



Фторхинолоны: место в клинической практике

Мостовой Ю. М.,
Константинович Т. В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

АВТОРЫ:

Мостовой Юрий Михайлович,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н. И.

Пирогова

Константинович Татьяна Владимировна,

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова

Содержание

| | |
|--|----|
| ЧАСТЬ №1 Фторхинолоны: общие сведения..... | 4 |
| 1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ..... | 4 |
| 2. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ФТОРХИНОЛОНОВ..... | 6 |
| 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛАССА ФТОРХИНОЛОНОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ | 6 |
| А) Механизм действия..... | 6 |
| Б) Общие эффекты фторхинолонов..... | 8 |
| В) Фармакокинетические свойства фторхинолонов..... | 10 |
| Г) Взаимодействие с другими лекарственными препаратами..... | 12 |
| Д) Переносимость фторхинолонов..... | 13 |
| Е) Клиническое применение фторхинолонов..... | 14 |
| ЧАСТЬ № 2 Характеристика отдельных представителей фторхинолонов I-III генерации. Место ципрофлоксацина, левофлоксацина в лечебной практике..... | 15 |
| Ципрофлоксацин..... | 16 |
| Левофлоксацин..... | 16 |
| ЧАСТЬ № 3 Фторхинолоны IV поколения: возможности и перспективы. Место моксифлоксацина в лечебной практике..... | 23 |
| Моксифлоксацин..... | 25 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 30 |
| Литература..... | 30 |

ЧАСТЬ №1 Фторхинолоны: общие сведения.

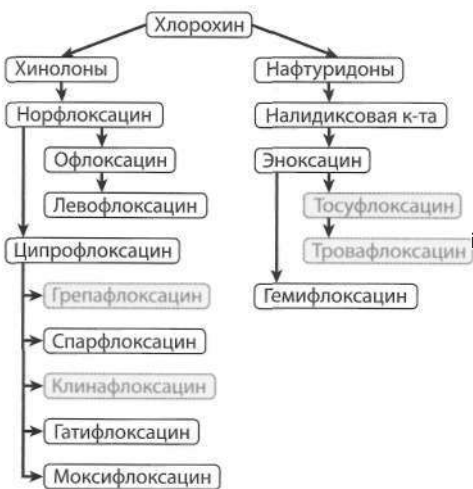
Создание антибактериальных препаратов без преувеличения можно назвать одним из наиболее глобальных достижений медицинской науки XX века. Пенициллин, синтезированный 60 лет тому назад, положил начало новой эры в борьбе с инфекционными заболеваниями. После него появились полусинтетические пенициллины, 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 их первого родоначальника эритромицина. Достойное место среди антибиотиков занимают аминогликозиды.

В ряду антибактериальных препаратов фторхинолоны занимают особое место. Это единственный класс лекарств, который по своим микробиологическим, фармакодинамическим, клиническим эффектам способен конкурировать с (3-лактамными антибактериальными препаратами. Этот класс антибиотиков на сегодня является наименее уязвимым в аспекте резистентности к распространенным микроорганизмам. Создание фторхинолоновых антибиотиков с антипневмококковой активностью, так называемых новых, или «респираторных» фторхинолонов, повлекло за собой ряд изменений в стандартах лечения распространенных инфекционных заболеваний, в первую очередь дыхательных путей, в результате чего группа «респираторных» фторхинолонов рассматривается как препараты первого ряда для лечения негоспитальных пневмоний, нозокомиальных, аспирационных пневмоний и пневмоний улиц, имеющих дефект в иммунном статусе, а также у лиц с сопутствующей патологией.

Представленная информация посвящена вопросам классификации, фармакокинетики, биомеханизмов антибактериального действия фторхинолоновых антибактериальных препаратов новой генерации. Описаны особенности клинического применения их у больных с патологией внутренних органов.

1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ



Антибактериальные препараты группы хинолонов известны в медицинской практике достаточно давно. «Родословное дерево» хинолонов приведено на рис. 1.

Рисунок 1. Родословное дерево хинолонов (серым цветом выделены препараты, отозванные из медицинской практики)

Прототипным соединением всей группы является хлорохин. Первый хинолон был получен случайно в процессе очистки хлорохина - вещества с антималярийными свойствами. Первые хинолоновые препараты - налидиксовая и пиромидиевая кислоты - были синтезированы в период 1962 - 1969 годов и совпали по времени с созданием ампициллина, гентамицина (табл. 1). Налидиксовая кислота уже более 40 лет применяется для лечения инфекций мочевых путей. Ее спектр действия

ограничивается некоторыми грамотрицательными микроорганизмами.

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 инфекцию мочеполовой системы. Дальнейшее совершенство-

вание фторхинолонов привело к выводу на фармацевтический рынок в середине 80-х годов прошлого века офлоксацина и ципрофлоксацина, которые стали флагманами победоносного шествия фторхинолонов по всему миру. Внедрение в клинику этих препаратов положило начало широкому их использованию для лечения самых разнообразных инфекций с различной локализацией и этиологией.

Таблица 1

История открытия хинолонов

| Период | Годы | Препараты и годы внедрения | |
|--------|-----------|---|--|
| | | Хинолоны | Другие антибиотики |
| 1 | 1962-1969 | Налидиксовая кислота, 1962 Пиримидиевая кислота, 1967 | Ампициллин, 1962 Гентамицин, 1963 Цефалотин, 1965 |
| 2 | 1970-1977 | Циноксацин, 1970 Пипемидиевая кислота, 1973 | Цефазолин, 1970 Пиперациллин, 1976 Джозамицин, 1970 |
| 3 | 1978-1985 | Норфлоксацин, 1978 Эноксацин, 1979 Офлоксацин, 1982 Ципрофлоксацин, 1982 Ломефлоксацин, 1985 | Цефотаксим, 1978 Имипенем, 1982 Азтреонам, 1982 Азалиды, 1984 |
| 4 | 1986-1991 | Флероксацин, 1986 Левифлоксацин, 1987 Спарфлоксацин, 1988 Тровафлоксацин, 1989 Грепафлоксацин, 1990 Моксифлоксацин, 1990 Гатифлоксацин 1991 | Рокситромицин, 1987 Кларитромицин, 1991 |

О первых хинолонах можно упоминать в чисто историческом аспекте. Такая же участь постигла хинолоновые препараты, которые были созданы в 70-е годы. Немногие клиницисты, наверное, сегодня вспомнят такие лекарства, как циноксацин или пипемидиевую кислоту. В дальнейшем ситуация изменилась коренным образом. Фторхинолоновые препараты, созданные в конце семидесятых - середине восьмидесятых годов, 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, прошедших клинические испытания и допущенных к медицинскому применению, были отозваны из-за обнаружения серьезных побочных эффектов (тосуфлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин). Разработка некоторых препаратов была прекращена на различных стадиях доклинического и клинического изучения (в качестве примера можно привести один из наиболее интересных по своим микробиологическим свойствам препарат клинафлоксацин).

Несмотря на то, что в течение многих лет наличие атома фтора считалось обязательным условием проявления высокой антибактериальной активности, в последние годы появились активные соединения, не содержащие фтор в 6-м положении (десфторхинолоны). Один из представителей этой группы - гареноксацин - находится на завершающих стадиях клинических испытаний.

Приведенное сравнение очень фрагментарно отражает эволюцию создания антибактериальных препаратов - проблему, 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.

теля, уровнем его устойчивости. Мы его привели лишь с одной целью: продемонстрировать, что эволюция фторхинолонов шла параллельно с эволюцией антибиотиков других классов, при этом реалии медицины ранжировали созданные лекарственные препараты в той последовательности, которая рождалась в соответствии с требованиями практической деятельности врача.

2. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ФТОРХИНОЛОНОВ

Современная классификация фторхинолонов (German Paul Ehrlich Society, 1998) предполагает выделение следующих 4-х групп антибиотиков:

I (нефторированные хинолоны) -хинолоны с ограниченными показаниями клинического применения (налидиксовая кислота, норфлоксацин);

II (грамнегативные фторхинолоны) - «классические» фторхинолоны, препараты с широкими показаниями клинического применения, но низкой антипневмококковой активностью (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, эноксацин, флероксацин);

III (респираторные фторхинолоны) - фторхинолоны с повышенной активностью против грамположительных и атипичных возбудителей (левофлоксацин, спарфлоксацин);

IV (респираторные + антианаэробные фторхинолоны) - фторхинолоны с повышенной активностью против грамположительных, атипичных и анаэробных возбудителей (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин).

Создание фторхинолоновых препаратов с более высокой активностью в отношении грамположительных бактерий, прежде всего пневмококков, стало основанием и позволило некоторым ученым, фундаментально занимающимся этой группой антибиотиков, разделить их на 2 поколения.

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

Характеризуя фторхинолоновые препараты, необходимо их строго дифференцировать, и эта дифференциация должна базироваться как на механизме действия, так и, что особенно важно, на микробиологической активности. В дальнейшем, при изложении материала мы будем проводить параллели между рассматриваемыми препаратами, обращая внимание на их сходство и различие.

Таблица 2

Классификация фторхинолонов

| 1 поколение (80-е годы XX ст.) | 2 поколение (90-е годы XX ст.) |
|---|---|
| Ципрофлоксацин Офлоксацин Перфлоксацин Норфлоксацин Ломефлоксацин Флерофлоксацин | Левофлоксацин Спарфлоксацин Грепафлоксацин Тровафлоксацин Моксифлоксацин Клинафлоксацин Гатифлоксацин |

3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛАССА ФТОРХИНОЛОНОВЫХ АНТИ-БАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

А) Механизм действия

Большинство хинолонов оказывает бактерицидное действие. Механизм их действия базируется на том, что они нарушают синтез ДНК бактериальной клетки. Местом непосредственного влияния есть ДНК-гираза - фермент, ответственный за топологическую организацию бактери-



альной 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. Причем они разрушаются до такой степени, что в дальнейшем не способны восстановиться (рис. 2).

В 90-е годы в качестве мишеней для фторхинолонов, кроме ДНК-гиразы, привлеч внимание еще один фермент - бактериальная ДНК топомераза IV. Топомераза IV - вторая мишень для фторхинолонов - 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, топомераза IV - позади.

«Классические» фторхинолоны действуют только на один фермент, в то время как второй не ингибируется. Установлено, что главной мишенью у грамположительных микроорганизмов является топомераза 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, входящих 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 том 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»** (mutation prevention concentration - MPC).

Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только 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 однозначная 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, спарфлоксацин и клинафлоксацин обладают приблизительно одинаковой аффинностью к обоим ферментам. По данным, полученным с помощью генетических методов, у спарфлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина первичной мишенью является ДНК гираза. Гемифлоксацин, ситафлоксацин и клинафлоксацин, вероятно, обладают приблизительно одинаковым сродством к обоим ферментам.

В связи с наличием у хинолонов двух мишеней действия, устойчивость к ним формируется ступенеобразно. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью, антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие хинолонов на микроорганизм продолжается, то возможно возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, дальнейшее повышение MPC. У штаммов микроорганизмов с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживают несколько мутаций в генах обоих топоизомераз.

Считается, что фторхинолоны, обладающие приблизительно 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, или эффлюксные насосы - efflux pumps), локализованные в цитоплазматической и внешней мембранах микробной клетки. Устойчивость, связанная с 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 - цiproфлоксацин и офлоксацин. Левофлоксацин, моксифлоксацин и другие новые фторхинолоны практически не выводятся.

Б) Общие эффекты фторхинолонов

Большинство фторхинолоновых препаратов, синтезированных в конце 80-х годов, стали рассматриваться как конкуренты цефалоспоринов II-IV поколений. Это обусловлено рядом следующих положений:

- 1) уникальный среди антимикробных препаратов механизм действия: ингибирование ферментов бактериальной клетки - ДНК-гиразы и топомеразы IV;
- 2) чрезвычайно высокая степень бактерицидной активности в отношении большинства чувствитель-

- ных 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;
- 3) широкий спектр антимикробного действия, в первую очередь в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, ряда анаэробов, атипичных микроорганизмов (хламидий, микоплазм, легионел), микобактерий;
 - 4) высокая биодоступность при приеме внутрь, хорошее проникновение в ткани и клетки макроорганизма, способность создавать концентрации, близкие и превышающие сывороточные;
 - 5) уничтожение возбудителей инфекционных заболеваний с минимальным высвобождением различных компонентов бактериальной клетки (эндотоксинов), что минимизирует риск развития септического шока;
 - 6) пролонгированный период полувыведения, наличие постантибиотического эффекта, что позволяет применять ряд препаратов один-два раза в сутки;
 - 7) хорошее потенцирующее сочетание с другими группами антибактериальных препаратов (β-лактамами, аминогликозидами, макролидами, линкозамидами, 5-нитромидазолами);
 - 8) применение в качестве эмпирической терапии при тяжелых инфекциях в стационаре;
 - 9) 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*, *C. pneumoniae*, *L. pneumoniae*. При этом эти антибиотики «унаследовали» высокую активность «классических» фторхинолонов против *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

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

В табл. 3-4 представлены усредненные минимальные подавляющие концентрации (МПК) наиболее часто используемых в Украине фторхинолоновых препаратов в отношении самых актуальных микроорганизмов.

Таблица 3

Активность фторхинолонов против основных возбудителей респираторных инфекций (МПК₅₀, мг/л)

| Препарат | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catarrhalis</i> | <i>C. 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* (МПК₅₀, мг/л) в отношении внебольничных штаммов респираторных патогенов

| Микроорганизмы | Ципрофлоксацин | Левифлоксацин | Спарфлоксацин | Моксифлоксацин | Гатифлоксацин | Гемифлоксацин |
|-----------------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| <i>S. pneumoniae</i> | 2-8 | 1-2 | 0,5 | 0,12-0,25 | 0,5 | 0,06 |
| <i>S. pyogenes</i> | 2-4 | 1 | 0,5 | 0,25 | 0,5 | 0,03 |
| <i>S. aureus</i> MS | 0,5-1 | 0,25 | 0,01-1 | 0,06 | 0,1-0,13 | 0,06 |
| <i>S. aureus</i> MR | 3-32 | 16 | 0,03-16 | 4 | 0,2-1 бц | |
| <i>H. influenzae</i> | 0,016-0,025 | 0,06 | 0,025 | 0,06 | 0,013-0,016 | 0,008-0,015 |
| <i>M. catarrhalis</i> | 0,03-0,6 | 0,03 | 0,025-0,03 | 0,03 | 0,008 | 0,008-0,03 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 0,06-0,39 | 0,13 | 0,1-0,39 | 0,13 | 0,1-0,39 | |
| <i>M. pneumoniae</i> | 0,78-8 | 0,5 | 0,01-0,05 | 0,06-0,12 | 0,05 | 0,05-0,125 |
| <i>C. pneumoniae</i> | 1-2 | 0,25-0,5 | 0,06-1 | 0,03-1 | 0,06-0,125 | 0,06-0,25 |
| <i>L. pneumoniae</i> | 0,12 | 0,032 | 0,015 | 0,03-0,125 | 0,06-0,125 | 0,008-0,016 |

Примечание. MS - метициллин-чувствительные; MR - метициллин-резистентные.

«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.

В) Фармакокинетические свойства фторхинолонов

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. Причем, если у офлоксацина, пефлоксацина она колеблется в пределах 95 - 100%, то у левифлоксацина она стабильно достигает 100%.

Группа фторхинолоновых антибиотиков отличается хорошими, а ряд из них - отличными фармакокинетическими показателями (табл. 5 - 8).

Таблица 5

Фармакокинетические параметры фторхинолонов

| Препарат | Доза, мг | C _{max} , мг/л | T _{1/2} -ч | AUC, мг/л/ч | Выведение с мочой, % | Биодоступность, % | Связь с белками, % |
|----------------|----------|-------------------------|---------------------|-------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| Ципрофлоксацин | 500 | 2-2,9 | 3-7 | 7-Ю | 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 |
| Левифлоксацин | 500 | 5,1 | 6,3 | 44,7 | 70 | 100 | 30-40 |

| Препарат | Доза, мг | C_{max} МГ/л | $T_{1/2}$ - ⁴ | AUC, мг/лч | Выведение смочой, % | Биодоступность, % | Связь с белками, % |
|----------------|----------|----------------|--------------------------|------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| Моксифлоксацин | 400 | 2,5-3,1 | 12-14 | 29,8 | 42 | 91 | 48 |

Таблица 6

Фармакокинетические и фармакодинамические параметры фторхинолонов против *S.pneumoniae* (Адаптировано Zhanel G.G et al., 2002, Lubasch A. Et al, 2000)

| Препарат, доза | $T_{1/2}$ ч | C_{max} , mg/ml 0.70 kg ⁻¹ | AUC ₀₋₂₄ mg/ml 0.70 kg ⁻¹ | MIC Mg.ml ⁻¹ | AUC ₀₋₂₄ /MIC |
|-----------------------|-------------|--|--|----------------------------|--------------------------|
| Ципрофлоксацин 500 мг | 3,5 | 2,3 | 20 | 2 | 10 |
| Левифлоксацин 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/MIC > 25)

| Препарат | Доза (мг) | Интервал (ч) | A1)C ₀₋₁ ч (мг.ч/л) | МПК ¹ 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 |
| Левифлоксацин | 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 сайтах дыхательного тракта

| Препарат | MIC ₉₀ mg/ml ¹ <i>Str. pneumoniae</i> | Концентрация (mg/ml ¹ или mg/g ¹) | | |
|----------------|--|--|----------------|------------------------|
| | | Сыворотка | БАЖ | Альвеолярные макрофаги |
| Ципрофлоксацин | 2 | 1,9±0,16 | 3,0±1,05 | 13,39±3,53 |
| Левифлоксацин | 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 |

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

Биодоступность всех фторхинолонов при пероральном их приеме превосходит 70%. Максимальная концентрация в сыворотке крови формируется через 1 -2 ч, лишь у спарфлок-

сация 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 препаратов. Высокие показатели объема распределения свидетельствуют о хорошем проникновении препаратов 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 влияет на уровень концентрации лекарства в органах-мишенях. Так, в большинстве случаев, при энтеральном и парентеральном путях 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 минимализацией 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 метаболизму подвергается пefлоксацин (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.

Фторхинолоны различаются по механизмам экскреции - почечный и внепочечный. В корректировке доз при назначении пациентам с почечной недостаточностью 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 изложение концентрации препарата в крови от момента его введения до полной элиминации из организма, либо в течение 24 часов после введения (AUC₂₄). Чем выше

AUC/МПК, тем эффективнее препарат. Установлено, что уничтожение чувствительных микроорганизмов достигается при величине AUC/МПК не меньше 30.

Говоря о фармакокинетике фторхинолонов, необходимо подчеркнуть, что их свойство умеренно связываться с белками обеспечивает длительный и при этом малотоксичный эффект.

Г) Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Как никакая другая группа антибактериальных препаратов, фторхинолоны не однозначно ведут себя при взаимодействии с препаратами других лекарственных групп (табл. 9).

Таблица 9

Взаимодействие фторхинолонов с другими лекарственными препаратами

| | |
|-------------------------------------|--|
| Взаимодействие | Снижение всасывания фторхинолонов при пероральном приеме имеет место при сочетанном применении: <ul style="list-style-type: none"> • Антацидных препаратов • Сульфата железа • Сукральфата • H₂-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. Левефлоксацин и моксилоксацин 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. Левефлоксацин и моксилоксацин не оказывают существенного влияния. |

Д) Переносимость фторхинолонов

Фторхинолоны в целом относятся к хорошо переносимым антибактериальным препаратам. Прекращение лечения, связанное с развитием нежелательных реакций, отмечают не более чем у 1-3% пациентов. Препараты 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%), в 1-3% случаев присутствует негативное влияние на центральную нервную систему, проявляющееся в широком диапазоне нарушений (от снижения внимания до судорожных припадков) и связанное с ингибированием взаимодействия у-аминомасляной кислоты с ее рецептором. Редко наблюдают аллергические реакции, проявляющиеся в появлении сыпи, лихорадки, анафилаксии, интерстициального нефрита. В редких случаях на фоне приема фторхинолонов наблюдают развитие фотодерматитов, обычно это осложнение связано с воздействием солнечного света или искусственным ультрафиолетовым облучением, 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 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. Поскольку данных о тератогенности фторхинолонов нет, их назначения у беременных следует избегать.

Е) Клиническое применение фторхинолонов

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 спектра внебольничных и нозокомиальных инфекций. Особенно их значимость возросла с появлением I поколения этих препаратов. «Классические» фторхинолоны в основном используются для лечения госпитальных инфекций.

Из-за невысокой активности в отношении наиболее частого возбудителя внебольничных инфекций верхних дыхательных путей, их использование в данной клинической ситуации неоправдано. В табл. 10 представлен ряд общих отличительных особенностей фторхинолонов I поколения и наиболее частые клинические ситуации, при которых они могут использоваться.

Таблица 10

Отличительные особенности и клиническое применение фторхинолонов I поколения

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

ЧАСТЬ № 2 Характеристика отдельных представителей фторхинолонов I-III генерации. Место ципрофлоксацина, левофлоксацина в лечебной практике

В настоящее время препараты группы фторхинолонов широко применяются в клинической практике для лечения внебольничных и госпитальных инфекций. В связи с высокой значимостью представителей этого класса антибиотиков для врачей различных специальностей, рассмотрим их более подробно.

Представитель фторхинолонов I поколения офлоксацин наиболее значимо ингибирует ДНК-гиразу в сравнении с другими фторхинолонами I поколения; этим определяется высокая скорость наступления бактерицидного эффекта при его воздействии и низкий риск формирования у возбудителей устойчивости к препарату.

Спектр антимикробного действия офлоксацина достаточно широкий и включает различные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы: аэробные грамотрицательные и грамположительные бактерии, ряд представителей анаэробных бактерий, микобактерии, хламидии, микоплазмы, боррелии, лептоспиры, лейшмании, плазмодии малярии. Следует отметить, что степень активности препарата может существенно варьировать в зависимости от вида микроорганизма. Активность в отношении аэробных бактерий, микоплазм, хламидии, некоторых представителей риккетсий (*in vitro* или культуре клеток), как правило, коррелирует с активностью *in vivo* и терапевтическим эффектом в клинике.

Офлоксацин характеризуется высокой степенью активности в отношении большинства патогенных и условно-патогенных аэробных грамотрицательных бактерий: сальмонелл, шигелл, иерсиний, клебсиелл, кишечной палочки, серраций, цитробактера, для которых МПК₉₀ находится, как правило, в пределах от 0,03 до 1 мкг/мл; в отношении вибрионов (в том числе *V. cholerae*), нейссерий, гемофильной палочки максимальные значения МПК₉₀ не превышают 0,5 мкг/мл. Отмечена достаточно высокая активность офлоксацина в отношении бруцелл, легионелл, ацинетобактера.

Следует отметить, что по выраженности действия на грамотрицательные аэробные бактерии офлоксацин несколько менее активен, чем ципрофлоксацин; это различие наиболее существенно при действии на псевдомонады, в том числе *P. aeruginosa*, вследствие чего при синегнойной инфекции целесообразно назначение ципрофлоксацина. В отношении других инфекций оптимальные фармакокинетические параметры офлоксацина практически нивелируют различия в активности с ципрофлоксацином *in vitro*.

Несколько менее активен офлоксацин в отношении пневмококков, поэтому его выбор в качестве препарата первого ряда при лечении пневмоний этой этиологии представляется ошибочным. Существенных различий по воздействию на пневмококки *in vitro* между офлоксацином и ципрофлоксацином не отмечено.

Офлоксацин - пероральный антибиотик, который по эффективности эквивалентен парентеральным цефалоспорином. Доказана эффективность применения данного средства при инфекциях мочевыводящих путей, почек, брюшной области, кожи, мягких тканей, дыхательных путей, гинекологической патологии, остеомиелите, гонорее.

Многолетний опыт использования офлоксацина показал, что он сохраняет высокую антимикробную активность в отношении многих устойчивых штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. По количеству чувствительных к нему штаммов он превосходит большинство антимикробных препаратов широкого спектра действия, включая цефалоспорины II-III поколений, аминогликозиды. Максимальная суточная доза - 0,3 г/сут.

Ципрофлоксацин

Широко известный и часто назначаемый специалистами антибактериальный препарат, активный в отношении многих штаммов, продуцирующих и не продуцирующих В-лактамазы, атипичных микроорганизмов, кампилобактера.

Доказаны преимущества ципрофлоксацина по сравнению с аминогликозидами и цефалоспоридами II поколения в краткосрочной профилактике инфекций после хирургических вмешательств; кроме того, препарат успешно применяется с целью длительной профилактики инфекций у больных в состоянии иммуносупрессии (особенно в амбулаторной практике), может быть рекомендован для лечения тяжелых госпитальных инфекций, а также использован как альтернатива карбапенемам при лечении тяжелых пневмоний в условиях стационара.

Показано назначение ципрофлоксацина при сопутствующих инфекционных заболеваниях у лиц с алко- и наркозависимостью. Препарат превосходит другие фторхинолоны I поколения по выраженности воздействия на *P. aeruginosa*, однако уступает фторхинолонам II поколения в отношении переносимости. Ципрофлоксацин многие годы был золотым стандартом лечения синегнойной инфекции. Но сегодня, в связи с растущим уровнем резистентности, для лечения патологии, вызванной указанным возбудителем, применяют левофлоксацин.

На фармрынке представлены инъекционная и таблетированная лекарственные формы ципрофлоксацина, что дает возможность проводить ступенчатую терапию.

Максимальная суточная доза ципрофлоксацина в случае перорального приема - 1,5 г/сут, парентерального - до 0,8 г/сут.

Левофлоксацин

Наиболее изученным и часто назначаемым представителем группы фторхинолонов является левофлоксацин, широко использующийся в лечении инфекций дыхательных путей. С середины 1990-х годов левофлоксацин занимает одно из лидирующих мест в мировой клинической практике. Доступный в лекарственных формах как для перорального, так и для внутривенного введения, характеризующийся высокой (>90%) биодоступностью, распределением как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве легких, высоко предиктивной фармакокинетикой, с более чем 90% экскрецией препарата в неизменном виде с мочой и подтвержденной активностью в отношении широкого спектра клинически значимых возбудителей, левофлоксацин успешно используется в лечении тяжелых инфекционных заболеваний - как в условиях стационара, так и для амбулаторного приема.

Результаты клинических исследований применения данного средства в терапии пациентов с инфекциями дыхательных путей, мочевыделительной системы и кожных покровов свидетельствуют о клинически благоприятных исходах и бактериологической эрадикации, сопоставимых с таковыми на фоне использования других препаратов широкого спектра действия. Доказано, что безопасными и эффективными являются схемы лечения левофлоксацином, предполагающие прием препарата в общей суточной дозе 250-500 мг, а в последнее время - терапия левофлоксацином в дозе 750 мг.

Почти полтора десятка лет клинического опыта позволили оценить профиль безопасности и переносимости, что дает возможность проанализировать массив данных относительно рисков и пользы от применения левофлоксацина и позиционировать его как один из лучших препаратов группы фторхинолонов.

В настоящее время в клинической практике все большее распространение получают так называемые респираторные фторхинолоны, которые, с одной стороны, сохраняют активность ранних фторхинолонов (например, ципрофлоксацина) в отношении грамотрицательных микроорганизмов, а с другой - более активно воздействуют на пневмококки и атипичные бактерии.

Препараты этой группы характеризуются улучшенной фармакокинетикой: возможно их однократное использование, максимальные концентрации в органах и тканях многократно превышают МПК в отношении потенциальных возбудителей.

Наиболее обширной доказательной базой среди представителей респираторных фторхи-

нолонов обладает левофлоксацин. Эффективность и безопасность препарата подтверждена в многочисленных клинических испытаниях. Рекомендуется назначение левофлоксацина при остром синусите, обострении хронического бронхита, внебольничной пневмонии, в том числе вызванной атипичными возбудителями, инфекциях мочевыводящих путей, нозокомиальной пневмонии, хроническом бактериальном простатите. В настоящее время изучается эффективность левофлоксацина при инфекциях органов малого таза, туберкулезе, инфицировании *H. pylori* (в качестве второй линии лечения тройная терапия с левофлоксацином на протяжении 10 дней) и др.

Левофлоксацин, левовращающий изомер офлоксацина, является первым представителем нового поколения фторхинолонов и первым антибактериальным препаратом, который официально рекомендован в США для лечения пневмонии, вызванной пенициллинрезистентными пневмококками. Левофлоксацин выпускается в двух лекарственных формах - для приема внутрь и для внутривенного введения, поэтому может применяться как в амбулаторной практике, так и для лечения тяжелых инфекций у госпитализированных больных. В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность однократного приема 500 мг левофлоксацина при внебольничной пневмонии. В сравнительных исследованиях показана сопоставимая эффективность левофлоксацина и препаратов сравнения (амоксциллина/клавуланата, цефуроксима аксетила, цефаклора) при внебольничной пневмонии и бронхите; короткий курс антибиотикотерапии левофлоксацином способствовал выздоровлению пациентов с хроническим бронхитом в течение 5-7 дней. При тяжелой внебольничной пневмонии показано преимущество левофлоксацина по сравнению с цефтриаксоном в сочетании с эритромицином. Несомненным достоинством левофлоксацина является его хорошая переносимость, в том числе по сравнению с ципрофлоксацином (табл. 11).

Таблица! 1

Переносимость левофлоксацина по сравнению с ципрофлоксацином

| Побочные | эффекты, | % | | Препарат |
|-----------------|----------|----------------|---------------|----------|
| | | ципрофлоксацин | левофлоксацин | |
| Тошнота | 5,2 | | 1,5 | |
| Диарея | 2,3 | | 1,2 | |
| Головная боль | | | 0,1 | |
| Головокружение | 1,2 | | 0,3 | |
| Фототоксичность | 0,4 | | 0,1 | |
| Вагинит | 2,0 | | 0,8 | |

Следует отметить, что левофлоксацин имеет широкие показания для применения: помимо внебольничных респираторных инфекций (пневмонии, бронхита, синусита), высокая эффективность левофлоксацина показана в контролируемых исследованиях с участием пациентов, страдающих инфекциями мочевыводящих путей, неосложненными и осложненными инфекциями кожи и мягких тканей. Перспективно использование левофлоксацина при госпитальных инфекциях дыхательных путей и интраабдоминальных инфекциях.

Эффективность левофлоксацина при внебольничной пневмонии хорошо изучена (табл. 12), в том числе в двух проспективных многоцентровых рандомизированных исследованиях с участием 854 больных.

Таблица 12

Исследования левофлоксацина с участием пациентов с внебольничной пневмонией

| Ссылка | Дизайн исследования | Степень тяжести инфекции |
|---|---|--|
| Пероральное введение Carbon et al.с [49] | Мультицентровое двойное слепое рандомизированное | Легкая-умеренная |
| Gotfriedetal. [52] | Мультицентровое двойное слепое рандомизированное | НС |
| Внутривенное и/или пероральное введение File et al [47] | Мультицентровое открытое рандомизированное | Легкая-тяжелая (у 16% — тяжелая) |
| Fogarty et al. [48] | Мультицентровое открытое | Легкая-тяжелая (у 25% поддающихся микробиологической оценке пациентов — тяжелая) |
| Sullivan etal. [50] | Мультицентровое двойное слепое рандомизированное | Легкая-тяжелая (у 34% — тяжелая) |
| Frank etal. [51] | Мультицентровое открытое рандомизированное | Умеренная-тяжелая (средний риск по шкале Fine = 93 для поддающихся клинической оценке пациентов) |
| Dunbar etal. [56] | Мультицентровое двойное слепое рандомизированное | Легкая-тяжелая |
| Fogarty et al. [53] | Мультицентровое открытое рандомизированное | Тяжелая(среднее значение по шкале APACHE II = 15,9) |
| Zervos et al.k [54] | Мультицентровое открытое рандомизированное | Легкая-тяжелая (у 10% —тяжелая 1) |
| Anzuetto et al. [55] | Мультицентровое двойное слепое рандомизированное(пациенты старше >65 лет) | Легкая-тяжелая (у 16% — тяжелая) |

В одном из них сравнивали результативность двух режимов: применения левофлоксацина (500 мг 1 р/сут внутривенно или внутрь) и цефтриаксона (1-2 г 1-2 р/сут внутривенно) с последующим переходом на цефуросксим аксетил (500 мг 2 р/сут). Длительность терапии составляла 7-14 дней. Пациентам второй группы разрешалось включать в схему лечения эритромицин при наличии атипичных возбудителей. По показателю клинической эффективности (выздоровление или улучшение) левофлоксацин превосходил цефалоспорины в комбинации с эритромицином (96 и 90% соответственно) (табл. 13).

Таблица 13

Клиническая эффективность левофлоксацина

| Группы лечения (n ^o) | Клиническое излечение или благоприятный исход ^o | | Бактериологическая эрадикация* | |
|---|--|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | левофлоксацин | препарат(ы) сравнения | левофлоксацин | препарат(ы) сравнения |
| Левофлоксацин 500 мг qd x 7-10 дней (171) | 95% (145) | - | 95% (39) | - |
| Левофлоксацин 500 мг bid2 X 7-10 дней ¹ (177) | 94% (146) | - | 100% (43) | - |
| Амоксициллин/клавуланат 500/125 мг tid ² x 7-10 дней (168) | - | 95% (148) | - | 94% (34) |
| Левофлоксацин 500Mгqd x 7 дней (143) | 86% (124) | - | 88% (97) | - |
| Кларитромицин ER 1000 мг qd x 7 дней (156) | - | 88% (128) | - | 86% (93) |

| Группы лечения (n ^a) | Клиническое излечение или благоприятный исход ^b | | Бактериологическая эрадикация ^c | |
|---|--|-----------------------|--|-----------------------|
| | левофлоксацин | препарат(ы) сравнения | левофлоксацин | препарат(ы) сравнения |
| Левифлоксацин 500 мг qd x 7-14 дней (295) | 96% ^d (226) | - | 98% ^d (128) | - |
| Цефтриаксон 1000-2000 мг в/в qd или bid и/или цефуросим ацетил 500 мг bid п/о x 7-14 дней ^e (295) | - | 90% (230) | - | 85% (144) |
| Левифлоксацин 500 мг qd x 7-14 дней (264) | 95% (234) | - | 95% (136) | - |
| Левифлоксацин 500 мг qd x 7-14 дней (208) | 94% (176) | - | 95% ^d (81) | - |
| Гатифлоксацин 400 мг qd x 7-14 дней (209) | - | 96% (163) | - | 98% ^d (87) |
| Левифлоксацин 500 мг qd x 10 дней (115) | 94% (85) | - | 90% (36) | - |
| АЗНТроМН4НН500Мгqdx 10 дней ^f (121) | - | 92% (78) | - | 92% (35) |
| Левифлоксацин 500 мг qd x 10 дней (271) | 91% (192) | - | 92% (92) | - |
| Левифлоксацин 750 мг qd x 5 дней (255) | 92% (198) | - | 93% (103) | - |
| Левифлоксацин 500 мг qd x 7-14 дней (132) | 90% (95) | - | 85% (53) | - |
| Цефтриаксон в/в или в/м ^g 1000-2000 мг каждые 24 ч плюс Эритромицин 500-1000 мг в/в каждые 6 ч, затем амоксициллин/клавуланат 875/125 мг п/о каждые 12 ч плюс кларитромицин 500 мг п/о каждые 12чx7-14дней (137) | | 83% (89) | | 75% (64%) |
| Левифлоксацин 500 мг qd x 7-14 дней (102) | 89% (75) | - | НС | - |
| Цефтриаксон в/в 1000 мг qd плюс азитромицин 500 мг в/в qd X 2-5 дней, затем азитромицин 500 мг п/о qd до завершения курса 7-10 дней ^h (110) | | 92% (82) | | НС |
| Левифлоксацин 500 мг qd x 7-14 дней (199) | 88% (140) | - | 75% (28) | - |
| Моксифлоксацин 400 мг qd в/в/п/о x 7-14 дней (195) | - | 93% (141) | - | 81% (21) |

^a Первичной конечной точкой был клинический ответ (благоприятный ИСХОД) у поддающихся клинической оценке пациентов (лица, выполнившие условия протокола и завершившие исследование), обследованных в течение 2-28 дней после терапии, за исключением исследования Fogarty et al. [48], в котором первичной конечной точкой была бактериологическая эрадикация у пациентов, поддающихся микробиологическому анализу. Клинически благоприятный исход был определен как излечение или улучшение симптоматики. Бактериологическая эрадикация была определена как доказанная или предполагаемая эрадикация возбудителя(-ей) по данным микробиологического анализа пациентов.

^b Количество пациентов, которые были рандомизированы и получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

^c Исследование проведено во Франции.

^d По данным показаниям доза не утверждена в США.

^e Препараты могут вводиться в/в или п/о, либо может осуществляться переход с в/в введе-

ния на п/о по усмотрению исследователя.

¹ 95% ДИ для межгрупповой разницы; -10,7, -1,3.

³ 95% ДИ для межгрупповой разницы; -21,6, -4,8.

^h Если были зарегистрированы или заподозрены атипичные возбудители, тогда могли дополнительно вводить эритромицин в/в или п/о в дозе 500-1000 мг каждые 6 ч или доксициклин (доза не указана) (встречалось у 50 (22%) поддающихся клинической оценке пациентов).

^l Клинический ответ у пациентов, поддающихся микробиологическому анализу.

^v В первые два дня пациенты получали азитромицин 500 мг в/в плюс цефтриаксон 1000 мг в/в.

^k Исследование проведено в США, Канаде и Европе.

¹ 59% — умеренная-тяжелая.

^m В документированных случаях наличия макролидореzистентных штаммов *S. pneumoniae* к пероральному азитромицину мог быть добавлен цефуроксим аксетил.

НС — не сообщается.

Во втором исследовании, включавшем 264 пациента, изучалась эффективность левофлоксацина (500 мг 1 р/сут внутривенно или внутрь в течение 7-14 дней). Клиническая эффективность (выздоровление или улучшение) составила 93% (в том числе 96% при инфекции *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* и 92% при инфекции *L. pneumophila*) (табл. 13). Наличие у левофлоксацина активности в отношении атипичных возбудителей представляется важным преимуществом, которое следует учитывать при выборе препарата для эмпирической терапии внебольничной пневмонии: В-лактамы антибиотики не проникают внутрь клеток и не воздействуют на указанные возбудители. Следует подчеркнуть, что левофлоксацин - первый из «новых» фторхинолонов, имеющий выраженную антипневмококковую активность, доказательством чего являются исследования, проведенные в Германии, Испании, США. Из 583 штаммов пневмококков 98,8% ингибировались левофлоксацином в концентрации 2 мг/л по сравнению с 8 мг/л ципрофлоксацина. Для 350 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Германии, МПК левофлоксацина составили 1-2 мг/л, а для 100 клинических штаммов, полученных в испанской популяции, препарат оказывал бактерицидное действие в концентрации 1 мг/л.

Левофлоксацин хорошо проникает в воспалительный экссудат кожного волдыря у человека: после однократного приема 500 мг средние концентрации в экссудате (4,3 мг/л) достигались через 3,7 ч, а показатель проникновения в воспалительную жидкость колебался от 83 до 112%. Отмечается хорошее проникновение левофлоксацина в ткани дыхательных путей: после приема 500 мг средняя максимальная концентрация в легочной ткани составила 11,3 мг/кг (концентрация препарата в легких была в 2,5-5 раз больше таковой в плазме и в течение 24 ч существенно превышала МПК для респираторных патогенов). Высокие концентрации левофлоксацина обнаруживались в слизистой бронхов (показатель проникновения составлял 90-180%) и жидкости эпителиальной выстилки. Левофлоксацин хорошо проникает и в больших количествах накапливается в нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах. Соотношение внутриклеточных концентраций левофлоксацина в нейтрофилах к внеклеточным концентрациям составляло 8,8, а в полиморфноядерных лейкоцитах - 9,8.

В альвеолярных макрофагах концентрации препарата превышали сывороточные в 6 раз. Данные параметры имеют важное значение в лечении инфекций, обусловленных внутриклеточными возбудителями. Левофлоксацин проявляет постантибиотический эффект, а также способен подавлять размножение микроорганизмов в концентрациях ниже МПК (так называемый суб-МПК-эффект). Выбор дозы антибактериального препарата следует осуществлять с учетом того, чтобы его концентрация в очаге воспаления превышала МПК того или иного патогена. Вместе с тем после снижения концентрации антибиотика ниже МПК рост и размножение бактерий возможны не сразу: период отсутствия их жизнедеятельности определяется как постантибиотический феномен, или постантибиотический эффект. Данный эффект левофлоксацина прослеживается относительно *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*. Убедительные данные получены американскими учеными Barry и Fuchs (1996). Из 654 штаммов *S. pneumoniae*

510 характеризовались чувствительностью к пенициллину, 64 оказались резистентными к его воздействию, а 80 обладали промежуточной чувствительностью, при этом 653 (99,8%) штаммов были чувствительны к левофлоксацину. Активность левофлоксацина относительно внутриклеточных возбудителей выше таковой ранних фторхинолонов: МПК₉₀ препарата в отношении 56 штаммов *S. pneumoniae* равняется 0,125 мг/л, *L. pneumophila* и *M. pneumoniae* - 0,5 мг/л. Роль атипичной флоры в возникновении внебольничных пневмоний, бронхитов, обострений хронических обструктивных болезней легких в последние десятилетия резко возросла. Это стало одним из новых феноменов современной медицины, требующим всестороннего изучения. Активное назначение макролидов, выделение их в качестве препаратов первой линии при лечении распространенных инфекций сопровождалось стремительным ростом устойчивости к их воздействию основных возбудителей.

В Европе количество резистентных к макролидам штаммов пенициллинчувствительных пневмококков варьирует от 10 до 39,6%; наиболее актуально данное явление для *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*. В сложившейся ситуации возникает необходимость расширения спектра препаратов, которые могут использоваться для терапии инфекций, вызванных пневмококком, атипичными возбудителями. Логично предположить, что важное место в терапии инфекций указанной этиологии будет занимать левофлоксацин. К левофлоксацину чувствительны резистентные и слабочувствительные к другим фторхинолонам штаммы *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, достаточно часто являющиеся причиной возникновения обострений ХОЗЛ, бронхиальной астмы. Левофлоксацин - препарат выбора для лечения пневмоний у пожилых больных с сопутствующими заболеваниями и высоким риском обнаружения атипичных возбудителей, показан больным с инфекционным обострением ХОЗЛ, бронхиальной астмы в сочетании с сахарным диабетом, курильщикам.

В сравнительном испытании препаратов, применяемых в эмпирической терапии тяжелых пневмоний, была установлена сопоставимая эффективность монотерапии левофлоксацином и лечения с использованием цефуроксима аксетила, который сочетался с азитромицином, а также цефтриаксона и азитромицина (Т.М. File, 1999; J.B. Kahn et al., 2000).

Левофлоксацин высокоактивен в отношении *E. coli* и ряда других энтеробактерий, в том числе резистентных к цефалоспорином III поколения, что подтверждает целесообразность его использования в лечении как неосложненных, так и осложненных урогенитальных инфекций. Назначение левофлоксацина в суточной дозе 250 мг перорально или 500 мг внутривенно в течение 14 дней обеспечивало выздоровление пациентов с острым пиелонефритом, эффективность данного фторхинолона была сопоставима с таковой терапии ципрофлоксацином в дозе 500 мг 2 р/сут, тогда как однократный его прием способствовал повышению комплайенса. Следует акцентировать внимание и на высокую результативность антибактериального средства при лечении инфекционных болезней кожи, мягких тканей, в том числе у лиц, страдающих сахарным диабетом. Эффективность левофлоксацина в низких дозах (250 и 500 мг/сут) не уступала таковой ципрофлоксацина 500 мг 2 р/сут и амоксициллина/клавуланата 625/125 мг 3 р/сут. Результативность внутривенного приема левофлоксацина при тяжелых и осложненных инфекциях кожи в дозе 500 мг 2 р/сут была сравнима с таковой имипенема, вводимого внутривенно, в сочетании с ципрофлоксацином. Высокая эффективность препарата объясняется рядом важных фармакокинетических преимуществ. Однократный прием левофлоксацина позволяет создать в плазме концентрации, на протяжении 24 ч превышающие МПК для многих патогенов; при этом концентрация препарата в тканях в 3-5 раз превышает его концентрацию в плазме крови. Длительный период полувыведения препарата (6-8 ч) и наличие постантибиотического эффекта позволяют назначать его 1 р/сут, а наличие двух лекарственных форм (для перорального и парентерального приема) создает условия для проведения ступенчатой терапии, что ассоциируется с определенными экономическими преимуществами.

С учетом результатов масштабных исследований, посвященных изучению влияния ступенчатой терапии левофлоксацином на исходы, качество жизни и финансовые затраты при внебольничных пневмониях легкой, средней степени тяжести и внебольничных пневмониях с высоким риском неблагоприятного исхода (Т.Ж. Marrie, 2000), можно сделать вывод, что на

сегодня левофлоксацин соответствует всем критериям идеального антибиотика для ступенчатой терапии пневмонии различной степени тяжести. Представляет интерес вопрос сочетанного приема левофлоксацина с препаратами других классов. С этой позиции он является достаточно «толерантным» лекарственным средством: не взаимодействует с теофиллинами, средствами для терапии сахарного диабета, нестероидными противовоспалительными препаратами, антиаритмическими лекарствами первого и третьего классов, H_2 -блокаторами. Обоснованным является назначение левофлоксацина больным, страдающим хронической бронхообструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, заболеваниями суставов, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

На украинском фармацевтическом рынке представлен левофлоксацин производства ООО «Юрия-Фарм» Лефлоцин® в виде раствора для инфузий по 250 мг, 500 мг, 750 мг, а также таблеток по 500 мг.

Разнообразие дозировок, доступность цены, соответствие всех фармакологических и микробиологических эффектов оригинального препарата делает Лефлоцин® удачным выбором для лечения инфекционной патологии. Дополнительными преимуществами антибиотика, подтвержденными опытом практического применения, являются высокая эффективность и низкий риск развития побочных эффектов.

ЧАСТЬ № 3 Фторхинолоны IV поколения: возможности и перспективы. Место моксифлоксацина в лечебной практике

Фторхинолоны IV поколения на сегодняшний день - это вершина эволюции фторхинолонов. Они рассматриваются как важная самостоятельная группа химиотерапевтических препаратов с широким спектром действия и большим числом аргументированных показаний к применению.

Основные преимущества фторхинолонов IV поколения: самый широкий на сегодняшний день спектр антибактериальной активности, высокий уровень антипневмококковой, антианаэробной активности и активности по отношению к полирезистентным и атипичным штаммам. Отличные микробиологические характеристики фторхинолонов IV поколения обеспечивают эффективность при тяжелых формах бактериальных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий, устойчивыми к антимикробным препаратам других классов химических веществ, когда последние неэффективны или недостаточно эффективны, а также в случаях непереносимости этих препаратов

Сочетание микробиологических характеристик с благоприятными фармакокинетическими характеристиками, обеспечивающими возможность однократного приема, высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, позволяют добиться высокой клинической эффективности.

Фторхинолоны IV поколения в Украине представлены молекулами гатифлоксацина и моксифлоксацина, так как применение других представителей данного класса ограничено, а некоторые из них отозваны с рынка (таб. 14).

Таблица 14

Фторхинолоны IV поколения

| | | |
|---|--|---|
| IV - фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных, «атипичных» и анаэробных микроорганизмов - «респираторные/антианаэробные» фторхинолоны | Тровафлоксацин* Клинафлоксацин** Гемифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин*** Гареноксацин**** | Повышенная активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробов |
|---|--|---|

* В связи с нежелательными явлениями (фото- и кардиотоксичность) применяется только в отдельных странах.

** Отозван с рынка.

*** В связи с рядом побочных эффектов (прежде всего нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и гипо-/гипергликемия), особенно у пожилых пациентов, препарат разрешен только в нескольких странах.

**** В 2007 г. Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов (EMA) отказало в одобрении препарата, поэтому все испытания гареноксацина в странах Евросоюза были прекращены.

На сегодняшний день дискуссионным остается вопрос о применении гатифлоксацина ввиду доказанных на протяжении многих лет побочных эффектов, иногда приводящих к развитию серьезных осложнений требующих проведения интенсивной терапии.

С 1996 по 2001 год приблизительная частота тахикардии типа «пируэт», связанной с приемом гатифлоксацина, была в 90 раз выше, чем при использовании ципрофлоксацина. За это же время прием гатифлоксацина в 5 раз чаще приводил к такому осложнению по сравнению со слевлофлоксацином. Гатифлоксацин небезопасно рекомендовать пациентам с факторами риска удлинения интервала QT, а рекомендуемую дозу (400 мг/день) превышать не следует. Моксифлоксацин также удлиняет интервал QT на 4-7 мсек, но, по имеющимся данным (анализ безопасности препарата более чем у 54000 пациентов), это не приводит к повышению риска кардиологических нежелательных явлений (прежде всего, желудочковой тахикардии типа «пи-

руэт») (Ф. Юрочко, 2005). Так, в проспективном исследовании, в которое вошли 13578 больных, получавших моксифлоксацин по поводу инфекций дыхательных путей, не было зарегистрировано случаев пируэтной тахикардии (Veysier P, 2006). В настоящее время в инструкции по применению моксифлоксацина в США сообщается, что согласно проведенным исследованиям, в том числе у больных с гипогликемией, антибиотик не способствует увеличению заболеваемости и смертности, которые могли бы быть связаны с удлинением QT.

В 2002 году две независимые группы исследователей сообщали о случаях тяжелой гипогликемии с выраженными клиническими симптомами вследствие приема гатифлоксацина пациентами с сахарным диабетом, принимавшими пероральные сахароснижающие препараты. Затем появились сообщения о таких осложнениях, а также о случаях тяжелой гипергликемии из других источников. В Канаде были выдвинуты требования относительно внесения данной информации в инструкции для пациентов, а в Японии запретили назначать гатифлоксацин пациентам с сахарным диабетом. В 2004 году всего было получено 568 сообщений о нарушениях гомеостаза глюкозы (НГГ), вызванных фторхинолонами, 25 из которых закончились смертью пациентов (Ф. Юрочко, 2005).

Частота НГГ при лечении гатифлоксацином достигает 477 на 10 млн выписанных рецептов, а другими фторхинолонами — всего лишь 10 млн выписанных рецептов (Frothingham R. 2004).

На 1,4 млн. случаев назначения антибиотиков было зарегистрировано 788 случаев гипогликемии, из которых более чем половина (53,6%) требовали urgentной госпитализации. Из госпитализированных пациентов 8,1% умерли. Пациенты с гипогликемией в 4,3 раза чаще принимали гатифлоксацин, чем макролиды, и в 1,5 раза чаще, чем левофлоксацин, повышенный риск развития гипогликемии на фоне приема ципрофлоксацина и моксифлоксацина не установлен (Park-Wyllie LY, 2006).

НГГ составляют 24% всех побочных эффектов гатифлоксацина и только до 1,6% побочных эффектов других фторхинолонов. И если гипогликемия развивалась в первую очередь у больных сахарным диабетом, то гипергликемия — у лиц без диабета. Например, в 2004 году появилось сообщение о развитии гипергликемии у женщины, не страдающей диабетом, на 3-й день лечения гатифлоксацином (Ф. Юрочко, 2008).

Не все случаи токсических эффектов можно отнести к свойствам всех препаратов данного класса. Некоторые побочные эффекты развиваются только или преимущественно на фоне приема одного препарата. Это касается гатифлоксацина и НГГ. Благодаря прицельному поиску в 2004 году было обнаружено 15 случаев НГГ при использовании фторхинолонов, 13 из них касались гатифлоксацина, 2 — ципрофлоксацина, и ни один из них — левофлоксацина или моксифлоксацина. В начале 2005 года было еще 2 сообщения о НГГ на фоне гатифлоксацина. Случаи НГГ возможны даже при рекомендуемом 50% снижении дозы гатифлоксацина при почечной недостаточности. Взаимодействие между гатифлоксацином и пероральными сахароснижающими препаратами может быть более активным, нежели предполагалось ранее. (Ф. Юрочко, 2005).

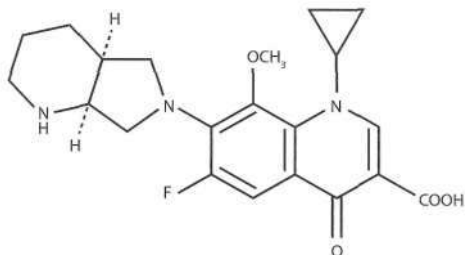
Все это привело к тому, что 1 марта 2006 года компания «Бристоль-Майерс-Сквибб», являющаяся производителем оригинального гатифлоксацина, объявила о прекращении активной маркетинговой кампании данного препарата, в первую очередь из-за беспокойства о здоровье пациентов (Pringle E, 2006).

В это же время мета-анализ 30 исследований моксифлоксацина в 2004 году с включением 14731 пациента не обнаружил ни одного случая гипогликемии в группах моксифлоксацина. Одновременный прием моксифлоксацина и пероральных сахароснижающих препаратов не влияет на уровень глюкозы крови. Такой всесторонний анализ моксифлоксацина свидетельствует, что он не оказывает клинически значимого влияния на уровень глюкозы крови (Gavin JR 3rd, 2004).

Исходя из очевидных фактов единственным представителем фторхинолонов IV поколения, отвечающим всем требованиям, предъявляемым к антибактериальным препаратам по показателям эффективности и безопасности, остается только моксифлоксацин.

Моксифлоксацин

Рис. 3. Моксифлоксацин (химическое название 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-7-[(4aS,7aS)-ОКтазидро-6Н-пипрапо[3,4-Ь]пиридин-6-ил]-4-оксо-3-хиолинкарбоновая кислота (в виде гидрохлорида), брутто-формула - $C_{24}H_{24}FN_3O_4$



Антибактериальное действие препарата обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз 2 и 4, которое приводит к нарушению биосинтеза ДНК микробной клетки. Он активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, киолотоуотойчивых и таких атипичных форм, как микоплазма, хламидия и легионелла. Моксифлоксацин эффективен в отношении бактерий, резистентных к (З-лактамым и макролидным антибиотикам.

К препарату обачно чувствительны грамположительные микроорганизмы (*S. aureus* (включая чувствительные к метициллину штаммы), *S. pneumoniae* (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и маролидам), *S. pyogenes*; грамотрицательные микроорганизмы - *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие (З-лактамазы), *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие (З-лактамазы), *E. Coli*, *E. cloacae*; атипичные формы - *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

Кмоксифлоксацину менее чувствительны иные грамположительные кокки, клебсиеллы, морганелла, а также группа анаэробов и легионелла.

Моксифлоксацин хорошо проникает через гистогематические барьеры и быстро распределяется в тканях и биологических жидкостях, создавая высокие концентрации препарата в легочной ткани, слизистой оболочке бронхов, в околоносовых пазухах, в альвеолярных макрофагах и других органах и тканях. Проникновение моксифлоксацина в ткани и биологические жидкости представлены в табл. 15.

Таблица 15

Проникновение моксифлоксацина в ткани и биологические жидкости

| Ткань и или биологическая жидкость | Средняя максимальная концентрация | Коэффициент проникновения | Условия, при которых были получены образцы |
|------------------------------------|---|---------------------------|--|
| Дыхательные пути | | | |
| Секреты бронхов | 3,7 мг/л | 1 | Через 1-2 ч после в/в введения очередной дозы; 16 пациентов с ВБП на ИВЛ |
| Легочная ткань | 12,4 мг/кг | 4,7 | Через 2-3 ч введения очередной дозы; 49 больных с операциями на легких. |
| Кожа и мягкие ткани | | | |
| Жидкость из пузыря | 2,62-63,23 мг/л | 0,84-80,94 | Внутрь или в/в однократно |
| Подкожная ткань | 1,78 мг/кг (инфекция) 0,68 мг/л (здоровая ткань) | | Через 1 ч после однократного в/в введения; 6 больных с рожей. |
| Подкожная жировая ткань | 2,3 мг/л (воспаление) 1,0 мг/л (нет воспаления) | | Через 1 ч после однократного в/в введения |
| Ткань диабетической стопы | 1,78 мг/кг (в/в) | | Через 3 ч после очередной дозы препарата |

| Ткань и или биологическая жидкость | Средняя максимальная концентрация | Коэффициент проникновения | Условия, при которых были получены образцы |
|--------------------------------------|--|----------------------------|--|
| Ткань диабетической стопы | 0,83 мг/кг (инфекция) 1,1 (нет инфекции) | | Через 1 -2 ч после однократного в/в введения; 6 пациентов с инфекцией диабетической стопы. |
| Кости и мышцы | | | |
| Грудина | 1,65 мг/кг | 0,52 | Через 2 ч после однократного в/в введения; 8 кардиологических пациентов |
| Скелетные мышцы | 1,2 | | |
| Инфекции брюшной полости | | | |
| Слизистая оболочка желудка | 10,9 мг/кг | 9,7 | Через 4,5 ч после в/в введения очередной дозы. |
| Слизистая оболочка толстой кишки | 7,8 мг/кг (в/в) 6,6 мг/кг (внутрь) | 6,8 5,8 | Через 6/4 ч после в/в введения или приема внутрь очередной дозы; |
| Слизистая оболочка тонкой кишки | 5,4 мг/кг | 2,0 | Через 4,5 ч после в/в введения очередной дозы |
| Жидкость из абсцесса брюшной полости | 1,94 мг/л | | Через 3 ч после однократного в/в введения; 8 пациентов с абсцессом брюшной полости |
| Экссудат в брюшной полости | 3,64 мг/л | 1,45 | Через 3 ч после однократного в/в введения; 10 пациентов с ИБП |
| Асцит | 3,05 мг/л | 0,71 | Через 3 ч после однократного в/в введения; 6 пациентов с циррозом печени |
| Желчь | 4,63 мг/л (обструкция) 16,9 мг/л (без обструкции) | 1,02 4,41 | Через 30 мин после однократного в/в введения; 10 пациентов с обструкцией ЖП и 10 без. |
| Поджелудочная железа | 3,6 мг/кг (в/в) 3,1 мг/кг (внутрь) | 2,6 3,1 | Через 4-6 ч после однократного в/в введения или приема внутрь; 47 пациентов с резекцией поджелудочной железы |
| Матка | 10,25 мг/кг | 1,72 | Через 1 ч после однократного в/в введения; 6 пациенток после ГО |
| Ткань простаты | 9,54 мг/кг | 1,81 | в/в однократно: 9 пациентов с ТУР |

Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохром P450 в печени и выделяется из организма почками как в неизмененном виде, так и в виде неактивных метаболитов; 45% неизмененного препарата выводится с мочой и калом. Период полувыведения препарата составляет примерно 12 ч.

Не установлены возрастные (у детей не изучали) и половые различия в фармакокинетике моксифлоксацина. Существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у больных с нарушением функции почек (клиренс креатинина >30 мл/мин) и печени не выявлено.

ПОКАЗАНИЯ: по данным Physicians Desk Reference (2009), моксифлоксацин показан для лече-

ния инфекций, вызванных чувствительными штаммами микроорганизмов, у взрослых пациентов (старше 18 лет):

- Острый бактериальный синусит, вызванный *S. pneumoniae*, *H. influenzae* или *M. catarrhalis*.
- Обострение хронического бронхита, связанное с бактериальной инфекцией (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae*, метициллиночувствительные *S. aureus* или *M. catarrhalis*).
- Внебольничная пневмония, вызванная *S. pneumoniae* (в т.ч. вызванная штаммами микроорганизмов со множественной резистентностью к антибиотикам*), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, метициллиночувствительными *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*.
- Неосложненные инфекционные заболевания кожи и ее придатков, вызванные метициллиночувствительными *S. aureus* или *S. pyogenes*.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, такие как абсцедирование, вызванные *E. coli*, *B. fragilis*, *S. anginosus*, *S. constellatus*, *E. faecalis*, *P. mirabilis*, *C. perfringens*, *B. thetaiotaomicron* или *Peptostreptococcus spp.*
- Осложненные инфекционные заболевания кожи и ее придатков, вызванные метициллиночувствительными *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* или *E. cloacae*.

ПРИМЕНЕНИЕ: обычно по 400 мг 1 раз в сутки парентерально или внутрь при любых инфекциях. При тяжелых инфекциях рекомендуется проведение ступенчатой терапии. Длительность применения при обострении ХОЗЛ составляет 5 дней, при негоспитальной пневмонии - 10 дней, остром синусите - 7 дней, инфекциях кожи и мягких тканей - 7 дней.

Моксифлоксацин в суточной дозе 400 мг (однократно) проявил высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость в контролируемых исследованиях при внебольничных респираторных инфекциях. Показана одинаковая клиническая эффективность моксифлоксацина и макролидов (klarитромицин, азитромицин) при обострении хронического бронхита, причем бактериологическая эффективность моксифлоксацина была выше, чем klarитромицина. Имеются сообщения, что на фоне применения моксифлоксацина достигается более быстрое исчезновение симптомов обострения хронического бронхита. Показано, что при применении моксифлоксацина наблюдается достоверно более низкий риск смерти больных с внебольничной пневмонией, чем при применении препаратов сравнения.

Моксифлоксацин в дозе 400 мг/сут сравнивали с klarитромицином (500 мг 2 раза в сутки) у 382 больных внебольничной пневмонией (длительность лечения 10 дней). Клиническая эффективность обоих препаратов составила 95%, частота эрадикации возбудителей - 94 и 93% соответственно.

В рандомизированном контролируемом исследовании использовали моксифлоксацин в сравнении с комбинациями пиперациллин-тазобактам и амоксициллин/клавуланат для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций. Частота клинического излечения на момент оценки составила 80% (146 из 183) для группы моксифлоксацина в сравнении с 78% (153 из 196) для группы терапии сравнения (95% доверительный интервал, - 7,4%, 9,3%). Частота клинического излечения на момент оценки для нозокомиальных ОИАИ была выше при использовании моксифлоксацина (82%, 22 из 27), чем при использовании терапии сравнения (55%, 17 из 31; $P=0,05$); для внебольничных инфекций наблюдались сопоставимые показатели (80% [124 из 156] в сравнении с 82% [136 из 165], соответственно). Показатели частоты эрадикации бактерий составили 78% (117 из 150) для группы моксифлоксацина в сравнении с 77% (126 из 163) для группы терапии сравнения (95% доверительный интервал, - 9,9%, 8,7%). Монотерапия моксифлоксацином один раз в день была, по крайней мере, не менее эффективной в лечении ОИАИ, чем стандартная схема «пиперациллин-тазобактам + амоксициллин/клавуланат», требующая введения препаратов несколько раз в сутки (Mark A. Malangoni, 2006).

По результатам проведенного мультинационального проспективного рандомизированного открытого исследования TARGET с целью сравнения стоимости и эффективности лечения негоспитальной пневмонии у стационарных пациентов с использованием моксифлоксацина 400 мг в/в в монотерапии в течение 5-7 дней с ко-амоксиклавом (1,2 г/625 мг в/в три раза в день) + klarитромицин (500 мг) в течение 7-14 дней. Было показано, что монотерапия моксифлоксацином оказалась дешевле стоимости лечения в группах сравнения на 266 евро для больных в Германии и 381 евро для больных во Франции, что было связано, в основном, с укорочением

времени пребывания в стационаре в связи с клинически значимой позитивной динамикой симптомов пневмонии на фоне моксифлоксацина.

Определение специфической активности отечественного моксифлоксацина «Максидин» 400 мг в виде концентрата для приготовления инфузий (ТОВ «Юрия-Фарм», Украина) проводили в сравнении с оригинальным препаратом «Авелокс», раствор для инфузий 400мг/250 мл (Байер Хелскэр, Германия). Для определения МИК моксифлоксацина использовали микробную нагрузку в 1000000 КУВ/мл. В исследовании применялись эталонные и клинические тест-штаммы микроорганизмов, полученные из Украинской Коллекции Микроорганизмов института микробиологии и вирусологии НАМИ Украины им. Д. К. Заболотного. Результаты эксперимента оценивались визуально, определяя наличие и отсутствие роста тестовых культур в разведениях препаратов в сравнении их с контрольными штаммами.

Наименьшее разведение препаратов, подавляющее рост микроорганизмов является минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) для использованных в эксперименте микроорганизмов. По результатам оценки МИК и ее сравнения между исследуемыми лекарственными препаратами, сделаны выводы относительно специфичной активности исследуемого препарата «Максидин» 400 мг.

Полученные результаты представлены в табл. 16-21

Таблица 16

Результаты определения МИК для *S. aureus* (УКМ В-918)

| Препарат | Рост в контроле | Рост в разведениях | | | | | |
|----------|-----------------|----------------------|------|------|------|-------|-------|
| | | Концентрации, мкг/мл | | | | | |
| | | 0,24 | 0,12 | 0,06 | 0,03 | 0,015 | 0,007 |
| Максидин | + | - | - | + | + | + | + |
| Авелокс | + | - | - | + | + | + | + |

Примечания:

1. «+»- рост соответственно контролю тест-штаммов
2. «-»- отсутствие роста

Таблица 17

Результаты определения МИК для *S. aureus* (клинический штамм)

| Препарат | Рост в контроле | Рост в разведениях | | | | | |
|----------|-----------------|----------------------|------|------|------|-------|-------|
| | | Концентрации, мкг/мл | | | | | |
| | | 0,24 | 0,12 | 0,06 | 0,03 | 0,015 | 0,007 |
| Максидин | + | - | - | - | + | + | + |
| Авелокс | + | - | - | | + | + | + |

Примечания:

1. «+»- рост соответственно контролю тест-штаммов
2. «-»- отсутствие роста

Таблица 18

Результаты определения МИК Зля *S. epidermidis* (УКМ В-919)

| Препарат | Рост в контроле | Рост в разведениях | | | | | |
|----------|-----------------|----------------------|------|------|------|-------|-------|
| | | Концентрации, мкг/мл | | | | | |
| | | 0,24 | 0,12 | 0,06 | 0,03 | 0,015 | 0,007 |
| Максидин | + | - | - | - | + | + | + |
| Авелокс | + | - | - | - | + | + | + |

Примечания:

- «+»- рост соответственно контролю тест-штаммов
- «-»- отсутствие роста

Таблица 19

Результаты определения МИК для *E. coli* (УКМ В-926)

| Препарат | Рост в контроле | Рост в разведениях | | | | | |
|----------|-----------------|----------------------|------|------|------|-------|-------|
| | | Концентрации, мкг/мл | | | | | |
| | | 0,24 | 0,12 | 0,06 | 0,03 | 0,015 | 0,007 |
| Максидин | + | - | - | - | + | + | + |
| Авелокс | + | - | - | - | + | + | + |

Примечания:

- «+»- рост соответственно контролю тест-штаммов
- «-»- отсутствие роста

Таблица 20

Результаты определения МИК Зля *S. abony* (УКМ В-921)

| Препарат | Рост в контроле | Рост в разведениях | | | | | |
|----------|-----------------|----------------------|------|------|------|-------|-------|
| | | Концентрации, мкг/мл | | | | | |
| | | 0,24 | 0,12 | 0,06 | 0,03 | 0,015 | 0,007 |
| Максидин | + | - | - | - | + | + | + |
| Авелокс | + | - | - | | + | + | + |

Примечания:

- «+»- рост соответственно контролю тест-штаммов
- «-»- отсутствие роста

Таблица 21

Результаты определения МИК Зля *C. sporogenes* (УКМ В-924)

| Препарат | Рост в контроле | Рост в разведениях | | | | | |
|----------|-----------------|----------------------|------|------|------|-------|-------|
| | | Концентрации, мкг/мл | | | | | |
| | | 0,24 | 0,12 | 0,06 | 0,03 | 0,015 | 0,007 |
| Максидин | + | - | + | + | + | + | + |
| Авелокс | + | - | + | + | + | + | + |

Примечания:

- «+»- рост соответственно контролю тест-штаммов
- «-»- отсутствие роста

Таким образом, отечественный лекарственный препарат «Максицин» 400 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий (ТОВ «Юрия-Фарм», Украина) при сравнении с оригинальным фторхинолоном «Авелокс» (Байер Хелскэр, Германия), раствор для инфузий 400 мг/250 мл показал аналогичный спектр антимикробного действия и соответствующую МИК, находящуюся в рамках теоретических данных для всех тест-штаммов бактерий, использованных в эксперименте. Представленные результаты свидетельствуют о высоком соответствии отечественного препарата «Максицин» оригинальному лекарственному средству относительно его специфичной активности, и позволяет его широко использовать как препарат выбора в лечении тяжелых бактериальных инфекций органов дыхания, брюшной полости, кожи и слизистых оболочек, а также при септических процессах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Респираторные/антианаэробные» фторхинолоны по праву наряду с другими антибактериальными препаратами обоснованно входят с большинство согласительных документов по лечению инфекционных заболеваний. Рациональное их использование и индивидуальный подход к назначению «респираторных» фторхинолонов будут подтверждать высокую эффективность представителей данного класса антибиотиков. Вместе с тем, хочется обратить внимание на то, что неправильное назначение «респираторных» фторхинолонов в ситуациях, не требующих их применения, способно привести к дискредитации данной группы антибактериальных препаратов, быстрому росту резистентности микроорганизмов, увеличению числа нежелательных эффектов. В умелых руках представители этого класса антибиотиков способны существенно снизить негативные, трагические исходы, связанные с распространенными инфекциями человека.

Литература

1. Бартлетт Дж. Антимикробная терапия / Дж. Бартлетт. - М.: Практика, 2007.
2. Дяченко С. С. Мікробіологічні методи діагностики інфекційних захворювань / С. С. Дяченко. - Державне медичне видавництво УРСР. - Київ. - 1962.
3. Козлов Р. С. Справочник по антибиотикотерапии / Р.С. Козлов. - Киев.-2010.
4. Козлов Р.С. Место респираторных фторхинолонов с анаэробной активностью в современной клинической практике / Р. С. Козлов // Медицина неотложных состояний, 2010. - № 3 (28).
5. Королюк А. М., Сбойчакова В. Б. Медична мікробіологія [навч. посіб.] / А. М. Королюк, В. Б. Сбойчакова. - Санкт-Петербург. - 1999.
6. Мостовой Ю. М., Константинович Т. В. Фторхинолоновые антибактериальные препараты: общие сведения, клиническое применение / Ю. М. Мостовой, Т. В. Константинович. - Винница, 2006. - 80 с.
7. Мохов О. И. Клинические исследования фармакоэкономической целесообразности применения фторхинолонов / О. И. Мохов // Антибиотики и химиотерапия, 1999,44; 7 - С. 7-15.
8. Ноников В. Е. «Респираторные» фторхинолоны при лечении инфекций нижних отделов дыхательных путей: в фокусе моксифлоксацин / В.Е.Ноников // Consilium Medicum, 2009. - Том 11. - №3.
9. Ноников В. Е., Евдокимова С. А., Маликов В. Е. Антибиотики при лечении больных пожилого и старческого возраста / В. Е. Ноников, С. А. Евдокимова, В. Е. Маликов // Клинич. геронтол. 2007; 13 (7): 3-8.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. - 384 с.
11. Сидоренко С. В. Роль хинолонов в антибактериальной терапии. Механизм действия, устойчивость микроорганизмов, фармакокинетика и переносимость / С. В. Сидоренко // Рус. Мед. журн., 2003. - №2.
12. Фещенко Ю. И., Мостовой Ю. М. Фторхинолоновые антибактериальные препараты (общие сведения, клиническое применение) [Лекция для врачей] / Ю. И. Фещенко, Ю. М. Мостовой. - Киев, 2002. - 26 с.
13. Яковлев С. В. Новые фторхинолоны: новые возможности лечения внебольничной пневмонии / С. В. Яковлев // Лечащий врач, 2001. - № 2. - С. 59-61.
14. Яковлев С. В. Инфекции в отделении интенсивной терапии / С. В. Яковлев // Медицина для всех, 1998. - №5 (11).
15. Clinical Microbiology and Infection/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease. - 2011. - CMI, 17 (suppl.6): 1-24.
16. <http://www.consilium-medicum.com/article/8270>
17. Cazzola M., Blasi F, Ewig S. Antibiotics and the Lung // Europ. Respirat. Monograph 28, april 2004, -Vol. 9.- 267 p.
18. Press R.A. The use of fluoroquinolones as antiinfective transition therapy agents in community acquired pneumonia // Pharmacotherapy. 2001. V. 21. № 7. Pt. 2. P. 100S.
19. Respiratory Tract Infection and Fluoroquinolones/ Second edition. Clinician's manual on//R.C. Read, I. Morrissey, J.E. Ambler. - Science Press, 2002. - 85 p.
20. Ф. Юрочко Побочные эффекты фторхинолонов: влияние на выбор антибиотика. Медицина світу. 2005
21. Veysier P, Voirot P, Begaud B et al. Cardiac tolerance of moxifloxacin: clinical experience from a large observational French study in usual medical practice (IMMEDIAT study) [in French]. Med Mai Infect 2006; 36:505-12.
22. US Avelox® package insert [online]. Available from URL: <http://www.univgraph.com/bayer/inserts/avelox.pdf> [Accessed 2009 March 18.
23. Frothingham R. Gatifloxacin associated with a 56-fold higher rate of glucose homeostasis abnormalities than comparator quinolones in the FDA spontaneous reporting database. Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30-November 2, 2004; Washington, DC. Abstract A-1092).
24. Park-Wyllie LY, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. N Engl J Med March 30, 2006;354:1352-61.
25. Ф. Юрочко. Сахарный кризис фторхинолонов. Медицина світу. 2008.
26. Pringle E. Tequin — Blood-Sugar Problems Ain't All. March 17, 2006. На <http://www.lawyersandsettlements.com>.

27. Gavin JR 3rd, Kubin R, Choudhri S, et al. Moxifloxacin and glucose homeostasis: a pooled-analysis of the evidence from clinical and postmarketing studies. *Drug Saf* 2004; 27:671 -86).
28. Mark A. Malangoni, MD, James Song, PhD, Janet Herrington, PhD, Shurjeel Choudhri, MD, and Peter Pertel, MD, MPH. Randomized Controlled Trial of Moxifloxacin Compared With Piperacillin- azobactam and Amoxicillin-Clavulanate for the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infections. *Annals of Surgery* -Volume 244, Number 2, August 2006.