

УДК 616.022.085.33

Канюка О.І., Павлів О.В. ©*Бережанський агротехнічний інститут***ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ФТОРХІНОЛОНІВ 1V
ПОКОЛІННЯ В ЛІКУВАННІ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ**

(Огляд літератури)

У статті представлено аналіз повідомлень в літературі стосовно фармакотерапевтичної ефективності фторхінолонів при бактеріальних інфекціях. Представлено фармакологічну дію і практичне застосування офлоксацину, найбільш вживаного препарату групи фторхінолонів.

Ключові слова: фторхінолони, бактеріальні інфекції,

Фторхінолони – високоефективні синтетичні антибіотики широкого спектру антимікробної дії, які застосовуються для лікування бактеріальних інфекцій уже 40 років. Це препарати із специфічним механізмом дії на бактеріальні клітини. Вони блокують фермент ДНК-гіразу бактеріальної клітини внаслідок чого знижується активність ферменту та унеможливується суперспіралізація хромосом. Це призводить до порушення поділу бактеріальної клітини.

Термін фторхінолони відображає дві основні особливості їх хімічної будови і належність до класу хінолінів та наявність у структурі молекули фтору в шостому положенні гетерациклічної системи. Значення атому фтору, обов'язково у шостому положенні хінолінового циклу, є вирішальним для проявлення антимікробної активності та широти спектру дії. Заміна фтору на інший галоїд, призводить до зниження антимікробної активності [1].

Фторхінолони першого покоління (налідиксова кислота, піпемідова кислота, оксолінова кислота) характеризуються обмеженим спектром дії, невисокою біодоступністю і дією головним чином на грамнегативні бактерії, штами Enterobacteriaceae.

Фторхінолони другого покоління (ципрофлоксацин, ломефлоксацин та інші) застосовують для лікування при грамнегативних інфекціях: стрептококом, мікоплазмоз та хламідіоз.

Фторхінолони третього покоління (левофлоксацин, спатфлоксацин) проявляють високу активність проти пневмококів. Модифікація хімічної будови хінолінів зумовила появу нових сполук, які виявились високоактивними по відношенню до анаеробів.

Фторхінолони четвертого покоління отримані шляхом введення до їх складу атому фтору, що кардинально змінило антибактеріальну активність і фармакокінетику препаратів. В клінічну практику успішно впроваджено моксифлоксацин, гатифлоксацин, енрофлоксацин, енрофлоркс з високою ефективністю по відношенню до анаеробів.

Отже, до властивостей фторхінолонів, завдяки яким вони посіли чільне місце при терапії різних типів бактеріальних інфекцій, належать:

- унікальний механізм дії – пригніченні активності ферменту ДНК – гірази;
- висока ступінь бактерицидної активності;
- широкий спектр протимікробної дії (грам негативні і грам позитивні анаеробні бактерії, мікобактерії, хламідії, мікоплазми);
- добре проникнення в тканини і клітини організму (концентрації близькі до концентрацій в сироватці крові, або перевищують її);
- тривалий період напіввиведення наявний після антибіотичного ефекту, що дає змогу застосовувати їх 1-2 рази за добу;
- висока ефективність при лікуванні інфекцій будь-якої локалізації (шкіра, м'які тканини, внутрішні органи, суглоби);
- добра переносимість препаратів і незначний відсоток побічних ефектів.

Фторхінологни четвертого покоління мають високу активність по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій (у т.ч. мікроорганізмів, стійких до антибіотиків інших груп), анаеробів, хламідій, мікоплазм, атипових збудників [1, 2]. При застосуванні фторхінолонів нового покоління вірогідність розвитку резистентності є низькою, що пов'язано з високою тропністю до топоізомерази IV і ДНК –гірази [3, 4].

Фторхінолони IV покоління високоактивні по відношенню до *Streptococcus pneumoniae*. Мінімальна пригнічуюча концентрація становить 0,25 мг/мл, зокрема до полі резистентних пневмококів, що стійкі до бензилпеніциліну, еритроміцину, тетрацикліну [5 6]. За активністю щодо пневмококів моксифлоксацин переважає інші фторхінолони, а також макролізи.

Спектр активності фторхінолонів

(За J/ Gravel et al. 2001)

Клас	Препарати	Спектр активності			
		Грам позитивні	Грам негативні	Атипові	Анаероби
I покоління	Налідиксова кислота	-	+++	-	-
II покоління	Норфлксацин	+	+++	+	-
	Офлксацин	+	+++	+	-
	Ципрофлоксацин	+	+++	+	-
III покоління	Леволфксацин	++	++	+++	-
	Спарфлксацин	++	++	+++	-
	Грепафлксацин	++	++	+++	-
IV покоління	Моксифлоксацин	+++	++	+++	++
	Гатифлоксацин	++	++	+++	+
	Геміфлксацин	+++	++	+++	+

Фторхінолони останньої генерації високоефективні по відношенню до грамнегативних бактерій, зокрема *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*,

Klebsiella spp.. В мінімальних концентраціях вони пригнічують 90% штамів. β – лактамазних бактерій, ешерихій, мікоплазм, хламідій. Особливо високу антимікробну дію проявляє моксифлоксацин. Мінімальна пригнічуюча концентрація 0,25 – 0,5 мг/мл [7].

Позитивною якістю фторхінолонів нового покоління є висока активність до анаеробів. Моксифлоксацин має високу активність *in vitro* проти 76 штамів анаеробів групи *Bacteroides fragilis* [8]. Ріст анаеробних бактерій сімейства *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* пригнічується при концентрації моксифлоксацину до 1 мг/мл [8].

У практиці ветеринарної медицини високу терапевтичну ефективність офлоксацину встановлено при захворюваннях дихальних шляхів [9], при лікуванні інфекцій шкіри і м'яких тканин [10], кишечник інфекцій [11].

Відсутність суттєвої різниці при парентеральному і пероральному введенні дає можливість використовувати препарати в ступеневій терапії з раннім переходом на застосування всередину [8].

Фармакокінетичні властивості фторхінолонів характеризуються високою біологічною доступністю, широким об'ємом розподілу в тканинах, незначним зв'язуванням із білками крові, тривалим періодом виведення із організму, незначною біотрансформацією.

Фторхінолони швидко і повністю всмоктуються із шлунка моногастричних тварин і дещо в менших кількостях із рубця жуйних тварин. У телят біологічна доступність офлоксацину становить 80 – 100%. У корів при пероральному введенні резорбується менше 10% від введеної кількості препарату [2].

Інтенсивність всмоктування офлоксацину із травного тракту знижується на 30% за наявності гідроксилів алюмінію і магнію та при сукупному застосуванні препаратів заліза. Із солями двохвалентних металів та з кальцієм молока, фторхінолони утворюють халатні комплекси, що мало всмоктуються із кишечника.

Після перорального введення, підшкірної та внутрішньом'язової ін'єкції біологічна доступність офлоксацину у кролів становить, відповідно, 61%, 77%, 92 [3].

Резорбція препаратів групи фторхінолонів залежить від їхніх фізико-хімічних властивостей. Із кишечника телят майже повністю всмоктуються офлоксацин, цефлораксацин, левофлоксацин (90 – 100%), дещо менше адсорбується ципрофлоксацин, еноксацин, руфлоксацин (35 – 40%). При кислому значенні середовища шлункового соку фторхінолони всмоктуються в менших кількостях. В основному резорбція відбувається в дванадцятипалій і порожній кишках, при слабо лужній величині середовища [6].

Максимальна концентрація фторхінолонів у крові після перорального введення створюється за 1-3 години. Високу концентрацію у крові швидко створює ципрофлоксацин, офлоксацин і перфлоксацин. Повільно всмоктуються руфлоксацин, спарфлоксацин тому у крові вони створюють невисоку, але достатню для антимікробної дії концентрацію [5].

Фторхінолони швидко створюють бактерицидну концентрацію в організмі моногастричних тварин і дещо повільніше у тварин з багатокамерним шлунком. Вони добре надходять в органи і тканини і створюють в них концентрацію як у крові, а в деяких випадках і вищу.

Важливою фармакологічною властивістю антибіотиків групи фторхінолонів є широка дистрибуція їх у тканини, легке проникнення через біологічні бар'єри, створення високої концентрації у позаклітинній рідині і цитоплазмі клітин. Офлоксацин у клітинах створює вищу концентрацію, ніж у позаклітинній рідині, що надає йому значну перевагу при внутрішньоклітинній локалізації бактерій.

Як вважають деякі дослідники [1] застосування фторхінолонів при інфекційних захворюваннях верхніх дихальних шляхів, зокрема, фарингітів і тонзилітів є недоцільним. Збудниками вказаних захворювань є різні типи стрептококів, що малочутливі до фторхінолонів. Їх застосовують при лікуванні інфекцій дихальних шляхів, спричинених грамнегативною аеробною мікрофлорою і стафілококами. Особливо високу терапевтичну ефективність при бронхопневмоніях проявляє офлоксацин і байтрил.

Стосовно вироблення антибіотикорезистентності бактерій до препаратів групи фторхінолонів єдиної думки у дослідників немає. За 20 років застосування офлоксацину в клінічній практиці вказують одні автори [10], чутливість ентеробактерій практично не змінилася. Мало резистентних штамів виділено поміж шігел, коринебактерій, колі бактерій, гемофільної палички. Інші автори [11] зазначають, що проблема резистентності бактерій до фторхінолонів має практичне значення в птахівництві, якщо антибіотики застосовують для профілактики бактеріальних захворювань протягом тривалого часу.

У літературі є повідомлення із ветеринарної практики про утворення резистентних штамів бактерій до байтрину, офлоксацину, енрофлоксацину. Досліджу вальні бактерії проявляли малу чутливість не лише до фторхінолонів, але і до антибіотиків інших груп [12].

Висновки. Фторхінолони IV генерації відкривають нові перспективи в лікуванні інфекцій практично будь-якої локалізації з прогнозуємим високим клінічним ефектом. Перспективним є використання їх шляхом ступеневої терапії. Перша ін'єкція внутрішньом'язево для швидкого створення терапевтичної концентрації в крові, повторні ін'єкції всередину для підтримання терапевтичної концентрації протягом курсу лікування.

Література

1. Antecedant use of fluoroquinolones is associated with resistance to moxifloxacin in *Clostridium difficile*. //Clin Microbiol. Infect. – 2003/ - Vol. 9(6)/ - P. 526-530.
2. Старчунський Л.С. Моксифлоксацин - фторхінолон нового покоління с широким спектром активності //Клин. Микробиол. И антимикроб. Химиотерапия. – 2001.-Т.3, №3.- С.243-258.
3. Caeiro J.P/ Moxifloxacin (Avelox) a novel Fluoroquinolone with a broad spectrum of activity /Exper. Rev. Anti Infect. Ther.-2003.-Vol. 1(3)-P.363-370.

4. Activity of and resistance to moxifloxacin in *Staphylococcus aureus* /C. Drago et al. //J. chemother. – 2004,-Vol.16(1). –P.30-37.
5. In vitro activities of newer quionolones against bacteroides group organisms //Antimicrob. Agents chemother, - 2002.- Vol.46(10). –P.3276-3279/
6. Tradepalli H. Therapeutic efficacy of moxifloxacin, a new quinolone, in the treatment of experimental intra-abdominal abscesses induced by *Bacteroides fragilis* in mice // Chemotherapy. – 2004. – Vol.50(2).-P.76-80.
7. Павлів О.В. Ступенева антибіотико терапія офлоксаном при катаральній бронхопневмонії бронхопневмонії телят .Атор.дис.к.в.н. – Львів 2007. – 19 с.
8. Слободюк н.м. фармакологічні властивості та лікувальна ефективність мазі «Офлодерм» при гнійно-некротичних ураженнях шкіри./Автореф. Дис. к.в.н. Львів 2004. – 19 с.
9. Березовський А. Хіноліни на ринку ветпрепаратів України «Ветеринарна медицина України, =» 1997. №11. – С. 15-17.
10. Деякі аспекти застосування фторхінолонів у медичній та ветеринарній практиці /М.В. Косенко і співав. Наук. Вісн. ЛДАВМ – Львів. – 2000. – т. 2, ч. 1 – С. 90-92.
11. Навашин С.М. Наука об антибиотиках: перспективы и взгляд в будущее//Антибиотики и химиотерапия – 1997. Т.42. №5, - С. 52-65.
12. Богомоллова Н.С. Десятилетний опыт применения офлоксацина в реконструктивной хирургии.//Фторхинолоны. – Биоинформ. – 1995. – С. 17-19.
13. Barragy T. Antibiotics in veterinary practic.//Vet. News. – 1992. V.14. P. 27 – 40.
14. Музыка В. Бароцин 4% новий препарат для лікування ешерихіозів та сальмонельозу у птиці //Ветеринарна медицина України. – 2002. №9. – С. 39-40.

Summary

Kanyuka O, Paul O.

FUTURE USE FLUOROQUINOLONE IV GENERATION IN TREATMENT BACTERIAL INFECTIONS (LITERATURE REVIEW)

The paper presents the analysis of reports in the literature concerning the pharmacological effectiveness of fluoroquinolones in bacterial infections. Presented pharmacological action and practical application of ofloxacin, the drug most used fluoroquinolone group. Keywords: fluoroquinolones, bacterial infections,

Стаття надійшла до редакції 10.05.2011