

Лекция № 7

ФТОРХИНОЛОНЫ И ИХ РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

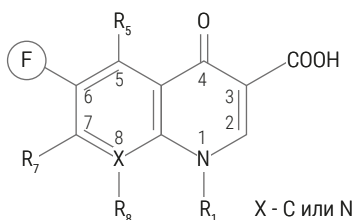
Фторхинолоны и их роль в лечении инфекционных заболеваний. Спектр действия. Осложнения

План

1. Классификации фторхинолонов.
2. Спектр противомикробной активности.
3. Механизм действия.
4. Механизмы вторичной резистентности.
5. Фармакокинетика и лекарственные формы.
6. Показания к применению и противопоказания фторхинолонов.
7. Побочные эффекты.
8. Лекарственные взаимодействия.

Фторхинолоны (англ. *fluoroquinolones*) — группа лекарственных веществ, обладающих выраженной противомикробной активностью, широко применяющихся в медицине в качестве антибактериальных лекарственных средств широкого спектра действия. По широте спектра противомикробного действия, активности, и показаниям к применению они близки к антибиотикам, но отличаются от них по химической структуре и происхождению. (Антибиотики являются продуктами природного происхождения либо близкими синтетическими аналогами таковых, в то время, как фторхинолоны не имеют природного аналога).

В 1960-х годах была обнаружена высокая антимикробная активность налидиксовой кислоты. Затем была синтезирована оксолиновая кислота, с тем же спектром действия, но более активная (в 2–4 раза *in vitro*). В продолжение этих работ был синтезирован ряд производных 4-хинолона, среди которых особенно активными оказались соединения, содержащие в положении 6 атом фтора, а в положении 7 — пиперазиновое кольцо, с дополнительными замещениями, либо без них. Эти соединения были названы **фторхинолонами**; их можно также назвать **хинолонами второго поколения**.



Общепринятой систематизации фторхинолонов нет. Существует несколько классификаций: фторхинолоны разделяют по поколениям; по количеству атомов фтора в молекуле (моnofторхинолоны, дифторхинолоны и трифторхинолоны); а также на фторированные и антипневмококковые (или респираторные).

КЛАССИФИКАЦИИ ФТОРХИНОЛОНОВ

Поколения фторхинолонов отличаются друг от друга спектром антибактериальной активности. Каждое новое поколение в чем-то превосходит предыдущее.

1 поколение называют «**грамотрицательным**», поскольку препараты, относящиеся к этому поколению, действуют на широкий спектр грамотрицательных бактерий. А из грамположительных лишь на несколько разновидностей стафилококка, листерии, коринебактерии, туберкулезную палочку.

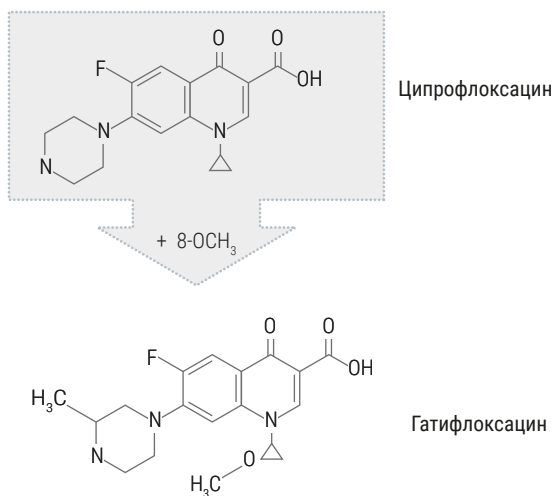
Системные: Ципрофлоксацин, Ломефлоксацин и Офлоксацин. Они проникают в различные органы и ткани, поэтому используются при инфекциях самых разных локализаций: дыхательных путей, уха, глаза, придаточных пазух, носа, мочеполовой сферы, ЖКТ, кожи, костей и др.

Уросептики: Норфлоксацин и Пефлоксацин. Эти средства создают высокие концентрации в моче, поэтому применяются чаще всего при инфекциях мочеполовой системы.

Но препараты этого поколения слабо действуют на пневмококк, хламидии, микоплазмы, анаэробы.

2 поколение получило название «*респираторного*», так как относящиеся к нему средства действуют не только на тех возбудителей, что и 1 поколение, но и на большинство возбудителей инфекций дыхательных путей (пневмококк, *Mycoplasma pneumoniae* и др.).

3 поколение — способен уничтожать анаэробные бактерии.



По количеству атомов фтора в химической структуре фторхинолоны делятся на

монофторированные:	дифторированные	трифторированные
• пефлоксацин (абактал); • норфлоксацин (норбактин, нолицин); • офлоксацин (таривид); • ципрофлоксацин (ципробай, квинтор)	ломефлоксацин (максаквин)	флероксацин

«Микробиологическая» классификация

Классические, «гр(-)» без антипневмококковой активности	Активные в отношении Гр(+) кокков и атипичных МО	Активные в отношении Гр(+) кокков, атипичных МО и анаэробов
норфлоксацин*, пефлоксацин* ципрофлоксацин, офлоксацин, эноксацин,	левофлоксацин, спарфлоксацин	моксифлоксацин
* – Действуют преимущественно в мочевыводящих путях		

По поколениям

1 поколения	2 поколения	3 поколения
Уросептики: - Норфлоксацин (Нолицин, Норбактин и др.); - Пефлоксацин (абактал); - Циноксацин (Цинобак). Системные: - Офлоксацин (Офло, Таривид, Тарицин и др.); - Ципрофлоксацин (Сифлокс, Циплокс, Ципробай и др.); - Ломефлоксацин (Ломфлокс, Максаквин и др.)	- Левофлоксацин (Таваник); - Спарфлоксацин (Респара, Спарфло)	- Моксифлоксацин (Авелокс); - Грепафлоксацин; - Гатифлоксацин

Клиническая классификация

«Мочевые» Активны в отношении основных патогенов инфекций мочевыводящих путей.	«Классические» Более широкий спектр, но недостаточное действие на стрептококки.	«Респираторные»	«Расширенного спектра»
норфлоксацин, пефлоксацин	Ципрофлоксацин*, офлоксацин**, ломефлоксацин. * – наивысшая активность против синегнойной палочки. ** – в отношении хламидий	левофлоксацин, спарфлоксацин. По сравнению с классическими – добавлено действие в отношении пневмококков, в том числе резистентных к пенициллинам и макролидам; внутриклеточных возбудителей	Моксифлоксацин По сравнению с «респираторными» добавлена активность в отношении анаэробов

СПЕКТР ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Фторхинолоны активны в отношении делящихся грамположительных, а также покоящихся и делящихся грамотрицательных микроорганизмов. Препараты оказывают бактерицидное действие. Невысокая активность в отношении стрептококков, пневмококков, энтерококков, хламидий, микоплазм, микобактерий туберкулеза.

Отсутствие эффекта при лечении инфекций, вызванных спирохетами, листериями и большинством анаэробов.

Высоко-чувствительны	Умеренно-чувствительны	Мало-чувствительны	Первичная (природная) резистентность
• большинство Гр(-) аэробных бактерий, энтеробактерий (кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, энтеробактера, клебсиеллы, протей, серратий)*; • гемофильной** и синегнойной палочек; • стафилококки (золотистый и эпидермальный)** (спарфлоксацин); • листерии, бруцеллы	• стрептококки групп А, В, С (включая пневмококки)** (спарфлоксацин); • микобактерии туберкулеза, лепры* (спарфлоксацин); • внутриклеточные возбудители – хламидии и микоплазмы, Легионеллы* (левофлоксацин, моксифлоксацин)	• анаэробы (особенно бактерииды); • энтерококки; • уреоплазмы; • препараты группы, созданные в последние 10–15 лет (III поколение фторхинолонов), отличаются от предыдущих поколений более выраженной; • противококковой (в частности противопневмококковой** активностью); • активностью в отношении анаэробов	• бледной трепонемы; • грибов; • вирусов; • простейших; • метициллин-резистентных стафилококков; • Enterococcus faecium

* Грамотрицательные возбудители.

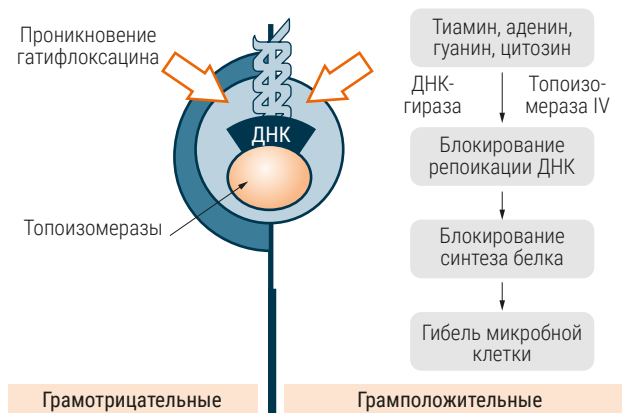
** Грамположительные микроорганизмы.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Фторхинолоны обладают уникальным механизмом действия: легко проникая через оболочки микроорганизмов (высокая липофильность), ингибируют ДНК-гиразу (топоизомеразу I) и топоизомеразу IV — ключевых ферментов бактериальной клетки, ответственных за процесс нормального синтеза ДНК микроорганизма.

ДНК-гираза, ответственная за структуру и функции ДНК, осуществляет суперспирализацию бактериальной ДНК, «упаковывая» ее в виде сложной двойной спирали в хромосоме. Блокада ДНК-гиразы приводит к гибели бактерий (бактерицидный эффект).

Топоизомераза IV — разделение дочерних хромосом в процессе репликации. Обеспечивает синтез белков SOS-системы, защищающих микробную клетку от воздействия на нее неблагоприятных факторов внешней среды, обеспечивающих образование филаментных форм палочковидных бактерий (что является обязательным условием деления клеток).



Механизм действия фторхинолонов

ИНГИБИРОВАНИЕ ДНК-ГИРАЗЫ (ТОПОИЗОМЕРАЗЫ I)

Уровень бактериальной активности хинолонов определяется степенью их сродства к ферментам — топоизомеразам. Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех хинолоновых препаратов можно выделить первичную и вторичную мишень действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный хинолон проявляет наибольшее сродство.

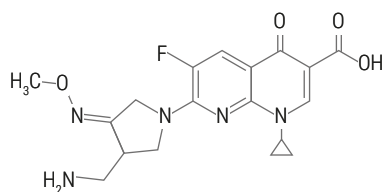
У грамотрицательных бактерий наибольшее сродство хинолоны проявляют к **ДНК-гиразе**, благодаря чему именно этот фермент является первичной мишенью их действия.

У грамположительных ситуация менее однозначная.

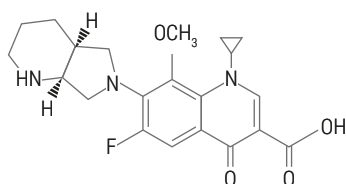
Добавление активного радикала 8-Н₃СО к традиционному ципрофлоксацину позволило создать препараты нового, респираторного типа, которые выгодно отличаются от этого класса препаратов. Классические ФХ действуют только на один фермент,

имея при этом относительно узкий спектр действия и высокую вероятность развития резистентности возбудителя. Новые респираторные ФХ воздействуют на оба фермента, обладая при этом более широким спектром действия на патогенные пневмонии и минимальной вероятностью возникновения резистентности возбудителя.

Гемифлоксацин, ситафлоксацин и клинафлоксацин, вероятно, обладают приблизительно одинаковым сродством к обоим ферментам.



Гемифлоксацин



Моксифлоксацин

МЕХАНИЗМЫ ВТОРИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

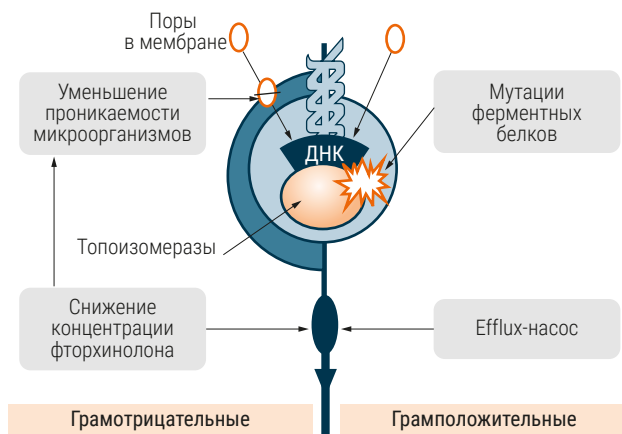
Вторичная резистентность развивается медленно, если возникает — распространяется и на многие антибиотики (поэтому фторхинолоны — препараты глубокого резерва).

В связи с наличием у хинолонов двух мишеней действия устойчивость к ним формируется ступенеобразно. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие хинолонов на микроорганизм продолжается, то возможно возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, дальнейшее повышение МПК.

Считается, что фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции

устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных.

Формирование приобретенной устойчивости к хинолонам описано практически у всех микроорганизмов, обладающих природной чувствительностью к этим препаратам. Однако распространение устойчивости среди некоторых микроорганизмов приобретает особое значение.



Механизмы резистентности возбудителей к фторхинолонам

У граммотрицательных бактерий основной мишенью действия всех фторхинолонов является ДНК-гираза; топоизомераза IV менее чувствительна. Соответственно, при селекции устойчивости как *in vitro*, так и *in vivo* вначале формируются штаммы с мутациями в генах ДНК-гиразы, а затем и в генах топоизомеразы IV. Среди клинических штаммов граммотрицательных бактерий (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*, *Neisseria* и *Moraxella*), проявляющих сниженную чувствительность к фторхинолонам, чаще всего выявляют замену серина, находящегося в 83м положении ДНК-гиразы, на какую-либо другую аминокислоту (тирозин, фенилаланин, или изолейцин).

У граммотрицательных бактерий, в подавляющем большинстве случаев, выявляют полную перекрестную резистентность между пefлоксацином, офлоксацином, ципрофлоксацином, ломефлоксацином, левофлоксацином, спарфлоксацином, гатифлоксацином и моксифлоксацином. В отношении небольшого количества штаммов граммотрицательных бактерий, устойчивых к перечисленным препаратам, активность могут сохранять клинафлоксацин, ситафлоксацин и гемифлоксацин.

Некоторые уропатогенные энтеробактерии могут быть устойчивыми к норфлоксацину, но сохранять чувствительность ко всем другим фторхинолонам.

Перечисленные закономерности в формировании перекрестной устойчивости к фторхинолонам среди грамотрицательных микроорганизмов важны для планирования рациональной антибактериальной терапии и интерпретации результатов микробиологических исследований.

Среди грамотрицательных возбудителей инфекций дыхательных путей (*H.influenzae*, *M.catarrhalis*) устойчивость к фторхинолонам до настоящего времени является казуистикой и не имеет практического значения.

Для грамотрицательных микроорганизмов возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей устойчивость к фторхинолонам также не характерна. Так, среди уропатогенных *E.coli* в России частота устойчивости к налидиксовой кислоте не превышает 5,5%, а к ципрофлоксацину 2,2%.

Устойчивость к хинолонам описана среди возбудителей кишечных инфекций сальмонелл, шигелл и кампилобактерий, однако частота значительно варьирует в различных географических регионах.

На территории России устойчивость гонококков к фторхинолонам до последнего времени не являлась значимой проблемой, однако недавно в Москве начали регистрировать штаммы гонококков со значительно сниженной чувствительностью к фторхинолонам.

В отличие от возбудителей внебольничных инфекций, среди некоторых **госпитальных патогенов** частота устойчивости к фторхинолонам достигает значимого уровня, существенно сказывающегося на клинической эффективности этих препаратов. В первую очередь, речь идет о *P.aeruginosa*. в отделениях интенсивной терапии устойчивость к фторхинолонам среди этих микроорганизмов в среднем составляет 23%. Высокий уровень устойчивости к фторхинолонам характерен и для других неферментирующих микроорганизмов. На территории России в отделениях реанимации частота устойчивости к ципрофлоксацину среди *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. варьирует от 13 до 53%.

УСТОЙЧИВОСТЬ СРЕДИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Наибольшее значение грамположительных микроорганизмов имеет устойчивость к фторхинолонам *S.pneumoniae*, связана практически только с мутациями в генах *gugA* и *parC*. Мутации в генах *gugB* и *parE* существенного значения не имеют. Причем, чем больше мутаций присутствует в генах ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, тем выше значения МПК всех фторхинолонов. В результате нескольких мутаций штамм пневмококков может приобрести клинически значимую устойчивость к офлоксацину, но сохранить чувствительность к спарфлоксацину и моксифлоксацину, несмотря на повышение МПК этих препаратов.

Селекция устойчивости, скорее всего, происходит на фоне применения фторхинолонов с низкой антипневмококковой активностью. Причем применяться они могут по показаниям, не связанным с инфекциями дыхательных путей. Основной причиной, вероятно, является широкое применение фторхинолонов при инфекциях мочевыводящих путей и другой локализации.

Учитывая изложенные факты, весьма обоснованными представляются рекомендации о замене при инфекциях дыхательных путей «старых» фторхинолонов на препараты, обладающие повышенной антипневмококковой активностью и низким потенциалом к селекции устойчивости, такие как левофлоксацин, спарфлоксацин и моксифлоксацин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- ▶ Фторхинолоны полно и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта (биодоступность 90%).
- ▶ 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.
- ▶ Мало связываются с белками плазмы.
- ▶ Имеют длительный период полувыведения.
- ▶ Проникают в различные органы и ткани, включая почки (моча), железы внешней секреции (слюна, желчь, мокрота), кости, предстательную железу, лейкоциты и другие клетки. Концентрация в лейкоцитах в 5–6 раз превышает внеклеточное содержание → высоко эффективны при инфекциях, для которых характерна внутриклеточная локализация возбудителей (бруцеллез, брюшной тиф и др.). Норфлоксацин — исключение — находится в терапевтических концентрациях только в кишечнике, мочевыводящих путях и предстательной железе.
- ▶ Фторхинолоны проходят гематоплацентарный барьер, а также в небольших количествах проникают в грудное молоко, поэтому их не назначают беременным и кормящим женщинам.
- ▶ Отличаются препараты по фармакологическим характеристикам: полупериоду существования, скорости биотрансформации, путям выделения:
 - » **ципрофлоксацин (ципробай)** биотрансформируется лишь на 7–8% введенной дозы, экскретируется почками;
 - » **офлоксацин (таривид)** устойчив к метаболическим превращениям и в неизменной форме через почки выделяется на 90–94%;
 - » **пепфлоксацин разрушается** в печени на 30% и более;

- ▶ **лomeфлoксaцин (мaксaквин)** имеет больший полупериод существования (назначают по 1 таблетке в сутки), практически не биотрансформируется, выводится в основном почками;
- ▶ длительный период полувыведения имеет флeроксaцин (12–14 ч).
- ▶ Выводятся они из организма почками, преимущественно в неизменном виде, и создают высокие концентрации в моче. При нарушении функции почек выведение хинолонов значительно замедляется.

Все препараты можно назначать внутрь. **Таблетки нельзя:**

- ▶ разламывать, разжевывать;
- ▶ запивать молоком;
- ▶ принимать одновременно с антацидами, сукралфатом и препаратами железа, так как это уменьшает всасывание препарата.

Препараты вводят внутривенно — р-р д/инф. (пeфлoксaцин, офлoксaцин, лeвoфлoксaцин, ципрoфлoксaцин). При введении обеспечивают защиту от света (возможна фотодеструкция в растворе).

Есть препараты для местного применения — капли глазные (ципрофлoксaцин, офлoксaцин).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Фторхинолоны — **средства резерва** должны использоваться только при отсутствии эффекта от парентеральной терапии высокоактивными антибиотиками широкого спектра действия

Фторхинолоны имеют широкий круг показаний:

- ▶ Инфекциях мочевыводящих путей (пиелонефрит, уретрит, цистит, простатит) — норфлoксaцин и пeфлoксaцин.
- ▶ Инфекциях, передающиеся половым путем (гонорея, хламидиоз).
- ▶ Кишечных инфекциях (сальмонеллез, дизентерия, энтероколит, иерсиниоз, холера, кампилобактериоз).
- ▶ Инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (хронический бронхит, нозокомиальная и атипичная пневмония, муковисцидоз).
- ▶ Хирургических инфекциях (гнойно-воспалительные инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, ожоги, интраабдоминальные инфекции).
- ▶ Интраабдоминальные инфекции (перитонит, холецистит и др.).
- ▶ Кишечные инфекции (сальмонеллез, дизентерия, холера и пр.).
- ▶ Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- ▶ Инфекциях органов малого таза.
- ▶ Септициемии и бактериемии.

- ▶ Инфекциях центральной нервной системы (вторичные бактериальные менингиты, вызванные грамотрицательной флорой).
- ▶ Инфекциях у больных с нейтропенией (лечение и профилактика).
- ▶ Туберкулезе (используются ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин — в качестве препаратов II ряда).

Выбор препарата группы фторхинолонов зависит от вида и тяжести заболевания, его длительности, вида возбудителя и эффективности используемых ранее препаратов.

Каждый препарат имеет свои преимущества. Например:

- ▶ **Ципрофлоксацин** наиболее активный из фторхинолонов в отношении грамотрицательных бактерий. Превосходит своих «коллег» по действию на синегнойную палочку. Применяется в комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.
- ▶ **Офлоксацин** — из 1 поколения самый активный в отношении пневмококков и хламидий, но слабее препаратов 2 и 3 поколений.
- ▶ **Норфлоксацин** и **пемфлоксацин** особенно хороши при инфекциях мочевыводящих путей и простаты.
- ▶ **Пемфлоксацин**, помимо этого, лучше других фторхинолонов проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому используется при менингитах (для этого есть форма концентрата для в/в введения).
- ▶ **Спарфлоксацин** превосходит другие препараты этой группы по длительности действия. Применяется однократно в сутки.
- ▶ **Левифлоксацин** — изомер офлоксацина, но в 2 раза активнее его и лучше переносится.
- ▶ **Моксифлоксацин** из всей группы самый активный в отношении пневмококков, хламидий, микоплазм, анаэробов. Может применяться эмпирически (то есть вслепую, без посева бактерий) при тяжелых инфекциях различных локализаций.

Рассматривают как препараты 1 ряда только в следующих случаях:

- ▶ Осложненные инфекции мочевыводящих путей, вызванные полирезистентной флорой.
- ▶ Тяжелая гнойная хирургическая инфекция.
- ▶ Терапия в реанимации (сепсис, менингит, перитонит, остеомиелит)
- ▶ Длительная терапия хронических бактериальных инфекций (туберкулез, муковисцидоз).
- ▶ Профилактика (перед операцией) и лечение бактериальных инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ФТОРХИНОЛОНОВ

Общие для всех:

- ▶ Повышенная чувствительность.
- ▶ Аллергические реакции на фторхинолоны.
- ▶ Беременность.
- ▶ Кормление грудью.
- ▶ Дети до 18 лет.
- ▶ Эпилепсия.
- ▶ Недостаточность глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы.
- ▶ Тяжелые поражения печени.

Фторхинолоны противопоказаны до 18 лет, так как в опытах на животных исследователи отметили задержку развития хрящевой ткани. Поэтому их, как правило, не назначают до окончания формирования скелета. Хотя, в ряде случаев, врачи под свою ответственность назначают детям фторхинолоны. Например, при муковисцидозе или непереносимости других антибактериальных средств.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

Установлена зависимость между молекулярной структурой препаратов и некоторыми их нежелательными свойствами:

1. Со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, диарея. Поэтому советуйте их принимать после еды.
2. Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, судороги (у людей, страдающих эпилепсией). Предполагают, что они накапливаются в центральной нервной системе и препятствуют действию ГАМК на рецепторы или вытесняют этот медиатор с рецепторов. Несколько чаще возникают головокружения, заторможенность, что проявляется, например, при использовании больших доз ципрофлоксацина или грепафлоксацина. Эти эффекты практически нивелированы у левофлоксацина и моксифлоксацина, прежде всего из-за строения их радикалов.
3. Фотодерматозы, т.е. повышенная чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам. Под действием солнца фторхинолоны разрушаются, образуются свободные радикалы и вызывают повреждение кожи. Больше других способностью вызывать фотодерматозы отличаются ломефлоксацин (Ломфлоркс) и спарфлоксацин (Спарфло). А значит, при продаже препарата из этой группы нужно предложить солнцезащитное средство. Особенно летом и в солнечных регионах. **Фототоксичность** так или иначе будет присутствовать у всех фторхинолонов. Если рассматривать ее проявления в соответствии с особенностями структуры группы по положению R5, то наибольшая фототоксичность должна быть у грепафлоксацина. Если же принять во внимание структуру радикала

X8, то рассматриваемый побочный эффект будет характерен прежде всего для спарфлоксацина и ципрофлоксацина. Все фторхинолоны запрещены к применению в том случае, если пациент подвергается инсоляции как в процессе лечения, так и в течение еще 7–10 дней после его окончания.

4. Препараты гепатотоксичны. Вызывают повышение печеночных трансаминаз. Редко — лекарственный гепатит, поэтому неплохо бы средство из группы фторхинолонов принимать в связке с гепатопротектором.
5. Возможность развития кардиотоксичности — появлении аритмий на фоне увеличения интервала QT, за счет влияния на механизмы перемещения калия в миокарде. Риск кардиотоксичности этих лекарственных препаратов повышается при электролитных расстройствах, врожденных аномалиях сердца, у пожилых больных, особенно женщин, а также у лиц, имеющих приобретенные заболевания сердца, в том числе и нарушения.
6. Редкое побочное действие — тендинит, т.е. воспаление сухожилия, и его разрыв. Чаще всего, страдает ахиллово сухожилие. Это бывает, преимущественно, у пожилых людей. Тендиниты возникают потому, что фторхинолоны подавляют активность фермента, необходимого для синтеза белка коллагена. А он составляет основу сухожилий, да и вообще соединительной ткани.
7. **Гериатрия.** У пожилых людей увеличивается риск разрыва сухожилий при применении фторхинолонов, особенно в сочетании с глюкокортикоидами.
8. Учитывая экспериментальные данные по влиянию на хрящевую ткань неполовозрелых животных, не рекомендуется назначать фторхинолоны детям и подросткам (в период формирования скелета), а также беременным и кормящим женщинам. Однако имеющийся клинический опыт и специальные исследования применения фторхинолонов в педиатрии не подтвердили риск повреждения костно-суставной системы, в связи с чем допускается назначение фторхинолонов детям по жизненным показаниям (обострение инфекции при муковисцидозе; тяжелые инфекции различной локализации, вызванные полирезистентными штаммами бактерий; инфекции при нейтропении).
9. Дозы фторхинолонов при тяжелой почечной недостаточности подлежат коррекции.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- ▶ При одновременном применении с антацидами и **другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута**, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасывающихся хелатных комплексов → препарат должного эффекта не окажет. Поэтому перерыв между их приемами должен составлять не менее 4 часов.
- ▶ Риск нейротоксических эффектов хинолонов повышается при совместном применении с НПВС, производными **нитроимидазола** и метилксантинами.

- ▶ Следует с осторожностью назначать фторхинолоны одновременно с препаратами, **удлиняющими интервал QT**, так как увеличивается риск развития сердечных аритмий.
- ▶ При одновременном применении с **глюкокортикоидами** повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.
- ▶ Хинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.
- ▶ Пипемидовая кислота, цiproфлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин могут замедлять элиминацию метилксантинов (теофиллин, кофеин) и повышать риск их токсических эффектов.
- ▶ Фторхинолоны как ингибиторы микросомального окисления в печени при сочетании с другими лекарственными средствами снижают их печеночный клиренс → могут нарушать метаболизм непрямых антикоагулянтов в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риску кровотечений. При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.
- ▶ При использовании цiproфлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина совместно с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.
- ▶ При одновременном применении с азлоциллином и циметидином в связи с понижением канальцевой секреции замедляется элиминация фторхинолонов и повышаются их концентрации в крови.
- ▶ Препараты хинолонов при приеме внутрь следует запивать полным стаканом воды.

5 РЕКОМЕНДАЦИЙ ПОКУПАТЕЛЮ ПРИ ПРОДАЖЕ ПРЕПАРАТА ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

Если вы продаете препарат из группы фторхинолонов:

1. Предложите солнцезащитное средство. Говорите примерно так: «Этот препарат повышает чувствительность кожи к солнечным лучам и может вызвать появление сыпи. Поэтому я Вам советую приобрести еще средство для защиты кожи от солнца».
2. Если человек отказывается от пункта 1, предупредите: «Избегайте пребывания на солнце весь период лечения и еще 3 дня после его окончания».
3. Предложите гепатопротектор («С этим препаратом Вам врач выписал что-нибудь для защиты печени?»).
4. Принимать средство нужно после еды, запивать большим количеством жидкости, чтобы уменьшить его раздражающее действие на желудок.
5. Если человек вместе с препаратом группы фторхинолонов приобретает еще антацидный препарат или витаминно-минеральный комплекс, порекомендуйте развести их прием во времени (перерыв не менее 4 часов).