

Антибактериальные препараты группы хинолонов

составитель:

д.м.н., доцент

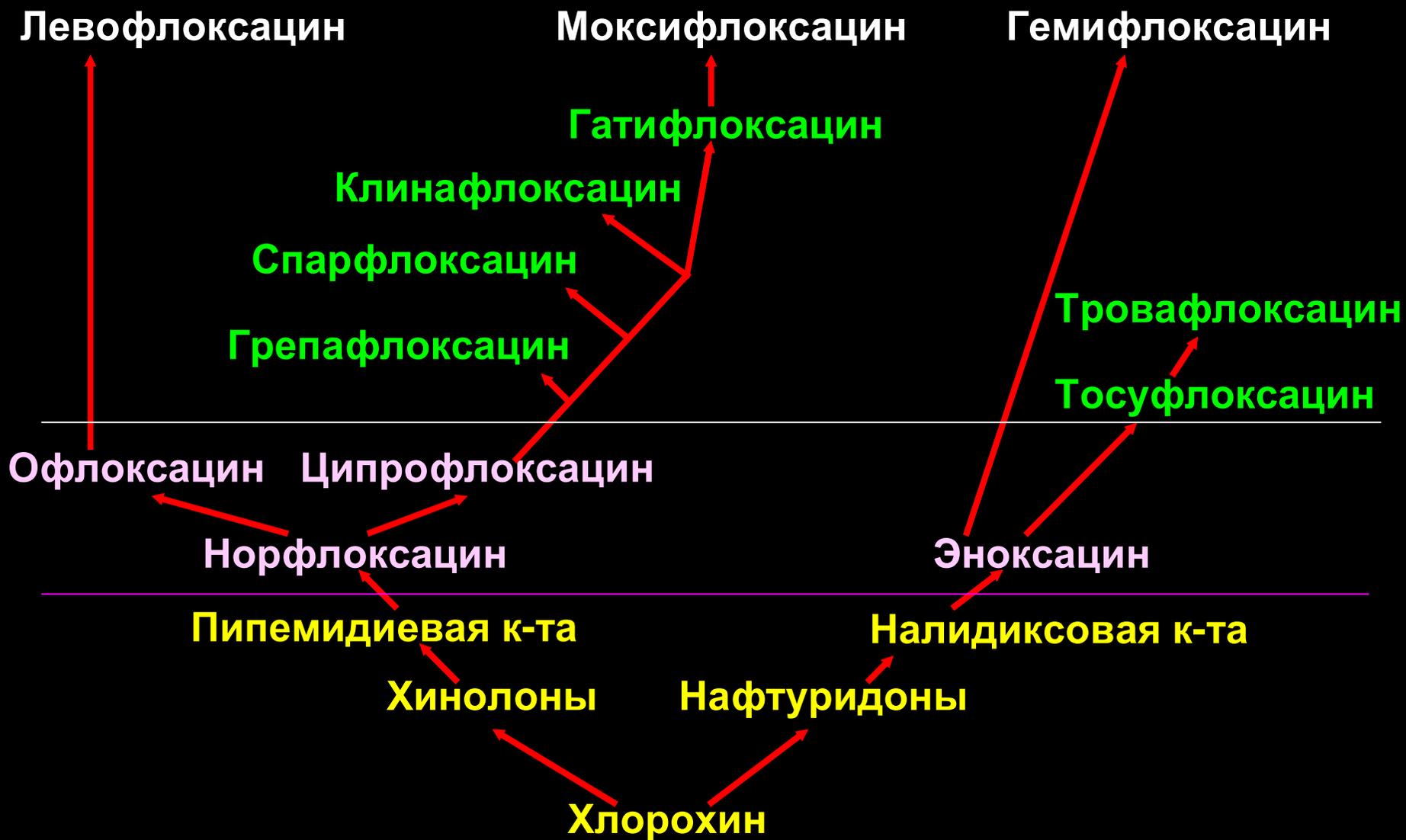
С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

Требования к современному антибактериальному препарату

- ∅ Эффективен в отношении основных потенциальных возбудителей.
- ∅ Эффективное воздействие на резистентные штаммы.
- ∅ Быстрое бактерицидное действие.
- ∅ Высокая способность проникновения в ткани.
- ∅ Максимальная эрадикация.
- ∅ Быстрое наступление клинического улучшения.
- ∅ Высокая безопасность а/б-препарата.

«Родословное дерево» хинолонов



КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

Ø **Хинолоны 1 поколения.**

К этой группе относят: хинозол, энтеросептол (виоформ), хлорхинальдол, хиниофон (ятрен), интестопан, нитроксолин (5-НОК).

Ø **Хинолоны 2 поколения.**

Кислота налидиксовая (невиграмон, неграм), кислота оксолиниевая, кислота пипемидовая (палин, пипрам), кислота пиromидиевая, циноксацин (цинобак).

Ø **Хинолоны 3 поколения, так называемые фторированные хинолоны.**

Которые подразделяются по количеству атомов фтора на:

Монофторхинолоны

Норфлоксацин (флоксацин, баразан); Эноксацин (гирамид);
Пефлоксацин (пемфлацин, абактал); Офлоксацин (таривид);
Ципрофлоксацин (ципробай); Руфлоксацин

Дифторхинолоны

Ломефлоксацин (максаквин);
Спарфлоксацин (загам).

Трифторхинолоны

Тосуфлоксацин;
Флероксацин

ХИНОЛОНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

К этой группе относят: хинозол, энтеросептол (виоформ), хлорхинальдол, хиinioфон (ятрен), интестопан, нитроксолин (5-НОК) и комбинированные препараты:

- ü Мексаформ (содержит энтеросептол, фанхинон – противомикробное и противоамебное средство и оксифеноний бромид – М-холиноблокатор)
- ü Мексаза (содержит энтеросептол, фанхинон, желчные кислоты, панкреатин и бромелаин – протеолитический фермент из ананаса).

ХИНОЛОНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

Фармакодинамика.

- Ø **Хинолоны 1 поколения нарушают активность ферментных систем микроорганизмов, активируемых ионами различных металлов, в частности железом, так как они образуют с ним неактивные комплексы.**
- Ø **Кроме того, большинство препаратов содержит галогены (энтеросептол и хиниофон – йод, энтеросептол и хлорхинальдол – хлор, интестопан - бром), которые вызывают денатурацию белка.**
- Ø **Фармакологический эффект бактерицидный.**

ХИНОЛОНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

Спектр активности.

- Ø Грамотрицательные энтеробактерии (эшерихии, шигеллы, клебсиеллы, протей индол-непродуцирующий, простейшие (амеба и лямблии).
- Ø Вторичная резистентность к хинолонам 1 поколения развивается быстро, в течение 1-2 дней.
- Ø Поэтому курс лечения данными препаратами должен быть коротким 7-10 дней, в противном случае их надо комбинировать с другими противомикробными средствами.
- Ø Повторное назначение препаратов данной группы оправданно лишь через несколько месяцев или лет.

ХИНОЛОНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

Нежелательные эффекты.

Ø Диспептические расстройства.

Ø Аллергические реакции

Ø Явления *йодизма* (энтеросептол, хиниофон. Симптомокомплекс состоящий из насморка, кашля, болей в суставах, кожных сыпей).

Ø Явления *бромизма*. (Интестопан. Симптомы: слюно- и слезотечение, уменьшение секреции желудочного сока, снижение памяти, внимания, раздражение кожи (так как бромиды частично выделяются с потом). С целью профилактики бромизма больному нужно давать растворы поваренной соли, так как хлор вытесняет бромиды, ускоряя их выведение из организма).

ХИНОЛОНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

Нежелательные эффекты.

- Ø Самые опасные осложнения могут вызывать энтеросептол и хлорхинальдол – это периферические невриты, неврит зрительного нерва приводящий к слепоте.
- Ø Мексаформ содержит М-холиноблокатор, поэтому прием его иногда сопровождается повышением внутриглазного давления, затрудненным глотанием, тахикардией, гипотонией мочевого пузыря, и запорами.

ХИНОЛОНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

Показания к назначению.

- ∅ Производные 8-оксихинолина были популярны в 60-70-е годы XX века при лечении кишечных инфекций и инфекций МВП.
- ∅ При кишечных инфекциях широко применялись хлор-йод-оксихинолин (*энтеросептол*), дибром-оксихинолин (*интестопан*), мексаформ (комбинированный препарат).
- ∅ Однако, в связи с описанием тяжелых нежелательных реакций, эти препараты в большинстве стран больше не применяются.

НИТРОКСОЛИН

- ∅ Нитроксолин относится к группе производных 8-оксихинолина.
- ∅ В связи с описанными случаями развития тяжелых НР их применение в большинстве стран запрещено.
- ∅ Нитроксолин используется в качестве препарата II ряда при инфекциях МВП, однако контролируемых клинических исследований его эффективности не проводилось.
- ∅ В большинстве стран мира не используется.

НИТРОКСОЛИН

Фармакодинамика.

Ø Оказывает бактериостатическое действие за счет селективного ингибирования синтеза бактериальной ДНК.

НИТРОКСОЛИН

Спектр активности.

Ø Основное значение имеет
активность в отношении
грамотрицательных бактерий
семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*,
Salmonella spp., *Shigella* spp.,
Proteus spp.).

НИТРОКСОЛИН

Фармакокинетика

- Ø Нитроксолин хорошо и быстро (15-30 мин) всасывается в ЖКТ.
- Ø Высокие концентрации создаются только в моче, причем наиболее высокий уровень препарата сохраняется лишь в течение 1-2 ч.
- Ø В неизменном виде выводится менее 1% препарата, оставшаяся часть - в виде метаболитов, антибактериальная активность которых не изучена.

НИТРОКСОЛИН

Нежелательные эффекты.

- Ø **Нервная система:** головная боль, головокружение, парестезии, полинейропатия. Иногда сочетается с церебральными расстройствами: заторможенностью, ретроградной амнезией.
- Ø **ЖКТ:** тошнота, рвота, потеря аппетита.
- Ø **Печень:** повышение активности трансаминаз.
- Ø **Аллергические реакции:** сыпь, крапивница и др.
- Ø **Сердце:** тахикардия.

НИТРОКСОЛИН

Показания к назначению.

∅ В настоящее время используются только при остром неосложненном цистите - лечение, профилактика (как препарат II ряда)?

НИТРОКСОЛИН

Противопоказания

- ∅ Заболевания периферической нервной системы.
- ∅ Заболевания зрительного нерва.
- ∅ Тяжелые заболевания печени.
- ∅ Почечная недостаточность.
- ∅ Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- ∅ Беременность.
- ∅ Кормление грудью.
- ∅ Недоношенным и новорожденным детям.

Информация для пациентов

- ∅ Нитроксилин следует принимать за 1 ч до еды и запивать полным стаканом воды.

Форма выпуска и режим дозирования

∅ Нитроксилин – таблетки по 0,05 г;

∅ *Внутри*

Взрослые: 0,1-0,2 г каждые 6 ч за 1 ч до еды.

ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

- Кислота налидиксовая (невиграмон, неграм),
- Кислота оксолиниевая (грамурин),
- Кислота пипемидиевая (палин, пипрам),
- Кислота пиромидиевая,
- Циноксацин (цинобак).

ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

Фармакодинамика.

- Ø **Хинолоны 2 поколения, как и препараты 1 поколения, ингибируют металлозависимые ферментные системы микроорганизмов.**
- Ø **Фармакологический эффект *бактериостатический или бактериоцидный*, в зависимости от концентрации.**

ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

Спектр активности.

- Ø Грамотрицательные энтеробактерии (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей индолпродуцирующий).
- Ø Препараты эффективны в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам, сульфаниламидам, нитроксилину.
- Ø Синегнойная палочка, грамположительные кокки и анаэробы устойчивы.

ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

Фармакокинетика.

- ∅ Все препараты назначают только внутрь, они хорошо всасываются.
- ∅ Хинолоны 2 поколения являются пролекарствами, то есть после гидроксилирования в печени образуется их активная форма (гидроксиналидиксовая кислота).
- ∅ Активные метаболиты плохо проникают в различные ткани и жидкости.
- ∅ Они экскретируются в основном почками, только 5% - печенью. Время сохранения терапевтической концентрации в моче составляет 4-6 часов, из-за этого кратность назначения данных препаратов составляет 4 раза в сутки.
- ∅ Период полуэлиминации хинолонов 2 поколения из крови составляет около 8 часов, однако при почечной недостаточности этот показатель может увеличиваться до 20 часов. В этом случае необходимо изменить режим дозирования.

ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

Нежелательные эффекты.

- ∅ При применении хинолонов второго поколения, вероятность возникновения побочных эффектов меньше, чем от хинолонов 1 поколения:
- ∅ аллергические реакции (сыпи уртикарные),
- ∅ диспептические расстройства,
- ∅ фотодерматоз,
- ∅ головная боль головокружение и бессонница, возбуждение ЦНС до судорожного синдрома.
- ∅ Самое опасное осложнение, которое может сопровождать прием данных препаратов - это гепатотоксичность.
- ∅ Цитопении.

ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

Показания к использованию.

Ø Уретриты;

Ø Профилактика инфекций МВП.

P.S. при этом мочу надо подкислять.

Новый антибиотик немоноксацин для лечения инфекций, вызванных резистентными штаммы бактерий, скоро появится в России

- ❌ Компания TaiGen Biotechnology, Ltd. (TaiGen) и российская высокотехнологичная фармацевтическая компания "Р-Фарм" объявили о заключении эксклюзивного соглашения в области разработки и коммерческого продвижения препарата немоноксацин (Taigexun®) на территории Российской Федерации, Турции и стран Содружества Независимых Государств (СНГ).
- ❌ Немоноксацин представляет собой инновационный нефторированный хинолон для приёма внутрь и внутривенного введения, предназначенный для лечения бактериальных инфекций.
- ❌ По результатам клинических исследований, немоноксацин продемонстрировал высокую активность в отношении резистентных штаммов микроорганизмов, в том числе против метициллинорезистентных штаммов золотистого стафилококка (MRSA), устойчивых к фторхинолонам штаммам золотистого стафилококка и *S.pneumoniae*.
- ❌ В 2013 г. компания TaiGen завершила II и III фазы клинических исследований эффективности препарата при лечении внебольничной пневмонии на территории Тайваня и материковой части Китая.
- ❌ В декабре 2013 г. Администрация по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) одобрила процедуру ускоренной регистрации для немоноксацина при лечении внебольничной пневмонии, а также инфекций кожи и мягких тканей.
- ❌ Важно, что инновационный антибактериальный препарат немоноксацин в ближайшем будущем станет доступен жителям России, стран бывшего СССР и Турции.

Логика создания фторхинолонов в начале 80-х годов

∅ Поиск новых мишеней в микробной клетке.

ü ДНК-гираза, топоизомераза IV.

∅ Бактерицидный эффект.

∅ Усиление активности против Грам(-).

ü Превалирующие возбудители.

∅ Улучшение фармакокинетики.

ü Ткани/клетки.

∅ Относительно медленное развитие резистентности.

ФТОРХИНОЛОНЫ

имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I и II поколения по фармакодинамике.

более широкий спектр активности, включающий:

- ∅ стафилококки (в том числе PRSA);
- ∅ грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк, M.catarrhalis);
- ∅ грамположительные палочки (листерии, коринебактерии, возбудители сибирской язвы);
- ∅ грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae, включая полирезистентные (E.coli, сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактеры, клебсиеллы, серрации, провиденции, цитробактеры, морганеллы), P.aeruginosa, а также кампилобактеры.
- ∅ отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин и др.) активны против M.tuberculosis.

ФТОРХИНОЛОНЫ

имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I и II поколения по фармакокинетике.

- ∅ создают высокие концентрации в крови и тканях при приеме внутрь, причем биодоступность не зависит от времени приема пищи;
- ∅ хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, простату;
- ∅ имеют длительный $T_{1/2}$, назначаются 1-2 раза в день.

ФТОРХИНОЛОНЫ

имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I и II поколения по переносимости.

- ∅ Нежелательные реакции со стороны ЖКТ и ЦНС встречаются реже;
- ∅ Могут быть использованы при почечной недостаточности.

Классификация хинолонов

<i>Ball P., 2000</i>	<i>Andriole V.T., 2005</i>	<i>Van Bambeke F., 2005</i>	<i>Paul Ehrlich Society for Chemotherapy</i>
1a	1	1	1
Налидиксовая кислота	Налидиксовая кислота	Налидиксовая кислота	Норфлоксацин
2a	Циноксацин	1a	Пефлоксацин
Эноксацин	2	Норфлоксацин	2
Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Эноксацин
Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Ломефлоксацин	Флероксацин
Левифлоксацин	Ломефлоксацин	Офлоксацин	Ломефлоксацин
2b	Офлоксацин	Левифлоксацин	Офлоксацин
Спарфлоксацин	Левифлоксацин	2	Ципофлоксацин
Грепафлоксацин	3	Спарфлоксацин	3
Тосуфлоксацин	Спарфлоксацин	Грепафлоксацин	Левифлоксацин
3a	Гатифлоксацин	3a	4
Моксифлоксацин	Грепафлоксацин	Гатифлоксацин	Гатифлоксацин
Гатифлоксацин	4	Тровафлоксацин	Моксифлоксацин
Спарфлоксацин	Тровафлоксацин	Моксифлоксацин	
Клинафлоксацин	Моксифлоксацин	3b	
Тровафлоксацин	Гемифлоксацин	Гемифлоксацин	
3b		4	
Гемифлоксацин		Гареноксацин	

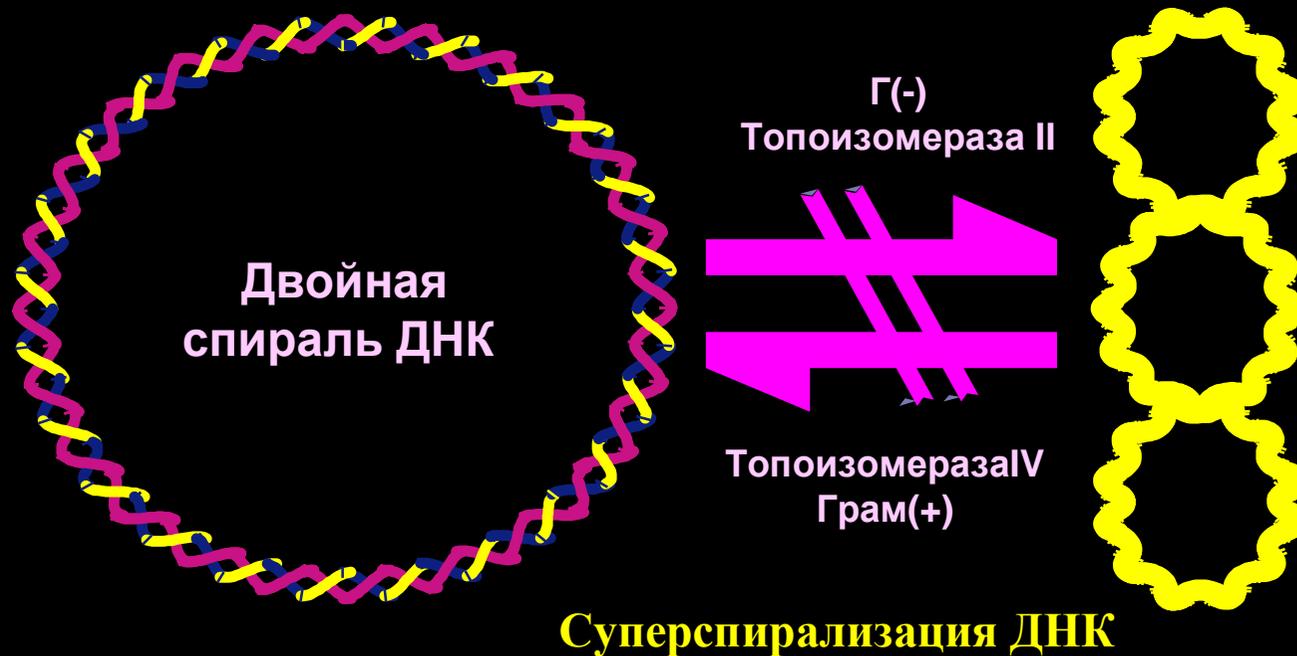
КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	Гемифлок- сацин
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

Механизм действия хинолонов

- Топоизомеразы – ферменты контролирующие репликацию, транскрипцию, репарацию и рекомбинацию бактериальной ДНК, а также являются необходимыми для функционирования хромосом.

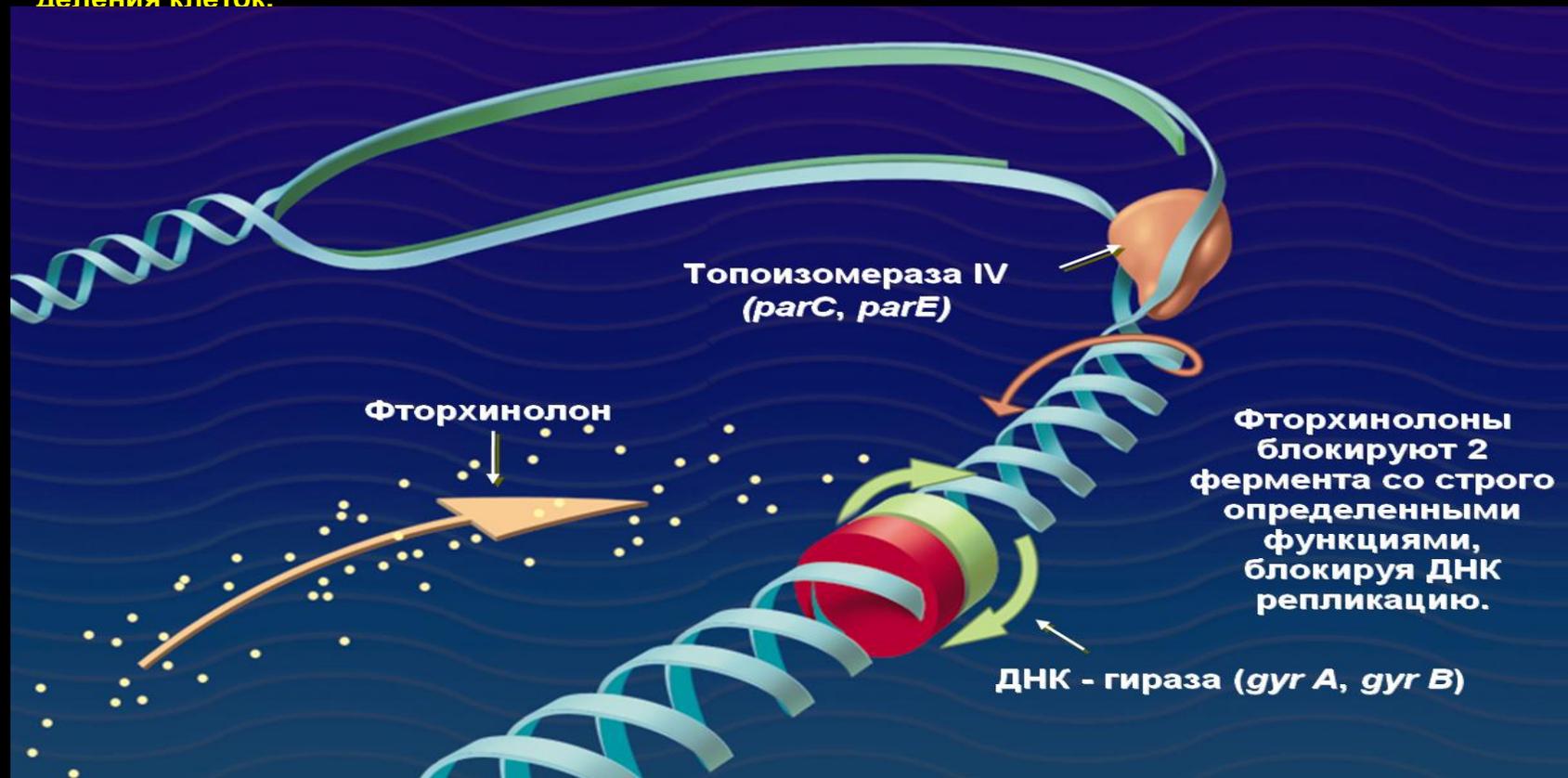


- Для изменения суперспирализации необходимо внести разрыв в одну нить ДНК и провести через разрыв другую. После чего восстановить целостность.

ФТОРХИНОЛОНЫ

Механизм действия.

- ∅ Механизм антимикробного действия фторхинолонов заключается в ингибировании ими ДНК-гиразы грамотрицательных микроорганизмов (топоизомеразы II) и топоизомеразы II и IV грамположительных микроорганизмов.
- ∅ ДНК – гиразы, топоизомеразы 2 и 4 типа, ферменты обеспечивающие
 - ÿ Разрыв связей в молекуле ДНК с образованием свободных концов;
 - ÿ Раскручивание нитей ДНК для считывания информации;
 - ÿ Сшивку разрезанных концов ДНК и окончательную её «укладку» (топологию) в хромосоме.
- ∅ Топоизомераза 4 типа обеспечивает:
 - ÿ Синтез белков SOS-системы, защищающих микробную клетку от воздействия на нее неблагоприятных факторов внешней среды;
 - ÿ Образования филаментных форм палочковидных бактерий, что является обязательным условием деления клеток.



Механизмы устойчивости к хинолонам

Heddle.J. AAC, 2002

∅ Механизмы резистентности связаны с мутациями в генах *gyrA* или *parC*, кодирующих *GyrA* или *ParC* – субъединицы ферментов («quinolone-resistance-determining region» ДНК-гиразы и топоизомеразы IV).

Двойной механизм действия



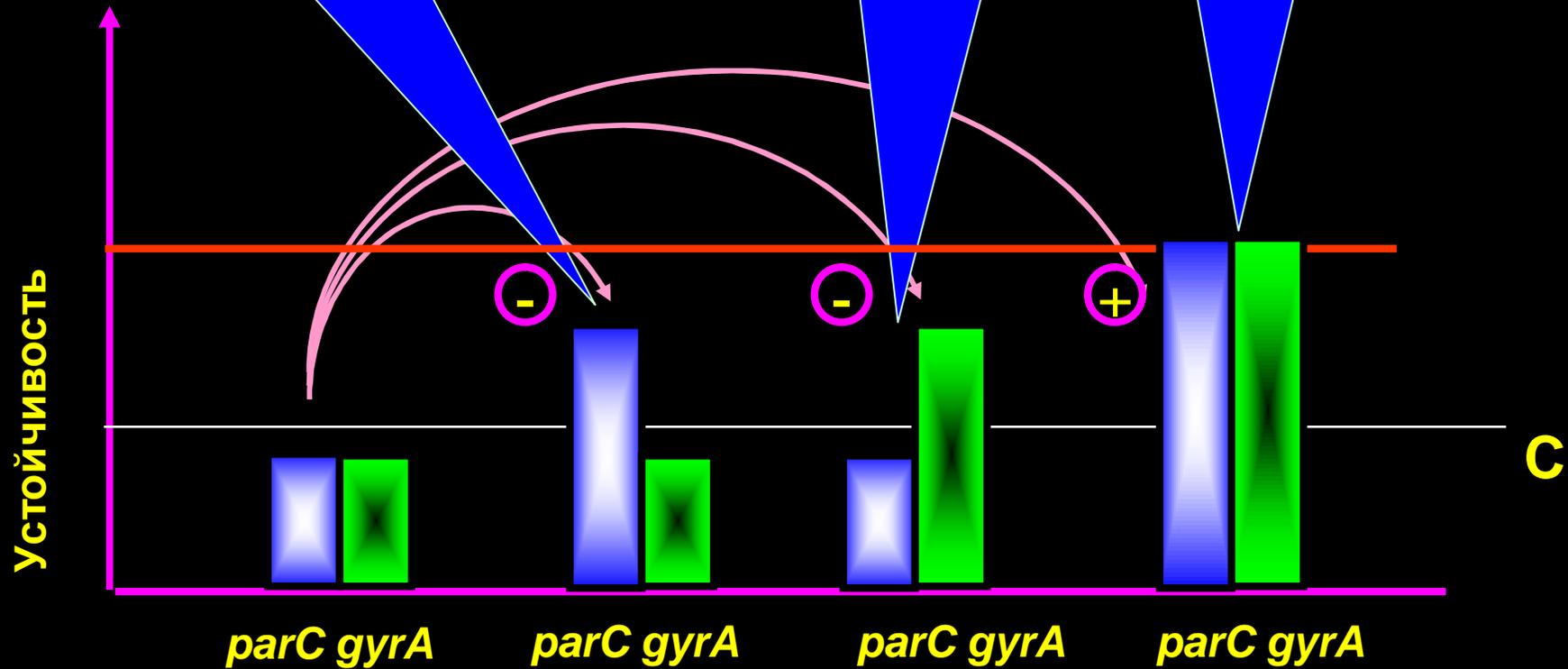
Низкая вероятность мутации одновременно по двум генам, кодирующим топоизомеразы II и IV

Формирование устойчивости к фторхинолонам с «двойным действием»

Гибель, селекции не происходит

Гибель, селекции не происходит

Селекция устойчивого мутанта



Вероятность формирования двойных мутантов крайне низкая

Антимикробный спектр фторхинолонов

Чувствительные (в том числе высокочувствительные, чувствительные и умеренно чувствительные): МПК 4 мг/л и ниже		Устойчивые: МПК > 4-32 мг/л	Высокоустойчивые: МПК > 32 мг/л
Acinetobacter spp.	Mycobacterium	Bacteroides spp.	Большинство
Bacteroides spp.	(tuberculosis, быстрорастущие,	Clostridium difficile	простейших
Bordetella spp.	Leprae)	Clostridium spp.	Вирусы
Branhamella spp.	Mycoplasma spp.	Mycobacterium spp.	Грибы
Brucella spp.	Nisseria gonorrhoeae		Трепонемы
Campylobacter spp.	Neisseria meningitidis		
Chlamydia spp.	Proteus spp.		
Citrobacter spp.	Providencia spp.		
Clostridium spp.	Pseudomonas aeruginosa		
Esherichia coli	Pseudomonas spp.		
Enterobacter aerogenes	Salmonella spp.		
Enterococcus spp.	Shigella spp.		
Fusobacterium spp.	Staphylococcus spp.		
Gardnerella spp.	Streptococcus pneumoniae		
Haemophilus	Streptococcus spp.		
Klebsiella spp.	Yersinia spp.		
Listeria spp.			

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	Гемифлок- сацин
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

Классификация хинолонов

I поколение – нефторированные хинолоны

Ø Представители: налидиксовая кислота, оксолиниевая кислота

Особенности:

Ø Узкий спектр (в основном Enterobacteriaceae), накапливаются только в тканях МВП.

II поколение – "грамотрицательные" фторхинолоны

Ø Представители: норфлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин.

Особенности:

Ø Высокая активность против грам(-) бактерий

Ø Малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы;

Ø Не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Классификация хинолонов

III поколение – респираторные фторхинолоны

Ø Представители: левофлоксацин, спарфлоксацин

Особенности:

Ø Сохраняется высокая активность против Гр(-) бактерий;

Ø Обладают более высокой активностью в отношении пневмококков (включая пенициллинорезистентные) и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).

VI поколение – респираторные фторхинолоны + антианаэробные

Ø Представители: моксифлоксацин, гемифлоксацин

Особенности:

Ø Высокая активность против грам(+) и внутриклеточных возбудителей, но некоторое снижение активности против грам(-) бактерий, низкая активность против *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*

Ø Обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (*B.fragilis* и др.), что дает потенциальную возможность применять их при интраабдоминальных и тазовых инфекциях в виде монотерапии.

ФТОРХИНОЛОНЫ

Фармакокинетика

∅ Фторхинолоны вводят внутривенно (кроме руфлоксацина, спарфлоксацина, флероксацина), но возможна фотодеструкция препаратов в растворе, поэтому их надо готовить *ex tempore* и при их введении обеспечить защиту от света. Все препараты можно назначать внутрь.

Всасывание.

∅ Для фторхинолонов характерна высокая биодоступность при приеме внутрь, которая для большинства препаратов достигает от 60 % (ципрофлоксацин, руфлоксацин, спарфлоксацин) до 100 % офлоксацин. Исключением является норфлоксацин, биодоступность которого после приема внутрь составляет 35 - 45%).

ФТОРХИНОЛОНЫ

Фармакокинетика

- ⊘ Но таблетки нельзя разламывать, разжевывать, запивать молоком или йогуртом и принимать одновременно с антацидами, сукральфатом и препаратами железа, так как все они уменьшают всасывание препарата.
- ⊘ Прием пищи несколько замедляет всасывание препаратов, не влияя на объем всасывания.

ФТОРХИНОЛОНЫ

Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов:

- Ø В слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, легкие, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным;
- Ø Показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну составляет 50-150%;
- Ø В спинномозговую жидкость, жир и ткани глаза - менее 50%.
- Ø В ликвор лучше всего проникает пефлоксацин.

Проникновение фторхинолонов в ткани.

Препарат	Альвеолярные макрофаги	Слизистая бронхов	БА жидкость	Кожа	Ткань простаты	Воспалительный экссудат	Желчь
Левифлоксацин	18,5	1,55	2,0	1,44	1,28	0,96	1,28
Ципрофлоксацин	10,6	1,7	1,9	1,9	1,86	1,17	5,08
Спарфлоксацин	65,5	3,3	63	1,2	1,44	1,17	9,6
Моксифлоксацин	24,5	2,07	6,95	1	-	0,84	12,27

ФТОРХИНОЛОНЫ

Метаболизм.

- ∅ Фторхинолоны метаболизируются в организме, при этом биотрансформации в большей степени подвержен пефлоксацин и спарфлоксацин (50 - 85%), в наименьшей - офлоксацин и ломефлоксацин (менее 10%);
- ∅ остальные препараты по степени метаболизма занимают промежуточное положение.

Фармакокинетические параметры

	Биодоступность, %	Связь с белками, %	Объем распределения, л/кг	Биотрансформация в печени, %	Выведение ЖКТ, %	Почечное выведение, %	Кол-во приемов в сутки	Инфекции ЦНС	Пути введения
Ципрофлоксацин	60 - 80	20-40	2,5 - 3,5	15-30	40-50	40 – 60	250-750 мг. * 2 раза (пища замедляет всасывание но не уменьшает)	-	Внутрь, в/в
Офлоксацин	95 - 100	25	1,2 - 1,4	5	5-10	80 – 90	200-400 мг. * 2 раза (запивать небольшим кол-вом воды)	-	Внутрь, в/в
Пефлоксацин	90 - 100	20 - 30	1,1 - 1,7	-	30-40	60	400 мг.*2 (во время еды)	+	Внутрь, в/в
Норфлоксацин	35 - 40	14	-	небольшая	30-40 (неизменном)	30 – 40 (неизменном)	400 мг. * 2 раза (за 1 час до или через 2 час. после еды.	-	Внутрь
Ломефлоксацин	95-100	21	1,5-2,1	10-15	10-15	70-80 (неизменном)	400 мг. * 1 раз	-	Внутрь
Левифлоксацин	99	30-40	1,2 -1-8	5	10	80-90 (неизменном)	250-500 мг. * 1-2 раза	-	Внутрь, в/в
Спарфлоксацин	60	44	1,6-1,9	40	60	5-10 и 40 метаб.	400мг.*1; 200мг.*1 (неза-мо от пищи)	-	Внутрь

Лекарственное взаимодействие

- ∅ Всасывание фторхинолонов в ЖКТ резко ухудшается при одновременном приеме антацидов, сульфата, препаратов, содержащих катионы Ca, Mg, Al, Fe, Zn.
- ∅ Антацидные препараты, содержащие алюминий и магний, существенно снижают всасывание фторхинолонов из желудочно-кишечного тракта.
- ∅ Биодоступность ципрофлоксацина в присутствии антацидных препаратов составила 9,5%, офлоксацина - 30%, эноксацина - 27%, флероксацина - 69%, ломефлоксацина - 80%.
- ∅ Если антациды применяют не одновременно с фторхинолонами, а с разрывом 4 ч, их влияние на всасывание незначительно.

Лекарственное взаимодействие

- ∅ Аналогичное действие на всасывание фторхинолонов оказывал противоязвенный препарат сукральфат, состоящий из комплекса гидроокиси алюминия и сульфатированной сукрозы. Взаимодействие объясняют образованием нерастворимых и плохо всасывающихся хелатных комплексов между фторхинолонами и катионами алюминия и магния.
- ∅ Всасывание фторхинолонов снижается при одновременном приеме других катионов: железа, кальция и цинка.

Лекарственное взаимодействие

- ∅ Фторхинолоны (особенно ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин) могут ингибировать метаболизм теофиллина и непрямых антикоагулянтов в печени и повышать их концентрацию в крови.
- ∅ Фторхинолоны могут оказывать влияние на метаболизм метилксантинов (теофиллина и кофеина). Наиболее выраженное действие оказывает эноксацин, угнетающий клиренс теофиллина на 45-75%; менее выраженное - ципрофлоксацин и пефлоксацин (снижение клиренса теофиллина на 18 - 32 и 18 - 31% соответственно).
- ∅ Фторхинолоны воздействуют на метаболизм другого метилксантина - кофеина, при этом препараты, снижающие метаболизм теофиллина, тормозят и биотрансформацию кофеина.

Ингибирование ЦХ Р450

- Ø Ципрофлоксацин
- Ø Ломефлоксацин, офлоксацин
- Ø Левофлоксацин, спарфлоксацин,
- Ø Моксифлоксацин



Лекарственное взаимодействие

∅ При сочетании с НПВС возрастает риск нейротоксичности, вплоть до развития судорог.

Лекарственное взаимодействие

Комбинация фторхинолонов с другими antimicrobными препаратами обычно оказывает аддитивный и индифферентный, реже - синергидный, но не антагонистический эффект.

- ∅ Фторхинолоны (кроме ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина) нельзя комбинировать с бактериостатическими антибиотиками, возникает антагонизм.
- ∅ Возможно комбинированное применение фторхинолонов с клиндамицином, эритромицином, метронидазолом, ванкомицином, пенициллинами, цефалоспори́нами или аминогликозидами.
- ∅ Для усиления действия на грамположительные кокки их сочетают с ванкомицином, на анаэробы с метронидазолом, клиндамицином.

Нежелательные побочные реакции

- ü Побочные реакции при применении фторхинолонов встречаются в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (до 10%) и центральной нервной системы (0,5 - 6%).

Нежелательные побочные реакции

- ∅ **Диспептические явления: тошнота рвота, анорексия, диарея;**
- ∅ **Аллергические реакции, вызванные фторхинолонами, встречаются не более чем у 2% больных (сыпь, кожный зуд);**
- ∅ **Транзиторные артралгии (методом ядерно-магнитного резонанса доказано, что нарушение развития хрящевой ткани не возникает после постоянного приема ФХ на протяжении более 3 мес. - это осложнение, носит видоспецифичный характер и проявляется только на щенятах собак породы Бигль в возрасте от 2,5 до 8 мес.);**

Нежелательные побочные реакции

- ∅ Возможно развитие тендинитов (воспаление сухожилий, особенно ахилловых), что при физической нагрузке может вести к их разрывам. По данным Бельгии с 2001г. за 1,5 года зарегистрирован 161 случай поражений сухожилий и 68 случаев их разрывов, средний возраст 70,8 лет. Воспалительные изменения в сухожилиях в первую очередь связывают с изменением структуры пептидогликана;
- ∅ Поражение ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, изменение настроения, дезориентация; очень редко галлюцинации, судороги, последние обычно у лиц с повышенной возбудимостью ЦНС (больные эпилепсией, ЧМТ);

Нежелательные побочные реакции

- Ø Все фторхинолоны в условиях избыточной инсоляции вызывают фоточувствительность.
- Ø Изменение печеночных тестов встречается не чаще чем в 3% случаев.
- Ø Редко анемии, тромбоцитопении;
- Ø Псевдомембранозный колит
- Ø Эпифора (слезящийся глаз)
- Ø Интерстициальный нефрит.
- Ø Повышение активности трансаминаз.

Частота побочных реакций (%) при применении ФХ

Побочные реакции	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ	НОР	ЭНО	ЛФЛ	СПФЛ	ФЦН
Всего, средние данные (число больных у которых проведено лечение)	9,3 9473	4,5 15641	9,7 1437	9,1 2206	6,2 2407	10,1 3238	4,8 2754	21 4234
<i>В том числе</i>								
Со стороны ЖКТ	2,1 – 5,0	3,0 – 3,2	4,2	1,8 – 2,8	3,8	3,9 – 5,1	2,0	11,0
Со стороны ЦНС	0,4 – 1,6	0,9 – 1,0	1,1 – 1,2	0,8 – 4,4	1,2	2,3 – 5,5	0,6	9,0
Кожные реакции (сыпь, зуд)	0,1 - 1,4	0,4 – 0,7	1,3 – 2,4	0,4 – 0,6	0,6 - 0,7	3,5	1,6	3,0
Фоточувствительность	0,04		0,8			2,1 – 2,4		0,6
<i>Отклонения в лабораторных показателях</i>								
Гематологические	1,0	0,5	2,5	5,3	0,2 – 0,7	0,7	0,4 – 1,2	0,3
Повышение трансаминаз	1,4	2,4	1,8	0,8	0,5		0,1	
Протеинурия	0,6			0,5			0,1	0,7
Примечание. ЦФЛ – ципрофлоксацин; ОФЛ – офлоксацин; ПФЛ – пефлоксацин; НОР - норфлоксацин; ЭНО – эноксацин; ЛФЛ – ломефлоксацин; СПФЛ – спарфлоксацин; ФЦН - флерофлоксацин								

Основные противопоказания к назначению фторхинолонов

Основные противопоказания к назначению фторхинолонов связаны:

- ∅ с гиперчувствительностью больных к хинолоновым препаратам;
- ∅ опасностью повреждения хрящевой ткани у детей (не показано применение у детей);
- ∅ возможным тератогенным эффектом у беременных женщин.

Показания для применения большинства фторхинолонов

- ∅ Инфекции ВДП и НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония, обострение хронического бронхита)
- ∅ Кишечные инфекции
- ∅ Сибирская язва
- ∅ Интраабдоминальные инфекции
- ∅ Инфекции органов малого таза
- ∅ Инфекции МВП, простатит
- ∅ ИППП
- ∅ Кожи, мягких тканей, костей, суставов
- ∅ Менингит
- ∅ Сепсис
- ∅ Нейтропеническая лихорадка.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Ципробай, Ципринол)

- ∅ Является "золотым стандартом" среди фторхинолонов.
- ∅ Наиболее активный в отношении грамотрицательных бактерий.
- ∅ Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении *P. aeruginosa*.
- ∅ Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность – 70-80%. T_{1/2} - 4-6 ч.
- ∅ Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.

Современное значение ципрофлоксацина

∅ Инфекции мочевыводящих путей

- ü Пиелонефрит
- ü Простатит

∅ Инфекции, вызванные синегнойной палочкой

- ü Муковисцидоз
- ü Бронхоэктатическая болезнь

∅ Госпитальные инфекции вне ОРИТ

∅ Инфекции костей

- ü Остеомиелит



ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Ципробай, Ципринол)

Дозировка

Взрослые

∅ Внутрь - по 0,5-0,75 г каждые 12 ч независимо от еды; при инфекциях МВП - 0,25-0,5 г каждые 12 ч; при острой гонорее - 0,5 г однократно. Внутривенно капельно по 0,4-0,6 г каждые 12 ч (нельзя вводить струйно). Для лечения сибирской язвы - по 0,4 г каждые 12 ч, внутривенно; для профилактики - по 0,5 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Дети

∅ Внутрь - 10-15 мг/кг/сут в 2 приема (не более 1,5 г/сут) независимо от еды; внутривенно капельно - 7,5-10 мг/кг/сут в 2 введения (не более 800 мг/сут). Для профилактики сибирской язвы - 10-15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1-2 мес.

Формы выпуска

∅ Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 0,75 г; флаконы (ампулы) с раствором для инфузий по 0,2 г и 0,4 г; глазные капли 0,3%.

ГЕНЕРИКИ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В РФ

<i>№</i>	<i>СТРАНА</i>	<i>КОЛ-ВО ГЕНЕРИКОВ</i>
1	Индия	30
2	РФ	23
3	Бельгия	1
4	Болгария	1
5	Германия	1
6	Иордания	1
7	Испания	1
8	Кипр	1
9	Нидерланды	1
10	Македония	1
11	Словения	1
12	Турция	1
13	Украина	> 30
14	Чехия	1

ВСЕГО - 65

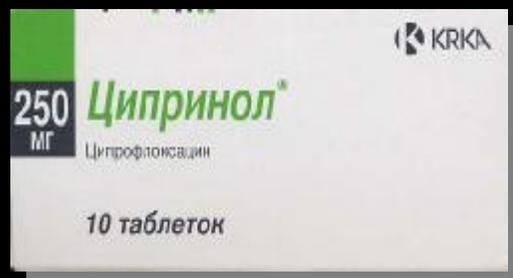
СТОИМОСТЬ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА



580 руб.



32 руб.



80 руб.



30 руб.



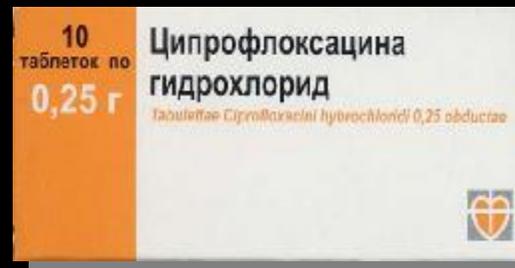
54 руб.



12 руб.



32 руб.



12 руб.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлокса- цин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

НОРФЛОКСАЦИН (Нолицин)

- ∅ В отличие от других фторхинолонов создает высокие концентрации только в ЖКТ и мочеполовых путях.
- ∅ Биодоступность низкая – 30-70%.
- ∅ Короткая длительность действия, период полувыведения составляет 3-4 часа.
- ∅ Системно применяется только при инфекции МВП, простатите, гонорее и кишечных инфекциях (шигеллез).
- ∅ Местно – при инфекциях глаз и наружного уха.

НОРФЛОКСАЦИН (Нолицин)

Дозировка

Взрослые

∅ Внутрь - по 0,4 г каждые 12 ч, при острой гонорее - 0,8 г однократно.

Дети

∅ Внутрь - 10 мг/кг/сут в 2 приема.

∅ Назначается за 1 ч до еды или через 2 ч после еды.

Формы выпуска

∅ Таблетки по 0,4 г и 0,8 г; глазные капли ("Нормакс") 0,3%.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

ОФЛОКСАЦИН (Таривид, Офлоксин)

- Ø Самый активный среди хинолонов II поколения против пневмококков и хламидий.
- Ø В отличие от ципрофлоксацина, практически не действует на *P.aeruginosa*.

ОФЛОКСАЦИН (Таривид, Офлоксин)

Дозировка

Взрослые

∅ По 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно. При инфекциях МВП - 0,2 г каждые 12 ч. При острой гонорее - 0,4 г однократно. Для лечения сибирской язвы - по 0,4 г каждые 12 ч внутривенно, для профилактики - по 0,4 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Дети

∅ Внутрь - 7,5 мг/кг/сут в 2 приема независимо от еды, внутривенно капельно - 5 мг/кг/сут в 2 введения.

Формы выпуска

∅ Таблетки по 0,2 г; флаконы с раствором для инфузий по 0,2 г.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

ПЕФЛОКСАЦИН (Абактал)

- ∅ По активности уступает ципрофлоксацину и офлоксацину.
- ∅ Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. T_{1/2} - 9-13 ч.
- ∅ Чаще, чем другие фторхинолоны, может вызывать тендиниты.

ПЕФЛОКСАЦИН (Абактал)

Дозировка

Взрослые

∅ Первая доза - 0,8 г, далее по 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно (только на 5% глюкозе); при инфекциях МВП - 0,4 г каждые 24 ч; при острой гонорее - 0,8 г однократно.

Формы выпуска

∅ Таблетки по 0,4 г; ампулы с раствором, содержащим 0,4 г пефлоксацина.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

ЛОМЕФЛОКСАЦИН (Максаквин)

- ∅ Обладает меньшей антимикробной активностью, чем другие фторхинолоны, особенно в отношении пневмококков.
- ∅ Не действует на *P.aeruginosa*.
- ∅ Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.
- ∅ Переносится несколько хуже, чем другие фторхинолоны. В частности, часто вызывает фотосенсибилизацию, гепатотоксичность.
- ∅ Биодоступность препарата находится около 95-100%. T_{1/2} – 7-8 часов.
- ∅ Не взаимодействует с метилксантинами и непрямыми антикоагулянтами.

ЛОМЕФЛОКСАЦИН (Максаквин)

Дозировка

Взрослые

∅ Внутрь - 0,4-0,8 г/сут в один прием независимо от еды.

Формы выпуска

∅ Таблетки по 0,4 г; глазные капли.

Ранние фторхинолоны (с 1981 г.)

∅ Ципрофлоксацин

∅ Офлоксацин

∅ Пефлоксацин

ü Антимикробная активность: преимущественно
Грам(-)

Основное применение

∅ Госпитальные инфекции

∅ Внебольничные инфекции

∅ МВП

∅ Кишечные

∅ ~~Респираторные~~ – низкая антиГрам(+)

Отличительные особенности ранних фторхинолонов

<i>Препарат</i>	<i>Особенности</i>	<i>Клиника</i>
Ципрофлоксацин	Наиболее активен	Базовый ФХ госпитальные инф. <i>P.aeruginosa</i>
Офлоксацин	Биодоступность Безопасность	Инфекции МВП Хламидиоз
Пефлоксацин	Особая ФК	Менингит

Логика создания новых «респираторных» фторхинолонов в 1990-х годах

Для амбулаторной практики

- ∅ Потребность в антибиотиках, преодолевающих устойчивость *S.pneumoniae*.

Для стационаров

- ∅ Усиление антиГрам(+) активности при сохранении стабильной активности против *Enterobacteriaceae*.

Различия между ранними и новыми фторхинолонами

- ∅ Более высокая природная активность новых фторхинолонов против грамположительных бактерий.
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Enterococcus faecalis*
- ∅ Более высокая природная активность против.
 - *Микоплазмы и хламидий.*
- ∅ Активность против Грам(-) бактерий сходная.
 - *Перекрестная устойчивость*

Новые фторхинолоны

1994 -1997

Спарфлоксацин

Грепафлоксацин

Тровафлоксацин



**Исключены или
ограничены**

1997-2007

Левифлоксацин

Моксифлоксацин

Гемифлоксацин



**Широко
применяются**

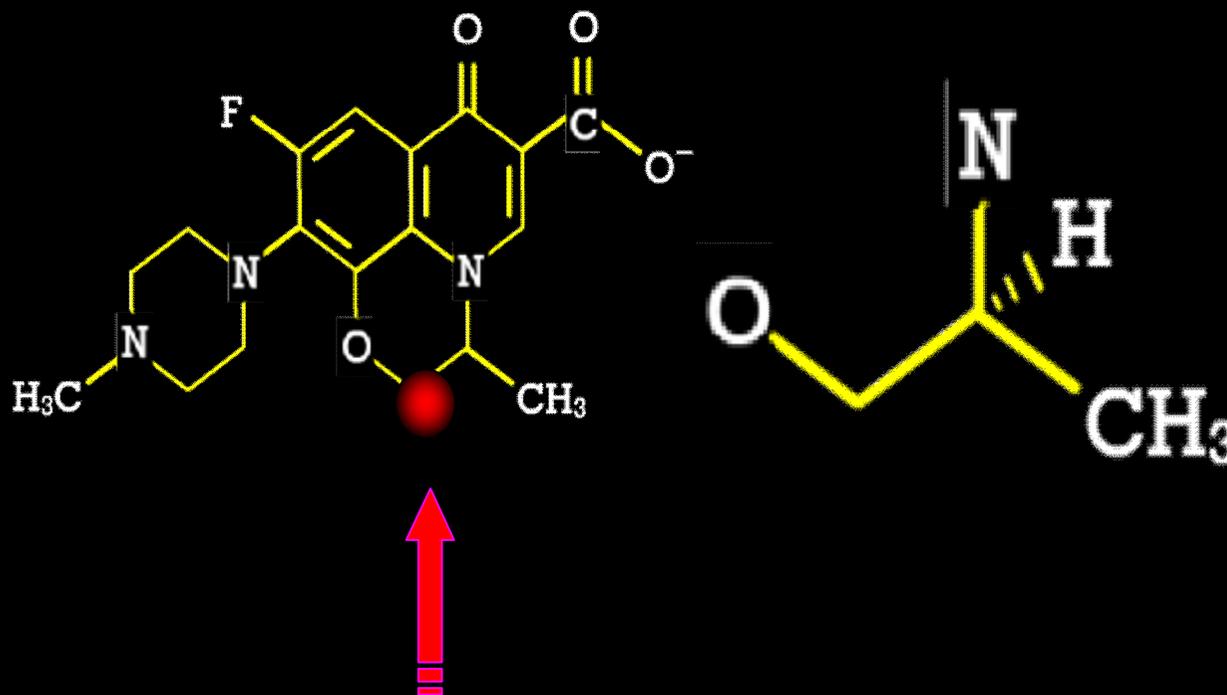
КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

От офлоксацина к левофлоксацину

Офлоксацин представляет собой смесь, состоящую из право- и левовращающих изомеров. Активностью обладает только левовращающий изомер



Левофлоксацин является очищенным левовращающим изомером

ЛЕВОФЛОКСАЦИН (Таваник)

Ø Является основным представителем хинолонов III поколения - так называемых "респираторных" хинолонов, отличительным свойством которых является более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), микоплазм и хламидий.

Активность *in vitro* фторхинолонов в отношении респираторных патогенов (МПК₉₀, мг/л; R > 2)

Микроорганизмы	МПК		
	Мокси	Лево	Ципро
<i>S.pneumoniae</i>	0,12	1	4
<i>H.influenzae</i>	0,05	0,05	0,01
<i>C.pneumoniae</i>	0,12	0,25	2
<i>M.pneumoniae</i>	0,12	0,5	2

Спектр активности левофлоксацина

Грамположительные микроорганизмы

- Ø *Staphylococcus aureus* (MS*)
- Ø *Streptococcus pneumoniae*, в т.ч.
полирезистентные** штаммы
- Ø *Streptococcus pyogenes*

Внутриклеточные (атипичные) микроорганизмы

- Ø *Chlamydophila pneumoniae*
- Ø *Mycoplasma pneumoniae*
- Ø *Ureaplasma urealyticum*
- Ø *Legionella spp.*

* метициллиночувствительные штаммы

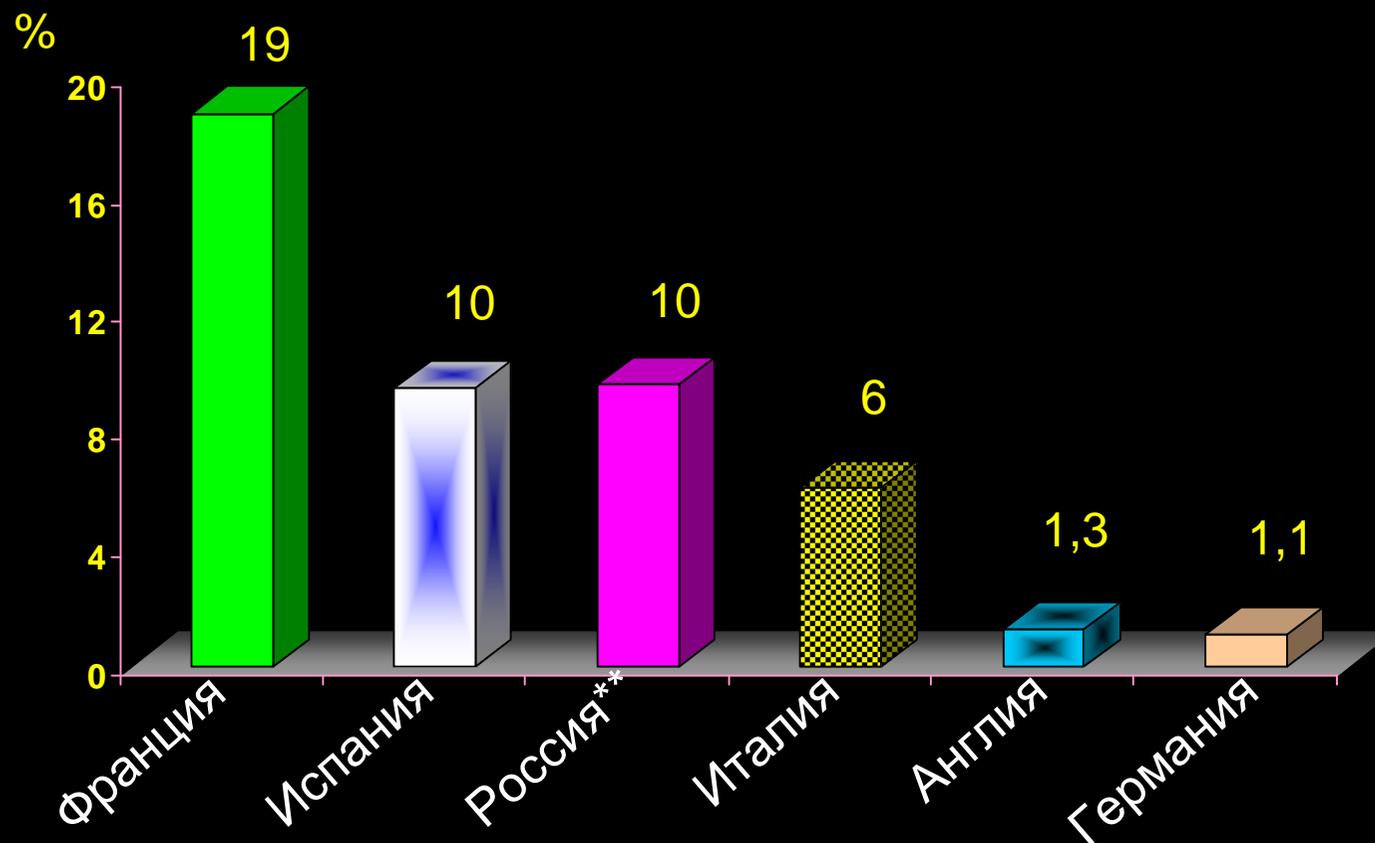
** устойчивые к 3 и более классам антимикробных препаратов (например, бета-лактамы, макролиды и тетрациклины)



G. G. Zhanel et al. A Review of New Fluoroquinolones. *Treat Respir Med* 2006; 5 (6): 437-465

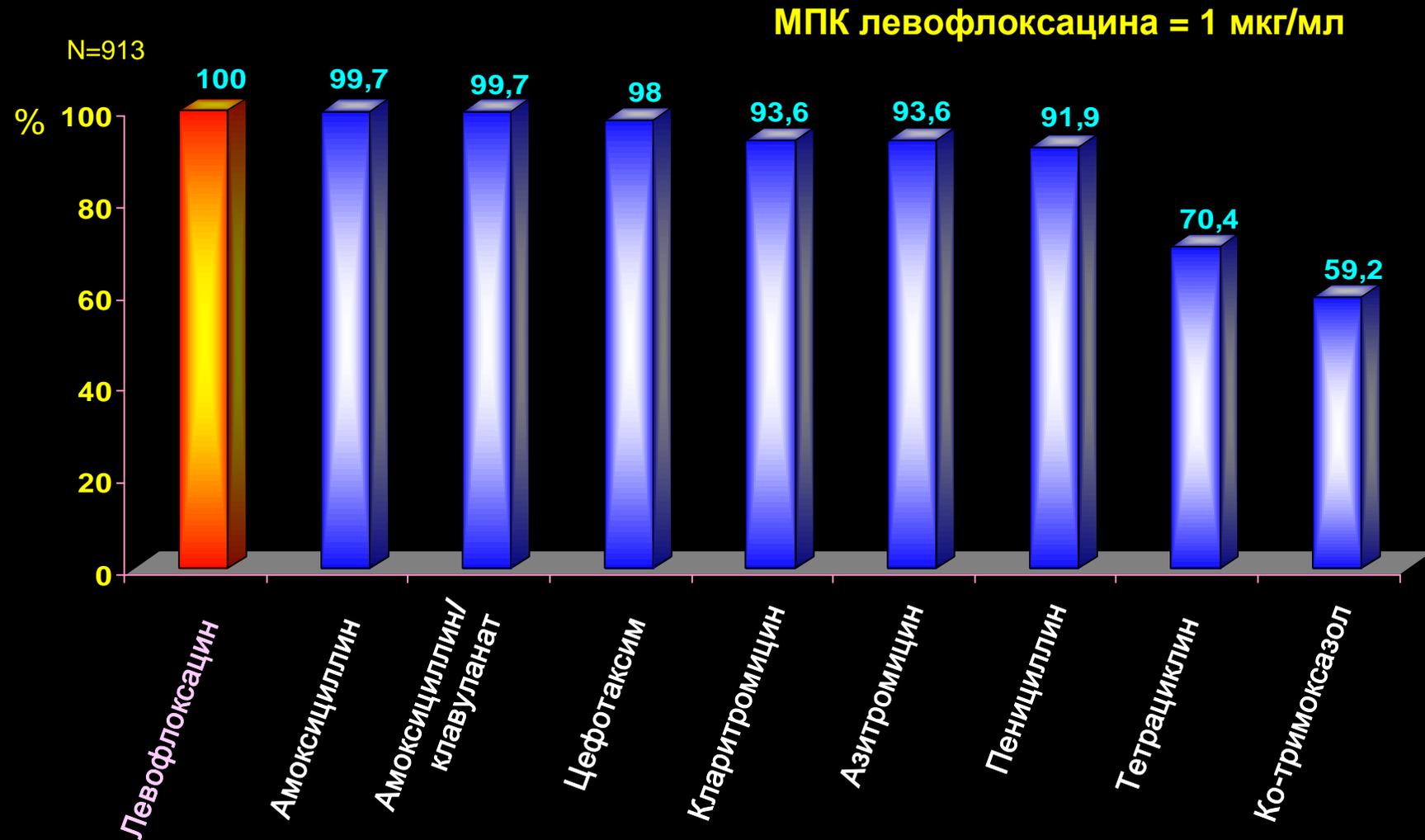
D. N. Fish, A. T. Crow. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin. Pharmacokinet.*, 1997 Feb; 32 (2): 101-119

Распространенность полирезистентных* штаммов *S. pneumoniae*



*Пневмококки резистентные к ≥ 3 классам антибиотиков

Чувствительность *S. pneumoniae* в России



Спектр активности левофлоксацина

Грамотрицательные микроорганизмы

Ø *Haemophilus influenzae*

Ø *Moraxella catarrhalis*

Ø *Enterobacter* spp.

Ø *Escherichia coli*

Ø *Klebsiella* spp.

Ø *Proteus* spp.

Ø *Serratia* spp.

Ø *Acinetobacter* spp.

Ø Микобактерии

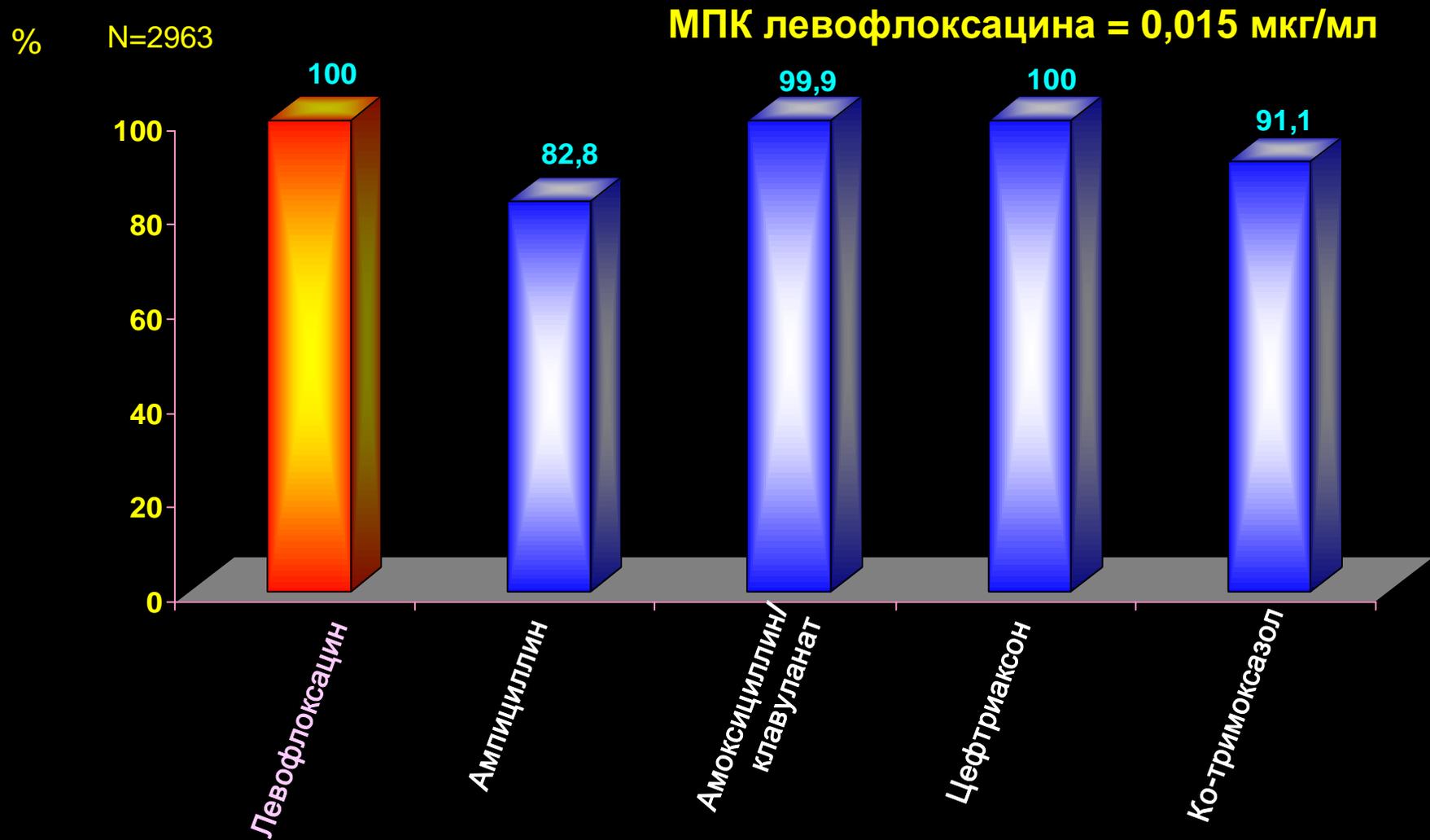
Enterobacteriaceae

Ø *Stenotrophomonas maltophilia*

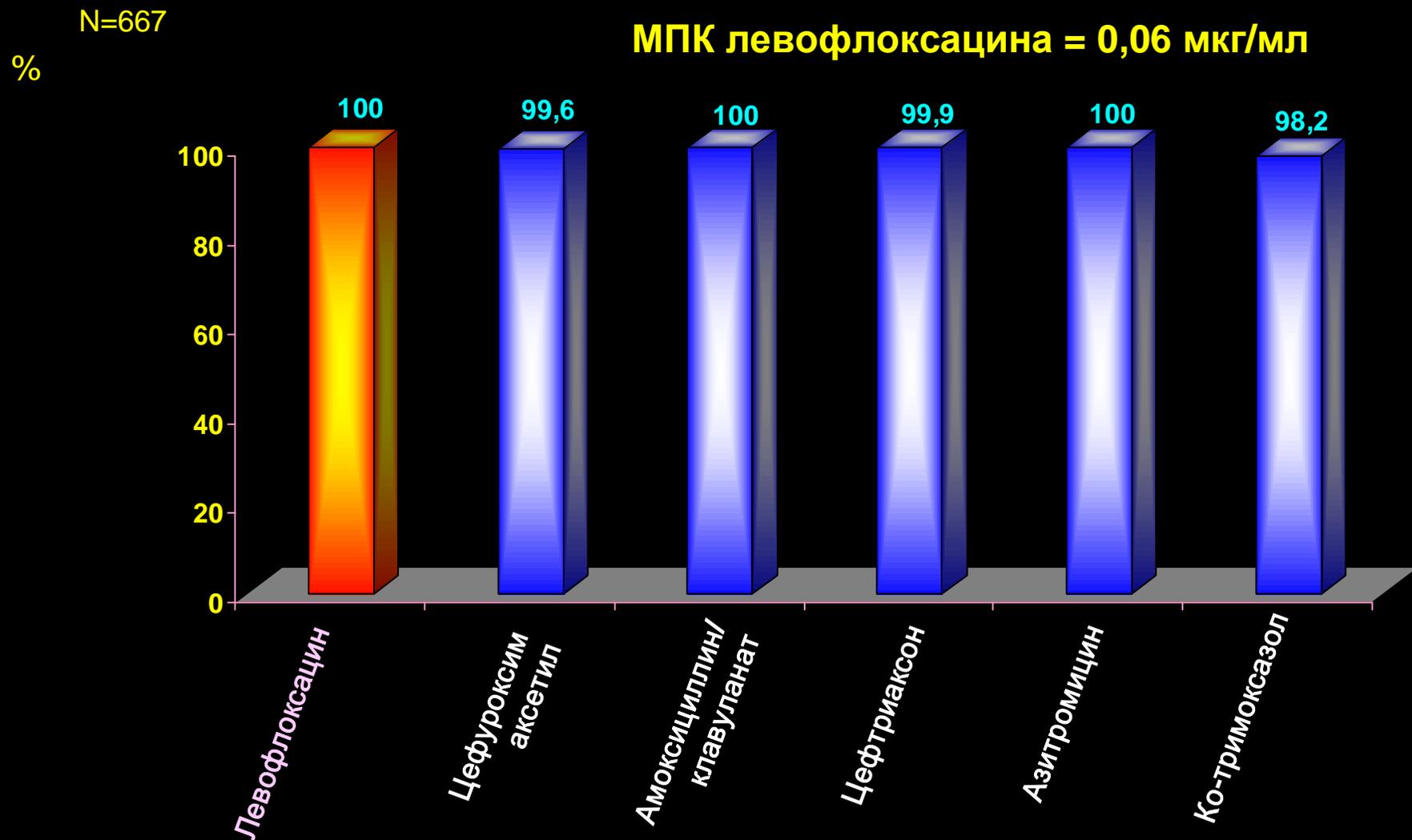
Ø *Pseudomonas aeruginosa*

Уступает ципрофлоксацину

Чувствительность *H. influenzae* в Европе



Чувствительность *M. catarrhalis* в Европе



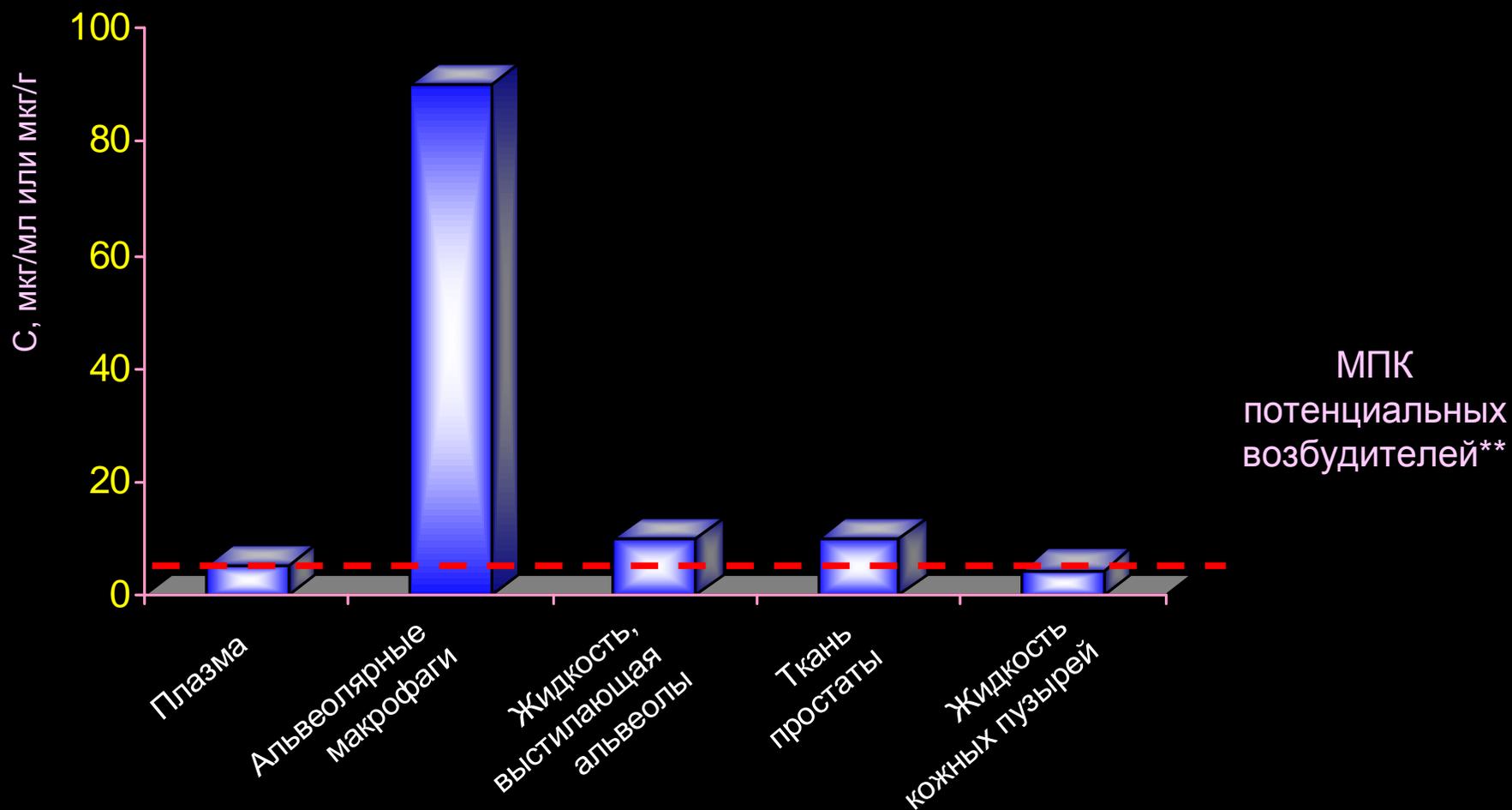
Фармакокинетика левофлоксацина (после однократного приема 500 мг)

- ∅ Биодоступность >99%
- ∅ Максимальная концентрация в плазме
C_{max} = 4,5-6,2 мг/л
- ∅ Время достижения максимальной концентрации T_{max}
= 0,8-1,6 ч
- ∅ Объем распределения V_d = 90 л
- ∅ Период полувыведения T_{1/2} = 6,8-7,4 ч
- ∅ Выведение через почки в неизменном виде
(метаболиты <5%)

Левифлоксацин

- ∅ **Первый фторхинолон с повышенной активностью против пневмококков**
 - Рекомендован FDA 2000 г. для лечения ВП, вызванной PRSP
 - Различия между левифлоксацином и офлоксацином минимальные

Концентрация левофлоксацина в различных тканях и жидкостях организма*



* через 3-6 часов после приема 500 мг препарата

** чувствительные к левофлоксацину штаммы

Показания к применению Левофлоксацина

Инфекции, вызванные чувствительными штаммами микроорганизмов:

- ∅ Инфекции ЛОР-органов (острый синусит);
- ∅ Инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, хронический бронхит, внебольничная пневмония);
- ∅ Неосложненные инфекции мочевыводящих путей и почек;
- ∅ Осложненные инфекции мочевыводящих путей и почек (включая пиелонефрит);
- ∅ Простатит;
- ∅ Инфекции кожи и мягких тканей.



Инструкция по применению Флексида

Рекомендуемые курсы лечения левофлоксацином

Показание к применению	Суточная доза	Кратность	Длительность терапии
Острый синусит	500 мг	1 раз в сутки внутрь	10-14 дней
Внебольничная пневмония	500 мг	1 раз в сутки внутрь (при тяжелом течении - в/в, затем внутрь)	7-14 дней
Бактериальное обострение ХОБЛ	500 мг	1 раз в сутки внутрь (при тяжелом течении - в/в, затем внутрь)	7-14 дней
Хронический простатит	500 мг	1 раз в сутки внутрь	28 дней

Формы выпуска

Таблетки по 0,25 г и 0,5 г; флаконы с раствором для инфузий по 0,5 г.

Янов Ю. с соавт. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2003; 5:167-174

Каманин Е. с соавт. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер. 2008; 10(1):43-54

Пособие для врачей "Внебольничная пневмония у взрослых", 2006

А.Г. Чучалин с соавт. Инфекционное обострение ХОБЛ: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2005.

Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. Клинические рекомендации Европейской урологической ассоциации (EUA), 2008.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

СПАРФЛОКСАЦИН (Спарфло)

- ∅ По спектру активности близок к левофлоксацину.
- ∅ В 2-3 раза более активен, чем левофлоксацин в отношении стафилококков;
- ∅ Высокоактивен в отношении микобактерий.
- ∅ Биодоступность – 60%.
- ∅ Превосходит другие фторхинолоны по длительности действия. $T_{1/2}$ составляет 18-20 часов.
- ∅ Чаще, чем другие фторхинолоны вызывает фотодерматиты.
- ∅ Чаще вызывает гепатотоксичность.
- ∅ Не взаимодействует с метилксантинами.

СПАРФЛОКСАЦИН (Спарфло)

Дозировка

Взрослые.

∅ **Внутрь: в первый день 0,4-0,2 г в один прием, в последующие дни 0,1-0,2 1 раз в сутки.**

Формы выпуска

∅ **Таблетки по 0,2 г.**

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

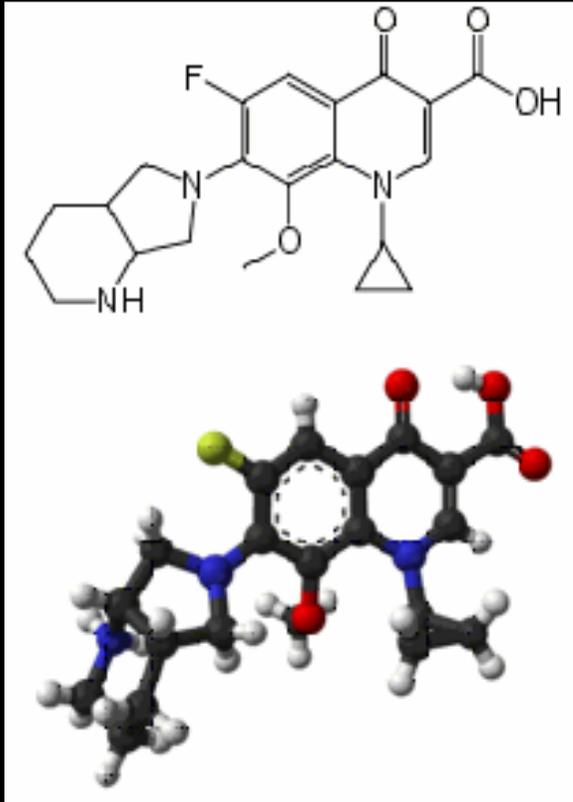
МОКСИФЛОКСАЦИН (Авелокс)

- Ø Превосходит хинолоны III поколения по активности против пневмококков (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и атипичных патогенов (хламидии, микоплазмы).
- Ø В отличие от всех других фторхинолонов хорошо действует на неспорообразующие анаэробы, в том числе на *B.fragilis*.
- Ø Несколько уступает ципрофлоксацину по активности в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и синегнойной палочки.

Моксифлоксацин (Авелокс)

- ∅ 1999 год – регистрация FDA (США), ЕС.
 - Внебольничная пневмония.
 - Обострение хронического бронхита.
 - Острый синусит.
- ∅ 2003 год – одобрен FDA для лечения ВП, вызванной PRSP.
- ∅ 2000 – 2006 годы.
 - Зарегистрирован в >90 странах.
 - Пероральная и внутривенная лекформы.
 - >3400 научных публикаций.

Особенности структуры моксифлоксацина



- Ø Циклопропильный радикал в положении N₁ повысил активность против грам- м/о;
- Ø Удаление галогена в положении C₈ лишило фототоксичности, а вставка метоксигруппы повысила активность против анаэробов и снизило риск развития устойчивости;
- Ø Наличие бициклоамина в положении C₇ усиливают активность против грамположительных возбудителей (пневмококков) и препятствует активному выведению препарат из бактериальной клетки.

Моксифлоксацин (Авелокс) - активность *in vitro*

Грамположительные возбудители	МПК90 (мг/л)
∅ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-sensitive)	0.12
∅ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-resistant)	0.12
∅ <i>Staphylococcus aureus</i> (PRSA)	0.12
∅ <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0.12-8 ?
∅ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.13
∅ <i>Enterococcus</i> sp.	1-4 ?

Бронхолегочная фармакокинетика новых фторхинолонов [Capitano B, Chest 2004]

Концентрации антибиотиков в жидкости,
выстилающей эпителий (ELF), мкг/мл

Антибиотик	Время после приема, ч		
	4	12	24
Моксифлоксацин	11.7	10.5	5.7
Левифлоксацин	15.2	6.9	2.9
Азитромицин	0.6	0.9	0.9

МПК₉₀ S.pneumoniae: Мокси 0.125-0.25; Лего 2; Азитро 0.25 - >64

Антимикробная активность новых ФХ и других антибиотиков в отношении респираторных патогенов (МПК₉₀, мг/л)

Микроорганизмы	Моксифлоксацин	Левофлоксацин	Азитромицин	Амо/КК
<i>S.pneumoniae</i> PS	0.06-0.25	1	0.06-0.12	0.03
<i>S.pneumoniae</i> PR	0.12-0.25	1	>64	4
<i>S.aureus</i>	0.12	0.25	1 - >8	0.05-1
<i>H.Influenzae</i> BL -	0.03-0.06	0.03-0.32	1-2	1-2
<i>H.Influenzae</i> BL+	0.03-0.06	0.03-0.47	1-2	1-2
<i>Klebsiella pn.</i>	0.12-0.25	0.12-0.25	НЧ	8

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ (%) ПНЕВМОКОККОВ В РОССИИ (ИССЛЕДОВАНИЕ PeГАС-II, 2004-2005 гг.)



Моксифлоксацин (Авелокс) - активность *in vitro*

Грамотрицательные возбудители	МПК90 (мг/л)
Ø <i>Haemophilus influenzae</i> (beta-lactamase-negative)	0.06
Ø <i>Haemophilus influenzae</i> (beta-lactamase-positive)	0.06
Ø <i>Moraxella catarrhalis</i> (beta-lactamase-negative)	0.12
Ø <i>Moraxella catarrhalis</i> (beta-lactamase-positive)	0.12
Ø <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.016-0.03
Ø <i>Klebsiella spp.</i>	0.13
Ø <i>E. coli</i>	0.008
Ø <i>Proteus spp</i>	0.25-0.5

Активность антибиотиков в отношении *Haemophilus influenzae* в Европе

Антибиотики	МПК ₉₀ , мкг/мл	%R
Амоксициллин	4	10
Амоксициллин/клавуланат	1	0.2
Цефуроксим	2	0.3
Цефиксим	0.06	0
Кларитромицин	16	13.8
Ципрофлоксацин	0.01	0
Левифлоксацин	0.03	0
Моксифлоксацин	0.03	0

Моксифлоксацин (Авелокс) - активность *in vitro*

Атипичные патогены	МПК90 (мг/л)
Ø <i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06
Ø <i>Chlamydia trachomatis</i>	0.06
Ø <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0.12
Ø <i>Mycoplasma hominis</i>	0.06
Ø <i>Ureaplasma urealyticum</i>	0.25
Ø <i>Legionella pneumophila</i>	0.06

Моксифлоксацин (Авелокс) - активность *in vitro*

Анаэробные возбудители

МПК90 (мг/л)

Ø *Bacteroides fragilis*

0.25-0.5

Ø *Fusobacterium spp.*

0.25-1

Ø *Clostridium spp.*

0.25-1

Ø *Peptostreptococcus spp.*

0.25-2

Атипичные возбудители

МПК90 (мг/л)

Ø *Mycobacterium tuberculosis*

0.25

Ø *Mycobacterium kansasii*

0.06-0.125

Ø *Mycobacterium tuberculosis M-Res*

0.5

Моксифлоксацин (Авелокс)

Активность *in vitro* в сравнении с другими а/б

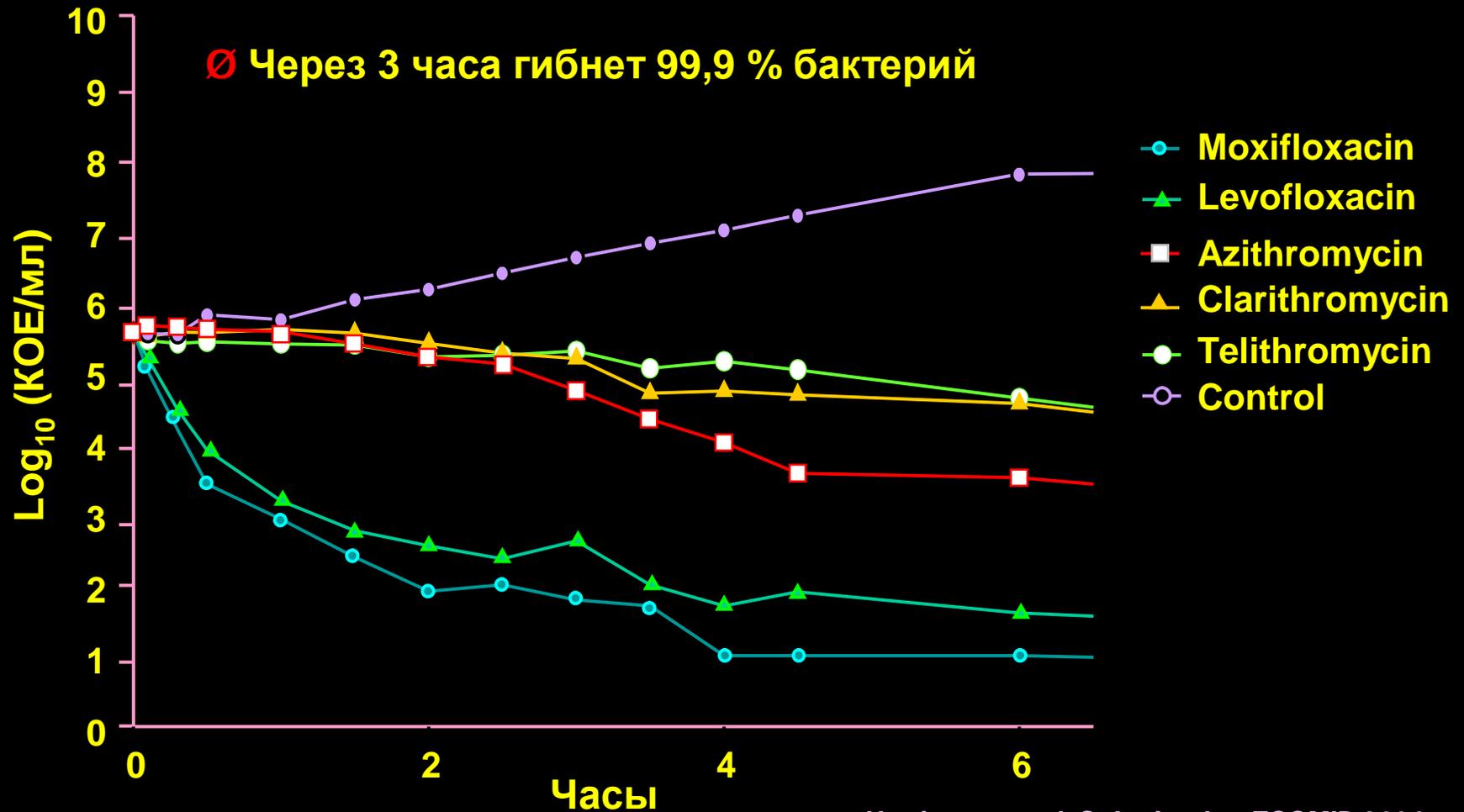
	<i>Мокси- флоксацин</i>	<i>Левो- флоксацин</i>	<i>Амокси/ клав</i>	<i>Кларитро</i>	<i>Азитро</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06-0.12	1	R	0.03	0.06-0.12
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0.06-0.12	0,5	R	0.03	0.06-0.12
<i>Legionella pneumophila</i>	0.015	0,015	R	0.05	0.05
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5	2-8	2-4	R	R
<i>Fusobacterium spp.</i>	0,5	8	0,5	R	R
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,25	4	0,25	R	R

Фармакокинетические свойства моксифлоксацина

- ∅ Абсолютная биодоступность – около 91%.
- ∅ Пиковая концентрация в плазме крови достигается в течение 0.5-4 часов при пероральном приеме.
- ∅ Низкое связывание с протеинами (40–42%).
- ∅ Длительный период полувыведения (~12 часов).
- ∅ Одно из самых высоких значений «площади под кривой» среди всех хинолонов (35 мг.час/л).
- ∅ Высокий уровень C_{\max} (3.1 мг/л) при разовом пероральном приеме 400 мг.

Моксифлоксацин (Авелокс)

Скорость бактерицидного действия vs. *H. influenzae*



Лекарственное взаимодействие моксифлоксацина

- ∅ Не взаимодействует с теофиллином, варфарином, ранитидином, пробеницидом и оральными контрацептивами, т.к. не влияет на систему цитохромов P450.
- ∅ Повышает концентрацию дигоксина в плазме при сочетанной терапии – не имеет клинически значимого эффекта.
- ∅ Снижает концентрацию в плазме глибенкламида, не влияя на уровень глюкозы крови.
- ∅ Магний и алюминий содержащие антациды, а также соединения, содержащие ионы металлов снижают абсорбцию моксифлоксацина.
- ∅ Прием пищи не влияет на фармакокинетику моксифлоксацина.

Моксифлоксацин (Авелокс)

Показания к применению

- ∅ Острый синусит.
- ∅ Внебольничная пневмония*.
- ∅ Обострение хронического бронхита.
- ∅ Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- ∅ Осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу).

* - включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам.



МОКСИФЛОКСАЦИН (Авелокс)

Дозировка

Взрослые

∅ Внутрь - 0,4 г один раз в день независимо от приема пищи.

Форма выпуска

∅ Таблетки по 0,4 г.



Место фторхинолонов

Ципрофлоксацин

- Отделения общего профиля.
- Реанимация ?

Норфлоксацин

- Только инфекции МВП, кишечные инфекции.

Офлоксацин

- Отделения общего профиля

Пефлоксацин

- Отделения оказывающие помощь больным с нейроинфекциями.

Левифлоксацин

- Тяжелая внебольничная инфекции НДП.

Моксифлоксацин

- Хирургические отделения, акушерско-гинекологические отделения.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота ?	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлоксацин
Оксолиниевая кислота ?	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота ?	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		