

Л. Д. Шипилова, Е. Н. Падейская

АКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МОДЕЛЯХ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ МЫШЕЙ, ВЫЗВАННЫХ *Ps. aeruginosa* И *Kl. pneumoniae*

Центр по химии лекарственных средств — Всероссийский
научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, Москва

Инфекционные заболевания нервной системы — одна из важных проблем клинической медицины. Удельный вес нейроинфекций в общей патологии нервной системы составляет 34—38%; особое место занимают гнойные менингиты и менингоэнцефалиты различной этиологии [9]. В последние годы этиологический профиль гнойных менингитов значительно расширился за счет заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в том числе грамотрицательными бактериями — *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *Prot. vulgaris* [1,2]. Менингиты, вызванные этими возбудителями, являются вторичными и развиваются, как правило, у ослабленных больных, у детей раннего возраста (особенно у недоношенных и новорожденных) на фоне генерализованного септического процесса, как осложнение гнойных отитов или черепно-мозговой травмы. Вторичные гнойные менингиты, вызванные грамотрицательной флорой, характеризуются тяжелым течением и дают высокий процент летальности — до 50—60 %.

Лечение менингитов, вызванных грамотрицательными бактериями, представляет значительные трудности [9]. Основными требованиями, предъявляемыми к лекарственным препаратам для лечения инфекций центральной нервной системы (ЦНС), являются: высокая антибактериальная активность в сочетании с широким спектром действия, хорошая биодоступность и способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В этой связи особый интерес приобретают фторхинолоны с высокой антибактериальной активностью, которые за последние десять лет широко применяются для лечения инфекционных заболеваний различной локализации: легких, желудочно-кишечного тракта, мочевых путей, кожи.

Максаквин — дифторхинолон — один из новых препаратов этого ряда; за последние три года широко изучался в клиниках и начал применяться в медицинской практике наряду с высокоактивными монофторхинолонами — ципрофлоксацином (ЦФЛ), пефлоксацином (ПФЛ), офлоксацином (ОФЛ). Максаквин обладает высокой антибактериальной активностью, прежде всего в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumoniae* (табл. 1). В опытах *in vitro* нет существенных различий в активности между Максаквином и ПФЛ; ЦФЛ — более активен [14,15,16]. Хорошее проникновение в спинномозговую жидкость (СМЖ) характерно для ПФЛ: концентрация препарата в СМЖ после введения в суточной дозе

400 мг/кг парентерально достигает 46% от максимальной концентрации в плазме; концентрация в ткани мозга — до 3,3—4,5 мг/г [11,12]. ПФЛ рекомендуется для применения у взрослых при лечении менингитов, вызванных грамотрицательными бактериями и стафилококком. ЦФЛ в СМЖ и ткани мозга обнаруживается в значительно меньших концентрациях, чем ПФЛ [8,18], в связи с чем этот фторхинолон не был рекомендован в качестве средства для лечения гнойных менингитов. В то же время имеются данные о терапевтической активности ЦФЛ на моделях гнойных менингитов в опытах на животных, а также у больных гнойными менингитами при назначении ЦФЛ в высоких дозах при повторном (несколько раз в сутки) и длительном применении препарата [10, 17, 18].

Максаквин относительно плохо проникает через ГЭБ. Однако, учитывая его высокую антибактериальную активность, представляет интерес оценить возможности препарата при лечении гнойно-воспалительных процессов в оболочках и ткани мозга, особенно при парентеральном введении.

Целью настоящей работы было изучение активности Максаквина в опытах на мышах на двух моделях менингоэнцефалитов, вызванных *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumoniae*. При менингоэнцефалитах, вызванных этими микроорганизмами, в оболочках и ткани мозга мышей развиваются патологические изменения, характерные для каждого вида возбудителя. В опытах с *Ps. aeruginosa* в оболочках и ткани мозга мышей процесс протекает по типу гнойного воспаления; при клебсиеллезном менингите регистрируется ярко выраженный гнойно-геморрагический компонент [5]. В проведенных исследованиях

Таблица 1

Активность *in vitro* Максаквина, ципрофлоксацина (ЦФЛ), пефлоксацина (ПФЛ) в отношении грамотрицательных бактерий по данным литературы [4,6,8,14—16,19]

Микроорганизмы	Диапазон МПК, мкг/мл		
	Максаквин	ЦФЛ	ПФЛ
<i>Ps. aeruginosa</i>	0,125—16	0,03—4,0	2,0—16
<i>Kl. pneumoniae</i>	0,12—0,5	0,06—0,12	0,12—1,0
<i>Serratia marcescens</i>	0,25—1,0	0,06—0,2	1,0
<i>Proteus vulgaris</i>	0,12—0,5	0,06—0,12	0,125—0,5
<i>E. coli</i>	0,06—4,0	0,06—0,25	0,125—0,25

Максаквин оценивали при введении под кожу. В качестве препаратов сравнения выбраны два фторхинолона: ЦФЛ, как один из наиболее активных *in vitro*, и ПФЛ — препарат с хорошим проникновением через ГЭБ. Опыты проведены на 990 белых беспородных мышах массой 14—16 г, зараженных интрацеребрально по описанной методике [7]; использованы штаммы *Ps. aeruginosa* 165 и *Kl. pneumoniae* 444, чувствительные к антибиотикам и фторхинолонам. Инфицирующую дозу бактерий (ИД) вводили в виде взвеси в изотоническом растворе хлорида натрия в объеме 0,05 мл. Величина ИД составляла для *Ps. aeruginosa* 165 — $1-5 \times 10^6$ КОЕ (колониеобразующих единиц), для *Kl. pneumoniae* 444 — 2×10^5 КОЕ и соответствовала 1 LD₁₀₀. Лечение начинали через 30—40 мин после инфицирования. Использовали субстанции Максаквина фирмы «Searle» и субстанции ПФЛ и ЦФЛ, воспроизведенные в ЦХЛС—ВНИХФИ Н.Б.Марченко и И.Б.Левшиным по описанным методикам [13]. Препараты вводили под кожу; в опытах с *Ps. aeruginosa* — один раз в сутки, в опытах с *Kl. pneumoniae* лечебную суточную дозу вводили однократно или в течение трех дней. Проводили изучение выживаемости *Ps. aeruginosa* 165 и *Kl. pneumoniae* 444 из организма выживших мышей, леченных Максаквином, на 10-е сутки эксперимента.

Критериями оценки активности препарата были:

показатель выживаемости животных с расчетом ЕД₅₀% по методу пробит-анализа; суммарная продолжительность жизни животных в каждой группе при наблюдении в течение 10—20 суток. При оценке степени активности лечебных доз были также использованы следующие условные критерии: если показатели выживаемости и суммарной продолжительности жизни составляли 80—100%, то дозы считали высокоактивными; от 40 до 80% — умеренно активными; меньше 40% — малоактивными (при достоверном различии с контролем) или неактивными.

На модели гнойного менингоэнцефалита, вызванного *Ps. aeruginosa* 165, Максаквин был высокоактивен в дозах 200—400 мг/кг и умеренно активным в более низких дозах (табл. 2). По степени эффекта на данной модели Максаквин существенно не отличался по ЦФЛ и был менее активен, чем ПФЛ в дозах 25—100 мг/кг. По величинам ЕД₅₀% различия между Максаквином и ЦФЛ, с одной стороны, и ПФЛ — с другой статистически достоверны. Полученные данные о сопоставлении эффектов *in vivo* в опытах с Максаквином и ЦФЛ при инфекции, вызванной *Ps. aeruginosa*, представляют значительный интерес: Максаквин, уступая в активности ЦФЛ (по уровню МПК) в опытах *in vitro*, оказывается достаточно высоко активным *in vivo*, что несомненно связано с хорошим проникновением препарата в органы и ткани и достаточно медлен-

Т а б л и ц а 2

Активность фторхинолонов на модели менингоэнцефалита мышей, вызванного *Ps. aeruginosa* 165 (инъекции под кожу, однократно)

Препарат	Доза, мг/кг	Число мышей в группе	Выжило на 10-е сутки		Суммарная длительность жизни	
			абс.	%	абс.	%
Максаквин	400	20	19	95	195/200	98
	200	20	18	90	192/200	96
	100	20	15	75	162/200	81
	50	20	7	35	99/200	50
	25	20	3	15	56/200	28
	12,5	20	1	5	39/200	19
Пефлоксацин	400	20	17	85	185/200	93
	200	20	17	85	186/200	93
	100	20	14	70	158/200	79
	50	20	11	55	128/200	64
	25	20	11	55	87/200	44
	12,5	20	7	35	88/200	44
Ципрофлоксацин	400	20	17	85	192/200	96
	200	20	17	85	194/200	97
	100	20	11	55	129/200	65
	50	20	8	40	103/200	52
	25	20	9	45	120/200	60
	12,5	20	6	30	91/200	46
Контрольная группа	—	20	2	10	41/200	21

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 3 знаменатель — максимально возможная суммарная продолжительность жизни мышей в группе на 10-е сутки после заражения, числитель — фактическая суммарная продолжительность жизни животных в группе на 10-е сутки после инфицирования.

Активность фторхинолонов на модели менингоэнцефалита мышей, вызванного *Kl. pneumoniae* 444 (инъекции под кожу, в течение трех дней)

Препарат	Доза, мг/кг	Число мышей в группе	Выжило на 10-е сутки		Суммарная длительность жизни	
			абс.	%	абс.	%
Максаквин	400	30	25	83	269/300	90
	200	30	21	70	250/300	83
	100	30	18	60	248/300	83
	50	30	15	50	225/300	75
	25	30	12	40	196/300	65
	12,5	10	2	20	52/100	52
Пефлоксацин	400	20	19	95	194/200	97
	200	20	17	85	191/200	95
	100	20	20	100	200/200	100
	50	20	14	70	164/200	82
Ципрофлоксацин	400	10	9	90	96/100	96
	200	10	9	90	97/100	97
	100	10	9	90	99/100	99
	50	10	7	70	85/100	85
	25	10	2	20	42/100	42
Контрольная группа	—	30	0	0	22/300	7

ным выведением. Интересно сравнение активности Максаквина на модели гнойного менингоэнцефалита в опытах с *Ps. aeruginosa* при введении препарата парентерально и *per os*. Данные по активности Максаквина при введении *per os* получены ранее [6]. Максаквин при введении под кожу более активен на модели гнойного менингита, чем при введении *per os*. ЕД₅₀% 56,2 (39,4—80,16) мг/кг и 89,13 (78—100) мг/кг соответственно.

На модели менингоэнцефалита мышей, вызванного *Kl. pneumoniae* при однократном лечении Максаквин и ЦФЛ умеренно активны. В дозах 200—400 мг/кг показатели выживаемости для Максаквина и ЦФЛ составляли 50—70 %. ПФЛ в этих же усло-

виях опыта обеспечивал выживаемость 80 % мышей. При лечении в течение трех дней активность Максаквина, ПФЛ, ЦФЛ значительно повышалась, и химиотерапевтический эффект был сравним для всех трех хинолонов (табл. 3,4).

Результаты бактериологического исследования показали высокий стерилизующий эффект Максаквина на двух моделях менингоэнцефалитов мышей, вызванных *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumoniae*. Независимо от сроков бактериологических исследований (10-й или 20-й день эксперимента), а также кратности введения Максаквина (однократно или в течение трех дней) *Ps. aeruginosa* 165 и *Kl. pneumoniae* 444 не высевались из организма выживших животных как из крови и внутренних органов (печень, почки), так и из оболочек и ткани мозга животных.

Таким образом, установлена высокая активность Максаквина на двух моделях менингоэнцефалитов мышей, вызванных *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumoniae*. Высокий химиотерапевтический эффект препарата достигался в экспериментах с парентеральным введением в дозах не ниже 200 мг/кг, причем на модели менингоэнцефалита, вызванного *Ps. aeruginosa*, достаточно однократного введения препарата. На модели клебсиеллезного менингоэнцефалита для достижения высокого эффекта требовалось повторное в течение трех дней введение Максаквина.

В опытах с *Ps. aeruginosa* установлено различие в степени активности Максаквина в зависимости от способа введения препарата — повышение эффекта при введении препарата под кожу. Интересно, что на септических моделях (внутрибрюшинные заражения), в том числе в опытах с *Ps. aeruginosa* 165,

Таблица 4

Сравнительная активность фторхинолонов на моделях менингоэнцефалитов мышей, вызванных *Ps. aeruginosa* 165 и *Kl. pneumoniae* 444 (ЕД₅₀, мг/кг)

Препарат	<i>Ps. aeruginosa</i> 165	<i>Kl. pneumoniae</i> 444	
	Однократная инъекция	Однократная инъекция	Лечение в течение трех дней
Максаквин	56,2 (39,4—80,16)	229,1 (144,5—363,1)	54,9 (35,4—85,1)
Пефлоксацин	35,4 (23,4—53,7)	97,7 (61,9—154,2)	35,4 (22,9—55,8)
Ципрофлоксацин	61,7 (40,7—93,3)	275,4 (158,5—478,6)	38,3 (28,4—43,8)

степень активности Максаквина практически не зависит от способа введения (per os или под кожу).

Парентеральное введение Максаквина создает более благоприятные условия для проникновения препарата в очаг инфекции, локализующийся в оболочках и ткани мозга.

Бактериологические исследования показывают хороший санирующий эффект Максаквина, включая санацию ткани мозга у выживших животных. Высокая активность Максаквина при парентеральном введении на моделях гнойных менингитов, вызванных *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumoniae*, позволяет считать обоснованным дальнейшее изучение активности препарата на моделях экспериментальных менингоэнцефалитов другой этиологии. По-видимому, также нельзя полностью исключить возможность использования препарата в клинике в комплексной терапии вторичных гнойных бактериальных менингитов при применении инъекционной формы Максаквина, уже разработанной к настоящему времени фирмой «Searle».

ЛИТЕРАТУРА

1. Боговазова Г. Г., Ворошилова Н. Н., Бондаренко В. М. Эффективность бактериофага *Kl. pneumoniae* при терапии экспериментальной клебсиеллезной инфекции // Журн. микробиол.— 1991.— № 4.— С. 5—7.
2. Бондаренко В. М., Тимофеева И. Т. О значении высеваемости клебсиелл, энтеробактер и цитробактер при бактериологическом исследовании // Там же.— 1987.— № 6.— С. 74—78.
3. Грачева Н. М., Аваков А. А., Пожалостина Л. В. и др. Абактал в клинике инфекционных болезней // Абактал.— М.: Медицина, 1991.— С. 26—36.
4. Каплар-Вучевац М. Абактал-клинические наблюдения в случаях послеоперационных воспалительных осложнений // Там же.— С. 7—16.
5. Кутчак С. Н., Падейская Е. Н. Сравнительная патоморфологическая характеристика моделей экспериментального менингоэнцефалита мышей, вызванного *Ps. aeruginosa* или *Kl. pneumoniae* // Новые химиотерапевтические препараты для лечения инфекционных заболеваний.— М., 1976.— С. 153—163.
6. Мнацаканян В. Э. Изучение новых производных хинолонкарбоновой кислоты при инфекции, вызванной *Ps. aeruginosa*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1992.
7. Падейская Е. Н., Кутчак С. Н. Экспериментальный менингоэнцефалит мышей, вызванный синегнойной палочкой, как химиотерапевтическая модель // Новые химиотерапевтические препараты для лечения инфекционных заболеваний.— М., 1976.— С. 145—154.
8. Палка Э. Доклиническое исследование антибактериальной активности ципринола // Ципринол.— М., 1992.— С. 5—16.
9. Тумов М. Б., Луцки Б. Д. Гнойные менингиты.— Киев: Здоров'я, 1990.
10. Andriole T. Overview of new ciprofloxacin. Study in animals // Ciprofloxacin: Mayor Advances in Intravenous and Oral Quinolone therapy.— Naples, Florida, 1989.— P. 27.
11. Dow J. Transfer kinetics of pefloxacin into cerebrospinal fluid after one hour of infusion 400 mg in man // J. Antimicrob. Chemother.— 1986.— Vol. 17, Suppl. B.— P. 81—87.
12. Conzales L. P., Hemwood J. M. Pefloxacin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs.— 1989.— Vol. 37.— P. 628—668.
13. Leysen D. C., Zhang M. O., Haemers A. et al. Synthesis of antibacterial 4-quinolone-3 carboxylic acids and their derivatives (#ubersicht) // Pharmazie.— 1991.— № 7.— S. 485—501.
14. Low D. E., Skulnik M. et al. Comparative in vitro activity of lomefloxacin // Lomefloxacin.— 28-th ICAAC: Abstracts.— Sess. 58.— Los Angeles, 1988.— P. 23.
15. Mayer K. H., Ellal J. A. Susceptibilities of multiresistant clinical isolates of gram-negative rods to lomefloxacin // Ibid.— P. 26.
16. Rossolini G. M., Valentini S. Evaluation of in vitro antimicrobial activity of lomefloxacin against staphylococci, enterococci, enterobacteriaceae and *Ps. aeruginosa* // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol. 12, № 3.— Suppl.— P. 57—63.
17. Schacht P., Deck K., Arcieri G. Overview of international clinical studies of ciprofloxacin with special reference to safety // International Ciprofloxacin Workshop, 1-st: Proceedings.— Leverkusen, 1985.— P. 435—445.
18. Valanis G., Thomas D., Pankey G. Penetration of ciprofloxacin into cerebrospinal fluid // Curr. Top. Infect. Dis. Clin. Microbiol.— 1986.— Vol. 1.— P. 75—76.
19. Wadworth A. N., Goa K. L. Lomefloxacin. A Review // Drugs.— 1991.— Vol. 42, № 6.— P. 1018—1060.

Поступила 14.07.93.