

## КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ФТОРХІНОЛОНІВ: ФОКУС НА БЕЗПЕКУ. ОГЛЯД

Хайтович М.В. (<http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна  
[nik3061@gmail.com](mailto:nik3061@gmail.com)

**Резюме.** Фторхінолони ефективні при лікуванні позалікарняних і госпітальних інфекцій практично будь-якої локалізації (верхніх і нижніх дихальних шляхів, сечовидільної системи, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, печінки і жовчовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, жіночих статевих органів, системи зору, центральної нервової системи, інтраабдомінальної), інфекцій, що передаються статевим шляхом. До фторхінолонів повільно формуються резистентність. Серед переваг певних фторхінолонів те, що вони можуть застосовувати як орально, так внутрішньовенно. Також фторхінолони можна комбінувати з антибактеріальними засобами інших груп. Левофлоксацин (лівообертаючий ізомер офлоксацину) в наш час став одним із найбільш часто вживаних антибіотиків. Це пояснюється тим, що лікарський засіб виявляє високу тканинну penetрацію, створюючи в альвеолярних макрофагах, слизовій бронхів і рідини, що вистилає епітелій дихальних шляхів, концентрацію, що істотно перевищує мінімальну інгібуючу, чутливих до нього збудників респіраторних інфекцій. В огляді літератури представлено сучасні уявлення про фармакокінетику, фармакодинаміку та побічні ефекти фторхінолонів. Акцентовано щодо ризиків розвитку тендинітів, розривів сухожиль, аневризм/розшарування аорти, подовження інтервалу QT, рецидивування *S. difficile* антибіотик-асоційованої діареї, гіпо- та гіперглікемічних станів на фоні їх застосування. Зазначено клінічну роль інгібуючого впливу фторхінолонів на активність ізоферментів цитохрому P450 CYP1A2 та CYP2C9, які здійснюють метаболізм багатьох лікарських засобів із малим терапевтичним індексом (похідних сульфонілсечовини, варфарину, фенітоїну, теофіліну тощо) і спричиняють обумовлені ними дозозалежні побічні реакції (гіпоглікемічні стани, кровотечі, судоми тощо). Тому, приймаючи рішення про призначення фторхінолонів, особливо пацієнтам літнього віку, лікар має детально зібрати анамнез, зокрема щодо прийому лікарських засобів із малим терапевтичним індексом, і проводити терапевтичний лікарський моніторинг, в т.ч., контролюючи рівень глюкози крові.

**Ключові слова:** фторхінолони, фармакокінетика, фармакодинаміка, побічні ефекти.

Похідні хінолону з антибактеріальною активністю (налідиксова кислота, оксолінієва кислота) були синтезовані у 60-х роках 20 століття. Далі, у 80-х роках, були синтезовані похідні 4-хінолону, найбільш активними антибактеріальними засобами серед них були сполуки, що містять у положенні 7-го хінолінова ядра незаміщений або заміщений піперазиновий цикл, а в положенні 6-го – атом фтору (хінолони II покоління, або фторхінолони). Перевагою фторхінолонів (ципрофлоксацину, офлоксацину) було те, що до них повільно формувалась резистентність. У 90-х роках синтезовані ди-і трифторовані з'єднання із посиленою активністю щодо грампозитивних бактерій (особливо *Streptococcus pneumoniae*) і внутрішньоклітинних збудників – III (левофлоксацин тощо) і IV (моксифлоксацин тощо) покоління хінолонів («респіраторні фторхінолони») [3, 18].

Фторхінолони ефективні при лікуванні позалікарняних і госпітальних інфекцій практично будь-якої локалізації (верхніх і нижніх дихальних шляхів, сечовидільної системи, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, печінки і жовчовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, жіночих статевих органів, системи зору, центральної нервової системи, інтраабдомінальної), інфекцій, що передаються статевим шляхом [2]. Серед переваг певних фторхі-

нолонів те, що вони можуть застосовувати як орально, так внутрішньовенно. Це дозволяє використовувати «ступінчасту терапію» (на початку лікування в стаціонарі пацієнту із тяжким станом препарати призначають парентерально, а при поліпшенні стану пацієнта переводять на пероральний прийом даного лікарського засобу або його аналога. Також фторхінолони можна комбінувати з антибактеріальними засобами інших груп (в-лактамами, аміноглікозидами, макролідами, глікопептидами, лінкозамідами, нітроїмідазолами).

Левофлоксацин (лівообертаючий ізомер офлоксацину) в наш час став одним із найбільш часто вживаних антибіотиків у США [9]. Це пояснюється тим, що лікарський засіб виявляє високу тканинну penetрацію, створюючи в альвеолярних макрофагах, слизовій бронхів і рідини, що вистилає епітелій дихальних шляхів, концентрацію, що істотно перевищує мінімальну інгібуючу (minimal inhibitory concentration – MIC), чутливих до нього збудників респіраторних інфекцій [3].

**Фармакокінетика.** Фторхінолони характеризуються високою біодоступністю при оральному прийомі (таблиця 1); помірним зв'язуванням з білками плазми крові; великим об'ємом розподілу і хорошим проникненням в тканини, де створюються концентрації, близькі до сироваткових або більші;

тривалим періодом напіввиведення. Так, відношення концентрації левофлоксацину в рідині, що вистилає епітелій дихальних шляхів, до концентрації лікарського засобу в плазмі крові становить 3,18/1. У рідині на поверхні епітелію нижніх дихальних шляхів левофлоксацин накопичується в концентрації в 12 разів більшій, ніж МІС для *Streptococcus pneumoniae* [1]. Високі концентрації левофлоксацину в клітинах макроорганізму визначають також активність щодо інфекцій з внутрішньоклітинною локалізацією збудників. Біодоступність моксифлоксацину при оральному прийомі близько 90%, максимальна концентрація препарату в сироватці крові (4,5 мг/л) досягається через 1,2 год, період напіввиведення перевищує 12 год. Моксифлоксацин на 50% зв'язується з білками плазми, об'єм розподілу становить 2,7 л/кг, площа під фармакокінетичною кривою (Area Under the Curve – AUC) – 48 мг/лхгод. Із сечею виводиться 20% моксифлоксацину, незначна частина препарату метаболізується (переважно шляхом глюкуронування), інша – виводиться позанирковими шляхами. Враховуючи це, немає необхідності коригувати дозу моксифлоксацину у пацієнтів із нирковою недостатністю [3, 5]. Ципрофлоксацин виводиться нирками майже на половину (близько 40%), левофлоксацин – більш ніж на 70%.

**Фармакодинаміка.** Всі хінолони (фторовані і нефторовані) впливають на бактеріальні топоізомерази (топоізомеразу IV і ДНК-гіразу), ферменти, які змінюють просторову конфігурацію молекули бактеріальної ДНК на різних етапах її реплікації. ДНК-гіраза при цьому підтримує негативну суперспіралізацію бактеріальної хромосоми, а топоізомераза IV каталізує «декатенацію» – розщеплення двох пов'язаних ниток ДНК після реплікації, тобто відділення «дочірніх» молекул ДНК [3]. Таким чином, ДНК-гіраза «працює» попереду реплікативної виделки, видаляючи надлишок позитивних супервитків, топоізомераза IV – позаду.

ДНК-гіраза складається з двох субодиниць Gyr A (обумовлюють з'єднання і роз'єднання ланцюгів ДНК) і двох субодиниць Gyr B (підтримують активність АТФ-ази бактеріальної клітини). Субодиниці кодуються генами *gyrA* і *gyrB*. Топоізомераза

IV складається із субодиниць ParC і ParE (кодуються генами *parC* і *parE*) [4].

Хінолони, маючи низьку афінність до вільних молекул топоізомераз або ДНК, виявляють високу спорідненість до комплексу ДНК-фермент. Ділянка зв'язування хінолонів з даним комплексом («хінолонова кишеня») сформована за участю всіх субодиниць ферменту і молекули ДНК [4].

Для кожного препарату можна виділити первинну і вторинну мішень дії. Первинною мішенню є той фермент, до якого даний хінолон виявляє найбільшу спорідненість, і який, отже, пригнічується в першу чергу. Так, фторхінолони інгібують ДНК-гіразу (переважно грамнегативних бактерій) та топоізомеразу IV (фторхінолони III та IV поколінь переважно у грампозитивних бактерій). Для пригнічення життєдіяльності мікробної клітини досить інгібувати активність одного з ферментів [4].

Виділяють наступні основні стадії бактерицидної дії фторхінолонів: проникнення в клітину через зовнішню мембрану; інгібування ферменту; порушення біосинтезу ДНК; індукція білком SOS-відповіді, порушення процесу ділення клітини; глибокі структурні зміни в клітинній стінці, цитоплазмі і нуклеоїді; загибель клітини (бактерицидний ефект).

Останнього часу вивчають плейотропні ефекти фторхінолонів. Доведено, що ципрофлоксацин та левофлоксацин через зменшення зв'язування ліпополісахаридів з комплексом TLR4-MD-2 забезпечують протизапальну дію [42].

Найбільшу ефективність (відповідає ефективності цефалоспоринів III-IV покоління) фторхінолони виявляють щодо грамнегативних бактерій, перш за все групи *Enterobacteriaceae*. Високочутливі до фторхінолонів гоно-, менінгококи та інші грамнегативні збудники (*C. jejuni*, *M. catarrhalis*, *Legionella*, *H. influenzae*), а також штами, які продукують бета-лактамази. Найбільшу активність щодо грамнегативних збудників виявляють ципрофлоксацин і офлоксацин. Синьогнійна паличка до фторхінолонів помірно чутлива, найбільше – до ципрофлоксацину.

Активність препаратів II покоління, порівняно з III і IV поколіннями, щодо грампозитивної флори, перш за все пневмококів, не значна. Фторхінолони

Таблиця 1

Клініко-фармакологічна характеристика фторхінолонів [12, 20, 27, 35, 39]

Параметри	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин
Біодоступність, %	70	99	86
Смакс (мг/л/70 кг)	1,5±0,43	6,21±1,34	4,34±1,61
Тмакс (год)	0,78±0,33	0,8±0,38	1,02±0,72
AUC (мг/л/год)	30,0	48,0	15,4
Зв'язок із білками плазми крові, %	40	31	48
T <sub>1/2</sub> (год)	5,37±0,82	6,95±0,81	9,15±1,62
Виведення через нирки у незміненому вигляді, %	40-50	83	19
Смакс/МПК	3,66	6,2	>20
24AUC/МПК	>125	40	96

III і IV поколінь виявляють високу антипневмококову активність. Деякі препарати IV покоління (моксифлоксацин тощо) активні щодо анаеробів, зокрема *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* і метицилінрезистентних штамів стафілококів. Це дозволяє застосовувати їх в якості монотерапії при змішаних (аеробно-анаеробних) інфекціях. Інші фторхінолони у цих випадках необхідно поєднувати з лінкозамінами або нітроїмідазолами (з'явилися комбіновані антибактеріальні препарати, що поєднують в одній таблетці норфлоксацин, ципрофлоксацин або офлоксацин з тинідазолом, орнідазолом).

Як вже зазначалось, фторхінолони виявляють активність щодо внутрішньоклітинних патогенів (хламідій, мікоплазм тощо), при запальних процесах, викликаних *U. urealyticum*. Щодо *Legionella pneumophila* активність левофлоксацину у два рази вище, ніж у кларитроміцину, в 16 – азитроміцину і еритроміцину і в 64 – доксицикліну [1].

Згідно фармакокінетично/фармакодинамічної моделі фторхінолони відносяться до 3 групи антибіотиків (експозиція залежні). Їх клінічна і бактеріологічна ефективність визначається величиною такого інтегрального фармакокінетично/фармакодинамічного параметра, як відношення площі під фармакокінетичною кривою до мінімальної інгібуючої концентрації за добу (24AUC/MIC) [6]. Мінімальне значення цього параметра, при якому спостерігають клінічну і бактеріологічну ефективність фторхінолонів при лікуванні інфекцій, становить 30. Однак, для запобігання селекції резистентності, наприклад пневмококів, важливо щоб в процесі терапії фторхінолонами значення 24AUC/MIC перевищувало 100 [41]. Ципрофлоксацин у звичайній дозі не забезпечує таких значень (табл. 1). Для ерадикації *S. pneumoniae* у левофлоксацина, моксифлоксацина і геміфлоксацина 24AUC/MIC відповідно має бути  $\geq 40$ ,  $\geq 96$  і  $\geq 97-127$  [12, 39]. При цьому фторхінолонам властивий помірний постантибіотичний ефект (близько 2 годин) [1]. Мінімальна інгібуюча концентрація найбільш вживаних фторхінолонів до деяких патогенів представлена в таблиці 2.

**Механізми резистентності.** Резистентність до фторхінолонів обумовлена переважно хромосомними мутаціями бактерій. Основним механізмом стійкості до хінолонів є зниження афінності лікарських засобів до комплексу ДНК-фермент за рахунок мутацій, які виникають на ділянках поліпептидних ланцюгів, що входять до складу «хінолонової кишені». Ця ділянка, що визначає стійкість до хінолонів, у субодиниці A ДНК-гірази *E. coli* становить близько 40 амінокислот. Найчастішою мутацією, що формує стійкість, є заміна серину в 83-му положенні [3].

У зв'язку з наявністю у хінолонів двох мішеней дії, стійкість до них формується поступово. Після виникнення та селекції мутацій в генах ферменту, який є первинною мішенню, антибактеріальний ефект виявляється за рахунок пригнічення активності ферменту, що є вторинною мішенню. Якщо вплив хінолонів на мікроорганізм подовжується, то можливе виникнення і селекція мутацій у вторинній мішені і, як наслідок, подальше підвищення концентрації, що попереджує мутацію (mutation prevention concentration). У штамів мікроорганізмів з високим рівнем стійкості зазвичай виявляють кілька мутацій в генах обох топоізомераз. Вважається, що розвиток клінічно значимої резистентності пневмококів до левофлоксацину спостерігається після трьох мутацій [3].

Стійкість до фторхінолонів може бути також пов'язана з активним виведенням цих препаратів із внутрішнього середовища бактерій за допомогою транспортних систем (efflux pumps), що локалізовані в цитоплазматичній та зовнішній мембранах мікробної клітини. Даний механізм поширений серед грамнегативних бактерій по відношенню до ципрофлоксацину [32] і немає критичного значення для грампозитивних.

Для фторхінолонів не характерні перехресні реакції з іншими класами антибактеріальних засобів.

**Побічні ефекти.** До останнього часу фторхінолони в цілому вважались досить безпечними антибактеріальними засобами. Припинення лікування, пов'язане з розвитком несприятливих побічних ре-

Таблиця 2  
Мінімальна інгібуюча концентрація ципрофлоксацину, левофлоксацину та моксифлоксацину [23]

Патогени	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин
	MIC90		
<i>K. pneumoniae</i>	>32	8	>32
<i>P. aeruginosa</i>	>32	>32	>32
<i>S. maltophilia</i>	>32	>32	6
MIC50			
<i>K. pneumoniae</i>	>32	8	>32
<i>P. aeruginosa</i>	>32	>32	>32
<i>S. maltophilia</i>	>32	>32	6
Рубіжні значення EUCAST			
<i>K. pneumoniae</i>	0,5–1	1–2	0,5–1
<i>P. aeruginosa</i>	1–2	1–2	1–2
<i>S. maltophilia</i>	1–2	1–2	1–2

акцій (НПР), відмічалось у 1–3% пацієнтів. Переважно (у 3–5%) виявляються побічні прояви з боку шлунково-кишкового тракту (печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювання, діарея), вплив на центральну нервову систему (від зниження концентрації уваги до судомних нападів). Дещо рідше відмічають алергічні реакції, які проявляються в появі висипу, лихоманки, анафілаксії, інтерстиціального нефриту. Також може відмічатися розвиток фотодерматитів [3].

Нещодавно виявлена асоціація між використанням фторхінолонів другого-третього покоління із ідіопатичною внутрішньочерепною гіпертензією [36]. Найбільш виражена антибіотик-індукована нейротоксичність відмічена у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які приймали левофлоксацин в комбінації із метронідазолом [37].

Рецидивування антибіотик-асоційованої діареї, викликаной *Clostridioides difficile*, суттєво визначається експозицією фторхінолонів [26].

Останнього часу велика увага приділяється ризикам розвитку таких НПР фторхінолонів, як тендиніти, тендовагініти, розриви сухожиль, аневризма/розшарування аорти, кардіотоксичність, гіпо-/гіперглікемічні стани.

Як і його попередник офлоксацин, левофлоксацин викликає експозицією-залежне пошкодження сухожиль [10]. Крім дози та тривалості лікування, іншими факторами ризику є вік пацієнта старше 60 років, супутня кортикостероїдна терапія, порушення ниркових функцій, трансплантація органів в анамнезі [9]. Так, серед 44 пацієнтів із розривом ахіллового сухожилля, 18 попередньо приймали фторхінолони, середній вік пацієнтів при цьому був 77,37 років. Також в цій групі було більше курців, вживались кортикостероїди [10]. Тендиніти та розриви зв'язок викликають хронічний біль і обмеження в рухах і можуть потребувати хірургічного втручання [9].

Аналіз історії хвороби 1213 госпіталізованих пацієнтів із аневризмою/розшаруванням аорти за період 2001-2011 роки виявив відносний ризик їх розвитку у зв'язку із прийомом фторхінолонів – 2,71 (довірчий інтервал 1,14-6,46) [29].

Подовження інтервалу  $Q-T$  розглядається як групова експозицією-залежна властивість фторхінолонів. Клінічні прояви кардіотоксичності реєстрували при застосуванні левофлоксацину, а також моксифлоксацину, ципрофлоксацину, геміфлоксацину. Механізм впливу на серце полягає в тому, що фторхінолони є блокаторами гена *HERG*, який кодує швидкі калієві канали. Блокада призводить до затримки іонів калію у клітині й подовженні реполяризації. Клінічно це проявляється подовженням інтервалу  $Q-T$  та підвищенням імовірності виникнення *torsades de pointes* [8, 17]. Дана аритмія клінічно значуща, оскільки вона може прогресувати до фібриляції шлуночків і закінчуватися смертю.

Особливу увагу привертають порушення рівня глюкози в крові на фоні прийому фторхінолонів [19]. Ще в 2009 році було продемонстровано, що ймовірність розвитку тяжкої гіпер- або гіпоглікемії при застосуванні левофлоксацину вище, ніж при використанні азитроміцину [7]. Про підвищений ризик порушень вуглеводного обміну при використанні фторхінолонів свідчать опубліковані у 2013 році результати популяційного когортного дослідження, проведеного вченими з Національного університету Тайваню. У дослідження були включені пацієнти амбулаторної ланки, які страждають на цукровий діабет, яким були призначені пероральні форми наступних антимікробних препаратів: левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорини або макроліди. Усього в дослідження увійшло 78 433 особи. Кінцевими точками були звернення за медичною допомогою або госпіталізація пацієнтів у зв'язку з дисглікемічними станами протягом 30 днів від початку прийому досліджуваних антибіотиків. Виявлено, що абсолютний ризик гіперглікемії при прийомі моксифлоксацину становить 6,9 випадків на 1000 осіб, левофлоксацину – 3,9, ципрофлоксацину – 4,0. Абсолютний ризик гіпоглікемії для моксифлоксацину склав 10,0 випадків на 1000 хворих на цукровий діабет, левофлоксацину – 9,3, а ципрофлоксацину – 7,9 випадків на тисячу осіб. Для макролідів абсолютний ризик розвитку гіперглікемії склав 1,6, гіпоглікемії – 3,7, для цефалоспоринів – відповідно, 2,1 та 3,2 на 1000 осіб. Було показано, що пацієнти, які отримують моксифлоксацин, мають більш високий ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з пацієнтами, які приймали ципрофлоксацин [11].

За період з жовтня 1987 по квітень 2017 року в базу даних FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) надійшло 56 повідомлень про розвиток у пацієнтів гіпоглікемічної коми на тлі застосування фторхінолонів. Ще 11 випадків описані в літературі. У більшості пацієнтів виявлено такі фактори ризику гіпоглікемії, як літній вік, ниркова недостатність, цукровий діабет, прийом цукрознижуючих препаратів, в основному похідних сульфонілсечовини [19].

**Взаємодія лікарських засобів.** Потенціальні лікарські взаємодії – проблема, яку можна і треба попередити, оскільки з ними пов'язаний ризик серйозних НПР або помилок лікування.

Взаємодія фторхінолонів із продуктами харчування та іншими лікарськими засобами може відбуватись вже при всмоктуванні в травному тракті. Вживання фторхінолонів з молоком (йогуртом) та антацидами зменшують всмоктування та біодоступність антибактеріального засобу. Оскільки фторхінолони здійснюють експозицією-залежний вплив – це може знизити їх ефективність.

Відомо, що ципрофлоксацин – інгібітор активності ізоформ ферменту цитохром P450 (CYP) 1A2

(IC<sub>50</sub> 135 мкмоль/л) і СYP2C9 (IC<sub>50</sub> 180 мкмоль/л) [22, 40], тоді як левофлоксацин інгібує лише СYP2C9 (IC<sub>50</sub> 210 мкмоль/л) [40]. Необхідно врахувати, що ізоформа СYP2C9 (табл. 3) метаболізує нестероїдні протизапальні лікарські засоби, варфарин, похідні сульфонілсечовини, протисудомні препарати, в той час як СYP 1A2 більш, ніж на 50% метаболізує кофеїн, теофілін, клозапін, амітриптилін, іміпрамін, золмітриптан, напроксен тощо [18, 38].

Аналіз 2400 призначень дозволив виявити потенціальні взаємодії ЛЗ у 22,3% випадках (943 взаємодії). При цьому помірні та тяжкі побічні реакції відмічались у 15,7% та 9,4%, відповідно. Серед найбільш частих небезпечних взаємодій лікарських засобів: левофлоксацин + ібупрофен, ципрофлоксацин + диклофенак, левофлоксацин + диклофенак, які відмічались відповідно у 50, 32 та 19 випадках [24]. Доведено, що використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ) в комбінації з високими дозами фторхінолонів може викликати судоми [40].

Доведено що у пацієнтів, які вживають дві чашки кави на день, прийом ципрофлоксацину призводить до підвищення у крові рівня кофеїну у 2-3 рази, що супроводжується збільшенням збудження та серцебиттям [14], тому важливо на час прийому ципрофлоксацину обмежити вживання продуктів, що містять кофеїн. Також при прийомі ципрофлоксацину потрібно знижувати дози теофіліну [31], клозапіну [33] та інших лікарських засобів, що є субстратами ізоферментів СYP1A2 та СYP2C9.

Як відомо, похідні сульфонілсечовини метаболізуються ізоформою СYP2C9 [16, 34]. Тому стає зрозумілим виникнення гіпоглікемії при прийомі фторхінолонів пацієнтами, хворими на цукровий діабет 2 типу. Так, за результатами системного огляду з проблем серйозних порушень рівня глюкози у крові (переглянуто 42, включено 22 публікації, в яких описано взаємодію лікарських засобів), виявлено, що тяжка гіпоглікемія була пов'язана з прийомом фторхінолонів (ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) пацієнтами похилого віку, які отримують протидіабетичну тера-

пією і у них відмічається зниження ниркових функцій [21].

Метаболізм варфарину здійснюється ізоферментом СYP2C9 [13], додавання левофлоксацину до комплексу лікування пацієнтів, які приймають варфарин, суттєво підвищує міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) [30]. Тому спільне застосування левофлоксацину із варфарином асоціюється із ризиком кровотечі [28, 30].

Моксифлоксацин метаболізується глюкуронуванням і не впливає на активність ізоферментів СYP [40]. Однак, у деяких випадках відмічено зміни під дією моксифлоксацину рівня МНВ у пацієнтів, які приймають варфарин [15, 30]. В більшій мірі це можна пояснити впливом на зв'язок із білками плазми крові, оскільки вказані зміни переважно відмічались у пацієнтів із гіпоальбумінемією [2]. Можливо, цей фактор також обумовлює ризик виникнення гіпоглікемії на фоні прийому моксифлоксацину у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають похідні сульфонілсечовини. Оскільки і варфарин, і похідні сульфонілсечовини більше, ніж на 95% зв'язуються із білками плазми крові, навіть незначне порушення цього процесу має критичне значення.

Отже, фторхінолони в наш час залишаються дуже важливою групою антимікробних лікарських засобів, оскільки до них чутливі більшість патогенів, що викликають поширені бактеріальні захворювання. Однак, крім того, що фторхінолони можуть викликати серйозні побічні реакції (тендиніти, розриви сухожиль, аневризми/розшарування аорти, подовження інтервалу QT, рецидивування *C.difficile* антибіотик-асоційованої діареї, тощо), вони, інгібуючи ферменти метаболізму 1 фази (зокрема, СYP1A2 та СYP2C9), сприяють підвищенню концентрації в крові лікарських засобів – субстратів даних ферментів метаболізму із малим терапевтичним індексом (варфарину, глібенкламіду, фенітоїну, теофіліну, золмітриптану, нестероїдних протизапальних засобів), що може бути причиною гіпоглікемічних станів, кровотеч, судом тощо.

Тому приймаючи рішення про призначення фторхінолонів, особливо пацієнтам літнього віку,

Таблиця 3

## Потенціальні лікарські взаємодії фторхінолонів

Ізоформа СYP	Лікарські засоби - субстрати	Інгібітори метаболізму	Результат взаємодії
1A2	Теофілін Кофеїн Клозапін Амітриптилін Золмітриптан Напроксен тощо	Ципрофлоксацин	Зростає концентрація в крові лікарського засобу - субстрату, розвиток дозозалежних НПР
2C9	НПЛЗ Варфарин Фенітоїн тощо	Ципрофлоксацин Левофлоксацин	

лікар має детально зібрати анамнез, зокрема щодо прийому лікарських засобів із малим терапевтичним індексом і проводити терапевтичний лікарський моніторинг, в т.ч., контролюючи рівень глюкози крові.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє, що не має конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерело фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## REFERENCE

- Babushkina A.V. [Levofloxacin. Aspects of clinical use] // Ukrainian Medical Chronicle. 2010; 76 (2): 60-70. [in Russian] URL: <https://www.umj.com.ua/article/3014/levofloksacin-aspekty-klinicheskogo-primeneniya>
- Zaytsev A.A., Sinopalnikov A.I. ["Respiratory" fluoroquinolones in the treatment of respiratory tract infections] // Russian Medical Journal. 2010; 30: 1886. [in Russian] URL: [https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Respiratornye\\_ftorhinolony\\_v\\_terapii\\_infekciy\\_dyhatelnyh\\_putey/#ixzz6818PIm2R](https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Respiratornye_ftorhinolony_v_terapii_infekciy_dyhatelnyh_putey/#ixzz6818PIm2R)
- [Fluoroquinolones: a place in clinical practice: reference book] / Ed.: Yu.M. Mostovoy, T.V. Konstantinovich. – Vinnitsa, 2009. 32 p. [in Russian]
- Sidorenko S.V. Fluoroquinolones: Properties and Clinical Application // Difficult Patient. 2011; 9 (5): 21-7. [in Russian]. URL: <http://t-pacient.ru/articles/6658/>.
- Fedorova O.A. [Moxifloxacin in the arsenal of combating multiresistant infections] // Ukrainian Medical Journal. 2014; 102 (4): 82-6. [in Russian]. URL: <https://www.umj.com.ua/article/77442/moksifloksacin-v-arsenale-borby-s-polirezistentnymi-infekciyami>
- Khaitovych M.V. Pharmacokinetic / pharmacodynamic model of antibiotic therapy: clinical application // Medical Science of Ukraine. 2017; 12 (3-4): 114-21. [in Ukrainian]. URL: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/99/85>
- Aspinall S.L., Good C.B., Jiang R. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? // Clin Infect Dis. 2009; 49 (3): 402-8. <https://doi.org/10.1086/600294>
- Baillargeon J., Holmes H.M., Lin Y.L. et al. A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context // Int J Antimicrob Agents. 2004; 23 (3): 421-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.02.014>
- Bidell M.R., Lodise T.P. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? // Pharmacotherapy. 2016; 36 (6): 679-93. <https://doi.org/10.1002/phar.1761>
- Briones-Figueroa A., Sifuentes-Tendon Giraldo W.A., Morell-Hita J.L. et al. Achilles Tendon Rupture Associated with the Use of Fluoroquinolones in Patients Over 60 Years of AGE: Experience From a Single Tertiary Centre // Reumatol Clin. 2019. pii: S1699-258X(19)30125-1. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.08.004>
- Chou H.W., Wang J.L., Chang C.H. et al. Risk of Severe Dysglycemia Among Diabetic Patients Receiving Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Moxifloxacin in Taiwan // Clin Infect Dis. 2013; 57 (7): 971-80. <https://doi.org/10.1093/cid/cit439>
- Davis S.L., Neuhauser M.M., McKinnon. Quinolones // URL: <http://www.do-super.com.tw/d17.asp>.
- Dean L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype / In: Medical Genetics Summaries [Internet]. Editors: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W et al. / National Center for Biotechnology Information (US); 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84174/>
- Mays S. Drug-Drug Interaction Primer: A Compendium of Case Vignettes for the Practicing Clinician // Am J Psychiatry. 2008; 165 (3): 404. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07121849>
- Elbe D.H., Chang S.W. Moxifloxacin-warfarin interaction: a series of five case reports // Ann Pharmacother. 2005; 39 (2): 361-4. <https://doi.org/10.1345/aph.1E179>
- Elliot D.J., Suharjono S., Lewis B.C. et al. Identification of the human cytochromes P450 catalysing the rate-limiting pathways of gliclazide elimination // British Journal of Clinical Pharmacology. 2007; 64 (4): 450-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02943.x>
- Etminan M., Sodhi M., Ganjizadeh-Zavareh S. et al. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation // J. Am. Coll. Cardiol. 2019; 74 (11): 1444-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.035>
- Pham T.D.M., Ziora Z.M., Blaskovich M.A.T. Quinolone antibiotics // Med. Chem. Commun. 2019; 10: 1719-39. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/md/c9md00120d#1divAbstract>
- FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm>
- Haesecker M., Stolk L., Nieman F. et al. The ciprofloxacin target AUC: MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens // Br J Clin Pharmacol. 2013; 75 (1): 180-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04337.x>
- Granados J., Ceballos M., Amariles P. Hypo or hyperglycemia associated with fluoroquinolone use // Rev Med Chil. 2018; 146 (5): 618-26. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000500618>
- Granfors M.T., Backman J.T., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism // Clin Pharmacol Ther. 2004; 76 (6): 598-606. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.08.018>
- Grillon A., Schramm F., Kleinberg M., Jehl F. Comparative Activity of Ciprofloxacin, Levofloxacin and

- Moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* Assessed by Minimum Inhibitory Concentrations and Time-Kill Studies // *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0156690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156690>.
24. Ismail M., Noor S., Harram U. et al. Potential drug-drug interactions in outpatient department of a tertiary care hospital in Pakistan: a cross-sectional study // *BMC Health Serv Res*. 2018; 18 (1): 762. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3579-7>
  25. Ji Y., Hokayem H. Moxifloxacin-warfarin interaction // *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2011; 1 (4): Article: 11512 <https://doi.org/10.3402/jchimp.v1i4.11512>
  26. Karaoui W.R., Rustom L.B.O., Bou Daher H. et al. Incidence, outcome, and risk factors for recurrence of nosocomial *Clostridioides difficile* infection in adults: A prospective cohort study // *J Infect Public Health*. 2019. pii: S1876-0341(19)30343-0. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.11.005>
  27. Lubasch A., Keller I., Borner K. et al. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers // *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44 (10): 2600-3. <https://doi.org/10.1128/aac.44.10.2600-2603.2000>
  28. Lane M.A., Zeringue A., McDonald J.R. Serious Bleeding Events due to Warfarin and Antibiotic Co-Prescription in a Cohort of Veterans // *Am J Med*. 2014; 127 (3): 657-63. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.01.044>
  29. Lee C.C., Lee M.G., Hsieh R. et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection // *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (12): 1369-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.067>
  30. Liaqat A., Khan A.U., Asad M., Khalil A.H. Effect of Quinolones Versus Cefixime on International Normalized Ratio Levels After Valve Replacement Surgery with Warfarin Therapy // *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (10): pii: E644. <https://doi.org/10.3390/medicina55100644>
  31. Meyer J.M., Proctor J., Cummings M.A. et al. Ciprofloxacin and Clozapine: A Potentially Fatal but Underappreciated Interaction // *Case Rep Psychiatry*. 2016; 2016 (3): 5606098. <https://doi.org/10.1155/2016/5606098>
  32. Pakzad I., Zayyen Karin M., Taherikalani M. et al. Contribution of AcrAB efflux pump to ciprofloxacin resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolated from burn patients // *GMS Hyg Infect Control*. 2013; 8 (2): Doc15. <https://doi.org/10.3205/dgkh000215>. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0183-dgkh0002154>
  33. Sharma P.C., Jain A., Jain S. et al. Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2010; 25 (4): 577-89. <https://doi.org/10.3109/14756360903373350>
  34. Surendiran A., Pradhan S.C., Agrawal A. et al. Influence of CYP2C9 gene polymorphisms on response to glibenclamide in type 2 diabetes mellitus patients // *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67 (8): 797-801. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1013-8>
  35. Szaiek E., Kamiecka A., Gozdzik-Spychalska J. et al. The PK/PD index (C<sub>MAX</sub>/MIC) for ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis // *Acta Pol Pharm*. 2011; 68 (5): 777-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21928725>
  36. Tan M.G., Worley B., Kim W.B. et al. Drug-Induced Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Critical Assessment of Drug-Induced Causes // *Am J Clin Dermatol*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00485-z>.
  37. Veliukovič-Radovanovič R., Satič-Porpevič A., Dinič K. et al. Metronidazole- and levofloxacin-induced psychotic disorders in chronic kidney patient // *Eur J Hosp Pharm*. 2019; 26 (6): 347-9. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2018-001677>
  38. Wynn G.H., Oesterheld J.R., Cozza K.L., Armstrong S.C. *Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice* // American Psychiatric Pub. 2008. 608 P. ISBN 978-1-58562-296-2. <https://www.appi.org/Products/Psychopharmacology/Clinical-Manual-of-Drug-Interaction-Principles-for>
  39. Zanel G.G., Noreddin A.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections // *Curr Opin Pharmacol*. 2001; 1: 459-63. [https://doi.org/10.1016/s1471-4892\(01\)00080-7](https://doi.org/10.1016/s1471-4892(01)00080-7)
  40. Zhang L., Wei M.J., Zhao C.Y., Qi H.M. Determination of the inhibitory potential of 6 fluoroquinolones on CYP1A2 and CYP2C9 in human liver microsomes // *Acta Pharmacol Sin*. 2008; 29 (12): 1507-14. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00908.x>
  41. Zinner S.H., Lubenko I.Y., Gilbert D. et al. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing // *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52 (4): 616-22. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg401>
  42. Zusso M., Lunardi V., Franceschini D. et al. Ciprofloxacin and levofloxacin attenuate microglia inflammatory response via TLR4/NF-κB pathway // *J Neuroinflammation*. 2019; 16 (1): 148. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1538-9>

Отримано: 02.12.2019

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ: ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ. Обзор

*Хайтович Н.В.*

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина  
nik3051@gmail.com*

**Резюме.** Фторхинолоны эффективны при лечении внебольничных и госпитальных инфекций практически любой локализации (верхних и нижних дыхательных путей, мочевыделительной системы, кожи и мягких тканей, костей и суставов, печени и желчевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, женских половых органов, системы зрения, центральной нервной системы, интраабдоминальной), инфекций, передающихся половым путем. К фторхинолонам медленно формируется резистентность. Среди преимуществ определенных фторхинолонов то, что они могут применять как орально, так внутривенно. Также фторхинолоны можно комбинировать с антибактериальными средствами других групп. Левофлоксацин (лево-вращающий изомер офлоксацина) в наше время стал одним из самых часто употребляемых антибиотиков. Это объясняется тем, что лекарственное средство проявляет высокую тканевую пенетрацию, создавая в альвеолярных макрофагах, слизистой бронхов и жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, концентрацию, существенно превышает минимальную ингибирующую, чувствительных к нему возбудителей респираторных инфекций. В обзоре литературы представлены современные представления о фармакокинетике, фармакодинамике и побочных эффектах фторхинолонов. Акцентировано на рисках развития тендинита, разрывов сухожилий, аневризм / расслоения аорты, удлинении интервала QT, рецидивирования *C.difficile* антибиотик-ассоциированной диареи, гипо- и гипергликемических состояний на фоне их применения. Указано клиническую роль ингибирующего влияния фторхинолонов на активность изоферментов цитохрома P450 CYP1A2 и CYP2C9, осуществляющих метаболизм многих лекарственных средств с узким терапевтическим индексом (производных сульфонилмочевины, варфарина, фениитоина, теofilлина и т.д.) и вызывают обусловленные ими дозозависимые побочные реакции (гипогликемические состояния, кровотечения, судороги и т.д.). Поэтому, принимая решение о назначении фторхинолонов, особенно пациентам пожилого возраста, врач должен подробно собрать анамнез, в том числе по приему лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, и проводить терапевтический лекарственный мониторинг, в т.ч., контролируя уровень глюкозы крови.

**Ключевые слова:** фторхинолоны, фармакокинетика, фармакодинамика, побочные эффекты.

## CLINICAL PHARMACOLOGY OF FLOROCHINOLONS: A FOCUS ON SAFETY. Review

*Khaitovych N.V.*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
nik3051@gmail.com*

**Summary.** Fluoroquinolones are effective in the treatment of infections of almost any localization (upper and lower respiratory tract, urinary system, skin and soft tissues, bones and joints, liver and bile ducts, gastrointestinal tract, female genital tract, central nervous system, intra-abdominal), sexually transmitted infections. Resistance is slowly formed to fluoroquinolones. Among the benefits of certain fluoroquinolones are that they can be administered either orally or intravenously. Fluoroquinolones can also be combined with antibacterial agents of other groups. Levofloxacin (the left-turning isomer of ofloxacin) has now become one of the most commonly used antibiotics. This is because the drug exhibits high tissue penetration, creating in the alveolar macrophages, the mucous membranes of the bronchi and fluid lining the respiratory epithelium, a concentration that is significantly higher than the MIC to respiratory pathogens. The literature review presents current insights on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse effects of fluoroquinolones. The risks of tendinitis, tendon ruptures, aortic aneurysm / dissection, QT prolongation, recurrence of *C.difficile* antibiotic-associated diarrhea, hypo- and hyperglycemic conditions are emphasized. The clinical role of fluoroquinolones inhibitory effect on cytochrome P450 isoenzymes CYP1A2 and CYP2C9 activities, which metabolize many drugs with low therapeutic index (derivatives of sulfonylureas, warfarin, phenytoin, and theophylline etc). Therefore, when deciding on the prescription of fluoroquinolones, especially for elderly patients, the doctor should collect a detailed anamnesis, in particular regarding the administration of drugs with a small therapeutic index, and conduct therapeutic drug monitoring, including monitoring blood glucose levels.

**Key words:** fluoroquinolones, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse effects.