

Спарфлоксацин — антибактериальный препарат широкого спектра действия

Е. Н. Падейская

г. Москва

Первые препараты класса хинолонов, содержащие в положении 6 хинолонового цикла атом фтора, широко известны как фторхинолоны (ФХ), точнее 6-фторхинолоны, применяются в клинической практике практически 20 лет, содержат один атом фтора в молекуле и поэтому обозначаются также как монофторхинолоны. Они характеризуются широким антибактериальным спектром, высокой бактерицидной активностью, оптимальной фармакокинетикой, широкими показаниями к применению и в целом хорошей переносимостью, в том числе при длительных курсах лечения. Между этими препаратами имеется и ряд различий по степени активности (в зависимости от вида микроорганизма, характера и локализации инфекции), фармакокинетическим свойствам, длительности действия и соответственно по широте показаний и применению.

Высокая эффективность в клинике монофторхинолонов стимулировала поиски новых препаратов в ряду 6-ФХ, в первую очередь с более высокой активностью в отношении грамположительных аэробных бактерий (стафилококков, стрептококков, энтерококков), анаэробов и микроорганизмов с внутриклеточной локализацией в инфицированном организме. Важными были также поиски ФХ с еще более длительным действием с целью снижения дозировок и частоты применения в сутки.

Одно из направлений этих исследований касалось синтеза соединений с введением второго атома фтора в молекулу в положение 8 цикла и был введен термин дифторхинолоны. Первым препаратом этой группы, предложенным для широкого применения, был ломефлоксацин (аналог пefлоксацина и норфлоксацина), однако существенного повышения активности *in vitro* в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных патогенов в сравнении с ранее известными наиболее активными монофторхинолонами офлоксацином или цiproфлоксацином достигнуто не было.

Второе направление исследований шло по линии синтеза аналогов монофторхинолона цiproфлоксацина, ФХ с наиболее высокой бакте-

рицидной активностью и клинической эффективностью, связанных с циклопропильным радикалом по положению 1. Были проведены интенсивные поиски новых производных в ряду 1-циклопропильных аналогов цiproфлоксацина, в том числе и среди 6,8 дифторхинолонов.

В результате работ японских исследователей (фирма Dainippon) и специалистов Франции (фирма Rhone-Poulenc Rorer) и США (фирма Warner-Lambert) в 1989 г. был синтезирован новый дифторхинолон — препарат спарфлоксацин (СПФЛ), аналог цiproфлоксацина, который кроме дополнительного атома фтора в положении 8, содержал еще аминогруппу (NH₂) в положении 5 хинолонового цикла. Введение аминогруппы в структуру молекулы в сочетании с характером заместителей по положениям 1, 7 и 8 позволило существенно повысить активность соединения в отношении грамположительных кокков (включая метициллино-устойчивые и полирезистентные штаммы стафилококков), анаэробов и микроорганизмов с внутриклеточной локализацией. Важно, что при этом не снижалась высокая активность СПФЛ в отношении грамотрицательных бактерий.

В России СПФЛ зарегистрирован, представлен на фармацевтическом рынке и разрешен к применению под названием «Спарфло» (фирма Dr. Reddy's Laboratories, Индия); Спарфло выпускается в таблетках по 200 мг (6 таблеток в упаковке).

СПФЛ характеризуется широким антибактериальным спектром действия, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии, спорообразующие и неспорообразующие анаэробы и ряд микроорганизмов с внутриклеточной локализацией в инфицированном организме.

СПФЛ хорошо проникает в микробную клетку и характеризуется высокой бактерицидной активностью. По механизму антимикробного действия препарат соответствует другим ФХ, и основными мишенями его действия в микробной клетке являются два фермента из группы топоизомераз: ДНК-гираза и топоизомераза IV. Высокая активность СПФЛ в отношении грамположительных бактерий — стафилококков, стрептококков, энтерококков связана

Е. Н. Падейская — профессор.

в первую очередь с высокой ингибирующей активностью препарата в отношении топоизомеразы IV. Одновременно следует подчеркнуть, что сохраняется и высокая активность в отношении грамотрицательных бактерий, что свидетельствует и о высокой степени ингибирования ДНК-гиразы.

СПФЛ характеризуется выраженным постантибиотическим эффектом.

СПФЛ характеризуется интересными фармакокинетическими свойствами. В сравнении с другими ФХ этот препарат несколько медленнее всасывается при приеме внутрь, его максимальный уровень в крови достигается через 3-6 часов.

Препарат хорошо проникает в органы, ткани, биологические жидкости и в клетки макроорганизма.

Концентрация СПФЛ в органах и тканях близка к сывороточной или значительно превышает ее: индекс ткань/плазма находится в пределах от 0,73 до 9,0.

Прием пищи практически не влияет на всасывание СПФЛ. Антациды и другие препараты, содержащие катионы дву- и трех-валентных металлов, замедляют всасывание СПФЛ (образование плохо растворимых хелатных комплексов, не проявляющих антимикробного действия).

Важны наблюдения, которые показывают, что в условиях инфицированного организма у больных с ожоговой инфекцией фармакокинетика СПФЛ (400 мг внутрь) не изменяется.

Накоплен достаточно большой опыт по применению СПФЛ в клинической практике. Практически во всех наблюдениях применялись низкие суточные дозы.

Как правило, начальная доза в первый день лечения составляла однократно 400 мг (2 таблетки) и затем во все последующие дни только по 200 мг один раз в сутки (до 10-14 дней). Эта же схема рекомендована в инструкции по применению Спарфло.

Представляют интерес результаты применения СПФЛ при лечении осложненных форм гнойной инфекции по данным Института хирургии им. А. В. Вишневского РАМН. Спарфло (СПФЛ) применяли по стандартной схеме 3-9 суток в комплексной терапии для лечения 24 больных с гнойными ранами мягких тканей (11 наблюдений) и ожоговой инфекции (13 больных). Следует отметить, что препарат применяли у больных с тяжелыми формами гнойной инфекции, в том числе у 4-х с хроническим остеомиелитом (длительность 2-6 лет), осложненным гнойной инфекцией мягких тканей, у больного с сахарным диабетом и у больного с гангреной стопы. У 11 больных с термическими поражениями были глубокие ожоги с 10 — >20% поверхности тела. Полное излечение от инфек-

ции в конце курса лечения наблюдалось у 18 больных (75%) и клиническое улучшение — у 6 (25%); элиминация возбудителя — у 18, элиминация с суперинфекцией — у 3, персистенция — у 3 больных. При термической травме сохранялась длительная циркуляция СПФЛ в организме больных, а оптимальные значения фармакокинетических параметров позволяют предполагать и высокую активность СПФЛ при стафилококковой инфекции в меньших дозах.

В клинических наблюдениях отмечается, как правило, хорошая переносимость СПФЛ при назначении препарата по основной схеме. Чаще всего побочные реакции отмечаются со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота), частота которых колеблется от менее 2 до 11%, со стороны центральной нервной системы (нарушение сна, головная боль) — <2-4,2%, кожные реакции (в том числе и фоточувствительность) — от < 2 до 5%. При применении СПФЛ, также как и других ФХ, должны быть исключены пребывание больного на солнце или УФ-терапия. При применении ФХ возможно удлинение интервала QT. Этот эффект относится к очень редким (0,01-0,001% и реже) нежелательным реакциям. При применении СПФЛ он отмечен в 14,5 случаев на 1 миллион больных; кардиоваскулярные нарушения при применении препарата у 750 тыс. больных зарегистрированы в 7 наблюдениях, причем у всех этих больных до начала лечения СПФЛ имела место та или другая сосудистая патология. В связи с этим препарат не рекомендуется применять у больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией и нарушениями ритма сердца, которым назначаются антиаритмические препараты.

Приведенные данные показывают, что СПФЛ является эффективным антибактериальным препаратом системного действия, удобным для применения, в том числе и в амбулаторной практике, с широкими показаниями и с достаточно хорошей переносимостью. Строгое соблюдение инструкции по применению СПФЛ, с учетом чувствительности возбудителя инфекции к препарату и локализации процесса, противопоказаний к применению и особенностей взаимодействия с другими лекарственными средствами, позволит длительное время сохранить высокую эффективность СПФЛ при лечении бактериальных заболеваний, в том числе и как средство эмпирической терапии, эффективно при инфекциях, вызванных клиническими штаммами, устойчивыми к другим группам антимикробных агентов.

Учитывая проблему лечения лекарственно-резистентных микобактериозов, применение СПФЛ при этих инфекциях представляет значительный интерес для специальной публикации.