

Фторхінолони — ефективні антимікробні засоби, що потребують обережності

Фторхінолони — синтетичні антимікробні засоби широкого спектра дії, які за своїми мікробіологічними та клінічними ефектами можуть конкурувати з β-лактамами антибіотиками. Це сприяло їхньому широкому застосуванню для профілактики та лікування багатьох тяжких інфекцій, у тому числі госпітальних. Проте останнім часом регуляторні органи Європи та США внесли низку обмежень щодо застосування фторхінолонів через можливі тяжкі побічні ефекти

Попередники фторхінолонів — хінолони — з'явилися в 1962 р. Тоді зі сполуки з антималярійними властивостями — хлорохіну — було отримано налідиксову кислоту. Представники першого покоління хінолонів (налідиксова, піпемідинова, оксолінова, піромідієва кислоти) були активні лише проти грамнегативних бактерій, не створювали високих сироваткових і тканинних концентрацій та мали обмежені показання (інфекції сечових шляхів). Наразі ці лікарські засоби (ЛЗ) практично не застосовують в клінічній практиці.

Новий етап розвитку групи був пов'язаний із появою у 80-х роках ХХ ст. фторхінолонів — фторованих хінолонів, що мали атом фтору в положенні 6. Це дозволило отримати сполуки з принципово новим рівнем антимікробної активності проти грамнегативних бактерій. Друге покоління фторхінолонів, яке іноді називають *грамнегативним*, включає ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин — препарати, що стали флагманами переможної ходи фторхінолонів світом.

Розвиток фторхінолонів було спрямовано на посилення активності щодо грампозитивних бактерій, особливо пневмококів, і внутрішньоклітинних збудників, що призвело до появи так званих *респіраторних* фторхінолонів, які поділяють на третє (спарфлоксацин, левофлоксацин) та четверте (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гареноксацин) покоління. Ломефлоксацин та спарфлоксацин є дифторхінолонами, тобто містять додатковий атом фтору в положенні 8. Афлероксацин, тосуфлоксацин, темафлоксацин відносять до трифторхінолонів — у них другий та третій атоми фтору введені в структуру радикала. До четвертого покоління належить також геміфлоксацин, в якому приєднання амінометильної групи в положенні С7 піролідинового кільця дозволило створити препарат з найвищою антипневмококовою активністю серед усіх представників фторхінолонів.

Загальна структура фторхінолонів



ЛЗ другого покоління називають «старими», а третього та четвертого — «новими» фторхінолонами.

Тривалий час наявність атома фтору вважали обов'язковою умовою високої антибактеріальної активності сполук даної групи, але нещодавно з'явилися так звані десфторхінолони. Прикладом є гареноксацин, створений та нині зареєстрований в Японії.

Низка фторхінолонів була схвалена до клінічного застосування, а потім відкликана через виявлення тяжких побічних ефектів: тровафлоксацин (токсична дія на печінку), гатифлоксацин (гіпоглікемія та гіперглікемія), грепафлоксацин (токсична дія на серце), темафлоксацин (гостра ниркова недостатність, гепатотоксичність, гемолітична анемія, коагулопатія, гіпоглікемія), ломефлоксацин, спарфлоксацин та еноксацин.

МЕХАНІЗМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ

Фторхінолони чинять бактерицидну дію шляхом інгібування двох ферментів — топоізомерази IV та ДНК-гірази (топоізомерази II). Ці ферменти відповідають за розплітання подвійної спіралі ДНК в процесі реплікації та репарації ДНК, а також транскрипції (синтезу РНК на матриці ДНК).

Порушення фторхінолонами реплікації та транскрипції генетичної інформації призводить до припинення синтезу білка в мікробній клітині та, як наслідок, до зниження агресивних властивостей бактерії, пригнічення індукції екзотоксинів та екзоферментів, підвищення чутливості мікроорганізмів до фагоцитозу. Фторхінолони ефективні проти внутрішньоклітинних збудників. Вважають, що клітини еукаріот не мають ферментів-мішеней для фторхінолонів, хоча встановлено, що деякі представники групи можуть пригнічувати реплікацію мітохондріальної ДНК.

СПЕКТР АКТИВНОСТІ ФТОРХІНОЛОНІВ

Фторхінолони мають широкий спектр дії: вони активні щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, хламідій, мікоплазм, легіонел, мікобактерій. Зокрема до них чутливі грамнегативні палички: *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Campylobacter spp*, *Escherichia spp*, *Salmonella spp*, *Serratia spp*, *Morganella spp*, *Shigella spp*, *Vibrio spp*, *Proteus spp*, *Clebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp*, *Brucella spp*. Фторхінолони активні щодо метициліночутливих стафілококів, тоді як метицилінорезистентні стафілококи (MRSA) зазвичай є резистентними до них. «Нові» фторхінолони, на відміну від «старих», активні проти стрептококів і анаеробів.

Застосовують фторхінолони при інфекціях сечових, дихальних шляхів, інфекціях, які передаються статевим шляхом, інфекціях травного тракту, спричинених чутливими мікроорганізмами; при нейтропенії, туберкульозі; для профілактики інфекційного ендокардиту, лепри, офтальмологічних інфекцій; як профілактичний засіб у перед- і постопераційний період тощо.

До дії фторхінолонів стійкі гриби, віруси, трепонеми і більшість найпростіших.

СТІЙКІСТЬ БАКТЕРІЙ ДО ФТОРХІНОЛОНІВ

Основні механізми стійкості до фторхінолонів:

- активне виведення антимікробних засобів із мікробної клітини за допомогою ефлюксних насосів;
- синтез білків, які зв'язуються з ДНК-гіразою, «прикриваючи» її від фторхінолонів;
- зниження афінності антимікробних засобів до комплексу ДНК — фермент, яке відбувається внаслідок спонтанних мутацій в гені ДНК-гірази або топоізомерази IV.

Резистентність бактерій до фторхінолонів розвивається відносно повільно. Стійкі бактерії, що несуть спонтанні мутації, за відсутності контакту з фторхінолонами можуть знов стати чутливими до них.

При формуванні стійкості грамнегативних бактерій до «старих» фторхінолонів немає сенсу призначати «нові» препарати цієї групи. Але у разі розвитку стійкості до «старих» фторхінолонів у грампозитивних мікроорганізмів призначення «нових» ЛЗ є обґрунтованим, адже тут домінує інгібування топоізомерази IV, відносно якої у «нових» фторхінолонів активність більш виражена, ніж у «старих».

ФАРМАКОКІНЕТИКА

Усі фторхінолони швидко всмоктуються в травному тракті. Їжа дещо уповільнює всмоктування препаратів, але не впливає на їхню біодоступність. Більшість фторхінолонів мають великий об'єм розподілу та створюють високі концентрації у більшості тканин і рідин організму, а також проникають всередину клітин. Винятком є норфлоксацин, найвищі рівні якого виявляють у кишечнику та передміхуровій залозі. Через гематоенцефалічний бар'єр проникають ципрофлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин і левофлоксацин. Період напіввиведення фторхінолонів коливається від 4 год (норфлоксацин) до 20 год (спарфлоксацин). З організму фторхінолони виводяться переважно нирками, частково — з калом і жовчю.

ПОБІЧНА ДІЯ ФТОРХІНОЛОНІВ*

- З боку травного тракту: печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювання, діарея.
- З боку центральної нервової системи: негативний вплив на слух і роботу вестибулярного апарату, сонливість, безсоння, головний біль, запаморочення, порушення зору, парестезії, тремор, судоми.
- З боку опорно-рухового апарату: артропатія, артралгія, міалгія, тендиніт, тендовагініт, розрив сухожиль (можуть виникати навіть після короткочасного курсу фторхінолонів).

- З боку серця: подовження інтервалу Q–T, тахікардія.
- Діарея, спричинена *Clostridium difficile* (псевдомембранозний коліт).
- Алергічні реакції: висип, свербіж, ангіоневротичний набряк; фотосенсибілізація (ломефлоксацин і спарфлоксацин).
- З боку імунної системи: транзиторий імунodefіцит.
- З боку нирок: кристалурія, транзиторий нефрит.
- Кандидоз слизової оболонки порожнини рота, вагінальний кандидоз.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ*

- **Дітям до 18 років** через негативний вплив на хрящову тканину фторхінолони призначають лише за таких ситуацій: при інфекції, спричиненій *P. aeruginosa*, у хворих на муковісцидоз; для профілактики та лікування бактеріальних інфекцій у пацієнтів з імунodefіцитом; у новонароджених та дітей грудного віку при полірезистентних бактеріальних інфекціях, що загрожують життю; при інфекціях травного тракту, спричинених *Salmonella spp* або *Shigella spp*.
- **Період вагітності та годування груддю.** Клінічні дані з безпеки фторхінолонів у період вагітності є недостатніми, тому їх призначення вагітним допускається лише у випадках, коли можлива користь перевищує потенційний ризик від застосування. Оскільки фторхінолони проникають у грудне молоко, їхнє застосування в період годування груддю не рекомендоване.

FDA (Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США) в 2016 р. та PRAC EMA (Комітет з оцінки ризиків у сфері фармаконадзора Європейської медичної агенції) в 2018 р. рекомендували обмежити використання системних і інгаляційних фторхінолонів через можливість розвитку рідких, але тяжких інвалідизуючих побічних ефектів з боку м'язів, зв'язок, кісток та нервової системи. Фторхінолони не рекомендовані до використання при неускладнених інфекціях; у пацієнтів, у яких раніше відмічалися побічні ефекти після прийому хінолонів та фторхінолонів; для лікування діареї мандрівників та рецидивних інфекцій нижніх сечових шляхів. PRAC EMA рекомендує з обережністю використовувати фторхінолони у пацієнтів похилого віку, після трансплантації органів, при прийомі кортикостероїдів та в інших випадках, коли існує підвищений ризик ураження зв'язок.

ПРОТИПОКАЗАННЯ*

- Підвищена чутливість до фторхінолонів.
- Схильність до розвитку аритмій (подовження інтервалу Q–T або прийом препаратів, що подовжують інтервал Q–T, некорегована гіпокаліємія або гіпомагніємія, брадикардія).
- Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

ВЗАЄМОДІЇ*

- Антацидні засоби, що містять алюміній і магній, магнійвмісні проносні засоби, мінерали і полівітаміни дещо знижують всмоктування фторхінолонів з травного тракту внаслідок утворення хелатних комплексів з полівалентними катіонами, що містяться в даних препаратах. Інтервал між прийомом антацидів і фторхінолонів має становити не менше 4 год.
- Фторхінолони не бажано поєднувати з амінофіліном, варфарином, заліза сульфатом, кофеїном, теофіліном.
- Комбінація фторхінолонів з іншими антимікробними засобами у більшості випадків істотно не впливає на їхню активність.

Тетяна Ткаченко, канд. біол. наук

* Повний перелік протипоказань, побічних реакцій та взаємодій див. в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.