

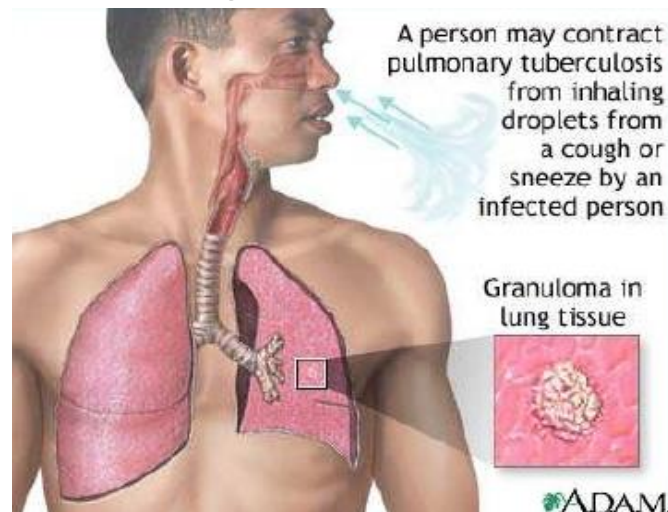
Особенности спарфлоксацина, как противотуберкулезного средства



д.м.н., профессор Карева Е.Н.
кафедра молекулярной фармакологии РНИМУ
им. Н.И.Пирогова,
кафедра фармакологии лечебного ф-та 1-го МГМУ им.
И.М.Сеченова

москва - 2014

Появление и распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) являются **основными медицинскими и социальными проблемами, угрожающими глобальному здравоохранению**



В некоторых странах более 20% всех МЛУ-ТБ являются ХДР.

ШЛУ-ТБ - результат неправильного лечения

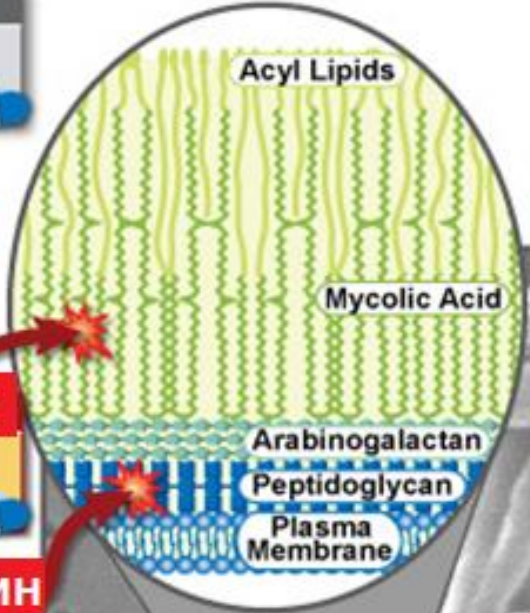
Cell Wall Synthesis

Isoniazid
Inhibits cell wall synthesis

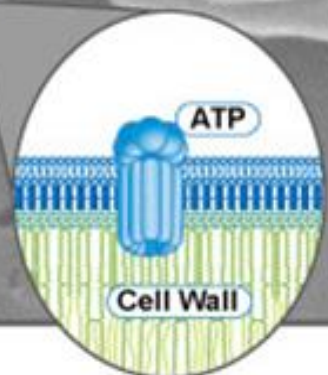
Resistant

тиоамиды
Inhibit cell wall synthesis

циклосерин
Inhibits cell wall synthesis



МЛУ МБТ

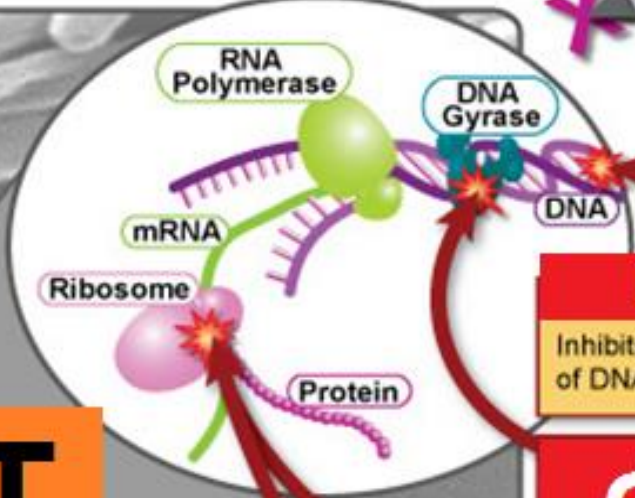


ATP Synthesis

DNA Coiling, Transcription, and Translation

Rifampin
Inhibits RNA synthesis

Resistant



ПАС
Inhibits synthesis of DNA precursors

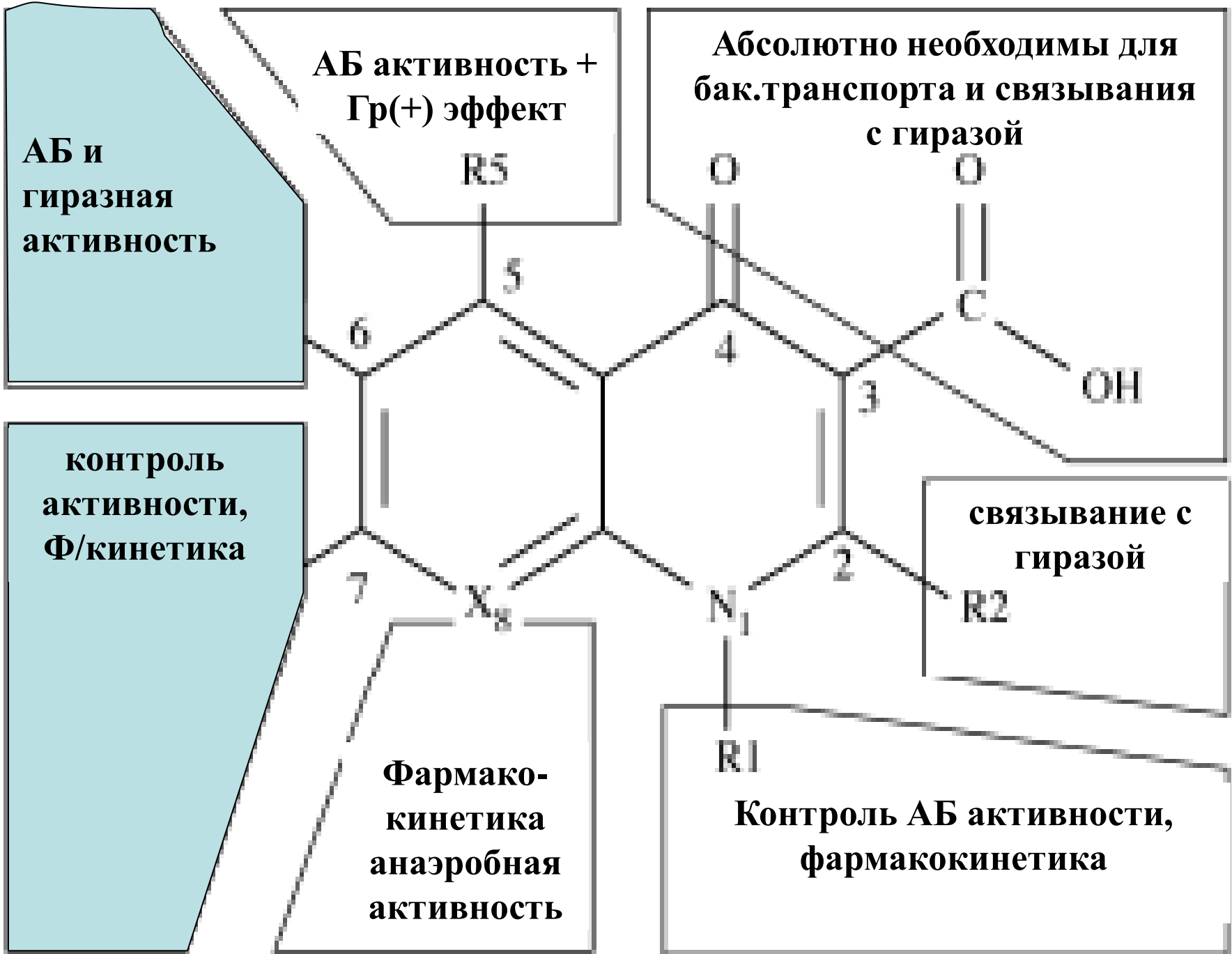
ФХ

циклические пептиды

Inhibit protein synthesis

аминогликозиды

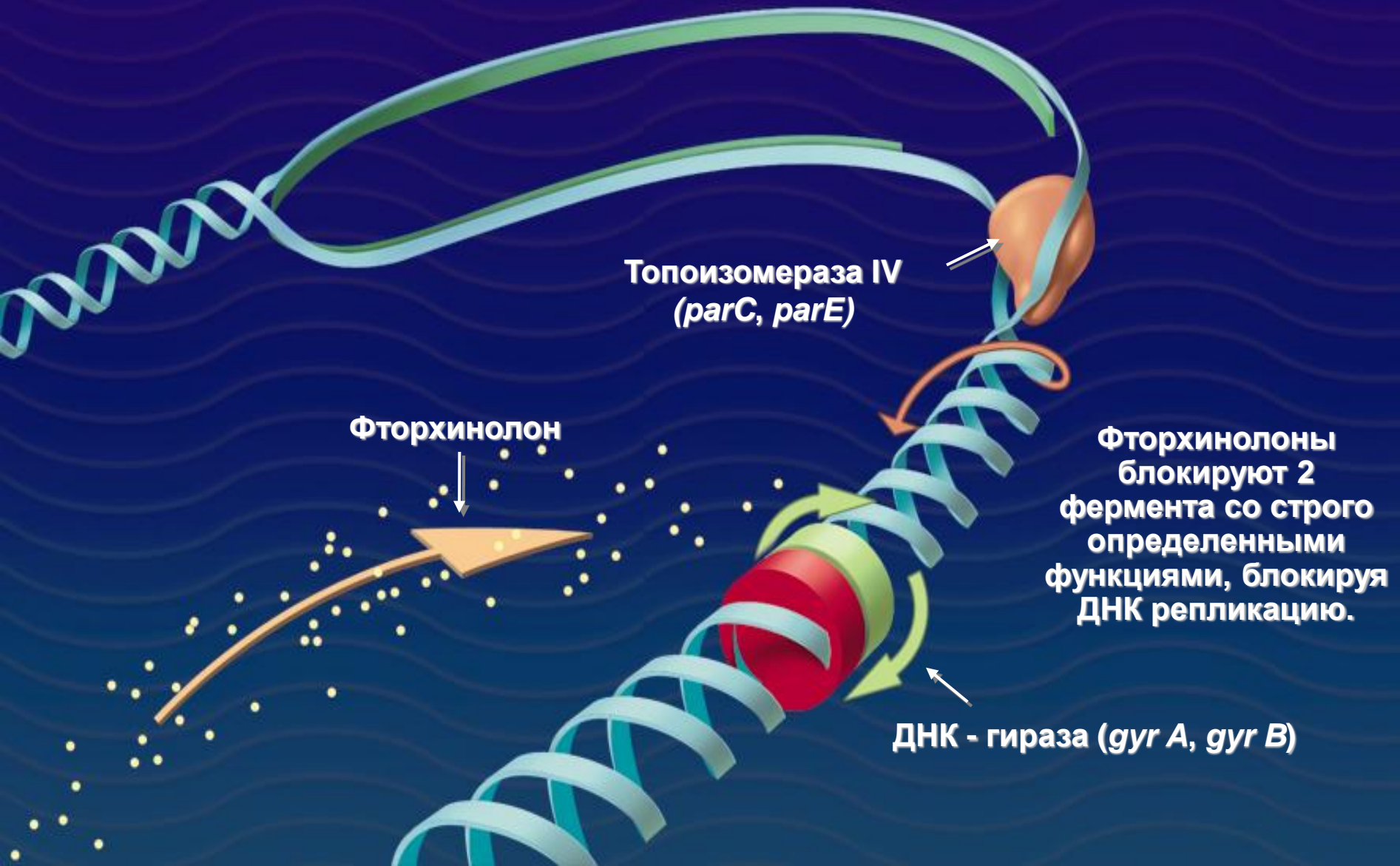
Inhibit protein synthesis

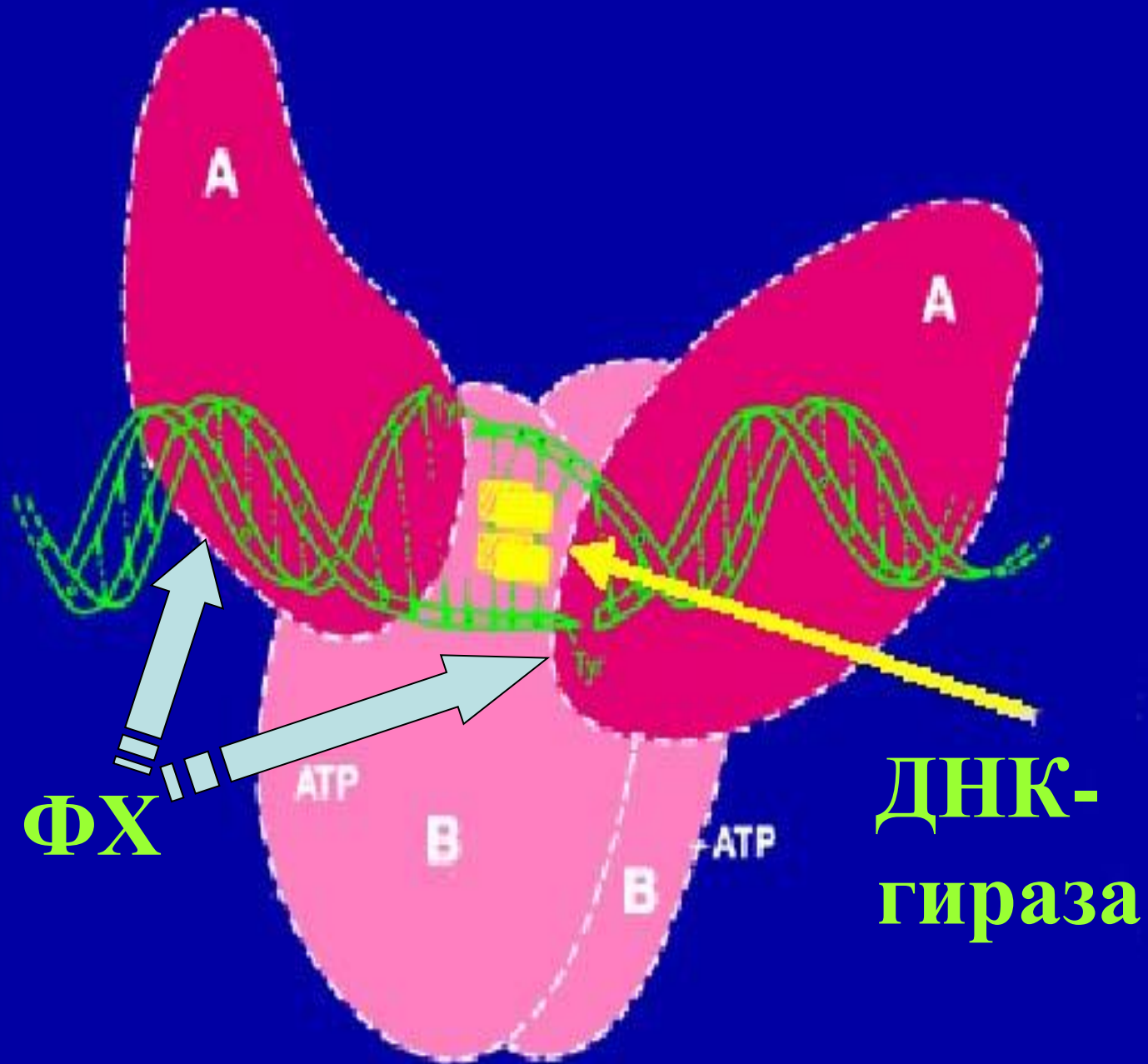
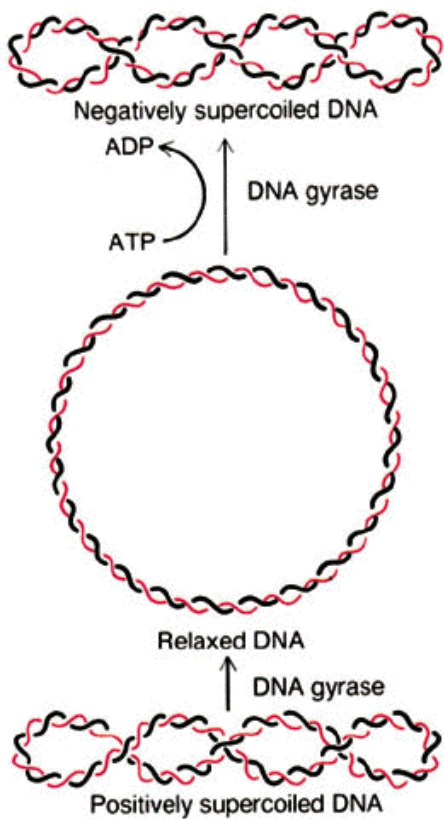


Основные группы и препараты ФХ



Механизм действия ФХ





Активность ФХ в отношении ДНК-гиразы МБТ и топоизомеразы IV млекопитающих

<i>С.М. Навашин, П.С. Навашин, "Антибиотики и химиотерапия" №9. 1996</i> Препараты	Ингибирование фермента, ИД ₅₀ мг/л *		
	ДНК-гираза E.coli KL- 16	Топоизомераза тимуса теленка (топоII)	Индекс - ИД ₅₀ топоII:ИД ₅₀ ДНК-гираза
Ципро	0,13	156	1200
Офло	0,76	1870	2640
Нор	1,5	400	267
Спарфло	0,39	>200	>513
Ломе	0,78	280	359

При лечении туберкулеза -
"респираторные" ФХ:
ломефлоксацин,
офлоксацин,
спарфлоксацин,
моксифлоксацин

Ингибирование *M. tuberculosis* DNA gyrase и МИК (п о Aubry A., 2004)

Quinolone	Substituent					Conc, µg/ml	
	R1	R5	R6	R7	N8/C8	IC ₅₀	MIC
Sparfloxacin	Cyclopropyl	NH ₂	F	Piperazine	C-F	2	0.25
Clinafloxacin	Cyclopropyl	H	F	Pyrrolidine	C-Cl	2.5	0.5
Gatifloxacin	Cyclopropyl	H	F	Piperazine	C-OCH ₃	3	0.12
Ciprofloxacin	Cyclopropyl	H	F	Piperazine	C-H	3.5	0.5
Moxifloxacin	Cyclopropyl	H	F	Azabicyclo	C-OCH ₃	4.5	0.5
Levofloxacin	Bridge C1-C8	H	F	Bridge C1-C8	C-H	5	0.5
Ofloxacin	Bridge C1-C8	H	F	Bridge C1-C8	C-H	10	1
Norfloxacin	Ethyl	H	F	Piperazine	C-H	14	4
Trovafloxacin	Difluorophenyl	H	F	Bicyclic	N	15	16
Grepafloxacin	Cyclopropyl	CH ₃	F	Piperazine	C-H	16	1
Oxolinic acid	Ethyl	H	H	Bridge C6-C7	C-H	300	32
Nalidixic acid	Ethyl	H	H	CH ₃	N	1,100	128

Сравнительные экспериментальные исследования ФХ

(ципро-, офло-, лево- и спарфлоксацина)

1. Наибольшую бактерицидную активность проявляет **спарфлоксацин**
2. Нет перекрестной лекарственной устойчивости с ПТП \Rightarrow эффективно использовать **спарфлоксацин** при МЛУ/ШЛУ *M.tuberculosis*



ММД ФХ – 2.

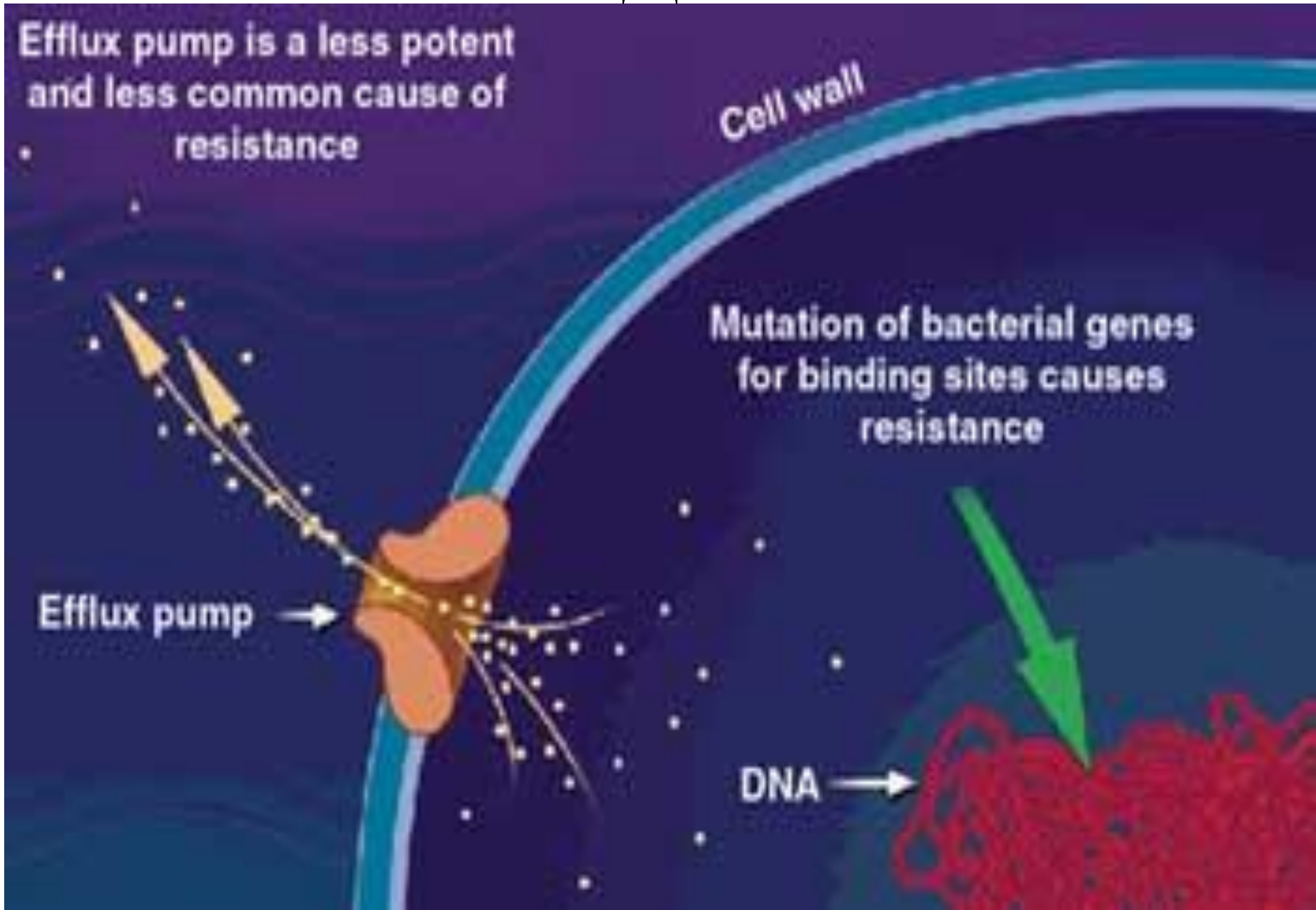
Efflux pump is a less potent and less common cause of resistance

Cell wall

Mutation of bacterial genes for binding sites causes resistance

Efflux pump

DNA



сочетание Спарфло®

с изониазидом или

рифампицином, а также в

тройной комбинации,

установлен **СИНЕРГИДНЫЙ эффект**

снижения высеваемости МЛУ

форм МБТ

(на 57%, 49% и 64%)

Фармакокинетика антиМБТ ФХ

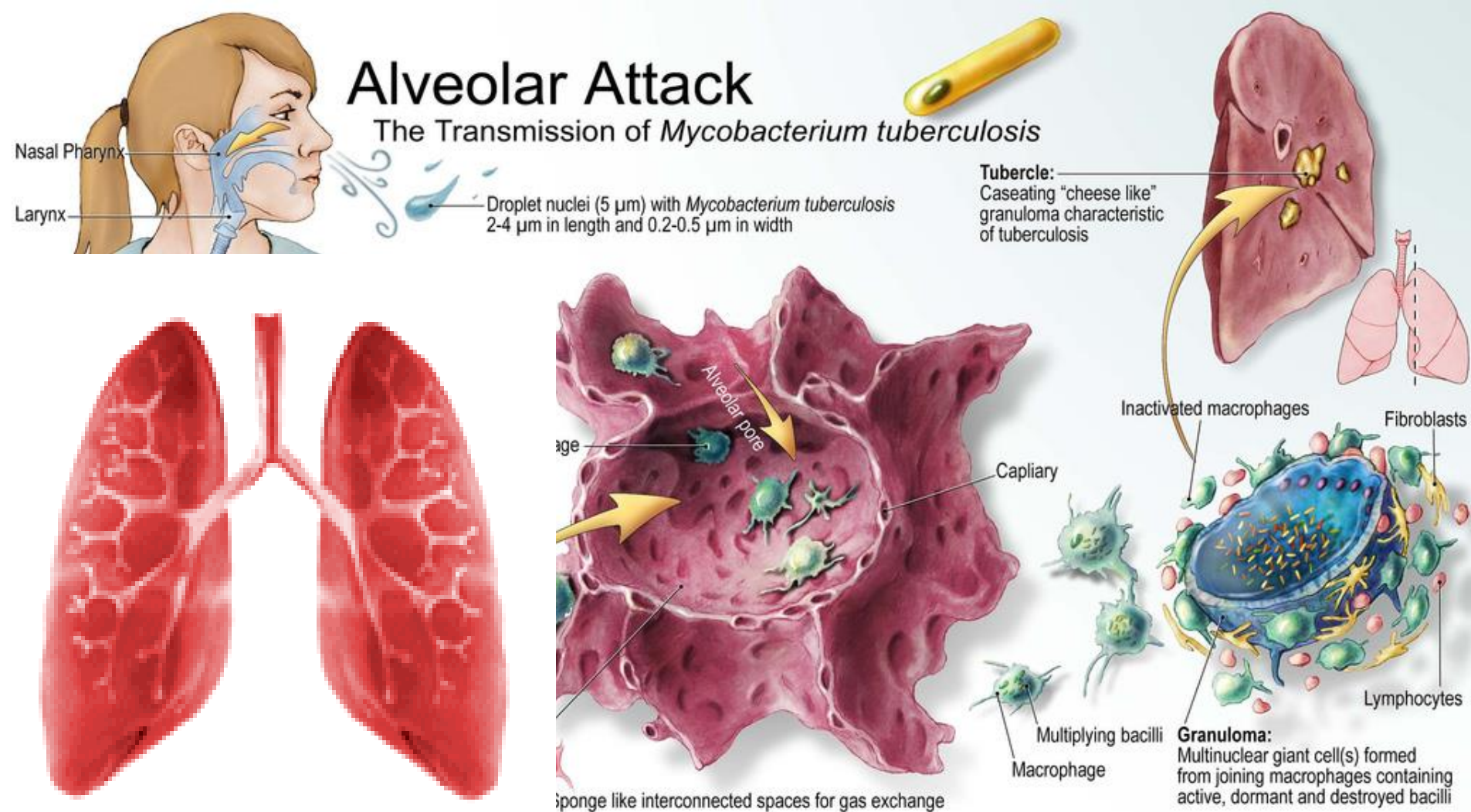
Drug	Dosage	C _{max} (µg/ml)	Half-life (hrs)
Ciprofloxacin	500 mg p.o. q12h	3.0	5-6
	400 mg i.v. q12h	4.4	
Levofloxacin	500 mg p.o. q24h	5.7	6-8
	500 mg i.v. q24h	6.4	
Sparfloxacin	200 mg p.o. q 24h	0.7-1.3	15-20
	400 mg p.o. q24h	1.2-1.5	
Gatifloxacin	400 mg p.o. q24h	4.3	7-8
Clinafloxacin	200 mg i.v. q12h	2.6	5-7.6
Moxifloxacin	400 mg p.o. q24h	4.5	12

Фармакокинетика антиМБТ ФХ

Drug	V_d (L/kg)	F (%)	Protein Binding (%)	Excretion
Ciprofloxacin	2.1-5	70- 80	20-40	66% renal 33% hepatic
Levofloxacin	1.1-1.3	99	24-38	85% renal
Sparfloxacin	4.3-5.5	92	40	15% renal 55% hepatic
Gatifloxacin	1.7-2.0	93	20	80% renal
Clinafloxacin	1.9-2.5	90	2-7	50-70% renal
Moxifloxacin	1.8	95	55	20% renal

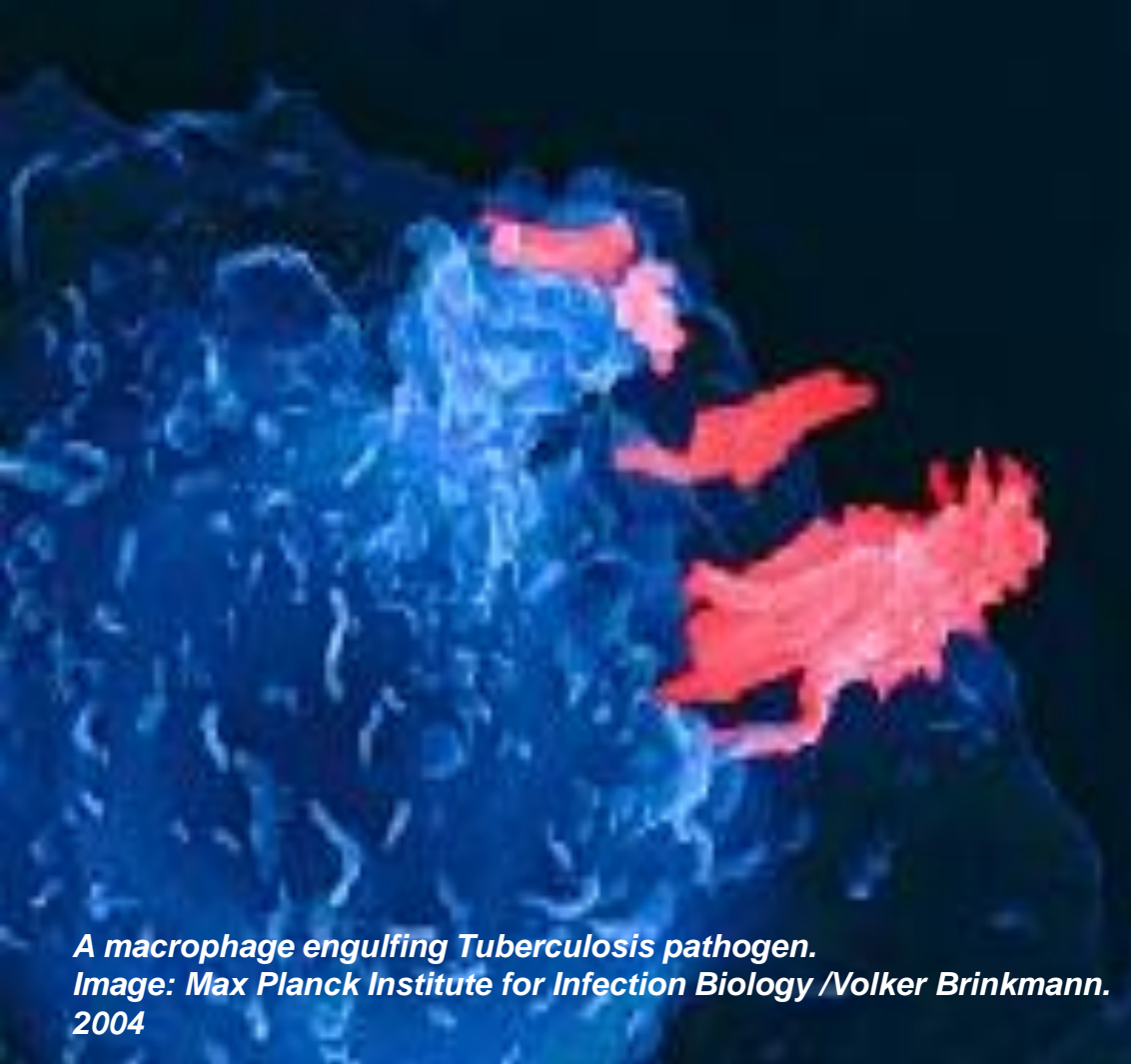
Alveolar Attack

The Transmission of *Mycobacterium tuberculosis*



«Спарфлоксацин

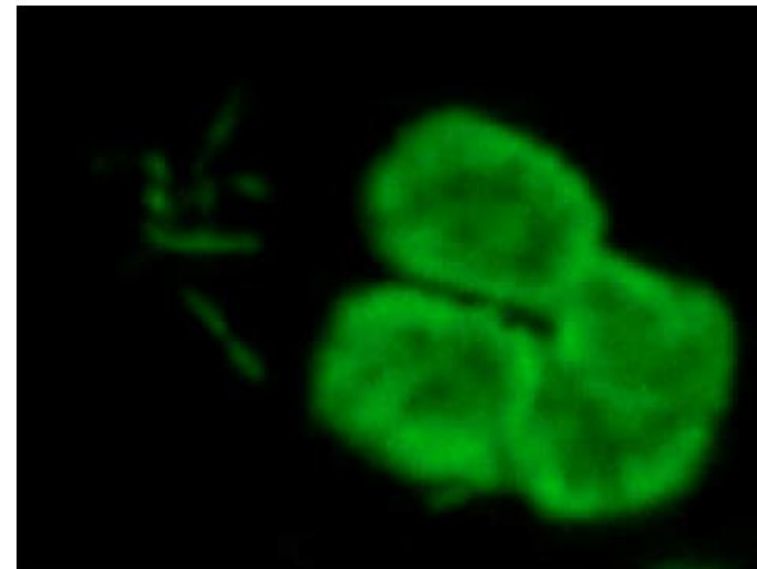
хорошо проникает в ткани дыхательных путей, создавая концентрации превышающие МПК для основных возбудителей респираторных инфекций»
(В.П.Яковлев, 2006).



*A macrophage engulfing Tuberculosis pathogen.
Image: Max Planck Institute for Infection Biology /Volker Brinkmann.
2004*

Спарфло®
хорошо проникает
в альвеолярные
макрофаги -
концентрации
превышают
сывороточные в
40-100 раз

По степени проникновения в
макрофаги **Спарфлоксацин**
в 3 раза превосходит ципро- и
лемефлоксацин.



Метаболизм Спарфло®

- в печени - глюкурониды
- Выделение сбалансировано –
через ЖКТ (50%) и мочой (50%)
- нет кумуляции
(C_{max} после 1-го приема = через 9 дней)
- При печеночной недостаточности
не происходит изменений в
фармакокинетике
спарфлоксацина .

Спарфло[®] -

нет взаимодействия с Сур3А4

⇒ комбинация с

АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ

средствами для лечения ко-


инфекции ВИЧ/туберкулёз

Global overview of new anti-TB compounds.

Proceedings of the 17th European Congress of Clinical Microbiology

and Infectious Diseases and 25th International Congress of Chemotherapy; 2007

Преимущества Спарфло® в ряду ФХ

- **Самая высокая антигиразная активность;**
 - **Сбалансированная элиминация;**
 - **Самый длительный период полувыведения;**
 - **Не влияет на метаболизм ЛС**
- 

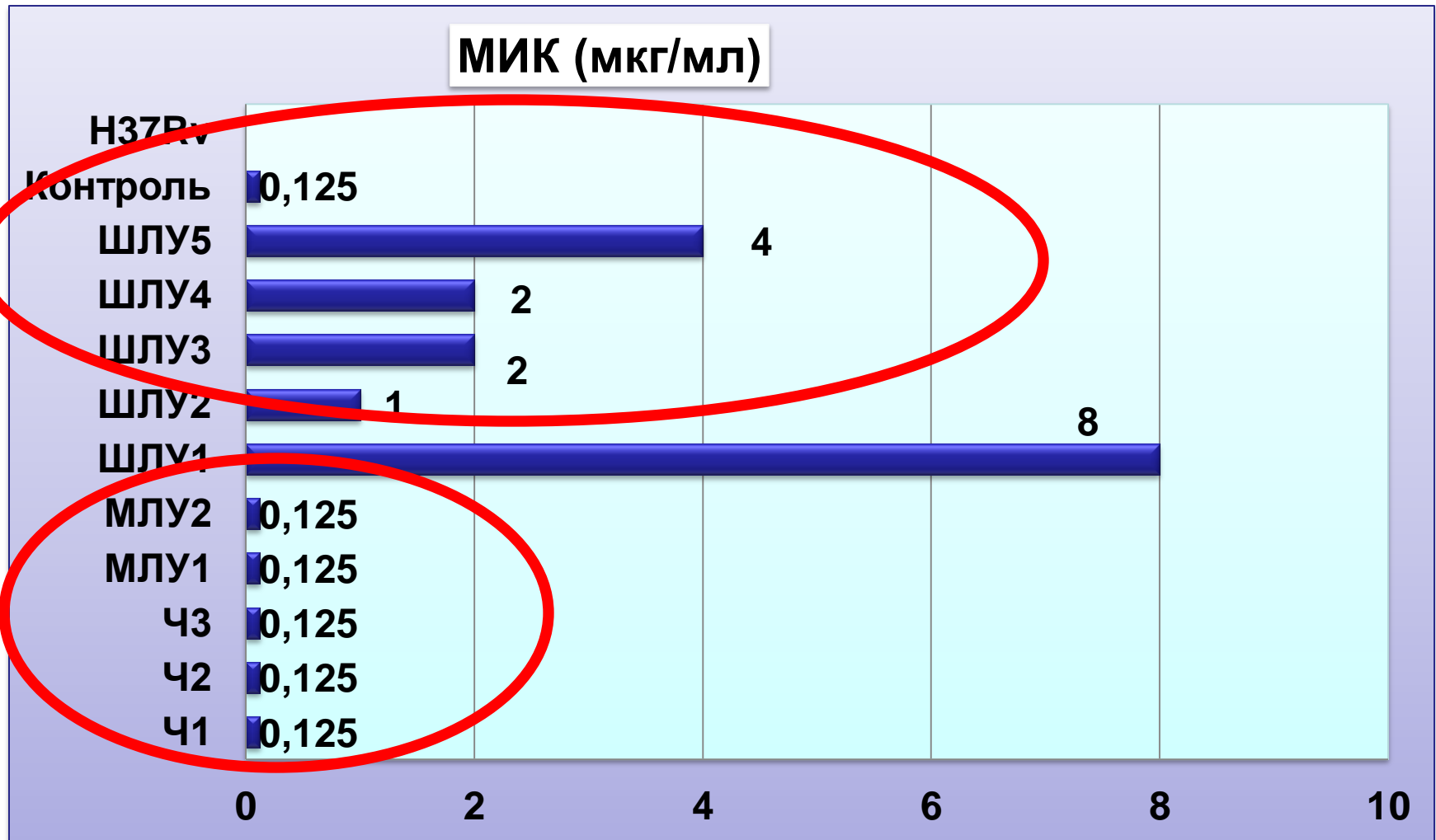
«БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА Спарфло® IN VITRO, В ОТНОШЕНИИ МБТ, С РАЗЛИЧНЫМ СПЕКТРОМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ»

(С.Г. Сафонова и соавт., Москва 2014)

- определение лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ;
- 10 тест-штаммов МБТ чувствительных и устойчивых к различным ПТП, выделенных от больных туберкулезом, и музейного чувствительного лабораторного тест-штамма *M.tuberculosis H37Rv* ATCC № 25618;
- Тест-системы ТБ БИОЧИП-2 - мутации *gyr-A*;
- 2 группы по 100 больных различных групп;
- Время проведения эксперимента - 42 дня согласно протоколу Veston Dickinson

МИК Спарфло®

(С.Г. Сафонова и соавт., Москва, 2014)



Результаты:

**У штаммов МБТ при наличии
чувствительности к ФХ**

- лево-, мокси-

**и моноустойчивости к
офлоксацину,**

чувствительность к

спарфлоксацину

сохранялась

Частота ПЭ при лечении спарфлоксацином и препаратами сравнения*.

ПЭ	Количество больных, абс.(%)		P
	СПАРФЛО (n = 1585)	Пр.сравн. (n = 1331)	
Фоточувствительность	118 (7,4)	7 (0,5)	<0.001
Боли в животе	22 (1,4)	40 (3,0)	0,002
Нарушения вкуса	19 (1,2)	38 (2,9)	0,002
Удлинение интервала QT на ЭКГ	18 (1,1)	6 (0,5)	0,062
Тошнота	60 (3,8)	114 (8,6)	<0,001
Диарея	57 (3.6)	80 (6.0)	0.002

ПЭ – фотосенсибилизация

составляет 8-10% (серьезные менее 1%)

необходимо –

избегать прямых солнечных
лучей в течение всего
периода лечения и 5 первых
дней после прекращения
приема препарата

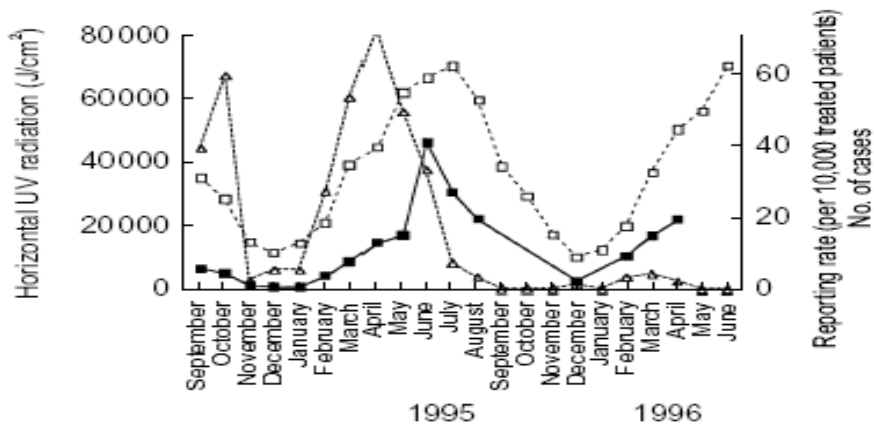


Figure 1 Monthly number of cases (triangles, right vertical axis), reporting rate (per 10 000 treated patients) for phototoxic reactions to sparfloxacin (full squares), and mean cumulative horizontal solar u.v. radiation in France (u.v. in J/cm²) (open squares). Restrictive regulatory measures were taken in June 1995.

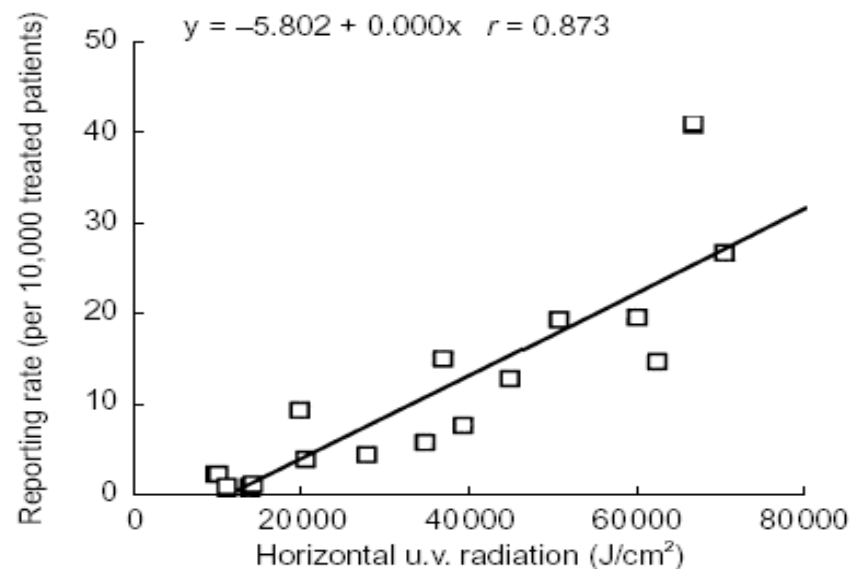


Figure 2 Relationship between u.v. radiation and the reporting rate for phototoxic reactions.

инструктирование врачей ⇒
 через год во Франции частота
 фототоксичности упала
 В Японии - ПЭ - 0,4 - 0,53%

(EtteС P, 2000)

ПЭ - ЖКТ - 10%

Частота развития
побочных эффектов ФХ со
стороны ЖКТ

**в 2 раза меньше,
чем у АБ сравнения.**

Безопасность

«По результатам токсикологических исследований **Спарфло®** отнесен к V классу токсичности (практически нетоксичен) и его клиническое применение в течение трех месяцев у человека является безопасным»



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

21 АВГ 2014

№

02-17628/14

На № 4019

от

14.08.2014

О предоставлении информации
о нежелательных реакциях

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения рассмотрела обращение представительства фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд» по вопросу предоставления сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты компании, зарегистрированные в Российской Федерации, и сообщает следующее.

Согласно данным Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора, в период с 01.08.2009 по 31.07.2014 в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения поступило 16 извещений о нежелательных реакциях или терапевтической неэффективности при применении лекарственного препарата Спарфло (МНН: Спарфлоксацин), таблетки покрытые оболочкой 200 мг, производства «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия, (регистрационное удостоверение П N011913/01 от 07.08.2007).

Обобщенная информация об указанных нежелательных реакциях прилагается.

Приложение: на 3 л. в 1 экз.

ФАКС



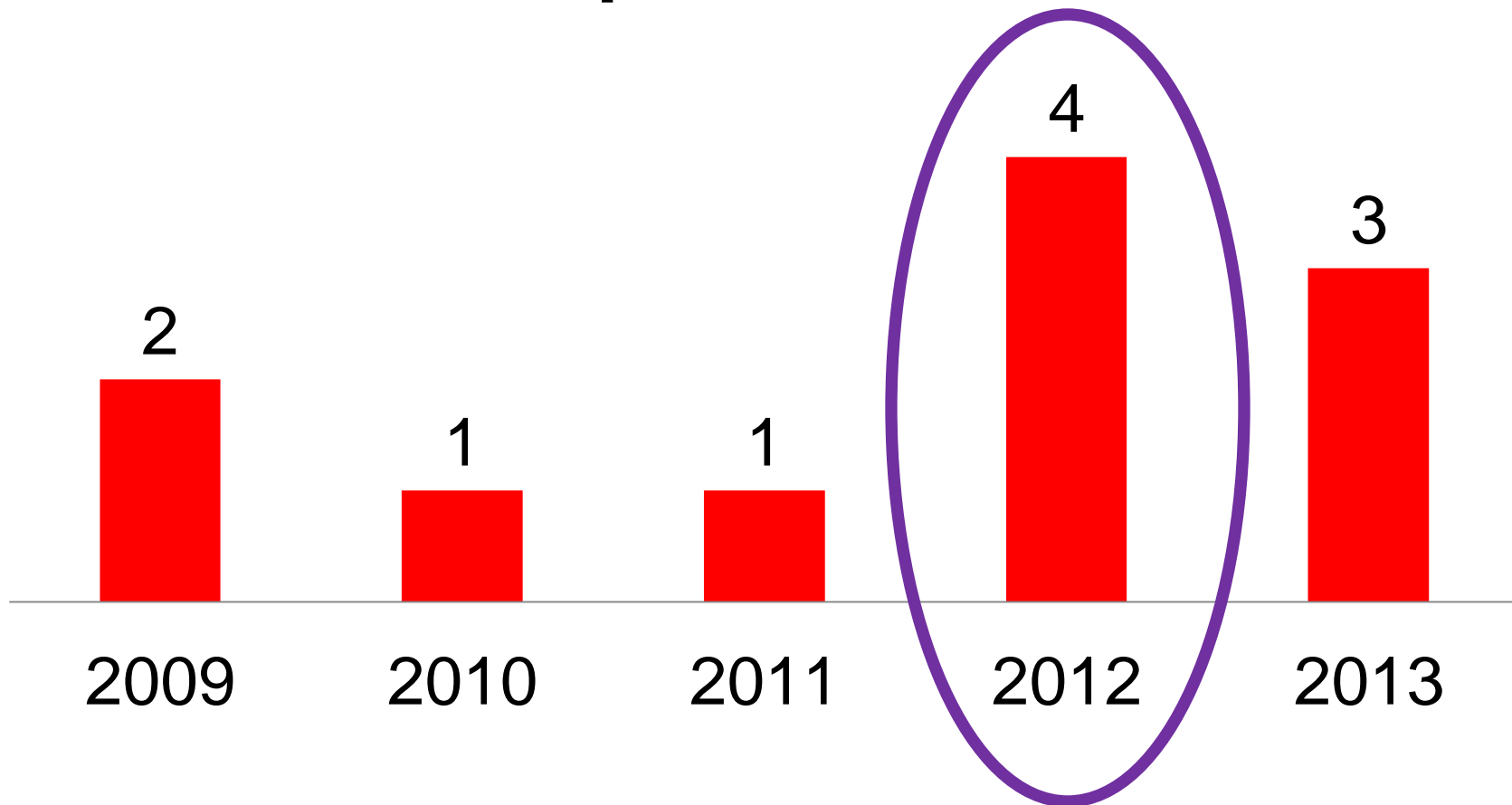
2001097

Представительство фирмы «Д-р
Редди'с Лабораторис Лтд»

Овчинниковская наб., д.20, стр.1,
г. Москва, 115035

ПЭ СПАРФЛО

Крапивница

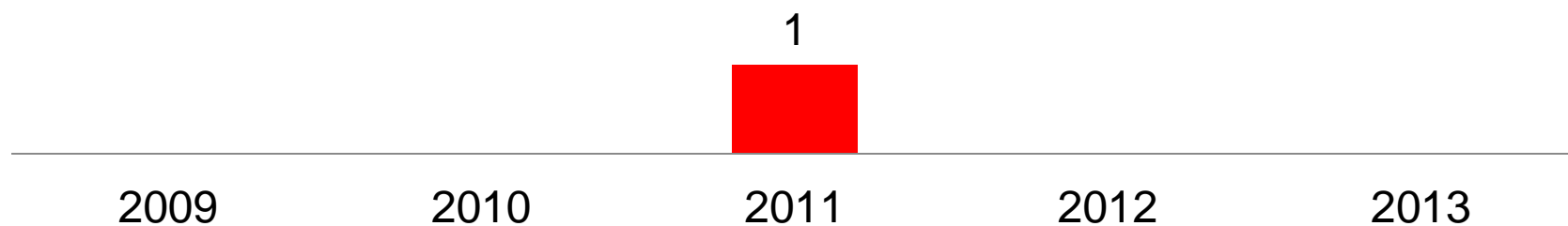


ПЭ СПАРФЛО

ЖКТ



головная боль



аллергия



2012 г

330641 упаковка – 21810 больных

ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

1:500 000 / прием

1:5 450 / пациент

выздоровление без последствий
нарушение функции печени - нет
нарушение функции почек - нет

Показания к применению:

Туберкулез

**Спарфло[®] в комплексной
терапии для лечения
лекарственно-устойчивого
туберкулёза или при
непереносимости
терапии первой линии**



**Спасибо за
внимание**