

Антимикробные препараты группы фторхинолонов

В.П.Яковлев

Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, Москва

Первые синтетические антимикробные препараты группы фторхинолонов появились в начале 1980-х годов. Предшественниками фторхинолонов были синтетические нефторированные хинолоны, первый представитель которых (налиндиксовая кислота) появился в 1962 г. Этот препарат, как и последующие (пипемидимиевая кислота, оксолиниевая кислота, циноксацин и др.), вследствие достаточно узкого антимикробного спектра и плохих фармакокинетических свойств нашли ограниченное применение в клинике, преимущественно при лечении инфекций мочевыводящих путей и некоторых кишечных инфекций. Только после модификации молекулы хинолина (или нафтиридина) путем введения в нее атома фтора появились антимикробные препараты с уникальными свойствами, которые получили обобщенное название «Фторхинолоны». В настоящее время группа фторхинолонов по количеству современных антимикробных лекарственных средств уступает только β -лактамам антибиотикам. Большая номенклатура препаратов группы фторхинолонов свидетельствует об их значении для лечения бактериальных инфекций. Сегодня фторхинолоны занимают одно из ведущих мест в химиотерапии инфекций различного генеза и локализации.

После появления первого фторхинолона (норфлоксацина) были синтезированы многочисленные соединения этого ряда, и значительная часть из них (около 15 препаратов) дошла до клинического применения, однако не все из них получили широкое применение. Наиболее известные препараты группы фторхинолонов представлены в табл. 1, часть из них зарегистрирована и применяется в России.

Широкое применение фторхинолонов в различных областях клинической медицины обусловлено рядом их свойств (антимикробный спектр, механизм действия, особенности фармакокинетики), которые в совокупности отличают эти препараты от лекарственных средств других фармакологических групп.

Свойства фторхинолонов подробно описаны в многочисленных монографиях и обзорах, опубликованных в нашей стране и за рубежом [1–16].

Антимикробная активность

Все фторхинолоны являются препаратами широкого спектра антимикробного действия, включающего бактерии (аэробные и анаэробные – грамположительные и грамотрицательные), микобактерии, хламидии, микоплазмы, риккетсии, боррелии, некоторые простейшие. Фторхинолоны характеризуются преимущественно природной активностью в отношении грамотрица-

тельных бактерий: семейство *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Neisseria gonorrhoeae* и *N. meningitidis*), *Haemophilus*, *Moraxella*, в отношении которых минимальная подавляющая концентрация (МПК) 90 фторхинолонов в большинстве случаев составляют менее 0,5 мг/л (колеблются от 0,02 до 0,25 мг/л). Фторхинолоны проявляют хорошую активность в отношении атипичных микроорганизмов – легионелл, хламидий, микоплазм: МПК₉₀ обычно превышают 0,25 мг/л. Менее активны препараты в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, грамположительных кокков, микобактерий, анаэробов (МПК₉₀ – 1–4 мг/л и выше). Следует отметить, что среди фторхинолонов имеются различия в активности как в отношении разных групп микроорганизмов, так и в отношении отдельных видов бактерий. Наиболее активными *in vitro* фторхинолонами являются ципрофлоксацин (в отношении *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*) и офлоксацин (в отношении грамположительных кокков и хламидий).

Резистентность бактерий к фторхинолонам развивается относительно медленно и в основном осуществляется по типу хромосомной и связана с мутациями по генам, кодирующим ДНК-гиразу или топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности бактерий к фторхинолонам связаны с нарушением транспорта препаратов через пориновые каналы во внешней клеточной мембране микробной клетки или с активацией белков выброса, которые приводят к выведению фторхинолонов из клетки.

Механизм действия

Фторхинолоны обладают уникальным механизмом действия на микробную клетку – ингибирование ДНК-гиразы или топоизомеразы IV, который обеспечивает отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибактериальных препаратов.

Фармакокинетика

Фторхинолоны обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами.

Все фторхинолоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальных концентраций в крови через 1–3 ч; прием пищи несколько замедляет всасывание, не влияя на полноту всасывания.

Фторхинолоны характеризуются высокой биодоступностью при приеме внутрь, которая для большинства препаратов достигает 80–100%, за исключением норфлоксацина (35–45%).

Все препараты достаточно длительно ($T_{1/2}$ – 5–10 ч) циркулируют в организме в терапевтических концентрациях, в связи с чем применяются 2 раза в сутки. Некоторые препараты определяются в организме более длительно, например руфлоксацин ($T_{1/2}$ – 36 ч), в связи с чем могут применяться 1 раз в сутки и реже.

Фторхинолоны обладают хорошей тканевой фармакокинетикой: концентрации в большинстве тканей сопоставимы с сывороточными или превышают их. Отмечается хорошее проникновение препаратов в клетки людей – полиморфноядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги, что имеет большое значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией микробов.

Таблица 1. Ранние антимикробные препараты группы фторхинолонов

Ранние фторхинолоны	
Ломефлоксацин*	Темафлоксацин
Норфлоксацин*	Тосуфлоксацин
Офлоксацин*	Флероксацин
Пефлоксацин*	Ципрофлоксацин*
Руфлоксацин	Эноксацин

*Препараты, зарегистрированные в России.

Фторированные хинолоны подвергаются в организме биотрансформации с образованием не обладающих активностью (большинство) и активных метаболитов. Имеются различия в выраженности метаболизма, которому подвергаются фторхинолоны в организме: в наибольшей степени биотрансформации подвержен пефлоксацин (50–85%), в наименьшей – офлоксацин и ломефлоксацин (менее 10%); в связи с этим при почечной недостаточности наиболее выраженные изменения в фармакокинетике наблюдаются при применении последних двух препаратов, наименее выраженные при применении пефлоксацина.

Элиминация фторхинолонов в организме осуществляется почечными и внепочечными (метаболизм, экскреция с желчью, выведение с фекалиями и др.) механизмами, причем между препаратами существуют различия в отношении основных путей элиминации.

Клиническое применение

Благодаря своим свойствам фторхинолоны нашли широкое применение при лечении различных инфекций. Основное клиническое значение фторхинолонов определяется их эффективностью при инфекциях, вызванных в первую очередь грамотрицательными микробами, в том числе устойчивыми к другим антибактериальным препаратам, а также некоторыми грамположительными микроорганизмами и бактериями с внутриклеточной локализацией. Важным достоинством фторхинолонов является наличие у ряда препаратов (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин) двух лекарственных форм (для приема внутрь и парентерального применения), что делает возможным проводить их последовательное применение («ступенчатая терапия»), начиная с внутривенного введения в последующем переходом на прием препаратов внутрь, что наряду с удобством применения имеет большое экономическое значение.

В настоящее время фторхинолоны широко и с успехом применяются в клинической медицине (во внебольничных условиях и в стационаре) при лечении больных с различной локализацией инфекций:

- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции, передаваемые половым путем;
- кишечные инфекции;
- инфекции дыхательных путей;
- хирургические инфекции;
- гинекологические инфекции;
- сепсис;
- туберкулез и другие микобактериозы;
- другие инфекции (лепра, эндокардит, офтальмологические инфекции и др.);

Фторхинолоны применяются с целью профилактики инфекций при оперативных вмешательствах, преимущественно на органах мочеполовой системы и различных инвазивных манипуляциях.

Переносимость и побочные эффекты

Фторхинолоны, как правило, хорошо переносятся больными как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении. Побочные эффекты при применении фторхинолонов наблюдаются в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея) и центральной нервной системы – ЦНС (головная боль, головокружение).

К недостаткам фторхинолонов относится невысокая природная активность в отношении грамположительных микроорганизмов, прежде всего *Streptococcus pneumoniae*, что не позволяло их рекомендовать для лечения внебольничных респираторных инфекций, так как пневмококк является одним из основных возбудителей инфекций дыхательных путей. Поиск новых лекарственных средств с активностью в отношении грамположительных микробов (в первую очередь с антипневмококковой активностью) имеет важное меди-

цинское значение. Это связано с тем, что в настоящее время широкое распространение получили штаммы пневмококков, обладающие резистентностью к основным препаратам, применяемым для лечения респираторных инфекций: β-лактамам (пенициллины) и макролидам (эритромицин). Исследования, выполненные в 4 европейских странах (Великобритания, Германия, Италия, Франция) за период с 1992 по 1998 г. по проекту Alexander показали неуклонное увеличение выделения штаммов *S. pneumoniae*, обладающих устойчивостью к пенициллину и эритромицину; при этом динамика роста резистентности к этим препаратам в разных странах имеет определенные различия. Так, во Франции число резистентных к пенициллину штаммов пневмококков увеличилось с 6% в 1992 г. до 41% в 1998 г., а резистентность к эритромицину повысилась с 25 до 47%; такая же тенденция (но менее выраженная) наблюдалась в других странах. Результаты выделения в 1998 г. в разных странах Европы *S. pneumoniae* свидетельствуют о том, что проблема устойчивости пневмококков является повсеместной, но в некоторых странах достигает драматических величин, особенно в Греции, Франции, Словацкой Республике и Ирландии, где число штаммов с промежуточной чувствительностью к пенициллину (МПК – 0,12–1 мг/л) и резистентных к нему штаммов (МПК – более 2 мг/л) достигает соответственно 32, 53, 51 и 33%; резистентные к эритромицину штаммы пневмококков (МПК – 0,5 мг/л и выше) наиболее часто встречаются в Бельгии (34%), Италии (42%), Франции (47%) [17]. Среди 1047 респираторных штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Америке в многоцентровом исследовании в 1997 г., штаммов с высоким уровнем резистентности к пенициллину составили в США 16%, в Канаде – 8,4%, а с промежуточным уровнем резистентности – соответственно 27,8 и 21,8% [18]. Высокий уровень выделения штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к пенициллину, отмечен в ряде стран Азии (Япония, Южная Корея, Таиланд) [19].

Новые фторхинолоны

В результате интенсивных исследований в 1990-х годах появились новые препараты группы фторхинолонов (табл. 2), которые, сохраняя основные свойства ранних фторхинолонов, принципиально отличаются от них по многим параметрам, в первую очередь – по антимикробной активности. Эти отличия прежде всего характеризуются более высокой природной активностью в отношении грамположительных кокков (пневмококков, стафилококков, энтерококков). В связи с высокой активностью новых фторхинолонов в отношении грамположительных микробов, включая *S. pneumoniae*, в том числе обладающих резистентностью к другим антибактериальным лекарственным средствам, они в основном позиционируются при лечении инфекций дыхательных путей, благодаря чему они получили название (в отличие от ранних фторхинолонов) «респираторные фторхинолоны» или «антипневмококковые фторхинолоны». Некоторые новые препараты проявляют более высокую активность в отношении хламидий, микоплазм и анаэробных бактерий.

Таблица 2. Новые препараты группы фторхинолонов

Гареноксацин	Левифлоксацин*
Гатифлоксацин*, **	
Гемифлоксацин*	Ситафлоксацин
Грепафлоксацин**	Спарфлоксацин*
Клиафлоксацин**	Тровафлоксацин**

*Препараты, зарегистрированные в России; **препараты, отозванные фирмами-производителями из медицинского применения или ограниченные в показаниях.

Таблица 3. Антимикробная активность in vitro (МПК₉₀, мг/л) новых фторхинолонов в отношении основных возбудителей инфекций дыхательных путей [20–28]

Микроорганизмы	ГТЦ	ГМЦ	ЛФЦ	МФЦ	СФЦ
<i>S. pneumoniae</i> PS PI/PR	0,06–1 0,1–1	0,06	1 1	0,03–0,25 0,03–0,25	0,25 0,25
<i>H. influenzae</i> AS AR	0,004–0,016 0,004–0,016	0,016	0,03–0,3 0,03–0,5	0,008–0,13 0,008–0,13	0,012
<i>M. catarrhalis</i> БЛ- БЛ+	0,03–0,12	0,008–0,03	0,064 0,06–0,094	0,012–0,06 0,012–0,06	0,047
<i>S. aureus</i> MS MR	0,12–1 4–16	0,03 8	0,25 16	0,12 2	0,125
<i>K. pneumoniae</i>	0,06–0,5	0,25	0,25	0,12–0,25	0,25
<i>B. pertussis</i>		0,03	0,06	0,03	
<i>C. pneumoniae</i>	0,06–0,5	0,25	0,25	0,12	0,06–0,5
<i>L. pneumophila</i>	0,016–0,03	0,016	0,016	0,016	0,06
<i>M. pneumoniae</i>	0,12	0,008–0,1	0,5–1	0,25	0,12
<i>M. tuberculosis</i>	0,12		0,5	0,12	0,25–1

Примечание: ГТЦ – гатифлоксацин; ГМЦ – гемифлоксацин; ЛФЦ – левофлоксацин; МФЦ – моксифлоксацин; СФЦ – спарфлоксацин; PS – чувствительный к пенициллину; PI/PR – резистентный к пенициллину и с промежуточной чувствительностью; AS – чувствительный к ампициллину; AR – резистентный к ампициллину; MS – чувствительный к метициллину; MR – резистентный к метициллину; БЛ – не продуцирующий β-лактамазу; БЛ+ – продуцирующий β-лактамазу.

Таблица 4. Антимикробная активность (МПК₉₀, мг/л) новых фторхинолонов [21, 24, 29, 30]

Анаэробные микроорганизмы	Гатифлоксацин	Гемифлоксацин	Моксифлоксацин
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0,5–2	0,25–4
<i>Clostridium perfringens</i>	1	0,06–0,12	0,25–0,5
<i>Clostridium difficile</i>	2	2–>16	1–2
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,5	0,25–8	0,12–1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1	0,06–2	0,25
<i>Prevotella</i> spp.		2	0,25–2
<i>Veillonella</i> spp.		8	0,25

Следует иметь в виду, что в связи с выраженной токсичностью, выявленной или в процессе предрегистрационного изучения или после регистрации, некоторые препараты были отозваны фирмами-производителями из медицинского обращения (грепафлоксацин, клинафлоксацин, тровафлоксацин) или введены значительные ограничения к их медицинскому применению (гатифлоксацин); это относится и к двум новым фторхинолонам (грепафлоксацин и тровафлоксацин), которые первоначально были зарегистрированы в России, но после выявленных тяжелых побочных эффектов регистрация была аннулирована.

Позиционирование новых фторхинолонов для лечения инфекций дыхательных путей обосновывается их антимикробным спектром, который охватывает большинство возбудителей респираторных инфекций (табл. 3), в первую очередь *S. pneumoniae*, в отношении которых их активность превышает действие ципрофлоксацина и офлоксацина. При этом они проявляют активность в отношении штаммов пневмококка, устойчивых к ципрофлоксацину и другим антимикробным препаратам, прежде всего – к пенициллину, цефалоспорином, макролидам. Новые фторхинолоны активны в отношении полирезистентных штаммов пневмококка.

Новые фторхинолоны проявляют активность в отношении штаммов *Haemophilus influenzae*, чувствительных и резистентных к ампициллину, штаммов *Moraxella catarrhalis*, включая штаммы, продуцирующие β-лак-

тамазу. Препараты обладают активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, за исключением метициллинрезистентных штаммов.

Новые фторхинолоны активны в отношении других возбудителей инфекций дыхательных путей: грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella pertussis*), атипичных микроорганизмов (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), микобактерий (*Mycobacterium tuberculosis*).

Некоторые новые фторхинолоны (гемифлоксацин, моксифлоксацин), в отличие от ранних препаратов, проявляют хорошую активность в отношении анаэробных микроорганизмов (табл. 4).

Необходимо отметить, что новые фторхинолоны обладают такой же высокой активностью (или несколько меньшей) в отношении многих грамотрицательных бактерий (в первую очередь – *Enterobacteriaceae*), свойственной ранним фторхинолонам. В отношении неферментирующих бактерий природная активность новых фторхинолонов менее выражена по сравнению с ранними, а у некоторых препаратов вообще отсутствует. Так, в отношении *P. aeruginosa* из ранних фторхинолонов активность проявляет только левофлоксацин, в отношении ацинетобактерий клинически значимой активностью обладает только моксифлоксацин.

Другим важным свойством новых фторхинолонов, определяющим позиционирование при респираторных инфекциях, является хорошее проникновение пре-

Таблица 5. Проникновение новых фторхинолонов в ткани дыхательных путей [22, 31–33]

Органы и ткани	Гатифлоксацин	Гемифлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин
Отношение концентрации в тканях/концентрации в плазме, %				
Слизистая бронхов	170	80–130	120	17–210
Ткань легких	450	-	500	
Слизистая синуса	290	-		200
Жидкость эпителиальной выстилки	170	50–150	170	500–700
Альвеолярные макрофаги	2530	3400–6040	580	1860–7000

Таблица 6. Показания к применению новых фторхинолонов, одобренные в США (FDA) и РФ

Показания	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Гемифлоксацин	Гатифлоксацин
Внебольничная пневмония	+	+	+	+
Обострение ХОБЛ	+	+	+	+
Острый синусит	+	+	+	
Инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит)	+			
Хронический бактериальный простатит	+			
Инфекции кожи и мягких тканей	+	+		
Нозокомиальная пневмония	+	+		
Абдоминальные инфекции	+	+		
Туберкулез	+			
Сибирская язва	+			
ВЗОМТ (неосложненные)		+		

Примечание. ВЗОМТ – воспалительные заболевания области малого таза; *только в РФ; **вызванная грамотрицательными бактериями.

паратов в ткани дыхательных путей (табл. 5), концентрации в которых превышают таковые в сыворотке крови. Концентрации фторхинолонов в тканях дыхательных путей превышают МПК для основных возбудителей респираторных инфекций. Препараты хорошо проникают в клетки макроорганизма, в частности в альвеолярные макрофаги, где содержатся в значительно более высоких концентрациях, чем в плазме. Это свойство препаратов имеет большое значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией микроорганизмов.

Важной фармакокинетической особенностью новых фторхинолонов является длительная циркуляция в организме, в связи с чем они применяются реже (1 раз в сутки), чем ранние препараты (2 раза в сутки), что представляет несомненные удобства, особенно при лечении больных во внебольничных условиях.

Некоторые новые фторхинолоны (левифлоксацин и моксифлоксацин) выпускаются в двух лекарственных формах – для приема внутрь и парентерального применения, что делает возможным применение этих препаратов для лечения тяжелых респираторных инфекций, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и проведение ступенчатой терапии.

Как уже указывалось, новые фторхинолоны позиционируются в настоящее время главным образом для лечения респираторных инфекций:

- внебольничная пневмония;
- обострение хронического бронхита;
- острый синусит;
- обострение хронического синусита.

Многочисленные предрегистрационные клинические испытания (несравнительные и сравнительные), а также постмаркетинговые исследования показали, что новые фторхинолоны являются высокоэффективными лекарственными средствами при лечении указанных респираторных инфекций. Клиническая эффективность моксифлоксацина при лечении внебольничной пневмонии составляла 92–97% [34–36], обострений хронического бронхита – 89–96% [37, 38], острого синусита – 87–97% [39, 40], левифлоксацина – соответственно 80–96%

[41–43], 83–95% [44–47] и 83–96% [48–50], гатифлоксацина – 85–95, 79–86 и 85–95% [22]. При этом клиническая и бактериологическая эффективность новых фторхинолонов сопоставима с эффективностью других антимикробных лекарственных средств, обычно применяемых при этих заболеваниях (амксициллин, амксициллин/клавуланат, кларитромицин, азитромицин, цефуроксим, цефуроксим аксетил и др.) или их превосходит.

В настоящее время новые фторхинолоны рассматриваются как наиболее надежные средства при лечении больных с тяжелой внебольничной пневмонией, в том числе госпитализированных в ОРИТ. Показано, что лечение левифлоксацином сопровождается в 2 раза более низкой летальностью по сравнению с комбинированной терапией цефтриаксоном и кларитромицином (6 и 12% соответственно) [51]. Сходные данные получены при применении моксифлоксацина в режиме монотерапии: эффективность препарата была достоверно выше (на 8%), чем комбинированная терапия амксициллин/клавуланатом и кларитромицином [52]. Также получены убедительные данные о преимуществе новых фторхинолонов по сравнению с другими антибиотиками (по крайней мере, макролидами) в эрадикации возбудителей при лечении больных с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), что сопровождается увеличением продолжительности периода ремиссии и улучшением долгосрочного прогноза.

Однако, на наш взгляд, свойства новых фторхинолонов позволяют не ограничиваться их применением только для лечения респираторных инфекций. Многочисленные клинические исследования некоторых фторхинолонов (левифлоксацина, моксифлоксацина) показали, что они эффективны при лечении других инфекций (инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, абдоминальные инфекции и др.). В настоящее время два препарата среди новых фторхинолонов (левифлоксацин и моксифлоксацин) имеют более широкий перечень зарегистрированных показаний к применению (табл. 6).

Таблица 7. Классификация хинолонов [57]

Генерации	Исходная химическая структура	
	Фторхинолоны	Нафтиридоны
I	Флумехин	Налидиксовая кислота
IIa	Ципрофлоксацин Офлоксацин Левифлоксацин*	Эноксацин
IIb	Грепафлоксацин Спарфлоксацин	Тосуфлоксацин
IIIa	Моксифлоксацин Гатифлоксацин Ситафлоксацин Клинафлоксацин	Тровафлоксацин
IIIb		Гемифлоксацин

*По антимикробным свойствам левофлоксацин в большей степени следует отнести к фторхинолонам IIb-генерации (прим. автора).

Таблица 8. Классификация фторхинолонов

Группы фторхинолонов	Спектр антимикробной активности				Дозирование	Побочные эффекты
	Грам+	Грам-	Атипичные	Анаэробы		
Ранние*	+	+++	++	+	обычно 2 раза в сутки	обычные ПЭ***
Новые**	++	+++	+++	+++ ГФ ТФЦ МФЦ	обычно 1 раз в сутки	обычные ПЭ*** + специфические ПЭ****

Примечание. ПЭ – побочные эффекты; ГФ – гатифлоксацин; ГМЦ – гемифлоксацин; МФЦ – моксифлоксацин; ГРЦ – грепафлоксацин; СФЦ – спарфлоксацин; КФЦ – клинафлоксацин; ТФЦ – тровафлоксацин; *ранние фторхинолоны (см. табл. 1); **новые фторхинолоны (см. табл. 2); ***ПЭ со стороны желудочно-кишечного тракта, ЦНС, аллергические реакции, фототоксичность (обычно менее 2%), тендинит, обычно маловыраженный почечный и печеночный синдром; ****гемолитико-уремический синдром, удлинение интервала QT на ЭКГ, фототоксичность (КФЦ, СФЦ); более высокая частота ПЭ со стороны ЦНС, печени, аллергических реакций и панкреатита (ТФЦ); гипогликемия (ГФ).

Клинические исследования установили высокую эффективность левофлоксацина при инфекциях мочевыводящих путей (острый цистит у женщин и обострение хронического пиелонефрита), неосложненных и осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, внебольничных абдоминальных инфекциях и нозокомиальной пневмонии, в том числе вентиляторассоциированной. В рандомизированном двойном слепом исследовании показана эффективность левофлоксацина при 5-дневном курсе лечения неосложненного целлюлита [53]. В сравнительном исследовании показано, что левофлоксацин в дозе 750 мг/сут не уступает по клинической и бактериологической эффективности тикарциллин/клавуланату при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей [54]. При лечении нозокомиальной пневмонии левофлоксацин в суточной дозе 750 мг показал сходную клиническую и бактериологическую эффективность с имипенемом в дозе 0,5–1 г каждые 6–8 ч [55]. Эффективность левофлоксацина и имипенема также была одинакова у пациентов с вентиляторассоциированной пневмонией [56]. В настоящее время левофлоксацин зарегистрирован в РФ для лечения туберкулеза легких, вызванном множественно устойчивыми штаммами микобактерий.

В последние три года также получены убедительные клинические данные об эффективности моксифлоксацина в режиме монотерапии при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, гинекологических и абдоминальных инфекций. Возможность применения моксифлоксацина в режиме монотерапии обусловлена высокой природной активностью препарата в отношении анаэробных микроорганизмов.

Таким образом, полученные в последние годы клинические данные свидетельствуют, что новые фторхинолоны являются не только «респираторными», но имеют большой терапевтический потенциал в разных областях антибактериальной химиотерапии.

Классификация

В связи с большим числом препаратов группы фторхинолонов были сделаны попытки их классифицировать, приняв за основу различные показатели, например, основную химическую структуру (производные нафтиридина и хинолина), числа атомов фтора в молекуле (моно-, ди- и трифторхинолоны), особенности антимикробной активности и т.п. Одна из последних классификаций построена на основе развития химии фторхинолонов и соответственно их свойств. По этой классификации [57] все хинолоны (не только фторхинолоны) разделены на три генерации, или поколения, при этом последние две генерации в свою очередь разделяются на две части (табл. 7).

По мере повышения генераций повышается антимикробная активность препаратов.

Препараты I поколения имеют ограниченный спектр действия и применяются преимущественно при инфекциях мочевыводящих путей.

Препараты генерации IIa обладают более высокой активностью, главным образом в отношении грамотрицательных микробов; ограниченная активность в отношении грамположительных микробов (в частности, пневмококков и метициллинрезистентных *S. aureus*). Один из препаратов (ципрофлоксацин) обладает высокой активностью в отношении *P. aeruginosa*.

Препараты группы IIb имеют сбалансированный спектр антимикробной активности; обладают повышенной активностью в отношении пневмококков, но менее активны в отношении *P. aeruginosa*.

Лекарственные средства группы IIIa проявляют повышенную активность в отношении грамположительных микробов, в частности – пневмококков.

Препараты группы IIIb обладают еще более высокой активностью в отношении грамположительных микробов, включая пневмококки; проявляют активность в отношении ципрофлоксацинрезистентных пневмо-

кокков, атипичных возбудителей респираторных инфекций.

Недостатком этой классификации является, на наш взгляд, наличие излишней для практического применения информации (например, деления препаратов на производные хинолина и нафтиридина); приводятся отрывочные сведения о механизме действия, о фармакокинетических свойствах, о взаимодействии препаратов; кроме того, таблица сопровождается обширными комментариями.

Более лаконичной и достаточно информативной для практического применения является предлагаемая нами классификация (табл. 8), в которой все применяемые в клинике фторхинолоны делятся на 2 группы: ранние (см. табл. 1) и новые (см. табл. 2). Такое деление препаратов на 2 группы обосновано тем, что новые фторхинолоны принципиально отличаются от ранних фторхинолонов расширением спектра за счет повышения активности в отношении грамположительных микробов (включая пневмококки) и пролонгированным пребыванием в организме больного, вследствие чего они могут применяться 1 раз в сутки. Что касается специфических побочных эффектов, выявленных у новых фторхинолонов (гепатотоксичность, гипогликемия, увеличение интервала QT на электрокардиограмме – ЭКГ и др.), то они, по-видимому, могут наблюдаться и у ранних фторхинолонов (возможно, с меньшей частотой), если провести целенаправленное исследование по их выявлению (когда внедрялись в клинику ранние фторхинолоны, таких исследований не проводилось или они были ограничены).

В предлагаемой классификации приводятся в общем виде сведения об активности препаратов в отношении основных групп микроорганизмов (грамположительные, грамотрицательные, атипичные, анаэробные), из которых видно, на какие группы микробов действуют большинство препаратов каждой группы. В отдельные графы выделены основные различия по режиму дозирования препаратов в зависимости от длительности циркуляции в организме и характера побочных эффектов.

Естественно, в каждой группе (ранние и новые фторхинолоны) имеются препараты с индивидуальными особенностями антимикробных и фармакокинетических свойств, но их включение в предлагаемую классификацию сделало бы ее очень громоздкой и трудноусвояемой.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что препараты группы фторхинолонов, несмотря на многолетнее применение в медицине, по-прежнему сохраняют свое значение в антимикробной химиотерапии бактериальных инфекций. Значение этой группы лекарственных средств еще больше возросло с появлением новых перспективных препаратов, расширение сферы применения которых несомненно повысит возможности лечения больных с различными бактериальными инфекциями.

Литература

1. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. М., Биоинформ, 1995.
2. Падейская Е.Н., Яковлев В. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., Логос, 1998.
3. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Офлоксацин (таривид). Антимикробный препарат из группы фторхинолонов. М., 1996.
4. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Ломефлоксацин (максаквин) – антимикробный препарат из группы фторхинолонов. М.: Универсум Паблшинг, 1998.
5. Яковлев В.П. Антибактериальная химиотерапия в неинфекционной клинике: новые бета-лактамы, монобактамы и хинолоны. Итоги науки и техники, М.: ВИНТИ, 1992.
6. Яковлев В.П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов. Рус. мед. журн. Антибактериальные препараты. 1997; 5 (21): 1405–3.
7. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М.: Информэлектро, 2000.
8. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Клиническая фармакология фторхинолонов. Обзор. Клинич. фармакология и терапия. 1994; 3 (2): 53–8.
9. Яковлев С.В. Новое поколение фторхинолонов – новые возможности лечения внебольничных инфекций дыхательных путей. Антибиотики и химиотерапия. 2001; 46 (6): 38–42.
10. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций. Рус. мед. журнал. 2003; 11 (8): 434–7.
12. Quinolone Antimicrobial Agents. 2nd ed. Eds. D.Hooper, J.Wolfson. Washington, 1993.
13. Sorgel F, Kinzig M. Pharmacokinetics of gyrase inhibitors. Part 1: basic chemistry and gastrointestinal disposition. Amer J Med 1993; 94 (Suppl. 3A): 44–55.
14. The New Generation of Quinolones. Eds. C.Siporin, C.Heifetz, J.Damaglia. Marcel Dekker, 1990.
15. The Quinolones. Ed. V.Andriole Acad Press 1988.
16. The Quinolones. 2nd eds. Ed. V.Andriole Acad Press 1998.
17. Schito GC, Debbia EA, Marchese A. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe new data from the Alexander PRO-JECT. J Antimicrob Chemother 2000; 46: Topic T1: 3–9.
18. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of Streptococcus pneumoniae in North America 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Clin Inf Dis 1998; 27: 764–70.
19. Tomono R. Pre-clinical microbiology – respiratory tract infections susceptibility survey in Japan. First Intern. Moxifloxacin Symp, Berlin 1999; Springer-Verlag, Ed. L.Mandell 2000; 67–74.
20. Appelbaum PC, Hunter PF. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. Intern J Antimicrob Ag 2000; 16: 5–15.
21. Dalhoff A. In vitro activities of quinolones. Exp Opin Insect Drugs 1999; 8 (2): 123–37.
22. Gatifloxacin Scientific Monograph. Grunentbal.
23. Hammerschlag MR. Activity of gemifloxacin and other new quinolones against Chlamydia pneumoniae: a review. J Antimicrob Chemother 2000; 45 (Suppl. S1): 35–9.
24. King A, May J, French G, Phillips I. Comparative in vitro activity of gemifloxacin. J Antimicrob Chemother 2000; 45 (Suppl. S1): 1–12.
25. McCloskey L, Moore T, Niconovich N et al. In vitro activity of gemifloxacin against a broad range of recent clinical isolates from the USA. J Antimicrob Chemother 2000; 45 (Suppl. S1): 13–21.
26. Mortensen JE, Rodgers GL. In vitro activity of gemifloxacin and other antimicrobial agents against isolates of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis. J Antimicrob Chemother 2000; 45 (Suppl. S1): 47–9.
27. Rittenhouse S, McCloskey L, Broskey J et al. In vitro antibacterial activity of gemifloxacin and comparator compounds against common respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother 2000; 45 (Suppl. S1): 23–7.
28. Soussy CJ, Debeugny B, Akalin HE et al. Comparative international study of sparfloxacin in vitro activity against 7 respiratory tract pathogens. – 35th Int Conf Antimicrob Ag Chemother, San Francisco 1995. Abstracts: E133.
29. Goldstein EJC. Review of the in vitro activity of gemifloxacin against Gram-positive and Gram-negative anaerobic pathogens. J Antimicrob Chemother 2000; 45 (Suppl. S1): 55–65.
30. MacGowan AP, Bowker KE, Holt HA et al. BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone: comparative in vitro activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 503–9.
31. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Моксифлоксацин. Новый антимикробный препарат из группы фторхинолонов. М.: Информэлектро, 2002.
32. Avelox. Moxifloxacin hydrochlorid. Monograph. Bayer 2000.
33. Andrews J, Khair O, Honeybourne D et al. Concentrations of gemifloxacin in potential sites of respiratory infection in patients following once-daily 320 mg dosing for 4 days prior to diagnostic bronchoscopy. 12th Eur Congr Clin Microb Inf Dis, Milan, 2002; Abstracts: P755. Clin Microb Inf 2002; 8: Suppl. 1.
34. Fogarty C, Grossman C, Williams J et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. Inf Med 1999; 16 (11): 748–63.

35. Hoeffken G, Meyer HP, Winter J et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral claritromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Resp Med* 2001; 95: 1–12.
36. Springsklee M. Clinical needs in the millennium – pneumoniæ – the role of moxifloxacin. – 1st Intern. Moxifloxacin Symp, Berlin, 1999. Ed. Mandell L. Springer-Verlag, 2000; 154–8.
37. Church D. Clinical needs in the millennium – acute exacerbations of chronic bronchitis – the role of moxifloxacin. 1st Int Moxifloxacin Symp, Berlin 1999. Ed. L. Mandell, Springer-Verlag 2000; 166–8.
38. Schaberg T. Comparative effect of moxifloxacin and co-amoxiclav in the treatment of AECB. – 10th Eur Congr Clin Microbiol Inf Dis, Stockholm, 2000. Abstracts: N WEP 236. *Clin Microbiol Inf* 2000; 6: suppl. 1.
39. Burke T, Villanueva C, Mariano H et al. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Clin Therap* 1999; 21 (10): 1664–77.
40. Hampel B. Clinical needs in the millennium – rhinosinusitis – the role of moxifloxacin. 1st Intern Moxifloxacin Symp, Berlin 1999. Ed. Mandell L. Springer-Verlag 2000; 174–7.
41. Carbon C. Clinical efficacy and safety of levofloxacin for mild-to-moderate community-acquired pneumonia. In: Penetration. *Int Update on Levofloxacin and Ofloxacin*, Biomedis, Tokyo 2002; 37–41.
42. Erard VA, Bochud PY, Cometta A et al. Full course oral levofloxacin vs. intravenous (ceftriaxone +/- claritromycin)-to-oral sequential antibiotic therapy for patients hospitalised with community-acquired pneumonia (CAP). 41st Intersci Conf Antimicrob Ag Chemother, Chicago 2001. Abstracts: NL-870.
43. File TM. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Respir J* 1999; 6 (Suppl. A): 35A–39A.
44. Burley CJ, Masterton RG. A double-blind comparison of oral levofloxacin 500 mg once daily for 7 days in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. 9th Eur Congr Clin Microbiol Inf Dis, Berlin 1999. Abs. P715. *Clin Microbiol Inf* 1999; 5 (Suppl. 3): 276.
45. DeAbate CA. Levofloxacin – the «respiratory fluoroquinolone». *Penetration Intern Update on Levofloxacin and Ofloxacin*. Biomedis, Tokyo 1998; p. 5–10.
46. Habib MP, Gentry LO, Rodriguez-Gomez G et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin vs cefaclor in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Penetration Intern Update Levofloxacin and Ofloxacin*. Biomedis, Tokyo 1998; 13.
47. Urueta J, Ariza H, De Brito J et al. Safety and efficacy of moxifloxacin vs levofloxacin in the treatment of AECB. 11th Eur Congr Clin Microbiol Inf Dis, Istanbul 2001; Abstracts P864. *Clin Microbiol Inf* 2001; 7: suppl. 1.
48. Adelglass J, Jones TM, Ruoff G et al. A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of oral levofloxacin and oral claritromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6): 1255–63.
49. Gebanno P and French Sinusitis Group. Oral levofloxacin, 500 mg once daily, in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults. 7th Biennial Conf Antimicrob Ag Chemother and 2nd Eur Congr Chemother, Hamburg, 1998; Abstracts: T-106. *Antimicrob Drugs Chemother* 1998; 16: suppl. 1.
50. Sydnor TA. Levofloxacin – an extremely useful drug in the treatment of sinusitis. *Penetration: Int Update on Levofloxacin and Ofloxacin*. Am Issue 1997; Biomedis, Tokyo, 16–20.
51. Finch R, Collins O, Kubin R et al. Moxifloxacin IV/PO compared with amoxicillin/clavulanate IV/PO with or without claritromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Inf* 2001; 7 (Suppl. 1): 167.
52. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Querol-Borras JM et al. Levofloxacin versus ceftriaxone plus claritromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25 (1): 75–83.
53. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulites. *Arch Intern Med* 2004; 164 (15): 1669–74.
54. Graham DR, Talan DA, Nichols RL et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (4): 381–9.
55. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25 (2): 485–506.
56. Shorr AF, Zadeikis N, Jackson WL et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl 2): S123–129.
57. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: Topic T1: 17–24.

Современные фторхинолоны в лечении распространенного перитонита

Н.Н.Хачатрян, Н.К.Вабищевич, Б.Г.Муслимов, А.А.Вайсберг, А.А.Михайлин, Т.А.Фесенко
Кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздрава РФ,
Городская клиническая больница №50, Москва

Несмотря на совершенствование хирургических методик, технического и лекарственного обеспечения лечение больных с распространенными формами перитонита остается одной из актуальных проблем современной хирургии в связи с высокой летальностью и огромными экономическими затратами на лечение больных.

Летальность при перитоните сохраняется на уровне 14–63% в зависимости от тяжести состояния и выраженности полиорганной недостаточности (В.К.Гостищев, 2004; Б.С.Брискин, 2007; В.К.Савельев, 2011) [1]. Особенно высока летальность при развитии дисфункции 2 и более органов [2] (табл. 1).

В России и во всем мире затрачиваются огромные средства на лечение одного больного с интраабдоминальной инфекцией (рис. 1).

Значимость стартовой антибактериальной терапии

Послеоперационные осложнения и летальность в значительной степени зависят от неадекватности проводимой стартовой антибактериальной терапии. Имеются многочисленные доказательные исследования о необходимости адекватной стартовой антибактериальной терапии (К.Кробот, Д.Мосделл, 1991) [3, 4]. При условии ее адекватности летальность при интраабдоминальной инфекции составляет 5,4%, при неадекватности – повышается до 13,5%, при изменении неадекватного режима на адекватный – 7,3% [5]. По данным W.Sendl и соавт., представленным на ECCMID в Милане в 2002 г., при неадекватной стартовой терапии количество выздоровевших больных снижалось с 81 до 57%, выздоровевших после коррекции антибактери-