

Т а б л и ц а 12

Результаты профилактического применения Максаквина при трансуретральных хирургических операциях; по данным бактериологических исследований [6,12,13].

Препараты	Результаты заключительного бактериологического исследования		
	Общее число пациентов	Элиминация возбудителя	
		Число пациентов	%
Максаквин	207	204	98,6*
Цефотаксим	206	196	95,1*
Максаквин	27	24	88,9
Цефуроксим	26	23	88,5

Примечание. Звездочка —  $p = 0,047$  (Кохран—Мантель—Хенцель).

средства это преимущество Максаквина было очевидным и проявлялось в том, что нарушения протокола, связанные с введением препарата, имели место гораздо реже в отношении пациентов, которым давали Максаквин, чем тех, кто получал цефалоспорины [6]. Полученные стабильные очень хорошие клинические результаты и данные заключительных бактериологических исследований позволяют признать целесообразным применение Максаквина один раз в день для лечения больных с осложненными, рецидивирующими или неосложненными инфекциями мочевых путей (при подтвержденном бактериологическом диагнозе) и в качестве профилактического средства для предупреждения постоперационной инфекции мочевых путей при трансуретральных операциях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ronald A.R., Turck M., Petersdorf R.G. A critical evaluation of nalidixic acid in urinary tract infection // N.Engl.J. Med.— 1966.— Vol.275.— P.1018—1089.
2. Wolfson J.S., Hooper D.C. Fluoroquinolone antimicrobial agents // Clin.Microbiol. Rev.— 1989.— Vol.2.— P.378—424.

3. Siporin C. The evolution of fluorinated quinolones: pharmacology, microbiological activity, clinical uses, and toxicities // Annu. Rev. Microbiol.— 1989.— Vol.43.— P.601—627.
4. Фармакокинетические свойства Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
5. Структура и антибактериальная активность Максаквина // Там же.
6. Monton J., Agana F., Chidiac C. et al. A multicenter study of lomefloxacin and trimethoprim (sulfamehoazole) in the treatment of uncomplicated acute pyelonephritis // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.87S—90S.
7. Iravani A. Efficacy of lomefloxacin as compared to norfloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adults // Ibid.— P.75S—81S.
8. Naber K.G. Lomefloxacin versus norfloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol.2.— P.33—38.
9. Cox C.E. A comparison of the safety and efficacy of lomefloxacin and ciprofloxacin in the treatment of complicated and recurrent urinary tract infections // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.82S—86S.
10. Crome P., Bruce-Jones P. Infection in the elderly: studies with lomefloxacin // Ibid.— P.126S—129S.
11. Обзор исследований по безопасности Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
12. 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 // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.121S—125S.
13. Charton M., Mombet A., Gattegro B. Urinary tract infection prophylaxis in transurethral surgery: oral lomefloxacin versus parenteral cefuroxime // Ibid.— P.118S—120S.
14. Piddock L.J.V., Hall M.C., Wise R. Mechanism of action of lomefloxacin // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.1088—1093.
15. Burnham J.C., Sonstein S.A. Anti-virulence effect 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.
16. 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 // Abstract of the 89th Annual Meeting of the American Society for Microbiology.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.104.— Abstract D134.
17. Pruil 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.

Поступила 14.07.93.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА

В настоящем обзоре приведены результаты терапевтической эффективности Максаквина [1—3] при лечении инфекций кожи и кожных структур, кишечных инфекций (бактериальная диарея, холера) и обсуждается возможность применения препарата при другой инфекционной патологии. Результаты лечения Максаквином инфекций мочевых и дыхательных путей рассматриваются отдельно в публикациях данного издания [4,5]. В обзоре обсуждаются также новые лекарственные формы Максаквина.

Инфекции кожи и кожных структур. 80 пациентов с вторичными бактериальными инфекциями кожи и подкожной клетчатки были включены в рандомизированное слепое сравнительное исследование [6]. 41 больной получал Максаквин перорально в дозе 400 мг один раз в день в течение 8—14 дней (в среднем 11,8 дня); 39 пациентов получали перорально 250 мг цефаклора три раза в день в течение того же периода (в среднем 11,6 дня). Ин-

фекции делились на следующие категории: 1) развившиеся в результате травмы или ран на коже, 2) сопровождающиеся краснотой, опухолью, болезненностью и гнойными выделениями, 3) при которых результат окрашивания по Граму мазков отделяемого из раны был положительным и идентифицировались один или более патогенных микроорганизмов, вызвавших вторичную бактериальную инфекцию.

Если симптомы, связанные с инфекцией, исчезали полностью, результат лечения обозначался как «выздоровление». «Улучшением» называли заметное уменьшение тяжести симптомов инфекции. «Отрицательный» результат обозначал, что имелось недостаточное уменьшение симптомов инфекции. Бактериологический ответ через 2—4 дня после лечения распределялся по степеням: «ликвидация» (возбудители болезни не обнаруживались в процессе терапии или в конце ее) или «персистенция» (возбудители обнаруживались в конце лечения).

Клиническая оценка результатов проведена на основании анализа данных, полученных после лечения 37 пациентов в каждой группе. Преобладающими патогенными микроорганизмами у этих пациентов были *S.aureus*, коагулаза-негативные стафилококки, *Str.pyogenes* и *E.coli*. После окончания лечения патогенные микроорганизмы элиминировались у всех пациентов, лечившихся Максаквином, и исходные патогены персистировали у двух пациентов, которых лечили цефаклором (табл. 1). Клиническая эффективность была одинаковой в обеих группах; все пациенты либо выздоровели, либо их состояние улучшилось (ст.табл. 1). Ни в одной из экспериментальных групп не отмечались повторные инфекции или суперинфекции. У трех пациентов имели место неблагоприятные реакции (4%). У двух (5,4%) пациентов, получавших Максаквин, появилась слабая диарея (ликвидировалась без дополнительного лечения) и у одного пациента (2,7%) в группе, лечившейся цефаклором, отмечалась умеренная боль в эпигастральной области.

Острая бактериальная диарея. 133 взрослых пациента с острой диареей были включены в единое рандомизированное исследование для сравнения действия Максаквина (400 мг перорально один раз в день) с триметопримом/сульфаметоксазолом (160 мг/800 мг перорально два раза в день) [7]. Диареей

считалось состояние, при котором имелся жидкий стул более четырех раз в течение 24 часов или три раза в течение 12 часов при условии еще не менее одного дополнительного симптома кишечной инфекции (температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , рвота, боль в животе, колики или тенезмы в течение не более 72 часов до начала лечения). Степень тяжести заболевания классифицировалась в зависимости от способности пациента вести нормальный образ жизни: «слабая» — если не было никаких ограничений; «умеренная» — с некоторыми ограничениями; «тяжелая» — при неспособности вести нормальный образ жизни. Клиническая эффективность оценивалась следующим образом: «выздоровление» — исчезновение всех исходных симптомов; «улучшение» — неполная ремиссия симптомов; «отрицательный результат» — никакой ремиссии. И «выздоровление», и «улучшение» классифицировались как полная элиминация исходного возбудителя без выделения других патогенных бактерий; «отрицательный результат» определялся как персистенция исходного штамма(ов).

Максаквин получали 68 пациентов, триметоприм/сульфаметоксазол — 65 пациентов. Обе группы были подобраны по возрасту, полу, расовой принадлежности, весу и тяжести заболевания. У большинства пациентов в обеих группах, т.е. 76% и 72% соответственно, была тяжелая форма заболевания. Преобладающими микроорганизмами, выделенными в обеих группах, были *S.flexneri*, *V.parahaemolyticus* и *Salmonella* группы D. Всего у 41 пациента в группе, получавшей Максаквин, выделено 43 патогенных микроорганизма, в то время как в группе, получавшей триметоприм/сульфаметоксазол, у 40 пациентов выделили 44 возбудителя (табл. 2). Выздоровление, по данным бактериологического исследования, наблюдали у 34 (89,5%) из 38 пациентов в группе, лечившейся Максаквином, в группе, получавшей триметоприм/сульфаметоксазол, у 39 (97,5%) из 40 (табл. 3). Результаты окончательного бактериологического исследования у трех пациентов в группе, получавшей Максаквин, были неизвестны или непригодны для оценки. Отсутствие эффекта в группе, получавшей Максаквин, было следствием персистенции у трех пациентов *S.jejuni* и у одного пациента *Salmonella* группы B. У одного пациента, получавшего триметоприм/сульфаметоксазол, перси-

Т а б л и ц а 1

Эффективность Максаквина по сравнению с цефаклором при лечении инфекций кожи и кожных структур [6]

Препараты	Клинические результаты лечения					Результаты заключительного бактериологического исследования	
	Число пролеченных больных	Выздоровевшие	С улучшением	Выздоровевшие + с улучшением состояния		Ликвидация патогенных микроорганизмов	
				абс.	%	абс.	%
Максаквин	37	33	4	37	100	37	100
Цефаклор	37	33	4	37	100	35	94,6

Т а б л и ц а 2

Патогенные микроорганизмы, выделенные у больных с острой бактериальной диареей до начала лечения [7]

Патогенный микроорганизм	Лечившиеся Максаквином n=41	Лечившиеся триметопримом/ сульфаметоксазолом n=40
Виды Shigella		
S.boydii	1	3
S.dysenteriae	2	0
S.flexneri	12	5
S.sonnei	0	3
Виды Salmonella		
Группа B	3	3
Группа D	6	7
Группа E	1	2
Виды Aeromonas	0	2
Campylobacter jejuni	4	0
Plesiomonas shigelloides	3	5
Vibrio parahaemolyticus	8	9
Другие	3	5
Всего штаммов...	43	44

стировал штамм Salmonella группы E. У пациентов в группе, лечившейся триметопримом/сульфаметоксазолом, не было выделено C.jejuni.

У всех 39 пациентов, леченных Максаквином, наблюдалось клиническое выздоровление (см.табл. 3). В группе леченных триметопримом/сульфаметоксазолом у одного больного были отрицательные результаты лечения.

Оценка безопасности препаратов проводилась в группах по 61 пациенту в каждой. У шести пациентов, получавших Максаквин, и у девяти — триметоприм/сульфаметоксазол, отмечались побочные реакции, вероятно, возникшие в связи с лечением. Распределение неблагоприятных реакций в диапазоне от слабых до умеренных было одинаковым в обеих группах больных.

Максаквин был применен для лечения 37 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с тяжелой формой холеры [8,9]. Больного включали в испытание, если у него регистрировались: водянистый стул с испражнениями в виде «рисового отвара» в течение предыдущих 24 часов, сильная дегидратация и шок, оп-

ределяемый на основании артериального систолического давления ниже 90 мм рт.ст. При отсутствии шока в исследование включали больных, которые выделяли стул, по объему равный или больше 400 мл в час, в течение первых четырех часов наблюдения. Каждого пациента (с его согласия) лечили щадящим методом, назначая Максаквин 400 мл перорально один раз в день в течение трех дней.

Вибрион холеры, штамм el Tor, был выделен у 33 пациентов. Все штаммы были чувствительны к Максаквину при МПК<sub>90</sub> — 0,06 мкг/мл [9,10]. Четверо пациентов, которых исключили из испытания, были в состоянии шока, но у них не был выделен холерный вибрион. Эти пациенты получали в среднем 15,6 литра жидкости для гидратации, и с клинической точки зрения их считали больными холерой. Все четверо получали Максаквин и в течение 48 часов они были излечены. Средний возраст 33 оцениваемых пациентов был 35 лет. Симптомы заболевания, имевшиеся при поступлении у больных тяжелой формой холеры: диарея (100%) при объеме стула за 4 часа наблюдения в среднем 2227 ± 1325 мл (диапазон 200—5600 мл); шок (97%) при систолическом давлении 21,8 ± 32,5 мм рт.ст. (диапазон 0—90 мм рт.ст.); запавшие глаза (97%), рвота (94%), судороги в конечностях (91%), сиплый голос (58%), лихорадка (3%). Средняя продолжительность диареи у больных была 52 часа, и общий средний объем стула составлял 17,5 литра. Объем регидратации составлял в среднем 40,4 литра. Во время первых 24 часов лечения диарея персистировала у всех пациентов. У 16 (48,5%) ко 2-му дню диарея была минимальной, а к 3-му дню она исчезла у 29 пациентов. В конце лечения полное исчезновение симптомов было достигнуто у 29, или 87,9%, оцениваемых пациентов. У 3 (9,1%) пациентов имело место улучшение состояния и к концу лечения средний объем диареи был сокращен на 95,5%. При включении в испытание эти пациенты имели тяжелую форму клинического заболевания, и ежедневный и общий объем стула и потребность в жидкости для гидратации у них были выше, чем у тех пациентов, которые показали полное излечение в течение трех дней терапии. Результат лечения одного пациента был отрицательным.

Т а б л и ц а 3

Эффективность Максаквина по сравнению с триметопримом/сульфаметоксазолом при лечении острой бактериальной диарей [7]

Препараты	Клинические результаты					Результаты заключительного бактериологического исследования		
	Оцениваемые пациенты	Выздоровевшие	С улучшением	Выздоровевшие + с улучшением состояния		Оцениваемые пациенты	Ликвидация патогенных микроорганизмов	
				абс.	%		абс.	%
Максаквин	39	34*	5	39	100	38	34	89,5
Триметоприм/ сульфаметоксазол	40	27*	12	39	97,5	40	39	97,5

П р и м е ч а н и е. Звездочка — p = 0,59.

28 пациентов прошли бактериологическое исследование, причем результаты у всех пациентов показали, что *V.cholerae* был элиминирован.

У 37 пациентов оценена переносимость Максаквина. У 6 (16%) больных во время лечения отмечались слабовыраженные неблагоприятные реакции, которые нельзя связать непосредственно с действием Максаквина.

### Обсуждение

В связи с тем, что при вторичных инфекциях кожи и кожных структур в качестве этиологических факторов все более важное место занимают *Enterobacteriaceae* и другие грамотрицательные аэробные бактерии, в клинической практике начали применяться в этом случае препараты широкого спектра действия, активные для этих возбудителей, и в частности, такие как фторхинолоны [11,16]. То, что Максаквин оказался эффективным при данных инфекциях, не было неожиданностью. Вместе с тем важно оценить Максаквин при лечении инфекции, вызванной грамположительными патогенными микроорганизмами, при которой применяется такой препарат, как цефаклор. Важно отметить, что если есть подозрения на тяжелый целлюлит, вызванный стрептококками группы А или группы В, что устанавливается при бактериологическом исследовании или при микроскопии мазка, окрашенного по Граму, следует применять  $\beta$ -лактамы антибиотик или макролиды, или их следует добавить к схеме лечения Максаквином.

Большинство кишечных инфекций являются часто самоизлечивающимися и для их терапии может быть достаточным только симптоматическое лечение и регидратация [17]. Вместе с тем установлено положительное влияние антимикробной терапии при некоторых инфекциях, включая брюшной тиф, шигеллез, энтеротоксигенную инфекцию, вызванную *E.coli*, холеру, колит, связанный с применением антибиотиков и диарее путешественников [18]. Однако во многих регионах мира возбудители кишечных инфекций стали более резистентными к традиционным антибиотикам, таким как ампициллин, тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол и налидиксовая кислота [19—22]. Фторхинолоны, высокоактивные *in vitro* против кишечных бактерий при низком уровне и частоте выделения устойчивых штаммов, являются логической альтернативой при лечении этих заболеваний и хорошо зарекомендовали себя в клинике [21, 23—31]. Максаквин также высокоактивен в отношении большинства возбудителей, вызывающих бактериальную диарею [1, 2, 10, 32—36], одновременно, несмотря на почти полное всасывание при пероральном применении [3], выделяется в достаточных количествах с желчью, чтобы обеспечить необходимую терапевтическую концентрацию препарата в кишечнике [37]. В исследовании, представленном в этом сообщении, Максаквин 400 мг один раз в день в течение трех дней был высоко эффективным при лечении холеры, особенно если учесть, что 97% больных холерой к

моменту начала лечения находились в очень тяжелом состоянии (шок, выделение стула в больших количествах).

Несомненный интерес представляет лечение Максаквином острого и хронического бактериального простатита. В дополнение к высокой активности в отношении первичных патогенных микроорганизмов при этих инфекциях следует иметь в виду, что в секрете и тканях простаты достигается высокая концентрация препарата [38—40], которая в ткани простаты вдвое превышает соответствующую концентрацию в плазме, а через 24 часа после приема дозы препарата 400 мг концентрация в секрете простаты в семь раз выше уровня его в плазме. Фармакокинетические характеристики позволяют прогнозировать хорошую эффективность препарата при этих инфекциях, вызванных микроорганизмами несколько менее чувствительными *in vitro* к Максаквину (например при инфекции, вызванной энтерококками). Проводятся исследования, чтобы доказать клиническую эффективность Максаквина при таких инфекциях. Так как получены данные о концентрации Максаквина в маточной артерии, то с учетом его активности в отношении *Neisseria gonorrhoeae* (включая пенициллиназопродуцирующие штаммы) проводится активное исследование его эффективности при лечении гонореи.

Костные и суставные инфекции обычно вызываются следующими микроорганизмами: *S.aureus*, *E.coli*, *Klebsiella* и видами *Proteus* или *Ps.aeruginosa*. Поскольку в костях обнаружены высокие и длительно сохраняющиеся концентрации Максаквина (приблизительно в 1,5 раза выше концентраций в плазме) [8,41], сейчас проводятся широкие клинические испытания Максаквина при лечении гнойных процессов в костно-суставной системе. Можно ожидать активного действия Максаквина в отношении нозокомиальных инфекций, так как препарат активен *in vitro* в отношении множественно-резистентных штаммов *Enterobacteriaceae*, *S.aureus* и *Ps. aeruginosa*. Также будет проводиться оценка Максаквина при лечении злокачественного наружного отита, когда наиболее часто возбудителем инфекции является *Ps.aeruginosa*, чувствительный к высоким концентрациям препарата, которые достигаются в тканях уха и жидкостях.

Возраст пациента оказывает небольшое влияние на фармакокинетику Максаквина. Клиренс лекарственного препарата, как правило, коррелирует с обычным снижением почечной функции, связанной со старением [42—44]. Исследования, проводившиеся до настоящего времени у больных с инфекциями мочевых и дыхательных путей, показали, что заключительные результаты бактериологических исследований и клинические данные не зависят от возраста пациента [45]. Следовательно, дальнейшие клинические исследования будут направлены на изучение эффективности Максаквина при инфекциях, которые часто встречаются у этой группы пациентов. Представляет интерес оценка эффектив-

ности Максаквина у больных диабетом и у больных с нейтропенией.

В связи с тем, что некоторые пациенты, особенно госпитализированные по поводу тяжелых инфекций, не в состоянии переносить пероральное введение лекарственных средств [3], сейчас проводится оценка лекарственной формы Максаквина для внутривенного введения. Так как внутривенные и пероральные лекарственные формы Максаквина имеют идентичные фармакокинетические характеристики, пациента, которому назначали Максаквин парентерально, легко перевести при улучшении состояния на пероральную схему, что может способствовать более ранней выписке из больницы.

### З а к л ю ч е н и е

Обладая широким спектром действия, отличными фармакокинетическими характеристиками, минимальным взаимодействием с другими лекарственными веществами, доказанной эффективностью при лечении различных бактериальных инфекций и хорошими параметрами безопасности, Максаквин является важным дополнением к имеющемуся арсеналу противомикробных средств.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Структура и антибактериальная активность Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
2. Mayer K.H., Ellal J.A. Lomefloxacin microbiologic assessment and unique properties // Am. J. Med.— 1992.— Vol. 92, Suppl.4A.— P. 58S—62S.
3. Фармакокинетические свойства Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
4. Применение Максаквина для лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей // Там же.
5. Максаквин при лечении обострений хронического бронхита // Там же.
6. Amaya-Tapia G., Andrade-Villanueva J., Flores-Glaxiola A. et al. Safety and efficacy of lomefloxacin and cefaclor in the treatment of skin and skin structure infections // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol. 2.— P. 55—60.
7. Seto W.-H., Lau F.L., Gotuzzo E.H., Carrillo C. Lomefloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of adults with acute bacterial diarrhea // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol. 2.— P. 61—66.
8. Rizk E. A worldwide clinical overview of lomefloxacin, a once-daily fluoroquinolone // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol. 2.— P. 67—68.
9. Gotuzzo E., Carrillo C., Seas C. et al. Treatment of severe cholera with lomefloxacin once-a-day // Program and Abstracts of the 4th International Symposium on New Quinolones.— Munich, 1992.— P. 353.— Abstract 258.
10. Carrillo C., Tolmos J., Adachi J. et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of 319 toxigenic *Vibrio cholerae* 01, ElTor, 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.
11. Gentry L.O., Koshdel A. Intravenous/oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of serious gram-negative infections of the skin and skin structure // Am. J. Med.— 1989.— Vol. 87.— P. 132S—135S.
12. Quintero-Perez N.P., Andrade-Villanueva J.F., Leon-Garnica G. et al. Efficacy and safety of intravenous ciprofloxacin in the treatment of serious infections. A comparison with ceftazidime // Ibid.— Vol. 87, Suppl.5A.— P. 198—201.
13. Parish L.C., Asper R. Systemic treatment of cutaneous infections:

a comparative study of ciprofloxacin and cefotaxime // Ibid.— 1987.— Vol. 82, Suppl.4A.— P. 239—241.

14. Perez-Ruvalcaba V.A., Quintero-Perez N.P., Morales-Reyes J.J. et al. Double-blind comparison of ciprofloxacin with cefotaxime in the treatment of skin and skin structure infections // Ibid.— P. 242—246.
15. Ramirez-Ronda C.H., Saavedra S., Rivera-Vazquez C.R. Comparative double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections // Ibid.— P. 220—223.
16. Self P.L., Zeloff B.A., Sollo D., Gentry L.O. Use of ciprofloxacin in the treatment of serious skin and skin structure infections // Ibid.— P. 239—241.
17. DuPont H.L., Edelman R., Kimmey M. Infectious diarrhea from *E.coli* to *Vibrio* // Patient Care.— 1991.— P. 18—43.
18. DuPont H.L., Ericsson C.D., Robinson A., Johnson P.C. Current problems in antimicrobial therapy for bacterial enteric infection // Am. J. Med.— 1987.— Vol. 82, Suppl.4A.— P. 324—327.
19. Bhattacharya D., Sen G., Nair G.B. et al. Multiple drug-resistant *Shigella dysenteriae* Type 1 and travellers' diarrhea // J. Infect. Dis.— 1986.— Vol. 154.— P. 729—730.
20. Murray B.E. Resistance of *Shigella*, *Salmonella* and other selected enteric pathogens to antimicrobial agents // Rev. Infect. Dis.— 1986.— Vol. 8, Suppl.2.— P. S172—S181.
21. Rogerie F., Ott D., Vandepitte J. et al. Comparison of norfloxacin and nalidixic acid for treatment of dysentery caused by *Shigella dysenteriae* Type 1 in adults // Antimicrob. Agents Chemother.— 1986.— Vol. 28.— P. 883—886.
22. Bose R., Nashipuri J.N., Sen P.K. et al. Epidemic of dysentery in West Bengal: clinician's enigma // Lancet.— 1984.— Vol. 2.— P. 1160.
23. Benuish M.L., Salam M.A., Haider M.A., Barza M. Therapy for shigellosis II. Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and ampicillin // J. Infect. Dis.— 1990.— Vol. 162.— P. 711—716.
24. Goodman L.J., Trenholme G.M., Kaplan R.L. et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults // Arch. Intern. Med.— 1990.— Vol. 150.— P. 541—546.
25. Gotuzzo E., Oberhelman R.A., Maguina C. et al. Comparison of single-dose treatment with norfloxacin and standard 5-day treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole for acute shigellosis in adults // Antimicrob. Agents Chemother.— 1989.— Vol. 33.— P. 1101—1104.
26. Imagawa Y., Tomizawa I., Takizawa Y. et al. Comparison of clinical efficacy of ciprofloxacin (CPEX, BAY 0 9867) and pipemidic acid (PPA) in the treatment of infectious enteritis by a double-blind method // Kansenshogaku Zasshi.— 1988.— Vol. 62.— P. 322—339.
27. Lolekha S., Patanachareon S., Thanangkul B., Vibulbandhitkit S. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of acute bacterial diarrhea: a placebo-controlled study // Scand. J. Infect. Dis.— 1988.— Vol. 56, Suppl.— P. 34—35.
28. DeMol P., Mets T., Vandepitte J. et al. Treatment of bacillary dysentery: a comparison between enoxacin and nalidixic acid // J. Antimicrob. Chemother.— 1987.— Vol. 19.— P. 695—698.
29. DuPont H.L., Corrado M.L., Sabbaj J. Use of norfloxacin in the treatment of acute diarrheal disease // Am. J. Med.— 1987.— Vol. 82, Suppl.6B.— P. 79—83.
30. Ericsson C.D., Johnson P.C., DuPont H.L. et al. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for traveller's diarrhea // Ann. Intern. Med.— 1987.— Vol. 106.— P. 216—220.
31. Pichler H.E., Diridl G., Stickler K., Wolf D. Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea // Am. J. Med.— 1987.— Vol. 82, Suppl.4A.— P. 329—332.
32. Jones R.N. Fluoroquinolone (lomefloxacin) international surveillance trial: a report of 30 months of monitoring in vitro activity // Ibid.— Vol. 92, Suppl.4A.— P. 52S—57S.
33. Felmingham D., Robbins M.J. In vitro activity of lomefloxacin and other antimicrobials against bacterial enteritis pathogens // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1992.— Vol. 15.— P. 339—343.
34. 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.

35. Dubois J., St-Piere C. Antibacterial activity of lomefloxacin against urinary tract, gastrointestinal tract, and respiratory tract pathogens // *Curr. Ther. Res.*— 1989.— Vol. 45.— P. 1000—1005.
36. Segreti J., Nelson J.A., Goodman L.J. et al. In vitro activities of lomefloxacin and temafloxacin against pathogens causing diarrhea // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol. 33.— P. 1385—1387.
37. Doutsu Y., Inoue Y., Masaki M. et al. Laboratory and clinical studies on NY-198 // *Chemotherapy (Tokyo)*.— 1988.— Vol. 36, Suppl.2.— P. 745—762.
38. Leroy A., Lambert G., Fillastre J.-P., Grise P. Penetration of lomefloxacin into human prostatic tissue // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol. 92, Suppl.4a.— P. 12S—14S.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Schentag J.J., Goss T.F. Quinolone pharmacokinetics in the elderly // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol. 92, Suppl.4A.— P. 33S—37S.
45. Crom P., Bruce-Jones P. Infection in the elderly: studies with lomefloxacin // *Ibid.*— P. 126S—129S.

Поступила 14.07.93.

## ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПО БЕЗОПАСНОСТИ МАКСАКВИНА

Максаквин (лемефлоксацин) — это дифторхинолон с широким спектром антимикробной активности и благоприятными фармакокинетическими свойствами [1, 2]. Собранные к сегодняшнему дню клинические данные дают возможность предположить, что препарат имеет широкий диапазон возможностей терапевтического применения [3—5]. В этом сообщении дается обзор данных, связанных с безопасностью и переносимостью препарата, которые были собраны во время доклинических и клинических испытаний; Максаквин рассматривается в сравнении с другими соединениями данного терапевтического класса.

### КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

Безвредность Максаквина оценивалась у всех пациентов, получавших лечение во время клинических испытаний, независимо от возможности оценки терапевтической эффективности препарата, а также у пациентов, которым давали Максаквин во время фармакокинетических испытаний. При клинических испытаниях оценка безопасности включала прямой и косвенный опрос пациентов, а также дневники, в которые пациенты записывали свои собственные наблюдения. Объективное обследование и лабораторные исследования, включая клинические биохимические исследования, анализы крови и микробиологический анализ мочи, также были составной частью оценки пациента. В первой фазе были проведены специальные исследования для определения потенциального токсического действия препарата на органы зрения, сделаны ЭЭГ и ЭКГ. В дополнение к этому продолжалось наблюдение за пациентами, лечившимися Максаквином в тех странах, где этот препарат поступил в продажу. Представленные данные охватывают всех пациентов, принимавших участие в клинических испытаниях во всем мире; эти испытания завершились к настоящему моменту, за исключением испытаний, про-

водившихся в Японии. В обзор включены несколько испытаний, по результатам которых еще не подсчитана степень эффективности препарата.

### ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Максаквин в основном хорошо переносился более чем 5000 пациентами и добровольцами, получавшими препарат. Сюда входило введение в качестве однократной дозы до 800 мг и в суточной дозе до 1200 мг здоровым испытуемым. Обычная клиническая доза Максаквина, применяемая во всех испытаниях, была 400 мг 1 раз в день. Сравнительное исследование однократного применения препарата включало 49 пациентов, получавших 400 мг два раза в день.

**Побочные реакции.** В клинических испытаниях, завершившихся к настоящему моменту во всех участвовавших странах, кроме Японии, безопасность применения Максаквина оценивалась у 3238 пациентов. У 326 (10,1%) наблюдалась одна или более отрицательных реакций, которые рассматривались исследователями как реакции, связанные с лечением Максаквином [6]. У 31 (9,5%) пациента из 326, т.е. у 1% из всех оцениваемых пациентов, обнаружилось серьезные отрицательные реакции. У 326 пациентов с побочными явлениями было отмечено 424 отрицательные реакции. По своему характеру почти 90% из 412 реакций с установленной степенью тяжести были слабыми или умеренными.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдались в 3,9% случаев и были наиболее часто отмечающимися отрицательными реакциями при применении Максаквина (табл. 1). Следующими по частоте были кожные проявления (3,5%), затем шли реакции, затрагивающие центральную или периферическую нервную систему (2,3%). Со стороны никаких других органов или систем не было отмечено отрицательных реакций более чем в 1% случаев.