

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,

выраженной диспротеинемией. У 4 больных отмечалось кровохарканье, у 2 — легочное кровотечение. У одного больного течение туберкулеза было осложнено полисерозитом и гепатолиенальным синдромом. При бронхоскопии у 14 больных обнаружены воспалительные изменения бронхов: туберкулез бронха — у 3, гнойный эндобронхит — у 9 и катарально-гнойный — у 2. До поступления в клинику 11 больных не принимали противотуберкулезные препараты (ПТП). 8 больных получали специфическое лечение не более 2—3 нед., из них у 4 наблюдались побочные реакции на стрептомицин и у 4 на рифампицин.

Показаниями для назначения Максаквина были: прогрессирующее течение туберкулеза, побочные реакции на ПТП, лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза и наличие сопутствующего неспецифического воспаления бронхов. Продолжительность лечения Максаквином определялась показаниями и его эффективностью. Курс лечения препаратом составил от 10 до 20 дней при назначении по поводу неспецифического воспаления и до 60 дней при использовании в комплексной противотуберкулезной терапии. Максаквин назначали в первые 12—20 дней по 400 мг 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом, в последующие дни однократно в дозе 400 мг. Девять больных получали препарат с 1-го дня поступления, 11 больных — через 1—2 мес лечения в клинике в связи с недостаточной эффективностью противотуберкулезной терапии. Максаквин использовали в комбинации с изониазидом, пиразинамидом, стрептомицином или этамбутолом. В период лечения препаратом, наряду с оценкой клинического состояния больных и динамики рентгенологической картины в легких, проводились регулярные исследования показателей функции печени, гемограммы, мочи, определялась масса больного. Переносимость Максаквина у всех 20 больных была хорошей.

Наблюдение показало, что при комплексной терапии с включением Максаквина через 4—5 дней у больных снижалась температура тела, уменьшались одышка, кашель, выделение мокроты. Через 7—10 дней у большинства больных уменьшились хрипы в легких. У 11 больных быстрое улучшение в состоянии было обусловлено антимикробным действием Максаквина на неспецифическую патогенную микрофлору. Бронхоскопическое обследование этих больных показало излечение гнойного и катарально-гнойного эндобронхита. Через 3—4 недели лечения у 17 из 20 больных нормализовалась гемограмма, улучшился аппетит, они стали прибавлять в массе.

За период лечения Максаквином в комбинации с другими ПТП по данным рентгеномографического обследования у больных отмечено выраженное рассасывание перифокальной инфильтрации, уменьшение размера очагов и фокусов в легких, истончение стенок каверн вследствие быстрого исчезновения перикавитарной инфильтрации, у 9 больных перестали определяться полости распада, у 11 — каверны уменьшились в размерах. Важным

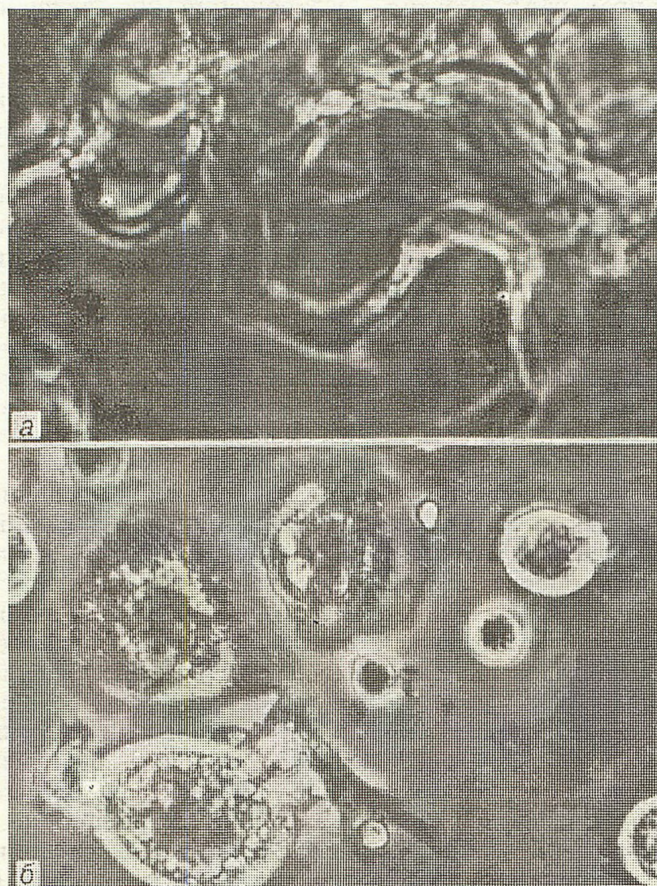


Рис. 1. Культура ткани из очага туберкулезного воспаления легкого мыши. Фазовый контраст. Ув. 7х40.

а — контроль (без лечения). 7-е сутки культивирования. Микроколонии микобактерий туберкулеза в виде «кос».

б — 14-е сутки культивирования. В питательной среде Максаквин в

результатом комбинированной терапии, включающей Максаквин, явилось прекращение бактериовыделения, которое установлено методом посева через 1—2 мес лечения у 17 и через 3 мес у остальных 3 больных. Обращает на себя внимание факт исчезновения микобактерий у больных, выделявших лекарственноустойчивые микроорганизмы. Проведенное после окончания лечения Максаквином наблюдение за больными показало стойкость достигнутых результатов лечения. Двое больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом были подготовлены к хирургическому вмешательству и успешно оперированы непосредственно после лечения Максаквином.

Добавление Максаквина к комплексной терапии больной с прогрессирующим туберкулезом легких в виде казеозной пневмонии, осложненной легочным кровотечением, выделяющей устойчивые микобактерии туберкулеза к основным ПТП, привело к выраженному клиническому эффекту. Подобный результат лечения редко достигается у больных казеозной пневмонией, леченных по традиционным схемам химиотерапии.

Фармакокинетические параметры изониазида в сочетании с Максаквином в сыворотке крови и моче больного туберкулезом легких

Больные	t max, ч	C max, мкг/мл	K ₀₁ , ч ⁻¹	K _{cl} , ч ⁻¹	T 1/2, ч	AUC 0—9 мкг·ч/мл	Me 0—24, %	
							активный	ацетили- рованный
1-й	1	9,3/13,7	2,8/2,5	0,2/0,26	3,4/2,6	41,6/44,2	8,7/10,2	17,1/20,9
2-й	1	9,1/11,1	3,3/3,1	0,143/0,156	4,8/4,4	52,9/59,4	20,7/25,2	8,0/10,0
3-й	1	14,8/12,0	2,2/2,5	0,35/0,26	2,0/2,6	44,6/31,5	8,0/11,0	13,2/20,5
4-й	1	14,4/12,1	2,7/2,7	0,22/0,22	3,1/3,2	58,6/55,7	37,1/24,0	9,2/11,0
5-й	1	11,3/11,4	2,3/1,0	0,32/0,23	2,2/3,0	34,1/51,5	15,3/14,4	33,5/28,3
X		11,8/12,1	2,6/2,4	0,246/0,225	3,1/3,2	46,4/48,5	18,0/17,0	16,2/18,1
±m		1,35/0,5	0,21/0,39	0,04/0,02	0,55/0,37	4,7/5,5	5,9/3,58	5,1/3,8

Изучено влияние Максаквина на фармакокинетику изониазида — основного противотуберкулезного препарата. Использовались известные методы определения изониазида и его метаболита — ацетилизониазида. В сыворотке крови определяли неизмененный изониазид, в моче — изониазид и его метаболит. Проведено 10 исследований у 5 больных (мужчин в возрасте 22—45 лет, масса тела 60,2±3,1 кг) с впервые выявленным туберкулезом легких без сопутствующих заболеваний. Изониазид больные принимали натошак в дозе 600 мг (1-я группа), через неделю тем же больным вводили изониазид в той же дозе, Максаквин — 400 мг (2-я группа). Больные получали Максаквин также натошак за 30 мин до приема изониазида с тем, чтобы время достижения максимальной концентрации препарата в крови совпадало. Заборы крови проводили через 1, 2, 3, 6, 9 ч. после приема изониазида. Мочу собирали через 0—3, 0—6, 0—9, 0—24-часовые интервалы. Предварительные результаты показали, что ванадат аммония — основной реактив на изониазид — не реагирует с Максаквином и не меняет величину оптической плотности анализируемой пробы. Для каждого исследования (n=10) были построены индивидуальные фармакокинетические кривые. Расчет параметров проводили с использованием однокастевой модели со всасыванием. Изучены максимальная концентрация изониазида в сыворотке крови (Cmax), константа скорости всасывания (K₀₁), константа скорости элиминации (K_{el}), период полужизни (T 1/2), площадь под кривой (AUC 0—9), кумулятивная экскреция изониазида и его метаболита ацетилизониазида (Me 0—24). Результаты представлены в таблице.

По степени ацетилирования больные мало отличались друг от друга. Это дало возможность оценить влияние Максаквина на фармакокинетику изониазида по усредненным данным. Как видно из таблицы, средние фармакокинетические параметры одного изониазида и изониазида в сочетании с Максаквином достоверно не различались. Таким образом, Максаквин не влияет на фармакокинетику изониазида.

Для изучения действия Максаквина на микобактерии туберкулеза была использована культура тка-

ни из очага туберкулезного воспаления легкого мышей F1 линий СВАхС57В1/6. Мышей заражали вирулентным штаммом микобактерий туберкулеза человеческого вида H37Rv. Использованы 24 эксплантата, разделенные на семь групп. Максаквин вводили с питательной средой 199 в концентрации 1, 3, 6, 8, 10 и 100 мкг/мл. В контроле вводили только питательную среду. Рост микобактерий туберкулеза учитывали по количеству микроколоний при наблюдении под микроскопом в фазовом контрасте. В контрольных камерах с культурой ткани видимые микроколонии появлялись на 7-е сутки культивирования в количестве 160±12 на 100 полей зрения. При концентрации Максаквина 1 мкг/мл видимые микроколонии появлялись на 10—11-е сутки культивирования, и количество их было значительно меньшим, чем в контроле (14±2 на 100 полей зрения). При концентрациях Максаквина 3, 6, 8, 10 и 100 мкг/мл рост микроколоний микобактерий туберкулеза отсутствовал. На рис. 1,а представлен рост микроколоний микобактерий туберкулеза в культуре ткани из очага туберкулезного воспаления в легком мыши без воздействия Максаквина (контроль) на 7-е сутки культивирования и отсутствие роста микобактерий туберкулеза на рис. 1,б при наличии в питательной среде Максаквина в концентрации 3 мкг/мл на 14-е сутки культивирования.

Таким образом, Максаквин — препарат, обладающий противотуберкулезной активностью, показан при лечении больных с прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких, выделяющих устойчивые к другим ПТП микобактерии туберкулеза. Препарат мало токсичен, хорошо переносится больными туберкулезом и не влияет на фармакокинетику изониазида.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- 1 Корягин В.А., Зелигер Л.Р., Галенко Н.Н. Таривид в комплексной терапии больных туберкулезом легких // Пробл.туб.— 1991.— N 9.— С.39—40.
- 2 Grosset J.H. // Prax.Klin.Pneumol.— 1988.— Bd 3, N 42.— S.206—210.

Поступила 14.07.93.