

## СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Профессор А.Т. КИРИЧЕК

Харьковский государственный медицинский университет

**Представлены фармакологические сведения о новых синтетических антибактериальных средствах групп хинолонов, оксазолидинонов, стрептограминов. Оригинальная химическая структура этих соединений определяет новые механизмы их антибактериального действия и высокую лечебную эффективность, в том числе в отношении резистентных форм возбудителей инфекционных заболеваний.**

Основными требованиями, предъявляемыми к современной фармакотерапии в целом и химиотерапии в частности, являются оптимизация соотношения стоимость/эффективность лечения и обеспечение больного в этот период максимального качества жизни [1]. Это достигается комплексом мероприятий по совершенствованию диагностики инфекционных болезней и оценке антибиотикочувствительности их возбудителей, разработке подходов к выбору препаратов для эмпирической терапии, а также по фармакологическому обоснованию режимов их дозирования и применения. При этом перспективы лечения инфекций, особенно вызываемых полирезистентными штаммами возбудителей, становятся реально обнадеживающими только в связи с созданием и внедрением эффективных препаратов на основе синтеза структурно новых соединений с антибактериальной активностью [2].

Синтетические антибактериальные средства в современной химиотерапии представлены сульфаниламидами, нитрофуранами, хинолонами, фторхинолонами, производными хиноксалина, тиосемикарбазона, нитроимидазола и диаминопиримидина. Недавно дополнили номенклатуру антимикробных средств оксазолидиноны, а стрептограмин только упоминается как одна из перспективных групп в разработке препаратов для лечения инфекций, вызванных метициллиноустойчивыми штаммами стафилококка [3; 4]. Каждый из перечисленных классов синтетических антибактериальных средств отличается, прежде всего, новой химической структурой, что определяет особые механизмы антимикробного действия, более широкий спектр антибактериального действия, возможность влияния на резистентные формы бактерий. В настоящее время из этих средств, как наиболее эффективные, применяются фторхинолоны и оксазолидиноны, отличающиеся друг от друга на основании перечисленных выше фармакодинамических свойств преимущественной активностью в отношении соответственно  $\Gamma(-)$  и  $\Gamma(+)$  полирезистентных возбудителей.

**Фторхинолоны.** Исследования по разработке препаратов класса хинолонов — ингибиторов топоизомераз бактериальной клетки — с момента введения в практику первых препаратов развивались от нефторированных хинолонов (НФХ) с ограниченными показаниями к применению только пероральным путем (1962–1980) к фторированным хинолонам, точнее, 6-фторхинолонам (6-ФХ) — препаратам, как правило, с очень широкими показаниями к применению, вводимым преимущественно перорально, а при тяжелых формах инфекций — паренте-

рально или по схеме ступенчатой терапии (1980–2001), и, наконец, вновь к хинолонам, не замещенным в положении 6 фтором (1998–2001). Последние в настоящее время проходят доклинические и клинические испытания и рассматриваются как препараты будущего [5; 6].

НФХ, или хинолоны I поколения, — фактически производные нафтиридина (см. таблицу), применяются в клинике ограниченно для лечения инфекций мочевыводящих путей и кишечника, как правило, в качестве препаратов второго ряда, что обусловлено спектром их активности, особенностями фармакокинетики и быстрым развитием резистентности к ним, носящей перекрестный характер в пределах всего класса.

В сравнении с ними 6-ФХ отличаются более высокой активностью, значительно более широким спектром действия и существенно оптимизированной фармакокинетикой. В клинике они характеризуются высокой эффективностью при инфекционных процессах бактериальной этиологии, включая опасные высококонтагиозные инфекции, вызываемые аэробными  $\Gamma(-)$  и  $\Gamma(+)$  возбудителями, с определенным преимуществом в отношении  $\Gamma(-)$  бактерий, а также микроорганизмами с внутриклеточной локализацией в инфицированном организме — хламидиями, микоплазмами, легионеллами, микобактериями туберкулеза. Это обеспечивается их большим объемом распределения, хорошим внутриклеточным проникновением и созданием высоких концентраций в клетках фагоцитарной системы и других органах и тканях.

### Основные группы хинолонов и их препараты

Поколение хинолонов	Препараты
I (НФХ)	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипимедиевая кислота
II (мФХ)	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин
III (дФХ)	Левифлоксацин Спарфлоксацин
IV (тФХ)	Моксифлоксацин Гатифлоксацин Гемифлоксацин

Примечание. мФХ — монофторхинолоны; дФХ — дифторхинолоны; тФХ — трифторхинолоны.

За два десятилетия разработано и изучено в клинике более 30 препаратов группы 6-ФХ, из которых в широкой медицинской практике нашли применение не более 15 препаратов. При этом первые ФХ по-прежнему широко применяются в клинике, являясь «основоположниками» этой группы препаратов, разрешенных в Украине, России и странах ближнего зарубежья, ее «золотым стандартом» [5]. Два наиболее активных препарата — ципрофлоксацин и офлоксацин — явились исходной структурой для разработки не только моно-, но и ди-, три- и тетрафторхинолонов путем введения в молекулу дополнительных атомов фтора непосредственно в хинолоновый цикл или в структуру заместителей. У каждого в отдельности препарата из 6-ФХ изучены особенности спектра антибактериального действия, длительность постантибиотического эффекта, определены различия по некоторым показателям к применению и их переносимости. Установлено, что, несмотря на общий механизм их антимикробного действия — ингибирование одного из ключевых ферментов микробной клетки ДНК-гиразы, — влияние на резистентные формы бактерий и скорость выработки у них устойчивости разные. В целом возможно развитие перекрестной устойчивости в результате нарушения транспортных систем клетки, как проникновения препаратов в клетку, так и феномена их выброса (efflux).

*Офлоксацин* является самым активным фторхинолоном в отношении хламидий и пневмококков, применяется в составе комбинированной терапии резистентных форм туберкулеза; *ципрофлоксацин* превосходит другие ФХ по активности в отношении протей; *нефлоксацин* — пролекарство с активным метаболитом норфлоксацином, вводится только внутрь, лучше других проникает через ГЭБ и выводится через 8–13 ч (продолжительный эффект); *норфлоксацин* вводится внутрь через каждые 4 ч и в связи с особенностями фармакокинетики — для лечения инфекций мочевыводящих путей, простатита и кишечника; *ломефлоксацин* не имеет лекарственной формы для инъекций, назначается внутрь через 7–8 ч, входит в комбинированную терапию устойчивых форм туберкулеза и чаще, чем другие ФХ, может вызывать фотосенсибилизацию.

ФХ считаются препаратами с относительно низкой токсичностью и, как правило, хорошо переносятся. Наиболее распространенными побочными реакциями ФХ являются расстройства ЖКТ, главным образом, при пероральном их применении. Кроме того, они могут вызывать аллергические и фототоксические реакции, нарушения ЦНС, вплоть до судорог. Существенным недостатком препаратов были противопоказания к их применению в педиатрической практике в широком возрастном диапазоне, включая и подростков, базировавшиеся на экспериментальных данных о хондротоксичности ФХ. Однако накопленный клинический опыт и специальные исследования показали некоторое преувеличение риска повреждений ФХ костно-суставной системы у детей. В связи с этим в настоящее время по строгим жизненным показаниям, к числу которых относятся обострение муковисцидоза, тяжелые инфекции различной локализации, вызванные полире-

зистентными штаммами бактерий, в том числе тяжелые хронические процессы, сочетающиеся с нейтропенией, и под тщательным врачебным контролем ФХ детям назначают. По результатам широкого применения ФХ в медицинской практике были обнаружены редкие нежелательные реакции на их введение, в частности возможность развития тендинитов и тендовагинитов, в том числе разрывы сухожилий.

С учетом выявленных недостатков у хинолонов II поколения (6-ФХ) была разработана и предложена серия новых препаратов, главным образом монофторхинолонов, с существенно повышенной активностью в отношении принципиально не расширенного спектра антибактериального действия. Особый интерес представляет активность новых ФХ в отношении полирезистентных штаммов, в том числе устойчивых к уже применявшимся ФХ, на основании чего их стали рассматривать как новое поколение препаратов в классе хинолонов [7; 8].

Для этих препаратов была установлена вторая мишень в механизме действия ФХ в микробной клетке — топоизомераза IV. Показано, что ДНК-гираза является основным первичным объектом при действии ФХ на Г(–), а топоизомераза IV — при действии на Г(+) бактерии. Это связано с особенностями химического строения и свойствами препаратов, а также степенью чувствительности к ним указанных ферментов. Новые ФХ характеризуются ингибирующей активностью в отношении обоих ферментов, что определяет развитие бактерицидного эффекта препаратов и затрудняет возникновение резистентных мутантов у бактерий, даже быстро растущих высокочувствительных штаммов.

Имеющийся опыт применения первых препаратов ФХ III и IV поколений позволяет отметить ряд их особенностей.

*Левифлоксацин* — левовращающий изомер офлоксацина. Благодаря отсутствию 50% слабоактивного правовращающего изомера препарат в два раза активнее офлоксацина. Вводится внутрь и внутривенно. Известен как «респираторный» ФХ, т. е. превосходит по активности другие ФХ в отношении пневмококка, включая и пенициллинорезистентные штаммы, а также внутриклеточных патогенов — хламидий и микоплазм. При использовании препарата отмечается меньшая частота осложнений, хотя характер побочных явлений аналогичен наблюдаемым при применении офлоксацина. Фармакокинетика левифлоксацина позволяет применять его при легких и средней тяжести инфекциях один раз в сутки. Элиминируется левифлоксацин путем почечной экскреции, поэтому при недостаточной функции почек необходима коррекция доз. В будущем прогнозируется полная замена офлоксацина левифлоксацином [5].

*Спарфлоксацин* является структурным аналогом ципрофлоксацина, обладает более высокой активностью в отношении Г(+) кокков, включая полирезистентные штаммы стафилококков, хламидий, и очень высокой активностью в отношении микобактерий, в том числе возбудителей лепры. Препарат медленно выводится, поэтому рекомендован к применению один раз в сутки, даже в небольших дозах (200 мг), применяется только внутрь, имеет широкие показания, но

и ухудшенную токсикологическую характеристику, в частности усиление фототоксичности.

ФХ IV поколения тоже являются аналогами ципрофлоксацина со структурными особенностями в положении С8. Они характеризуются значительно большей активностью в отношении стафилококков, в том числе устойчивых к метициллину–оксациллину, пневмококков, устойчивых к пенициллину, и в отношении бактерий, резистентных к ФХ II поколения. Их активность в отношении Г(-) бактерий не повысилась по сравнению с последними, поэтому ципрофлоксацин остается по-прежнему наиболее активным в этом отношении ФХ. Препараты выпускаются только для приема внутрь, характеризуются медленным выведением (12–16 ч), поэтому назначаются один раз в сутки. При относительно благоприятной переносимости, по экспериментальным данным, ФХ IV поколения уже в процессе клинического применения вызывают некоторые непредвиденные осложнения, среди которых наиболее неблагоприятные — нарушение сердечного ритма и разрывы сухожилий.

Внимания клиницистов заслуживает *моксифлоксацин* [цит. по 5], рекомендуемый для лечения внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов, а также гнойной раневой инфекции, вызванных штаммами бактерий, устойчивых к бета-лактамам, макролидам и применяющимся ФХ. Препарат перспективный, если в процессе широкого применения у него не обнаружатся дополнительные отрицательные свойства. К сожалению, четыре высокоактивных ФХ со значительно улучшенной активностью к Г(+) бактериям, анаэробам и «атипичным» возбудителям с 1992 по 1999 г. были исключены из номенклатуры из-за нежелательных реакций, выявленных уже после внедрения в клинику. Это *темафлоксацин*, исключенный из-за наблюдавшихся нарушений свертываемости крови, недостаточности функций почек и развития уремического синдрома; *грепафлоксацин* — из-за нежелательных реакций со стороны сердца в виде удлинения интервала Q-T, приводящего к сердечной аритмии, иногда с летальным исходом; *тровафлоксацин* — из-за развития гепатитов различной степени тяжести; *клинафлоксацин* — из-за более, чем у всех ФХ, выраженной фототоксичности. В настоящее время препараты проходят дополнительное токсикологическое исследование и пока не рекомендованы к применению.

Учитывая приведенные данные, при терапии ФХ у тяжелобольных при длительных курсах лечения необходимо внимательно контролировать функции сердца, печени, почек и свертывающую систему крови, а наличие патологии со стороны этих систем, в том числе и фотосенсибилизацию, следует считать противопоказанием для всех ФХ, включая и препараты I поколения. Кроме того, при терапии ФХ, независимо от химической структуры препарата, необходимо опасаться таких нежелательных реакций, как повреждение сухожилий, транзиторный интерстициальный нефрит и кристаллурия, псевдомембранозный колит, транзиторные психозы и судорожные реакции. Не исключены, как для препаратов широкого спектра антибактериального действия, вторичные кандидомикозы и анафилактические реакции (при внутривенном

введении) [9]. При всем этом следует подчеркнуть, что первые 6-ФХ (хинолоны II поколения) уже в течение 20 лет сохраняют свои лечебные свойства, несмотря на ряд проблем, изложенных выше. Перспективными являются разработки комбинированных препаратов, в частности сочетание 6-ФХ с производными 5-нитроимидазола (метронидазолом и др.) для применения при смешанной аэробно-анаэробной инфекции.

Как видно, класс фторхинолонов — один из перспективных по своим лечебным возможностям и представляет большой интерес для клинической практики. Надо полагать, что описанными препаратами не исчерпываются исследования по изысканию новых высокоэффективных соединений для лечения тяжелых инфекций различной локализации [10].

**Оксазолидиноны** — новый класс синтетических антибактериальных препаратов с преимущественной активностью против Г(+) микроорганизмов, в том числе устойчивых ко всем другим группам антибиотиков и синтетических химиотерапевтических средств. Конкретные указания на химическую структуру и ее разработку в пределах этого класса в литературе отсутствуют. Первый препарат — *линезолид (зивокс)* — зарегистрирован в России [11], другой препарат этой группы — *эперезолид (ДА-7686)* в настоящее время проходит изучение [3].

По механизму действия оксазолидиноны являются ингибиторами белкового синтеза бактериальной клетки, однако в отличие от большинства других ингибиторов синтеза бактериального белка, подавляющих его на ранних стадиях трансляции, они, необратимо связываясь с 30S- и 50S-субъединицами рибосомы и нарушая образование 70S — функциональных иницирующих комплексов пептидной цепи, предупреждают их образование. Линезолид подавляет экспрессию некоторых факторов вирулентности у стафилококков, снижает у них продукцию  $\alpha$ - и  $\beta$ -гемолизина и коагулазы, стрептолизина О и ДНКазы у стрептококков группы А, что снижает их органотоксичность в эксперименте *in vivo*. Уникальность этого механизма предупреждает возникновение перекрестной устойчивости к препарату с другими антибактериальными средствами.

По спектру действия линезолид близок к ванкомицину: активен в отношении большинства Г(+) микроорганизмов, включая метициллинорезистентные стафилококки, стафилококки с промежуточной устойчивостью к гликопептидам, устойчивые к ванкомицину энтерококки, резистентные к бензилпенициллину множественно-устойчивые пневмококки; к нему чувствительны многие анаэробы.

Линезолид обладает хорошей фармакокинетикой: он быстро и практически полностью всасывается из кишечника (биодоступность — около 100%), проявляет лучшую тканевую биодоступность по сравнению с ванкомицином. Метаболизируется в печени с образованием двух биологически не активных метаболитов, не нарушая активности окислительных ферментов типа цитохрома P450. Из организма выводится почками (80–85%) и частично — через ЖКТ (7–12%). Постантибиотический эффект линезолида непродолжительный и соответствует времени полувыведения ( $T_{1/2}$ ), которое независимо от пути введения составляет 4,3–5,4 ч, что

позволяет вводить препарат два раза в сутки. У детей этот период короче (3–3,7 ч).

Показаниями к применению линезолида являются тяжелые инфекции, вызываемые Г(+) микроорганизмами:

инфекции, вызываемые ванкомицинорезистентными штаммами энтерококка, в том числе осложненные сепсисом;

нозокомиальная пневмония, вызванная метициллинорезистентными штаммами стафилококка или пенициллиноустойчивыми штаммами стрептококка;

внебольничные стрептококковые пневмонии, осложненные сепсисом;

осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызываемые метициллиночувствительными и резистентными штаммами стафилококка;

инфекции, вызываемые множественно-устойчивыми патогенами, как в условиях стационара, так и на амбулаторном приеме.

Преимущества линезолида перед другими химиопрепаратами, активными при заболеваниях, вызванных чувствительными к традиционным средствам микроорганизмами, проявляются в большей скорости купирования клинических признаков инфекции, в возможности с уверенностью применять препарат в эмпирической терапии даже тяжелых процессов, в режимах ступенчатой терапии без коррекции схем лечения при переходе от внутривенного введения к пероральному.

Применяется линезолид в дозах 400–600 мг (10 мг/кг) каждые 8–12 ч независимо от пути введения в течение 10–14 дней. И только при почечной недостаточности тяжелой степени режим применения линезолида следует корректировать. В целом противопоказаний к применению препарата пока не существует. Он хорошо переносится больными, даже при длительном применении. К наиболее частым проявлениям побочного действия линезолида относят желудочно-кишечные расстройства и в редких случаях — умеренную тромбоцитопению.

Устойчивость к линезолиду в процессе лечения развивается редко и только в случае длительного применения в больших дозах при такой патологии, как энтерококковый остеомиелит (> 50 дней), энтерококковый эндокардит (> 35 дней). Однако в связи с возрастанием уровней устойчивости у Г(+) микроорганизмов нет оснований предполагать, что она не будет проявлять тенденцию к росту и далее, а патогены — вырабатывать новые механизмы резистентности. В связи с этим даже в немногочисленных публикациях о линезолиде уже высказывается предупреждение, что препарат не стоит применять без достаточных основа-

ний, чтобы минимизировать развитие резистентности микроорганизмов к его действию в будущем. Линезолид должен сохраняться как препарат резерва только для лечения инфекций, вызываемых полирезистентными штаммами с устойчивостью, подтвержденной лабораторно, или тяжело протекающих осложнений, вызванных множественно-устойчивыми возбудителями к препаратам первого ряда [11].

**Стрептограмини.** Перспективная группа препаратов для лечения стафилококковых инфекций, вызванных метициллиноустойчивыми штаммами. В литературе имеются отдельные сообщения о препарате этой группы — *хинупристин/дальфопристин (синерцид)*, который в Украине находится еще на этапе регистрации [12], но уже появился на фармацевтическом рынке США [13]. Оба компонента синерцида — полусинтетические производные пристиномицина: хинупристин (30%) — комбинация трех пептидных макролактонов, а дальфопристин (70%) — моновещество.

Механизм действия этих компонентов связан с подавлением их активными метаболитами синтеза белка в рибосомах бактерий на ранней (дальфопристин) и поздней (хинупристин) его фазах, что приводит к бактерицидному эффекту. В спектр действия синерцида входит ванкомицинорезистентный штамм энтерококка, метициллиноустойчивый штамм стафилококка и патогенный стрептококк. Препарат показан при тяжелых и угрожающих жизни инфекциях брюшной полости и кожи, ассоциирующихся с указанными возбудителями. С его помощью удается устранить бактериемию в первые 48–72 ч лечения, однако при этом не исключаются побочные эффекты. У большинства больных в месте введения возникают боль, воспаление, отек (местное раздражающее действие), диспептические явления по типу псевдомембранозного колита, аллергия. В связи с этим синерцид должен рассматриваться как препарат резерва и применяться в тех случаях, когда общепринятая химиотерапия противопоказана, не дает результатов или плохо переносится. Его применение противопоказано больным с гиперчувствительностью к веществам со сходной химической структурой (пристиномицин, виргиниамицин).

Синерцид выпускается во флаконах, содержащих 150 мг хинупристина и 350 мг дальфопристина. Его применяют внутривенно по 7,5 мг/кг каждые 8–12 ч не менее 7 дней.

Таким образом, постоянное обновление номенклатуры даже в пределах одного класса антимикробных лекарственных средств, а тем более появление препаратов с новой структурой обеспечивает повышение эффективности лечения больных с различными инфекционными заболеваниями.

#### Литература

1. Сидоренко С.В., Кривицкая Н.С. Применение ципрофлоксацина в ступенчатой антибиотикотерапии // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — 47, № 7. — С. 25–30.
2. Белов Б.С. Проблемы и перспективы применения антибиотиков у больных ревматологического профиля // Там же. — С. 20–24.
3. Белоусов Ю.Б., Ушкалова Е.А. Формулярная система в антибиотикотерапии // Там же. — С.23–35.
4. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Антибактериальные препараты: современное состояние и перспективы // Там же. — С. 19–22.
5. Падейская Е.Н. Основные итоги исследований в ряду антимикробных препаратов класса хинолонов к началу XXI века; успехи и неудачи в разработке высокоэффективных фторхинолонов // Там же. — С.32–39.
6. Lode H. Antimicrobial chemotherapy. First Intern Maxifloxa-

- cin Symp / Ed. L. Mandel.— Berlin, 1999. Berlin; Heidelberg, 2000.— P.— 12–21.
7. *Падейская Е.Н.* Фторхинолоны: значение, развитие исследований, новые препараты, дискуссионные вопросы // Антибиотики и химиотерапия.— 1994.— Т. 39, № 5.— С. 52–65.
  8. *Andriole V.T.* The Quinolones.— N. Y.; London; Tokyo; Toronto, 1998.— 441 p.
  9. *Падейская Е.Н.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов: токсичность, безопасность, побочные реакции, противопоказания // Рус. мед. журн.— 1999.— Т. 7, № 10.— С. 470–476.
  10. *Вереитинова В.П., Тарасенко О.А., Грищенко Л.Н.* Фторхинолоны // Провизор.— 2002.— № 19.— С. 36–41.
  11. *Блатун Л.А.* Линезолид (зивокс) — новый представитель группы антибактериальных препаратов в лечении инфекций, вызываемых множественно-устойчивыми грамположительными микроорганизмами // Антибиотики и химиотерапия.— 2002.— Т. 47, № 2.— С.38–46.
  12. *Буданов С.В., Смирнова Л.Б.* Линезолид — новый антибактериальный препарат группы оксазолидинонов: значение в контроле распространения и при лечении множественно-устойчивой грамположительной инфекции // Там же.— № 7.— С.38–42.
  13. Новые противомикробные средства на рынке США. По материалам журнала «Фарматека» // Провизор.— 2001.— № 1.— С. 36–37.

Поступила 29.08.2003

## SYNTHETIC ANTIBACTERIAL DRUGS IN CONTEMPORARY CHEMOTHERAPY

L.T. Kirichek

### S u m m a r y

Pharmacological data about new antibacterial drugs of quinolone, oxazolidinone and streptogramin groups are presented. The original chemical structure of these substances determines new mechanisms of their antibacterial action and provides their high therapeutic efficacy, including resistant forms of causative agents of infectious diseases.