

отсутствует эффект от антибиотика, подавляющего грамположительную флору, в достаточной дозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones R. Fluoroquinolone (lomefloxacin) International Surveillance Trial: A Summary Report of over 30 Months of Monitoring in Vitro Activity // International Symposium on New Quinolones, 4-th, Abstracts.— Munich, 1992.— P. 20.
2. Jones R., Hoban D. Ofloxacin in Vitro Surveillance Studies in

- the United States and Canada: A Comparison Trial Utilizing Validated Results from over 50 Medical Centers // Ibid.— P. 17.
3. King A., Phillips I., Amies S., Tillotson G. MIC Audit of Routine Ciprofloxacin Sensitivity Testing // Ibid.— P. 15.
 4. Takubo T. Annual Changes of the Susceptibility of Clinical Isolates to Ofloxacin // Ibid.— P. 12.
 5. The Quinolones / Ed. V.T.Andriole.— London: Academic Press, 1988.

Поступила 14.07.93.

© Е. Н. ПАДЕЙСКАЯ, 1993

Е. Н. Падейская

АКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА В ОТНОШЕНИИ МИКОБАКТЕРИЙ *in vitro* СРАВНИТЕЛЬНО С АКТИВНОСТЬЮ ДРУГИХ ФТОРХИНОЛОНОВ

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

Прогресс в области лечения туберкулеза и других микобактериозов тормозится в связи с проблемой лекарственной резистентности микроорганизмов. Деструктивные формы туберкулеза легких, сопровождающиеся массивным выделением полирезистентных микобактерий и осложненные бактериальной инфекцией, вызванной также полирезистентными штаммами, представляют особые трудности для лечения. Не менее сложной является терапия и внелегочных форм туберкулеза, где этиологическим фактором являются лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий или имеет место микст-инфекция. Необходимо также отметить, что за последние 25—30 лет практически отсутствуют успехи в создании новых по структуре и механизму действия этиотропных противотуберкулезных средств.

В связи с вышеизложенным понятен интерес к новым высокоактивным антибактериальным агентам из группы 6-фторхинолонов. Проводится изучение соединений этого ряда веществ в отношении микобактерий *in vitro* и *in vivo* и апробация некоторых препаратов в клинике туберкулеза [1—5]. К настоящему времени опубликованы данные по активности некоторых фторхинолонов в эксперименте на моделях микобактериозов [1,2,4]. Особенно важно, что оказалось возможным такие препараты, как офлоксацин (таривид), успешно использовать в комплексной терапии осложненных форм туберкулеза [1,2,4]. Внутриклеточная локализация микобактерий требует применения лекарств с хорошим проникновением в клетки макроорганизма и, в частности, в макрофаги. Фторхинолоны хорошо отвечают этим требованиям. С этой точки зрения заслуживает более детального изучения дифторхинолон Максаквин (ломефлоксацин гидрохлорид), который представляет особый интерес еще и потому, что практически не взаимодействует с теофиллином *in vivo* и не приводит к повышению концентрации теофиллина в организме. Для легочной патологии, в том числе и для проблемы терапии туберкулеза легких, это весьма важный фактор.

В настоящей работе на основании исследований, проведенных в лаборатории химиотерапии инфекционных заболеваний ЦХЛС—ВНИХФИ [1,2], представлены данные по активности Максаквина *in vitro* в отношении микобактерий в сравнительном плане с другими фторхинолонами и стандартными противотуберкулезными препаратами (изониазид, фтивазид, этамбутол и рифампицин).

Анализ опубликованных материалов показывает, что активность Максаквина в отношении микобактерий изучена в небольшом объеме. Имеются данные *in vitro* по действию на микобактерии туберкулеза в пределах МПК от 4,0 до 12,5 мкг/мл [4,5]; примерно в том же диапазоне концентраций проявляется активность в отношении группы *M. avium* — *M. intracellulare* [4,5]. Широко применяющиеся в клинике для лечения бактериальных инфекций монофторхинолоны ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин и эноксацин достаточно подробно изучены в отношении различных микобактерий *in vitro*. Из перечисленных пяти препаратов наиболее активными являются ципрофлоксацин и офлоксацин в опытах с *M. M. tuberculosis, bovis, kansasii, fortuitum*, причем принципиальных существенных различий в эффектах *in vitro* отметить нельзя. Оба препарата изучались и *in vivo* в эксперименте и в клинике. Заслуживает внимания эффективность офлоксацина при лечении осложненных форм туберкулеза легких. По-видимому, стабильность молекулы офлоксацина в организме (в неизменном виде выводится около 98 % от введенной дозы) и достаточно длительный период полувыведения ($T_{1/2}$ 6—7 ч.) в сочетании с хорошим проникновением в макрофаги являются важными характеристиками в дополнение к МПК для реализации терапевтического эффекта в организме больных туберкулезом.

Результаты изучения активности Максаквина фирмы «Searle» в отношении микобактерий, полученные в ЦХЛС—ВНИХФИ, представлены в табл. 1 и 2. Активность изучалась в отношении девяти различных штаммов микобактерий сравнительно с

Таблица 1

Активность дифторхинолона Максаквина *in vitro* в отношении микобактерий сравнительно с монофторхинолонами и стандартными противотуберкулезными препаратами

Препарат	Штаммы микобактерий, МПК, 1 мкг/мл								
	M.tuberculosis H37Rv	M.tuberculosis «Academia»	M.bovis	M.avium	M.intracellularae	M. kansasii	M.fortuitum	M.phlei	M.smegmatis
Максаквин	2,0	3,9	7,8	7,8	7,8	2,0	0,5	1,0	2,0
Офлоксацин	1,0	1,0	1,0	3,9	15,6	0,5	0,25	0,5	1,0
Ципрофлоксацин	1,0	0,5	1,0	2,0	3,9	0,5	0,125	0,25	2,0
Пефлоксацин	2,0	3,9	7,8	15,6	15,6	1,0	1,0	2,0	2,0
Эноксацин	1,0	3,9	7,8	7,8	15,6	3,9	2,0	2,0	3,9
Изониазид	0,015	0,015	0,015	62,5	31,2	15,6	250,0	125,0	250,0
Фтивазид	0,06	0,06	0,015	250,0	62,5	31,2	260,0	250,0	250,0
Этамбутол	1,0	2,0	1,0	31,2	7,8	15,6	250,0	62,5	250,0
Рифампицин	0,125	0,25	0,125	3,9	2,0	0,125	250,0	0,5	31,2

активностью ципрофлоксацина («Bayer»), пефлоксацина («Roger Bellon»), офлоксацина («Hoechst») и эноксацина («Dainippon»). В качестве стандартных противотуберкулезных препаратов взяты изониазид, его производное — фтивазид и рифампицин, выпускающиеся в России, и препарат этамбутол (Венгрия). Активность изучалась методом двукратных серийных разведений на среде Сотона. Опыты проведены с двумя штаммами *M.tuberculosis*, с *M.bovis*, *M.avium*, *M.intracellularae*, *M.kansasii*, *M.fortuitum*, *M.phlei* и *M.smegmatis*.

Как видно из табл. 1, Максаквин проявил высокую активность в отношении штамма *M.tuberculosis* H37Rv и группы *M.kansasii*, *M.fortuitum*, *M.phlei* и *M.smegmatis*. Диапазон МПК в этих экспериментах находился в пределах 0,5—2,0 мкг/мл. Следует

специально подчеркнуть, что этот уровень МПК находится в пределах возможных концентраций Максаквина в сыворотке человека после назначения препарата *per os* в дозе 400 мг. Бактерицидное действие в отношении указанных микобактерий проявлялось в концентрациях в 2—4 раза превышавших МПК (см. табл. 2).

Специального внимания заслуживает активность Максаквина в отношении штамма *M.intracellularae*: в опытах с данным штаммом микобактерий Максаквин превосходил по активности офлоксацин, пефлоксацин и эноксацин.

Все изученные 6-фторхинолоны по величине МПК и МБК значительно менее активны, чем стандартные синтетические противотуберкулезные препараты — изониазид, его производное фтивазид

Таблица 2

Бактерицидная активность дифторхинолона Максаквина сравнительно с монофторхинолонами и стандартными противотуберкулезными препаратами в опытах *in vitro* с микобактериями

Препараты	Штаммы микобактерий, минимальные бактерицидные концентрации (МБК), мкг/мл (степень увеличения сравнительно с МПК)																	
	M.tuberculosis H37Rv		M.tuberculosis «Academia»		M.bovis		M.avium		M.intracellularae		M.kansasii		M.fortuitum		M.phlei		M.smegmatis	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Максаквин	8,0	4	15,6	4	7,8	1	125	16	250	32	7,8	—	1	2	2	2	8,0	4
Офлоксацин	4,0	4	8,0	8	2,0	2	125	32	250	16	1,0	2	0,25	1	1,0	2	4,0	4
Ципрофлоксацин	4,0	4	8,0	16	4,0	4	16	8	62,5	16	2,0	4	0,25	2	0,5	2	4,0	2
Пефлоксацин	4,0	2	16,0	4	16,0	2	125	8	250	16	8,0	8	4,0	4	8,0	4	8,0	4
Эноксацин	16,0	16	31,2	8	31,2	4	2500	32	250	16	31,2	8	4,0	2	4,0	2	15,6	4
Изониазид	0,125	8	0,5	16	0,03	2	250	4	250	8	250	16	250	1	250	2	н/о	—
Фтивазид	1,0	16	2,0	32	0,03	2	н/о	—	250	4	250	8	н/о	—	н/о	—	н/о	—
Этамбутол	2,0	2	4,0	2	2	2	31,2	1	250	32	62,5	4	н/о	—	125	2	н/о	—
Рифампицин	1,0	8	2,0	8	0,25	2	15,6	4	31,2	16	1,0	8	250	1	3,9	8	62,5	2

Примечание. 1 — МБК, 2 индекс — МБК/МПК (МПК — см. табл. 1); н/о — не определяли

и препарат этамбутол — в отношении микобактерий туберкулеза и *M. bovis*. Однако фторхинолоны имели существенные преимущества в активности в опытах с группой *M.M. kansasii*, *fortuitum*, *phlei* и *smegmatis*, а в опытах с *M.M. fortuitum* и *smegmatis* и сравнительно с рифампицином.

Оценивая полученные данные по активности Максаквина *in vitro* в отношении микобактерий, по ряду показателей достаточно близкую к активности офлоксацина, а также учитывая свойства Максаквина (стабильность молекулы, достаточно медленное выведение из организма, длительный постантибиотический эффект, в целом низкую токсичность и отсутствие взаимодействия с теофиллином), мы полагаем, что есть все основания для дальнейшего углубленного изучения активности Максаквина в отношении микобактерий. Обосновано накопление данных *in vitro* в опытах с различными штаммами, изучение *in vivo* на моделях микобактериозов, в том числе оценка активности растворимой формы препарата. Представляет и несомненный интерес апробация Максаквина в клинике, по аналогии с офлоксацином, при комбинированной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и микст-инфекции. По-видимому, в этом случае речь должна идти о назначении Максаквина не один, а два раза в сутки — так, как это предусмотрено для данного препарата при тяжелых формах инфекционных процессов. Крайне важно также изучение комбинированного действия Максаквина в эксперименте *in*

vivo на моделях микобактериозов в сочетании с противотуберкулезными препаратами других классов химических веществ.

Активность фторхинолонов (Максаквина, в частности) в отношении группы микобактерий *M.M. kansasii*, *fortuitum*, *phlei* должна привлечь внимание к Максаквину в случаях микобактериозов данной этиологии в клинике. В плане сравнительной оценки фторхинолонов с точки зрения их возможного значения в решении проблем микобактериозов представляется крайне интересным изучение морфологических ультраструктурных изменений в клетках микобактерий под влиянием того или другого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелькин О.Ю. Активность некоторых фторхинолонов в отношении микобактерий // Синтез и исследование биологически активных соединений и лекарственных препаратов. Сб. трудов ЦХЛС-ВНИХФИ, М., 1992. — С. 87—93.
2. Падейская Е.Н., Амелькин О.Ю. Фторхинолоны в проблеме микобактериозов // Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций. — М., 1991. — Ч. 3. — С. 486—488.
3. Adamovich N.V., Korneev A.A. New indication for the use of tarivid (ofloxacin) in phthisiopulmonology // Eur.Respir.J.— 1991.— Vol. 4, Suppl.— P. 382.
4. Leysen D.C., Haemers A., Pattyn S.R. Mycobacteria and the new quinolones // Antimicrob.Agents Chemother.— 1989.— Vol. 33, № 1.— P. 1—5.
5. Wadworth A.N., Goa K.L. Lomefloxacin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs.— 1991.— Vol. 42, № 6.— P. 1018—1060.

Поступила 14.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

Г. Б. Соколова, А. Д. Куничан, В. А. Корякин, А. В. Зия, М. Н. Шапатава

МАКСАКВИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Московский НИИ туберкулеза Минздрава РФ

Антибактериальные препараты занимают основное место в комплексном лечении больных туберкулезом. Имеется группа больных, у которых, несмотря на применение специфических противотуберкулезных препаратов, заболевание приобретает хроническое прогрессирующее течение. В связи с этим важны поиск и внедрение в практику новых противотуберкулезных препаратов. В отдельных работах [2] приводятся данные об использовании офлоксацина (таривида) в лечении туберкулеза. Прием препарата в течение 1—3 мес. [1] в комплексной терапии позволяет у части больных туберкулезом легких, неэффективно леченных другими препаратами, добиться негативации мокроты, что дало основание рекомендовать таривид в качестве одного из средств при комплексном лечении прогрессирующего туберкулеза легких. Новый дифторхинолон Максаквин характеризуется выраженным бактерицидным действием в отношении неспецифической микрофлоры и улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Максаквин применен нами при лечении 20 больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. Больные были в возрасте 22—49 лет; мужчин — 8, женщин — 12. Инфильтративный туберкулез диагностирован у 16 больных, фиброзно-кавернозный — у 4. Большинство больных имели распространенный туберкулез, причем у 11 был двусторонний процесс, у шести — поражение всего легкого, у трех — доли легкого. У 16 больных в легких выявлены множественные полости распада. Микобактерии туберкулеза были обнаружены у всех 20 больных, у 11 из них выделены лекарственноустойчивые штаммы (у 6 — к 10—50 мкг/мл стрептомицина, у 6 — к 25 мкг/мл рифампицина и у 5 — к 10—25 мкг/мл изониазида). У 17 больных бактериовыделение было обильным, у 3 — умеренным. Туберкулез у всех больных протекал с симптомами интоксикации, у 17 сопровождался гектической температурой, кашлем с мокротой, одышкой, катаральными явлениями в легких, лимфопенией (6—16%), увеличением СОЭ от 38 до 63 мм в час,