

Е. Н. Падейская, Л. Д. Шпилова, В. Э. Мнацаканян

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА *in vivo* НА МОДЕЛЯХ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОПЫТАХ НА МЫШАХ

Центр по химии лекарственных средств — Всероссийский
научно-исследовательский химико-фармацевтический институт
(ЦХЛС—ВНИХФИ), Москва

Максаквин — высокоактивный антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов [1,3—12], содержащий в молекуле два атома фтора [5,6,12]. Исходя из химического строения, созданные к настоящему времени препараты группы фторхинолонов в зависимости от числа атомов фтора в молекуле можно разделить на три группы: моно-, ди- и трифторхинолоны (рис.1). Основное значение, определяющее высокую антибактериальную активность, имеет атом фтора в положении 6 цикла (при определенных заместителях в положениях 1,5,7,8). Вместе с тем введение дополнительно второго атома фтора в положение 8 хинолинового ядра (препараты ломефлоксацин, спарфлоксацин) или в структуру заместителя по положению 1 (препарат дифлоксацин) позволяет оптимизировать ряд фармакокинетических характеристик, получить структуры, более устойчивые к метаболизму *in vivo*, или обуславливает особенности спектра действия с преимущественной активностью в отношении грамположительных аэробных бактерий, бактерий с внутриклеточной локализацией или анаэробных микроорганизмов. Исходя из изложенного, новый дифторхинолон Максаквин (лемефлоксацин гидрохлорид), выпускающийся фирмой «Searle» (США), несомненно представляет большой интерес для экспериментаторов и клиницистов, демонстрируя значительный прогресс в поисковых исследованиях в ряду фторхинолонов. Обосновано дальнейшее углубленное изучение Максаквина в эксперименте и клинике.

В настоящем исследовании, в дополнение к опубликованному в литературе данным по активности Максаквина *in vivo* на моделях бактериальных инфекций [7,8,11], проведено изучение химиотерапевтической активности препарата при экспериментальных бактериальных инфекциях белых мышей, вызванных *S. typhi*, *Kl. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*. В задачу работы входила также оценка активности Максаквина в зависимости от величины инфицирующей дозы в экспериментах с двумя штаммами *Ps. aeruginosa* (лабораторным и клиническим). Изучались возможный saniрующий эффект при действии однократных доз Максаквина и его активность сравнительно с известными применяющимися в клинике монофторхинолонами — ципрофлоксацином (ЦФЛ), фирмы «Bayer», пefлоксацином (ОФЛ) фирмы «Roger - Bellon», а в опытах с *Ps. aeruginosa* и с офлоксацином (ОФЛ) фирмы «Hochst» и эннок-

сацином (ЭНО) фирмы «Dainippon». Дана сравнительная оценка активности препарата при введении *per os* и парентально (под кожу). Опыты проведены с высоковирулентными штаммами бактерий, включая устойчивый к гентамицину клинический штамм *Ps. aeruginosa* 5044 и устойчивый к метициллину клинический штамм *S. aureus* 178 (штаммы выделены от септических больных).

В работе использованы следующие штаммы бактерий: лабораторные — *S. typhi* 4446, *Kl. pneumoniae* 444, *Ps. aeruginosa* 165 и клинические — *Ps. aeruginosa* 5044 (устойчивый к гентамицину), *S. aureus* 178 (устойчивый к метициллину) и *S. marcescens* № 4. Для опытов использовали суточные культуры бактерий на плотной питательной среде (агар Хоттингера).

Эксперименты *in vitro* для определения минимальной подавляющей концентрации проводили общепринятым методом серийных двукратных разведений в объеме 2,0 мл питательной среды. Инокулят составлял — 1×10^6 КОЕ/мл.

Эксперименты *in vivo* проведены на 3000 белых беспородных мышках обоего пола массой 15,0—16,0 г. Использована модель септикопиемии (заражение внутрибрюшинно). Инфицирующая доза (ИД) составляла 1 LD₁₀₀, а в опытах с двумя штаммами *Ps. aeruginosa* — 1 LD₁₀₀ и 5 LD₁₀₀. Культуру вводили в виде взвеси в изотоническом растворе хлорида натрия в смеси с водным 0,4% агар-агаром по описанной методике [2]. Использованные ИД вызывали гибель 95—100% контрольных нелеченых животных через 24—48 ч. после заражения. Величины ИД при 1 LD₁₀₀ составляли для *S. typhi* 4446 — 5×10^6 КОЕ, *Kl. pneumoniae* — 1×10^5 КОЕ, *Ps. aeruginosa* 165 и *Ps. aeruginosa* 5044 — 1×10^6 — 5×10^6 КОЕ, *S. marcescens* № 4 — 4×10^8 КОЕ, *P. vulgaris* № 1 — 2×10^8 КОЕ, *S. aureus* 178 — 8×10^8 КОЕ.

Лечение начинали через 30—40 мин. после заражения. Максаквин или контрольные препараты вводили *per os* или под кожу, однократно; при инфекции, вызванной *Kl. pneumoniae*, однократно или в течение трех дней. Активность оценивали по данным выживаемости (в процентах и по величине ЭД₅₀) и суммарной продолжительности жизни (в процентах по отношению к максимально возможной) при наблюдении в течение 10 суток, в опытах с *Kl. pneumoniae* — 10 и 20 суток. По окончании эксперимента изучали высваемость возбудителя из крови, ткани печени, почек и мозга, учитывая число

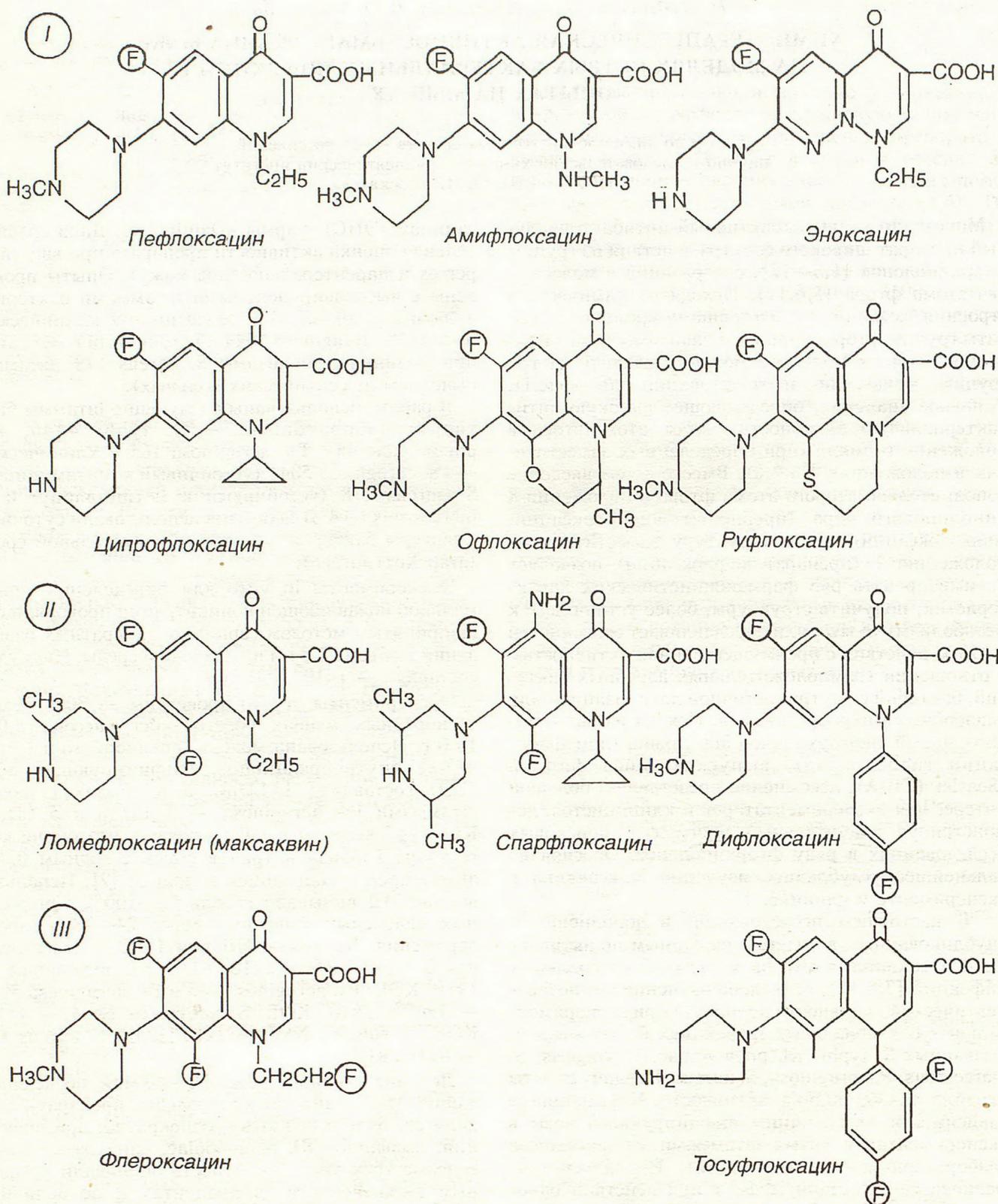


Рис. 1. Препараты группы фторхинолонов: I — монофторхинолоны, II — дифторхинолоны, III — трифторхинолоны.

мышей с положительными высевами в данной группе в процентах по отношению к максимально возможному показателю. Статистическую обработку проводили по общепринятым методам, рассчитывая доверительный интервал для ЭД₅₀ и определяя критерий χ^2 при сравнении величины по данным суммарной продолжительности жизни.

Исследования показали, что Максаквин высокоактивен на моделях экспериментальных инфекций, вызванных заражением мышей внутрибрюшинно граммотрицательными бактериями *S. typhi*, *Kl. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *Ps. aeruginosa*.

В опытах с *S. typhi* при введении *per os* или под кожу в дозах от 0,78—1,56 мг/кг и выше (до 100—200 мг/кг) Максаквин обеспечивал выживание 80% инфицированных животных, причем достоверных различий в эффекте в зависимости от пути введения не было (табл.1,2, рис.2). Степень стерилизующего действия, которое на данной модели, как правило, не достигается после однократного введения даже высокоактивного препарата, в опытах с Максаквином можно оценить как высокую. При введении Максаквина под кожу в дозах 50—100 мг/кг *S. typhi* практически не выделялась не только из крови, но и из внутренних органов. Вместе с тем следует отметить, что при меньших, но высокоэффективных по показателю выживаемости дозах (от 1,56 до 25 мг/кг) суммарная высеваемость из крови, печени и почек составляла 14—67% от максимально возможной, нарастая по мере снижения дозировок в равной степени после введения под кожу или *per os*.

Высокий лечебный эффект установлен на модели клебсиеллезной септикопиемии, однако оптимальные лечебные дозы (выживаемость $\geq 80\%$, показатель суммарной продолжительности жизни $\geq 80\%$ от максимально возможной) были значительно выше, чем в опытах с *S. typhi* и находились в пределах 25—200 мг/кг (см. рис.2, табл.2). Вместе с тем сле-

дует отметить, что при клебсиеллезной инфекции на модели с внутрибрюшинным заражением достигался высокий saniрующий эффект. *Kl. pneumoniae* у выживших животных после лечения высокоэффективными дозами не высевалась из крови и внутренних органов.

Высокая химиотерапевтическая активность отмечена в опытах с *S. marcescens*. Также как и в эксперименте с *Kl. pneumoniae*, оптимальные дозы по показателям выживаемости и продолжительности жизни составляли 25—400 мг/кг, однако активность по мере уменьшения доз снижалась медленно, и в дозах 1,57—3,12 мг/кг выживало 40—50% животных, тогда как при инфекции, вызванной *Kl. pneumoniae*, эти дозы были уже не активны. Соответственно в три раза различались и величины ЭД₅₀ (см. табл.1, рис.2).

Сравнение на септических моделях активности Максаквина с активностью ЦФЛ и ПФЛ показывает очень незначительное преимущество ЦФЛ и равную с ПФЛ или превышающую ПФЛ (в опытах с *Kl. pneumoniae*) активность Максаквина. Сопоставляя полученные данные по активности Максаквина в опытах с *S. typhi*, *Kl. pneumoniae* и *S. marcescens* с данными литературы [8,12], можно отметить близкую степень активности в различных сериях опытов.

Активность в опытах с *P. vulgaris* при введении Максаквина под кожу в наших экспериментах была ниже, чем это отмечено в работе Hirose et al. [8] в экспериментах с *P. mirabilis*: ЭД₅₀ соответственно — 22,1 мг/кг и 1,39 мг/кг.

Следует подчеркнуть высокую активность Максаквина в опытах с *Ps. aeruginosa*. В специальной серии экспериментов с двумя различными по свойствам и степени чувствительности к гентамицину штаммам *Ps. aeruginosa* была изучена активность препарата в зависимости от штамма и величины инфицирующей дозы. Максаквин при введении *per os* был высоко активен в экспериментах в опытах со штаммом *Ps. aeruginosa* 165: ЭД₅₀ 28,95 (24,45 ÷ 33,45) при 1 LD₁₀₀ и 25,0 (15,7 ÷ 34,3) мг/кг при 5 LD₁₀₀. Активность практически не снижалась при увеличении инфицирующей дозы в пять раз. Последнее существенно с точки зрения остроты

Таблица 1

Активность Максаквина *in vivo* на моделях острых бактериальных инфекций при инфицирующей дозе 1 LD₁₀₀

Возбудитель инфекции, штаммы	ЭД ₅₀ , мг/кг (n = 20—30/группе)	
	под кожу	<i>per os</i>
<i>S. typhi</i> Ty2 4446	0,55 (0,32 ÷ 0,90)	0,37 (0,23 ÷ 0,602)
<i>Kl. pneumoniae</i> 444	9,8 (6,0 ÷ 16,2)	17,5 (11,3 ÷ 27,3)
<i>P. vulgaris</i> № 1	22,1 (16,6 ÷ 29,5)	не изучали
<i>S. marcescens</i> № 4	3,23 (1,79 ÷ 5,84)	не изучали
<i>S. aureus</i> 178 (устойчивый к метициллину)	144,0 (101,7 ÷ 214,8)	131,8 (101,5 ÷ 171,2)

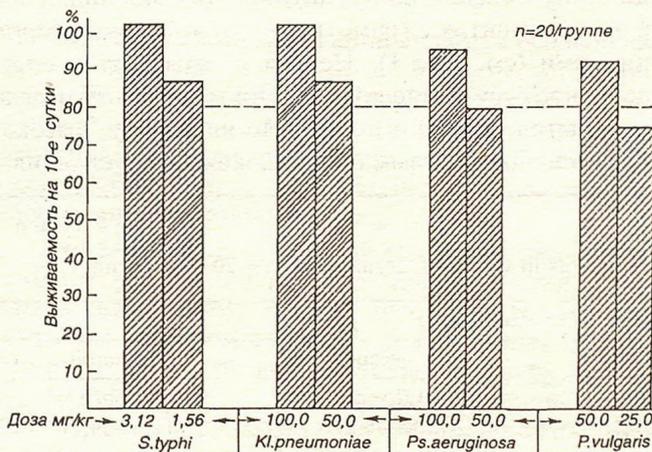


Рис. 2. Минимальные высокоактивные дозы Максаквина; модели инфекций при внутрибрюшинном заражении, опыты на мышях

Сравнительная активность Максаквина на моделях септицемии мышей, вызванных *S. typhi* и *Kl. pneumoniae*; $n = 20$ /группе, длительность наблюдений 10 суток

Доза, мг/кг, под кожу однократно	<i>S. typhi</i>				<i>Kl. pneumoniae</i>			
	Выживаемость		Продолжительность жизни		Выживаемость		Продолжительность жизни	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
200	20	100	200/200	100	20	100	200/200	100
100	19	95	192/200	96	20	100	200/200	100
50	20	100	200/200	100	(17)	(85)	191/200	(95)
25	19	95	197/200	98	14	70	172/200	86
12,5	18	90	194/200	97	10	50	133/200	67
6,25	19	95	195/200	97	3	15	96/200	48
3,12	20	100	200/200	100	2	20	47/100	47
1,56	(17)	(85)	176/200	(88)	3	30	47/100	47
0,78	5	50	64/600	64	—	—	—	—
0,39	6	60	62/100	62	—	—	—	—
0,19	0	0	0	0	—	—	—	—
Контроль	0	0	0	0	0	0	12/200	6

Примечание. Продолжительность жизни — суммарная на 10-е сутки; в числителе — число прожитых дней в данной группе за весь срок наблюдения, в знаменателе — максимально возможная продолжительность жизни; % — по отношению к максимальному показателю.

течения процесса в связи с повышением токсического компонента. В опытах с клиническим, устойчивым к гентамицину штаммом (*Ps. aeruginosa* 5044) Максаквин проявил меньший химиотерапевтический эффект, причем именно увеличение инфицирующей дозы в пять раз привело к существенному эффекту: ЭД₅₀ соответственно 56,23 и 251,2 мг/кг. У выживших на 10-е сутки животных *Ps. aeruginosa*, как правило, не выделялась из крови и резко снижалась высеваемость из внутренних органов.

Следует подчеркнуть близкий к активности ЦФЛ эффект Максаквина в опытах с *Ps. aeruginosa* 165

(табл.3), несмотря на преимущество в активности ЦФЛ в опытах *in vitro*. Степень эффекта в наших экспериментах с *Ps. aeruginosa* совпадает с активностью Максаквина по данным литературы, полученным *in vivo* и на других штаммах [8,12].

В опытах со *S. aureus* 178, устойчивым к метициллину / оксациллину, активность была ниже, чем в экспериментах с грамотрицательными микроорганизмами (см. табл.1). Нельзя не отметить и определенное отсутствие корреляции между результатами опытов *in vitro* и *in vivo*. По-видимому, высокая вирулентность штамма стафилококка, обуславлива-

Таблица 3

Активность Максаквина сравнительно с другими фторхинолонами в опытах *in vivo* с *Ps. aeruginosa* ($n = 20-30$ /группе)

Штамм	ЭД, мг/кг, однократно			
	Максаквин	ципрофлоксацин	пепфлоксацин	эноксацин
<i>Ps. aeruginosa</i> 165	27,3 p/o (18,9÷39,4)	28,9 s/c (21,03÷39,7)	31,2 s/c (19,4÷46,2)	19,4 p/o (11,6÷39,2)
<i>Ps. aeruginosa</i> 5044	56,23 p/o (42,38÷70,08)	28,18 s/c (23,35÷33,01)	39,81 s/c (34,35÷45,27)	61,66 p/o (51,07÷72,25)

Примечание. p/o — введение per os, s/c — подкожно.

ется в том числе и токсигенными свойствами, развитие генерализованного процесса с некротическим компонентом в органах и тканях определили и снижение эффекта. В литературе достаточно широко обсуждается вопрос об активности фторхинолонов в отношении метициллинорезистентных штаммов стафилококка; как правило, отмечается более низкая активность препарата в опытах с указанными штаммами.

Представляет интерес сравнительное изучение активности Максаквина *in vivo* в параллельных экспериментах с чувствительными и устойчивыми к метициллину / оксациллину штаммами стафилококков. Значительный интерес представляет также оценка активности Максаквина при инфекционных процессах стафилококковой этиологии на различных экспериментальных моделях при различных путях инфицирования (внутрибрюшинно, внутримышечно и под кожу, внутривенно, интрацеребрально, интраорбитально).

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Глушков Р.Г., Левшин И.Б., Марченко И.Б., Падейская Е.И. Антибактериальные препараты группы хинолон-карбоновой кислоты // Хим.-фарм. журн.— 1989.— N 9.— С.1048—1064.
- 2 Падейская Е.И. Методы экспериментальной химиотерапии бактериальных инфекций // Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н.Першина— М.: Медицина, 1971.— С.106—143.

- 3 Падейская Е.И. Фтор-хинолоны и их значение в современной химиотерапии инфекционных заболеваний // Антибиотики.— 1989.— N 7.— С.514—521.
- 4 Яковлев В.П. Антибактериальная химиотерапия в неинфекционной клинике // Итоги науки и техники. Фармакология, химиотерапевтические средства.— М., 1992.— Т.20.— С.3—201.
- 5 Barry A.L. In vitro activity of the quinolones and related compounds // The New Generation of Quinolones / Eds. C.Siporin, C.L.Heifetz, J.M.Domagal.— New York, 1990.— P.79—107.
- 6 Chin N.X., Novelli A., Neu H.C. In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111, NY-198), a difluoroquinolone 3-carboxylic acid, compared with those of other quinolones // Antimicrob.Agents Chemother.— 1988.— Vol.32.— P.656—662.
- 7 Fernandes P.B., Swanson R.N. Correlation of in vitro activities of fluoroquinolones to their in vivo efficacies // Drugs.Exp.Clin.Res.— 1988.— Vol.14.— P.375—378.
- 8 Hirose T., Okezaki E., Kato H. et al. In vitro and in vivo activity of NY-198, a new difluorinated quinolone // Antimicrob. Agents Chemother.— 1987.— Vol.31.— P.854—859.
- 9 Neu H.C. The quinolones: prospects // The Quinolones / Ed. V.T.Addriole.— London: Academic Press, 1988.— P.235—254.
- 10 Simor A.E., Fuller S.A., Low D.E. Comparative in vitro activities of sparfloxacin (CI-978, AT-4140) and other antimicrobial agents against Staphylococci, Euterococci and respiratory tract pathogens // Antimicrob.Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.2283—2286.
- 11 Siropin C. The evaluation of fluorinated quinolones: pharmacology, microbiology activity, clinical uses and toxicities // Ann.Rev.Microbiol.— 1989.— Vol.43.— P.601—627.
- 12 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.

Поступила 14.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

В. Е. Ноников, О. В. Макарова, М. Н. Зубков, Е. Н. Гугуцидзе

МАКСАКВИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И ОЧАГОВЫХ ПНЕВМОНИЙ

Центральная клиническая больница, Москва

Антибактериальная терапия является основой лечения пневмоний и обострений хронического бронхита. Появление антибиотикорезистентных возбудителей постоянно побуждает к поиску новых антибактериальных средств, надежно подавляющих этиологические агенты инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания.

Производные хинолона представляют значительный интерес для лечения пульмонологических больных в связи с тем, что эти препараты отличаются широким спектром действия, включающим грамположительную и грамотрицательную флору, легионеллы, микоплазму. При пероральном приеме эти препараты быстро создают высокие концентрации в сыворотке крови и, что особенно важно, исключительно высокие концентрации в слизистой бронхов, макрофагах, легочной паренхиме [5]. Эти отличия хинолонов призваны обеспечить им широкие показания для использования в пульмонологии. Рядом

исследователей [1—4] показана высокая эффективность новой генерации хинолонов: ципрофлоксацина, офлоксацина и Максаквина (лomeфлoксацина).

В настоящей работе представлены данные об изучении антибактериальной активности Максаквина *in vitro* и результаты открытого рандомизированного исследования эффективности Максаквина в сравнении с ципрофлоксацином при лечении обострений хронического бронхита и его осложнений.

Обследованы больные пневмонией и с обострением хронического бронхита, находившиеся на лечении в отделении пульмонологии Центральной клинической больницы в 1991 г. Всем больным, кроме клинического, лабораторного и рентгенологического обследования, производилось микробиологическое исследование мокроты с количественной оценкой выделенной микрофлоры и определением ее чувствительности к антибиотикам.