

ИТОГИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ
МАКСАКВИНА (ЛОМЕФЛОКСАЦИНА ГИДРОХЛОРИДА) В РОССИИЦентр по химии лекарственных средств — Всероссийский
научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, Москва

Несмотря на большие успехи современной антибактериальной терапии, появление на мировом рынке каждого нового высокоактивного антибактериального средства вызывает большой интерес экспериментаторов и клиницистов. Особое внимание привлекают химиотерапевтические препараты с хорошей переносимостью, эффективные в малых дозах при назначении однократно в сутки; препараты, которые можно применить как средства монотерапии при тяжелых формах инфекций, особенно при заболеваниях, вызванных высоковирулентными полирезистентными штаммами бактерий; препараты, для которых исключены нежелательные взаимодействия с другими лекарственными средствами. Дифторхинолон Максаквин — новый антибактериальный препарат широкого спектра действия — относится именно к этой группе лекарств. Синтезированный исследователями японской фирмы «Хокурики Сейяки» Максаквин хорошо и подробно изучен в эксперименте и в клинике специалистами фирмы «Серл» (США) и в настоящее время выпускается этой фирмой. Препарат на основании широкого клинического изучения разрешен «Drug and Food Administration» (США) для применения в медицинской практике и зарегистрирован и рекомендован к применению в США, Японии, странах Европы. Изучение Максаквина в России по предложению фирмы «Серл» и при содействии фирмы «Витас» (США) проводилось в 1990—1993 гг.

Изучение Максаквина в России на первом доклиническом этапе включало оценку в эксперименте антимикробных свойств и токсичности субстанции Максаквина и проводилось в специализированных лабораториях Всероссийского научно-исследовательского химико-фармацевтического института (лаборатория химиотерапии инфекционных заболеваний и лаборатория лекарственной токсикологии) и частично в НИИ микробиологии г. Кирова и г. Загорска.

Также на доклиническом этапе исследования была проведена оценка чувствительности клинических штаммов бактерий в отечественных стационарах с учетом дальнейшей перспективы клинического применения Максаквина в нашем регионе. Эта работа, выполненная по единой стандартной методике в соответствии с рекомендациями фирмы «Серл», проводилась во Всероссийском онкологическом научном центре, в Институте хирургии им. А.В. Вишневского и в НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии. Для определения чувствительности использовали стандартные диски, выпускающиеся фирмой «Серл» и содержавшие 10 мкг Максаквина.

Третьим важнейшим этапом работы была апро-

бация Максаквина в клинике при условии сравнения его терапевтического действия с активностью ципрофлоксацина — одного из наиболее эффективных и хорошо изученных в клинике 6-фторхинолонов.

Клиническое изучение предусматривало в первую очередь оценку эффективности препарата при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительной к препарату грамотрицательной аэробной флорой, с локализацией процесса в легких, мочевыводящих путях, коже, мягких тканях и в кости при условии назначения Максаквина взрослым больным по 400 мг в таблетках в суточной дозе 400 мг один раз в сутки и длительности курса лечения до 10—14 дней. При этом предусматривалась оценка Максаквина как монопрепарата. Исследования проводились в строгом соответствии со специально разработанной программой (протоколом), обязательной и для контрольного препарата — ципрофлоксацина, в следующих клиниках: в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), в Институте хирургии им. А.В. Вишневского и в Центральной клинической больнице (ЦКБ) г. Москвы.

После регистрации Максаквина в России в 1992 г. было продолжено клиническое изучение препарата и, кроме указанных выше клиник, проводилось также в Научно-исследовательском институте пульмонологии МЗ РФ, в Московском НИИ туберкулеза Минздрава Российской Федерации, в Институте ревматологии Российской академии медицинских наук, в Центральном кожно-венерологическом институте и в лечебно-диагностическом центре «Санам» по борьбе с заболеваниями, передающимися половым путем. При расширении показаний к применению препарата были апробированы и другие схемы назначения, включая назначенные дозы 400 мг два раза в сутки и оценку эффективности и переносимости Максаквина при длительном курсовом лечении (в клинике туберкулеза — до 60 дней). Следует также указать, что при лечении тяжелых деструктивных форм туберкулеза и при лечении ревматических заболеваний Максаквин применялся в системе комплексной терапии в соответствии с особенностями патологического процесса.

Основные наиболее важные результаты всех проведенных исследований следующие.

Изучение чувствительности более 2000 различных клинических штаммов бактерий в онкологическом, хирургическом и акушерско-гинекологическом стационарах Москвы показало, что более 80% штаммов были высокочувствительны к Максаквину. Данные по чувствительности к препарату грамотри-

цательных аэробных бактерий коррелировали с данными фирмы «Серл» (США и другие регионы) и с опубликованными данными [2,3,5,6]. В отечественных наблюдениях отмечена достаточно высокая чувствительность к препарату штаммов стафилококка (при использовании метода дисков — 93% штаммов).

Исследования *in vitro* методом серийных разведений показали, что Максаквин характеризовался значительной активностью в отношении некоторых видов микобактерий и был близок к активности фторхинолона офлоксацина (таривида). Последний, как известно, зарекомендовал себя как важный компонент в комплексной терапии осложненных затяжных форм туберкулеза. Практически важной может оказаться активность Максаквина в отношении ряда возбудителей микобактериозов (*M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. phlei*, МПК — 0,5—1,0 мкг/мл), на которых не действуют основные противотуберкулезные препараты — изониазид и его производные, этамбутол. Это следует учитывать и в проблеме терапии СПИДа.

Максаквин продемонстрировал высокую активность как ингибитор синтеза ДНК, включая и его действие в отношении мутантного по ДНК-гиразе штамма *E. coli* KL 166. Степень снижения эффекта в опытах с мутантным штаммом оказалась существенно ниже, чем у нефторированных хинолонов.

В опыте *in vitro* на всех исследованных объектах — *E. coli*, *S. typhi*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae* — был выражен эффект элонгации и филаментации бактериальной клетки, свидетельствующий о нарушении процесса деления в результате повреждения процессов биосинтеза ДНК.

В опытах *in vitro* была продемонстрирована высокая активность субстанции Максаквина на моделях септицемии мышей при внутрибрюшинном заражении животных *S. typhi*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *P. vulgaris* и введении препарата *per os* или под кожу. Полученные результаты в целом коррелировали с характеристиками активности Максаквина по опубликованным данным [6]. Важно, однако, подчеркнуть, что активность Максаквина *in vivo* в опытах с *Ps. aeruginosa* была сопоставима с активностью цiproфлоксацина (в том числе в опытах со штаммом *Ps. aeruginosa* 165 и при пятикратном увеличении инфицирующей дозы), несмотря на преимущество цiproфлоксацина *in vitro*. Это можно связать с особенностями фармакокинетики максаквина, учитывая стабильность молекулы препарата *in vivo* и значительно более медленное выведение препарата из организма сравнительно с цiproфлоксацином.

Следует подчеркнуть эффективность Максаквина на моделях клебсиеллезной геморрагически-гнойной пневмонии в условиях отсроченного лечения, хотя в этом случае эффективность препарата ниже по сравнению с активностью при ранней терапии или на модели с внутрибрюшинным заражением.

Несомненно, интересными оказались возможности Максаквина на модели менингоэнцефалита в

опытах с *Ps. aeruginosa*. Препарат при введении *per os* был сопоставим по активности с офлоксацином. При введении Максаквина под кожу активность препарата повышалась.

Экспериментальная инфекция у мышей, вызванная высоковирулентным, токсигенным и устойчивым к метицилину штаммом стафилококка (*S. aureus* 178), труднее поддавалась лечению, что выразилось в повышении величины ЭД₅₀ до 130—140 мг/кг (*per os* или под кожу), хотя высокий защитный эффект при однократном лечении наблюдался в дозах 200—400 мг/кг (по показателю продолжительности жизни $\geq 80\%$).

Эксперименты, проведенные *in vitro* и *in vivo* на мелких лабораторных животных в опытах с возбудителями чумы, сапа и туляремии, показали, что Максаквин (ломефлоксацин) эффективен в отношении всех трех микроорганизмов [1]. Наиболее важным представляются данные, полученные в опытах с туляремией и сапом, что обосновывает дальнейшее расширенное изучение препарата в отношении возбудителей высококонтагиозных опасных бактериальных инфекций.

Под влиянием Максаквина отмечены высокие показатели фагоцитоза в опытах *in vivo* при введении препарата мышам в дозах 50—400 мг/кг под кожу. По всем трем критериям — макрофагальная активность, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс — Максаквин существенно превосходил пefлоксацин. Активация клеточного иммунитета, обусловленная Максаквином, несомненно имеет значение в реализации лечебного эффекта в инфицированном организме.

В токсикологических исследованиях (острый и субхронический эксперимент) Максаквин характеризовался низкой токсичностью, и данные лаборатории лекарственной токсикологии ВНИХФИ коррелировали с опубликованными данными [6]. Повреждающее действие на развитие ткани хряща было показано и в отечественных исследованиях в субхроническом (один месяц) опыте на неполовозрелых крысах при контроле за состоянием хряща на 12-й и 30-й дни введения Максаквина ежедневно в дозах 400 мг/кг и 800 мг/кг в сутки и через две недели после окончания введения. Одновременно следует подчеркнуть наличие репаративных процессов после окончания введения Максаквина, несмотря на применение в эксперименте очень высоких суточных доз, превышавших лечебные суточные дозы препарата в 50—60 раз.

Результаты изучения терапевтической активности Максаквина в клинике при апробации препарата на 1-м этапе представлены подробными исследованиями докт.биол.наук К.И. Савицкой с сотр. (эффективность Максаквина при лечении инфекций мочевых путей), проф. В.Е. Ноникова с коллективом авторов (применение Максаквина при хронических инфекционно-воспалительных процессах нижних дыхательных путей), проф. В.П. Яковлева с сотр. (лечение Максаквином гнойной инфекции кожи, мягких тканей, остеомиелита). Интересно ко-

Т а б л и ц а 1

Максаквин сравнительно с ципрофлоксацином: дозы и длительность курса лечения (средние данные и диапазон)

Доза препарата		Дозы, курс лечения при инфекциях		
разовая	суточная	дыхательных путей	мочевыводящих путей	кожи, мягких тканей, кости
Максаквин*)				
0,4 г	0,4 г	3,32 г	4,52 г	4,7 г
			(2,8—5,6 г)	(2,0—5,6 г)
(один раз/сутки)		8,3 дня	11,3 дня	11,9 дня
			(7—14 дней)	(5—14 дней)
Ципрофлоксацин				
0,5 г	1,0 г	7,5 г	12,4 г	13,2 г
			(7,0—14 г)	(9,0—14,0 г)
(по 0,5 г два раза/сутки)		7,5 дня	12,4 дня	13,2 дня
			(7—14 дней)	(7—14 дней)

П р и м е ч а н и е . Курсовая доза Максаквина в 2,2—2,8 раза меньше ципрофлоксацина.

ротно суммировать полученные в этих исследованиях результаты, сопоставив их с активностью ципрофлоксацина, данными литературы и опубликованными материалами фирмы «Серл» по клинической апробации Максаквина.

Как видно из табл. 1, лечебные суточные и курсовые дозы Максаквина при легочной урологической и хирургической патологии были в среднем в 2,2—2,8 раза ниже, чем дозы ципрофлоксацина, при условии одноразового в сутки введения Максаквина и при назначении ципрофлоксацина два раза в день. Длительность курса лечения была практически равной для того и другого фторхинолона при соответствующей патологии (от 8 до 14 дней).

Эффективная однократная низкая суточная доза — 400 мг — в сочетании с хорошей переносимостью — несомненное достоинство Максаквина. Однако следует отметить, что в плане величины дозирования Максаквину, по-видимому, в дальнейшем

придется выдерживать конкуренцию как с вновь создаваемыми фторхинолонами, так и с офлоксацином, который уже заслуженно завоевал авторитет у клиницистов, в том числе и в нашей стране. Следует иметь в виду, что оба препарата — Максаквин и офлоксацин — практически не метаболизируются в организме. В настоящее время начали интенсивно изучаться в эксперименте и в клинике новые фторхинолоны с еще более длительным периодом полувыведения, чем Максаквин (препараты руфлоксацин и спарфлоксацин), причем апробируются суточные дозы 400 и 200 мг/кг. При равных лечебных дозах существенным является отсутствие взаимодействия с другими, в том числе неантимикробными препаратами. Отсутствие взаимодействия с теофиллином является серьезным преимуществом Максаквина.

Общий итог терапевтической эффективности Максаквина, представленный в табл. 2, достаточно четко показывает его активность, сопоставимую с активностью ципрофлоксацина при соответствующей патологии. Объем этих исследований не так велик, однако наблюдения проводились в жестких рамках протокола с отбором абсолютно сравнимых контингентов больных, главным образом при инфекции, вызванной грамотрицательной флорой, в том числе при хронических процессах. Полученные данные по степени эффекта (% выздоровления) и по переносимости препарата совпадают с опубликованными данными, полученными по Максаквину в различных странах мира на контингенте свыше 3000 больных. Суммарные данные бактериологических исследований подтверждают клиническую эффективность Максаквина, равную с монофторхинолоном ципрофлоксацином, при условии более низких доз дифторхинолона.

Важным результатом изучения клинической эффективности Максаквина являются положительные итоги применения препарата в комплексном лечении различных ревматических заболеваний (Б.С. Белов и соавт.) и тяжелых деструктивных форм туберкулеза легких (Г.Б. Соколова и соавт.). Эти

Т а б л и ц а 2

Терапевтическая эффективность Максаквина сравнительно с ципрофлоксацином (общий итог по результатам изучения в ЦКБ, МОНИКИ и Ин-те хирургии)

Препарат	Общее число больных, у которых применен препарат	Общая оценка активности в соответствии с протоколом исследования				
		Число больных	Терапевтический эффект		Без эффекта	Число побочных реакций
			Отличный	Хороший		
Максаквин						
по 0,4 г один раз/день	94*	87	66	12	9	7
(5—14 дней)		(100%)	78 (89,6%)		(10,2%)	
Ципрофлоксацин						
по 0,5 г 2 раза в день	94*	90	71	7	12	6
(7—14 дней)		(100%)	78 (86,5%)		(13,3%)	

П р и м е ч а н и е . * 11 больных (7 — в группе с Максаквином, 4 — в группе с ципрофлоксацином) не включены в суммарный анализ из-за отсутствия в полном объеме необходимых по протоколу данных.

наблюдения показывают необходимость расширения клинических исследований с целью разработки рациональных схем терапии при ревматических заболеваниях и при туберкулезе. Необходимо подчеркнуть, что при назначении Максаквина больным с этими заболеваниями наблюдалась и хорошая переносимость дифторхинолона, в том числе и при достаточно длительных курсах лечения — до двух месяцев. Впервые, в исследованиях специалистов Института туберкулеза, показано отсутствие отрицательного взаимодействия Максаквина и изониазида при проведении комплексной терапии этими препаратами тяжелых форм туберкулеза легких.

Не менее важными являются данные по эффективности Максаквина при заболеваниях, передающихся половым путем. Терапевтическое действие препарата показано при гонорее, урогенитальном хламидиозе, гонорейно-хламидийной инфекции (К.К. Борисенко и соавт., В.В. Делекторский и соавт.).

Максаквин рекомендован фармакологическим Комитетом Минздрава Российской Федерации для применения. Однако клиническая оценка препарата должна быть продолжена как по линии накопления материала при уже изученных инфекционных процессах, так и при инфекционной патологии другой локализации и этиологии.

Изучение Максаквина должно быть проведено при кишечных инфекциях и специально при сальмонеллезах и брюшном тифе, включая бактерионосительство; при инфекционно-воспалительных процессах в офтальмологической практике, оториноларингологии, гинекологии; при туберкулезе и микобактериозах, при ревматических заболеваниях, при хламидиозе; при комбинированной химиотерапии анаэробной инфекции в сочетании с метронидазолом или с диоксидином. Важно также оценить возможности препарата как профилактического средства при оперативных вмешательствах. Значительный интерес представляет и продолжение экспериментальных исследований с точки зрения оценки эффективности Максаквина в комбинированной терапии с другими антибактериальными препаратами и взаимодействия Максаквина с противовоспалительными и антигистаминными средствами.

Несомненным достижением фирмы «Серл» стала разработка растворимой инъекционной формы Мак-

саквина, изучение которой является следующим необходимым этапом в оценке Максаквина.

Подводя итоги результатам изучения Максаквина в России и анализируя литературу, посвященную Максаквину (ломефлоксацин гидрохлорид), можно сделать следующее заключение. Максаквин является высокоэффективным и необходимым препаратом в арсенале средств для лечения бактериальных инфекций различной этиологии и локализации и для лечения хламидийной инфекции. Возможность при определенной патологии назначать препарат однократно в сутки в низких лечебных дозах и высокая эффективность Максаквина при применении рег ос при отсутствии взаимодействия с теофиллином являются важными положительными характеристиками препарата. Максаквин не должен применяться бесконтрольно в широких масштабах. Успех Максаквина и «длительность его жизни» в клинической практике будут определяться назначением препарата строго по показаниям с учетом чувствительности возбудителя инфекции к Максаквину, при точном соблюдении доз и схем назначения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Н.Т., Калининский В.В., Левчук Б.А., Юдин С.М., Горин О.В. Сравнительная эффективность антимикробных препаратов различных классов в отношении возбудителей чумы, сапа и туляремии в опытах *in vitro* и *in vivo* // Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций. — М., 1991. — Ч. 1. — с. 107—108.
2. 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.
3. Jones R.N., Aldridge K.E., Barry A.L., Fuchs P.C., Gerlach E.H. Multicenter in vitro evaluation of lomefloxacin (NY-198; SC-47111) including tests nearly 7000 bacterial isolates and preliminary recommendation for susceptibility testing // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 1988. — Vol. 10. — P. 221—240.
4. Le Bel M., Vallee F., St Laurent M. Influence of Lomefloxacin on the pharmacokinetics of theophylline // Antimicrob. Agents Chemother. — 1990. — Vol. 34. — P. 1245—1256.
5. Siporin C. The evaluation of fluorinated quinolones: pharmacology, microbiological activity, clinical uses and toxicities // Annu. Rev. Microbiol. — 1989. — Vol. 43. — P. 601—627.
6. Wadworth A.N., Goa K.L. Lomefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs. — 1991. — Vol. 42, № 6. — P. 1018—1060.

Поступила 14.07.93