

# МАКСАКВИН (ЛОМЕФЛОКСАЦИН) — Международный опыт экспериментального и клинического изучения; материал подготовлен специалистами фирмы «Searle»

## СТРУКТУРА И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА (ЛОМЕФЛОКСАЦИН ГИДРОХЛОРИД) — ПРЕПАРАТА ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ (Обзор литературы)

Фторхинолоны представляют собой относительно новый класс антимикробных препаратов. Родоначалником этого класса препаратов является налидиксовая кислота (на самом деле производное нафтиридина, но этот препарат обычно называют хинолоном, рис. 1). Она впервые была применена для лечения инфекций мочевых путей в 1962 году. Оксолиновая кислота, производное хинолона, стала использоваться несколько позже. Модификация этой основной химической структуры закончилась появлением нового поколения хинолонов, характеризующихся наличием фтора в положении 6 хинолонового ядра (отсюда фторхинолоны или 6-фторхинолоны) и пиперазинилового радикала или какого-либо аналогичного по свойствам гетероцикла в

положении 7 [1,2]. Норфлоксацин — первый из этих новых соединений, который стал использоваться в медицинской практике. Фторхинолоны как класс характеризуются более широким спектром и более высокой активностью, чем хинолоны более раннего поколения, не содержащие фтора в молекуле. Фторхинолоны значительно лучше всасываются при пероральном введении. Все перечисленное позволяет применять эти препараты в клинике для лечения широкого круга инфекций.

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И АКТИВНОСТЬЮ

Фторхинолоны различаются между собой в основном по характеру заместителей, присоединенных к азоту в положении 1 и к углероду в положении 7 ядра хинолона, а также по наличию углерода или азота в положении 8 цикла [3,4]. Соединения с атомом азота в положении 8 (как у налидиксовой кислоты) являются по существу производными 1,8-нафтиридина, но их принято также называть хинолонами. Структурные модификации молекулы 6-фторхинолонов различно влияют на антимикробную активность, фармакокинетику и метаболические свойства препаратов этой группы. Антимикробная активность фторхинолонов — в основном результат сочетания высокого проникновения препаратов в клетки микроорганизмов и селективного подавления фермента — бактериальной ДНК-гиразы [3]. Карбоксильная группа в положении 3, кетогруппа в положении 4 и взаимодействие между ними необходимы для избирательного ингибирования хинолонами ДНК-гираз. Введение атома фтора в положение 6 ядра хинолона приводит к значительному усилению подавления гиразы и также значительно усиливает проникновение препаратов в клетку. Введение остатка пиперазина или другого 5- или 6-членного гетероцикла (пирролидинил, пирролил, тиазолидинил, тиоморфолинил) в качестве заместителя в положении 7 также играет важную роль в повышении степени проникновения в клетку. Дополнительное введение метильной группы в структуру пиперазина приводит либо к увеличению грамположительной активности, либо к улучшению фармакокинетических параметров. В случае

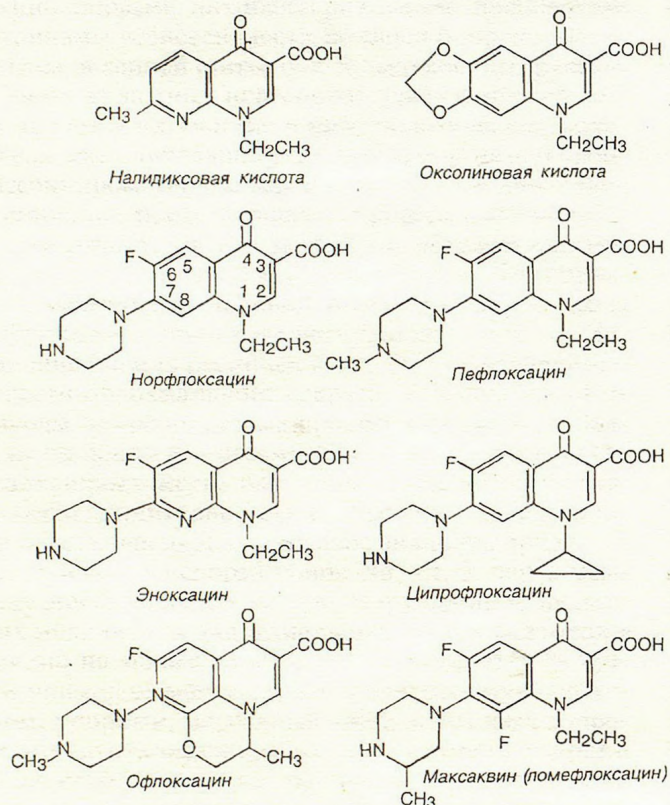


Рис.1 Структура некоторых хинолонов и фторхинолонов.



Максаквина введение метильной группы в положение 3 пиперазинила существенно повышает степень всасывания и обеспечивает минимальный метаболизм препарата в организме [5].

Возможно введение заместителей в положении 8 хинолинового цикла: либо введение в структуру молекулы еще одного фтора, как у Максаквина, либо циклизация молекулы по положениям 1,8, как у офлоксацина (см.рис.1). Эти модификации приводят к небольшому понижению активности *in vitro*, но сохраняется или повышается активность *in vivo* вследствие оптимизации фармакокинетических свойств и стабильности молекулы *in vivo*. Максаквин с его широким спектром действия и улучшенными фармакокинетическими характеристиками является примером постоянного усовершенствования в пределах данного класса химических веществ.

#### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МАКСАКВИНА

Антибактериальная активность Максаквина является в первую очередь результатом его избирательного подавления бактериальной ДНК-гиразы [6], фермента из группы топоизомера II, который отвечает за раскручивание ДНК [7,8]. Хотя клетки человека имеют схожие ферменты из общего класса топоизомеров, фермент организма человека не подавляется хинолонами, за исключением случаев очень больших концентраций [9,10]. Это селективное подавление ДНК-гиразы бактерий позволяет успешно применять Максаквин в качестве антимикробного средства и не оказывать цитотоксического действия на клетки макроорганизма. Максаквин вызывает подавление синтеза ДНК, что приводит к бактерицидному эффекту [6]. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) Максаквина для большинства возбудителей не превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) более чем в 2 раза [7,8]. Бактерицидный эффект наблюдается даже у неделящихся клеток [19]. Увеличение в опыте *in vitro* величины инокулята незначительно влияет на активность Максаквина [12-14, 20-26].

Определение времени, необходимого для проявления бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, показало, что Максаквин оказывает быстрый бактерицидный эффект [11,14,15,17,18,23,27]. Подавление роста бактерий на 99% наблюдалось в опытах с *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *Proteus spp.* и *Serratia spp.* через 2 часа после начала воздействия препаратом [18]. В опытах с клиническими штаммами *E.coli* Максаквин оказывал более сильное бактерицидное действие, чем ципрофлоксацин, при одинаковых кратных значениях МПК (рис.2) [28].

В исследования *in vitro* было показано, что Максаквин подавлял рост бактерий и блокировал развитие факторов вирулентности, таких как нуклеаза и  $\alpha$ -токсин, у *S.aureus* и *pili* (пили), ответственных за адгезию, у *E.coli* [28,29]. Это свойство препарата может также способствовать повышению его клинической эффективности, особенно при ле-

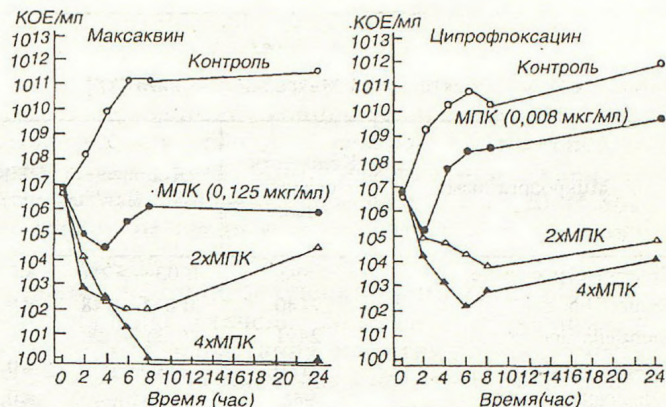


Рис.2 Бактерицидная активность Максаквина и ципрофлоксацина в отношении *E. coli* при различных кратных МПК [28]. КОЕ — колониеобразующая единица.

чении инфекций мочевых путей, когда адгезия возбудителя может быть ключом к проявлению его патогенности. Максаквин оказывает постантибиотический эффект (ПАЭ) в отношении *P.aeruginosa*, *E.coli* и *S.aureus* [14,18,20,30,31] и резко повышает степень гибели клеток этих бактерий после фагоцитоза полинуклеарами [30,32].

#### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К МАКСАКВИНУ

Во многих медицинских центрах мира изучалась чувствительность большого числа различных видов и штаммов микроорганизмов к Максаквину [11-28, 33-79]. Эти исследования показали активность Максаквина *in vitro* в отношении широкого спектра возбудителей, встречающихся в клинической практике.

Изучение чувствительности бактерий к Максаквину (определение минимальных подавляющих концентраций — МПК) с применением метода разведений в жидкой питательной среде или в агаре сравнительно с другими антимикробными препаратами проводилось более чем на 50000 клинических штаммах бактерий в 86 центрах 18 стран [80]; некоторые центры включали в исследование и контрольные лабораторные штаммы, в том числе устойчивые к ряду антибиотиков и к хинолонам. В таблице приведены результаты проведенных исследований во всех 86 центрах [12-14,20-26]. Чувствительность к Максаквину определялась с помощью критериев [13]: чувствительный —  $\leq 2$  мкг/мл; умеренно чувствительный — 4-8 мкг/мл; устойчивый —  $\geq 16$  мкг/мл.

**Грамотрицательные микроорганизмы.** Грамотрицательные патогенные микроорганизмы высокочувствительны к Максаквину. Более 90% изолятов из семейства *Enterobacteriaceae* подавляются концентрацией  $\leq 1,0$  мкг/мл. Штаммы *Haemophilus influenzae* и *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, которые резистентны ко многим  $\beta$ -лактамам антибиотикам из-за продукции  $\beta$ -лактамазы, чувствительны к Максаквину при уровне МПК  $\leq 25$  мкг/мл. Штаммы *Legionella pneumophila* высокочувствительны к Максаквину: МПК<sub>90</sub> для исследованных штаммов составляла  $\leq 0,25$  мкг/мл, для 15 стандар-



Антибактериальная активность Максаквина *in vitro* [28]

| Микроорганизм                                          | Количество исследованных | Диапазон МПК, мкг/мл | МПК <sub>50</sub> , мкг/мл | МПК <sub>90</sub> , мкг/мл | Чувствительные, % | Умеренно чувствительные, % | Чувствительные умеренно чувствительные, % |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------------------------|
| <i>Enterobacter cloacae</i>                            | 1393                     | 0,03—≥256            | ≤0,25                      | 0,5                        | 97,8              | 1,8                        | 99,6                                      |
| <i>Escherichia coli</i>                                | 7140                     | 0,015—128            | ≤0,25                      | 0,5                        | 98,1              | 1,6                        | 99,7                                      |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                           | 2491                     | 0,03—128             | ≤0,25                      | 2,0                        | 91,0              | 7,5                        | 98,4                                      |
| <i>Proteus mirabilis</i>                               | 2110                     | 0,06—64              | ≤0,25                      | 1,0                        | 95,7              | 3,9                        | 99,6                                      |
| <i>Salmonella species</i>                              | 988                      | ≤0,016—4,0           | ≤0,25                      | ≤0,25                      | 99,6              | 0,4                        | 100                                       |
| <i>Serratia marcescens</i>                             | 887                      | 0,03—128             | 0,5                        | 2,0                        | 90,3              | 7,1                        | 97,4                                      |
| <i>Shigella sonnei</i>                                 | 148                      | 0,12—2,0             | ≤0,25                      | ≤0,25                      | 100               | 0                          | 100                                       |
| <i>Moraxella</i><br>( <i>Branhamella catarrhalis</i> ) | 465                      | 0,125—0,5            | ≤0,25                      | ≤0,25                      | 100               | 0                          | 100                                       |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                          | 974                      | ≤0,03—8,0            | ≤0,25                      | ≤0,25                      | 99,9              | 0,1                        | 100                                       |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                           | 322                      | ≤0,016—2,0           | ≤0,25                      | ≤0,25                      | 100               | 0                          | 100                                       |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>                     | 397                      | ≤0,1—≥256            | 0,5                        | 8,0                        | 76,1              | 16,6                       | 92,7                                      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                          | 4142                     | 0,06—≥256            | 2,0                        | 8,0                        | 63,2              | 30,6                       | 93,8                                      |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                           | 4091                     | 0,06—≥256            | 1,0                        | 2,0                        | 94,9              | 3,8                        | 98,7                                      |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                      | 1268                     | ≤0,1—128             | 1,0                        | 2,0                        | 95,6              | 3,2                        | 98,7                                      |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>                    | 324                      | 0,5—16               | 2,0                        | 4,0                        | 67,6              | 32,1                       | 99,7                                      |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                           | 1319                     | ≤0,25—128            | 4,0                        | 8,0                        | 9,1               | 83,5                       | 92,6                                      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                        | 691                      | ≤0,25—≥256           | 8,0                        | 16                         | 8,8               | 76,7                       | 85,5                                      |
| <i>Legionella pneumophila</i>                          | 353                      | ≤0,004—0,25          | 0,062                      | ≤0,25                      | 100               | 0                          | 100                                       |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                              | 115                      | 0,5—8,0              | 4,0                        | 8,0                        | 47,0              | 53,0                       | 100                                       |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>                          | 124                      | ≤0,25—16             | 4,0                        | 8,0                        | 32,3              | 66,9                       | 99,2                                      |

тных эталонных штаммов *Legionella* — ≤0,125 мкг/мл. МПК<sub>90</sub> Максаквина для большого числа исследованных клинических штаммов *P.aeruginosa* находится в пределах 8,0 мкг/мл, МПК<sub>50</sub> — 2,0 мкг/мл. Развитие устойчивости к фторхинолонам чаще встречается у *Pseudomonas*, чем у других видов бактерий [81]. Активность Максаквина включает умеренное подавление внутриклеточных грамотрицательных микроорганизмов, среди них *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamidia trachomatis*.

**Грамположительные микроорганизмы.** Максаквин обнаруживает достаточно высокую активность *in vitro* (МПК<sub>90</sub> — 2,0 мкг/мл) в отношении штаммов *S.aureus* и других видов стафилококков (*S.haemolyticus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*). Штаммы *S.aureus*, резистентные к метицилину или оксациллину, также чувствительны к Максаквину, как и метициллин- или оксациллинчувствительные штаммы [80], хотя некоторые штаммы *S.aureus*, резистентные к метицилину, показывают иногда достаточно высокую степень резистентности к фторхинолонам, как классу веществ [82,83]. Стрептококки, включая *E.faecalis* и *S.pneumoniae* и другие грамположительные микроорганизмы, являются менее чувствительными к Максаквину, чем стафилококки, хотя от 1/2 до 2/3 исследованных штаммов были чувствительны или умеренно чувствительны к Максаквину.

**Анаэробные микроорганизмы.** Максаквин обладает невысокой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов. Однако при совместном применении с метронидазолом имеет место синергидный эффект.

Изучение чувствительности бактерий к Максаквину с применением метода дисков [28] проведено в 295 центрах в 38 странах. Это исследование предусматривало оценку чувствительности большого количества свежeweделенных штаммов аэробных бактерий в широких географических масштабах. Исследование выполнялось с помощью стандартных дисков, содержащих 10 мкг Максаквина. Критерии чувствительности: чувствительный штамм — диаметр зоны задержки 22 мм; умеренно чувствительный — 16—21 мм; резистентный — 15 мм. Во Франции и Германии использовали диски с содержанием 5 мкг Максаквина и применяли несколько отличающиеся критерии чувствительности [13]. Клинические штаммы считались пригодными для оценки, только если размеры зон контрольных штаммов были в приемлемых размерах.

На рис. 3 представлены результаты исследования более чем 580000 штаммов.

**Грамотрицательные микроорганизмы.** 93% из почти 370000 исследованных штаммов были чувствительны к Максаквину, среди них 97% *Enterobacteriaceae*, 97% сверхчувствительных видов и 75% других грамотрицательных видов





Рис.3 Чувствительность 582012 изолятов, собранных в разных странах, к Максаквину (метод дисков) [28].

(см.рис.3). Из почти 55000 исследованных штаммов *Pseudomonas* 75% *P.aeruginosa* и 78% *P.maltophilia* были чувствительны к Максаквину.

**Грамположительные микроорганизмы.** 88% из почти 147000 исследованных штаммов стафилококков были чувствительны к Максаквину (см.рис.3). Стрептококки были менее чувствительны к Максаквину, среди них приблизительно 57% были либо чувствительны, либо умеренно чувствительными. *S.pneumoniae* был несколько более чувствительным, чем другие стрептококки, причем 77% штаммов были либо чувствительными, либо умеренно чувствительными.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКСАКВИНА С ДРУГИМИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

В исследованиях *in vitro* показано, что Максаквин проявляет синергизм с  $\beta$ -лактамами антибиотиками в отношении штаммов *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и *Serratia* [28,84]. Опубликованы данные, что сочетание Максаквина с  $\beta$ -лактамом может блокировать продукцию  $\beta$ -лактамазы у штаммов *Enterobacter cloacae*, характеризующихся гиперпродукцией этого фермента [28].

В исследованиях *in vitro* показано, что сочетание Максаквина и метронидазола является аддитивным или синергидным в отношении большинства анаэробов [85].

#### РАЗВИТИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К МАКСАКВИНУ

В экспериментах *in vitro* при контакте бактерий с увеличивающимися концентрациями Максаквина устойчивость к препарату развивается постепенно. Редки случаи, когда устойчивость к Максаквину *in vitro* ( $10^{-8}$ - $10^{-10}$ ) развивалась сразу [11,13,20,34,86]. Максаквин может *in vitro* препятствовать переносу плазмид резистентности [87].

Анализ результатов оценки применения Максаквина в клинике в течение 30 месяцев не обнаружил значительного нарастания развития резистентности к препарату, за исключением некоторых видов бактерий в тех географических регионах, где широко использовались фторхинолоны [88]. Можно отметить тенденцию к развитию устойчивости у стафилококков и у грамотрицательных палочек рода *Pseudomonas* и *Acinetobacter* [89]. Самый высокий уровень развития резистентности отмечен во Франции [90]. Об увеличивающейся распространенности резистентности среди стафилококков сообщалось и в связи с другими фторхинолонами [91]. Не наблюдалась перекрестная устойчивость между Максаквином, с одной стороны, и другими классами антимикробных средств, с другой, такими как аминогликозиды, пенициллины, тетрациклины, цефалоспорины или сульфонамиды [20,22,28]. Штаммы, у которых развилась резистентность к другим фторхинолонам, более устойчивы и к Максаквину [13,20,22]. Штаммы, резистентные к налидиксовой кислоте, обнаруживают изменяющуюся чувствительность к Максаквину.

#### АКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА *IN VIVO*

Максаквин активен *in vivo* в отношении большого спектра микроорганизмов, включая *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, метициллинустойчивые *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *P.pneumophila* и *Mycobacterium leprae* при исследованиях на моделях экспериментальных инфекций [11,12,21,33,59,92-96]. Активность Максаквина *in vivo* выше активности эноксацина и норфлоксацина и равна ципрофлоксацину и офлоксацину, несмотря на относительно более высокую активность *in vitro* последних двух фторхинолонов. Высокая эффективность Максаквина *in vivo* непосредственно связана с оптимальными фармакокинетическими свойствами препарата [97]. Эффективность Максаквина при экспериментальных инфекциях коррелирует с пиковой концентрацией ( $C_{max}$ ) в плазме и/или площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) [98].  $C_{max}$  и AUC для Максаквина значительно больше, чем эти параметры для ципрофлоксацина и большинства других фторхинолонов.

#### З а к л ю ч е н и е

Максаквин — один из наиболее новых препаратов в группе фторхинолонов. Подобно другим препаратам этого класса веществ Максаквин высоко активен *in vitro* в отношении *N.gonorrhoeae*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* и большинства



аэробных грамотрицательных палочек. Максаквин менее активен *in vitro* против облигатных анаэробов и стрептококков. Организмы, резистентные к метициллину, пенициллину или аминогликозидам, обычно чувствительны к Максаквину. Максаквин очень хорошо всасывается и обеспечивает уровень терапевтической концентрации в большинстве тканей и жидкостей организма. Широкий спектр и бактерицидная активность в сочетании с благоприятными фармакокинетическими характеристиками позволяют рассматривать Максаквин как прекрасное лекарственное средство для лечения большого круга инфекций при условии назначения препарата один раз в день.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Wolfson J.S., Hooper D.C. Fluoroquinolone antimicrobial agents // Clin. Microbiol. Rev.— 1989.— Vol.2.— P.378—424.
- 2 Neu H.C. Quinolone antimicrobial agents // Annu. rev. Med.— 1992.— Vol.43.— P.465—486.
- 3 Chu D.T., Fernandes P.B. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones // Antimicrob. Agents Chemother.— 1989.— Vol.33.— P.131—135.
- 4 Hooper D.C., Wolfson J.S. Mode of action of the quinolone antimicrobial agents: review of recent information // Rev. Infect. Dis.— 1989.— Vol.11, Suppl.5.— P.S902—S911.
- 5 Neu H.C. Pharmacokinetics, microbiology, cost: interrelated problems for the 1990s that impact on the use of fluoroquinolone antimicrobial agents // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.2S—7S.
- 6 Piddock L.J.V., Hall M.C., Wise R. Mechanism of action of lomefloxacin // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.1088—1093.
- 7 Cozarella N.R. DNA gyrase and the supercoiling of DNA // Science.— 1980.— Vol.207.— P.953—960.
- 8 Gellert M. DNA topoisomerases // Annu. Rev. Biochem.— 1981.— Vol.50.— P.879—910.
- 9 Liu L.F., Rowe T.C., Yang L. et al. Cleavage of DNA by mammalian DNA topoisomerase II // J. Biol. Chem.— 1983.— Vol.258.— P.15365—15370.
- 10 Hussy P., Maas G., Tummeler B. et al. Effect of 4-quinolones and novobiocin on calf thymus DNA polymerase primase complex, topoisomerases I and II, and growth of mammalian lymphoblasts // Antimicrob. Agents Chemother.— 1986.— Vol.29.— P.1073—1078.
- 11 Hirose T., Okezaki E., Kato H. et al. In vitro and in vivo activity of NY-198, a new difluorinated quinolone // Ibid.— 1987.— Vol.31.— P.854—859.
- 12 Okezaki E., Ohmichi K., Koike S. et al. Bacteriological evaluation of NY-198 // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.99—111.
- 13 Jones R.N., Aldridge K.E., Barry A.L. et al. Multicenter in vitro evaluation of lomefloxacin (NY-198, SC-17111), including tests against nearly 7000 bacterial isolates and preliminary recommendations for susceptibility testing // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1988.— Vol.10.— P.221—240.
- 14 Van der Auwera P., Grenier P., Glupczynsky Y., Pierard D. In-vitro activity of lomefloxacin in comparison with pefloxacin and ofloxacin // J. Antimicrob. Chemother.— 1989.— Vol.23.— P.209—219.
- 15 Robbins M.J., Baskerville A.J., Sanghraika M. et al. Comparative in vitro activity of lomefloxacin, a difluoro-quinolone // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.65S—76S.
- 16 Cornaglia G., Ligozzi M., Pelosi E. et al. In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111) against Enterobacteriaceae enterococci and staphylococci // J. Chemother.— 1989.— Vol.1.— P.81—90.
- 17 Rossolini G.M., Valentini S., Satta G. Evaluation of in vitro antimicrobial activity of lomefloxacin against staphylococci, enterococci, Enterobacteriaceae, and Pseudomonas aeruginosa // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.57S—64S.
- 18 Molinari G., Bandelloni R., Paglia P. et al. In vitro antimicrobial activity and postantibiotics effect of lomefloxacin, a new difluoro quinolone // Ibid.— P.53S—56S.
- 19 Lewin C.S., Amyes S.G.B., Smith G.T. Bactericidal activity of enoxacin and lomefloxacin against Escherichia coli KL 16 // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.8.— P.731—733.
- 20 Chin N.X., Novelli A., Neu H.C. In vitro activity of lomefloxacin (SC-17111, NY-198), a difluoroquinolone 3-carboxylic acid, compared with those of other quinolones // Antimicrob. Agents Chemother.— 1988.— Vol.32.— P.656—662.
- 21 Nishino T., Obana Y., Tanino T. In vitro and in vivo antibacterial activities of HY-198, a new fluoroquinolone // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.57—74.
- 22 Wise R., Andrews J.M., Ashby J.P., Matthews R.S. In vitro activity of lomefloxacin, a new quinolone antimicrobial agent, in comparison with those of older agents // Antimicrob. Agents Chemother.— 1988.— Vol.32.— P.617—622.
- 23 Shah P.M., Muller S., Kipp J., Stille W. In vitro activity of lomefloxacin (NY-198 or SC-47111) // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.97S—101S.
- 24 Edwards R., Kanematsu M., Greenwood D. Laboratory assessment of lomefloxacin (SC-47111) in comparison with norfloxacin // J. Antimicrob. Chemother.— 1988.— Vol.22.— P.885—890.
- 25 Sonstein S.A., Dahlgren J. In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111 or NY-198), a new quinolone antimicrobial against clinical isolates of common pathogens // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.21S—28S.
- 26 Aldridge K.E., Henderberg A., Sanders C.V. Lomefloxacin (SC-47111 or NY-198), a new difluorinated quinolone: comparison of the in vitro activity with other broad spectrum antimicrobials against Enterobacteriaceae, Acinetobacter spp. Aeromonas spp. and Pseudomonas Aeruginosa // Ibid.— P.1S—6S.
- 27 Stratton C.W., Weeks L.S. Bactericidal activity of lomefloxacin SC-47111 (NY-198) and ciprofloxacin against selected pathogens // Ibid.— P.29S—34S.
- 28 Wadworth A.N., Goa K.L. Lomefloxacin. A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs.— 1991.— Vol.42.— P.1018—1060.
- 29 Burnham J.S., Sonstein S.A. Anti-virulence effects of lomefloxacin and other quinolones // Program and Abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1990.— Abstract 1010.
- 30 Pruihl H., McDonald P.J. Lomefloxacin-induced modification of the kinetics of growth of gram-negative bacteria and susceptibility to phagocytic killing by human neutrophils // J. Antimicrob. Chemother.— 1990.— Vol.25.— P.91—101.
- 31 Debbia E.A., Pesce A., Schito G.C. In vitro assessment of the postantibiotic effect of lomefloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.45S—47S.
- 32 Saharkhiz-Langroodi A., Renk C.M. Effect of subminimal inhibitory concentrations of lomefloxacin (NY-198, SC-47111) on phagocytosis of Staphylococcus aureus by human polymorphonuclear leukocytes // Abstracts of the 89th Annual Meeting of the American Society for Microbiology.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.104.— Abstract D134.
- 33 Goto S., Ogawa M., Kaneko Y., Kuwahara S. In vitro and in vivo antibacterial activity of HY-198, a new pyridone carboxylic acid derivative // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.36—56.
- 34 Aldridge K.E., Henderberg A., Gebbia K. et al. Lomefloxacin, a new fluoroquinolone. Studies on in vitro antimicrobial spectrum, potency, and development of resistance // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12.— P.221—233.
- 35 Rustige C., Wiedemann B. Antibacterial activity of lomefloxacin in a pharmacokinetic in vitro model // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.1107—1111.
- 36 Weinstein M.P. Comparative in vitro activity of lomefloxacin and other antimicrobials against 597 microorganisms causing



- bacteremia // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1988.— Vol.11.— P.195—200.
- 37 Wright D.N., Saxon B., Matsen J.M. Comparative in vitro activity of lomefloxacin (SC-47111 or NY-198) against fresh clinical bacterial isolates // *Ibid.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.7S—11S.
- 38 Inderlied C.B., Lancero M.G., Bermudez L.M., Young L.S. In vitro activity of lomefloxacin as compared with ciprofloxacin // *Ibid.*— P.17S—20S.
- 39 Finch R., Martin J., Pilkington R. In-vitro assessment of lomefloxacin (SC-47111)— a new quinolone derivative // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1988.— Vol.22.— P.881—884.
- 40 Sun Z.M., Maskell J.P., Sehgal S.C., Williams J.D. In-vitro activity of lomefloxacin (SC-47111) and other quinolones // *Infection.*— 1989.— Vol.17.— P.165—167.
- 41 Holt H.A., Bywater M.J., Reeves D.S. Comparative in vitro activity of lomefloxacin and other agents against clinical bacterial isolates // *Rev. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.11, Suppl. 5.— P.S933—S934.
- 42 Ross P.W. Antibacterial activity of lomefloxacin // *Ibid.*— P.S936.
- 43 Clarke A.M., Zemcov S.J.V. Comparative in vitro activity of lomefloxacin, a new difluoroquinolone // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.8.— P.164—168.
- 44 Hohan D., Grabowski M., Koss J., Weselowski V. Lomefloxacin, a new difluoroquinolone in vitro activity against gram-positive and gram-negative bacteria // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.77S—82S.
- 45 Dubois J., St-Pierre C. Antibacterial activity of lomefloxacin against urinary tract, gastrointestinal tract, and respiratory tract pathogens // *Curr. Ther. Res.*— 1989.— Vol.45.— P.1000—1005.
- 46 Dette G.A., Knothe H. In vitro evaluation of lomefloxacin // *Arzeim.— Forsch. Drug Res.*— 1989.— Vol.39.— P.832—835.
- 47 Soussy C.J., Le Van Thoi J., Morel C. et al. In vitro antibacterial activity of lomefloxacin, a new fluoroquinolone, against hospital strains. Results of a multicenter study // *Pathol. Biol. (Paris).*— 1990.— Vol.38.— P.390—396.
- 48 Derlot E., Poyart-Salmeron C., Courvalin P. Antibacterial and plasmid curing activity of lomefloxacin in vitro // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.8.— P.1048—1052.
- 49 Duraso F., Resano F., Gonzalez M.A. Lomefloxacin (SC-47111 or NT-198). Comparative antimicrobial activity against 2002 clinical isolates from hospitals in Mexico City // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1990.— Vol.13.— P.71—75.
- 50 Magalhaes M., Trabulsi L.R., Montelli A.C. Lomefloxacin activity against 2813 clinical isolates: a collaborative study at three medical centers in Brazil // *Ibid.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.35S—39S.
- 51 Mimica I. In vitro assessment of lomefloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens in Brazil // *Rev. Bras. Med.*— 1992.— Vol.49.— P.568—570.
- 52 Torres J.R. Antimicrobial activity of lomefloxacin (NY-198, SC-47111) against bacterial strains from Venezuela // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.41S—43S.
- 53 Bianchini H.N., Sarachian B., Fernandez A. et al. A ten-laboratory study of lomefloxacin (NY-198 or SC-47111) antimicrobial activity in Argentina // *Ibid.*— P.45S—50S.
- 54 Trujillo H., Mejia de R.G.I., Castrillon de P.L., Gomez C. In vitro evaluation of lomefloxacin activity in Colombia // *Ibid.*— P.51S—52S.
- 55 Lalitha M.K., Nisha A.K., Bhattacharya S.S. et al. Susceptibility pattern of bacterial isolates to lomefloxacin // *Indian J. Med. Res.*— 1990.— Vol.91.— P.182—184.
- 56 DiVincenzo C.A., Shatzer K.L., Venezio F.R. In vitro activity of lomefloxacin against multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, and *Staphylococcus epidermidis* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.13S—16S.
- 57 Verbist L., Jacobs J. In vitro activity of lomefloxacin against multiresistant clinical bacterial isolates // *Rev. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.11, Suppl.5.— P.S929.
- 58 Forward K.R., Degagne P.A., Bartlett K.R. The comparative activity of lomefloxacin (SC-47111, NY-198) and other orally absorbable agents against *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12.— P.437—440.
- 59 Kohno S., Yamaguchi K., Dohtsu Y. et al. Efficacy of NY-198 against experimental *Legionnaires Disease* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1988.— Vol.32.— P.1427—1429.
- 60 Edelstein P.H., Gaudet E.A., Edelstein M.A.C. In vitro activity of lomefloxacin (NY-198 or SC-47111), ciprofloxacin, erythromycin against 100 clinical *Legionella* strains // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.93S—95S.
- 61 Dubois J., Joly J.R. In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111, NY-198) against isolates of *Legionella* spp // *Ibid.*— P.89S—91S.
- 62 Lindh E., Dornbush K., Jalakas K., Forsgren A. Antibiotic susceptibility and -lactamase production in clinical isolates of *Enterobacter* spp. // *APMIS.*— 1990.— Vol.98.— P.462—470.
- 63 Qadri S.M.H., Al-Sedairy S., Ueno Y. Antibacterial activity of lomefloxacin against *Brucella melitensis* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1990.— Vol.13.— P.277—279.
- 64 Maeda H., Fujii A., Nakata K. et al. In vitro activities of T-3262, NY-198, fleroxacin (AM-833, RO-23-6240), and other quinolone agents against clinically isolated *Chlamydia trachomatis* strains // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1988.— Vol.32.— P.1080—1081.
- 65 Hoban D., DeGagne P., Witwicki E. In vitro activity of lomefloxacin against *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.83S—86S.
- 66 Orfila J., Haider F. Comparative study of the in vitro activity of lomefloxacin versus lomefloxacin combined with metronidazole versus lomefloxacin in combination with amoxicillin clavulanic acid against *Chlamydia trachomatis* // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 1992.— Vol.2.— P.11—14.
- 67 Talbot H., Romanowski B. In vitro activities of lomefloxacin, tetracycline, penicillin, spectinomycin, and ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.2049—2051.
- 68 Van der Willigen A.H., Degener J.E., Vogel M. et al. In vitro activities of seven quinolone derivatives against *Neisseria gonorrhoeae* // *Arzneim-Forsch. Drug Res.*— 1990.— Vol.40.— P.684—685.
- 69 Nagayama A., Nakao T., Taen H. In vitro activities of ofloxacin and four other new quinolone-carboxylic acids against *Chlamydia trachomatis* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1988.— Vol.32.— P.1735—1737.
- 70 Sergeti J., Kessler H.A., Kapell K., Trenholme G.M. In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111 or NY-198) against *Chlamydia trachomatis* strains // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.87S—88S.
- 71 Kenny G.E., Hooton T.M., Roberts M.C. et al. Susceptibilities of genital mycoplasmas to the newer quinolones as determined by the agar dilution method // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.103—107.
- 72 Cassell G.H., Waites K.B., Pate M.S. et al. Comparative susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* to erythromycin, ciprofloxacin, and lomefloxacin // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12.— P.433—435.
- 73 Renaudin H., Bebear C. Comparative in vitro activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 1990.— Vol.9.— P.838—841.
- 74 Simor A.E., Ferro S., Low D.E. Comparative in vitro activities of six new fluoroquinolones and other oral antimicrobial agents against *Campylobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.108—109.
- 75 Segreti J., Nelson J.A., Goodman L.J. et al. In vitro activities of lomefloxacin and temafloxacin against pathogens causing diarrhea // *Ibid.*— P.1385—1387.
- 76 Felmingham D., Robbins M.J. In vitro activity of lomefloxacin and other antimicrobial against bacterial enteritis pathogens // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1992.— Vol.15.— P.339—343.
- 77 Carrillo C., Tolmos J., Adachi J. et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of 319 toxigenic *Vibrio cholerae* O1, E1 Tor, strains isolated during the cholera outbreak in Peru, comparing



- with 204 isolates of *Shigella* sp. // Program and Abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Washington: American Society for Microbiology, 1992. — P.242. — Abstract 793.
- 78 Banerjee D.K., Ford J., Markanday S. In-vitro activity of lomefloxacin against pathogenic and environmental mycobacteria // J. Antimicrob. Chemother. — 1992. — Vol.30 — P.236—238.
  - 79 Piersimoni C., Morbiducci V., Bornigia S. et al. In vitro activity of the new quinolone lomefloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* // Am. Rev. Respir. Dis. — 1992. — Vol.146. — P.1445—1447.
  - 80 Mayer K.H., Ellal J.A. Lomefloxacin microbiologic assessment and unique properties // Am. J. Med. — 1992. — Vol.92, Suppl.4A. — P.58S—52S.
  - 81 Wolfson J.S., Hooper D.C. Bacterial resistance to quinolones: mechanisms and clinical importance // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol.11, Suppl.5. — P.S960—S968.
  - 82 Daum T.E., Schaberg D.R., Terpenning M.S. et al. Increasing resistance of *Staphylococcus aureus* to ciprofloxacin // Antimicrob. Agents Chemother. — 1990. — Vol.34. — P.1862—1863.
  - 83 Schaeffler S. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* resistant to quinolones // J. Clin. Microbiol. — 1989. — Vol.27. — P.335—336.
  - 84 Debbia E., Paglia P., Bandelloni R. et al. In vitro interactions between lomefloxacin, a new quinolone, and other drugs // Program and Abstracts of the Twenty-Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Washington: American Society for Microbiology, 1988. — P.118. — Abstract 49.
  - 85 Stratton C.W. Evaluation of the effect (indifferent, additive, synergistic, or antagonistic) of lomefloxacin on the bactericidal activity of metronidazole against selected anaerobic bacteria as determined by time-kill kinetic methodology // Abstracts of the 16th International Congress of Chemotherapy. — Jerusalem, 1989. — P.302.
  - 86 Aldridge K.E., Henderberg A., Sanders C.V. Mutational frequency of gram-positive and gram-negative bacteria to resistance to lomefloxacin and other quinolones // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol.11, Suppl.5. — P.S974—S975.
  - 87 Paglia P., Bandelloni R., Molinari G. et al. Effect of lomefloxacin on maintenance and transfer of episome F104 // Ibid. — P.S973—S974.
  - 88 Jones R.N. Fluoroquinolone (lomefloxacin) international surveillance trial: a report of 30 months of monitoring in vitro activity // Am. J. Med. — 1992. — Vol.92, Suppl.4A. — P.52S—57S.
  - 89 Jones R.N. Fluoroquinolone resistance. An evolving national problem or just a problem for some physicians? // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 1992. — Vol.15. — P.177—179.
  - 90 De Mouy D. Fluoroquinolone resistance in the hospital versus outpatients setting // Int. J. Antimicrob. Agents. — 1992. — Vol.2. — P.15—18.
  - 91 Trucksis M., Hooper D.C., Wolfson J.S. Emerging resistance to fluoroquinolones in staphylococci: an alert (editorial) // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol.114. — P.424—426.
  - 92 Miwa H., Nakashimizu H., Hori K. et al. In vivo antibacterial activity of NY-198 // Chemotherapy (Tokyo). — 1988. — Vol.36, Suppl.2. — P.112—119.
  - 93 Gerard A., Chambers H.F. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* aortic valve endocarditis in rabbits with lomefloxacin // Programs and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Washington: American Society for Microbiology, 1989. — P.267. — Abstract 972.
  - 94 Butler T., Cartagena M., Dunn D. Treatment of experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice with lomefloxacin // J. Antimicrob. Chemother. — 1990. — Vol.25. — P.629—634.
  - 95 Gerard A., Chambers H.F., Sande M.A. et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* aortic valve endocarditis in rabbits with lomefloxacin // Ann. Med. Nancy. — 1992. — Vol.31. — P.197—199.
  - 96 Gelber R.H., Iranmanesh A., Murray L. et al. Activities of various quinolone antibiotics against *Mycobacterium leprae* in infected mice // Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — Vol.36. — P.2544—2547.
  - 97 Fernandes P.B., Swanson R.N. Correlation of in vitro activities of the fluoroquinolones to their in vivo efficacies // Drugs Exp. Clin. Res. — 1988. — Vol.14. — P.375—378.
  - 98 Drusano G.L., Johnson D.E., Rosen M., Standiford H.C. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas sepsis* // Antimicrob. Agents Chemother. — 1993. — Vol.37. — P.483—490.

Получена 14.07.93.

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАКСАКВИНА

Максаквин (лomeфлoксaцин) — это новый дифторхинолон с высокой активностью *in vitro* в отношении большого числа патогенных микроорганизмов [1]. Однако для высокой терапевтической эффективности действие антибиотика *in vitro* должно сочетаться с фармакокинетическими характеристиками, которые облегчают поступление активных молекул в достаточной концентрации в место нахождения инфекции для осуществления бактерицидного действия. Широко исследовалась фармакокинетика Максаквина. Эта статья содержит обзор имеющейся информации о фармакокинетических свойствах Максаквина: всасывании, распределении, метаболизме, выведении и взаимодействии с другими препаратами у здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями, относящимися к сфере действия вышеупомянутого препарата.

Методы анализа. Концентрацию Максаквина в плазме, сыворотке, моче, диализате и образцах ткани организма человека определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЖХ). С помощью этого метода можно обнаружить в плазме Максаквин в минимальной концентрации 10 нг/мл и получить линейный ответ до концентрации 10 мкг/мл [2,3]. При исследовании мочи диапазон чувствительности метода составляет от 0,1 до 1500 мкг/мл. Также был разработан метод количественного анализа с использованием экстракции твердой фазы и автоматизации обработки образцов плазмы и мочи [4]. Метод, используемый для измерения содержания глюкуронида Максаквина в моче, включает в себя сравнение концентрации Максаквина в моче до и после лечения  $\beta$ -глюкуронидазой. Для определения концентрации применяли также микробиологический метод [3].