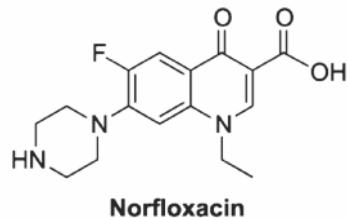


это интересно

# Антибиотики группы фторхинолонов. Историческая справка

**А**нтибактериальные препараты группы хинолонов известны в медицинской практике достаточно давно. Соединение, которое является прототипом для всей группы, – хлорохин. Первый хинолон был получен случайно в процессе очистки хлорохина – вещества с антималярийными свойствами. Первые хинолоновые препараты – налидиксовая и пиromидиевая кислоты – были синтезированы в 1962–1969 гг., что совпало по времени с созданием ампициллина, гентамицина. Налидиксовая кислота уже более 40 лет применяется для лечения инфекций мочеполовых путей. Ее спектр ограничен действием на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. В последующем введение атома фтора в химическую формулу налидиксовой кислоты положило начало новому классу химических соединений – фторхинолонам. Первым из этой группы был норфлоксацин, обладающий активностью относительно грамотрицательных микроорганизмов и воздействующий на инфекции мочеполовой системы. Дальнейшее совершенствование фторхинолонов привело к выведению на фармацевтический рынок в середине 1980-х годов офлоксацина и ципрофлоксацина, которые стали флагманами победоносного шествия фторхинолонов по всему миру. Применение этих препаратов в клиниках положило начало их широкому использованию для лечения инфекций.

## С ЧЕГО ВСЕ НАЧИНАЛОСЬ



О первых хинолонах можно вспомнить, касаясь чисто исторического аспекта. Такая же участь постигла хинолоновые препараты, которые были созданы в 1970-е годы. Сегодня, наверное, немногие клиницисты вспомнят такие лекарства, как циноксацин или пиремидиевая кислота. В последующем ситуация изменилась коренным образом. Фторхинолоновые препараты, созданные в конце 1970-х – середине 1980-х годов – норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, – заняли достойное место среди антибактериальных средств, как и синтезированные в это же время цефотаксим, имипенем и азtreонам. Толчком к интенсивному развитию всей группы послужило введение атома фтора в 6-е положение молекулы хинолонов. Первым клинически доступным фторированым препаратом явился норфлоксацин. Некоторые этапы развития фторхинолонов представляются весьма драматичными. Ряд препаратов (тосуфлоксацин, тровафлок-

сацин, грепафлоксацин), прошедших клинические испытания и допущенных к медицинскому применению, были отзваны из-за обнаружения серьезных побочных эффектов. Разработка некоторых лекарственных средств была прекращена на различных стадиях доклинического и клинического изучения (в качестве примера можно привести клинафлоксацин – один из наиболее интересных по своим микробиологическим свойствам препаратов).

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Все фторхинолоны являются препаратами широкого спектра antimикробного действия, включающими бактерии (аэробные и анаэробные – грамположительные и грамотрицательные), микобактерии, хламидии, микоплазмы, риккетси, боррелии, некоторые простейшие. Фторхинолоны характеризуются преимущественно природной активностью в отношении грамотрицательных 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) фторхинолонов в большинстве случаев составляет менее 0,5 мг/л (колеблются от 0,02 до 0,25 мг/л). Фторхинолоны про-

являют 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, кодирующими 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.

По материалам журнала «Consilium Medicum»