

Глава 3. Хинолоны/фторхинолоны

Хинолоны, прежде всего налидиксовая кислота, длительное время начиная с 60-х гг. прошлого века применялись только при инфекциях МВП, в связи с наличием активности только в отношении грамотрицательных бактерий. После получения в 1980-х гг. первых фторированных хинолонов (фторхинолонов) стало очевидно, что эти препараты с учетом существенных преимуществ перед своими предшественниками могут иметь значительно большие клинические возможности.

В течение последних лет фторхинолоны представляли собой один из динамично развивающихся классов антибиотиков, который сейчас насчитывает уже более десятка различных препаратов. По сравнению с нефторированными хинолонами они характеризуются более широким микробиологическим спектром и улучшенной фармакокинетикой. Важное клиническое значение имеет активность фторхинолонов против многих грамотрицательных бактерий, включая нозокомиальные штаммы, устойчивые к цефалоспорином, аминогликозидам и другим антибиотикам. Это дает возможность широко использовать фторхинолоны в первую очередь при тяжелых нозокомиальных инфекциях различной локализации. Новые фторхинолоны, такие как моксифлоксацин, активны не только в отношении аэробной флоры, но и против анаэробов, что позволяет применять их при лечении инфекций смешанной этиологии.

Показания к назначению фторхинолонов с течением времени расширяются, их стали применять при внебольничных инфекциях дыхательных путей, таких как острый риносинусит, обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония. Перспективны в этом плане новые фторхинолоны (хинолоны III–IV поколения), обладающие повышенной (по сравнению с препаратами II поколения) активностью в отношении пневмококков и внутриклеточных микроорганизмов.

По механизму действия хинолоны принципиально отличаются от других антимикробных препаратов, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. Бактерицидный эффект хинолонов связан с ингибированием двух жизненно важных ферментов микробной клетки — ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, что сопровождается нарушением синтеза ДНК и процесса репликации бактериальной клетки. Фторхинолоны блокируют большее количество субъединиц указанных энзимов, что обуславливает их более мощный антибактериальный эффект.

Классификация

Исходя из микробиологического принципа систематизации, хинолоны можно разделить на четыре поколения (табл. 23). I поколение — нефторированные хинолоны (табл. 24) — имеет наиболее узкий спектр активности, включающий ограниченное число грамотрицательных бактерий. Хинолоны II поколения действуют на значительно большее количество грамотрицательных микроорганизмов и стафилококки. Препараты III поколения, сохраняя высокую активность против грамотрицательных бактерий, хорошо действуют на пневмококки и внутриклеточные возбудители, а IV — плюс к этому на анаэробы.

Классификация хинолонов

I поколение — нефторированные	II поколение	III поколение — «респираторные»	IV поколение — «респираторные с антианаэробной активностью»
Налидиксовая кислота Пипемидовая кислота	Ципрофлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин	Левифлоксацин Спарфлоксацин	Моксифлоксацин Гемифлоксацин Гатифлоксацин

3.1. ХИНОЛОНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

С учетом узкого спектра активности и фармакокинетических особенностей хинолоны I поколения применяют в основном при инфекциях МВП. К ним довольно быстро развивается резистентность микроорганизмов, причем она является перекрестной ко всем препаратам этой группы. Более того, в процессе применения нефторированных хинолонов микрофлора может вырабатывать резистентность и к фторхинолонам. По этой причине использование нефторированных хинолонов должно быть предельно сокращено (в последние годы применяется в основном только налидиксовая кислота, а другие препараты имеют лишь «историческое» значение). Еще одним существенным фактором, ограничивающим широкое использование хинолонов I поколения, считается их худший по сравнению с фторхинолонами профиль переносимости.

НАЛИДИКСОВАЯ КИСЛОТА

Спектр активности

Грам(-) палочки: *E. coli*, шигеллы, сальмонеллы, протеи, клебсиеллы. Синегнойная палочка, грамположительные кокки и анаэробы устойчивы.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, особенно натощак (но при этом хуже переносится). Высокие концентрации создаются только в моче. При щелочной реакции мочи антимикробный эффект усиливается. $T_{1/2}$ — 1–1,5 ч.

Нежелательные реакции

- ♦ ЖКТ — изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.
- ♦ Цитопении.
- ♦ Гемолитическая анемия (редко).
- ♦ Нейротоксичность — бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения и слуха, парестезии, тремор, судороги.
- ♦ Холестаз, гепатит.
- ♦ Аллергические реакции.

Лекарственные взаимодействия

Антагонизм с нитрофуранами (резко снижается эффект).

