С. О. Черенько, О. В. Іванкова

# РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР ФТОРХІНОЛОНІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЇХ ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРИ ТРИВАЛОМУ ЗАСТОСУВАННІ

*Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України*

Фторхінолони належать до антибіотиків широкого спектру дії, які високоактивні також і по відношенню до Mycobacterium tuberculosis (МБТ). Незважаючи на існування великої кількості фторхінолонів, які запропоновані для клінічної практики, їх кількість продовжує зростати. Нині лікарі зіштовхуються з питанням вибору серед доступних фторхінолонів найбільш ефективних, безпечних та економічно ефективних із довгого переліку препаратів цієї групи.

Особливістю застосування фторхінолонів при туберкульозі є тривалість. Препарати цієї групи призначають мінімум на 6 місяців. Звичайна тривалість прийому фторхінолонів при мультирезистентному туберкульозі становить 18—24 місяці [27]. Тому профіль безпечності має неабияке значення при їх призначенні. Протитуберкульозну активність серед фторхінолонів 2-ї генерації мають ципрофлоксацин (Cip), офлоксцин (Ofl), ломефлоксацин (Lom), спарфлоксацин (Spar), пефлоксацин (Pef), 3-ї генерації — левофлоксацин (Lev), моксифлоксацин (Mox), гатіофлоксацин (Gat). Їх порівняльна активність у відношенні МБТ наведена в таблиці 1.

Як свідчать дані таблиці 1, найбільш активними у відношенні МБТ є моксифлоксацин, гатіофлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин. Менш активні — офлоксацин, ципрофлоксацин, ще менш активними — ломефлоксацин та пефлоксацин.

Однак раціональний вибір фторхінолонів для лікування хворих на туберкульоз спирається не тільки на їх МІК у відношенні МБТ, але й на фармакокінетичні властивості препаратів, профілі їх безпечності та економічної ефективності. Фармакокінетика препаратів впливає не тільки на клінічну ефективність, але й виникнення побічних ефектів.

Прикладом того, що кращі фармакокінетичні властивості можуть нівелювати меншу активність у відношенні МБТ, є ломефлоксацин. Ломефлоксацин наближається за структурою до пефлоксацину, однак містить додатковий атом фтору в позиції 8 циклічного кільця. Ця особливість хімічної структури забезпечила стійкість молекули до біотрансформації в організмі людини, більш повільне виведення, збільшення тканинних та внутрішньоклітинних концентрацій. Покращання фармакокінетичних властивостей препарату дозволило оптимізувати дозовий режим (у порівнянні із ципрофлоксацином та пефлоксацином) та застосовувати більш низькі дози в один прийом при захворюваннях середньої тяжкості [5, 8, 9].

Побічні ефекти обумовлені хімічною структурою фторхінолонів і за їх виникнення відповідальні певні радикали або хімічні елементи в циклічному кільці (рис. 1) [17 ]. Тому здебільшого для всіх представників нових фторхінолонів властиві загальні побічні ефекти — фототоксичність, вплив на ШКТ, медикаментозні взаємодії з антацидами, вплив на ЦНС, на сполучену тканину (артропатії та тендовагініти), кардіо-васкулярні ефекти та кардіотоксичність [16, 17].

Радикали, якими відрізняються фторхінолони та які визначають їх спектр антибактеріальної активності, відповідальні за частоту та вираженість побічних ефектів. Так, радикал у позиції 5 циклічного кільця відповідальний за фото- та генетичну токсичність (спарфлоксацин). Радикал у позиції 7 циклічного кільця відповідальний за медикаментозну взаємодію з теофіліном та неврологічні побічні ефекти (усі фторхінолони). $O_2$ та OH- група в положенні 3 та 4 циклічного кільця — відповідальні за зв'язування металів, взаємодію з антацидами, молоком, залізом, дівалентними катіонами (пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин) [17].

Вплив на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) є найчастішим побічним ефектом та виникає від застосування всіх фторхінолонів. Найчастішими побічними ефектами є нудота, блювота, діарея. Рідкими — псевдомембранозний коліт [16]. Тяжкі гепатотоксичні реакції, які ускладнювалися печінковою недостатністю, виникали тільки при застосуванні тровафлоксацину. Препарат вилучений із клінічного застосування [16].

Кардіоваскулярні ефекти проявляються тахікардією, гіпотензією. Кардіотоксичність більш властива для фторхінолонів 3 та 4-ї генерацій і проявляється пролонгацією QT інтервалу, аритміями. Пролонгацію QT інтервалу можуть викликати левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, гатіофлоксацин. Загрозливу для життя кардіотоксичність виявив фторхінолон 3 генерації грепафлоксацин, через що був вилучений із застосування в клінічній практиці. Потенційно всі фторхінолони можуть впливати на ЦНС. Вплив на ЦНС пов'язаний з їх антагонізмом із гама-амінобутіріковою кислотою в ЦНС. Здебільшого вплив на ЦНС проявляється головним болем, запамороченням, сонливістю, поганими сновидіннями, почуттям втоми. Рідко виникають такі загрозливі ефекти як галюцинації, психоз, епілептиформні напади. Найбільш часто вплив на ЦНС викликає ломефлоксацин, ципрофлоксацин, найрідше — левофлоксацин.

Частим побічним ефектом є фототоксичність. Фототоксичність пов'язана з активацією тірозинази меланоцитів. Найбільшу фототоксичність показали спарфлоксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин. Відсутність фототоксичності властива левофлоксацину, моксифлоксацину та гатіофлоксацину [16, 17, 23].

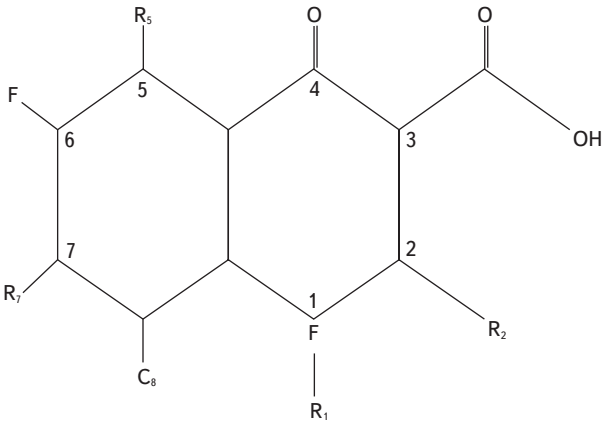
Усі фторхінолони можуть викликати тендовагініти та артропатію, у рідких випадках — розрив Ахіллова сухожилля. Цей ефект пов'язаний з оксидантним ушкодженням колагену першого типу та зниженням синтезу протеоглікану під дією фторхінолонів та вільних радикалів кисню, які утворюються в процесі їх метаболізму [19]. У дослідженні на собаках встановлено, що найбільший вплив на суглоби та Ахіллове сухожилля має пефлоксацин та офлоксацин. Зовсім не показав ніякої дії моксифлоксацин та сипрофлоксацин. У дослідженні на кроликах цитотоксичність у відношенні теноцитів вивчали французькі автори. які також виявили найвищий ефект у ципрофлоксацину, пефлоксацину, тровофлоксцину та значно менший у офлоксацину та левофоксацину [24].

© Черенько С. О., Іванкова О. В., 2005

*Таблиця 1*

**Активність фторхінолонів у відношенні M. tuberculosis (Мінімальна інгібуюча концентрація на твердому поживному середовищі Левенштейна-Йенсена)**

| Дослідження | Препарат | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cip | Ofl | Pef | Spar | Lom | Lev | Mox | Gat |
| Felmingham [11] | 0,5 | 1 | | | | | 0,25 | |
| Yew [26] | 0,25–0,5 | 0,5–1 | | 0,06 | | 0,25 | | |
| Ji [16] | | | | 0,5 | | | | |
| Gellespie [12] | 0,5 | | | 0,1 | | 0,5 | 0,06 | |
| Hoffner [14] | | | | 0,5 | | | | |
| Dalhoff [10] | 0,5 | 1 | 2 | 0,25 | | 0,5 | 0,12 | 0,12 |
| Белоусов [1] | | | | | | 0,5–1 | | |
| Черенько [6, 7] | 0,6–1,2 | 0,6–1,2 | 2,5–5 | 0,25–0,5 | 2,5–5 | | | |
| Падейская [4, 5] | 0,25–4 | 0,5–1 | 2–8 | 0,25–0,5 | 2 | | | |
| Яковлев В. П. [8] | 0,5 | 1 | 4 | | 4 | | | |




$N_1$ — Взаємодія з теофіліном, генетична токсичність
$R_2$ — Не пов'язаний з побічними ефектами
$O_2$ та OH- група в положенні 3 та 4 циклічного кільця — відповідальні за зв'язування металів, взаємодію з антацидами, молоком, залізом, дівалентними катіонами.
$R_5$ — Фототоксичність, генетична токсичність
F в позиції 6 — немає повідомлень про зв'язок F-групи з побічними ефектами
$R_7$ — зв'язує гама-амінобутірікову кислоту, взаємодія з теофіліном
$C_8$ — фототоксичність (в позиції 8 може стояти N)

***Рис. 1. Хімічна структура фторхінолонів, яка обумовлює їх ефективність та переносимість***

Більшість фторхінолонів, крім левофлоксацину, гатіофлоксацину, моксифлоксацину та тровафлоксацину можуть викликати кристалурію через їх алкалізуючу дію на сечу при виведенні їх нирками. Вплив на кров проявляється тромбоцитопенією, лейкопенією, анемією. Темафлоксацин викликав ці порушення, тому був знятий із застосування в клінічній практиці [16].

Різні автори наводять різну кількість побічних реакцій. G. Tilloston наводять таку частоту виникнення побічних реакцій від застосування фторхінолонів у 1165 хворих: 8 % для пефлоксацину, 4,3 % для офлоксацину, 3,3 % для левофлоксацину, 22 % для спарфлоксацина, 5–10 % для ципрофлоксацину. Для ципрофлоксацину ЖКТ — 2,5–5 % проти 1,2–11 % у інших, ЦНС — 0,7–1,6 % проти 0,9–9 % у інших, шкірні — 0,7–1,4 % проти 0,5–3,0 % [21]. T. Hooper 13 % у ципрофлоксацину проти 14 % у офлоксацину [14].

Частота побічних реакцій від різних фторхінолонів наведена в табл. 2 [16].

Ефективність та переносимість фторхінолонів значною мірою визначається їх фармакокінетикою, тому що бактерицидний ефект препаратів цієї групи дозозалежний та визначається максимальною концентрацією препарату в крові (табл. 3). За фармакокінетичними властивостями, з яких найважливішим у відношенні бактерицидної дії на МБТ, є максимальна концентрація в крові, є левофлоксацин, на другому місці — моксифлоксацин, на третьому — гатіофлоксацин, ломефлоксацин, пефлоксацин. Найнижчу максимальну концентрацію в крові створюють ципрофлоксацин та офлоксацин. Більш високі максимальні концентрації можна створити при внутрішньовенному введенні [9, 24].

Важливою характеристикою антимікробної дії протитуберкульозного препарату є не тільки МІК, але й умови реалізації бактерицидного ефекту. Антимікробна дія ізоніазиду залежить від концентрації препарату й тривалості його контакту із МБТ [3]. Антимікробний ефект рифампіцину залежить тільки від концентрації препарату, тоді як термін контакту із МБТ не має суттєвого значення. Дослідження на інфікованій МБТ культурі легень встановили, що для фторхінолонів бактеріостатична дія проти МБТ залежить від концентрації і від тривалості цього контакту із МБТ [3]. Чим вищою є концентрація препарату в крові, чим довше вона зберігається на високих рівнях, тим вища його бактерицидна дія. Бактеріостатичний ефект фторхінолонів визначається не тільки їх бактеріостатичною активністю проти МБТ, але й властивостями препарату, його здатністю проникати й накопичуватись в патологічно змінених тканинах легень, альвеолярних макрофагах і фагоцитах [4, 19].

Фторхінолони діють шляхом поєднання з комплексом, який утворюється між ДНК гіразою або топоізомеразою IV. Одразу ж після зв'язування фторхінолони викликають структурні зміни в ензимі, що впливає на їх функ-

*Таблиця 2*

**Частота побічних реакцій від різних фторхінолонів**

| Дослідження | Препарат | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cip | Ofl | Pef | Spar | Lom | Lev | Mox | Gat |
| ШКТ (нудота, діарея, біль у животі) Псевдомембранозний коліт | +++ | +++ | +++ | + | + | + | + | + |
| ЦНС (головний біль, запаморочення), у тому числі гострі психози | ++ + | + | ++ | +++ | + – | + | – | – |
| Алергічні | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Фототоксичність | ++ | + | ++ | +++ | ++ | – | – | – |
| Кардіоваскулярні, у тому числі подовження QT інтервалу | + + | | | + | | – | + | + |
| Гепатотоксичні | + | + | ++ | ++ | – | – | – | – |
| Суглоби, сполучена тканина, у тому числі розрив ахілова сухожилля | ++ | + | ++ | + | + | + | + | + |
| Кристалурія | + | + | + | + | + | – | – | – |
| Кров | + | +– | + | +– | +– | +– | +– | +– |
| Взаємодія з теофіліном | + | – | + | – | – | – | – | – |
| Усього | 5–16 % | 4,3 | 8–18 | 22 | 2,2 % | 1,3–3,3 | | 4,5 |

Примітки: +++ > 5 %; ++ > 3 %; + ≤ 1 %; +– < 0,1 %.

*Таблиця 3*

**Фармакокінетичні особливості протитуберкульозних фторхінолонів [9, 24 ]**

| Препарат | Біодоступність | C max (мкг/мл) | T $^{1}/_{2}$ (год.) | Залежність від прийому їжі | Зв'язування з білками крові | Шлях елімінації | Шлях введення |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ципрофлоксацин | 70 % | 2,4 | 4 | На пустий шлунок | 30–40 % | Нирки 66 % Печінка 33 % | Оральний В/в |
| Офлоксацин | 98 % | 2,9 | 4,5 | На пустий шлунок | 25–32 % | Нирки | Оральний В/в |
| Пефлоксацин | 85 % | 3,2 | 12 | На пустий шлунок | 20–30 | Нирки 66 % Печінка 33 % | Оральний В/в |
| Спарфлоксацин | | | 16–30 | Не залежить | 45 % | Печінка | Оральний |
| Ломефлоксацин | > 95 % | 3,6 | 8 | На пустий шлунок | 10 % | Нирки, 65 % в незміненому вигляді | Оральний |
| Левофлоксацин | 99 % | 5,7 | 6-8 | Не залежить | 24–38 % | Нирки, 87 % в незміненому вигляді | Оральний В/в |
| Моксифлоксацин | 90 % | 4,5 | 7,8 | Не залежить | 20 % | Нирки, 45 % в незміненому вигляді | Оральний |
| Гатіофлоксацин | 88 % | 3,8 | 9,6 | Не залежить | 76 % | Нирки, 70 % в незміненому вигляді | Оральний |

цію. Ензими розривають ДНК (для транскрипції та реплікації ділянки ДНК), а хінолони перешкоджають відновленню роз'єднаної ДНК. Потрійне комплексне поєднання блокує ДНК синтез, і, таким чином, здійснює бактеріостатичний ефект фторхінолонів (механізм А) [4, 15]. Для утворення комплексу препарат-фермент-ДНК необхідна певна кількість препарату, щоб задіяти всі ферменти і ДНК мікроорганізмів. Якщо всі ферменти задіяні, то збільшення кількості препарату вже не буде впливати на утворення нових потрійних комплексів препарат-фермент-ДНК, тобто не буде збільшувати бактеріостатичну активність [27].

Бактерицидний ефект фторхінолонів здійснюється тоді, коли мішенню для них є гірази незалежно від утворення потрійного комплексу, для чого необхідна значно більша концентрація препарату, ніж для утворення потрійного комплексу — механізм В (цей ефект виявляється in vivo на моделях із тваринами) [28]. Оскільки фторхінолони мають 3 механізми дії (існує ще й механізм С, який здійснюється по відношенню до клітин, що не діляться), встановлено, що їх бактерицидний ефект відрізняється по відношенню до різних мікроорганізмів. По відношенню до МБТ ципрофлоксацин і ломефлоксацин здійснюють свою дію за трьома механізмами, однак переважає механізм А. Для гатіофлоксацину та моксифлоксацину переважає механізм В та С [11, 12, 13, 14].

Немаловажним фактором є розподілення препаратів в організмі, яке залежить значною мірою від показника зв'язування з білками крові (чим нижче цей показник, тим краще дифузія фторхінолону). Найнижчий показник зв'язування з білками крові у ломефлоксацину — 10 %. На другій позиції — моксифлоксацин, левофлоксацин, на третій — пефлоксацин, офлоксацин. Найвищий показник зв'язування з білками крові мають гатіофлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин [28].

*Таблиця 4*

**Орієнтовна вартість на добу різних фторхінолонів в Україні**

| Препарат | Вартість на 1 день (грн.) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Таблетки | | Інфузія | |
| | Вітчизняний генерик | Закордонний генерик | Вітчизняний генерик | Закордонний генерик |
| Ципрофлоксацин | 1,6 | 2—4,8 | 23 | 46 |
| Офлоксацин | 2,2 | 7 | 32 | 112 |
| Пефлоксацин | 1,6 | 3,2 | — | 14 |
| Спарфлоксацин | — | 5—7 | — | — |
| Ломефлоксацин | — | 2,5-5 | — | — |
| Левофлоксацин | | 7 | 30 | 40 |
| Моксифлоксацин | | 25 | — | 300 |
| Гатіофлоксацин | | 13—15 | — | 95 |

З фармакокінетичних властивостей важливим показником для хворих на туберкульоз, які лікуються комбінацією протитуберкульозних препаратів, є метаболізм у печінці, який може призводити до небажаних гепатотоксичних реакцій. Метаболізм фторхінолонів відбувається в печінці шляхом кон'югації із глюкуроновою кислотою. Найбільше біотрансформації підвержений пефлоксацин (50—80 %), найменше — офлоксацин, ломефлоксацин (10 %) [4, 9, 18].

Важливим фактором при призначенні фторхінолонів є їх вартість, оскільки препарати застосовують протягом 18—24 місяців (табл. 4) [2].

З вітчизняних генериків доступні ципрофлоксацину таблетки та інфузії, пефлоксацину таблетки та левофлоксацину інфузії. Ломефлоксацин та фторхінолони 3 покоління, крім інфузійного левофлоксацину, в Україні не виробляються. Із закордонних генериків найбільш доступна ціна в ципрофлоксацину, пефлоксацину та ломефлоксацину. Офлоксацин та левофлоксацин коштують в 1,5 рази дорожче, моксифлоксацин та гатіофлоксацин в 3—5 разів дорожче.

Ураховуючи всі вищенаведені дані про активність, фармакокінетичні властивості та побічні ефекти, найбільш вигідним препаратом з урахування його вартості є офлоксацин та ломефлоксацин. За деякими показниками (нижча частота побічних реакцій та низький показник зв'язування з білками крові, що забезпечує його краще проникнення в тканини та внутрішньоклітинно) ломефлоксацин переважає офлоксацин. Фторхінолони 3 покоління левофлоксацин, гатіофлоксацин та моксифлоксацин відрізняються вищою активністю, ніж фторхінолони 2 покоління, меншою частотою побічних ефектів, але вартість їх суттєво вища — в 3—5 разів (левофлоксацину в 1,5 рази), ніж офлоксацину, ципрофлоксацину, пефлоксацину, ломефлоксацину.

Наведені вище дані про переносимість фторхінолонів стосуються в основному їх застосування для лікування неспецифічних інфекцій коротким курсом (7—14 днів). Порівняльну характеристику переносимості різних фторхінолонів при тривалому застосуванні у хворих на туберкульоз ми не знайшли. Тому метою даного дослідження було встановлення частоти побічних реакцій від застосування фторхінолонів у хворих на туберкульоз.

Ми вивчили переносимість фторхінолонів при їх тривалому застосуванні в 235 хворих на мультирезистентний туберкульоз у відкритому проспективному рандомізованому дослідженні. Фторхінолони застосовувались в комплексній хіміотерапії, яка включала 4—6 протитуберкульозних препаратів, до яких МБТ були чутливими.

Вік хворих становив (38,6 ± 6,2) років, переважали чоловіки — 148 (62,9 %) і 87 (37,1 %), тривалість застосування фторхінолонів становила — (14,2 ±2,3) місяців.

Побічні ефекти реєстрували за скаргами хворих, даними об'єктивного клінічного обстеження, лабораторними показниками (показники периферичної крові, біохімічні, сечі), даними ЕКГ. Оскільки фторхінолони застосовували в комплексній хіміотерапії, підтвердження того, що побічні ефекти виникли саме від цих препаратів, отримували по зникненню (зменшенню) небажаних проявів після відміни фторхінолонів. Протягом курсу лікування один пацієнт міг отримувати від 1 до 5 фторхінолонів (послідовно) залежно від їх наявності в клініці та через заміну одного препарату на інший внаслідок виникнення побічних ефектів. Ципрофлоксацин отримували 172 хворих, офлоксацин — 168, пефлоксацин — 212, ломефлоксацин — 226, левофлоксацин — 194. Через те сума хворих, які отримували різні фторхінолони, перевищує число хворих, які входили в дослідження (235).

Побічні ефекти об'єднували по ураженню органів та систем — диспептичні, неврологічні і так далі. Окремо виділили найбільш загрозливі — гострий психоз, псевдомембранозний коліт.

Досліджувалась переносимість ципрофлоксацину, офлоксацину, ломефлоксацину, пефлоксацину, левофлоксацину. Фторхінолони застосовували в середніх терапевтичних дозах: ципрофлоксацин 0,5 г двічі на добу, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин 0,4 г двічі на добу, левофлоксацин 0,5 г 1 раз на добу.

Дані про переносимість цих препаратів наведена в таблиці 5.

Як свідчать дані таблиці 5 найкращий профіль переносимості показав ломефлоксацин та левофлоксацин — побічні реакції зареєстровані відповідно в 16,8 % та 11,2 %, що вірогідно нижче, ніж у інших препаратів. Офлоксацин виявив кращу переносимість, ніж ципрофлоксацин та пефлоксацин — частота побічних реакцій 21,4 % проти 33,7 % та 41,9 %, однакову з ломефлоксацином та вірогідно гіршу, ніж левофлоксацин. Найбільшу кількість побічних реакцій викликав пефлоксацин — 41,9 %, переважали диспепсичні та неврологічні побічні реакції, фототоксичність та артропатії.

У більшості випадків спостерігали диспептичні побічні реакції у вигляді нудоти, блювоти. Досить частими були неврологічні скарги — головний біль, запаморочення, безсоння. Загрозливі побічні реакції, такі як гострий психоз, спостерігали в 3 випадках при застосуванні ципрофлоксацину та в 1 випадку від офлоксацину. Псевдомембранозний коліт був в 1 випадку від офлоксацину та 1 випадку від левофлоксацину. Гепатотоксичні реакції також відзначались не часто і в основному, від ципрофлоксацину, офлоксацину та пефлоксацину. Ломефлоксацин та левофлоксацин не викликали гепатотоксичних реакцій.

Фототоксичність була частим побічним ефектом від ципрофлоксацину та ломефлоксацину — відповідно в 30,2 % та 27,4 % хворих. Офлоксацин викликав вірогідно менше фототоксичних реакцій, ніж ципрофлоксацин та ломефлоксацин — 14,8 % проти 30,2 % та 27,4 %.

*Таблиця 5*

**Переносимість фторхінолонів при їх тривалому застосуванні у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень**

| Побічні ефекти | Кількість хворих із побічними ефектами від застосування | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cip (n=172) | | Ofl (n=168) | | Pef (n=212) | | Lom (n=226) | | Lev (n=194) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Диспепсичні | 32 | 18,6* | 22 | 13,9 | 45 | 21,2* | 7 | 3,0# | 4 | 2,0# |
| Псевдомембранозний коліт | | | 1 | | | | | | 1 | |
| Неврологічні | 21 | 12,7## | 8 | 4,7 | 44 | 20,7 ** | 12 | 5,8 | 12 | 6,2 |
| Психоз | 3 | 1,7 | 1 | 0,6 | — | | — | — | — | |
| Артропатії та тендовагініти | 35 | 20,3 | 24 | 14,2 | 38 | 17,9 | 16 | 7,0 # | 2 | 1,0# |
| Кристалурія | 15 | 8,7 | 13 | 7,7 | 21 | 9,9 | — | | — | |
| Алергічні | 3 | 1,7 | 5 | 2,9 | 9 | 4,2 | 2 | 0,9 | 3 | 1,5 |
| Фототоксичні | 52 | 30,2* | 25 | 14,8$ | 58 | 27,4* | 36 | 15,9$ | 5 | 2,5*** |
| Кардіотоксичні | — | | — | | — | | — | | — | |
| Кардіоваскулярні (гіпотензія) | 12 | 6,9* | 4 | 2,3 | 18 | 8,4* | 3 | 1,3 | 1 | 0,5 |
| Гепатотоксичні | 15 | 8,7 | 7 | 4,1 | 8 | 3,7 | — | | — | |
| Лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія | 13 | 7,5 | 7 | 4,2 | 8 | 3,7 | 2 | 0,8** | 3 | 1,5 |
| Усього хворих із побічними реакціями& | 58 | 33,7## | 36 | 21,4*** | 89 | 41,9* | 38 | 16,8### | 22 | 11,3### |

Примітки.
1) & В одного хворого могли виникати декілька побічних реакцій від 1 фторхінолону.
2) Значення показника відрізняється від такого для Ofl, Lom, Lev, $p < 0,05$;
3) ** Значення показника відрізняється від такого для всіх фторхінолонів, $p < 0,05$;
4) # Значення показника відрізняється від такого для Cip, Ofl, Pef, $p<0,05$;
5) ## Значення показника відрізняється від такого для Ofl, Pef, Lom, Lev, $p<0,05$;
6) $ Значення показника відрізняється від такого для Cip, Pef, Lev, $p<0,05$;
7) ### Значення показника відрізняється від такого для Cip, Pef, $p<0,05$;
8) *** Значення показника відрізняється від такого для Cip, Pef, Lev $p<0,05$.

Найбезпечніший у відношенні фототоксичності був левофлоксацин — фототоксичні реакції спостерігали в 2,5 % пацієнтів.

Досить часто спостерігали артропатії від ципрофлоксацину — у 20,3 % хворих, пефлоксацину — у 17,9 % та офлоксацину — у 14,2 %. Ломефлоксацин та левофлоксацин рідно викликали артропатії — відповідно в 7,0 % та 1,0 % хворих.

Усі фторхінолони рідко викликали алергічні реакції — їх частота складала від 4,2 % до 0,9 %. У даному дослідженні ми не спостерігали кардіотоксичних реакцій (пролонгації TQ), однак були кардіоваскулярні ефекти у вигляді гіпотензії від ципрофлоксацину та пефлоксацину. Лейкопенію в рідких випадках викликали ципрофлоксацин, офлоксацин та пефлоксацин.

Підсумовуючи літературні дані та результати власних досліджень можна заключити, що при виборі фторхінолонів для лікування хворих на туберкульоз враховується їх активність у відношенні МБТ (МІК), фармакокінетичні властивості, переносимість та вартість. При аналізі всіх цих даних перевагу при виборі фторхінолону слід надавати ломефлоксацину та офлоксацину, як достатньо активним у відношенні МБТ препаратам із добрим профілем безпечності та низькою вартістю в Україні. Ломефлоксацин має перевагу над офлоксацином кращими фармакокінетичними властивостями (може застосовуватись 1 раз на добу в дозі 0,4 г у підтримуючу фазу лікування, кращою пенетрацією в тканини та внутрішньоклітинно) та кращою переносимістю. Левофлоксацин відрізняється вищою активністю у відношенні МБТ, ніж офлоксацин та ломефлоксацин, добрим профілем безпечності, однак його вартість значно вища, ніж названих препаратів, що є суттєвим недоліком при тривалому застосуванні. Ми бачимо левофлоксацин та особливо моксифлоксацин та гатіофлоксацин препаратами вибору при лікуванні мультирезистентного туберкульозу у хворих із тяжкими формами захворювання та відсутнім позитивним терапевтичним ефектом від застосування фторхінолонів 2 покоління або з резистентністю до ципрофлоксацину (ці препарати діють за рахунок вищої активності та відмінного механізму дії — переважно B та C) або поганою переносимістю фторхінолонів 2 покоління.

Важливе клінічне значення має різний профіль побічних реакцій, що дозволяє замінювати один фторхінолон на інший при виникненні небажаних побічних реакцій та зберігти його в режимі хіміотерапії,оскільки препарати цієї групи найактивнішими у відношенні МБТ після ізоніазиду та рифампіцину.

## ЛІТЕРАТУРА


1. *Белоусов Ю. Б., Омельяновский В. В.* Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — Москва, 1996. — 175 с.
2. *Компендиум.* Лекарственные препараты. — Киев: Морион, 2004. Описание активных веществ. — С. 143.
3. *Куничан А. Д., Соколова Г. В., Шапатова М. Н.* Действие антибактериальных препаратов на рост МБТ в условиях модели пер-

вичной туберкулезной инфекции легкого в культуре ткани // Пробл. туб. — 1994. — N. 5. — С. 40—43.
4. *Падейская Е. Н. Яковлев В. П.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. Москва: Биоинформ, 1998. — 351 с.
5. *Падейская Е. Н.* Антимикробный препарат широкого спектра действия — ломефлоксацин (Максаквин): итоги 10-летнего применения в клиниках России // Антибиотики и химиотер. — 2000. — Т. 45, N. 1. — С. 39—44.
6. *Черенько С. О.* Порівняльна ефективність фторхінолонових препаратів в лікуванні полірезистентного туберкульозу легень // Укр. медичний часопис. — 1999. — N. 13/8. — С. 71—74.
7. *Черенько С. О.* Антимікобактеріальна активність ципрофлоксацину і ломефлоксацину по відношенню до штаму H37Rv // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2000. — N. 3. — С. 21—26.
8. *Яковлев С. В.* Сравнительная фармакокинетика ломефлоксацина и других фторхинолонов // Антибиот. и химиотер. — 1998. — Т. 43, N. 10. — С. 46—51.
9. *Aminimanizani A., Beringer P., Jelliffe R.* Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluroquinolone anyibacterials // Clin. Pharmacokinet. — 2001. — V. 40. — P. 169—187.
10. *DALHOFF A.* IN VITRO ACTIVITIES OF QUINOLONES // DRUGS. — 1999. — V. 8, N. 2 — P. 123—137.
11. *Felmingham D., Robbins M. J., Ingley K. et al.* In-vitro activity of trovafloxacin, a new fluoroquinolones against recent clinical isolates // J. Antimicrob. Chemother. — 1997. — V. 39, suppl. B. — P. 43—49.
12. *Gillespie S. H., Billington O.* Activity of moxifloxacin against Mycobacterium tuberculosis // J. Antimicrob. chemother. — 1999. — V. 43. — P. 1345—1350.
13. *Gosling R. D., Uiso L. O., Sam N. E.* The Bactericidal Activity of Moxifloxacin in Patients with Pulmonary Tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 1342—1345.
14. *Hoffner S. E., Gezelius L.,Olsson-Liljequist B.* In-vitro activity of fluorinated quinolones and macrolides against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis // J. Antimicrob. Chemother. — 1997. — V. 40. — P. 885—888.
15. *Hooper T. L., Gould F. K., Swinburn C. R.* Ciprofloxacin: preferred treatment for legionella infections // A. J. Antimicrob. Chemother. — 1998. — V.22. — P. 952—953.
16. *Ji B., Lounis N., Masio C. et al.* In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against Mycobacterium tuberculosis // Antimicrod. Agents and Chemother. — 1998. — V. 42. — P. 2066—2069.
17. *Lode H.* Evidence of different profiles of side effects and drug-drug interactions among the quinolones the pharmacokinetic standpoint // Chemotherapy. — 2001. — V. 47, Suppl. 3. — P. 24—31.
18. *Read R. C., Morrissey I., Ambler J. E.* Respiratory tract infections and fluoroquinolones // Clinician's manual on. UK, London, 2002. — 85 p.
19. *Sato K., Omioka H., Sano C.* Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against Mycobacterium tuberculosis replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A — 549 type II alveolar cell lines // J. of Antimicrobial Chemotherapy. — 2003. — V. 52. — P. 199—203.
20. *Simonin M., Gegout-Pottie p., Minn A.* Pefloxacin-Induced Achilles Tendon Toxicity in Rodents: Biochemical Changes in Proteoglycan Synthesis and Oxidative Damage to Collagen // Antimicrob. Agents and Chemother. — 2000. — V. 44, N. 4. — P. 867—872.
21. *Sirgel F. A., Botha F. J., Parkin D. P.* The early bactericidal activity of ciprofloxacin in patients with pulmonary tuberculosis // Am. J. Resp.Crit.Care Med. — 1997. — V. 156. — P. 901—905.
22. *Tillotson G. S.* Tuberculosis — new aspects of chemotherapy // J. Med. Microbiol. -1996. — V. 44. — P. 16—20.
23. *Tomioka H., Sato K., Akaki T., Kajitani H., Kawahara S., Sakatani M.* Comparative In Vitro Antimicrobial Activities of the Newly Synthesized Quinolone HSR-903, Sitafloxacin (DU-6859a), Gatifloxacin (AM-1155), and Levofloxacin against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium Complex // Antimicrob. Agents and Chemother. — 1999. — V. 43, N 12 — P. 3001—3004.
24. *Owens R. C., Ambrose P. G.* Antibiotic therapy, Clinical use of the Fluoroquinolones // Medical Clinics of North America. — 2000. — V. 84, N. 6. — P. 1447—1469.
25. *Pouzaud F., Bernard-Beaubois K., Thevenin M.* In vitro discrimination of fluoroquinolones toxicity on tendon cells: involvement of oxidative stress // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2004. — V. 308, N. 1. — P. 394—402.
26. *Yew W. W., Piddock L. J., Li M. S. et al.* In vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria // J. Antimicrob. Chemother. — 1994. — V.34. — P. 343—351.
27. *WHO / IUATLD.* Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. — Geneva, 1997. — 217 p.
28. *Zhao B. Y., Pine R., Domagala J., Drlical K.* Fluoroquinolone Action against Clinical Isolates of Mycobacteriumtuberculosis: effects of a C-8 Methoxyl group on survival in Liquid Media and in Human Macrophages // Antimicrob. Agents and Chemother. — 1999. — V. 43, N3. — P. 661—666.

## РАЦІОНАЛЬНИЙ ВИБІР ФТОРХІНОЛОНІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЇХ ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРИ ТРИВАЛОМУ ЗАСТОСУВАННІ

***С. О. Черенько, О. В. Іванкова***

*Резюме*

За літературними даними про активність фторхінолонів у відношенні МБТ, їх фармакокінетичні властивості, переносимість та вартість в Україні та результатами власних досліджень по переносимості при тривалому застосуванні у 235 хворих на мультирезистентний туберкульоз обгрунтований раціональний вибір фторхінолонів для лікування хіміорезистентного туберкульозу. Перевага надається офлоксацину та ломефлоксацину як достатньо активним у відношенні МБТ препаратам із добрим профілем безпечності та низькою вартістю в Україні. Ломефлоксацин має перевагу над офлоксацином кращими фармакокінетичними властивостями (може застосовуватись 1 раз на добу в дозі 0,4 г у підтримуючу фазу лікування, кращою пенетрацією в тканини та внутрішньоклітинно) та кращою переносимістю. Левофлоксацин відрізняється вищою активністю у відношенні МБТ, ніж офлоксацин та ломефлоксацин, добрим профілем безпечності, однак його вартість значно вища, ніж у названих препаратів, що є суттєвим недоліком при тривалому застосуванні. Ми бачимо левофлоксацин та особливо моксифлоксацин і гатіофлоксацин препаратами вибору при лікуванні мультирезистентного туберкульозу у хворих із тяжкими формами захворювання та відсутнім позитивним терапевтичним ефектом від застосування фторхінолонів 2 покоління.

## RATIONALE CHOICE OF FLUOROQUINOLONES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND COMPARATIVE ANALYSIS OF THEIR TOLERABILITY IN LONG-TERM APPLICATION

***S. A. Cherenko, E. V. Ivankova***

*Summary*

On the basis of literature data about activity of fluoroquinolones against Mycobacterium tuberculosis, pharmacokinetics, side effects, cost effectiveness in Ukraine, and own data of tolerability of fluoroquinolons in 235 patients with multidrug resistant tuberculosis, we developed the rationale for the choice of fluoroquinolones in treatment of patients with tuberculosis. Ofloxacin and lomefloxacin are the beneficial drugs due to their activity against MBT, pharmacokinetics, safety profile and low cost in Ukraine. Lomefolxacin has better pharmacokinetic and safety profile (can be used once daily in dose 0,4 g in continuation phase and better penetrate in macrophages). Levofoxacin differs from fluoroquinolones of 2-nd generation by higher activity against MBT, good safety profile, but it costs much more in Ukraine, limiting its long-term application. We think that levofloxacin and moxifloxacin are the drugs of the choice for treatment of severe forms of tuberculosis, which are resistant to the therapy with fluoroquinolones of 2-nd generation.