

# ФТОРХІНОЛОНИ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНФЕКЦІЯМИ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

**М. М. Островський, Г. З. Корж, М. О. Кулинич-Миськів, О. І. Варунків, І. О. Савеліхіна**

*Івано-Франківський національний медичний університет*

**Резюме.** Інфекції дихальних шляхів посідають вагоме місце в структурі захворюваності та смертності дорослого населення і є важливою причиною виникнення стійкої втрати працездатності. Саме тому використання сучасних антибактеріальних препаратів для лікування пацієнтів із даною патологією є одним з найбільш актуальних питань сьогодення.

**Ключові слова:** фторхінолони, хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонія, бронхоектатична хвороба.

## ФТОРХИНОЛОНЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

**Н. Н. Островский, Г. З. Корж, М. О. Кулинич-Миськов, А. И. Варункив, И. О. Савелихина**

**Резюме.** Инфекции дыхательных путей занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности взрослого населения и являются важной причиной возникновения стойкой потери трудоспособности. Именно поэтому применение современных антибактериальных препаратов для лечения пациентов с данной патологией являются одним из наиболее актуальных вопросов современности.

**Ключевые слова:** фторхинолоны, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, бронхоэктатическая болезнь.

## FLUOROQUINOLONES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

**M. M. Ostrovskyi, G. Z. Korzh, M. O. Kulynych-Miskiv, O. I. Varunkiv, I. O. Savelihina**

**Summary.** Respiratory tract infections are the leading cause of mortality and morbidity among adults and are the leading causes of disability. That is why use of antibiotics in the treatment of this disease is an important question of our time.

**Key words:** fluoroquinolones, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, bronchiectasis.

Адреса для листування:

Островський Микола Миколайович

Івано-Франківський державний медичний університет

МОЗ України, кафедра госпітальної терапії № 2

117а, вул. Чорновола, кв.1, Івано-Франківськ, 76005, Україна

Відкриття в 1962 р. в процесі синтезу хінолонів налідиксової кислоти стало відправною точкою у народженні нового класу антибактеріальних засобів. Еволюція хінолонів неодмінно супроводжувалася розширенням спектру їх антимікробної активності та переліку показань для їх клінічного використання, покращенням фармакокінетичних параметрів і профілю безпеки препаратів (табл. 1). Кожне з наступних десятиліть застосування хінолонів у медичній практиці відзначалось появою на фармацевтичному ринку нових представників цього класу антибіотиків [1, 4, 7].

Проте активність представників I покоління хінолонів (налідиксова кислота, оксолінова кислота) проявилась тільки щодо грамнегативних мікроорганізмів. Новий етап розвитку хінолонів був пов'язаний з появою фторованих сполук. Термін «фторхінолони» відображає особливості їх хімічної будови: приналежність до класу хінолонів та наявність у молекулі атома фтору в 6-му положенні циклу, що дозволило отримати сполучення з однозначно новим рівнем антимікробної активності (відносно широкого спектра грамнегативних, деяких грампозитивних мікроорганізмів і позаклітинних збудників) та фармакокінетичними властивостями, що забезпечують високу біодоступність, — фторхінолони II покоління (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин).

**Таблиця 1 — Класифікація хінолонів (R. Quintiliani et al., 1999 з доповненнями)**

Покоління	Препарат	Спектр активності
I	Налідиксова кислота Оксолінова кислота Піпемідієва кислота	В основному до родини <i>Enterobacteriaceae</i>
II	Ципрофлоксацин Офлоксацин Норфлоксацин Ломефлоксацин	Широкий, проте в основному до грампозитивних мікроорганізмів, обмежена активність по відношенню до грамнегативних бактерій
III	Левовфлоксацин Спарфлоксацин	Широкий по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій
IV	Моксифлоксацин Гатифлоксацин Геміфлоксацин	Широкий по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій, в тому числі і до анаеробів

Подальший розвиток фторхінолонів було скеровано на посилення активності відносно грампозитивних бактерій (особливо пневмокока) і внутрішньоклітинних збудників, що зумовило появу нових або так званих респіраторних фторхінолонів, що відносяться до III (спарфлоксацин, левофлоксацин) і IV (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гареноксацин) покоління препаратів даного класу [1, 3, 4].

Фторхінолони мають широкий антимікробний спектр, що охоплює грампозитивні, аеробні та анаеробні мікроорганізми, проявляють високу активність відносно більшості грамнегативних бактерій (табл. 2). У багатьох випадках препарати активні відносно багатьох антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [2, 3].

лонів попереджає вивільнення великої кількості ендотоксинів, що мінімізує ризик виникнення ускладнень [1–3].

Інфекції дихальних шляхів за частотою виникнення займають перше місце серед інфекційних захворювань людини. Незважаючи на наявність на фармацевтичному ринку великої кількості анти-

Таблиця 2 — Антимікробна активність фторхінолонів

Збудник	Норфлоксацин	Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Левовфлоксацин	Моксифлоксацин
<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	+/-	+	+	++	++
<i>Streptococcus spp.</i>	-	-	-	+	++
<i>Enterococcus spp.</i>	-	+	+	+	++
<i>C. pneumoniae</i>	-	+	-	+	++
<i>M. pneumoniae</i>	-	+	-	+	++
Анаероби	-	-	-	-	+
<i>Neisseria spp.</i>	+	++	++	++	++
<i>E. coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i>	++	++	++	++	++
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>M. morganii</i> , <i>S. marcescens</i>	+	++	++	++	++
<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	-	+/-	+	+/-	-
<i>B. cepacia</i>	-	-	+/-	-	-

Вибір фторхінолонів для лікування пацієнтів із інфекціями дихальних шляхів повинен ґрунтуватися на спектрі їх антибактеріальної активності. З урахуванням провідної ролі *S. pneumoniae* в етіології позалікарняних інфекцій дихальних шляхів оптимальними препаратами з цієї групи антибіотиків є тільки сполуки з високою активністю щодо грампозитивних мікроорганізмів — фторхінолони III–IV покоління (левофлоксацин, спарфлоксацин і моксифлоксацин). Застосування пефлоксацину, ципрофлоксацину, ломефлоксацину і офлоксацину для цієї мети вкрай невиправдане [2, 4, 6].

Фторхінолони, подібно β-лактамам і аміноглікозидам і на відміну від макролідів, мають швидку бактерицидну дію. По-друге, препарати цієї групи, подібно макролідам і на відміну від β-лактамів і аміноглікозидів, проявляють високу активність щодо внутрішньоклітинних збудників, які відіграють значну роль в етіології багатьох поширених інфекцій, в тому числі і негоспітальної пневмонії (НП). По-третє, фторхінолони добре проникають в органи і тканини. Наприклад, концентрація β-лактамів і аміноглікозидів у тканинах дихальних шляхів становить 60–70 % від їх концентрації в плазмі; концентрація фторхінолонів III–IV покоління в цих тканинах значно перевищує плазмову (табл. 3). По-четверте, фторхінолони, на відміну від β-лактамних антибіотиків, знищують збудників із мінімальним вивільненням різних компонентів бактеріальної клітини. Механізм дії фторхіно-

бактеріальних препаратів різних класів, у останні роки спостерігається збільшення поширення та смертності від пульмонологічної патології в усіх розвинених країнах світу. Причина може бути пов'язана насамперед із зростанням резистентності основних збудників позалікарняних інфекцій дихальних шляхів до багатьох антибактеріальних препаратів. Цим пояснюється інтерес науковців до нових антибактеріальних засобів, до яких у меншій мірі розвивається резистентність бактерій [2, 3, 6].

**Негоспітальна пневмонія.** Провідними збудниками НП окрім *S. pneumoniae* виступають *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а також атипівні патогени *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*. Рідкісним, але потенційно небезпечним збудником є *Legionella spp.* У літніх осіб, а також на тлі супутніх захворювань зростає роль грамнегативних патогенів (*E. coli*, *Klebsiella spp.*). При виборі антибактеріального препарату враховують ряд факторів: активність щодо збудника, високу біодоступність, зручність прийому, безпечність, частоту побічних впливів. Основними визначальними властивостями фторхінолонів є спектр антимікробної активності щодо усіх потенційних збудників, високий рівень

Таблиця 3 — Концентрація фторхінолонів в тканинах та рідинах дихальних шляхів (G. G. Zhanel, A. N. Noreddin, AN, COP, 2001)

Біологічне середовище	Відношення до концентрації в сироватці крові		
	ципрофлоксацин	левофлоксацин	моксифлоксацин
Альвеолярні макрофаги	0,6	18,5	24,5
Слизова бронхів	1,7	1,55	2,07
Альвеолярна рідина	1,9	2,0	6,95
Слина	-	0,73	0,83
Мокрота	0,58	1,37	-

бактерицидної дії, гарне проникнення у вогнище інфекції [4, 7]. Фторхінолони застосовують в лікуванні пацієнтів із пульмонологічною патологією згідно рекомендацій чинних положень [1].

Хворим на НП II клінічної групи у разі не-ефективності застосування захищеного амінопеніциліну (амоксацилін/клавуланова кислота) або цефалоспорино II покоління призначають фторхінолон III–IV покоління. Відсутність ефекту лікування препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є атипові збудники.

У пацієнтів, які госпіталізовані за медичними показаннями, припускають більш тяжкий перебіг НП, тому терапію доцільно розпочинати з призначення антибіотиків парентерально (в/м, в/в). Через 3–4 дні з досягненням позитивного клінічного ефекту (нормалізація температури тіла, зменшення вираженості інтоксикації та інших симптомів) можливий перехід на пероральний прийом антибіотика до завершення повного курсу антибактеріальної терапії (ступенева терапія). Госпіталізованим хворим на НП III клінічної групи необхідна комбінована антибіотикотерапія з використанням захищеного амінопеніциліну (амоксацилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) парентерально або цефалоспорино II–III покоління (цефуроксиму аксетил, цефотаксим, цефтриаксон) у поєднанні з макролідом. За неможливості прийому цих препаратів вибору слід призначати фторхінолон III–IV покоління (монотерапія). Відсутність ефекту лікування препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є грамнегативні ентеробактерії, які продукують  $\beta$ -лактамази розширеного спектра дії — інактиватори цих груп антибіотиків. Тому на другому етапі антибіотикотерапію слід продовжити фторхінолоном III–IV покоління.

Хворим на НП IV клінічної групи слід невідкладно розпочати антибактеріальну терапію, оскільки затримка навіть на 4 год достовірно підвищує ризик смерті. Хворим цієї групи, які не мають факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, рекомендують призначати в/в захищений амінопеніцилін (амоксацилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління у поєднанні з макролідом. Як альтернативу пропонують комбінацію фторхінолону III–IV покоління з  $\beta$ -лактамом. У випадку легіонельозної пневмонії ефективно поєднання макроліду з рифампіцином; альтернативою є фторхінолон III–IV покоління.

Висока (більше 90 %) клінічна і бактеріологічна ефективність респіраторних фторхінолонів підтверджена результатами ряду контрольованих клінічних досліджень.

**Госпітальна пневмонія (ГП)** відрізняється етіологією та клінічним перебігом. При перебуванні пацієнта в лікувальному закладі його власна мікрофлора частково замінюється на госпітальну. Швидкість цього процесу залежить від епідеміологічного стану стаціонару, стану пацієнта, проведення антибактеріальної терапії. Особливо швидко цей процес відбувається з

власною грампозитивною мікрофлорою верхніх дихальних шляхів при проведенні штучної вентиляції легень. Із госпітальних мікроорганізмів найбільшою небезпекою для пацієнта є грамнегативні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* і *P. aeruginosa*, а також *S. aureus*. З урахуванням цих закономірностей та спектра активності фторхінолонів виділяють кілька категорій пацієнтів, яким може бути показано призначення фторхінолонів за наявності ГП [4, 7]. Респіраторні фторхінолони можуть призначатися пацієнтам з ранньою ГП легкого і середньотяжкого перебігу за відсутності попередньої антибактеріальної терапії, а у випадку підозри на наявність *P. aeruginosa* — обов'язково поєднують з аміноглікозидами або  $\beta$ -лактамами.

**Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)** — найбільш поширена патологія органів дихання, що проявляється прогресуючим перебігом та частими загостреннями. Відомо, що 50–60 % випадків усіх загострень ХОЗЛ є інфекційними. Вибір адекватної антимікробної терапії для хворих на ХОЗЛ пов'язаний із певними труднощами, оскільки часто пацієнти вживають антибіотики хаотично, на власний розсуд, використовуючи поради сусідів, працівників аптек. Рациональний підхід до вибору антибіотика дозволяє уникнути невдалої терапії, зменшити економічні витрати на лікування [1, 2, 4, 5].

Наявність інфекційного загострення ХОЗЛ визначають на основі посилення задишки, збільшення об'єму мокротиння, появи/збільшення гнійності мокроти та появи лихоманки. Провідними збудниками інфекційного загострення є *H. influenzae* (у 41–52 % випадків), *S. pneumoniae* (у 7–17 %), *M. catarrhalis* (у 10–13 %). При виборі антибактеріальної терапії враховують активність препарату щодо цих мікроорганізмів, а також тяжкість перебігу загострення [1]. У разі підозри, що загострення спровоковане синьогнійною паличкою або ентеробактерією, перевагу слід віддавати респіраторним фторхінолонам II покоління. Висока ефективність респіраторних фторхінолонів при загостреннях ХОЗЛ зумовлена їх активністю проти *H. influenzae* та *M. catarrhalis*, а особливості їх фармакокінетики (утворення високої концентрації в слизовій оболонці дихальних шляхів та бронхіальному секреті) забезпечує вплив на *S. pneumoniae*. Збільшення частоти резистентності респіраторних патогенів до стандартних антибіотиків та широкий спектр активності респіраторних фторхінолонів є підставою для їх призначення як препаратів емпіричної антибіотикотерапії при інфекційному загостренні ХОЗЛ та наявності прийому амінопеніцилінів та макролідів за останні 3 міс.

**Бронхоектатична хвороба (БЕХ)** — це незворотні зміни бронхів, їх деформація, розширення, які супроводжуються розвитком гнійного запального процесу і функціональної неповноцінності бронхів. Хвороба досить поширена у світі, за деякими даними вона виявляється у 1,5 % населення, причому прояви хвороби розпочинається, як правило, в дитячому, а також молодому

віці. Перебіг хвороби — часто рецидивуючий інфекційний процес. Найчастіше загострення всього викликають *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Proteus spp.*, *M. pneumoniae*. Лікування хворих із БЕХ повинне бути комплексним, спрямованим на боротьбу із уже наявною інфекцією, підтримку дренажу бронхів і відновлення захисних сил організму. Пасивна (муколітичні препарати, постуральний дренаж, вібраційний масаж, перкусія, дихальна гімнастика) та активна санація бронхіального дерева (санаційні фібробронхоскопії раз на добу чи на тиждень), трансторакальне ендобронхіальне дренування бронхів. Для ендобронхіальної санації, крім антибактеріальних препаратів, використовують діоксидин, декаметоксин, нітрофурал, фуразидин, антисептичні препарати рослинного походження (хлорфіліпт). Консервативне лікування пацієнтів із БЕХ проводять за відсутності показань до оперативного лікування (або при наявності протипоказань), а також перед запланованим оперативним втручанням.

Антимікробна терапія передбачає різні способи введення антибактеріальних препаратів (парентеральний, ендобронхіальний та інгаляційний). Антибактеріальні засоби підбирають індивідуально, за результатами посіву мокротиння з метою виявлення збудника інфекції і його чутливості до антибіотиків. При емпіричному виборі антибіотика, особливо при наявності гнилісного запаху і виділення гнійного харкотиння, застосовують респіраторні фторхінолони IV покоління з високою антианаеробною активністю [4, 7].

Фторхінолони, як правило, добре переносяться хворими як при прийомі всередину, так і при парентеральному введенні. Побічні реакції при їх застосуванні проявляються в основному з боку травного тракту (до 10 % випадків) і центральної нервової системи (0,5–6 %). Алергічні реакції, викликані фторхінолонами, зустрічаються не більш ніж у 1–2 % хворих. Усі фторхінолони в умовах надмірної інсоляції викликають підвищену фоточутливість. Збільшення рівня печінкових тестів зустрічається не частіше ніж в 3 % випадків. Основні протипоказання до призначення фторхінолонів пов'язані з гіперчутливістю хворих до хінолонових препаратів і небезпекою пошкодження

хрящової тканини удітей (не показано призначати дітям та жінкам в період вагітності і годування груддю). Однак за 30 років застосування препаратів класу хінолонів (у тому числі 15 років застосування фторхінолонів) не зазначено якихось серйозних ускладнень зі сторони кістково-суглобової системи [1, 4, 5, 7].

Таким чином, завдяки широкому спектру антимікробної активності, бактерицидності і механізму дії, сприятливим фармакокінетичним властивостям, низькому ризику розвитку резистентності бактерій, наявності у ряду препаратів двох лікарських форм (для прийому всередину і парентерального застосування), високій клінічній ефективності і хорошій переносимості фторхінолони є важливою групою антимікробних лікарських засобів для лікування пацієнтів із бактеріальними інфекціями різної етіології і локалізації в стаціонарних та амбулаторних умовах. Фторхінолони успішно призначають тяжким хворим, в тому числі похилого та старечого віку, що страждають різними супутніми захворюваннями. Фторхінолони є препаратами вибору при лікуванні хворих на тяжкі інфекції, що викликані полірезистентними мікроорганізмами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]. — Київ : ТОВ «Велес», 2007. — 148 с.
2. Фещенко Ю. И., Мостовой Ю. М. Фторхинолоновые антибактериальные препараты: Лекция для врачей. — К., 2002. — 26 с.
3. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Полянская М. А., Туманов А. Н. Обструктивные заболевания легких: образовательная программа для врачей. — К., 2004. — 287 с.
4. Юдина Л. В., Макаров А. В., Демин Н. И. Фторхинолоны в лечении хронических обструктивных заболеваний легких в стационарных условиях // Здоров'я України. — 2005. — № 1–2 (100–101). — С. 16–17.
5. Яковлев С. В. Новое поколение фторхинолонов — новые возможности лечения внебольничных инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиопрепараты. — 2001. — Т. 46, № 6. — С. 38–42.
6. Яковлев В. П. Новое поколение препаратов группы фторхинолонов // Креmlівська медицина — клінічний вісник. — 2005. — № 1. — С. 32–35.