

- 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].



Всасывание и биодоступность. Максаквин быстро и хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме [5-11]. Доза 400 мг обеспечивает среднюю пиковую концентрацию в плазме ( $C_{max}$ ) 3,2 мкг/мл (диапазон 2—5 мкг/мл для 80% испытуемых). Время, необходимое для достижения максимальной концентрации в плазме ( $T_{max}$ ), составляет 1—1,5 часа (табл.1). При сравнении биодоступности Максаквина после введения 400 мг перорально и внутривенно (рис.1) видно, что абсолютная биодоступность перорального Максаквина была, по существу, полная (>98,0%) [12]. При пероральном введении концентрация Максаквина в плазме пропорциональна вводимой дозе [5,9,10]. Равновесная концентрация достигается в течение 48 часов от начала лечения; при применении 400 мг дозы один раз в день не наблюдается кумулятивного эффекта [7,9]. На биодоступность Максаквина мало влияет прием пищи, включая продукты с высоким содержанием жиров, хотя может наблюдаться некоторое уменьшение скорости всасывания (рис.2) [12,13]. Как и при применении других фторхинолонов [14-20], одновременный прием антацидов или противоязвенных препаратов, содержащих катионы алюминия и/или магния, значительно снижает биодоступность Максаквина [21]. Указанное снижение, наблюдаемое при приеме маалокса (рис.3) и сукралфата, уменьшается до клинически приемлемых уровней (уменьшение  $AUC \leq 12\%$ ), если прием указанных выше препаратов отделен от приема Максаквина, по крайней мере, двумя часами [22,23]. Блокаторы  $H_2$ -гистаминорецепторов, такие как ранитидин, повышающие рН содержимого желудка, уменьшали биодоступность другого фторхинолона — энноксацина [17,24]. Внутривенное введение ранитидина за час до приема Максаквина не оказывало существенного влияния на скорость всасывания Максаквина или его концентрацию в плазме [23].

Т а б л и ц а 1

Фармакокинетические параметры Максаквина [1]

|                                                                      |                |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|
| Биодоступность (пероральная/внутривенная)                            | >98%           |
| Максимальная концентрация в плазме $C_{max}$ , мкг/мл                | $3,2 \pm 0,5$  |
| Время достижения максимальной концентрации в плазме $T_{max}$ , час  | $1,1 \pm 0,4$  |
| Площадь под кривой "концентрация—время" $AUC$ , мкг·час/мл           | $26,1 \pm 2,2$ |
| Объем распределения $V_D$ , л/кг                                     | $1,9 \pm 0,3$  |
| Связывание с белками                                                 | 10—12%         |
| Максимальная концентрация в моче, мкг/мл                             | 600            |
| Период полувыведения $T_{1/2}$ , час                                 | $8 \pm 0,8$    |
| Общий плазматический клиренс — равновесное состояние $Cl_R$ , мл/мин | $259 \pm 15$   |
| Почечный клиренс — равновесное состояние $Cl_R$ мл/мин               | $167 \pm 19$   |
| Очищение мочи — исходное лекарственное вещество (0—96 час), % дозы   | $64 \pm 5\%$   |

Связывание с белком и распределение. Приблизительно 10% Максаквина связывается с белками плазмы, главным образом с альбумином [12,25]. Этот уровень связывания с белком не достаточен для того, чтобы вызвать значительное взаимодействие лекарственных веществ. Максаквин быстро проникает в периферические ткани, причем фаза распределения завершается за 4—6 часов после перорального введения [6,7,26-36]. Кажущийся объем распределения составляет 1,6—2,2 л/кг. Этот значительный объем распределения (в 2—3 раза больше общего содержания воды в организме) согласуется с низким уровнем связывания с белками плазмы и интенсивным проникновением в ткани (табл.2). Максаквин быстро проникает в эритроциты, причем равновесие достигается менее чем за 5 минут [12]. Поскольку концентрация в эритроцитах приблизительно в два раза выше концентрации

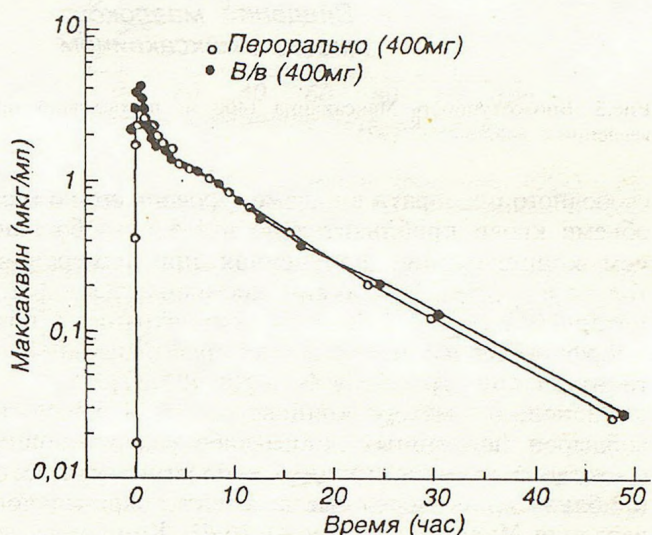


Рис.1. Биодоступность Максаквина (400 мг) — пероральное введение в сравнении с внутривенным (средние значения концентрации в плазме) [1].

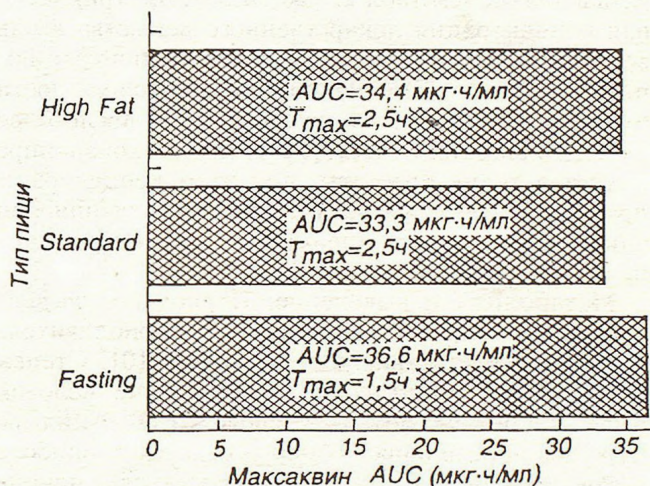


Рис.2. Биодоступность Максаквина (400 мг перорально) при введении с пищей [1].



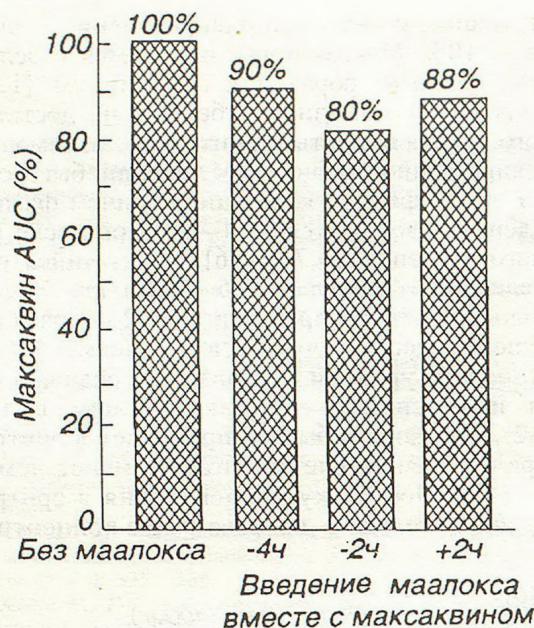


Рис.3. Биодоступность Максаквина (400 мг перорально) при введении с маалоксом [22].

свободного препарата в плазме, уровень его во всем объеме крови приблизительно в 1,4 раза больше, чем концентрация, полученная при измерениях только в плазме. Максаквин накапливается в фагоцитарных клетках, при этом концентрация в полиморфно-ядерных нейтрофилах превышает внеклеточную концентрацию в 4—8 раз [35,37].

Равновесие между концентрацией в жидкости волдырей (вызванных каким-либо раздражающим средством) и концентрацией в плазме достигается приблизительно через два часа после перорального введения Максаквина (рис.4) [6,7]. Концентрация Максаквина в легочных тканях и жидкостях (бронхиальная слизистая оболочка, жидкость эпителиальной выстилки и бронхиальные секреты) приблизительно в 2—3 раза больше концентрации препарата в плазме (см.табл.2) [26,28,38]. Внутриклеточная концентрация лекарственного вещества в альвеолярных макрофагах превышает концентрацию в плазме в 20 раз [38]. Равновесное состояние достигается в течение 45 минут — 2 часов после перорального введения [26,27]. Максаквин хорошо проникает в ткань простаты, при этом концентрация препарата через два часа после его введения приблизительно вдвое превышает концентрацию в плазме (см.табл.2) [31,32,36].

**Метаболизм и выведение.** Период полувыведения Максаквина из крови составляет приблизительно 8 часов и не зависит от дозы [5,9,10]. Степень метаболизма минимальна, хотя в моче человека было обнаружено пять метаболитов [39]. Ацилглюкуронид Максаквина обнаруживается в наиболее высокой концентрации, которая составляет приблизительно 9% введенной дозы. У этого метаболита отсутствует антимикробная активность из-за блокирования карбоксильной группы. Остальные четыре

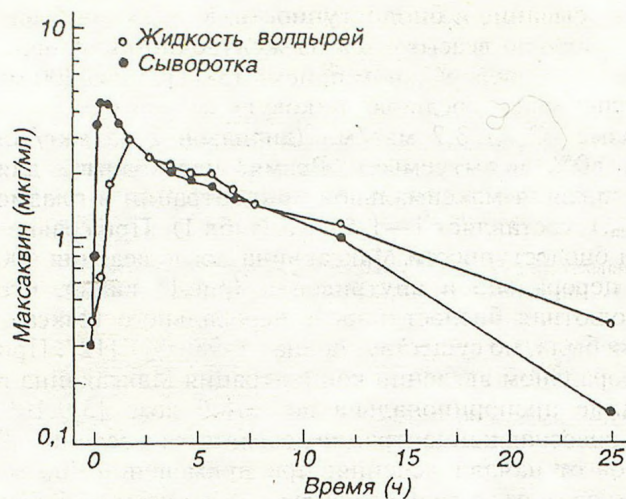


Рис.4. Уровень концентрации Максаквина в сыворотке и жидкости волдырей (400 мг перорально) [7].

метаболита составляют менее 0,5% дозы и не имеют существенного значения для антимикробной активности Максаквина. Общий плазматический клиренс Максаквина равен приблизительно 250—300 мл/мин у испытуемых с нормальной почечной функцией [5,8,10,40]. Почечный клиренс исходного препарата составляет приблизительно 65% общего клиренса. Остальной клиренс осуществляется вне-

Таблица 2

Соотношение между концентрацией Максаквина в тканевой жидкости или общем объеме жидкости в организме и его концентрацией в плазме (400 мг ежедневно) [1].

| Тканевая жидкость или общий объем жидкости в организме | Соотношение между концентрацией в тканевой/общем объеме жидкости и концентрацией в плазме |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Слизистая бронхов                                      | 2—3                                                                                       |
| Жидкость эпителиальной выстилки                        | 2—3                                                                                       |
| Альвеолярные макрофаги                                 | 20                                                                                        |
| Бронхиальные секреты                                   | 2—3                                                                                       |
| Эритроциты                                             | 1,7                                                                                       |
| Полиморфно-ядерные нейтрофилы                          | 4—8                                                                                       |
| Жидкость волдырей                                      | 1                                                                                         |
| Желчь (желчный проток)                                 | 3                                                                                         |
| Желчь (желчный пузырь)                                 | 18                                                                                        |
| Слюна                                                  | 0,7                                                                                       |
| Пот                                                    | 0,4                                                                                       |
| Слезы                                                  | 0,3                                                                                       |
| Моча                                                   | 185                                                                                       |
| Секрет простаты                                        |                                                                                           |
| 4 часа                                                 | 0,7                                                                                       |
| 24 часа                                                | 7                                                                                         |
| Ткань простаты                                         | 2                                                                                         |
| Семенная жидкость                                      | 1,1                                                                                       |
| Костная ткань                                          | 0,7                                                                                       |



почечными механизмами, включающими образование ацилглюкуронида и фекальную экскрецию (около 10%). Почечный клиренс превышает скорость клубочковой фильтрации; это показывает, что выведение Максаквина происходит также и в канальцевом аппарате почек. С этим согласуется также и то наблюдение, что совместное введение Максаквина с пробенецидом замедляет выведение Максаквина [41]. Концентрация Максаквина в моче в 100 раз превышает одновременную концентрацию в плазме, и пиковая концентрация достигается в течение короткого промежутка времени после перорального приема препарата. После приема здоровыми добровольцами Максаквина перорально в дозе 400 мг однократно ежедневно в течение семи дней пиковая концентрация препарата в плазме превышала 300 мкг/мл и достигалась в течение периода от 2 до 6 часов. Равновесная концентрация в моче через 24 часа после приема препарата в одном исследовании была выше 35 мкг/мл. В другом исследовании, в котором также принимали участие здоровые испытуемые и где периоды отбора мочи были короче, одноразовая доза 400 мг вызывала пиковую концентрацию 600 мкг/мл. Пик был достигнут в промежутке между получасом и часом после приема препарата (рис.5). В данном исследовании средняя концентрация в моче за период отбора 12—24 часа составляла 102 мкг/мл.

Фармакокинетика у пациентов с почечной недостаточностью. Поскольку Максаквин выводится из организма в основном с мочой, то у пациентов с нарушением почечной функции уменьшается его общий клиренс и удлиняется период полувыведения [40,42,43]. И общий клиренс, и почечный клиренс соотносятся с клиренсом креатинина (рис.6). Почечная недостаточность не влияет на кажущийся объем распределения. Несмотря на длительный период полураспада Максаквина, при обычной дозе — 400 мг один раз в день его концентрация в плазме увеличивается незначительно при ухудшении почечной функции, если клиренс креатинина у пациента не будет меньше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (рис.7).

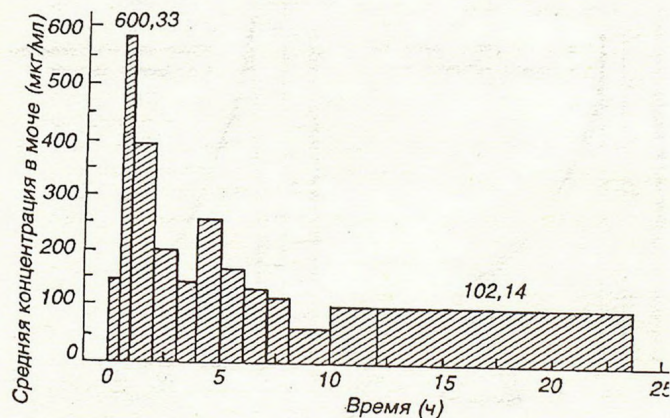


Рис.5. Средняя концентрация Максаквина (400 мг перорально) в моче [1]. Каждая колонка представляет среднюю концентрацию препарата в моче в течение одного периода отбора.

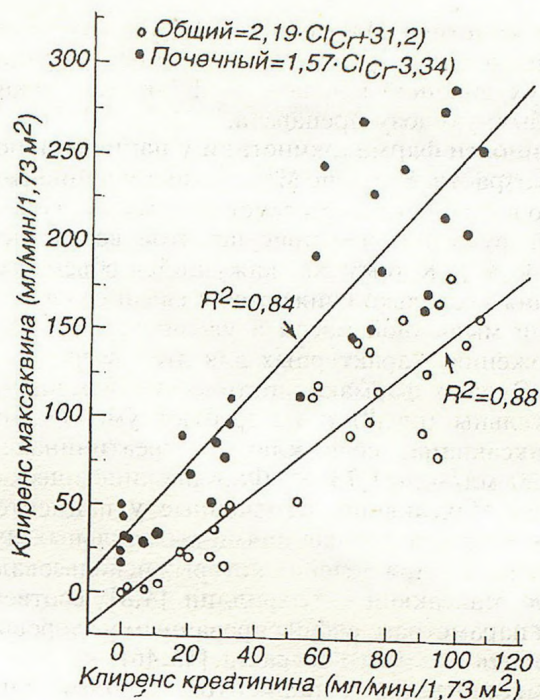


Рис.6. Зависимость между клиренсом креатинина ( $Cl_{Cr}$ ) и почечным ( $Cl_R$ ) и общим плазматическим ( $Cl/F$ ) клиренсом Максаквина (400 мг перорально) [42].

Пациенты с клиренсом ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> должны получать 400 мг в качестве ударной дозы, а затем — 200 мг поддерживающую дозу также один раз в день. Поскольку Максаквин диализируется только в минимальной степени (3% за 4 часа), для пациентов, нуждающихся в гемодиализе, не требуется никакой дополнительной корректировки дозы.

Фармакокинетика у пациентов с печеночной недостаточностью. Хроническая печеночная недостаточность, вызванная циррозом, незначительно



Рис.7. Прогнозируемая равновесная концентрация ( $C_{max}$  и  $C_{min}$ ) Максаквина в соответствии с почечной функцией пациента [42]. Предполагаемая доза: 400 мг перорально в день, если  $Cl_{Cr} \geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 200 мг перорально в день, если  $Cl_{Cr} < 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.



изменяет кинетику Максаквина [44]. Таким образом, если почечная функция достаточна, то пациентам с ухудшенной печеночной функцией можно давать обычную дозу препарата.

Особенности фармакокинетики у пациентов пожилого возраста. Клиренс Максаквина у пациентов пожилого возраста соответствует общему снижению почечной функции, что присуще этой возрастной группе [45,47]. К тому же, кажущийся объем распределения несколько снижается в связи со снижением доли мышечной массы и увеличением жировых отложений, характерных для этой возрастной группы. Однако фармакокинетические изменения незначительны (рис.8) и не требуют уменьшения дозы Максаквина, если клиренс креатинина не меньше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Фармакокинетические параметры Максаквина, отмеченные у пациентов пожилого возраста с инфекциями дыхательных путей, включая те, при лечении которых использовали совместное Максаквин и теофиллин [4,8], соответствовали параметрам, зафиксированным у здоровых добровольцев пожилого возраста [45,46].

Фармакокинетика у пациентов, принимавших метилксантины или другие препараты. Некоторые хинолоны (например, ципрофлоксацин и эноксацин) изменяют метаболизм метилксантинов, таких как теофиллин и кофеин [49-58]. Таким образом, совместное введение обычных доз этих веществ может привести к клинической интоксикации. При применении обычной дозы (400 мг один раз в день) или вдвое выше обычной дозы (400 мг два раза в день) Максаквин не оказывал заметного влияния на концентрацию в плазме, общий клиренс или метаболизм теофиллина [59-64] или кофеина [65] (рис.9). Сравнительная оценка показывает, что Максаквин из всех новых фторхинолонов имеет самую низкую потенциальную возможность уменьшить выведение метилксантинов [66]. Исследования с использованием изолированных микросом печени человека показали, что даже при дозах, которые вряд ли могут быть применены в клинических условиях, Максаквин не влияет на биотрансформацию модельных субстратов, таких как толбутамид, этинилэстрадиол и миансерин, с помощью цитохрома Р-450 [67]. Низкий уровень связывания с белком (ок.10%) дает возможность предположить, что Максаквин не должен вызывать значительное взаимодействие лекарственных веществ, возникающее вследствие их метаболизма.

Сравнительная фармакокинетика. Сравнение фармакокинетических параметров Максаквина и широко используемого фторхинолона ципрофлоксацина показывает преимущество первого (см.табл.3). Эти преимущества включают значительно лучшие показатели всасывания, периода полувыведения, площади под кривой "концентрация—время" (AUC) и меньшего и менее выраженного взаимодействия с другими лекарственными веществами. Хотя *in vitro* Максаквин меньше активен, чем ципрофлоксацин, более оптимальные фармакокинетические свойства Максаквина позволяют ему быть эф-

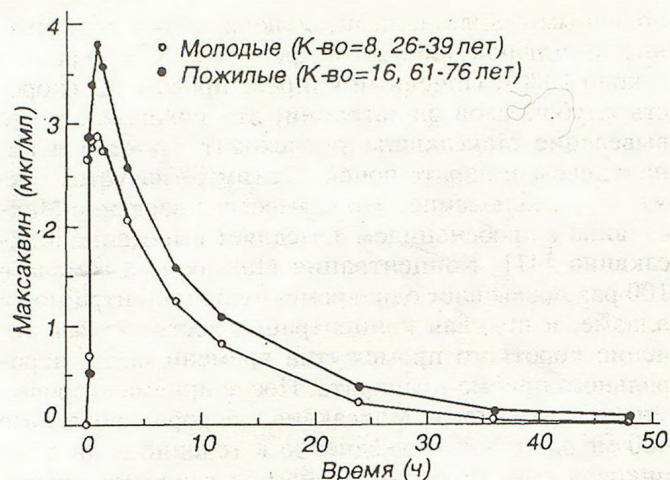


Рис.8. Концентрация Максаквина (400 мг перорально) в плазме у молодых и пожилых пациентов [47].

фективным антибактериальным препаратом *in vivo* в отношении такого же спектра чувствительных микроорганизмов [68]. Результаты изучения химиотерапевтической активности на моделях экспериментальных операций подтверждают, что эти два препарата имеют одинаковую активность *in vivo* в отношении многих бактерий, включая *Ps.acruginosa* [69].

### З а к л ю ч е н и е

Фармакокинетические характеристики Максаквина в значительной степени способствуют проявлению его высокой активности *in vivo* при целом ряде бактериальных инфекций. Почти полная биодоступность при пероральном применении, длительный период полураспада и хорошее проникновение в ткани создают основу для применения этого фторхинолона один раз в день. Кроме того, фармакокинетические характеристики в сочетании с незначительным взаимодействием Максаквина с другими лекарственными веществами, дают основание предположить, что он должен занять заметное место в

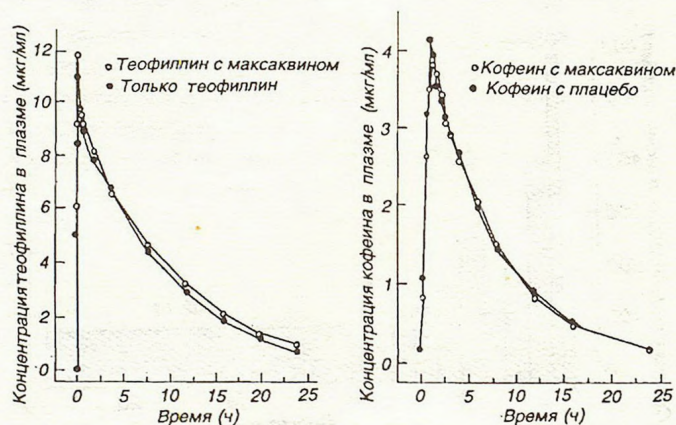


Рис.9. Биодоступность теофиллина [59] (аминофиллина, 6 мг/кг перорально) и кофеина [65] (200 мг перорально) при введении с Максаквином (400 мг перорально).



Сравнение фармакокинетических и фармакологических параметров Максаквина и ципрофлоксацина

| Параметр                                                               | Максаквин (400 мг 1 раз в день) |          | Ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в день) |          |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|---------------------------------------|----------|
|                                                                        | Измеренное значение             | Стандарт | Измеренное значение                   | Стандарт |
| Биодоступность (пероральная/в/в)                                       | >98%                            | 1        | 52—84%**                              | 70       |
| C <sub>max</sub> , мкг/мл                                              | 2,7—3,7*                        | 1        | 1,5—2,8**                             | 70       |
| T <sub>max</sub> , час                                                 | 0,7—1,5**                       | 1        | 1,2—1,5**                             | 70       |
| AUC <sub>0-∞</sub> , мкг.час/мл                                        | 24—28*                          | 1        | 6,8—9,8**                             | 70       |
| V <sub>D</sub> , л/кг                                                  | 1,6—2,2*                        | 1        | 3,5—4,8**                             | 70       |
| Выведение T <sub>1/2</sub> , час                                       | 7,2—8,8*                        | 1        | 2,5—5,4**                             | 70       |
| Всасывание с маалоксом, %                                              |                                 |          |                                       |          |
| значение AUC только хинолона                                           |                                 |          |                                       |          |
| совместное применение                                                  | 48%                             | 21       | 6—15%**                               | 14,72    |
| за 2 часа до приема                                                    | 80%                             | 22       | 23%                                   | 72       |
| за 2 часа после приема                                                 | 88%                             | 22       | 107%                                  | 72       |
| Влияние на клиренс теофиллина                                          | не обнаруживаемо                | 59—64    | 18—33%**↓                             | 49—51,62 |
| Влияние на клиренс кофеина                                             | не обнаруживаемо                | 65       | 33%**↓                                | 55       |
| Корректировка требуемой дозы, если Cl <sub>Cr</sub> составляет, мл/мин | <30                             | 40,42—3  | ≤50                                   | 71       |

П р и м е ч а н и е. Одна звездочка — отражает одно стандартное отклонение от среднего значения, две звездочки — отражает диапазон средних значений, обнаруженных в приводимых стандартах.

спектре антибактериальных средств, когда показано назначение препаратов из группы фторхинолонов.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

- 1 Структура и антибактериальная активность максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
- 2 Yamasaki F., Suzuki Y., Uno K. Pharmacokinetic and clinical studies on NY-198 // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.625—629.
- 3 Okezaki E., Makino E., Ohmichi K. et al. Disposition and metabolism of NY-198. II. HPLS and bioassay studies of absorption and excretion in the dog // Ibid.— P.138—143.
- 4 Chang M., Kozobud L., Schoenhard G. et al. The development of a high throughput totally automated assay for SC-47111, a new quinolone antibacterial agent // Adv. Lab. Automat. Robotics.— 1989.— Vol.5.— P.433—440.
- 5 Morrison P.J., Mant T.G.K., Norman G.T. et al. Pharmacokinetics and tolerance of lomefloxacin after sequentially increasing oral doses // Antimicrob. Agents Chemother.— 1988.— Vol.32.— P.1503—1507.
- 6 Stone J.W., Andrews J.M. Ashby J.P. et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of orally administered lomefloxacin // Ibid.— P.1508—1510.
- 7 Kavi J., Stone J., Andrews J.M. et al. Tissue penetration and pharmacokinetics of lomefloxacin following multiple doses // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.8.— P.168—170.
- 8 Hunt T.L., Adams M.A. Pharmacokinetics and safety of lomefloxacin following multiple doses // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12.— P.181—187.
- 9 Mant T.G.K. Multiple-dose pharmacokinetics of lomefloxacin rationale for once-a-day dosing // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.26S—32S.
- 10 Morse I.S. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of lomefloxacin // Biopharm. Drug. Dispos.— 1990.— Vol.11.— P.543—551.
- 11 Gros I., Carbon C. Pharmacokinetics of lomefloxacin in healthy volunteers: comparison of 400 milligrams once daily and 200 milligrams twice daily given orally for 5 days // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.150—152.
- 12 Kurkemyer J., Lima J., Adams M., Hunt T. Lomefloxacin pharmacokinetics: binding to plasma proteins and the effect of food on absorption // Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.317.— Abstract 1275.
- 13 Hooper W.D., Dickenson R.G., Eadie M.J. Effect of food on absorption of lomefloxacin // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.1797—1799.
- 14 Hoffken G., Borner K., Glatzel P.D. et al. Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids // Eur. J. Clin. Microbiol.— 1985.— Vol.4.— P.345.
- 15 Frost R.W., Lettieri J.T., Noe A. et al. Effect of aluminium hydroxide and calcium carbonate antacids on ciprofloxacin bioavailability. Abstract PIIC-6 // Clin. Pharmacol. Ther.— 1989.— Vol.45.— P.165.
- 16 Badian M., Eckert H.G., Malerczyk V. et al. Influence of antacids as concomitant medication on ofloxacin pharmacokinetics in healthy volunteers // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.36, Suppl.— Abstract 11.35.
- 17 Grasela T.H.Jr., Schentag J.J., Sedman A.J. et al. Inhibition of enoxacin absorption by antacids or ranitidine // Antimicrob. Agents Chemother.— 1989.— Vol.33.— P.615—617.
- 18 Parpia S.H., Nix D.E., Hejmanowski L.G. et al. Sucralfate reduces the gastrointestinal absorption of norfloxacin // Ibid.— P.99—102.
- 19 Ryerson B., Toothaker R., Schleyer I. et al. Effect of sucralfate on enoxacin pharmacokinetics // Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.136.— Abstract 214.
- 20 Garrelts J.C., Godley P.J., Peterie J.D. et al. Sucralfate significantly reduces ciprofloxacin concentrations in serum // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.931—933.
- 21 Kunka R.L., Wong Y.Y., Lyon J.L. Effect of antacid on the pharmacokinetics of lomefloxacin. Abstract PP 1267 // Pharm. Res.— 1988.— Vol.5, Suppl.— P.S165.



- 22 Foster T. The effect of antacid timing on lomefloxacin bioavailability // *Pharmacotherapy*.— 1991.— Vol.11.— P.101.
- 23 Nix D., Schentag J. Lomefloxacin absorption kinetics when administered with ranitidine and sucralfate // *Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.317.— Abstract 1276.
- 24 Lebsack M., Nix D., Schentag J. et al. Impact of gastric pH on ranitidine-enoxacin drug-drug interaction. Abstract 128 // *J. Clin. Pharmacol.*— 1988.— Vol.28.— P.939.
- 25 Okezaki E., Terasaki T., Nakamura M. et al. Serum protein binding of lomefloxacin, a new antimicrobial agent, and its related quinolones // *J. Pharm. Sci.*— 1989.— Vol.78.— P.504—507.
- 26 Baldwin D.R., Honeybourne D., Andrews J.M. et al. Concentrations of oral lomefloxacin in serum and bronchial mucosa // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.1017—1019.
- 27 Bergogne-Berezin E., Muller-Serieys C., Kafee H. Penetration of lomefloxacin into bronchial secretions following single and multiple oral administration // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.8S—11S.
- 28 Loos U., Sorgel F., Muth P. et al. Pulmonary disposition of lomefloxacin // *Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.317.— Abstract 1272.
- 29 Kovarik J.M., Smit J., Sips D.J. et al. Steady state pharmacokinetics and sputum penetration of lomefloxacin in chronic bronchitis patients // *Program and Abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1990.— P.253.— Abstract 1005.
- 30 Sorgel F., Jaehde U., Naber K., Stephan U. Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues // *Clin. Pharmacokinet.*— 1989.— Vol.16, Suppl.1.— P.5—24.
- 31 Leroy A., Humbert G., Fillastre J.-P., Grise P. Penetration of lomefloxacin into human prostatic tissue // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.12S—14S.
- 32 Kovarik J.M., de Hond J.A.P.M., Hoepelman I.M. et al. Intraprostatic distribution of lomefloxacin following multiple-dose administration // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.2398—2401.
- 33 On A., Nightingale C.H., Quintiliani R. et al. Lomefloxacin concentrations in bone after a single oral dose // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.15S—17S.
- 34 Carlier M.B., Tulkens P.M. Uptake and subcellular localization of lomefloxacin (SC-47111) in phagocytic cells in comparison with pefloxacin and fleroxacin // *Program and Abstracts of the Twenty-Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1988.— P.119.— Abstract 52.
- 35 Perea E.J., Garcia I., Pascual A. Comparative penetration of lomefloxacin and other quinolones into human phagocytes // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.48S—51S.
- 36 Klimberg I.W., Childs S.J., Madore R.J., Klimberg S.R. A multicenter comparison of oral lomefloxacin versus parenteral cefotaxime as prophylactic agents in transurethral surgery // *Ibid.*— P.121S—125S.
- 37 Pascual A., Garcia I., Perea E.J. Entry of lomefloxacin and temafloxacin into human neutrophils, peritoneal macrophages and tissue culture cells // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1992.— Vol.15.— P.393—398.
- 38 Baldwin D.R., Wise R., Andrews J.M. et al. Comparative bronchoalveolar concentrations of ciprofloxacin and lomefloxacin following oral administration // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1993.— In press.
- 39 Nacashima M., Uematsu T., Takiguchi Y. et al. Phase I study on NY-198 // *Chemotherapy (Tokyo)*.— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.201—239.
- 40 Leroy A., Fillastre J.P., Humbert G. Lomefloxacin pharmacokinetics in subjects with normal and impaired renal function // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.17—20.
- 41 Kaji M., Saito A., Shimada J. et al. Clinical studies on NY-198 // *Chemotherapy (Tokyo)*.— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.513—526.
- 42 Blum R.A., Schultz R.W., Schentag J.J. Pharmacokinetics of lomefloxacin in renally compromised patients // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.2364—2368.
- 43 Nilsen O.G., Saltvedt E., Walstad R.A., Marstein S. Single-dose pharmacokinetics of lomefloxacin in patients with normal and impaired renal function // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.38S—40S.
- 44 Lebrech D., Gaudin C., Benhamou J.-P. Pharmacokinetics of lomefloxacin in patients with cirrhosis // *Ibid.*— P.41S—44S.
- 45 Woodworth J., Fitzsimmons S. Lomefloxacin pharmacokinetics in young and elderly subjects // *Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.316.— Abstract 1268.
- 46 Crome P., Morrison P.J. Pharmacokinetics of a single oral dose of lomefloxacin in healthy elderly volunteers // *Drug Invest.*— 1991.— Vol.3.— P.183—187.
- 47 Schentag J.J., Goss T.F. Quinolone pharmacokinetics in the elderly // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.33S—37S.
- 48 Kovarik J.M., Hoepelman A.I.M., Smit J.M. et al. Steady-state pharmacokinetics and sputum penetration of lomefloxacin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory tract infections // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1992.— Vol.36.— P.2458—2461.
- 49 Wijnands W.J.A., Vree T.B., van Herwaarden C.L.A. The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1986.— Vol.22.— P.677—683.
- 50 Schwartz J., Jauregui L., Lettieri J., Bachmann K. Impact of ciprofloxacin on theophylline clearance and steady-state concentrations in serum // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1988.— Vol.32.— P.75—77.
- 51 Nix D.E., DeVito J.M., Whitbread M.A., Schentag J.J. Effect of multiple dose oral ciprofloxacin on the pharmacokinetics of theophylline and indocyanine green // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1987.— Vol.19.— P.263—269.
- 52 Wijnands W.J.A., Vree T.B., Baars A.M., van Herwaarden C.L.A. Steady-state kinetics of the quinolone derivatives ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and pefloxacin during maintenance treatment with theophylline // *Drugs*.— 1987.— Vol.34, Suppl.1.— P.159—169.
- 53 Davis R.L., Kelly H.W., Quenzler R.W. et al. Effect of norfloxacin on the theophylline metabolism // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.212—214.
- 54 Ho G., Tierney M.G., Dales R.E. Evaluation of the effect of norfloxacin on the pharmacokinetics of theophylline // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1988.— Vol.44.— P.35—38.
- 55 Staib A.H., Harder S., Mieke S. et al. Gyrase-inhibitors impair caffeine elimination in man // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.9.— P.193—198.
- 56 Harder S., Staib A.H., Beer C. et al. 4-Quinolones inhibit biotransformation of caffeine // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1988.— Vol.35.— P.651—656.
- 57 Parent M., LeBel M. Meta-analysis of quinolone-theophylline interaction // *DICP Ann. Pharmacother.*— 1991.— Vol.25.— P.191—194.
- 58 Healy D.P., Polk R.E., Kanawati L. et al. Interaction between oral ciprofloxacin and caffeine in normal volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.474—478.
- 59 Nix D.E., Norman A., Schentag J.J. Effect of lomefloxacin on the theophylline pharmacokinetics // *Ibid.*— P.1006—1008.
- 60 Staib A.H., Harder S., Fuhr U., Wack C. Interaction of quinolones with the theophylline metabolism in man: investigations with lomefloxacin and pipemidic acid // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*— 1989.— Vol.27.— P.289—293.
- 61 Kuzuva T., Takagi K., Apichartpichean R. et al. Kinetic interaction between theophylline and a newly developed quinolone, HY-198 // *J. Pharmacobio-Dyn.*— 1989.— Vol.12.— P.405—409.
- 62 Robson R.A., Begg E.J., Atkinson H.C. et al. Comparative effects of ciprofloxacin and lomefloxacin on the oxidative metabolism of theophylline // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1990.— Vol.29.— P.491—493.
- 63 LeBel M., Vallee F., St-Laurent M. Influence of lomefloxacin on the pharmacokinetics of theophylline // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.1254—1256.



- 64 Wijnands G.J.A., Cornel J.H., Martea L., Vree T.B. The effect of multiple-dose oral lomefloxacin on theophylline metabolism in man // *Chest*.— 1990.— Vol.98.— P.1440—1444.
- 65 Healy D.P., Schoenle J.R., Stotka J., Polk R.E. Lack of interaction between lomefloxacin and caffeine in normal volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1991.— Vol.35.— P.660—664.
- 66 Fuhr U., Anders E.-M., Mahr G. et al. Inhibitory potency of quinolone antibacterial agents against cytochrome P450IA2 activity in vivo and in vitro // *Ibid.*— 1992.— Vol.36.— P.942—948.
- 67 Winn M.J., Kitteringham N.R., Coleman M.D. et al. The effects of lomefloxacin on cytochrome P-450 mediated drug metabolism in human liver microsomes // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.28, Suppl.— P.238—239.
- 68 Stratton C.W., Weeks L.S. Bactericidal activity of lomefloxacin SC-47111 (NY-198) and ciprofloxacin against selected pathogens // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.29S—34S.
- 69 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.
- 70 Lode H., Hoffken G., Boeck M. et al. Comparative fluoroquinolone pharmacokinetics and metabolism // *Ciprofloxacin in Clinical Practice: New Light on Established and Emerging Uses* / Ed. H.Lode.— Stuttgart: Schwer Verlag GmbH, 1990.— P.21—31.
- 71 Ciprofloxacin Product Information Monograph— Compendium of Preclinical and Clinical Data.— New York: Marcel Dekker, 1988.
- 72 Nix D.E., Watson W.A., Lener M.E. et al. Effect of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1989.— Vol.46.— P.700—705.

Поступила 14.07.93.

## МАКСАКВИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

В этом обзоре приводятся результаты исследований по сравнению эффективности и безопасности Максаквина с эффективностью и безопасностью амоксициллина и цефаклора при лечении обострений хронического бронхита, включая сравнение эффективности разных схем приема препарата.

Максаквин — дифторхинолон с высокой активностью *in vitro* против *H.influenzae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*, включая  $\beta$ -лактамазорезистентные штаммы [1]; препарат умеренно активен в отношении *S.pneumoniae* и *Ps.aeruginosa*. При почти полной пероральной биодоступности (более 98%) и длительном периоде полувыведения (около 8 часов) Максаквин накапливается в нейтрофилах, макро-

фагах, в слизистой оболочке бронхов и в секрете эпителиальной ткани [2]. Так как Максаквин не взаимодействует с теофиллином и другими метилксантинами, он обладает значительными потенциальными возможностями при лечении инфекций нижнего отдела дыхательных путей.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные в обзоре данные являются результатами изучения Максаквина при лечении инфекций дыхательных путей. Эти испытания к настоящему моменту завершились во всех принимавших участие странах, кроме Японии. В пяти рандомизированных и контролируемых исследованиях Максаквин сравнивали либо с амоксициллином, либо с цефаклором; в шестом исследовании оценивались две схемы назначения Максаквина. В сравнительных исследованиях с другими препаратами Максаквин вводили в дозе 400 мг один раз в день перорально; амоксициллин (500 мг на прием) и цефаклор (250 мг на прием) назначали три раза в день (табл.1). При оценке различных схем лечения испытуемый препарат назначали в разовой дозе один или два раза в день. Основной объем исследований проведен с группами больных, где инфекция была вызвана грамотрицательными микроорганизмами (по результатам окраски по Граму). Как только было показано, что концентрация Максаквина в легких значительно превышает его концентрацию в плазме, в испытании были включены пациенты без проведения микроскопических исследований с окраской по Граму (т.е. так называемая «неотобранная популяция пациентов»).

Эффективность лечения определялась как «выздоровление» (исчезновение всех исходных симптомов) или «улучшение» (уменьшение, по крайней мере на одну степень тяжести проявлений одного исходного симптома без ухудшения другого симптома). «Уничтожение» бактерий оценивали на основании полной элиминации исходного(ых) патогенно-

Таблица 1

Исследования и пациенты, включенные в испытание по оценке эффективности Максаквина при обострении хронического бронхита [3].

| Сравниваемые препараты            | Исследования | Число больных, включенных в испытание |                       | Число больных, прошедших бактериологическую оценку |                       |
|-----------------------------------|--------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|
|                                   |              | Максаквин                             | Сравниваемый препарат | Максаквин                                          | Сравниваемый препарат |
| Амоксициллин                      | 3            | 708                                   | 715                   | 505                                                | 508                   |
| Цефаклор                          | 2            | 259                                   | 263                   | 149                                                | 116                   |
| Отсутствие контрольного препарата | 1            | 51                                    | —                     | 49                                                 | —                     |
| Всего исследований                | 6            | 1018                                  | 978                   | 703                                                | 624                   |

П р и м е ч а н и е. Звездочка — Максаквин 400 мг в день сравнивали с Максаквином 400 мг 2 раза в день (эта группа больных не включена в таблицу).