

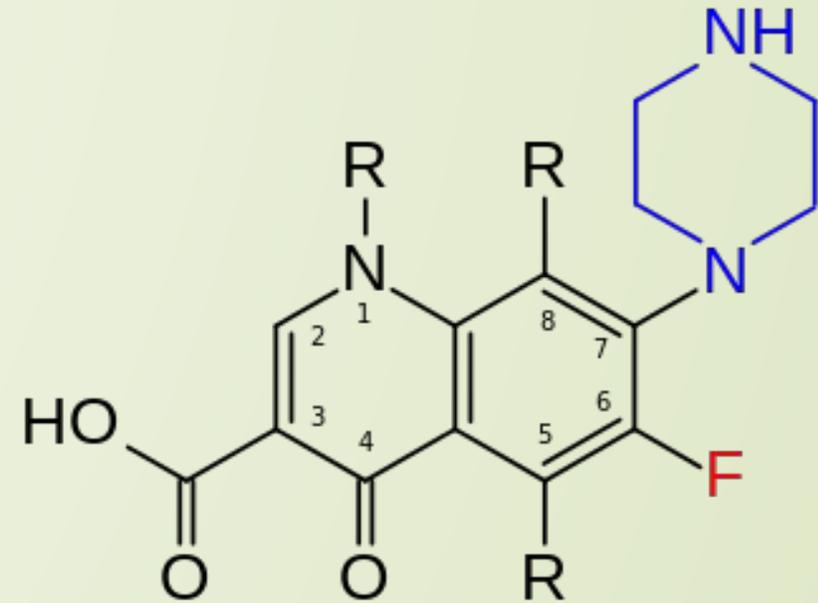
Министерство высшего образования и науки
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Северо – Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»
Медицинский институт
Кафедра "Госпитальная терапия, профессиональные болезни и
клиническая фармакология"

Фторхинолоны

Работу выполнила
Студентка МИ СВФУ ЛД-15-603-1
Неустроева М.Р

Якутск 2020

- Хинолоны - это синтетические антибактериальные препараты.
- Существует четыре поколения хинолонов, три последних являются фторированными (фторхинолоны)
- 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*.



Классификация хинолонов

Хинолоны (нефторированные)

I поколение:

Налидиксовая кислота

Оксолиновая кислота

Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

Фторхинолоны

II поколение:

Ломефлоксацин

Норфлоксацин

Офлоксацин

Пефлоксацин

Ципрофлоксацин

III поколение:

Левифлоксацин

Спарфлоксацин

IV поколение:

Моксифлоксацин

Фармакодинамика

- Фторхинолоны обладают бактерицидным действием, инактивируя ферменты ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушая тем самым синтез ДНК в микроорганизме;
- ломефлоксацин блокирует топоизомеразу II и IV.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Проникновение в клетку через внешнюю мембрану.
Ингибирование функции ферментов ДНК-гиразы топоизомеразы II и топоизомеразы IV.
Нарушение биосинтеза ДНК, нарушение деления клетки.



Спектр активности

Классификация, поколение	Препараты	Антимикробный спектр	Клинические показания
I поколение	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота® Пипемидовая кислота	Грамотрицательные микроорганизмы (но не <i>Pseudomonas spp.</i>)	Неосложненные инфекции мочевой системы
II поколение	Норфлоксацин Ломефлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин	Грамотрицательные микроорганизмы (включая <i>Pseudomonas spp.</i>), некоторые грамположительные микроорганизмы (включая <i>Staphylococcus aureus</i> , но не <i>Streptococcus pneumoniae</i>) и некоторые атипичные микроорганизмы	Неосложненные и осложненные инфекции мочевой системы и пиелонефрит; инфекции, передаваемые половым путем; простатит; инфекции кожи и соединительной ткани
III поколение	Левифлоксацин Спарфлоксацин Гатифлоксацин Моксифлоксацин	Как у II поколения + расширенный спектр грамположительных микроорганизмов (пенициллинчувствительные и пенициллинрезистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i>) и большая активность в отношении атипичных микроорганизмов, некоторые анаэробы	Обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония
IV поколение	Тровафлоксацин®	Как у III поколения + анаэробы	То же, что у препаратов I, II и III поколения + интраабдоминальные инфекции, нозокомиальная пневмония, инфекции области таза

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

Фармакокинетика

Параметры	На.лидиксовая кис.юга	Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Офлоксацин	Пефлоксацин
Доза, мг	1000	500	400	400	400
Связь с белком, %	90	20–35	15	25	20–30
Биодоступность, %	60	60–80	35–45	85–95	90–100
Время достижения C_{max}	–	1–1,5	1–3	1,1–1,4	1,5
C_{max} , мг/мл	20–50	1,9–2,9	1,6	3,5–5,3	3,8–4,1
Выведение с мочой в неизмененном виде за 24 ч, %	80	30–45	30–40	85–95	10–15
$T_{1/2}$ норма, ч	1,5	3,0–4,5	3–7	5–7	6–14
$T_{1/2}$, Cl < 10 мл/мин, ч	21	5–10	5–10	30–50	11–15

Показания

□ Фторхинолоны

- Инфекции ВДП: синусит, особенно вызванный полирезистентными штаммами, злокачественный наружный отит.
- Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония, легионеллез.
- Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера.
- Сибирская язва.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции органов малого таза.
- Инфекции МВП (цистит, пиелонефрит).
- Простатит.
- Гонорея.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Инфекции глаз.
- Менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин).
- Сепсис.
- Бактериальные инфекции у пациентов с муковисцидозом.
- **Нейтропеническая** лихорадка.
- Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе).
- **Норфлоксацин**, с учетом особенностей фармакокинетики, применяется только при кишечных инфекциях, инфекциях МВП и простатите.

Противопоказания

Для всех хинолонов:

- - аллергические реакции на препараты группы хинолонов;
- - беременность.

Дополнительно для фторхинолонов I поколения:

- - тяжелые нарушения функций печени и почек;
- - тяжелый церебральный атеросклероз.

Дополнительно для фторхинолонов II-IV поколения:

- - детский возраст;
- - кормление грудным молоком.

Нежелательные лекарственные реакции

Общие для всех хинолонов

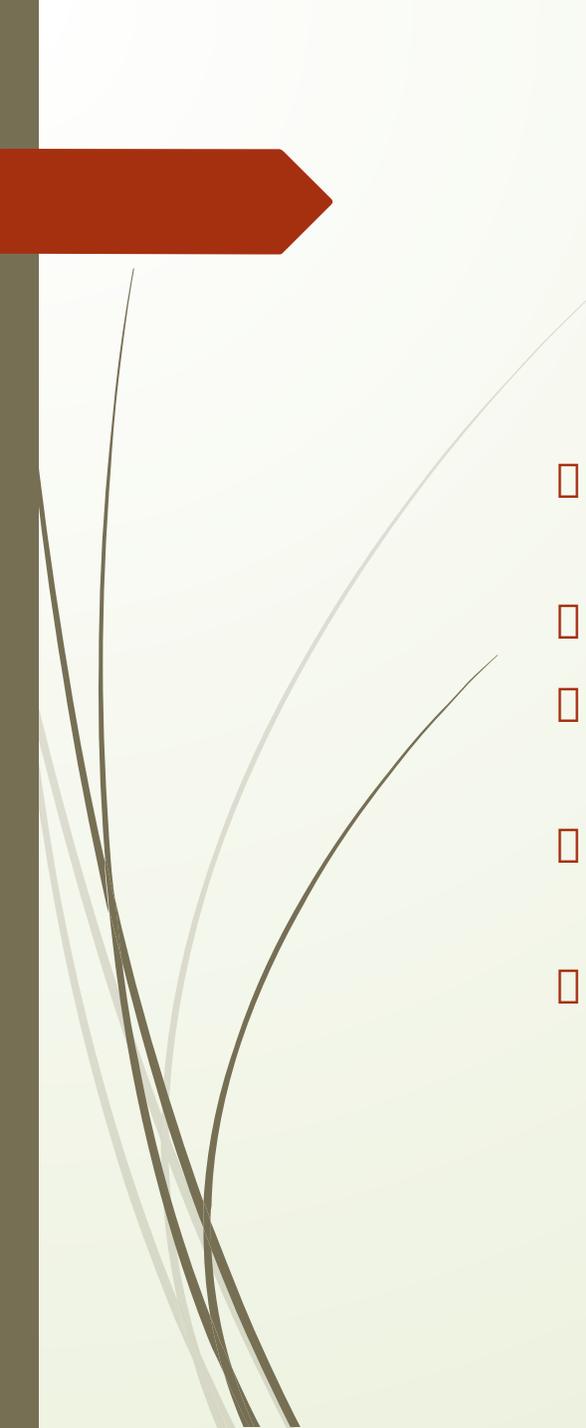
- **ЖКТ:** изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.
- **ЦНС:** ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.
- **Аллергические реакции:** сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация

Характерные для фторхинолонов Опорно-двигательный аппарат: артропатия, артралгия, миалгия, тендинит, тендовагинит, разрыв сухожилий.

- **Почки:** кристаллурия, транзиторный нефрит.
- **Сердце:** удлинение интервала QT на электрокардиограмме.
- **Другие:** наиболее часто - кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит.

Лекарственные взаимодействия

- При одновременном применении с антацидами и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасываемых хелатных комплексов.
- Пипемидовая кислота, цiproфлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин могут замедлять элиминацию метилксантинов (теофиллин, кофеин) и повышать риск их токсических эффектов.
- Риск нейротоксических эффектов хинолонов повышается при совместном применении с НПВС, производными нитроимидазола и метилксантинами.
- Хинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.
- Хинолоны I поколения, цiproфлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм непрямых антикоагулянтов в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риску кровотечений. При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.
- 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.
- 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.

- 
- 1. Кукес В.Г., Клиническая фармакология [Электронный ресурс]: учебник / Кукес В.Г. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1024 с.
 - 2. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
 - 3. Харкевич Д.А., *Фармакология* [Электронный ресурс] / Д. А. Харкевич - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 760 с.
 - 4. Аляутдин Р.Н., Фармакология. [Электронный ресурс]: учебное пособие / Аляутдин Р.Н. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 592 с
 - <http://www.antibiotic.ru/>