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлоксацин	Гатифлоксацин	Гемифлоксацин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2-8	1-2	0,5	0,12-0,25	0,5	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2-4	1	0,5	0,25	0,5	0,03
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	0,5-1	0,25	0,01-1	0,06	0,1-0,13	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	3-32	16	0,03-16	4	0,2-16	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,016-0,025	0,06	0,025	0,06	0,013-0,016	0,008-0,015
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,03-0,6	0,03	0,025-0,03	0,03	0,008	0,008-0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06-0,39	0,13	0,1-0,39	0,13	0,1-0,39	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,78-8	0,5	0,01-0,05	0,06-0,12	0,05	0,05-0,125
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1-2	0,25-0,5	0,06-1	0,03-1	0,06-0,125	0,06-0,25
<i>Legionella pneumoniae</i>	0,12	0,032	0,015	0,03-0,125	0,06-0,125	0,008-0,016

Примечание. MS – метициллинчувствительные; MR – метициллинрезистентные.

Продолжение на стр. 46.

# АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Ю.М. Мостовой, д.м.н., профессор, Т.В. Константинович, к.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

## Фторхинолоны: общие сведения, место в клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 44.

Биодоступность всех фторхинолонов при пероральном приеме превосходит 70%. Максимальная концентрация в сыворотке крови формируется через 1-2 ч, лишь при применении спарфлоксацина этот показатель достигает 4-5 ч, что, скорее всего, связано с низкой водорастворимостью препарата. Значения максимальной концентрации в сыворотке крови и площади под фармакокинетической кривой прямо пропорционально зависят от дозы лекарственных средств. Высокие показатели объема распределения свидетельствуют о хорошем проникновении действующего вещества во внеклеточные пространства и внутрь клеток хозяина. Концентрации фторхинолонов внутри клеток, как правило, в несколько раз выше, чем в плазме крови. Сравнительно невысокие показатели связывания с белками плазмы не оказывают существенного влияния на эффективность препаратов.

Следует отметить, что путь введения лекарства влияет на уровень его концентрации в органах-мишенях. Так, в большинстве случаев при энтеральном и парентеральном пути введения, за исключением внутривенного, лишь часть дозы действующего вещества достигает системного

кровотока в результате неполного всасывания, разрушения в месте введения под воздействием различных ферментов, неоптимального pH, а при условии приема внутрь еще и в результате эффекта первичного прохождения через печень. Биодоступность же лекарственного средства напрямую определяет эффективность лечения. Для препарата, который вводится внутривенно, биодоступность, как правило, достигает 100%. При внутривенном введении препаратов достигается быстрый лечебный эффект вследствие максимальной концентрации действующего вещества, что сочетается с минимизацией побочных явлений с точки зрения их влияния на органы пищеварения.

При этом учитываются факторы, которые определяют абсорбцию лекарственных средств:

- площадь поверхности, с которой всасывается лекарственное средство;
- pH среды;
- степень гидратации и гемоконцентрации;
- состояние микроциркуляции.

Перечисленные факторы индивидуальны для каждого пациента. Предусмотреть их в каждом конкретном случае невозможно.

Все фторхинолоны в той или иной степени подвергаются метаболизму в организме человека. В наибольшей степени этому подвергается пефлоксацин (до 80%), однако его основной метаболит – норфлоксацин – в значительной степени сохраняет антибактериальную активность. Другие фторхинолоны метаболизируются в меньшей степени, но их метаболиты малоактивны. Моксифлоксацин метаболизируется путем конъюгации.

Для фторхинолонов характерны различные механизмы экскреции – почечный и внепочечный. В коррективке доз при почечной недостаточности нуждаются ципрофлоксацин, спарфлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин.

Прогнозировать эффективность дозозависимого антибиотика можно с помощью еще одного фармакодинамического параметра: отношения площади под фармакологической кривой (AUC) к МПК или к МБК. AUC отражает изложенные концентрации препарата в крови от момента его введения до полной элиминации из организма либо в течение 24 ч после введения (AUC<sub>24</sub>). Чем выше AUC/МПК, тем эффективнее лекарственное средство. Установлено, что уничтожение чувствительных микроорганизмов достигается при величине AUC/МПК не менее 30.

Говоря о фармакокинетике фторхинолонов, необходимо подчеркнуть, что их свойство умеренно связываться с белками обеспечивает продолжительный, но малотоксичный эффект (табл. 6-8).

### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

В отличие от других групп антибактериальных препаратов фторхинолоны неоднозначно ведут себя при взаимодействии с препаратами других лекарственных групп (табл. 9).

### Переносимость

Фторхинолоны в целом относятся к хорошо переносимым антибактериальным препаратам. Прекращение лечения, связанное с развитием нежелательных реакций, отмечают не более чем у 1-3% пациентов. Лекарственные средства отличаются высокой специфичностью к прокариотическим топоизомеразам, данных о связи отмечаемых при приеме фторхинолонов побочных эффектов с ингибированием эукариотических топоизомераз нет. Среди побочных реакций чаще всего отмечают непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта (3-5%), влияние на центральную нервную систему (1-3%), проявляющееся в широком диапазоне нарушений (от снижения концентрации внимания до судорожных припадков) и связанное с ингибированием взаимодействия  $\gamma$ -аминомасляной кислоты с ее рецептором. Редко наблюдают аллергические реакции: сыпь, лихорадку, анафилаксию, интерстициальный нефрит. В редких случаях на фоне приема фторхинолонов наблюдают развитие фотодерматитов, обычно это осложнение связано с воздействием солнечного света или искусственного ультрафиолетового облучения, в наибольшей степени характерно для ломефлоксацина и спарфлоксацина.

К крайне редким нежелательным реакциям относят тендиниты и разрывы сухожилий (преимущественно ахилловых). В эксперименте у неполовозрелых животных наблюдали нарушения формирования хрящевой ткани. Однако анализ случаев применения фторхинолонов у детей по жизненным показаниям и при муковисцидозе не выявил ни в одном случае подобного эффекта. Некоторые

Таблица 9. Взаимодействие фторхинолонов с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие	Снижение всасывания фторхинолонов при пероральном приеме имеет место при сочетанном применении:
Взаимодействие	• антацидных препаратов; • сульфата железа; • сукральфата; • H <sub>2</sub> -блокаторы не влияют на фармакокинетику ципрофлоксацина, офлоксацина, флероксацина
Клиренс теофиллинов	Ципрофлоксацин снижает на 18-32% Пефлоксацин – на 18-31% Норфлоксацин – на 3-15% Офлоксацин, флероксацин, ломефлоксацин не влияют на клиренс теофиллинов
Клиренс кодеинсодержащих препаратов	Эноксацин – выражено снижает Ципрофлоксацин – умеренно снижает Норфлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин не влияют
Почечная недостаточность	Пефлоксацин существенно не влияет Офлоксацин значительно повышает максимальную концентрацию азота в крови, увеличивает период полувыведения азотистых производных Левофлоксацин и моксифлоксацин не оказывают существенного влияния
Печеночная недостаточность	Ципрофлоксацин не влияет. Офлоксацин влияет на больных с циррозом печени: повышает концентрацию в крови и период полувыведения продуктов метаболизма, снижает объем распределения. Левофлоксацин и моксифлоксацин не оказывают существенного влияния

Таблица 10. Отличительные особенности и клиническое применение фторхинолонов I поколения

Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Пефлоксацин	Норфлоксацин	Ломефлоксацин
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наиболее высокая антибактериальная активность</li> <li>• Двойной путь элиминации (моча, желчь)</li> <li>• Возможность применения перорально и внутривенно</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая биодоступность (около 100%)</li> <li>• Не взаимодействует с теофиллином</li> <li>• Возможность применения перорально и внутривенно</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метаболизируется в печени</li> <li>• Высокая биодоступность (около 100%)</li> <li>• Возможность применения перорально и внутривенно</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокие концентрации в моче</li> <li>• Только пероральное применение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Только пероральное применение</li> <li>• Возможность однократного приема</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Базовый фторхинолон</li> <li>• Различные (в основном госпитальные) инфекции</li> <li>• Псевдомонадные инфекции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Различные (в основном госпитальные) инфекции</li> <li>• Возможность применения при туберкулезе, хламидийной инфекции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Менингиты, вызванные грамотрицательными бактериями</li> <li>• Инфекции печени и желчевыводящих путей</li> <li>• Инфекции у больных с почечной недостаточностью</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфекции мочевыводящих путей</li> <li>• Гонорея</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфекции мочевыводящих путей</li> <li>• ХОЗЛ</li> </ul>

фторхинолоны (спарфлоксацин до 3%) вызывают аритмии и незначительное удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Этот эффект и, возможно, связанные с ним случаи внезапной смерти послужили основанием для отзыва из медицинской практики грепафлоксацина. Крайне редко отмечают случаи гепатотоксичности и лейкопении. Хотя данных о тератогенности фторхинолонов нет, их назначения у беременных следует избегать.

### Клиническое применение

Антибактериальные препараты группы фторхинолонов достаточно широко применяются в медицинской практике. По комплексу основных свойств (уровню и спектру антимикробной активности, фармакокинетике и переносимости) фторхинолоны следует рассматривать как препараты, пригодные для лечения широкого круга внебольничных и госпитальных инфекций. Особенно их значимость возросла с появлением II поколения этих препаратов.

В таблице 10 представлены ряд общих отличительных особенностей фторхинолонов I поколения и наиболее частые клинические ситуации, при которых они могут применяться.

Материал подготовлен при информационной поддержке компании «Юрия Фарм».

Продолжение следует.

Р

Таблица 5. Фармакокинетические параметры фторхинолонов

Препарат	Доза, мг	C <sub>max</sub> , мг/л	T <sub>1/2</sub> , ч	AUC, мг/л/ч	Выделение с мочой, %	Биодоступность, %	Связь с белками, %
Ципрофлоксацин	500	2-2,9	3-7	7-10	40-60	60-70	40
Офлоксацин	400	3,5-5,3	5-8	28-35	70-90	95-100	25
Пефлоксацин	400	3,8-4,1	6-14	49-87	60	95-100	20-30
Норфлоксацин	400	1,4-1,8	3,3-5,5	4-6,3	30-40	35-40	14
Ломефлоксацин	400	3-5,2	6,5-7,8	27	80	95-100	21
Спарфлоксацин	400	1,2-1,6	18-20	31-42	10-15	60	44
Грепафлоксацин	400	1,4	13,7	14,4	38	72	50
Левофлоксацин	500	5,1	6,3	44,7	70	100	30-40
Моксифлоксацин	400	2,5-3,1	12-14	29,8	42	91	48

Таблица 6. Фармакокинетические и фармакодинамические параметры фторхинолонов против S. pneumoniae

Препарат, доза	T <sub>1/2</sub> , ч	C <sub>max</sub> , мг/мл/70 кг	AUC <sub>24</sub> , мг/мл/70 кг	МПК, мг/мл	AUC <sub>24</sub> /МПК
Ципрофлоксацин 500 мг	3,5	2,3	20	2	10
Левофлоксацин 500 мг	6,95	5,1	48	1	48
Гатифлоксацин 400 мг	6,52	3,9	34	0,5	68
Моксифлоксацин 400 мг	9,15	3,3	34	0,25	136
Гемифлоксацин 320 мг	8,0	1,2	10	0,03	333

Таблица 7. Фармакодинамика и активность in vitro фторхинолонов в отношении S. pneumoniae (предиктор эффекта: AUC/МПК > 25)

Препарат	Доза, мг	Интервал, ч	AUC <sub>0-24</sub> , мг/ч/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	AUC/МПК
Ломефлоксацин	400	24	27	8	3,4
Ципрофлоксацин	500	12	12	2	6
Ципрофлоксацин	750	12	32	2	16
Офлоксацин	400	12	35	2	17,5
Левофлоксацин	500	24	45	1	45
Гатифлоксацин	400	24	30	0,5	60
Спарфлоксацин	400	24	42	0,5	84
Моксифлоксацин	400	24	48	0,25	192
Гемифлоксацин	320	24	9,3	0,03	310

Таблица 8. Антимикробная концентрация стандартных доз фторхинолоновых препаратов в различных отделах дыхательного тракта

Препарат	МПК <sub>90</sub> , мг/мл S. pneumoniae	Концентрация (мг/мл или мг/г)		
		Сыворотка	БАЖ	Альвеолярные макрофаги
Ципрофлоксацин	2	1,9±0,16	3,0±1,05	13,39±3,53
Левофлоксацин	1	4,1	10,9	27,7
Гатифлоксацин	0,5	3,22 (2,1-4,5)	6,16 (1,7±18,3)	77,32 (48,9-138,5)
Моксифлоксацин	0,25	3,2	20,7	56,7
Гемифлоксацин	0,03	1,4±0,44	2,69±1,96	107±77