**Введение**

Благодаря тесному сотрудничеству фармацевтической химии с фармакологией можно не только знать механизм действия препарата и его применение, но и обосновать их на молекулярном уровне. Свойства, побочные эффекты, взаимодействие с другими препаратами, дозировка и многая другая информация о лекарственном веществе зависит от его химической структуры. Зная формулу соединения, можно её усовершенствовать в области достигаемого эффекта, фармакокинетики, дозы, путей введения и других показателей.

Двадцатый век явился переломной эпохой в лечении бактериальной инфекции. Было открыто и синтезировано множество химиотерапевтических препаратов, одной из этих групп является группа фторхинолонов.

Фторхинолоны - большая группа антимикробных средств класса хинолонов, ингибиторов ДНК-гиразы. Это высокоактивные синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия, характеризующиеся хорошими фармакокинетическими свойствами, высокой степенью проникновения в ткани и клетки, включая клетки макроорганизма и бактериальные клетки.

Нефторированные препараты класса хинолонов (налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота, оксолиниевая кислота) применяются в клинике с начала 60-х годов. Эти препараты имеют ограниченный спектр действия (преимущественно в отношении Enterobacteriaceae) и невысокую биодоступность, применяются в основном при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей и некоторых кишечных инфекций.

Принципиально новые соединения удалось получить путем введения атома фтора в 6-е положение молекулы хинолина. Наличие атома фтора (одного или нескольких) и различных групп в разных позициях определяет особенности антибактериальной активности и фармакокинетических свойств препаратов. Препараты группы фторхинолонов внедрены в клиническую практику в начале 80-х годов, и сегодня они занимают одно из ведущих мест в химиотерапии различных бактериальных инфекций. Некоторые свойства фторхинолонов позволяют им прочно занимать ведущие позиции в арсенале современных антибактериальных средств. К свойствам данного характера относятся:

уникальный механизм действия среди антимикробных средств - ингибирование фермента бактериальной клетки - ДНК-гиразы;

высокая степень бактерицидной активности;

широкий спектр антимикробного действия, включающий грамотрицательные и грамположительные аэробные бактерии (некоторые препараты активны также в отношении анаэробов), микобактерии, хламидии, микоплазмы;

хорошее проникновение в ткани и клетки макроорганизма, где создаются концентрации, близкие к сывороточным или их превышающие;

длительный период полувыведения и наличие постантибиотического эффекта, что определяет их редкое дозирование - 1-2 раза/сут;

доказанная в контролируемых клинических исследованиях высокая эффективность при лечении внебольничных и госпитальных инфекций практически любой локализации (верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящей системы, кожи и мягких тканей, костей и суставов, печени и желчевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, глаз, центральной нервной системы, заболеваний, передающихся половым путем);

возможность применения в качестве эмпирической терапии при тяжелых инфекциях в стационаре;

хорошая переносимость и небольшая частота побочных эффектов [10]. Цель данной работы: обоснование механизма действия фторхинолонов и разъяснение зависимости фармакологического эффекта от химической структуры.

**История открытия и внедрения в клиническую практику фторхинолонов**

Открытие в 1962 г. в процессе синтеза хлорохина, родоначальника хинолонов - налидиксовой кислоты - послужило отправной точкой в рождении нового класса антибактериальных средств. Эволюция хинолонов сопровождалась расширением спектра антимикробной активности и, соответственно, перечня показаний для их клинического использования, улучшением фармакокинетических параметров и профиля безопасности препаратов. Каждое из последующих десятилетий применения хинолонов в медицинской практике было отмечено появлением на фармацевтическом рынке новых представителей этого класса антибиотиков.

Представители I поколения хинолонов (налидиксовая кислота, пипемидовая кислота, оксолиновая кислота) оказались активны только в отношении грамотрицательных микроорганизмов, не создавали высоких сывороточных и тканевых концентраций и применялись по ограниченным показаниям (инфекции мочевыводящих путей).

Новый этап развития хинолонов был связан с появлением в 1980-х гг. фторированных соединений. Термин «фторхинолоны» отражает особенности их химического строения: принадлежность к классу хинолонов и наличие в молекуле атома фтора в положении 6-го цикла. Это позволило получить соединения с принципиально новым уровнем антимикробной активности (в отношении широкого спектра грамотрицательных, некоторых грамположительных микроорганизмов и внеклеточных возбудителей) и фармакокинетическими свойствами, обеспечивающими высокую биодоступность - хинолоны II поколения/фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин).

В последующем были синтезированы соединения, содержащие дополнительный атом фтора в положении 8-го цикла (дифторхинолоны - ломефлоксацин, спарфлоксацин), а также препараты, в молекуле которых второй и третий атомы фтора введены в структуру радикала (трифторхинолоны - флероксацин, тосуфлоксацин, темафлоксацин).

Развитие фторхинолонов в последнее десятилетие было направлено на усиление активности в отношении грамположительных бактерий (особенно пневмококков) и внутриклеточных возбудителей, что обусловило появление новых или так называемых «респираторных» фторхинолонов, относимых, согласно современной классификации, к III (спарфлоксацин, левофлоксацин) и IV (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гареноксацин) поколениям препаратов данного класса.

К IV поколению хинолонов относится и гемифлоксацин, синтезированный в конце прошлого века Chang Yong Hong и соавт. в лаборатории LG Chemical Company (Южная Корея). Присоединение аминометиловой группы в положении С7 пирролидинового кольца позволило создать уникальный препарат, характеризующийся наибольшей антипневмококковой активностью среди всех представителей этого класса антибиотиков и не утративший высокой активности в отношении грамотрицательных и атипичных возбудителей, свойственной другим «респираторным» фторхинолонам. В апреле 2003 г. гемифлоксацин официально разрешен Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) США для лечения внебольничной пневмонии у взрослых, обострения хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких. В конце 2005 г. препарат зарегистрирован в Российской Федерации [7].

**Механизм действия**

Фторхинолоны оказывают бактерицидный эффект. Мишенью их действия являются бактериальные топоизомеразы - топоизомераза IV и ДНК-гираза (топоизомераза II) - ферменты, осуществляющие суперспирализацию пространственной молекулы ДНК на различных этапах ее репликации. Фторхинолоны ингибируют топоизомеразу IV и ДНК-гиразу бактерий, что приводит к нарушению биосинтеза ДНК и РНК и необратимому нарушению синтеза белка в микробной клетке. В результате действия фторхинолонов снижаются агрессивные свойства бактерий, подавляется индукция экзотоксинов, экзоферментов, повышается чувствительность микроорганизмов к фагоцитозу. Стоит отметить, что препараты обладают способностью действовать на микроорганизмы в период роста и покоя. Фторхинолоны обладают определенным постантантибиотическим эффектом, который выражается в проявлении антимикробного действия после удаления из среды препарата; длительность постантибиотического эффекта зависит от вида микроорганизма и величины ранее действовавшей концентрации [1, 4, 9].

**Спектр антимикробного действия**

Фторхинолоны обладают сверхшироким спектром действия. Препараты этой группы активны в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, хламидий, микоплазм, легионелл, микобактерий. Чувствительны к действию фторхинолонов грамотрицательные палочки: цитробактерии, энтеробактерии, кампилобактерии, эшерихии, сальмонеллы, серрации, морганеллы, шигеллы, вибрионы, протей (в т. ч. мирабельный и вульгарный), клебсиеллы, синегнойная палочка, гемофильная палочка инфлюэнцы, моракселла катарралис, провиденция, пастереллы, бруцеллы, нейссерии, все виды стафилококков. Препараты I поколения проявляют активность в отношении широкого спектра грамотрицательных аэробных микроорганизмов (в том числе множественно-резистентных) и золотистого стафилококка. Ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин подавляют рост микобактерий туберкулеза и лепры. Недостатком препаратов I поколения является их низкая активность в отношении пневмококков, хламидий, микоплазм и анаэробов. Фторхинолоны II и III поколений по действию на грамотрицательные микроорганизмы (кроме синегнойной палочки) не уступают препаратам I поколения. Что же касается грамположительной флоры, в том числе пневмококков, хламидий, микоплазм, микобактерий, то действие препаратов II и III поколений фторхинолонов существенно превосходит действие их предшественников. Левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин и ситафлоксацин отличаются повышенным сродством к топоизомеразе грамположительных бактерий и, как следствие, большей антибактериальной активностью, поэтому их выделяют в группу «респираторных фторхинолонов». Препараты III поколения эффективны в отношении неспорообразующих анаэробов, в том числе устойчивых к действию фторхинолонов I поколения. По активности по отношению к грамотрицательным аэробным микроорганизмам они уступают ципрофлоксацину. Все фторхинолоны устойчивы к действию β-лактамаз грамотрицательных и грамположительных бактерий, но на метициллинрезистентные стафилококки действуют только тровафлоксацин и моксифлоксацин. Устойчивы к действию фторхинолонов грибы, вирусы, трепонемы и большинство простейших. Имеются сведения, что фторхинолоны обладают иммуномодулирующим эффектом, повышают фагоцитарную активность нейтрофилов [4, 5, 10].

**Химический строение фторхинолонов**

Фторхинолоны являются важнейшими представителями лекарственных веществ группы хинолонов. Хинолонами называют лекарственные вещества, в молекулах которых содержится фрагмент 1,4-дигидро-4-оксопиридина.



Химическое строение большинства фторхинолонов можно описать следующей формулой



В молекуле каждого соединения класса хинолонов имеется шестичленный цикл с СООН-группой в положении 3 и кетогруппой (С=О) в положении 4 - фрагмент пиридона. На основании этой химической особенности молекулы иногда эти соединения называют «4-хинолоны». Аналогичные хинолонам химические соединения, не имеющие в молекуле фрагмента пиридона и кето-группы в положении 4, не ингибируют ДНК-гиразу. Выраженность ингибирования ДНК-гиразы, широта антимикробного спектра, фармакокинетические свойства отдельных препаратов зависят от обшей структуры молекулы и характера радикалов в каком-либо положении цикла.

Как было отмечено выше, основным химическим отличием фторхинолонов от хинолонов является наличие атома фтора в положении 6 молекулы. Показано, что введение другого заместителя вместо фтора (другого галоида, алкильного радикала и др.) снижает выраженность антимикробного действия. Попытки введения дополнительных атомов фтора (ди- и трифторхинолоны) не привели к принципиальным изменениям в активности соединений, но позволили модифицировать ряд свойств (повышение активности в отношении некоторых групп микроорганизмов, изменение фармакокинетических свойств).

Несмотря на сходство химического строения нефторированных и фторированных хинолонов, они существенно отличаются по своим свойствам. Эти различия в свойствах дают основание рассматривать фторхинолоны в качестве самостоятельной группы препаратов в рамках класса хинолонов.

Известны также фторхинолоны, в основе которых лежит структура, образованная тремя конденсированными циклами (офлоксацин, левофлоксацин и др.) [1, 4].

**Фармакокинетика**

Все хинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Пища может замедлять всасывание хинолонов, но не оказывает существенного влияния на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1-3 ч после приема внутрь. Препараты проходят плацентарный барьер, и в небольших количествах проникают в грудное молоко. Выводятся из организма преимущественно почками и создают высокие концентрации в моче. Частично выводятся с желчью.

Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Налидиксовая и оксолиновая кислоты подвергаются интенсивной биотрансформации и выводятся преимущественно в виде активных и неактивных метаболитов. Пипемидовая кислота мало метаболизируется и выводится в неизмененном виде. Период полувыведения налидиксовой кислоты составляет 1-2,5 ч, пипемидовой кислоты - 3-4 ч, оксолиновой кислоты - 6-7 ч. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 3-4 ч.

При нарушении функции почек выведение хинолонов значительно замедляется.

Фторхинолоны имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Исключение составляет норфлоксацин, наиболее высокие уровни которого отмечаются в кишечнике и предстательной железе. Наибольших тканевых концентраций достигают офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и пефлоксацин проходят через ГЭБ, достигая терапевтических концентраций.

Степень метаболизма зависит от физико-химических свойств препарата: наиболее активно биотрансформируется пефлоксацин, наименее активно - ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. С калом выводится от 3-4% до 15-28% принятой дозы.

Период полувыведения у фторхинолонов колеблется от 3-4 ч (норфлоксацин) до 12-14 ч (пефлоксацин, моксифлоксацин) и даже до 18-20 ч (спарфлоксацин).

При нарушении функции почек наиболее значительно удлиняется период полувыведения офлоксацина, левофлоксацина и ломефлоксацина. При тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов. При тяжелых нарушениях функции печени может потребоваться коррекция дозы пефлоксацина.

При гемодиализе фторхинолоны удаляются в небольших количествах (офлоксацин - 10-30%, остальные препараты - менее 10%) [2, 5, 10].

**7. Классификация фторхинолонов**

Существует несколько классификаций фторхинолонов:

В зависимости от числа атомов фтора, присутствующих в молекуле фторхинолона, различают моно-, ди- и трифторхинолоны. Молекулы монофторхинолонов содержат только один атом фтора, находящийся в 6-м положении хинолоновой системы или её аналога. К монофторхинолонам относятся, например, ципрофлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин.



Молекулы дифторхинолонов имеют два атома фтора, один из которых связан с 6-м углеродным атомом, а другой чаще всего с 8-м. Примером дифторхинолонов может служить ломефлоксацин.



Трифторхинолоны содержат два атома фтора, связанные непосредственно с хинолоновой системой (в 6-м и 8-м положениях), и один атом фтора в заместителе, находящемся у атома азота. Трифторхинолоном является, например, флероксацин.



В зависимости от времени начала использования в клинической практике все хинолоны, в том числе и не содержащие атомов фтора, разделяют на 4 поколения. К первому поколению относятся нефторированные хинолоны: кислота налидиксовая, кислота оксолиниевая, кислота пипемидиевая.



К хинолонам II поколения относятся: норфлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин.

Хинолоны III поколения называют «респираторными». К ним относится спарфлоксацин и левофлоксацин - левовращающий энантиомер офлоксацина (рацемическая смесь).



спарфлоксацин

Хинолоны IV поколения, которые называют «респираторными» + «антианаэробными» фторхинолонами, отличаются от представителей III поколения повышенной активностью в отношении анаэробов. Клиническое применение среди фторхинолонов IV поколения имеет моксифлоксацин.



В молекуле моксифлоксацина содержится бициклическая система в седьмом положении (увеличивает активность в отношении пневмококков) и метоксигруппа в восьмом (увеличивает антианаэробную активность лекарственного вещества) [1, 2, 4].

**8. Хинолоны I поколения**

Налидиксовая кислота (Acidum nalidixicum)

Является синтетическим антибактериальным препаратом, близким по типу действия к антибиотикам.

Спектр активности

|  |  |
| --- | --- |
| Грамотрицательные палочки: | E.coli, шигеллы, сальмонеллы, протеи, клебсиеллы. Синегнойная палочка, грамположительные кокки и анаэробы устойчивы. |

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ и эффективен при приёме внутрь. Высокие концентрации создаются только в моче. При щелочной реакции мочи антимикробный эффект усиливается. T1/2 - 1-1,5 ч.

Показания

Пиелонефрит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%BD%D0%B5%D1%84%D1%80%D0%B8%D1%82>, цистит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D1%82>, уретрит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D1%80%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82>, простатит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82>; инфекции желудочно-кишечного тракта, холецистит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%86%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D1%82> и др., вызванные чувствительными микроорганизмами. Профилактика инфекций при операциях на почках, мочеточниках <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D1%87%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8>, мочевом пузыре <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B9\_%D0%BF%D1%83%D0%B7%D1%8B%D1%80%D1%8C>.

Нежелательные реакции

Диспептические расстройства.

Цитопении.

Гемолитическая анемия (редко).

Возбуждение ЦНС (понижение судорожного порога).

Холестаз.

Лекарственные взаимодействия

Не следует назначать одновременно с непрямыми антикоагулянтами <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9D%D0%B5%D0%BF%D1%80%D1%8F%D0%BC%D1%8B%D0%B5\_%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D1%83%D0%BB%D1%8F%D0%BD%D1%82%D1%8B&action=edit&redlink=1>. Может оказать угнетающее воздействие на центральную нервную систему <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F\_%D0%BD%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%BD%D0%B0%D1%8F\_%D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D0%B0>, особенно в случае одновременного применения с этанолом <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%BB> или др. лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему. Несовместим с нитрофуранами <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D1%84%D1%83%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%8B>.

Предупреждение

Ввиду того, что в ткани почек создается низкая концентрация препарата, его не рекомендуется применять при остром пиелонефрите.

Противопоказания

Почечная недостаточность.

Формы выпуска

Таблетки и капсулы по 500 мг.

Хранение

Список Б [2, 4, 6, 11].

фторхинолон пефлоксацин ломефлоксацин

**9. Хинолоны II поколения**

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Является «золотым стандартом» среди фторхинолонов. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность - 80%. T1/2 - 4-6 ч.

Торговые названия

Ципробай, Випролокс, Цилоксан, Ципринол, Ципромед, Ц-Флокс, Цифран, Сиспрес, Ципронекс [2, 4].

Спектр активности

К ципрофлоксацину чувствительны грамотрицательные аэробные бактерии: энтеробактерии <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8>; грамположительные аэробные бактерии. К препарату резистентны: Bacteroides fragilis <http://ru.wikipedia.org/wiki/Bacteroides\_fragilis>, Pseudomonas maltophilia <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Pseudomonas\_maltophilia&action=edit&redlink=1>, Ureaplasma urealyticum <http://ru.wikipedia.org/wiki/Ureaplasma\_urealyticum>, Clostridium difficile. Не эффективен в отношении Treponema pallidum <http://ru.wikipedia.org/wiki/Treponema\_pallidum>. Резистентность развивается крайне медленно, поскольку, с одной стороны, после действия ципрофлоксацина практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой - у бактериальных клеток нет ферментов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B>, инактивирующих его [2, 5, 11].

Лекарственные взаимодействия

Активность возрастает при сочетании с бета-лактамными антибиотиками, аминогликозидами, ванкомицином, клиндамицином, метронидазолом. Препараты висмута, антациды, содержащие ионы алюминия, магния или кальция, циметидин, ранитидин, витамины с микроэлементами, железа сульфат, цинк снижают всасывание. Инфузионные растворы ципрофлоксацина, готовые к использованию, можно совмещать с инфузионными растворами: 0,9% натрия хлорида, раствора Рингера, 5% и 10% раствором декстрозы, 10% раствором фруктозы, а также раствором, содержащим 5% декстрозы с 0,225 или 0,45% натрия хлорида. Несовместим с растворами, имеющими pH выше 7 [2, 5].

Показания

Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония).

Инфекции МВП.

Простатит.

Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).

Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).

Тяжёлые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов.

Сепсис.

Гонорея.

Туберкулёз (препарат II ряда).

Сибирская язва (лечение и профилактика).

Формы выпуска

Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 0,75 г; флаконы (ампулы) с раствором для инузий по 0,2 г и 0,4 г; глазные капли 0,3%.

Хранение

Список Б [2, 4, 6].

Норфлоксацин(Norfloxacin)

В отличие от других фторхинолонов создает высокие концентрации только в ЖКТ и мочеполовых путях. Биодоступность - 70%. T1/2 - 3-4 ч.

Торговые названия

Локсон-400, Нолицин®, Норбактин®, Норилет®, Нормакс, Норфацин, Норфлоксацин, Софазин, Ютибид [2, 4].

Спектр активности

Чувствительны: Staphylococcus aureus <http://ru.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\_aureus>, Staphylococcus epidermidis <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Staphylococcus\_epidermidis&action=edit&redlink=1>, Escherichia coli <http://ru.wikipedia.org/wiki/Escherichia\_coli>, Citrobacter spp. <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Citrobacter\_spp.&action=edit&redlink=1>, Klebsiella spp. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Klebsiella\_spp.>, Enterobacter spp. <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterobacter\_spp.&action=edit&redlink=1>, Proteus spp. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Proteus\_spp.> Salmonella spp. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Salmonella\_spp.>, Shigella spp. <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Shigella\_spp.&action=edit&redlink=1>, Vibrio cholerae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Vibrio\_cholerae>, Chlamydia spp. <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlamydia\_spp.&action=edit&redlink=1>, Legionella spp. <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Legionella\_spp.&action=edit&redlink=1>;

Различной чувствительностью к препарату обладают: Enterococcus faecalis, Streptococcus spp. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Streptococcus\_spp.>, Pseudomonas aeruginosa <http://ru.wikipedia.org/wiki/Pseudomonas\_aeruginosa>, Mycoplasma hominis <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Mycoplasma\_hominis&action=edit&redlink=1>, Mycoplasma pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Mycoplasma\_pneumoniae&action=edit&redlink=1>, Mycobacterium tuberculosis <http://ru.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium\_tuberculosis>;

Нечувствительны: Ureaplasma urealyticum <http://ru.wikipedia.org/wiki/Ureaplasma\_urealyticum>, анаэробные бактерии (например Bacteroides spp. <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Bacteroides\_spp.&action=edit&redlink=1>, Peptococcus spp. <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Peptococcus\_spp.&action=edit&redlink=1>), Treponema pallidum <http://ru.wikipedia.org/wiki/Treponema\_pallidum> [2, 5].

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении норфлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови и корректировать его дозу, т.к. норфлоксацин снижает Cl теофиллина на 25% и может наблюдаться развитие соответствующих нежелательных побочных эффектов.

Снижает эффект нитрофуранов.

Одновременное применение норфлоксацина и антацидных средств, содержащих гидроксид алюминия или магния, а также препаратов, содержащих железо, цинк, сукральфат, снижает всасывание норфлоксацина (интервал между их приемом должен быть не менее 2 ч).

Одновременное применение с ЛС, снижающими судорожный порог, может привести к развитию эпилептиформных припадков.

Одновременное применение с ГКС может способствовать увеличению риска тендинитов или случаев разрыва сухожилий.

Норфлоксацин может усиливать терапевтическое действие гипогликемических препаратов (производные сульфонилмочевины).

Одновременный прием норфлоксацина с препаратами, обладающими потенциальной способностью понижать АД, может вызвать резкое его снижение. В связи с этим в таких случаях, а также при одновременном введении с барбитуратами и другими ЛС для общей анестезии следует контролировать ЧСС, АД и показатели ЭКГ [2].

Показания

Инфекции МВП.

Простатит.

Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).

Гонорея.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, по 200, 400 и 800 мг; глазные капли и ушные 0,3%.

Хранение

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °C. Список Б [2, 4, 6].

Офлоксацин (Ofloxacin)

Самый активный среди хинолонов II поколения против пневмококков и хламидий. Хуже, чем ципрофлоксацин, действует на P.aeruginosa. Практически полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность - 95-100%. T1/2 - 5-7 ч.

Торговые названия

Таривид, Витофлон, Заноцин, Офло, Офлоксин, Ультрацин, Флоксал [2, 4].

Спектр активности

Активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D1%82%D0%B0-%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D1%8B> и быстрорастущих атипичных микобактерий <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8>.

Чувствительны к офлоксацину: Staphylococcus aureus <http://ru.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\_aureus>, Staphylococcus epidermidis <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Staphylococcus\_epidermidis&action=edit&redlink=1>, Escherichia coli <http://ru.wikipedia.org/wiki/Escherichia\_coli>, Klebsiella <http://ru.wikipedia.org/wiki/Klebsiella> spp., Enterobacter <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterobacter&action=edit&redlink=1> spp., Proteus <http://ru.wikipedia.org/wiki/Proteus> spp. Salmonella <http://ru.wikipedia.org/wiki/Salmonella> spp., Shigella <http://ru.wikipedia.org/wiki/Shigella> spp., Vibrio cholerae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Vibrio\_cholerae>, Chlamydia <http://ru.wikipedia.org/wiki/Chlamydia> spp., Legionella <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Legionella&action=edit&redlink=1> spp., Bordetella parapertussis <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Bordetella\_parapertussis&action=edit&redlink=1>, Staphylococcus <http://ru.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus> spp..

Различной чувствительностью к препарату обладают: Enterococcus faecalis <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterococcus\_faecalis&action=edit&redlink=1>, Streptococcus <http://ru.wikipedia.org/wiki/Streptococcus\_pyogenes>pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Streptococcus\_pneumoniae> и viridans <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Streptococcus\_viridans&action=edit&redlink=1>, Pseudomonas aeruginosa <http://ru.wikipedia.org/wiki/Pseudomonas\_aeruginosa>, Mycoplasma <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Mycoplasma\_hominis&action=edit&redlink=1> pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Mycoplasma\_pneumoniae&action=edit&redlink=1>, Mycobacterium tuberculosis <http://ru.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium\_tuberculosis>, а также Ureaplasma urealyticum <http://ru.wikipedia.org/wiki/Ureaplasma\_urealyticum>, Clostridium perfringens <http://ru.wikipedia.org/wiki/Clostridium\_perfringens>, Corynebacterium <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Corynebacterium&action=edit&redlink=1> spp., Helicobacter pilori <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Helicobacter\_pilori&action=edit&redlink=1>.

В большинстве случаев нечувствительны: анаэробные бактерии (например, Bacteroides <http://ru.wikipedia.org/wiki/Bacteroides> spp., Fusobacterium <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Fusobacterium&action=edit&redlink=1> spp., Clostridium difficile <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Clostridium\_difficile&action=edit&redlink=1>).

Не действует на Treponema pallidum <http://ru.wikipedia.org/wiki/Treponema\_pallidum> [2, 5].

Лекарственные взаимодействия

Совместим со следующими инфузионными растворами: изотоническим раствором натрия хлорида, раствором Рингера <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D1%80\_%D0%A0%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%B0>, 5 % раствором фруктозы <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%82%D0%BE%D0%B7%D0%B0>, 5 % раствором декстрозы <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B0>.

Не смешивать с гепарином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD> (риск преципитации).

Пищевые продукты, антациды <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D1%8B>, содержащие алюминий <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D1%8E%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%B9> Al3+, кальций <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B8%D0%B9> Ca2+, магний <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%B8%D0%B9> Mg2+ или соли железа <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BE>, снижают всасывание офлоксацина, образуя нерастворимые комплексы (интервал времени между назначением этих препаратов должен быть не менее 2 ч).

При одновременном применении офлоксацина с теофиллином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD>, следует уменьшать дозу последнего (т.к. офлоксацин снижает клиренс теофиллина на 25 %).

Циметидин <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD>, фуросемид <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D1%83%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%B4>, метотрексат <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%B0%D1%82> и препараты, блокирующие канальцевую секрецию - повышают концентрацию офлоксацина в плазме крови.

При одновременном приеме с антагонистами витамина K <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD\_K> необходимо осуществлять контроль свертывающей системы крови.

При назначении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), производными нитроимидазола <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9D%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BB&action=edit&redlink=1> и метилксантинов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BB%D0%BA%D1%81%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BD%D1%8B> повышается риск развития нейротоксических эффектов.

При одновременном назначении с глюкокортикостероидами (ГКС) повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При назначении с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B9\_%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%80> карбоангидразы <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%B1%D0%BE%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B0&action=edit&redlink=1>, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9A%D1%80%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D1%83%D1%80%D0%B8%D1%8F&action=edit&redlink=1> и нефротоксических эффектов [2].

Показания

инфекции дыхательных путей (бронхит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D0%B8%D1%82>, пневмония <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%8F>);

инфекции ЛОР-органов (синусит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%81%D0%B8%D1%82>, фарингит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82>, средний отит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%B9\_%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%82>, ларингит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82>, трахеит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B0%D1%85%D0%B5%D0%B8%D1%82>);

инфекционно-воспалительные заболевания брюшной полости и желчевыводящих путей (за исключением бактериального энтерита <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D0%BD%D1%8B%D0%B9\_%D1%8D%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%82&action=edit&redlink=1>);

инфекции почек (пиелонефрит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%BD%D0%B5%D1%84%D1%80%D0%B8%D1%82>), мочевыводящих путей (цистит, уретрит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D1%80%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82>), органов малого таза (эндометрит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BD%D0%B4%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82>, цервицит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%B8%D1%86%D0%B8%D1%82>, параметрит <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9F%D0%B0%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82&action=edit&redlink=1>, простатит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82>), половых органов (кольпит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D0%BF%D0%B8%D1%82>, орхит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D1%85%D0%B8%D1%82>, эпидидимит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BF%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%82>), гонорея <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D1%80%D0%B5%D1%8F>, хламидиоз <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BE%D0%B7>;

менингит <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82>, септицемия <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D1%86%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F&action=edit&redlink=1> (только для внутривенного введения);

профилактика инфекций у больных с нарушением иммунного статуса (в т. ч. при нейтропении);

инфекционно-воспалительные заболевания кожи, мягких тканей, костей, суставов.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, по 200 и 400мг; таблетки пролонгированного действия по 400 и 800мг; раствор для инфузий 2 мг/мл; мазь глазная 0,3% лекции.

Хранение.

Список Б. В сухом, защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте [2, 4, 6].

Пефлоксацин (Pefloxacin)

По активности несколько уступает ципрофлоксацину и офлоксацину. Всасывается в ЖКТ почти на 100%. Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. T1/2 - 9-13 ч. Чаще, чем другие фторхинолоны, может вызывать тендиниты.

Торговые названия

Абактал®, Пелокс-400, Перти®, Пефлоксацин, Пефлоксацин-АКОС, Пефлоксацина мезилат, Юникпеф [2, 4].

Спектр активности

В отношении грамотрицательных <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4\_%D0%93%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B0> штаммов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%BC> эффективно действует как на делящиеся клетки <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BA%D0%B0>, так и клетки в стадии покоя; в случае грамположительных <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4\_%D0%93%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B0> штаммов - только на клетки, находящиеся в процессе митотического деления <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5\_%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5>. Обладает широким спектром действия. Активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий: Escherichia coli <http://ru.wikipedia.org/wiki/Escherichia\_coli>, Klebsiella spp., индолположительные и индолотрицательные Proteus spp., Enterobacter spp., Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Campylobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp.; аэробных грамположительных бактерий: Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Streptococcus agalactiae, Corynebacterium diphtheriae, внутриклеточных бактерий <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%92%D0%BD%D1%83%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B5\_%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8&action=edit&redlink=1>: Legionella spp. Brucella spp., Chlamydia spp., а также в отношении бактерий <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8>, вырабатывающих бета-лактамазы <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D1%82%D0%B0-%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%B0>. Подавляет жизнедеятельность Mycoplasma spp. и Helicobacter.

Умеренно чувствительные микроорганизмы: Streptococcus pneumoniae, Clostridium perfringens, Pseudomonas spp., Chlamydia trachomatis.

Устойчивые микроорганизмы: грамотрицательные анаэробы, Treponema spp., Mycobacterium tuberculosis <http://ru.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium\_tuberculosis> [2, 5,11].

Лекарственные взаимодействия

Пефлоксацин снижает метаболизм теофиллина <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD> в печени, что приводит к повышению концентрации теофиллина в плазме и центральной нервной системе (во избежание развития интоксикации дозу теофиллина необходимо уменьшить).

Значительно снижает протромбиновый индекс <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B9\_%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D0%B5%D0%BA%D1%81&action=edit&redlink=1> (у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D1%83%D0%BB%D1%8F%D0%BD%D1%82%D1%8B>, необходим постоянный контроль картины крови).

Фармацевтически несовместим с гепарином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD>.

Нельзя разбавлять раствором NaCl <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A5%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B4\_%D0%BD%D0%B0%D1%80%D1%82%D0%B8%D1%8F&action=edit&redlink=1> или любым растворителем, содержащим Cl−.

Циметидин <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD> и др. ингибиторы микросомального окисления увеличивают T1/2, снижают общий клиренс, но не влияют на объем распределения и почечный клиренс.

Обволакивающие лекарственные средства замедляют абсорбцию.

Одновременное применение бета-лактамных антибиотиков <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8> позволяет предупредить развитие резистентности в период лечения стафилококковой <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BA%D0%BA> инфекции.

Аминогликозиды <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%B4%D1%8B>, пиперациллин <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9F%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1>, азлоциллин <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%90%D0%B7%D0%BB%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1>, цефтазидим <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A6%D0%B5%D1%84%D1%82%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BC&action=edit&redlink=1> усиливают антибактериальный эффект (в т.ч. при инфекции синегнойной палочкой <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D0%B9%D0%BD%D0%B0%D1%8F\_%D0%BF%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D1%87%D0%BA%D0%B0>).

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9A%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F\_%D1%81%D0%B5%D0%BA%D1%80%D0%B5%D1%86%D0%B8%D1%8F&action=edit&redlink=1>, замедляют выведение пефлоксацина [2].

Показания

Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония).

Инфекции МВП.

Простатит.

Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).

Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).

Тяжёлые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов.

Вторичный бактериальный менингит в нейрохирургии.

Гонорея.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, по 400 мг; раствор для инфузий 400 мг в 5 мл.

Хранение

Список Б [2, 4, 6].

Ломефлоксацин (Lomefloxacin)

Обладает меньшей антимикробной активностью, чем другие фторхинолоны, особенно в отношении пневмококков. Не действует на P.aeruginosa. Имеет высокую биодоступность при приеме внутрь (около 100%). Т1/2 - 7-8 ч. Переносится несколько хуже, чем другие фторхинолоны. В частности, чаще вызывает фотосенсибизацию.

Торговые названия

Ксенаквин, Ломефлоксацин, Ломефлоксацин гидрохлорид, Ломфлокс, Лофокс, Максаквин, Окацин, Ломитас [2, 4].

Спектр активности

Активен в отношении грамотрицательных <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4\_%D0%93%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B0> аэробных микроорганизмов; грамположительных <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4\_%D0%93%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B0> аэробных микроорганизмов; грамположительные аэробные микроорганизмы: Staphylococcus aureus <http://ru.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\_aureus>, Staphylococcus epidermidis <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Staphylococcus\_epidermidis&action=edit&redlink=1>; грамотрицательные аэробные микроорганизмы: Citrobacter freundii <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Citrobacter\_freundii&action=edit&redlink=1>, Enterobacter aerogenes <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterobacter\_aerogenes&action=edit&redlink=1>. К препарату устойчивы: A, B, D и G группы стрептококка <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BA%D0%BA>, Streptococcus pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Streptococcus\_pneumoniae>, Pseudomonas cepacia <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Pseudomonas\_cepacia&action=edit&redlink=1>, Ureaplasma urealyticum <http://ru.wikipedia.org/wiki/Ureaplasma\_urealyticum>, Mycoplasma hominis <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Mycoplasma\_hominis&action=edit&redlink=1> и анаэробные бактерии. Действует как на вне-, так и на внутриклеточно расположенные Mycobacterium tuberculosis <http://ru.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium\_tuberculosis>, сокращает сроки их выделения из организма, обеспечивает более быстрое рассасывание инфильтратов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%82>. На большинство микроорганизмов действует в низких концентрациях (концентрация, необходимая для подавления роста 90% штаммов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%BC>, обычно не более 1 мкг/мл). Резистентность развивается редко [2, 5, 11].

Лекарственные взаимодействия

Не влияет на фармакокинетику изониазида <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%B7%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%B4>.

Не взаимодействует с теофиллином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD>, кофеином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%84%D0%B5%D0%B8%D0%BD>.

Повышает активность пероральных <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5\_%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D1%83%D0%BB%D1%8F%D0%BD%D1%82%D1%8B&action=edit&redlink=1> антикоагулянтов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B0%D0%B3%D1%83%D0%BB%D1%8F%D0%BD%D1%82%D1%8B> и увеличивает токсичность НПВП <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%9F%D0%92%D0%9F>.

Не следует принимать антацидные лекарственные средства и сукральфат <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%83%D0%BA%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%84%D0%B0%D1%82> в течение 4 ч до и 2 ч после приема ломефлоксацина (образует с ними хелатные <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D1%82%D1%8B> соединения, что снижает его биодоступность <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%83%D0%BF%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C>).

При лечении больных с туберкулезом ломефлоксацин используют совместно с изониазидом, пиразинамидом <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4>, стрептомицином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD> и этамбутолом <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B1%D1%83%D1%82%D0%BE%D0%BB> (не рекомендуется сочетание с рифампицином - анатагонизм).

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение.

Отсутствует перекрестная устойчивость с пенициллинами <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D1%8B>, цефалоспоринами <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B5%D1%84%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D1%81%D0%BF%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%BD%D1%8B>, аминогликозидами <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%B4%D1%8B>, ко-тримоксазолом <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE-%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BB>, метронидазолом <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B4%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BB>.

Витамины <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%8B> с минеральными добавками следует применять за 2 ч до или через 2 ч после применения ломефлоксацина [2].

Показания

Инфекции НДП (обострение хронического бронхита не пневмококковой этиологии).

Инфекции МВП.

В России применяется в комплексной терапии туберкулёза, однако контролируемые клинические исследования не проводились.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, по 400 мг; глазные капли 0,3%.

Хранение

Список Б [2, 4, 6].

**10. Хинолоны III поколения**

Левофлоксацин(Levofloxacin)

Представляет собой левовращающий изомер офлоксацина.

Является основным представителем хинолонов III поколения - так называемых «респираторных» хинолонов, отличительным свойством которых является более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), микоплазм и хламидий. Имеет высокую биодоступность при приёме внутрь - около 100%. Т1/2 - 6-8 ч.

Торговые названия

Виталецин, Гирацин, Лебел, Леволет, Глево, Левофлоксацин, Лефлобакт, Маклево, Офтаквикс, Таваник®, Флексид, Флорацид®, Элефлокс®, Лефокцин [2, 4].

Спектр активности

Эффективен в отношении Staphylococcus aureus <http://ru.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\_aureus>, Staphylococcus epidermidis <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Staphylococcus\_epidermidis&action=edit&redlink=1>, Streptococcus pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Streptococcus\_pneumoniae>, Streptococcus pyogenes <http://ru.wikipedia.org/wiki/Streptococcus\_pyogenes>, Enterobacter aerogenes <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterobacter\_aerogenes&action=edit&redlink=1>, Enterobacter agglomerans <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterobacter\_agglomerans&action=edit&redlink=1>, Escherichia coli <http://ru.wikipedia.org/wiki/Escherichia\_coli>, Haemophilus influenzae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Haemophilus\_influenzae>, Klebsiella pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Klebsiella\_pneumoniae>, Legionella pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Legionella\_pneumoniae&action=edit&redlink=1>, Proteus mirabilis <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Proteus\_mirabilis&action=edit&redlink=1>, Pseudomonas aeruginosa <http://ru.wikipedia.org/wiki/Pseudomonas\_aeruginosa>, Pseudomonas fluorescens <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Pseudomonas\_fluorescens&action=edit&redlink=1>, Chlamydia pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlamydia\_pneumoniae&action=edit&redlink=1>, Mycoplasma pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Mycoplasma\_pneumoniae&action=edit&redlink=1>, Acinetobacter anitratus <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Acinetobacter\_anitratus&action=edit&redlink=1>, Bordetella pertussis <http://ru.wikipedia.org/wiki/Bordetella\_pertussis>, Proteus vulgaris <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Proteus\_vulgaris&action=edit&redlink=1>, Clostridium perfringens <http://ru.wikipedia.org/wiki/Clostridium\_perfringens> [2, 5].

Лекарственные взаимодействия

Увеличивает T1/2 циклоспорина <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%BE%D1%81%D0%BF%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%BD>.

Эффект снижают лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA>, сукральфат <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%83%D0%BA%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%84%D0%B0%D1%82>, Al3+ и Mg2+-содержащие антацидные <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D1%8B> лекарственные средства и соли Fe (необходим перерыв между приемом не менее 2 ч). НПВП, теофиллин <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD> повышают судорожную готовность, ГКС <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%9A%D0%A1> повышают риск разрыва сухожилий.

Циметидин <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD> и лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение.

Раствор для внутривенного введения совместим с 0.9% раствором NaCl <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9\_%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D1%80>, 5% раствором декстрозы <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B0>, 2.5% раствором Рингера <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D1%80\_%D0%A0%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%B0> с декстрозой <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A0%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D1%80\_%D0%A0%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%B0\_%D1%81\_%D0%B4%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%BE%D0%B9&action=edit&redlink=1>, комбинированными растворами для парентерального питания (аминокислоты <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D1%8B>, углеводы <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%B3%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%8B>, электролиты).

Нельзя смешивать с гепарином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD> и растворами, имеющими щелочную реакцию [2].

Показания

Инфекции ВДП (острый синусит).

Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).

Инфекции МВП.

Инфекции кожи и мягких тканей.

Сибирская язва (лечение и профилактика).

Формы выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, по 250, 500 и 750 мг; раствор для инфузий 5 мг/мл; капли глазные 0,5%.

Хранение

Список Б [2, 4, 6].

**11. Хинолоны IV поколения**

Моксифлоксацин (Moxifloxacin)

Превосходит хинолоны II поколения по активности против пневмококков (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и атипичных патогенов (хламидии, микоплазмы).

В отличие от всех других фторхинолонов хорошо действует на неспорообразующие анаэробы, в том числе на B.fragilis. Несколько уступает ципрофлоксацину по активности в отношении грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae и синегнойной палочки.

Биодоступность при приеме внутрь - 90%. Т1/2 - 12-13 ч.

Торговые названия

Авелокс®, Плевилокс [2].

Спектр активности

Проявляет активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4\_%D0%93%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B0>, анаэробных, кислотоустойчивых и атипичных бактерий: Mycoplasma spp. <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Mycoplasma\_spp.&action=edit&redlink=1>, Chlamydia spp. <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlamydia\_spp.&action=edit&redlink=1>. Эффективен в отношении бактериальных штаммов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%BC>, резистентных к бета-лактамным антибиотикам <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8> и макролидам <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B0%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B4%D1%8B>. Активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов: грамположительные - Staphylococcus aureus <http://ru.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\_aureus>, Streptococcus pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Streptococcus\_pneumoniae>, Streptococcus pyogenes <http://ru.wikipedia.org/wiki/Streptococcus\_pyogenes>; грамотрицательные - Haemophilus influenzae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Haemophilus\_influenzae> (включая как продуцирующие, так и не продуцирующие бета-лактамазу штаммы), Klebsiella pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/wiki/Klebsiella\_pneumoniae>, Escherichia coli <http://ru.wikipedia.org/wiki/Escherichia\_coli>, Enterobacter cloacae <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterobacter\_cloacae&action=edit&redlink=1>; атипичные - Chlamydia pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlamydia\_pneumoniae&action=edit&redlink=1>, Mycoplasma pneumoniae <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Mycoplasma\_pneumoniae&action=edit&redlink=1> [2, 5].

Лекарственные взаимодействия

Антациды <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%D1%8B>, минеральные вещества, поливитамины <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%8B> ухудшают абсорбцию <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%B1%D1%81%D0%BE%D1%80%D0%B1%D1%86%D0%B8%D1%8F\_(%D1%84%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F)> (вследствие образования хелатных <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D1%82%D1%8B> комплексов с поливалентными катионами <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BE%D0%BD>) и снижают концентрацию моксифлоксацина в плазме <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%BC%D0%B0\_%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B8> (одновременный прием возможен с интервалом в 4 ч до или 2 ч после приема моксифлоксацина).

Одновременное применение с др. хинолонами повышает риск удлинения интервала Q-T.

Ранитидин <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD> снижает всасывание моксифлоксацина.

Не взаимодействует с пробенецидом <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%86%D0%B8%D0%B4&action=edit&redlink=1>, варфарином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D1%80%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD>, пероральными контрацептивами <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5\_%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%B2%D1%8B>, теофиллином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD>, глибенкламидом <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BB%D0%B8%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4>, морфином <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D1%80%D1%84%D0%B8%D0%BD>, итраконазолом <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BB>.

Незначительно влияет на фармакокинетические параметры дигоксина <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%B3%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BD>.

Раствор для инфузий совместим со следующими растворами лекарственными средствами: 0.9% <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9\_%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D1%80> и 1 молярным раствором хлорида натрия, водой для инъекций, раствором декстрозы <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B0> (5, 10 и 40%), 20% раствором ксилита <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%81%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82>, раствором Рингера <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D1%80\_%D0%A0%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%B0>, Рингера-лактата, 10% раствором Аминофузина <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A0%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D1%80\_%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D1%84%D1%83%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%B0&action=edit&redlink=1>, раствором Йоностерила <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A0%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D1%80\_%D0%99%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BB%D0%B0&action=edit&redlink=1>. Несовместим с 10 и 20% растворами хлорида натрия, 4.2 и 8.4% раствором гидрокарбоната натрия <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B1%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82\_%D0%BD%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%8F> [2].

Показания

Инфекции ВДП (острый синусит).

Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).

Инфекции кожи и мягких тканей.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой по 400 мг; раствор для инфузий.

Хранение

Список Б [2, 4, 6].

**12. Связь структуры и действия**

Основной первичной мишенью действия фторхинолонов являются ферменты, ответственные за процесс нормального синтеза ДНК в микробной клетке: ДНК-гираза (топоизомераза II) у грамотрицательных микроорганизмов и топоизомераза IV у грамположительных. У человека аналогичные ферменты имеют другое строение и не катализируют процесс суперспирализации ДНК.

Топоизомеразы II и IV выполняют важные функции в процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации: ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) нитей ДНК, а топоизомераза IV участвует в разъединении (декатенации) ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК (рис. 1). Ингибирование данных ферментов приводит к нарушению процессов деления и роста бактериальной клетки, что, в конце концов, вызывает её гибель.



Рис. 1 - Процессы, катализируемые ДНК-гиразой и топоизомеразой IV

Фторхинолоны связываются с ДНК с образованием сложного комплекса, в который входят 4 молекулы лекарственного вещества, молекула ДНК и ингибируемый фермент. В молекуле фторхинолонов можно выделить несколько участков, ответственных за связывание с ферментом-мишенью и проникновение в клетку.



Рис. 2

В таблице 1 показано влияние различных заместителей на антибактериальную активность фторхинолонов. Обязательными условиями для проявления антибактериальной активности являются атом азота в 1-м положении, карбоксильная группа в 3-м положении и оксогруппа в 4-м положении молекулы фторхинолона.

Таблица 1 - Влияние заместителей на активность фторхинолонов

|  |  |
| --- | --- |
| Положение | Влияние на активность |
| N(1) | Играет важную роль в проявлении антибактериальной активности. Замена на углерод, кислород, серу приводит к значительному уменьшению активности или полному её исчезновению. Оптимальным углеводородным остатком, связанным с N(1) является этильный или циклопропильный. В остатке могут присутствовать один или два атома фтора |
| С(2) | Не содержит заместителей. Введение в данное положение CH3 или SCH3 группы из-за стерического влияния дезактивирует молекулу фторхинолона |
| С(3) | В данном положении обязательно должна присутствовать карбоксильная группа. Замена такой группы на атом водорода, ацил, остатки гидроксамовой, уксусной, фосфоновой, сульфиновой, сульфоновой кислот и т.д. приводит к резкому снижению антибактериальной активности или полной её потере. |
| С(4) | Оксогруппа в 4-м положении (как и карбоксильная группа в 3-м положении) является обязательной для связывания фторхинолонов с ферментом-мишенью. Замена данной группы на любую другую приводит к полному исчезновению антибактериальной активности. |
| С(5) | Различные заместители, связанные с данным атомом углерода могут уменьшать или увеличивать антибактериальную активность. Например, введение NH2-группы приводит к значительному повышению активности, а CH3NH-группы снижает её. |
| С(6) | Атом галогена (особенно фтора) в данном положении оказывает благоприятное действие на антибактериальную активность, но вовсе не обязателен для получения высокоактивных соединений. |
| С(7) | Практически все фторхинолоны содержат в 7 положении C-N связь. Большинство фторхинолонов содержат в 7 положении остатки 4 - 6 членных насыщенных азотсодержащих гетероциклов. Данные заместители необходимы для придания фторхинолонам амфотерных свойств и улучшения их фармакокинетики. При физиологических значениях рН лекарственное вещество будет существовать в виде цвиттер-иона и хорошо проникать в различные ткани и органы, а также в микробные клетки. |
| С(8) | Увеличивают активность атомы галогенов, метоксигруппа, а также замещение C(8) на атом азота. |

**Токсичность фторхинолонов**

Изучению токсичности фторхинолонов уделяется большое внимание.

Фторхинолоны, применяющиеся в клинике, являются относительно малотоксичными препаратами и, как правило, хорошо переносятся взрослыми больными, в том числе и при длительных курсах лечения. Частота побочных реакций при монотерапии фторхинолонами не выше, чем при применении высокоактивных антибактериальных препаратов других классов химических веществ. Препараты не проявляют гепато-, нефро- и ототоксического действия. Однако в числе нежелательных реакций необходимо отметить следующие побочные эффекты.

Таблица 2 - Зависимость токсических эффектов фторхинолонов от положения заместителей в хинолоновом цикле молекулы

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Положение заместителя в цикле | Риск токсических эффектов | | | | Растворимость |
|  | фототоксичность | генотоксичность | взаимодействие с теофиллином | ЦНС-эффекты |  |
| N1 | - | + | + | - | - |
| C5 | + | + | - | - | - |
| C6 (в том числе положение основного атома фтора) | - | - | - | - | - |
| С7 | - | ++ | + | ++ | ++ |
| Х8 | ++ | ++ | - | - | ++ |

**Комбинированное действие**

Комбинация фторхинолонов с другими антибактериальными препаратами не приводит в большинстве случаев к существенным изменениям активности: обычно наблюдается аддитивный или индифферентный эффект, реже - синергидный, но не антагонистический. Синергизм чаше отмечается при сочетании ципрофлоксацина с антисинегнойными пенициллинами. В опытах in vitro наблюдался синергизм при комбинации ципрофлоксацина с аминогликозидами, при этом наиболее выраженное повышение бактерицидной активности фторхинолона отмечалось при использовании субингибируюших концентраций сизомицина. Ванкомицин, азлоциллин, мезлоциллин и цефтазидим не влияли на бактерицидную активность ципрофлоксацина; антагонистическое действие отмечено с препаратами, ингибирующими синтез белка или РНК (тетрациклин, хлорамфеникол). В целом, возможно комбинированное применение фторхинолонов с клиндамицином, эритромицином, метронидазолом, ванкомицином, пенициллинами, цефалоспоринами или аминогликозидами.

Несмотря на ряд различий в антимикробной активности фторхинолонов, можно отметить ряд общих свойств, характерных для всех препаратов:

широкий антимикробный спектр действия;

преимущественную активность в отношении грамотрипательных аэробных бактерий;

активность в отношении микробов, паразитирующих внутриклеточно (легионеллы, хламидии, микоплазмы, микобактерии);

активность в отношении штаммов микроорганизмов, устойчивых к нефторированным хинолонам и антимикробным препаратам других фармакологических групп;

единый механизм действия на микробную клетку;

относительно низкую степень развития резистентности микробов к фторхинолонам;

бактерицидный тип антимикробного действия;

относительно длительный постантибиотический эффект [2, 3, 10].

**Заключение**

В результате анализа данной группы соединений можно сделать вывод, что открытие и внедрение в клиническую практику лечения бактериальных инфекций фторхинолонов - это одно из важнейших событий в истории химиотерапевтических лекарственных средств. Антимикробные препараты группы фторхинолонов, объединенные общим механизмом антимикробного действия (ингибируют синтез ключевого фермента бактериальной клетки - ДНК-гиразы) в настоящее время занимают одно из ведущих мест в химиотерапии бактериальных инфекций. Благодаря широкому спектру антимикробной активности, благоприятным фармакокинетическим свойствам, низкой токсичности они широко применяются при лечении различных инфекций. Разработка новых фторхинолонов идет по пути расширения спектра антимикробного действия, в том числе и на грамположительные микроорганизмы, анаэробы и внутриклеточные патогены. Однако повышение антимикробной активности может сопровождаться усилением ряда нежелательных побочных эффектов препаратов.

Разработка новых фторхинолонов, с точки зрения модификации химической структуры соединений, проводилась в следующих основных направлениях:

дополнительное фторирование; введение фтора или синтезированы высокоактивные непосредственно в цикл в положение 8 или в структуру радикала по положениям 1 или 7, при этом были соединения, в том числе и с 4 атомами фтора в молекуле:

введение в положение 8 хлора, ОСН3 или СН3 групп;

введение в положение 5 цикла NH2, CH3, C2H5, OCH3-групп;

модификация структуры радикалов по положениям 1 или 7 цикла;

попытка синтеза и разработки новых активных соединений в ряду три- и тетрациклических структур;

разработка препаратов по принципу "prodrug" с целью повышения растворимости высокоактивных соединений, в том числе действующих на анаэробы [8, 9, 10].

**Список использованных источников**

1. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2ч: Учебн. пособие / В. Г. Беликов. - 2-е изд. - М: МЕДпресс-информ, 2008. - 616 с.

. Википедия. Фторхинолоны [Электронный ресурс] /Режим доступа: http:// ru.wikipedia.org/wiki/ - Дата доступа: 23.04.2011.

. В мире лекарств. Фторхинолоны [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://medi.ru>. - Дата доступа: 16.04.2011.

. Жерносек А.К. Лекция 13: Производные хинолина и хинуклидина, 2010-2011. - 7 с.

. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. -2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 944с.

. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2ч. - 9-е изд., перераб. И доп. - М.: Медицина, 1984. - 576 с.

. Открытие фторхинолонов [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.pharmasvit.com>. - Дата доступа: 19.04.2011.

. Токсичность фторхинолонов [Электронный ресурс] /Режим доступа: http:// nature.web.ru/ - Дата доступа: 24.04.2011.

. Фторхинолоны [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://internal.mif> - ua.com/archive/ - Дата доступа: 23.04.2011.

. Фторхинолоны [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/registration/> - Дата доступа: 23.04.2011.

11. Харкевич Д.А. Фармакология / Д.А. Харкевич - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 736 с.