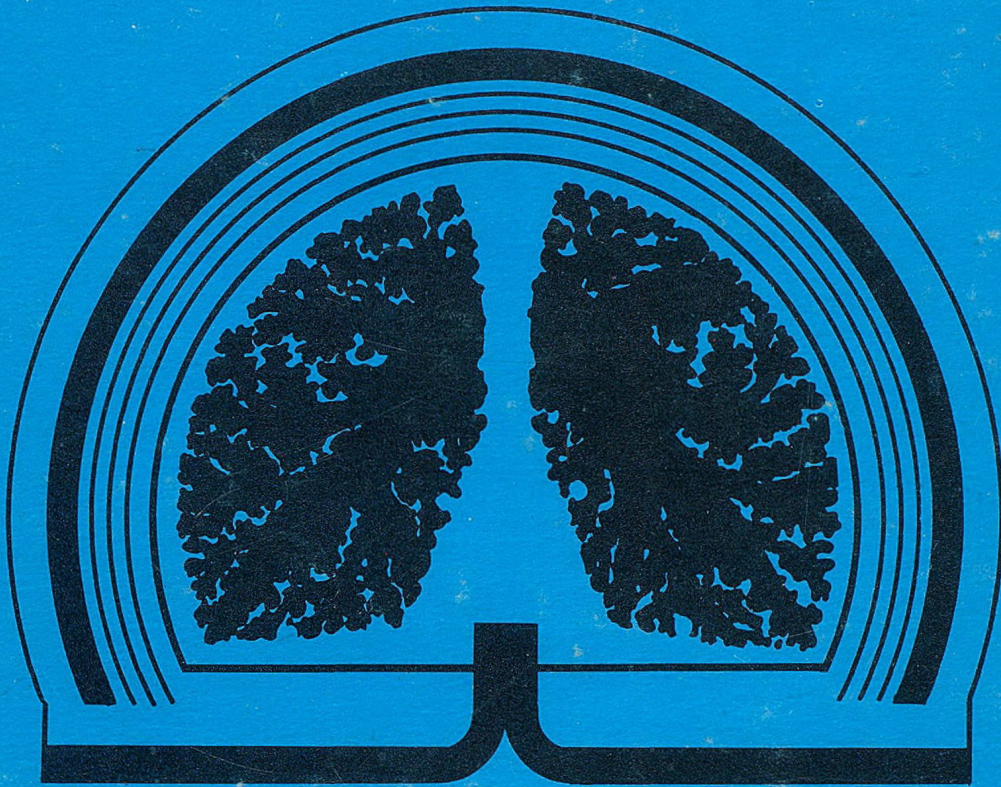


12.11.93

ISSN 0135-5449

SEARLE

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3
1748396

приложение

'93

1993 приложение

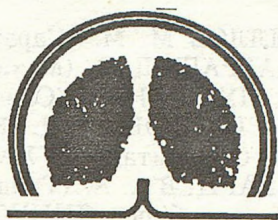


Once-a-day
Maxaquin
(lomefloxacin) 400-mg tablets



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



'93

приложение

МАКСАКВИН
НОВЫЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ
ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ
«Searle International», США

специальный выпуск

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А. Г. Чучалин — главный редактор
С. А. Булгаков, Б. Т. Величковский, Р. А. Григорьянц,
И. С. Гущин, И. Г. Даниляк,
Н. А. Дидковский — зам. главного редактора,
М. Н. Зубков, С. Ю. Каганов, Л. М. Клячкин, А. Н. Кокосов,
П. М. Котляров, В. Е. Ноников,
А. А. Овчинников, С. Н. Орлов, М. И. Перельман,
Г. З. Пискунов, А. А. Приймак,
Д. Г. Солдатов — ответственный секретарь,
П. В. Стручков, Г. Б. Федосеев, А. Л. Черняев, Е. И. Шмелев,
В. С. Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В. Н. (Рязань), КИРИЛЛОВ М. М. (Саратов), КОРКИНА Л. Г. (Москва),
ЛУЦЕНКО М. Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д. Э. (Махачкала), НЕСТЕРОВСКИЙ Я. И.
(Челябинск), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н. В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л. К.
(Москва), СЕДОВ К. Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л. Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С. А.
(Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), СУХАНОВА Г. И. (Владивосток),
ТРУБНИКОВ Г. В. (Барнаул), ХАДАРЦЕВ А. А. (Тула), ШНИПАС П. А. (Каунас),
ШУЛУТКО М. Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л. Э. (Таллинн)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

105077, Г. МОСКВА, 11-Я ПАРКОВАЯ УЛИЦА, ДОМ 32/61,
НИИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ МЗ РФ, РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА «ПУЛЬМОНОЛОГИЯ»
Т. 465-48-77

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ Т. Н. ВАСИЛЕЙСКАЯ

Госуд. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

П48396

СОДЕРЖАНИЕ

Чучалин А.Г. Основные механизмы защиты органов дыхания	6
Максакин (ломефлоксацин) — Международный опыт экспериментального и клинического изучения; материал подготовлен специалистами фирмы «Searle»	
Структура и антибактериальная активность Максакина (ломефлоксацин гидрохлорид) — препарата группы фторхинолонов (обзор литературы)	8
Фармакокинетические свойства Максакина	14
Максакин при лечении обострений хронического бронхита	21
Применение Максакина для лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей	25
Клиническая эффективность Максакина	31
Обзор исследований по безопасности Максакина	36
Клинико-экспериментальное изучение Максакина в России	
Гришина И.А., Пучкова Л.С., Яковлев В.П. Изучение чувствительности к Максакину клинических штаммов микроорганизмов, выделенных от больных с раневой и ожоговой инфекцией	42
Дронова О.М., Левинская Е.Ю. Антибактериальная активность фторхинолонов в отношении микроорганизмов — возбудителей внутрибольничных инфекций в онкологической клинике	45
Падейская Е.Н., Пушкина Т.В., Павлова М.В., Гришина И.А., Радкевич Т.П., Дронова О.М., Левинская Е.Ю., Аракелова О.Н., Еришова Т.Ю., Фусова С.А., Богатова И.С. Чувствительность клинических штаммов бактерий к Максакину	47
Падейская Е.Н., Стебаева Л.Ф. Влияние Максакина на морфологию и ультраструктуру грамотрицательных бактерий	50
Фадеева Н.И., Шульгина М.В. Механизм бактерицидного действия Максакина в опытах с <i>Escherichia coli</i> K 12	55
Голованова И.В., Шарова С.А., Чичерина Л.А., Федосеев Н.А., Милосердова М.А., Гуськова Т.А., Стебаева Л.Ф., Падейская Е.Н. Токсикологическая характеристика Максакина	59
Падейская Е.Н., Шипилова Л.Д., Мнацаканян В.Э. Химиотерапевтическая активность Максакина in vivo на моделях острых бактериальных инфекций в опытах на мышцах	63
Ноников В.Е., Макарова О.В., Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н. Максакин при лечении обострений хронического бронхита и очаговых пневмоний	67
Падейская Е.Н. Активность Максакина в отношении микобактерий in vitro сравнительно с активностью других фторхинолонов	71
Соколова Г.Б., Куничан А.Д., Корякин В.А., Зия А.В., Шатава М.Н. Максакин в комплексной терапии больных туберкулезом легких	73
Савицкая К.И., Трапезникова М.Ф., Нехорошева А.Г., Насонов В.Н., Дутов В.В., Шанина А.Г., Калинин В.Н.	

CONTENTS

Chuchalin A.G. Basic mechanisms of protection of respiratory organs.	6
Maxaquin (Lomefloxacin): International experience of experimental and clinical studies. The materials provided by Searle's specialists	
Structure and Antibacterial Activity of Maxaquin (Lomefloxacin Hydrochloride, a fluorquinolone group drug). Literature Review.	8
Pharmacokinetic properties of Maxaquin.	14
Use of Maxaquin in treatment of exacerbations of chronic bronchitis.	21
Use of Maxaquin in treatment and prophylaxis of urinary tract infections (UTI).	25
Clinical efficacy of Maxaquin.	31
Maxaquin safety review.	36
Clinical and Experimental Studies of Maxaquin in Russia	
Grishina I.A., Puchkova L.S., Yakovlev V.P. Study of susceptibility to Maxaquin of clinical strains of microorganisms isolated in patients with wound and burns infections.	42
Dronova O.M., Levinskaya E.Y. Antibacterial activity of fluorquinolones with regard to microorganisms -- pathogens of in-hospital infections in oncological clinics.	45
Padeyskaya E.N., Pushkina T.V., Pavlova M.V., Grishina I.A., Radkevich T.P., Dronova O.M., Levinskaya E.Y., Arakelova O.N., Yerzhova T.Y., Fusova S.A., Bogatova I.S. Susceptibility of clinical strains of bacteria to Maxaquin.	47
Padeyskaya E.N., Stebayeva L.F. Effect of Maxaquin on morphology and ultrastructure of gram-negative bacteria.	50
Fadeeva N.I., Shulgina M.V. Mechanism of bactericidal activity of Maxaquin in studies with <i>E. coli</i> K 12.	55
Golovanova I.V., Sharova S.A., Chicherina L.A., Fedoseev N.A., Miloserdova M.A., Guskova T.A., Stebaeva L.F., Padeyskaya E.N. Toxicological characteristics of Maxaquin.	59
Padeyskaya E.N., Shipilova L.D., Mnatzakanyan V.E. Chemotherapeutic activity of Maxaquin invivo in models of acute bacterial infections in mice.	63
Nonikov V.E., Makarova O.V., Zubkov M.N., Gugutzidze E.N. Use of Maxaquin in treatment of exacerbations of chronic bronchitis and focal pneumonias.	67
Padeyskaya E.N. Activity of Maxaquin against mycobacteria in vitro in comparison with other fluorquinolones.	71
Sokolova G.B., Kunichan A.D., Koryakin V.A., Ziya A.V., Shapatava M.N. Use of Maxaquin in combinations therapy of pulmonary TB.	73
Savitskaya K.I., Trapeznikova M.F., Nekhorosheva A.G., Nasonov V.N., Dutov V.V., Shanina A.G., Kalinin V.N. Taxo-	

Таксономия возбудителей и применение Максаквина и ципрофлоксацина в лечении осложненных инфекций мочевыводящих путей	76	nomy of pathogens and use of Maxaquin and Ciprofloxacin in treatment of complicated UTI.
Кисина В.И., Дмитриев Г.А., Беднова В.Н., Васильев М.М., Наволоцкая Т.И. Клинико-лабораторная оценка эффективности терапии урогенитальных инфекций Максаквином	80	Kisina V.I., Dmitriev G.A., Bednova V.N., Vasiliev M.M., Navolotskaya T.I. Clinical and laboratory evaluation of Maxaquin efficacy in treatment of urogenital infections.
Савицкая К.И., Солодилова О.Е., Русанова Е.В., Шанина А.Г., Насонов В.Н. Влияние Максаквина и ципрофлоксацина на систему антиинфекционной резистентности больных пиелонефритом на фоне нефролитиаза	83	Savitskaya K.I., Solodilova O.E., Rusanova E.V., Shanina A.G., Nasonov V.N. Effect of Maxaquin and Ciprofloxacin on the system of anti-infection resistance of patients with pyelonephritis developing against the background of nephrolithiasis.
Делекторский В.В., Яичкова Г.Н., Федоров С.М., Лебедева Т.В., Лупан И.Н. Максаквин в лечении рецидивирующего урогенитального хламидиоза (клинико-лабораторное и электронно-микроскопическое исследование)	87	Delektorskiy V.V., Yashcova G.N., Fedorov S.M., Lebedeva T.V., Lupan I.N. Use of Maxaquin in treatment of recurring urogenital chlamydiosis (clinical/laboratory and electronic microscope studies).
Борисенко К.К., Зудин Б.И., Кисина В.И., Шелехов Н.А. Максаквин в терапии заболеваний, передаваемых половым путем	90	Borisenko K.K., Zudin B.I., Kisina V.I., Shelekhov N.A. Use of Maxaquin in treatment of sexually-transmitted diseases
Яковлев В.П., Блатун Л.А., Гришина И.А. Рандомизированное клинико-лабораторное исследование эффективности Максаквина в сравнении с ципрофлоксацином при лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей	92	Yakovlev V.P., Blatun L.A., Grishina I.A. Randomized clinical/laboratory study of Maxaquin efficacy versus ciprofloxacin in treatment of patients with skin and soft tissue infections.
Белов Б.С., Шубин С.В., Насонова В.А., Солдатова С.И. Максаквин в комплексном лечении ревматических заболеваний	95	Belov B.S., Shubin S.V., Nasonova V.A., Soldatova S.I. Use of Maxaquin in combination treatment of rheumatic diseases.
Шипилова Л.Д., Падейская Е.Н. Активность Максаквина в эксперименте на моделях менингоэнцефалитов мышей, вызванных <i>Ps.aeruginosa</i> и <i>Kl.pneumoniae</i>	97	Shipilova L.D., Padeyskaya E.N. Activity of Maxaquin in experiments with models of meningoencephalitis in mice caused by <i>Ps. aeruginosa</i> and <i>Kl. pneumonia</i> .
Гуськова Т.А. Зависимость химиотерапевтического эффекта Максаквина от хронобиологического ритма деятельности макроорганизма	101	Guskova T.A. Dependence of chemotherapeutic efficacy of Maxaquin on chronobiological rhythms of microorganism activity.
Опыт применения Максаквина в клиниках Новосибирска	103	Experience of the use of Maxaquin in the clinics of the Novosibirsk city.
Падейская Е.Н. Итоги экспериментального и клинического изучения Максаквина (ломефлоксацина гидрохлорида) в России	104	Padeyskaya E.N. Review of clinical and experimental studies of Maxaquin (Lomefloxacin Hydrochloride) in Russia.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ МАКСАКВИН В РОССИИ

Фирма «SEARLE» через своего представителя -
фирму «VITAS CORPORATION» передала

Российскому Фонду

«З Д О Р О В Ь Е Ч Е Л О В Е К А»

на 500 000 долларов

10 000 флаконов антибактериального препарата

МАКСАКВИН

(200 000 таблеток по 400 мг).

Фонд «Здоровье человека» в декабре 1992 г. направил Максаквин в 100 медицинских учреждений России (больницы, клиники) в городах Архангельск, Барнаул, Благовещенск, Брянск, Воронеж, Вятка, Иваново, Калуга, Красноярск, Москва, Новосибирск, Санкт-Петербург, Тверь и другие; при передаче учитывали профиль и объем работы лечебного учреждения, тяжесть контингента больных.

В настоящем издании публикуются первые итоги проведенных клинических наблюдений при лечении более чем 800 больных инфекционными заболеваниями дыхательных и мочевыводящих путей, с урогенитальной инфекцией, ревматизмом, туберкулезом. Полученные данные подтверждают и хорошо дополняют положительный международный опыт применения Максаквина более чем на 6000 больных.

А. Г. Чучалин

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Инфекционные воспалительные процессы органов дыхания являются одной из наиболее распространенных причин болезней человека. Прогресс в области противовоспалительных средств позволил решить целый ряд проблем в лечении инфекционных заболеваний. Однако по-прежнему сохраняется актуальность как в поиске новых средств контроля за течением воспалительного процесса и новых антибактериальных препаратов, так и необходимости более глубокого изучения природы защитных механизмов дыхательных путей. Последние два десятилетия ознаменовались созданием эффективных противовоспалительных препаратов. Вместе с тем отмечена тенденция к быстрому формированию резистентности к новому поколению химиотерапевтических средств. Так, в течение 80—90-х годов резистентность туберкулезной палочки к рифампицину возросла до 60%, к цефалоспорином первой и второй генерации достигает более 50%. В течение последних двух лет появляются сообщения о возрастающей резистентности грамотрицательной флоры к хинолоновым антибактериальным препаратам. Механизмы резистентности по своей природе разнообразны, в данной статье они только констатируются.

Одной из важных нереспираторных функций легких является их участие в иммунологических механизмах воспалительной реакции. С описанием бронхоассоциированной лимфоидной ткани значительно расширились представления о природе иммунологического ответа. Он самым тесным образом взаимодействует с эскалаторным механизмом. Инициальной фазой воспалительной реакции является фаза дисфункции ресничек мерцательного эпителия. Замедление биения ресничек совпадает с увеличением вязкости бронхиального секрета. В зависимости от природы микроорганизма процессы прямого воздействия на функцию ресничек или же на активность бокаловидных желез различны. В последнее время, оно было значительно стимулировано исследованиями по муковисцидозу, большое значение придается нарушению транспорта ионов Na, Cl, K через мембрану эпителиальных клеток. Нарушения транспортных механизмов эпителиальных клеток оказывают влияние на повышение вязкости мокроты. Типичным примером могут служить больные муковисцидозом, упорный, надсадный кашель которых сопровождается отхождением вязкого тягучего секрета. Дисэлектролитические процессы воспалительной реакции изменяют локальный осмос, что в свою очередь снижает хемотаксис нейтрофилов. Так це-

лый ряд последовательных событий приводит к следующим важным этапам воспаления — колонизации возбудителя и его адгезии на поверхности эпителиальных клеток.

В развитии всех этих событий большая роль отводится иммунокомпетентным клеткам: макрофагам, лимфоцитам, нейтрофилам, базофилам, тучным клеткам. Организация бронхоассоциированной лимфоидной ткани обеспечивает достаточно высокую степень иммунологической защиты слизистой дыхательных путей. Макрофагальная система обеспечивает фагоцитоз, существенно снижающий степень колонизации возбудителей. Гетерогенная популяция макрофагов в разной степени участвует в формировании регуляторов межклеточного взаимодействия — цитокинов. В последние годы большая серия исследований была посвящена интерлейкинам, интерферону. Во взаимодействии интерлейкина-4 и интерферона-гамма, полагают, лежит область формирования аллергии, противовирусной активности. Достижения столь дифференцированного иммунологического ответа возможны при кооперации целого ряда иммунокомпетентных клеток. Одним из начальных механизмов иммунологической защиты является опсонизация микроорганизма, что осуществляется при участии секреторного иммуноглобулина A. У лиц, имеющих дефицит в синтезе иммуноглобулина A, как правило, отмечается склонность к частым рецидивирующим инфекционным заболеваниям дыхательных путей. В цитокиновых реакциях большая роль отводится Т-лимфоцитам, в то время как гуморальный иммунитет связывают с функцией В-лимфоцитов.

Неспецифические факторы, такие как холод, сухой жаркий воздух, ингаляции аэрозолей химических соединений, радионуклиды, оказывают негативное действие на барьер слизистых оболочек дыхательных путей, способствуя развитию воспалительной реакции. Большой прогресс в понимании природы воспаления дыхательных путей достигнут с внедрением в клиническую практику бронхоальвеолярного лаважа как диагностического метода. Итак, начальными звеньями воспалительной реакции являются дисфункция ресничек мерцательного эпителия, изменение вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета, колонизация возбудителей и их адгезия к мембранам эпителиальных клеток. Дальнейшие этапы воспаления, они были изучены в классических работах предшествующего этапа, и некоторые механизмы — персистенция

возбудителей и их резистенция к химиотерапевтическим препаратам остаются вопросами интенсивных научных исследований.

Основная точка приложения антимикробных препаратов направлена на прерывание колонизации возбудителя или же возбудителей. Вместе с тем они не являются средствами, особенно это касается антибиотиков, сульфаниламидных препаратов и хинолонов, способными моделировать иммунный ответ. Более того, они, как правило, снижают местный иммунитет. По сегодняшний день остается актуальным сочетание химиотерапии и иммунотерапии.

Статьи, которые представлены в этом номере журнала, касаются клинических испытаний ломефлоксацина (Максаквин)* — одного из эффективных фторхинолонов последней генерации. Его большое

*Ломефлоксацин, хорошо изученный в различных странах, зарегистрирован в США под названием Максаквин (фирма «Searle») и под этим же названием зарегистрирован в России поэтому в материалах данного издания представлен под названием Максаквин.

преимущество состоит в том, что он активно накапливается в очаге воспаления и обеспечивает высокую концентрацию в тканях, превышающую уровень препарата в крови. Следующим его важным преимуществом является пролонгированный эффект: по принципу — одна таблетка в день. Это условие важно при многих обстоятельствах, но особенно у пожилых людей. Наконец, из прочих достоинств ломефлоксацина также следует указать, что он не вступает в интерреакцию с теофиллином. У больных, в первую очередь с обструктивными заболеваниями легких, длительное время получающих теофиллин пролонгированного действия, это является важным условием. Многие антибиотики значительно снижают эффективность теофиллина.

Вместе с тем при общей привлекательности ломефлоксацина, необходима напряженная исследовательская работа в изучении разнонаправленных механизмов действия хинолонов. В отечественной литературе это первые попытки дать всестороннюю информацию по вопросу клинической фармакологии ломефлоксацина.

МАКСАКВИН (ЛОМЕФЛОКСАЦИН) — Международный опыт экспериментального и клинического изучения; материал подготовлен специалистами фирмы «Searle»

СТРУКТУРА И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА (ЛОМЕФЛОКСАЦИН ГИДРОХЛОРИД) — ПРЕПАРАТА ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ (Обзор литературы)

Фторхинолоны представляют собой относительно новый класс антимикробных препаратов. Родоначалником этого класса препаратов является налидиксовая кислота (на самом деле производное нафтиридина, но этот препарат обычно называют хинолоном, рис. 1). Она впервые была применена для лечения инфекций мочевых путей в 1962 году. Оксолиновая кислота, производное хинолона, стала использоваться несколько позже. Модификация этой основной химической структуры закончилась появлением нового поколения хинолонов, характеризующихся наличием фтора в положении 6 хинолонового ядра (отсюда фторхинолоны или 6-фторхинолоны) и пиперазинилового радикала или какого-либо аналогичного по свойствам гетероцикла в

положении 7 [1,2]. Норфлоксацин — первый из этих новых соединений, который стал использоваться в медицинской практике. Фторхинолоны как класс характеризуются более широким спектром и более высокой активностью, чем хинолоны более раннего поколения, не содержащие фтора в молекуле. Фторхинолоны значительно лучше всасываются при пероральном введении. Все перечисленное позволяет применять эти препараты в клинике для лечения широкого круга инфекций.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И АКТИВНОСТЬЮ

Фторхинолоны различаются между собой в основном по характеру заместителей, присоединенных к азоту в положении 1 и к углероду в положении 7 ядра хинолона, а также по наличию углерода или азота в положении 8 цикла [3,4]. Соединения с атомом азота в положении 8 (как у налидиксовой кислоты) являются по существу производными 1,8-нафтиридина, но их принято также называть хинолонами. Структурные модификации молекулы 6-фторхинолонов различно влияют на антимикробную активность, фармакокинетику и метаболические свойства препаратов этой группы. Антимикробная активность фторхинолонов — в основном результат сочетания высокого проникновения препаратов в клетки микроорганизмов и селективного подавления фермента — бактериальной ДНК-гиразы [3]. Карбоксильная группа в положении 3, кетогруппа в положении 4 и взаимодействие между ними необходимы для избирательного ингибирования хинолонами ДНК-гираз. Введение атома фтора в положение 6 ядра хинолона приводит к значительному усилению подавления гиразы и также значительно усиливает проникновение препаратов в клетку. Введение остатка пиперазина или другого 5- или 6-членного гетероцикла (пирролидинил, пирролил, тиазолидинил, тиоморфолинил) в качестве заместителя в положении 7 также играет важную роль в повышении степени проникновения в клетку. Дополнительное введение метильной группы в структуру пиперазина приводит либо к увеличению грамположительной активности, либо к улучшению фармакокинетических параметров. В случае

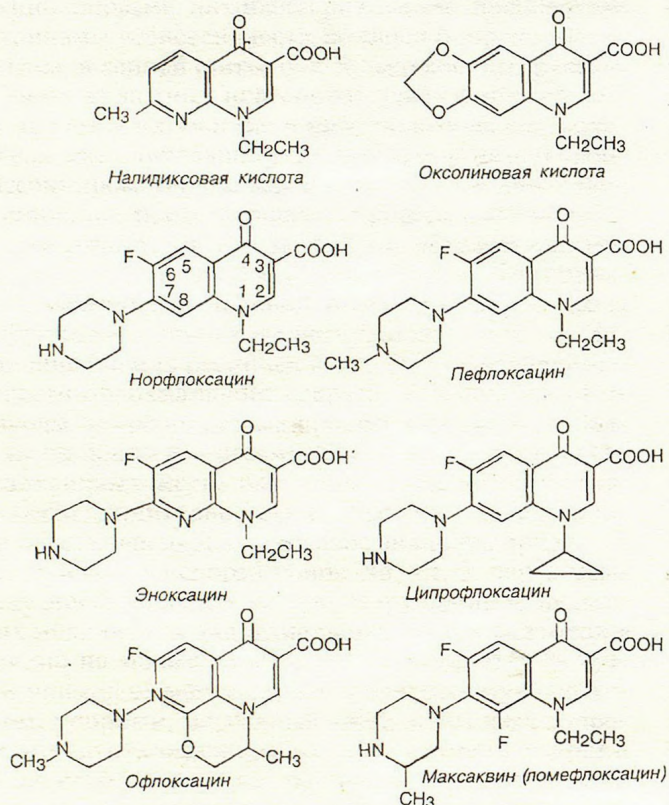


Рис.1 Структура некоторых хинолонов и фторхинолонов.

Максаквина введение метильной группы в положение 3 пиперазинила существенно повышает степень всасывания и обеспечивает минимальный метаболизм препарата в организме [5].

Возможно введение заместителей в положении 8 хинолинового цикла: либо введение в структуру молекулы еще одного фтора, как у Максаквина, либо циклизация молекулы по положениям 1,8, как у офлоксацина (см.рис.1). Эти модификации приводят к небольшому понижению активности *in vitro*, но сохраняется или повышается активность *in vivo* вследствие оптимизации фармакокинетических свойств и стабильности молекулы *in vivo*. Максаквин с его широким спектром действия и улучшенными фармакокинетическими характеристиками является примером постоянного усовершенствования в пределах данного класса химических веществ.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МАКСАКВИНА

Антибактериальная активность Максаквина является в первую очередь результатом его избирательного подавления бактериальной ДНК-гиразы [6], фермента из группы топоизомера II, который отвечает за раскручивание ДНК [7,8]. Хотя клетки человека имеют схожие ферменты из общего класса топоизомеров, фермент организма человека не подавляется хинолонами, за исключением случаев очень больших концентраций [9,10]. Это селективное подавление ДНК-гиразы бактерий позволяет успешно применять Максаквин в качестве антимикробного средства и не оказывать цитотоксического действия на клетки макроорганизма. Максаквин вызывает подавление синтеза ДНК, что приводит к бактерицидному эффекту [6]. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) Максаквина для большинства возбудителей не превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) более чем в 2 раза [7,8]. Бактерицидный эффект наблюдается даже у неделящихся клеток [19]. Увеличение в опыте *in vitro* величины инокулята незначительно влияет на активность Максаквина [12-14, 20-26].

Определение времени, необходимого для проявления бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, показало, что Максаквин оказывает быстрый бактерицидный эффект [11,14,15,17,18,23,27]. Подавление роста бактерий на 99% наблюдалось в опытах с *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *Proteus spp.* и *Serratia spp.* через 2 часа после начала воздействия препаратом [18]. В опытах с клиническими штаммами *E.coli* Максаквин оказывал более сильное бактерицидное действие, чем ципрофлоксацин, при одинаковых кратных значениях МПК (рис.2) [28].

В исследования *in vitro* было показано, что Максаквин подавлял рост бактерий и блокировал развитие факторов вирулентности, таких как нуклеаза и α -токсин, у *S.aureus* и *pili* (пили), ответственных за адгезию, у *E.coli* [28,29]. Это свойство препарата может также способствовать повышению его клинической эффективности, особенно при ле-

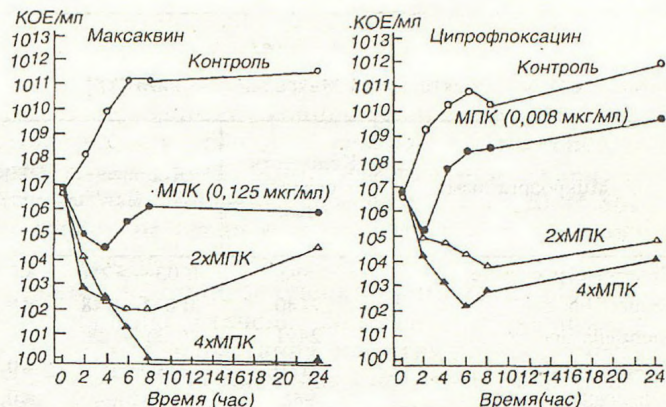


Рис.2 Бактерицидная активность Максаквина и ципрофлоксацина в отношении *E. coli* при различных кратных МПК [28]. КОЕ — колониеобразующая единица.

чении инфекций мочевых путей, когда адгезия возбудителя может быть ключом к проявлению его патогенности. Максаквин оказывает постантибиотический эффект (ПАЭ) в отношении *P.aeruginosa*, *E.coli* и *S.aureus* [14,18,20,30,31] и резко повышает степень гибели клеток этих бактерий после фагоцитоза полинуклеарами [30,32].

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К МАКСАКВИНУ

Во многих медицинских центрах мира изучалась чувствительность большого числа различных видов и штаммов микроорганизмов к Максаквину [11-28, 33-79]. Эти исследования показали активность Максаквина *in vitro* в отношении широкого спектра возбудителей, встречающихся в клинической практике.

Изучение чувствительности бактерий к Максаквину (определение минимальных подавляющих концентраций — МПК) с применением метода разведений в жидкой питательной среде или в агаре сравнительно с другими антимикробными препаратами проводилось более чем на 50000 клинических штаммах бактерий в 86 центрах 18 стран [80]; некоторые центры включали в исследование и контрольные лабораторные штаммы, в том числе устойчивые к ряду антибиотиков и к хинолонам. В таблице приведены результаты проведенных исследований во всех 86 центрах [12-14,20-26]. Чувствительность к Максаквину определялась с помощью критериев [13]: чувствительный — ≤ 2 мкг/мл; умеренно чувствительный — 4-8 мкг/мл; устойчивый — ≥ 16 мкг/мл.

Грамотрицательные микроорганизмы. Грамотрицательные патогенные микроорганизмы высокочувствительны к Максаквину. Более 90% изолятов из семейства *Enterobacteriaceae* подавляются концентрацией $\leq 1,0$ мкг/мл. Штаммы *Haemophilus influenzae* и *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, которые резистентны ко многим β -лактамным антибиотикам из-за продукции β -лактамазы, чувствительны к Максаквину при уровне МПК ≤ 25 мкг/мл. Штаммы *Legionella pneumophila* высокочувствительны к Максаквину: МПК₉₀ для исследованных штаммов составляла $\leq 0,25$ мкг/мл, для 15 стандар-

Антибактериальная активность Максаквина *in vitro* [28]

Микроорганизм	Количество исследованных	Диапазон МПК, мкг/мл	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл	Чувствительные, %	Умеренно чувствительные, %	Чувствительные умеренно чувствительные, %
<i>Enterobacter cloacae</i>	1393	0,03—≥256	≤0,25	0,5	97,8	1,8	99,6
<i>Escherichia coli</i>	7140	0,015—128	≤0,25	0,5	98,1	1,6	99,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2491	0,03—128	≤0,25	2,0	91,0	7,5	98,4
<i>Proteus mirabilis</i>	2110	0,06—64	≤0,25	1,0	95,7	3,9	99,6
<i>Salmonella species</i>	988	≤0,016—4,0	≤0,25	≤0,25	99,6	0,4	100
<i>Serratia marcescens</i>	887	0,03—128	0,5	2,0	90,3	7,1	97,4
<i>Shigella sonnei</i>	148	0,12—2,0	≤0,25	≤0,25	100	0	100
<i>Moraxella</i> (<i>Branhamella catarrhalis</i>)	465	0,125—0,5	≤0,25	≤0,25	100	0	100
<i>Haemophilus influenzae</i>	974	≤0,03—8,0	≤0,25	≤0,25	99,9	0,1	100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	322	≤0,016—2,0	≤0,25	≤0,25	100	0	100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	397	≤0,1—≥256	0,5	8,0	76,1	16,6	92,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4142	0,06—≥256	2,0	8,0	63,2	30,6	93,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	4091	0,06—≥256	1,0	2,0	94,9	3,8	98,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1268	≤0,1—128	1,0	2,0	95,6	3,2	98,7
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	324	0,5—16	2,0	4,0	67,6	32,1	99,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	1319	≤0,25—128	4,0	8,0	9,1	83,5	92,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	691	≤0,25—≥256	8,0	16	8,8	76,7	85,5
<i>Legionella pneumophila</i>	353	≤0,004—0,25	0,062	≤0,25	100	0	100
<i>Mycoplasma hominis</i>	115	0,5—8,0	4,0	8,0	47,0	53,0	100
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	124	≤0,25—16	4,0	8,0	32,3	66,9	99,2

тных эталонных штаммов *Legionella* — ≤0,125 мкг/мл. МПК₉₀ Максаквина для большого числа исследованных клинических штаммов *P.aeruginosa* находится в пределах 8,0 мкг/мл, МПК₅₀ — 2,0 мкг/мл. Развитие устойчивости к фторхинолонам чаще встречается у *Pseudomonas*, чем у других видов бактерий [81]. Активность Максаквина включает умеренное подавление внутриклеточных грамотрицательных микроорганизмов, среди них *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamidia trachomatis*.

Грамположительные микроорганизмы. Максаквин обнаруживает достаточно высокую активность *in vitro* (МПК₉₀ — 2,0 мкг/мл) в отношении штаммов *S.aureus* и других видов стафилококков (*S.haemolyticus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*). Штаммы *S.aureus*, резистентные к метицилину или оксациллину, также чувствительны к Максаквину, как и метициллин- или оксациллинчувствительные штаммы [80], хотя некоторые штаммы *S.aureus*, резистентные к метицилину, показывают иногда достаточно высокую степень резистентности к фторхинолонам, как классу веществ [82,83]. Стрептококки, включая *E.faecalis* и *S.pneumoniae* и другие грамположительные микроорганизмы, являются менее чувствительными к Максаквину, чем стафилококки, хотя от 1/2 до 2/3 исследованных штаммов были чувствительны или умеренно чувствительны к Максаквину.

Анаэробные микроорганизмы. Максаквин обладает невысокой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов. Однако при совместном применении с метронидазолом имеет место синергидный эффект.

Изучение чувствительности бактерий к Максаквину с применением метода дисков [28] проведено в 295 центрах в 38 странах. Это исследование предусматривало оценку чувствительности большого количества свежeweделенных штаммов аэробных бактерий в широких географических масштабах. Исследование выполнялось с помощью стандартных дисков, содержащих 10 мкг Максаквина. Критерии чувствительности: чувствительный штамм — диаметр зоны задержки 22 мм; умеренно чувствительный — 16—21 мм; резистентный — 15 мм. Во Франции и Германии использовали диски с содержанием 5 мкг Максаквина и применяли несколько отличающиеся критерии чувствительности [13]. Клинические штаммы считались пригодными для оценки, только если размеры зон контрольных штаммов были в приемлемых размерах.

На рис. 3 представлены результаты исследования более чем 580000 штаммов.

Грамотрицательные микроорганизмы. 93% из почти 370000 исследованных штаммов были чувствительны к Максаквину, среди них 97% *Enterobacteriaceae*, 97% сверхчувствительных видов и 75% других грамотрицательных видов



Рис.3 Чувствительность 582012 изолятов, собранных в разных странах, к Максаквину (метод дисков) [28].

(см.рис.3). Из почти 55000 исследованных штаммов *Pseudomonas* 75% *P.aeruginosa* и 78% *P.maltophilia* были чувствительны к Максаквину.

Грамположительные микроорганизмы. 88% из почти 147000 исследованных штаммов стафилококков были чувствительны к Максаквину (см.рис.3). Стрептококки были менее чувствительны к Максаквину, среди них приблизительно 57% были либо чувствительны, либо умеренно чувствительными. *S.pneumoniae* был несколько более чувствительным, чем другие стрептококки, причем 77% штаммов были либо чувствительными, либо умеренно чувствительными.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКСАКВИНА С ДРУГИМИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

В исследованиях *in vitro* показано, что Максаквин проявляет синергизм с β -лактамами антибиотиками в отношении штаммов *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и *Serratia* [28,84]. Опубликованы данные, что сочетание Максаквина с β -лактамом может блокировать продукцию β -лактамазы у штаммов *Enterobacter cloacae*, характеризующихся гиперпродукцией этого фермента [28].

В исследованиях *in vitro* показано, что сочетание Максаквина и метронидазола является аддитивным или синергидным в отношении большинства анаэробов [85].

РАЗВИТИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К МАКСАКВИНУ

В экспериментах *in vitro* при контакте бактерий с увеличивающимися концентрациями Максаквина устойчивость к препарату развивается постепенно. Редки случаи, когда устойчивость к Максаквину *in vitro* (10^{-8} - 10^{-10}) развивалась сразу [11,13,20,34,86]. Максаквин может *in vitro* препятствовать переносу плазмид резистентности [87].

Анализ результатов оценки применения Максаквина в клинике в течение 30 месяцев не обнаружил значительного нарастания развития резистентности к препарату, за исключением некоторых видов бактерий в тех географических регионах, где широко использовались фторхинолоны [88]. Можно отметить тенденцию к развитию устойчивости у стафилококков и у грамотрицательных палочек рода *Pseudomonas* и *Acinetobacter* [89]. Самый высокий уровень развития резистентности отмечен во Франции [90]. Об увеличивающейся распространенности резистентности среди стафилококков сообщалось и в связи с другими фторхинолонами [91]. Не наблюдалась перекрестная устойчивость между Максаквином, с одной стороны, и другими классами антимикробных средств, с другой, такими как аминогликозиды, пенициллины, тетрациклины, цефалоспорины или сульфонамиды [20,22,28]. Штаммы, у которых развилась резистентность к другим фторхинолонам, более устойчивы и к Максаквину [13,20,22]. Штаммы, резистентные к налидиксовой кислоте, обнаруживают изменяющуюся чувствительность к Максаквину.

АКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА *IN VIVO*

Максаквин активен *in vivo* в отношении большого спектра микроорганизмов, включая *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, метициллинустойчивые *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *P.pneumophila* и *Mycobacterium leprae* при исследованиях на моделях экспериментальных инфекций [11,12,21,33,59,92-96]. Активность Максаквина *in vivo* выше активности эноксацина и норфлоксацина и равна ципрофлоксацину и офлоксацину, несмотря на относительно более высокую активность *in vitro* последних двух фторхинолонов. Высокая эффективность Максаквина *in vivo* непосредственно связана с оптимальными фармакокинетическими свойствами препарата [97]. Эффективность Максаквина при экспериментальных инфекциях коррелирует с пиковой концентрацией (C_{max}) в плазме и/или площадью под кривой «концентрация-время» (AUC) [98]. C_{max} и AUC для Максаквина значительно больше, чем эти параметры для ципрофлоксацина и большинства других фторхинолонов.

З а к л ю ч е н и е

Максаквин — один из наиболее новых препаратов в группе фторхинолонов. Подобно другим препаратам этого класса веществ Максаквин высоко активен *in vitro* в отношении *N.gonorrhoeae*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* и большинства

аэробных грамотрицательных палочек. Максаквин менее активен *in vitro* против облигатных анаэробов и стрептококков. Организмы, резистентные к метициллину, пенициллину или аминогликозидам, обычно чувствительны к Максаквину. Максаквин очень хорошо всасывается и обеспечивает уровень терапевтической концентрации в большинстве тканей и жидкостей организма. Широкий спектр и бактерицидная активность в сочетании с благоприятными фармакокинетическими характеристиками позволяют рассматривать Максаквин как прекрасное лекарственное средство для лечения большого круга инфекций при условии назначения препарата один раз в день.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Wolfson J.S., Hooper D.C. Fluoroquinolone antimicrobial agents // Clin. Microbiol. Rev.— 1989.— Vol.2.— P.378—424.
- 2 Neu H.C. Quinolone antimicrobial agents // Annu. rev. Med.— 1992.— Vol.43.— P.465—486.
- 3 Chu D.T., Fernandes P.B. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones // Antimicrob. Agents Chemother.— 1989.— Vol.33.— P.131—135.
- 4 Hooper D.C., Wolfson J.S. Mode of action of the quinolone antimicrobial agents: review of recent information // Rev. Infect. Dis.— 1989.— Vol.11, Suppl.5.— P.S902—S911.
- 5 Neu H.C. Pharmacokinetics, microbiology, cost: interrelated problems for the 1990s that impact on the use of fluoroquinolone antimicrobial agents // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.2S—7S.
- 6 Piddock L.J.V., Hall M.C., Wise R. Mechanism of action of lomefloxacin // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.1088—1093.
- 7 Cozarella N.R. DNA gyrase and the supercoiling of DNA // Science.— 1980.— Vol.207.— P.953—960.
- 8 Gellert M. DNA topoisomerases // Annu. Rev. Biochem.— 1981.— Vol.50.— P.879—910.
- 9 Liu L.F., Rowe T.C., Yang L. et al. Cleavage of DNA by mammalian DNA topoisomerase II // J. Biol. Chem.— 1983.— Vol.258.— P.15365—15370.
- 10 Hussy P., Maas G., Tummeler B. et al. Effect of 4-quinolones and novobiocin on calf thymus DNA polymerase primase complex, topoisomerases I and II, and growth of mammalian lymphoblasts // Antimicrob. Agents Chemother.— 1986.— Vol.29.— P.1073—1078.
- 11 Hirose T., Okezaki E., Kato H. et al. In vitro and in vivo activity of NY-198, a new difluorinated quinolone // Ibid.— 1987.— Vol.31.— P.854—859.
- 12 Okezaki E., Ohmichi K., Koike S. et al. Bacteriological evaluation of NY-198 // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.99—111.
- 13 Jones R.N., Aldridge K.E., Barry A.L. et al. Multicenter in vitro evaluation of lomefloxacin (NY-198, SC-17111), including tests against nearly 7000 bacterial isolates and preliminary recommendations for susceptibility testing // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1988.— Vol.10.— P.221—240.
- 14 Van der Auwera P., Grenier P., Glupczynsky Y., Pierard D. In-vitro activity of lomefloxacin in comparison with pefloxacin and ofloxacin // J. Antimicrob. Chemother.— 1989.— Vol.23.— P.209—219.
- 15 Robbins M.J., Baskerville A.J., Sanghraika M. et al. Comparative in vitro activity of lomefloxacin, a difluoro-quinolone // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.65S—76S.
- 16 Cornaglia G., Ligozzi M., Pelosi E. et al. In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111) against Enterobacteriaceae enterococci and staphylococci // J. Chemother.— 1989.— Vol.1.— P.81—90.
- 17 Rossolini G.M., Valentini S., Satta G. Evaluation of in vitro antimicrobial activity of lomefloxacin against staphylococci, enterococci, Enterobacteriaceae, and Pseudomonas aeruginosa // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.57S—64S.
- 18 Molinari G., Bandelloni R., Paglia P. et al. In vitro antimicrobial activity and postantibiotics effect of lomefloxacin, a new difluoro quinolone // Ibid.— P.53S—56S.
- 19 Lewin C.S., Amyes S.G.B., Smith G.T. Bactericidal activity of enoxacin and lomefloxacin against Escherichia coli KL 16 // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.8.— P.731—733.
- 20 Chin N.X., Novelli A., Neu H.C. In vitro activity of lomefloxacin (SC-17111, NY-198), a difluoroquinolone 3-carboxylic acid, compared with those of other quinolones // Antimicrob. Agents Chemother.— 1988.— Vol.32.— P.656—662.
- 21 Nishino T., Obana Y., Tanino T. In vitro and in vivo antibacterial activities of HY-198, a new fluoroquinolone // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.57—74.
- 22 Wise R., Andrews J.M., Ashby J.P., Matthews R.S. In vitro activity of lomefloxacin, a new quinolone antimicrobial agent, in comparison with those of older agents // Antimicrob. Agents Chemother.— 1988.— Vol.32.— P.617—622.
- 23 Shah P.M., Muller S., Kipp J., Stille W. In vitro activity of lomefloxacin (NY-198 or SC-47111) // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.97S—101S.
- 24 Edwards R., Kanematsu M., Greenwood D. Laboratory assessment of lomefloxacin (SC-47111) in comparison with norfloxacin // J. Antimicrob. Chemother.— 1988.— Vol.22.— P.885—890.
- 25 Sonstein S.A., Dahlgren J. In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111 or NY-198), a new quinolone antimicrobial against clinical isolates of common pathogens // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.21S—28S.
- 26 Aldridge K.E., Henderberg A., Sanders C.V. Lomefloxacin (SC-47111 or NY-198), a new difluorinated quinolone: comparison of the in vitro activity with other broad spectrum antimicrobials against Enterobacteriaceae, Acinetobacter spp. Aeromonas spp. and Pseudomonas Aeruginosa // Ibid.— P.1S—6S.
- 27 Stratton C.W., Weeks L.S. Bactericidal activity of lomefloxacin SC-47111 (NY-198) and ciprofloxacin against selected pathogens // Ibid.— P.29S—34S.
- 28 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.
- 29 Burnham J.S., Sonstein S.A. Anti-virulence effects of lomefloxacin and other quinolones // Program and Abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1990.— Abstract 1010.
- 30 Pruihl H., McDonald P.J. Lomefloxacin-induced modification of the kinetics of growth of gram-negative bacteria and susceptibility to phagocytic killing by human neutrophils // J. Antimicrob. Chemother.— 1990.— Vol.25.— P.91—101.
- 31 Debbia E.A., Pesce A., Schito G.C. In vitro assessment of the postantibiotic effect of lomefloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.45S—47S.
- 32 Saharkhiz-Langroodi A., Renk C.M. Effect of subminimal inhibitory concentrations of lomefloxacin (NY-198, SC-47111) on phagocytosis of Staphylococcus aureus by human polymorphonuclear leukocytes // Abstracts of the 89th Annual Meeting of the American Society for Microbiology.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.104.— Abstract D134.
- 33 Goto S., Ogawa M., Kaneko Y., Kuwahara S. In vitro and in vivo antibacterial activity of HY-198, a new pyridone carboxylic acid derivative // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.36—56.
- 34 Aldridge K.E., Henderberg A., Gebbia K. et al. Lomefloxacin, a new fluoroquinolone. Studies on in vitro antimicrobial spectrum, potency, and development of resistance // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12.— P.221—233.
- 35 Rustige C., Wiedemann B. Antibacterial activity of lomefloxacin in a pharmacokinetic in vitro model // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.1107—1111.
- 36 Weinstein M.P. Comparative in vitro activity of lomefloxacin and other antimicrobials against 597 microorganisms causing

- bacteremia // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1988.— Vol.11.— P.195—200.
- 37 Wright D.N., Saxon B., Matsen J.M. Comparative in vitro activity of lomefloxacin (SC-47111 or NY-198) against fresh clinical bacterial isolates // *Ibid.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.7S—11S.
- 38 Inderlied C.B., Lancero M.G., Bermudez L.M., Young L.S. In vitro activity of lomefloxacin as compared with ciprofloxacin // *Ibid.*— P.17S—20S.
- 39 Finch R., Martin J., Pilkington R. In-vitro assessment of lomefloxacin (SC-47111)— a new quinolone derivative // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1988.— Vol.22.— P.881—884.
- 40 Sun Z.M., Maskell J.P., Sehgal S.C., Williams J.D. In-vitro activity of lomefloxacin (SC-47111) and other quinolones // *Infection.*— 1989.— Vol.17.— P.165—167.
- 41 Holt H.A., Bywater M.J., Reeves D.S. Comparative in vitro activity of lomefloxacin and other agents against clinical bacterial isolates // *Rev. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.11, Suppl. 5.— P.S933—S934.
- 42 Ross P.W. Antibacterial activity of lomefloxacin // *Ibid.*— P.S936.
- 43 Clarke A.M., Zemcov S.J.V. Comparative in vitro activity of lomefloxacin, a new difluoroquinolone // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.8.— P.164—168.
- 44 Hohan D., Grabowski M., Koss J., Weselowski V. Lomefloxacin, a new difluoroquinolone in vitro activity against gram-positive and gram-negative bacteria // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.77S—82S.
- 45 Dubois J., St-Pierre C. Antibacterial activity of lomefloxacin against urinary tract, gastrointestinal tract, and respiratory tract pathogens // *Curr. Ther. Res.*— 1989.— Vol.45.— P.1000—1005.
- 46 Dette G.A., Knothe H. In vitro evaluation of lomefloxacin // *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*— 1989.— Vol.39.— P.832—835.
- 47 Soussy C.J., Le Van Thoi J., Morel C. et al. In vitro antibacterial activity of lomefloxacin, a new fluoroquinolone, against hospital strains. Results of a multicenter study // *Pathol. Biol. (Paris).*— 1990.— Vol.38.— P.390—396.
- 48 Derlot E., Poyart-Salmeron C., Courvalin P. Antibacterial and plasmid curing activity of lomefloxacin in vitro // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.8.— P.1048—1052.
- 49 Duraso F., Resano F., Gonzalez M.A. Lomefloxacin (SC-47111 or NT-198). Comparative antimicrobial activity against 2002 clinical isolates from hospitals in Mexico City // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1990.— Vol.13.— P.71—75.
- 50 Magalhaes M., Trabulsi L.R., Montelli A.C. Lomefloxacin activity against 2813 clinical isolates: a collaborative study at three medical centers in Brazil // *Ibid.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.35S—39S.
- 51 Mimica I. In vitro assessment of lomefloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens in Brazil // *Rev. Bras. Med.*— 1992.— Vol.49.— P.568—570.
- 52 Torres J.R. Antimicrobial activity of lomefloxacin (NY-198, SC-47111) against bacterial strains from Venezuela // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.41S—43S.
- 53 Bianchini H.N., Sarachian B., Fernandez A. et al. A ten-laboratory study of lomefloxacin (NY-198 or SC-47111) antimicrobial activity in Argentina // *Ibid.*— P.45S—50S.
- 54 Trujillo H., Mejia de R.G.I., Castrillon de P.L., Gomez C. In vitro evaluation of lomefloxacin activity in Colombia // *Ibid.*— P.51S—52S.
- 55 Lalitha M.K., Nisha A.K., Bhattacharya S.S. et al. Susceptibility pattern of bacterial isolates to lomefloxacin // *Indian J. Med. Res.*— 1990.— Vol.91.— P.182—184.
- 56 DiVincenzo C.A., Shatzer K.L., Venezio F.R. In vitro activity of lomefloxacin against multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, and *Staphylococcus epidermidis* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.13S—16S.
- 57 Verbist L., Jacobs J. In vitro activity of lomefloxacin against multiresistant clinical bacterial isolates // *Rev. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.11, Suppl.5.— P.S929.
- 58 Forward K.R., Degagne P.A., Bartlett K.R. The comparative activity of lomefloxacin (SC-47111, NY-198) and other orally absorbable agents against *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12.— P.437—440.
- 59 Kohno S., Yamaguchi K., Dohtsu Y. et al. Efficacy of NY-198 against experimental *Legionnaires Disease* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1988.— Vol.32.— P.1427—1429.
- 60 Edelstein P.H., Gaudet E.A., Edelstein M.A.C. In vitro activity of lomefloxacin (NY-198 or SC-47111), ciprofloxacin, erythromycin against 100 clinical *Legionella* strains // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.93S—95S.
- 61 Dubois J., Joly J.R. In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111, NY-198) against isolates of *Legionella* spp // *Ibid.*— P.89S—91S.
- 62 Lindh E., Dornbush K., Jalakas K., Forsgren A. Antibiotic susceptibility and -lactamase production in clinical isolates of *Enterobacter* spp. // *APMIS.*— 1990.— Vol.98.— P.462—470.
- 63 Qadri S.M.H., Al-Sedairy S., Ueno Y. Antibacterial activity of lomefloxacin against *Brucella melitensis* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1990.— Vol.13.— P.277—279.
- 64 Maeda H., Fujii A., Nakata K. et al. In vitro activities of T-3262, NY-198, fleroxacin (AM-833, RO-23-6240), and other quinolone agents against clinically isolated *Chlamydia trachomatis* strains // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1988.— Vol.32.— P.1080—1081.
- 65 Hoban D., DeGagne P., Witwicki E. In vitro activity of lomefloxacin against *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.83S—86S.
- 66 Orfila J., Haider F. Comparative study of the in vitro activity of lomefloxacin versus lomefloxacin combined with metronidazole versus lomefloxacin in combination with amoxicillin clavulanic acid against *Chlamydia trachomatis* // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 1992.— Vol.2.— P.11—14.
- 67 Talbot H., Romanowski B. In vitro activities of lomefloxacin, tetracycline, penicillin, spectinomycin, and ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.2049—2051.
- 68 Van der Willigen A.H., Degener J.E., Vogel M. et al. In vitro activities of seven quinolone derivatives against *Neisseria gonorrhoeae* // *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*— 1990.— Vol.40.— P.684—685.
- 69 Nagayama A., Nakao T., Taen H. In vitro activities of ofloxacin and four other new quinolone-carboxylic acids against *Chlamydia trachomatis* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1988.— Vol.32.— P.1735—1737.
- 70 Sergeti J., Kessler H.A., Kapell K., Trenholme G.M. In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111 or NY-198) against *Chlamydia trachomatis* strains // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.87S—88S.
- 71 Kenny G.E., Hooton T.M., Roberts M.C. et al. Susceptibilities of genital mycoplasmas to the new quinolones as determined by the agar dilution method // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.103—107.
- 72 Cassell G.H., Waites K.B., Pate M.S. et al. Comparative susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* to erythromycin, ciprofloxacin, and lomefloxacin // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12.— P.433—435.
- 73 Renaudin H., Bebear C. Comparative in vitro activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 1990.— Vol.9.— P.838—841.
- 74 Simor A.E., Ferro S., Low D.E. Comparative in vitro activities of six new fluoroquinolones and other oral antimicrobial agents against *Campylobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.108—109.
- 75 Segreti J., Nelson J.A., Goodman L.J. et al. In vitro activities of lomefloxacin and temafloxacin against pathogens causing diarrhea // *Ibid.*— P.1385—1387.
- 76 Felmingham D., Robbins M.J. In vitro activity of lomefloxacin and other antimicrobial against bacterial enteritis pathogens // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1992.— Vol.15.— P.339—343.
- 77 Carrillo C., Tolmos J., Adachi J. et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of 319 toxigenic *Vibrio cholerae* O1, E1 Tor, strains isolated during the cholera outbreak in Peru, comparing

- with 204 isolates of *Shigella* sp. // Program and Abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Washington: American Society for Microbiology, 1992. — P.242. — Abstract 793.
- 78 Banerjee D.K., Ford J., Markanday S. In-vitro activity of lomefloxacin against pathogenic and environmental mycobacteria // J. Antimicrob. Chemother. — 1992. — Vol.30 — P.236—238.
 - 79 Piersimoni C., Morbiducci V., Bornigia S. et al. In vitro activity of the new quinolone lomefloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* // Am. Rev. Respir. Dis. — 1992. — Vol.146. — P.1445—1447.
 - 80 Mayer K.H., Ellal J.A. Lomefloxacin microbiologic assessment and unique properties // Am. J. Med. — 1992. — Vol.92, Suppl.4A. — P.58S—52S.
 - 81 Wolfson J.S., Hooper D.C. Bacterial resistance to quinolones: mechanisms and clinical importance // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol.11, Suppl.5. — P.S960—S968.
 - 82 Daum T.E., Schaberg D.R., Terpenning M.S. et al. Increasing resistance of *Staphylococcus aureus* to ciprofloxacin // Antimicrob. Agents Chemother. — 1990. — Vol.34. — P.1862—1863.
 - 83 Schaeffler S. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* resistant to quinolones // J. Clin. Microbiol. — 1989. — Vol.27. — P.335—336.
 - 84 Debbia E., Paglia P., Bandelloni R. et al. In vitro interactions between lomefloxacin, a new quinolone, and other drugs // Program and Abstracts of the Twenty-Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Washington: American Society for Microbiology, 1988. — P.118. — Abstract 49.
 - 85 Stratton C.W. Evaluation of the effect (indifferent, additive, synergistic, or antagonistic) of lomefloxacin on the bactericidal activity of metronidazole against selected anaerobic bacteria as determined by time-kill kinetic methodology // Abstracts of the 16th International Congress of Chemotherapy. — Jerusalem, 1989. — P.302.
 - 86 Aldridge K.E., Henderberg A., Sanders C.V. Mutational frequency of gram-positive and gram-negative bacteria to resistance to lomefloxacin and other quinolones // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol.11, Suppl.5. — P.S974—S975.
 - 87 Paglia P., Bandelloni R., Molinari G. et al. Effect of lomefloxacin on maintenance and transfer of episome F104 // Ibid. — P.S973—S974.
 - 88 Jones R.N. Fluoroquinolone (lomefloxacin) international surveillance trial: a report of 30 months of monitoring in vitro activity // Am. J. Med. — 1992. — Vol.92, Suppl.4A. — P.52S—57S.
 - 89 Jones R.N. Fluoroquinolone resistance. An evolving national problem or just a problem for some physicians? // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 1992. — Vol.15. — P.177—179.
 - 90 De Mouy D. Fluoroquinolone resistance in the hospital versus outpatients setting // Int. J. Antimicrob. Agents. — 1992. — Vol.2. — P.15—18.
 - 91 Trucksis M., Hooper D.C., Wolfson J.S. Emerging resistance to fluoroquinolones in staphylococci: an alert (editorial) // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol.114. — P.424—426.
 - 92 Miwa H., Nakashimizu H., Hori K. et al. In vivo antibacterial activity of NY-198 // Chemotherapy (Tokyo). — 1988. — Vol.36, Suppl.2. — P.112—119.
 - 93 Gerard A., Chambers H.F. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* aortic valve endocarditis in rabbits with lomefloxacin // Programs and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Washington: American Society for Microbiology, 1989. — P.267. — Abstract 972.
 - 94 Butler T., Cartagena M., Dunn D. Treatment of experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice with lomefloxacin // J. Antimicrob. Chemother. — 1990. — Vol.25. — P.629—634.
 - 95 Gerard A., Chambers H.F., Sande M.A. et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* aortic valve endocarditis in rabbits with lomefloxacin // Ann. Med. Nancy. — 1992. — Vol.31. — P.197—199.
 - 96 Gelber R.H., Iranmanesh A., Murray L. et al. Activities of various quinolone antibiotics against *Mycobacterium leprae* in infected mice // Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — Vol.36. — P.2544—2547.
 - 97 Fernandes P.B., Swanson R.N. Correlation of in vitro activities of the fluoroquinolones to their in vivo efficacies // Drugs Exp. Clin. Res. — 1988. — Vol.14. — P.375—378.
 - 98 Drusano G.L., Johnson D.E., Rosen M., Standiford H.C. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas sepsis* // Antimicrob. Agents Chemother. — 1993. — Vol.37. — P.483—490.

Получена 14.07.93.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАКСАКВИНА

Максаквин (лomeфлoксaцин) — это новый дифторхинолон с высокой активностью *in vitro* в отношении большого числа патогенных микроорганизмов [1]. Однако для высокой терапевтической эффективности действие антибиотика *in vitro* должно сочетаться с фармакокинетическими характеристиками, которые облегчают поступление активных молекул в достаточной концентрации в место нахождения инфекции для осуществления бактерицидного действия. Широко исследовалась фармакокинетика Максаквина. Эта статья содержит обзор имеющейся информации о фармакокинетических свойствах Максаквина: всасывании, распределении, метаболизме, выведении и взаимодействии с другими препаратами у здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями, относящимися к сфере действия вышеупомянутого препарата.

Методы анализа. Концентрацию Максаквина в плазме, сыворотке, моче, диализате и образцах ткани организма человека определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЖХ). С помощью этого метода можно обнаружить в плазме Максаквин в минимальной концентрации 10 нг/мл и получить линейный ответ до концентрации 10 мкг/мл [2,3]. При исследовании мочи диапазон чувствительности метода составляет от 0,1 до 1500 мкг/мл. Также был разработан метод количественного анализа с использованием экстракции твердой фазы и автоматизации обработки образцов плазмы и мочи [4]. Метод, используемый для измерения содержания глюкуронида Максаквина в моче, включает в себя сравнение концентрации Максаквина в моче до и после лечения β -глюкуронидазой. Для определения концентрации применяли также микробиологический метод [3].

Всасывание и биодоступность. Максаквин быстро и хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме [5-11]. Доза 400 мг обеспечивает среднюю пиковую концентрацию в плазме ($C_{\max}$) 3,2 мкг/мл (диапазон 2—5 мкг/мл для 80% испытуемых). Время, необходимое для достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$), составляет 1—1,5 часа (табл.1). При сравнении биодоступности Максаквина после введения 400 мг перорально и внутривенно (рис.1) видно, что абсолютная биодоступность перорального Максаквина была, по существу, полная (>98,0%) [12]. При пероральном введении концентрация Максаквина в плазме пропорциональна вводимой дозе [5,9,10]. Равновесная концентрация достигается в течение 48 часов от начала лечения; при применении 400 мг дозы один раз в день не наблюдается кумулятивного эффекта [7,9]. На биодоступность Максаквина мало влияет прием пищи, включая продукты с высоким содержанием жиров, хотя может наблюдаться некоторое уменьшение скорости всасывания (рис.2) [12,13]. Как и при применении других фторхинолонов [14-20], одновременный прием антацидов или противоязвенных препаратов, содержащих катионы алюминия и/или магния, значительно снижает биодоступность Максаквина [21]. Указанное снижение, наблюдаемое при приеме маалокса (рис.3) и сукралфата, уменьшается до клинически приемлемых уровней (уменьшение $AUC \leq 12\%$), если прием указанных выше препаратов отделен от приема Максаквина, по крайней мере, двумя часами [22,23]. Блокаторы H_2 -гистаминорецепторов, такие как ранитидин, повышающие рН содержимого желудка, уменьшали биодоступность другого фторхинолона — энноксацина [17,24]. Внутривенное введение ранитидина за час до приема Максаквина не оказывало существенного влияния на скорость всасывания Максаквина или его концентрацию в плазме [23].

Т а б л и ц а 1

Фармакокинетические параметры Максаквина [1]

Биодоступность (пероральная/внутривенная)	>98%
Максимальная концентрация в плазме $C_{\max}$, мкг/мл	$3,2 \pm 0,5$
Время достижения максимальной концентрации в плазме $T_{\max}$, час	$1,1 \pm 0,4$
Площадь под кривой "концентрация—время" AUC , мкг·час/мл	$26,1 \pm 2,2$
Объем распределения V_D , л/кг	$1,9 \pm 0,3$
Связывание с белками	10—12%
Максимальная концентрация в моче, мкг/мл	600
Период полувыведения $T_{1/2}$, час	$8 \pm 0,8$
Общий плазматический клиренс — равновесное состояние Cl_R , мл/мин	259 ± 15
Почечный клиренс — равновесное состояние Cl_R мл/мин	167 ± 19
Очищение мочи — исходное лекарственное вещество (0—96 час), % дозы	$64 \pm 5\%$

Связывание с белком и распределение. Приблизительно 10% Максаквина связывается с белками плазмы, главным образом с альбумином [12,25]. Этот уровень связывания с белком не достаточен для того, чтобы вызвать значительное взаимодействие лекарственных веществ. Максаквин быстро проникает в периферические ткани, причем фаза распределения завершается за 4—6 часов после перорального введения [6,7,26-36]. Кажущийся объем распределения составляет 1,6—2,2 л/кг. Этот значительный объем распределения (в 2—3 раза больше общего содержания воды в организме) согласуется с низким уровнем связывания с белками плазмы и интенсивным проникновением в ткани (табл.2). Максаквин быстро проникает в эритроциты, причем равновесие достигается менее чем за 5 минут [12]. Поскольку концентрация в эритроцитах приблизительно в два раза выше концентрации

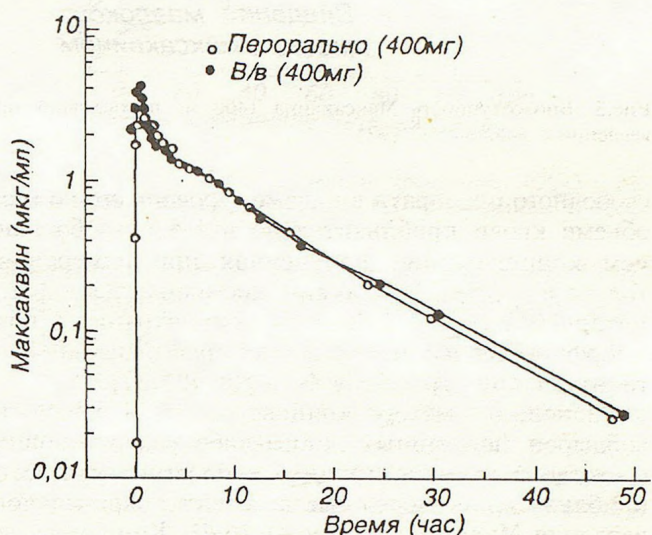


Рис.1. Биодоступность Максаквина (400 мг) — пероральное введение в сравнении с внутривенным (средние значения концентрации в плазме) [1].

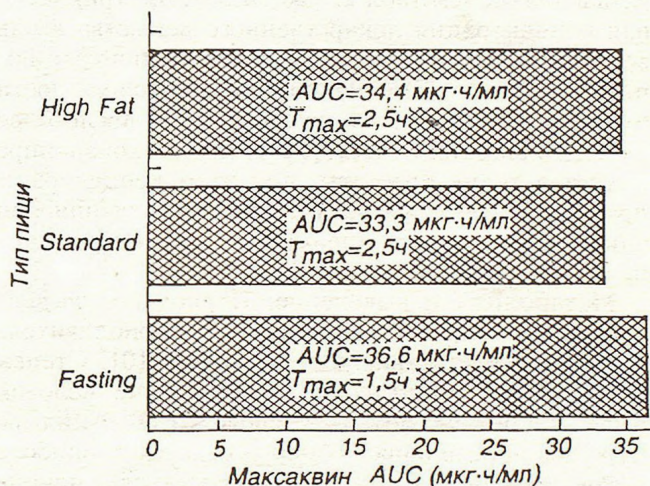


Рис.2. Биодоступность Максаквина (400 мг перорально) при введении с пищей [1].

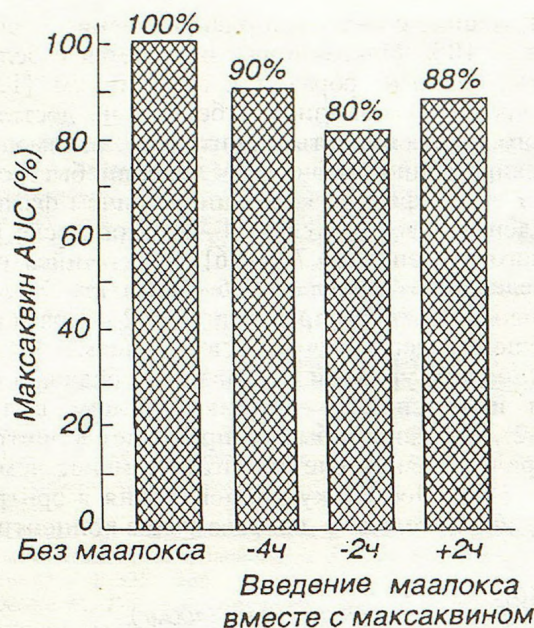


Рис.3. Биодоступность Максаквина (400 мг перорально) при введении с маалоксом [22].

свободного препарата в плазме, уровень его во всем объеме крови приблизительно в 1,4 раза больше, чем концентрация, полученная при измерениях только в плазме. Максаквин накапливается в фагоцитарных клетках, при этом концентрация в полиморфно-ядерных нейтрофилах превышает внеклеточную концентрацию в 4—8 раз [35,37].

Равновесие между концентрацией в жидкости волдырей (вызванных каким-либо раздражающим средством) и концентрацией в плазме достигается приблизительно через два часа после перорального введения Максаквина (рис.4) [6,7]. Концентрация Максаквина в легочных тканях и жидкостях (бронхиальная слизистая оболочка, жидкость эпителиальной выстилки и бронхиальные секреты) приблизительно в 2—3 раза больше концентрации препарата в плазме (см.табл.2) [26,28,38]. Внутриклеточная концентрация лекарственного вещества в альвеолярных макрофагах превышает концентрацию в плазме в 20 раз [38]. Равновесное состояние достигается в течение 45 минут — 2 часов после перорального введения [26,27]. Максаквин хорошо проникает в ткань простаты, при этом концентрация препарата через два часа после его введения приблизительно вдвое превышает концентрацию в плазме (см.табл.2) [31,32,36].

Метаболизм и выведение. Период полувыведения Максаквина из крови составляет приблизительно 8 часов и не зависит от дозы [5,9,10]. Степень метаболизма минимальна, хотя в моче человека было обнаружено пять метаболитов [39]. Ацилглюкуронид Максаквина обнаруживается в наиболее высокой концентрации, которая составляет приблизительно 9% введенной дозы. У этого метаболита отсутствует антимикробная активность из-за блокирования карбоксильной группы. Остальные четыре

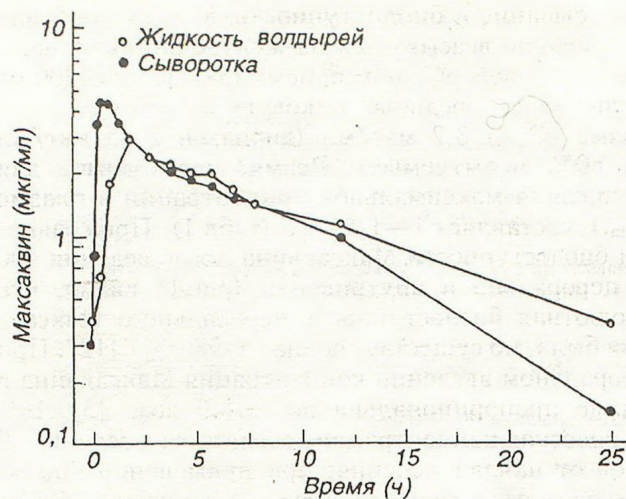


Рис.4. Уровень концентрации Максаквина в сыворотке и жидкости волдырей (400 мг перорально) [7].

метаболита составляют менее 0,5% дозы и не имеют существенного значения для антимикробной активности Максаквина. Общий плазматический клиренс Максаквина равен приблизительно 250—300 мл/мин у испытуемых с нормальной почечной функцией [5,8,10,40]. Почечный клиренс исходного препарата составляет приблизительно 65% общего клиренса. Остальной клиренс осуществляется вне-

Таблица 2

Соотношение между концентрацией Максаквина в тканевой жидкости или общем объеме жидкости в организме и его концентрацией в плазме (400 мг ежедневно) [1].

Тканевая жидкость или общий объем жидкости в организме	Соотношение между концентрацией в тканевой/общем объеме жидкости и концентрацией в плазме
Слизистая бронхов	2—3
Жидкость эпителиальной выстилки	2—3
Альвеолярные макрофаги	20
Бронхиальные секреты	2—3
Эритроциты	1,7
Полиморфно-ядерные нейтрофилы	4—8
Жидкость волдырей	1
Желчь (желчный проток)	3
Желчь (желчный пузырь)	18
Слюна	0,7
Пот	0,4
Слезы	0,3
Моча	185
Секрет простаты	
4 часа	0,7
24 часа	7
Ткань простаты	2
Семенная жидкость	1,1
Костная ткань	0,7

почечными механизмами, включающими образование ацилглюкуронида и фекальную экскрецию (около 10%). Почечный клиренс превышает скорость клубочковой фильтрации; это показывает, что выведение Максаквина происходит также и в канальцевом аппарате почек. С этим согласуется также и то наблюдение, что совместное введение Максаквина с пробенецидом замедляет выведение Максаквина [41]. Концентрация Максаквина в моче в 100 раз превышает одновременную концентрацию в плазме, и пиковая концентрация достигается в течение короткого промежутка времени после перорального приема препарата. После приема здоровыми добровольцами Максаквина перорально в дозе 400 мг однократно ежедневно в течение семи дней пиковая концентрация препарата в плазме превышала 300 мкг/мл и достигалась в течение периода от 2 до 6 часов. Равновесная концентрация в моче через 24 часа после приема препарата в одном исследовании была выше 35 мкг/мл. В другом исследовании, в котором также принимали участие здоровые испытуемые и где периоды отбора мочи были короче, одноразовая доза 400 мг вызывала пиковую концентрацию 600 мкг/мл. Пик был достигнут в промежутке между получасом и часом после приема препарата (рис.5). В данном исследовании средняя концентрация в моче за период отбора 12—24 часа составляла 102 мкг/мл.

Фармакокинетика у пациентов с почечной недостаточностью. Поскольку Максаквин выводится из организма в основном с мочой, то у пациентов с нарушением почечной функции уменьшается его общий клиренс и удлиняется период полувыведения [40,42,43]. И общий клиренс, и почечный клиренс соотносятся с клиренсом креатинина (рис.6). Почечная недостаточность не влияет на кажущийся объем распределения. Несмотря на длительный период полураспада Максаквина, при обычной дозе — 400 мг один раз в день его концентрация в плазме увеличивается незначительно при ухудшении почечной функции, если клиренс креатинина у пациента не будет меньше 30 мл/мин/1,73 м² (рис.7).

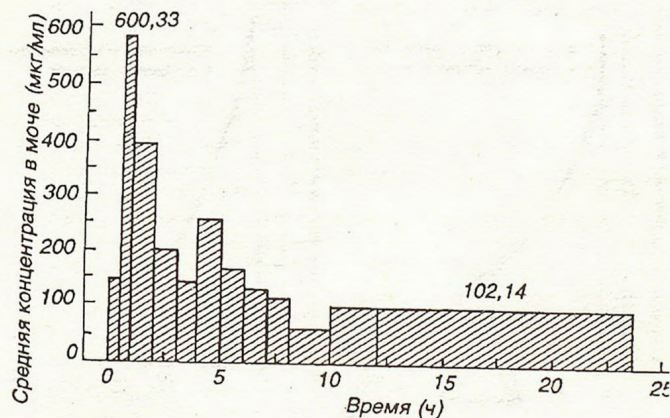


Рис.5. Средняя концентрация Максаквина (400 мг перорально) в моче [1]. Каждая колонка представляет среднюю концентрацию препарата в моче в течение одного периода отбора.

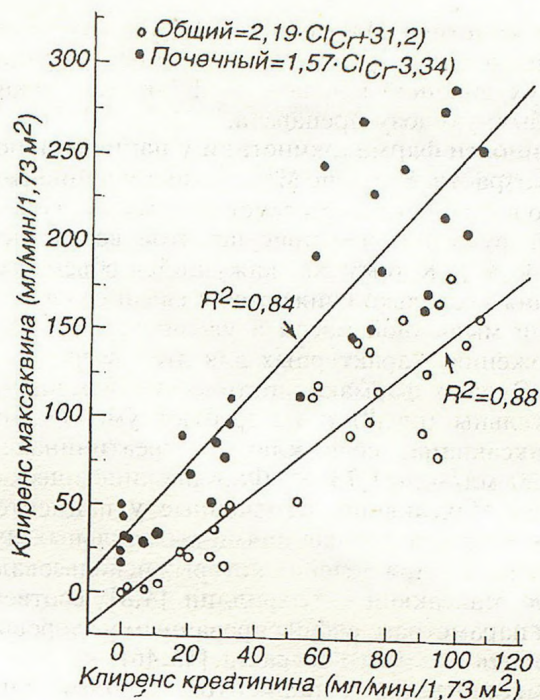


Рис.6. Зависимость между клиренсом креатинина (Cl_{Cr}) и почечным (Cl_R) и общим плазматическим (Cl/F) клиренсом Максаквина (400 мг перорально) [42].

Пациенты с клиренсом ниже 30 мл/мин/1,73 м² должны получать 400 мг в качестве ударной дозы, а затем — 200 мг поддерживающую дозу также один раз в день. Поскольку Максаквин диализируется только в минимальной степени (3% за 4 часа), для пациентов, нуждающихся в гемодиализе, не требуется никакой дополнительной корректировки дозы.

Фармакокинетика у пациентов с печеночной недостаточностью. Хроническая печеночная недостаточность, вызванная циррозом, незначительно



Рис.7. Прогнозируемая равновесная концентрация (C_{max} и C_{min}) Максаквина в соответствии с почечной функцией пациента [42]. Предполагаемая доза: 400 мг перорально в день, если $Cl_{Cr} \geq 30$ мл/мин/1,73 м²; 200 мг перорально в день, если $Cl_{Cr} < 30$ мл/мин/1,73 м².

изменяет кинетику Максаквина [44]. Таким образом, если почечная функция достаточна, то пациентам с ухудшенной печеночной функцией можно давать обычную дозу препарата.

Особенности фармакокинетики у пациентов пожилого возраста. Клиренс Максаквина у пациентов пожилого возраста соответствует общему снижению почечной функции, что присуще этой возрастной группе [45,47]. К тому же, кажущийся объем распределения несколько снижается в связи со снижением доли мышечной массы и увеличением жировых отложений, характерных для этой возрастной группы. Однако фармакокинетические изменения незначительны (рис.8) и не требуют уменьшения дозы Максаквина, если клиренс креатинина не меньше 30 мл/мин/1,73 м². Фармакокинетические параметры Максаквина, отмеченные у пациентов пожилого возраста с инфекциями дыхательных путей, включая те, при лечении которых использовали совместное Максаквин и теофиллин [4,8], соответствовали параметрам, зафиксированным у здоровых добровольцев пожилого возраста [45,46].

Фармакокинетика у пациентов, принимавших метилксантины или другие препараты. Некоторые хинолоны (например, ципрофлоксацин и эноксацин) изменяют метаболизм метилксантинов, таких как теофиллин и кофеин [49-58]. Таким образом, совместное введение обычных доз этих веществ может привести к клинической интоксикации. При применении обычной дозы (400 мг один раз в день) или вдвое выше обычной дозы (400 мг два раза в день) Максаквин не оказывал заметного влияния на концентрацию в плазме, общий клиренс или метаболизм теофиллина [59-64] или кофеина [65] (рис.9). Сравнительная оценка показывает, что Максаквин из всех новых фторхинолонов имеет самую низкую потенциальную возможность уменьшить выведение метилксантинов [66]. Исследования с использованием изолированных микросом печени человека показали, что даже при дозах, которые вряд ли могут быть применены в клинических условиях, Максаквин не влияет на биотрансформацию модельных субстратов, таких как толбутамид, этинилэстрадиол и миансерин, с помощью цитохрома Р-450 [67]. Низкий уровень связывания с белком (ок.10%) дает возможность предположить, что Максаквин не должен вызывать значительное взаимодействие лекарственных веществ, возникающее вследствие их метаболизма.

Сравнительная фармакокинетика. Сравнение фармакокинетических параметров Максаквина и широко используемого фторхинолона ципрофлоксацина показывает преимущество первого (см.табл.3). Эти преимущества включают значительно лучшие показатели всасывания, периода полувыведения, площади под кривой "концентрация—время" (AUC) и меньшего и менее выраженного взаимодействия с другими лекарственными веществами. Хотя *in vitro* Максаквин меньше активен, чем ципрофлоксацин, более оптимальные фармакокинетические свойства Максаквина позволяют ему быть эф-

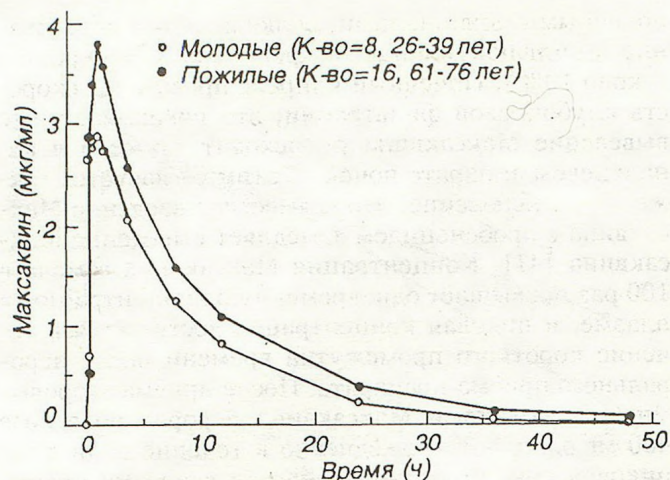


Рис.8. Концентрация Максаквина (400 мг перорально) в плазме у молодых и пожилых пациентов [47].

фективным антибактериальным препаратом *in vivo* в отношении такого же спектра чувствительных микроорганизмов [68]. Результаты изучения химиотерапевтической активности на моделях экспериментальных операций подтверждают, что эти два препарата имеют одинаковую активность *in vivo* в отношении многих бактерий, включая *Ps.aceruginosa* [69].

З а к л ю ч е н и е

Фармакокинетические характеристики Максаквина в значительной степени способствуют проявлению его высокой активности *in vivo* при целом ряде бактериальных инфекций. Почти полная биодоступность при пероральном применении, длительный период полураспада и хорошее проникновение в ткани создают основу для применения этого фторхинолона один раз в день. Кроме того, фармакокинетические характеристики в сочетании с незначительным взаимодействием Максаквина с другими лекарственными веществами, дают основание предположить, что он должен занять заметное место в

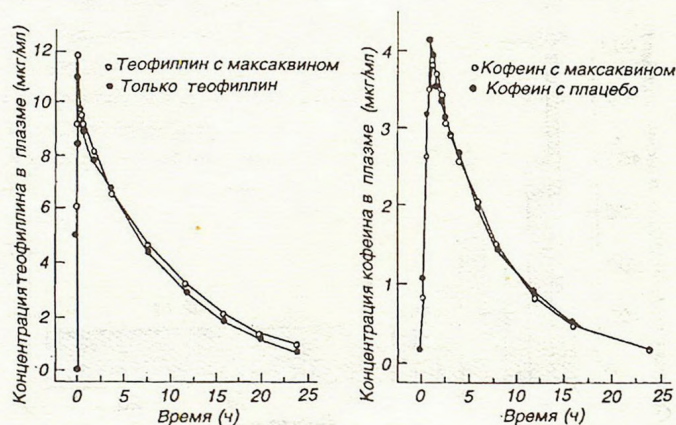


Рис.9. Биодоступность теофиллина [59] (аминофиллина, 6 мг/кг перорально) и кофеина [65] (200 мг перорально) при введении с Максаквином (400 мг перорально).

Сравнение фармакокинетических и фармакологических параметров Максаквина и ципрофлоксацина

Параметр	Максаквин (400 мг 1 раз в день)		Ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в день)	
	Измеренное значение	Стандарт	Измеренное значение	Стандарт
Биодоступность (пероральная/в/в)	>98%	1	52—84%**	70
C _{max} , мкг/мл	2,7—3,7*	1	1,5—2,8**	70
T _{max} , час	0,7—1,5**	1	1,2—1,5**	70
AUC _{0-∞} , мкг.час/мл	24—28*	1	6,8—9,8**	70
V _D , л/кг	1,6—2,2*	1	3,5—4,8**	70
Выведение T _{1/2} , час	7,2—8,8*	1	2,5—5,4**	70
Всасывание с маалоксом, %				
значение AUC только хинолона				
совместное применение	48%	21	6—15%**	14,72
за 2 часа до приема	80%	22	23%	72
за 2 часа после приема	88%	22	107%	72
Влияние на клиренс теофиллина	не обнаруживаемо	59—64	18—33%**↓	49—51,62
Влияние на клиренс кофеина	не обнаруживаемо	65	33%**↓	55
Корректировка требуемой дозы, если Cl _{Cr} составляет, мл/мин	<30	40,42—3	≤50	71

П р и м е ч а н и е. Одна звездочка — отражает одно стандартное отклонение от среднего значения, две звездочки — отражает диапазон средних значений, обнаруженных в приводимых стандартах.

спектре антибактериальных средств, когда показано назначение препаратов из группы фторхинолонов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Структура и антибактериальная активность максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
- 2 Yamasaki F., Suzuki Y., Uno K. Pharmacokinetic and clinical studies on NY-198 // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.625—629.
- 3 Okezaki E., Makino E., Ohmichi K. et al. Disposition and metabolism of NY-198. II. HPLS and bioassay studies of absorption and excretion in the dog // Ibid.— P.138—143.
- 4 Chang M., Kozobud L., Schoenhard G. et al. The development of a high throughput totally automated assay for SC-47111, a new quinolone antibacterial agent // Adv. Lab. Automat. Robotics.— 1989.— Vol.5.— P.433—440.
- 5 Morrison P.J., Mant T.G.K., Norman G.T. et al. Pharmacokinetics and tolerance of lomefloxacin after sequentially increasing oral doses // Antimicrob. Agents Chemother.— 1988.— Vol.32.— P.1503—1507.
- 6 Stone J.W., Andrews J.M. Ashby J.P. et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of orally administered lomefloxacin // Ibid.— P.1508—1510.
- 7 Kavi J., Stone J., Andrews J.M. et al. Tissue penetration and pharmacokinetics of lomefloxacin following multiple doses // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.8.— P.168—170.
- 8 Hunt T.L., Adams M.A. Pharmacokinetics and safety of lomefloxacin following multiple doses // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12.— P.181—187.
- 9 Mant T.G.K. Multiple-dose pharmacokinetics of lomefloxacin rationale for once-a-day dosing // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.26S—32S.
- 10 Morse I.S. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of lomefloxacin // Biopharm. Drug. Dispos.— 1990.— Vol.11.— P.543—551.
- 11 Gros I., Carbon C. Pharmacokinetics of lomefloxacin in healthy volunteers: comparison of 400 milligrams once daily and 200 milligrams twice daily given orally for 5 days // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.150—152.
- 12 Kurkemyer J., Lima J., Adams M., Hunt T. Lomefloxacin pharmacokinetics: binding to plasma proteins and the effect of food on absorption // Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.317.— Abstract 1275.
- 13 Hooper W.D., Dickenson R.G., Eadie M.J. Effect of food on absorption of lomefloxacin // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.1797—1799.
- 14 Hoffken G., Borner K., Glatzel P.D. et al. Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids // Eur. J. Clin. Microbiol.— 1985.— Vol.4.— P.345.
- 15 Frost R.W., Lettieri J.T., Noe A. et al. Effect of aluminium hydroxide and calcium carbonate antacids on ciprofloxacin bioavailability. Abstract PIIC-6 // Clin. Pharmacol. Ther.— 1989.— Vol.45.— P.165.
- 16 Badian M., Eckert H.G., Malerczyk V. et al. Influence of antacids as concomitant medication on ofloxacin pharmacokinetics in healthy volunteers // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.36, Suppl.— Abstract 11.35.
- 17 Grasela T.H.Jr., Schentag J.J., Sedman A.J. et al. Inhibition of enoxacin absorption by antacids or ranitidine // Antimicrob. Agents Chemother.— 1989.— Vol.33.— P.615—617.
- 18 Parpia S.H., Nix D.E., Hejmanowski L.G. et al. Sucralfate reduces the gastrointestinal absorption of norfloxacin // Ibid.— P.99—102.
- 19 Ryerson B., Toothaker R., Schleyer I. et al. Effect of sucralfate on enoxacin pharmacokinetics // Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.136.— Abstract 214.
- 20 Garrelts J.C., Godley P.J., Peterie J.D. et al. Sucralfate significantly reduces ciprofloxacin concentrations in serum // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.931—933.
- 21 Kunka R.L., Wong Y.Y., Lyon J.L. Effect of antacid on the pharmacokinetics of lomefloxacin. Abstract PP 1267 // Pharm. Res.— 1988.— Vol.5, Suppl.— P.S165.

- 22 Foster T. The effect of antacid timing on lomefloxacin bioavailability // *Pharmacotherapy*.— 1991.— Vol.11.— P.101.
- 23 Nix D., Schentag J. Lomefloxacin absorption kinetics when administered with ranitidine and sucralfate // *Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.317.— Abstract 1276.
- 24 Lebsack M., Nix D., Schentag J. et al. Impact of gastric pH on ranitidine-enoxacin drug-drug interaction. Abstract 128 // *J. Clin. Pharmacol.*— 1988.— Vol.28.— P.939.
- 25 Okezaki E., Terasaki T., Nakamura M. et al. Serum protein binding of lomefloxacin, a new antimicrobial agent, and its related quinolones // *J. Pharm. Sci.*— 1989.— Vol.78.— P.504—507.
- 26 Baldwin D.R., Honeybourne D., Andrews J.M. et al. Concentrations of oral lomefloxacin in serum and bronchial mucosa // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.1017—1019.
- 27 Bergogne-Berezin E., Muller-Serieys C., Kafee H. Penetration of lomefloxacin into bronchial secretions following single and multiple oral administration // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.8S—11S.
- 28 Loos U., Sorgel F., Muth P. et al. Pulmonary disposition of lomefloxacin // *Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.317.— Abstract 1272.
- 29 Kovarik J.M., Smit J., Sips D.J. et al. Steady state pharmacokinetics and sputum penetration of lomefloxacin in chronic bronchitis patients // *Program and Abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1990.— P.253.— Abstract 1005.
- 30 Sorgel F., Jaehde U., Naber K., Stephan U. Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues // *Clin. Pharmacokinet.*— 1989.— Vol.16, Suppl.1.— P.5—24.
- 31 Leroy A., Humbert G., Fillastre J.-P., Grise P. Penetration of lomefloxacin into human prostatic tissue // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.12S—14S.
- 32 Kovarik J.M., de Hond J.A.P.M., Hoepelman I.M. et al. Intraprostatic distribution of lomefloxacin following multiple-dose administration // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.2398—2401.
- 33 On A., Nightingale C.H., Quintiliani R. et al. Lomefloxacin concentrations in bone after a single oral dose // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.15S—17S.
- 34 Carlier M.B., Tulkens P.M. Uptake and subcellular localization of lomefloxacin (SC-47111) in phagocytic cells in comparison with pefloxacin and fleroxacin // *Program and Abstracts of the Twenty-Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1988.— P.119.— Abstract 52.
- 35 Perea E.J., Garcia I., Pascual A. Comparative penetration of lomefloxacin and other quinolones into human phagocytes // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.48S—51S.
- 36 Klimberg I.W., Childs S.J., Madore R.J., Klimberg S.R. A multicenter comparison of oral lomefloxacin versus parenteral cefotaxime as prophylactic agents in transurethral surgery // *Ibid.*— P.121S—125S.
- 37 Pascual A., Garcia I., Perea E.J. Entry of lomefloxacin and temafloxacin into human neutrophils, peritoneal macrophages and tissue culture cells // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1992.— Vol.15.— P.393—398.
- 38 Baldwin D.R., Wise R., Andrews J.M. et al. Comparative bronchoalveolar concentrations of ciprofloxacin and lomefloxacin following oral administration // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1993.— In press.
- 39 Nacashima M., Uematsu T., Takiguchi Y. et al. Phase I study on NY-198 // *Chemotherapy (Tokyo)*.— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.201—239.
- 40 Leroy A., Fillastre J.P., Humbert G. Lomefloxacin pharmacokinetics in subjects with normal and impaired renal function // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.17—20.
- 41 Kaji M., Saito A., Shimada J. et al. Clinical studies on NY-198 // *Chemotherapy (Tokyo)*.— 1988.— Vol.36, Suppl.2.— P.513—526.
- 42 Blum R.A., Schultz R.W., Schentag J.J. Pharmacokinetics of lomefloxacin in renally compromised patients // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.2364—2368.
- 43 Nilsen O.G., Saltvedt E., Walstad R.A., Marstein S. Single-dose pharmacokinetics of lomefloxacin in patients with normal and impaired renal function // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.38S—40S.
- 44 Lebrech D., Gaudin C., Benhamou J.-P. Pharmacokinetics of lomefloxacin in patients with cirrhosis // *Ibid.*— P.41S—44S.
- 45 Woodworth J., Fitzsimmons S. Lomefloxacin pharmacokinetics in young and elderly subjects // *Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.316.— Abstract 1268.
- 46 Crome P., Morrison P.J. Pharmacokinetics of a single oral dose of lomefloxacin in healthy elderly volunteers // *Drug Invest.*— 1991.— Vol.3.— P.183—187.
- 47 Schentag J.J., Goss T.F. Quinolone pharmacokinetics in the elderly // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.33S—37S.
- 48 Kovarik J.M., Hoepelman A.I.M., Smit J.M. et al. Steady-state pharmacokinetics and sputum penetration of lomefloxacin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory tract infections // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1992.— Vol.36.— P.2458—2461.
- 49 Wijnands W.J.A., Vree T.B., van Herwaarden C.L.A. The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1986.— Vol.22.— P.677—683.
- 50 Schwartz J., Jauregui L., Lettieri J., Bachmann K. Impact of ciprofloxacin on theophylline clearance and steady-state concentrations in serum // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1988.— Vol.32.— P.75—77.
- 51 Nix D.E., DeVito J.M., Whitbread M.A., Schentag J.J. Effect of multiple dose oral ciprofloxacin on the pharmacokinetics of theophylline and indocyanine green // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1987.— Vol.19.— P.263—269.
- 52 Wijnands W.J.A., Vree T.B., Baars A.M., van Herwaarden C.L.A. Steady-state kinetics of the quinolone derivatives ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and pefloxacin during maintenance treatment with theophylline // *Drugs*.— 1987.— Vol.34, Suppl.1.— P.159—169.
- 53 Davis R.L., Kelly H.W., Quenzer R.W. et al. Effect of norfloxacin on the theophylline metabolism // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.212—214.
- 54 Ho G., Tierney M.G., Dales R.E. Evaluation of the effect of norfloxacin on the pharmacokinetics of theophylline // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1988.— Vol.44.— P.35—38.
- 55 Staib A.H., Harder S., Mieke S. et al. Gyrase-inhibitors impair caffeine elimination in man // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.9.— P.193—198.
- 56 Harder S., Staib A.H., Beer C. et al. 4-Quinolones inhibit biotransformation of caffeine // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1988.— Vol.35.— P.651—656.
- 57 Parent M., LeBel M. Meta-analysis of quinolone-theophylline interaction // *DICP Ann. Pharmacother.*— 1991.— Vol.25.— P.191—194.
- 58 Healy D.P., Polk R.E., Kanawati L. et al. Interaction between oral ciprofloxacin and caffeine in normal volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.474—478.
- 59 Nix D.E., Norman A., Schentag J.J. Effect of lomefloxacin on the theophylline pharmacokinetics // *Ibid.*— P.1006—1008.
- 60 Staib A.H., Harder S., Fuhr U., Wack C. Interaction of quinolones with the theophylline metabolism in man: investigations with lomefloxacin and pipemidic acid // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*— 1989.— Vol.27.— P.289—293.
- 61 Kuzuva T., Takagi K., Apichartpichean R. et al. Kinetic interaction between theophylline and a newly developed quinolone, HY-198 // *J. Pharmacobio-Dyn.*— 1989.— Vol.12.— P.405—409.
- 62 Robson R.A., Begg E.J., Atkinson H.C. et al. Comparative effects of ciprofloxacin and lomefloxacin on the oxidative metabolism of theophylline // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1990.— Vol.29.— P.491—493.
- 63 LeBel M., Vallee F., St-Laurent M. Influence of lomefloxacin on the pharmacokinetics of theophylline // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.1254—1256.

- 64 Wijnands G.J.A., Cornel J.H., Martea L., Vree T.B. The effect of multiple-dose oral lomefloxacin on theophylline metabolism in man // *Chest*.— 1990.— Vol.98.— P.1440—1444.
- 65 Healy D.P., Schoenle J.R., Stotka J., Polk R.E. Lack of interaction between lomefloxacin and caffeine in normal volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1991.— Vol.35.— P.660—664.
- 66 Fuhr U., Anders E.-M., Mahr G. et al. Inhibitory potency of quinolone antibacterial agents against cytochrome P450IA2 activity in vivo and in vitro // *Ibid.*— 1992.— Vol.36.— P.942—948.
- 67 Winn M.J., Kitteringham N.R., Coleman M.D. et al. The effects of lomefloxacin on cytochrome P-450 mediated drug metabolism in human liver microsomes // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.28, Suppl.— P.238—239.
- 68 Stratton C.W., Weeks L.S. Bactericidal activity of lomefloxacin SC-47111 (NY-198) and ciprofloxacin against selected pathogens // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 1989.— Vol.12, Suppl.3.— P.29S—34S.
- 69 Fernandes P.B., Swanson R.N. Correlation of in vitro activities of the fluoroquinolones to their in vivo efficacies // *Drugs Exp. Clin. Res.*— 1988.— Vol.14.— P.375—378.
- 70 Lode H., Hoffken G., Boeck M. et al. Comparative fluoroquinolone pharmacokinetics and metabolism // *Ciprofloxacin in Clinical Practice: New Light on Established and Emerging Uses* / Ed. H.Lode.— Stuttgart: Schwer Verlag GmbH, 1990.— P.21—31.
- 71 Ciprofloxacin Product Information Monograph— Compendium of Preclinical and Clinical Data.— New York: Marcel Dekker, 1988.
- 72 Nix D.E., Watson W.A., Lener M.E. et al. Effect of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1989.— Vol.46.— P.700—705.

Поступила 14.07.93.

МАКСАКВИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

В этом обзоре приводятся результаты исследований по сравнению эффективности и безопасности Максаквина с эффективностью и безопасностью амоксициллина и цефаклора при лечении обострений хронического бронхита, включая сравнение эффективности разных схем приема препарата.

Максаквин — дифторхинолон с высокой активностью *in vitro* против *H.influenzae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*, включая β -лактамазорезистентные штаммы [1]; препарат умеренно активен в отношении *S.pneumoniae* и *Ps.aeruginosa*. При почти полной пероральной биодоступности (более 98%) и длительном периоде полувыведения (около 8 часов) Максаквин накапливается в нейтрофилах, макро-

фагах, в слизистой оболочке бронхов и в секрете эпителиальной ткани [2]. Так как Максаквин не взаимодействует с теофиллином и другими метилксантинами, он обладает значительными потенциальными возможностями при лечении инфекций нижнего отдела дыхательных путей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные в обзоре данные являются результатами изучения Максаквина при лечении инфекций дыхательных путей. Эти испытания к настоящему моменту завершились во всех принимавших участие странах, кроме Японии. В пяти рандомизированных и контролируемых исследованиях Максаквин сравнивали либо с амоксициллином, либо с цефаклором; в шестом исследовании оценивались две схемы назначения Максаквина. В сравнительных исследованиях с другими препаратами Максаквин вводили в дозе 400 мг один раз в день перорально; амоксициллин (500 мг на прием) и цефаклор (250 мг на прием) назначали три раза в день (табл.1). При оценке различных схем лечения испытуемый препарат назначали в разовой дозе один или два раза в день. Основной объем исследований проведен с группами больных, где инфекция была вызвана грамотрицательными микроорганизмами (по результатам окраски по Граму). Как только было показано, что концентрация Максаквина в легких значительно превышает его концентрацию в плазме, в испытание были включены пациенты без проведения микроскопических исследований с окраской по Граму (т.е. так называемая «неотобранная популяция пациентов»).

Эффективность лечения определялась как «выздоровление» (исчезновение всех исходных симптомов) или «улучшение» (уменьшение, по крайней мере на одну степень тяжести проявлений одного исходного симптома без ухудшения другого симптома). «Уничтожение» бактерий оценивали на основании полной элиминации исходного(ых) патогенно-

Таблица 1

Исследования и пациенты, включенные в испытание по оценке эффективности Максаквина при обострении хронического бронхита [3].

Сравниваемые препараты	Исследования	Число больных, включенных в испытание		Число больных, прошедших бактериологическую оценку	
		Максаквин	Сравниваемый препарат	Максаквин	Сравниваемый препарат
Амоксициллин	3	708	715	505	508
Цефаклор	2	259	263	149	116
Отсутствие контрольного препарата	1	51	—	49	—
Всего исследований	6	1018	978	703	624

П р и м е ч а н и е. Звездочка — Максаквин 400 мг в день сравнивали с Максаквином 400 мг 2 раза в день (эта группа больных не включена в таблицу).

Эффективность Максаквина по сравнению с амоксициллином при лечении обострений хронического бронхита [3—6].

Препарат	Клинические результаты					Результаты заключительного бактериологического исследования		
	Оцениваемые пациенты	Выздоровевшие	С улучшением	Выздоровевшие + с улучшением состояния		Оцениваемые пациенты	Ликвидация патогенных микроорганизмов	
				абс.	%		абс.	%
Максаквин	508	163	323	486	95,7	505	456	90,3
Амоксициллин	512	124	339	463	90,4	508	424	83,5

го(ых) микроорганизма(ов) или отсутствия необходимого патологического материала для бактериологического анализа в конце лечения. Пациенты, у которых был выделен исходный патогенный микроорганизм, но у которых результаты лечения или заключительные данные бактериологических исследований не были получены, исключались из окончательной оценки результатов испытания. Статистическая обработка данных проводилась по критерию Фишера с 95% доверительными интервалами.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ МАКСАКВИНА

Более 2000 пациентов приняли участие в шести сериях клинических испытаний. 1018 пациентов получали Максаквин перорально в дозе 400 мг один раз в день в течение 7—10 дней. 703 из этих пациентов прошли бактериологическую оценку эффективности лечения, в том числе более 600 пациентов в группах лечения Максаквином сравнительно с другими препаратами (см.табл.1).

Для сравнения результатов лечения при назначении Максаквина один раз в день в испытание включен 51 пациент, из них 49 пациентов подвергались заключительной оценке; при приеме той же

дозы два раза в день в испытание включены 49 пациентов, из них 47 подвергались заключительной оценке.

Сравнение с амоксициллином [3-6]. По общим результатам трех исследований, при сравнении действия Максаквина один раз в день и амоксициллина три раза в день, в течение 7—10 дней, положительный клинический результат наблюдался у 95,7% из 508 пациентов, леченных Максаквином (табл.2) и в 90,4% при лечении амоксициллином ($p=0,001$). Различие в показателях результативности лечения — это результат достоверно более высоких показателей выздоровления при применении Максаквина, чем амоксициллина: 32,1% по сравнению с 24,2% ($p=0,005$).

По данным бактериологических исследований эффективность лечения Максаквином составляет 90,3%, а амоксициллином — 83,5% (см.табл.2). Отмечена более высокая степень элиминации возбудителя при лечении Максаквином (табл.3). Следует отметить, что удалось элиминировать все 183 штамма *H.influenzae*, выделенные у пациентов, принимавших Максаквин. Амоксициллин был более эффективен в отношении пневмококков. Тем не менее, Максаквин обеспечил ликвидацию почти 3/4 штаммов *S.pneumoniae* (см.табл.3).

Т а б л и ц а 3.

Эффективность Максаквина в отношении патогенных микроорганизмов (по отдельным видам) в сравнении с амоксициллином при лечении бактериального обострения хронического бронхита (три исследования) [3—6].

Патогенные микроорганизмы	% ликвидированных патогенных микроорганизмов (число оцениваемых)			
	Максаквин		Амоксициллин	
<i>Haemophilus influenzae</i>	100*	(183)	88,9*	(207)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	94,9	(39)	88,3	(60)
<i>Enterobacteriaceae</i>	95,3*	(148)	82,4*	(153)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	73,5	(98)	55,9	(34)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	73,8**	(42)	94,2**	(52)
В с е г о . . .	91,7*	(615)	85,0*	(595)

П р и м е ч а н и е. Одна звездочка — $p<0,001$; две звездочки — $p=0,008$.

Т а б л и ц а 4.

Эффективность Максаквина в отношении патогенных микроорганизмов (по отдельным видам) в сравнении с цефаклором при лечении обострений хронического бронхита [3,7]

Патогенные микроорганизмы	% ликвидированных патогенных микроорганизмов (число оцениваемых)			
	Максаквин		Цефаклор	
<i>Haemophilus influenzae</i>	100*	(60)	79,5*	(44)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	100	(22)	83,3	(18)
<i>Enterobacteriaceae</i>	92,9	(14)	73,7	(19)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	77,8	(18)	80,0	(5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	76,5	(17)	91,7	(12)
В с е г о . . .	93,6**	(172)	84,5**	(129)

П р и м е ч а н и е. Одна звездочка — $p<0,001$; две звездочки — $p=0,012$.

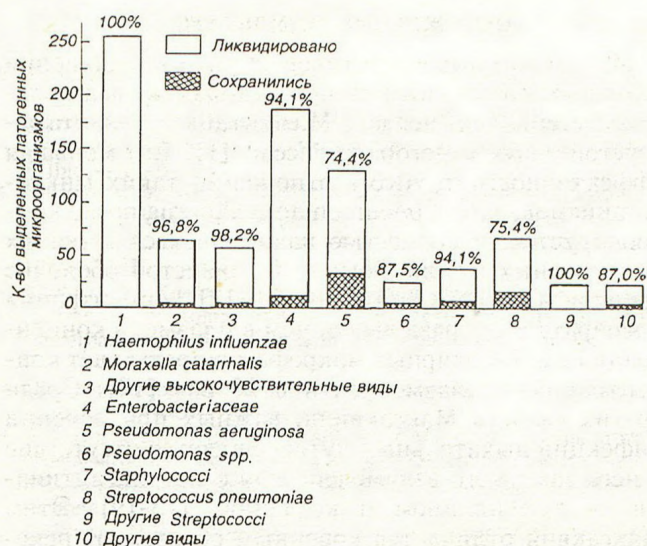


Рис.1. Антибактериальная эффективность Максаквина (400 мг один раз в день) в отношении патогенных микроорганизмов при лечении обострений хронического бронхита (возбудителя) [3]; % ликвидации каждого возбудителя или группы патогенных микроорганизмов.

У пациентов, принимавших Максаквин, персистенция в основном имела место при наличии *Ps.aeruginosa*. Хотя этот микроорганизм чаще удавалось элиминировать при действии Максаквином, чем амоксициллином, однако следует отметить, что *P.aeruginosa* чаще выделялась в группе, принимавшей Максаквин.

Сравнение с цефаклором [3,7]. Лучший терапевтический ответ получен в группе больных при применении Максаквина: клинически выздоровевшие или с улучшением состояния составили 91,9% из 148 пациентов; в группе, лечившейся цефаклором (114), такие пациенты составили 86,8%. Различия в клинических результатах не было статистически достоверным, в показателях бактерицидной эффективности — было достоверным. У 93,3% па-

Таблица 5.

Оценка эффективности Максаквина в сравнении с амоксициллином при лечении обострений хронического бронхита (неотобранные пациенты) [3].

Препараты	Клинические результаты		Результаты заключительного бактериологического исследования	
	Оцениваемые пациенты	Выздоровевшие + с улучшением состояния, %	Оцениваемые пациенты	% больных, у которых элиминированы патогенные микроорганизмы
Максаквин	58	96,6	59	91,5
Амоксициллин	68	88,2	70	87,1

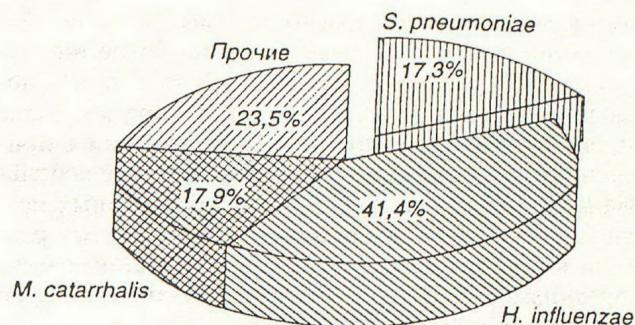


Рис.2. Частота выделения патогенных микроорганизмов ($n=162$) в неотобранной популяции ($n=147$) при бактериальном обострении хронического бронхита [3].

циентов, принимавших Максаквин, был элиминирован исходный патогенный(е) микроорганизм(ы). У принимавших цефаклор этот показатель составил 82,8% ($p=0,010$) (табл.4).

В частности, Максаквин значительно эффективнее, чем цефаклор, элиминировал *H.influenzae* ($p<0,001$). Амоксициллин и Максаквин действовали бактерицидно на все штаммы *H.influenzae*, выделенные из исходных биопроб. Под действием Максаквина удалось элиминировать три четверти штаммов *P.aeruginosa* и *S.pneumoniae*. Различия в показателях ликвидации *M.catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* не были статистически достоверными, тем не менее они представляют несомненный интерес в общем показателе бактерицидной эффективности (см.табл.4). Более низкий показатель бактерицидной эффективности Максаквина в отношении пневмококков был компенсирован более высокой степенью ликвидации других патогенов.

Сравнение действия Максаквина при приеме один раз и два раза в день [3,8]. При сравнении двух схем приема Максаквина — один или два раза в день не обнаружено достоверных различий в клинических и заключительных бактериологических результатах исследований. Существует тен-

Таблица 6.

Антибактериальная эффективность Максаквина в отношении патогенных микроорганизмов (по отдельным видам) в сравнении с амоксициллином при лечении бактериального обострения хронического бронхита (неотобранные пациенты) [3].

Патогенные микроорганизмы	% ликвидированных патогенных микроорганизмов (число оцениваемых)			
	Максаквин		Амоксициллин	
<i>Haemophilus influenzae</i>	100	(29)	77,4	(31)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	100	(10)	100	(16)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	61,5	(13)	90,0	(10)

денция в пользу двухразовой схемы лечения. Эта тенденция в основном базируется на более низком показателе антибактериального действия при одно-разовой терапии по сравнению с гораздо более широкими сравнительными исследованиями с применением амоксициллина и цефаклора, где использовалась данная схема. Однако в проведенных исследованиях не удалось отметить значительных различий в показателях элиминации патогенных микроорганизмов при двух схемах назначения. Доза Максаквина 400 мг при приеме один раз в день давала почти тот же эффект (95,9% клиническое и 85,7% бактериологическое выздоровление у 49 больных), что и та же доза при назначении два раза в день (97,9% клиническое и 91,5% бактериологическое выздоровление).

Общие результаты. Анализ результатов клинических и бактериологических исследований, полученных от более 700 пациентов, принимавших 400 мг Максаквина один раз в день, показывает, что 94,9% были либо выздоровевшими, либо с улучшением состояния, а у 90,6% удалось добиться бактериологического выздоровления. Из 848 выделенных штаммов бактерий 778 (91,7%) не выделялись в конце лечения. Сюда включалось 100% (253) штаммов *H.influenzae* (рис.1); те же высокие показатели элиминации имели место при инфицировании *M.catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*. Удалось добиться элиминации 3/4 штаммов *P.aeruginosa* и *S.pneumoniae*.

Представляют интерес результаты эффективности Максаквина в группе больных, которым не проводилась предварительная микроскопия мокроты с окраской по Граму, так называемая «неотобранная группа пациентов». Оценка результатов лечения проведена у 344 больных. У 147 из них выделен один или более исходных патогенных микроорганизмов (общее количество у всех — 162). Распределение трех наиболее часто встречающихся патогенных микроорганизмов представлено на рис.2, оно в значительной степени совпадает с данными, опубликованными в других статьях, полученными у пациентов с этими инфекциями. Клинические и бактериологические показатели эффективности лечения Максаквином, обнаруженные в этой «неотобранной популяции пациентов» (табл.5), были идентичны показателям, наблюдаемым у гораздо большей популяции (>700 пациентов), раньше участвовавшей в испытаниях (см.выше).

При сравнении по клинической эффективности Максаквина и амоксициллина в этом случае отмечается (см.табл.5) тенденция в пользу Максаквина, что совпадает с результатами, представленными в табл.2. Схожие данные наблюдались и при бактериологических исследованиях (табл.6 и 3).

Неблагоприятные побочные реакции. Побочные действия наблюдались редко и практически не приводили к прекращению лечения. В другой статье этого выпуска вы найдете более подробные данные по безопасности Максаквина [9].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Максаквин высоко активен *in vitro* в отношении основных патогенных микроорганизмов дыхательных путей: *H.influenzae*, *M.catarrhalis* и β -лактамазоустойчивых *Enterobacteriaceae* [1]. Его меньшая эффективность *in vitro* в отношении таких микроорганизмов, как *S.pneumoniae* и *P.aeruginosa*, компенсируется способностью накапливаться в тканях дыхательных путей. Обычно в слизистой оболочке бронхов и секрете эпителия [10-12] концентрация препарата в 2-3 раза выше, чем в плазме, а концентрация в альвеолярных макрофагах превышает концентрацию в плазме почти в 20 раз [10]. Среди других свойств Максаквина, важных при лечении инфекций дыхательных путей, является отсутствие у него заметного взаимодействия с метилксантинами — теофиллином и кофеином [13-19]. Этим Максаквин отличается коренным образом от некоторых других фторхинолонов, например ципрофлоксацина [16]. Как и другие фторхинолоны, Максаквин взаимодействует с катионами алюминия и магния, содержащимися в антацидах и противоязвенных препаратах [20]. Этого взаимодействия можно избежать, если препараты принимать за два часа до или после введения Максаквина [21,22]. Поскольку Максаквин можно назначать один раз в день, его влияние на схему приема антацидов или противоязвенных препаратов сводится к минимуму. Показано, что Максаквин не взаимодействует с блокаторами H_2 -гистаминорецепторов, такими как ранитидин [22], поэтому Максаквин можно давать с пищей без заметного уменьшения общего всасывания [23,24].

Материалы обзора показывают, что Максаквин, вводимый в дозе 400 мг один раз в день, высоко эффективен при лечении обострений хронического бронхита. Бактерицидное действие препарата в отношении *H.influenzae* значительно сильнее, чем цефаклора или амоксициллина. Хотя степень уничтожения пневмококков при применении любого из β -лактамных антибиотиков была выше, в случае Максаквина это компенсируется эффективной элиминацией большого числа штаммов *H.influenzae*, встречающихся при таких заболеваниях. Полученные результаты в сочетании с благоприятными фармакокинетическими характеристиками дают возможность предположить, что Максаквин может быть признан еще одним препаратом для лечения инфекций нижнего отдела дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Структура и антибактериальная активность Максаквина // Пульмонология. — 1993. — Приложение 1.
- 2 Фармакологические свойства Максаквина // Там же.
- 3 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.
- 4 Grassi C., Albera C., Pozzi E. Lomefloxacin versus amoxicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: an Italian multicenter study // Am. J. Med. — 1992. — Vol.92, Suppl. 4A. — P.103S—107S.
- 5 Yernault J.-C., Russell D. Lomefloxacin versus amoxicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis results of

- multinational studies // *Int. J. Antimicrob. Agents*.— 1992.— Vol.2.— P.39—48.
- 6 Saenz-Aguirre C., Amaya-Tapia G., Andrade-Villanueva J. et al. Comparison of the safety and efficacy of lomefloxacin and amoxicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results from a Latin-American multicenter study // *Ibid.*— P.49—54.
 - 7 Gotfried M.H., Ellison W.T. Safety and efficacy of lomefloxacin versus cefaclor in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92, Suppl. 4A.— P.108S—113S.
 - 8 Kemper P., Kohler D. A double-blind study of two dosage regimens of lomefloxacin in bacteriologically proven exacerbations of chronic bronchitis of gram-negative etiology // *Ibid.*— P.98S—102S.
 - 9 Обзор исследований по безопасности максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
 - 10 Baldwin D.R., Wise R., Andrews J.M. et al. Comparative bronchoalveolar concentrations of ciprofloxacin and lomefloxacin following oral administration // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1993.— In press.
 - 11 Baldwin D.R., Honeybourne D., Andrews J.M. et al. Concentrations of oral lomefloxacin in serum and bronchial mucosa // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.1017—1019.
 - 12 Loos U., Sorgel F., Muth P. et al. Pulmonary disposition of lomefloxacin // Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.317.— Abstract 1272.
 - 13 Nix D.E., Norman A., Schentag J.J. Effect of lomefloxacin on theophylline pharmacokinetics // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.1006—1008.
 - 14 Staib A.H., Harder S., Fuhr U., Wack C. Interaction of quinolones with the theophylline metabolism in man: investigations with lomefloxacin and pefloxacin // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*— 1989.— Vol.27.— P.289—293.
 - 15 Kuzuya T., Takagi K., Apichartpichean R. et al. Kinetic interaction between theophylline and a newly developed quinolone, NY-198 // *J. Pharmacobio-Dyn.*— 1989.— Vol.12.— P.405—409.
 - 16 Robson R.A., Begg E.J., Atkinson H.C. et al. Comparative effects of ciprofloxacin and lomefloxacin on the oxidative metabolism of theophylline // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1990.— Vol.29.— P.491—493.
 - 17 LeBel M., Vallee F., St-Laurent M. Influence of the lomefloxacin on the pharmacokinetics of theophylline // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.1254—1256.
 - 18 Wijnands G.J.A., Cornel J.H., Martea M., Vree T.B. The effect of multiple-dose oral lomefloxacin on theophylline metabolism in men // *Chest.*— 1990.— Vol.— 98.— P.1440—1444.
 - 19 Healy D.P., Schoenle J.R., Stotka J., Polk R.E. Lack of interaction between lomefloxacin and caffeine in normal volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1991.— Vol.35.— P.660—664.
 - 20 Kunka R.L., Wong Y.Y., Lyon J.L. Effect of antacid on the pharmacokinetics of lomefloxacin. Abstract PP 1267 // *Pharm. Res.*— 1988.— Vol.5, Suppl.— P.S165.
 - 21 Foster T. The effect of antacid timing on lomefloxacin bioavailability // *Pharmacotherapy.*— 1991.— Vol.11.— P.101.
 - 22 Nix D., Schentag J. Lomefloxacin absorption kinetics when administered with ranitidine and sucralfate // Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.317.— Abstract 1276.
 - 23 Kurcemyer J., Lima J., Adams M., Hunt T. Lomefloxacin pharmacokinetics binding to plasma proteins and the effect of food on absorption // Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.317.— Abstract 1275.
 - 24 Hooper W.D., Dickinson R.G., Eadie M.J. Effect of food on absorption of lomefloxacin // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.1797—1799.

Поступила 14.07.93.

ПРИМЕНЕНИЕ МАКСАКВИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Максаквин — дифторхинолон [1—3] с биодоступностью при пероральном применении свыше 98%, 8-часовым периодом полувыведения из плазмы и концентрацией в моче, достигающей уровней, превышающих в 100 раз концентрацию в плазме в тот же момент [4]. Даже через 24 часа после введения однократной дозы значения концентраций в моче превышают 35 мкг/мл. Так как эти концентрации значительно выше значений МПК Максаквина для почти всех патогенных микроорганизмов мочевыводящих путей, можно ожидать клиническую эффективность препарата при инфекциях мочевыводящих путей при применении его один раз в день [5].

В настоящем сообщении представлены клинические данные, полученные при применении Максаквина перорально в дозе 400 мг в сутки однократно при лечении больных с осложненными, рецидивирующими и неосложненными инфекциями мочевых путей. Оценивается также профилактическая эффективность однократной пероральной дозы Максаквина — 400 мг при трансуретральных хирургических операциях сравнительно с активностью цефалоспоринов, применяемых внутривенно. Представленные клинические данные включают резуль-

таты завершившихся к настоящему моменту во всем мире (кроме Японии) исследований по лечению или профилактике инфекций мочевыводящих путей Максаквином (рандомизированными и контролируемые методами) сравнительно с другим фторхинолоном или каким-либо другим стандартным антимикробным препаратом. Прочие исследования были открытыми и не построенными на сравнении.

Пациенты с инфекциями мочевых путей получали Максаквин перорально в дозе 400 мг один раз в день. Антимикробные препараты для сравнения назначали в их обычных дозах два или три раза в день. Длительность лечения варьировала от 3 до 14 дней. В исследованиях, оценивающих профилактику инфекций при трансуретральных операциях, Максаквин назначали однократно в дозе 400 мг за 2—6 часов до операции; цефалоспорины вводили парентерально в обычных дозах за 30—90 минут до операции. Эффективность лечения определяли как «выздоровление» (ликвидация всех исходных симптомов) или «улучшение» (уменьшение, по крайней мере, на одну степень тяжести проявлений одного исходного симптома без ухудшения другого симптома). «Ликвидация» бактерий определялась как отсутствие исходных

патогенных микроорганизмов в конце лечения ($\leq 10^4$ колониеобразующих единиц КОЕ/мл). Эффективность профилактики оценивали как отсутствие патогенного микроорганизма ($< 10^5$ КОЕ/мл) в культурах мочи, полученных в пределах 5 дней после операции. Пациенты, у которых был подтвержденный бактериологический диагноз, но у которых результаты лечения или заключительные бактериологические исследования не были документально подтверждены, исключались из оценки результатов питания, хотя в некоторых цитируемых материалах лечение таких больных рассматривается как отрицательный результат. Это приводит к небольшим различиям в показателях эффективности препарата, но они в целом не влияют на общие выводы. Статистическая обработка данных, если не указывалось особо, проводилась с использованием Точного Критерия Фишера с 95% доверительными интервалами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Оценка терапевтической активности Максаквина при лечении в течение 5—10 дней. В восемь исследований, предпринятых для оценки эффективности Максаквина при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, было включено более 1900 пациентов (табл.1), из них 1094 получали Максаквин пероральной дозой 400 мг 1 раз в день в течение 5—10 дней. У 659 из этих пациентов проведено бактериологическое исследование. В пяти из указанных восьми исследований активность Максаквина сравнивали с норфлоксацином (400 мг два раза в день) или с триметопримом/сульфаметоксазолом (160 мг/800 мг два раза в день). Около 500 пациентов в каждой из групп подвергались оценке в бактериологическом плане (см.табл.1).

При сравнении эффективности Максаквина с норфлоксацином (который вводился в течение 7—10 дней) у 99,2% этих пациентов, получавших Максаквин, был достигнут клинический положительный результат (табл.2). Если сравнить это со степенью клинической эффективности норфлоксацина — 95,2%, то заметно некоторое различие ($p=0,001$) в пользу Максаквина [6,7]. Результаты лечения по данным заключительных бактериологических анализов были сравнимыми при терапии Максаквином и норфлоксацином.

При сравнении терапевтической активности Максаквина (один раз в день) с триметопримом/сульфаметоксазолом (два раза в день) в течение 5—7 дней или 10 дней у 99,4% пациентов, получавших Максаквин, был достигнут клинический эффект. При использовании триметоприма/сульфаметоксазола эффективность составила 98,0% (табл.3).

Так как не было получено значительных различий между результатами проведенных сравнительных исследований, лечение Максаквином в течение 5—7 дней, по-видимому, является достаточно эффективным.

В трех сериях исследований, где применяли только Максаквин, также получены высокие показатели излечения по данным клинических и бактериологических наблюдений при применении Максаквина один раз в день в течение 7—10 дней. Положительные клинические результаты имели место у 98,6% пациентов, при этом 88,7% были клинически выздоровевшими. Ликвидация бактерий отмечена у 97,2% больных [6].

Таким образом, по общим результатам всех восьми сравнительных и не сравнительных исследований, когда применялась 5—10-дневная схема лечения, показатели эффективности лечения в бактериологическом и клиническом плане для Максаквина были 98,0 и 99,1%, соответственно, при высоком уровне полного клинического выздоровления. Показатели ликвидации патогенных микроорганизмов были высокими и совпадали во всех исследованиях (табл.4). После окончания лечения исчезновение в биопробах *Escherichia coli*, других *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus saprophyticus* наблюдалось в 98%. Для других стафилококков этот показатель был ниже (88%). В восьми из девяти случаев удалось добиться исчезновения стрептококков.

Оценка терапевтической эффективности Максаквина при назначении препарата в течение трех дней. В первом исследовании 55 пациентов получали 400 мг Максаквина один раз в день в течение трех дней и 49 больных — по 400 мг два раза в день также в течение трех дней. Во втором исследовании 134 больных лечили в течение трех дней Максаквином (400 мг) один раз в день и такое же число пациентов лечили Максаквином семь дней и норфлоксацином в дозе 400 мг два раза в день в течение семи дней.

В первом исследовании (табл.5) не наблюдалось значимого различия в клинических результатах

Т а б л и ц а 1

Серии исследований и число больных, включенных в испытания по оценке эффективности лечения Максаквином неосложненных инфекций мочевыводящих путей; курс лечения 5—10 дней [6].

Сравниваемые препараты	Исследования	Всего больных		Прошедшие бактериологическую оценку	
		Максаквин	Сравниваемый препарат	Максаквин	Сравниваемый препарат
Норфлоксацин	3	611	584	361	355
Триметоприм/сульфаметоксазол	2	280	281	157	151
Никакого	3	203	—	141	—
Всего исследований	8	1094	865	659	506

Т а б л и ц а 2

Эффективность Максаквина сравнительно с норфлоксацином при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей (7—10 дней лечения, три исследования) [6,7].

Препарат	Клинические результаты		Результаты заключительного бактериологического исследования	
	Число больных	Выздоровевшие + с улучшением состояния, %	Число больных	Бактериологическое выздоровление, %
Максаквин	361	99,2*	361	98,1
Норфлоксацин	353	95,2*	355	97,5

Примечание. Звездочка — $p = 0,001$

двух трехдневных курсов лечения, хотя можно отметить несколько лучший эффект лечения при применении норфлоксацина по данным клинических наблюдений [6]. Результаты бактериологического исследования показали противоположную тенденцию — на этот раз в пользу Максаквина (см.табл.5), однако различие также не является статистически достоверным.

Во втором исследовании (табл.6) трехдневный курс лечения Максаквином при назначении один раз в день сравнивался с семидневным курсом лечения либо Максаквином (один раз в день), либо норфлоксацином (два раза в день). В этом исследовании наблюдались статистически достоверные различия как в клинических результатах, так и в результатах бактериологических исследований при

Т а б л и ц а 3

Эффективность Максаквина сравнительно с триметопримом/сульфаметоксазолом при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей (5—10 дней лечения, два исследования) [6].

Препараты	Клинические результаты			Результаты заключительного бактериологического исследования	
	Число больных	Выздоровевшие	С улучшением	Общее число больных	Ликвидация возбудителя
Максаквин	157	145*	11	157	155
		(99,4%)			(98,7%)
Триметоприм/сульфаметоксазол	150	121*	26	151	144
		(98,0%)			(95,4%)

Примечание. Звездочка — $p = 0,004$.

сравнении групп с трехдневной и семидневной схемами лечения Максаквином (табл.6 и 7).

Проведенные исследования показывают высокую эффективность препаратов при трех- и семидневном курсах лечения. Семидневное лечение было несколько эффективнее, однако достаточно высокие показатели эффективности (>90%) достигались и в результате трех дней терапии Максаквином при назначении в дозе 400 мг один раз в день.

ЛЕЧЕНИЕ МАКСАКВИНОМ ОСЛОЖНЕННОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Оценка эффективности Максаквина при лечении осложненных или рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей проведена на 835 больных в семи параллельных исследованиях (табл.8). Из этих пациентов 541 получали препарат перорально в дозе 400 мг один раз в день в течение 7—14 дней; в том числе у 406 больных проведено бактериологическое исследование. В пяти из этих семи исследований активность Максаквина сравнивалась с норфлоксацином (400 мг два раза в день) или ципрофлоксацином (500 мг два раза в день), или триметопримом/сульфаметоксазолом (160 мг/800 мг два раза в день). Кроме того, 193 пациента лечились Максаквином в двух исследованиях без контрольного препарата. Среди осложнений, наблюдаемых у испытуемых, были: нарушения оттока мочи, доброкачественная гипертрофия простаты, нейрогенный мочевого пузыря, сужение уретры, нарушения, вызванные применением инструментальных исследований, злокачественные опухоли, камни и хронический пиелонефрит. На рецидивирующую инфекцию мочевых путей приходился относительно небольшой процент испытуемых.

При сравнении эффективности Максаквина, применявшегося один раз в день, с норфлоксацином, применявшимся два раза в день в течение 10—14 дней, клинические показатели эффективности лечения были почти одинаковыми при двух схемах лечения и находились в пределах 91% в обеих группах больных [6,8]. Что касается антибактериальной активности, то у пациентов, лечившихся

Т а б л и ц а 4

Антибактериальная активность Максаквина при лечении неосложненных инфекций мочевых путей (5—10 дней лечения, восемь исследований) [6].

Возбудитель	Число выделенных штаммов	%
Escherichia coli	494	98,6
Другие Enterobacteriaceae	103	98,1
Staphylococcus saprophyticus	32	100
Staphylococcus spp.	25	88,0
Streptococcus	9	88,9
Другие виды	8	100
Всего...	671	98,1

Т а б л и ц а 5

Эффективность Максаквина сравнительно с норфлоксацином при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей (3 дня лечения, одно исследование) [6]

Препараты	Клинические результаты		Результаты заключительного бактериологического исследования	
	Число больных	Выздоровевшие + с улучшением состояния, %	Число больных	Элиминация возбудителя, %
Максаквин	54	94,4	55	98,2
Норфлоксацин	49	98,0	49	95,9

Максаквином, бактериологическое излечение было более эффективным в 91,3% против 78,4% ($p = 0,0016$). Это различие касается полной ликвидации Максаквином Enterobacteriaceae (табл.9). Результаты бактериологических исследований были схожими в случаях, если инфекция была вызвана *Pseudomonas aeruginosa*, коагулазанегативными стафилококками и стрептококками группы D.

При сравнении активности Максаквина (один раз в день) с ципрофлоксацином (дважды в день) в течение 10—14 дней клинические и бактериологические показатели эффективности лечения были схожими [6,8,9], хотя можно отметить некоторую тенденцию в пользу Максаквина (табл.10).

В результате сравнения эффективности Максаквина (один раз в день) и триметоприма/сульфаметоксазолом (два раза в день) в течение 7 или 14 дней не наблюдалось различия в активности препаратов

Т а б л и ц а 6

Эффективность Максаквина, вводимого в течение трех дней, по сравнению с Максаквином или норфлоксацином при назначении в течение семи дней (одно исследование) [6]

Препараты	Длительность лечения, дни	Клинические результаты		Результаты заключительного бактериологического исследования	
		Число больных	Выздоровевшие + с улучшением состояния	Число больных	Элиминация возбудителей
Максаквин	3	133	126(94,7%)	134	122(91,0%)
Максаквин	7	141	140(99,3%)	141	138(97,9%)
Норфлоксацин	7	138	134(97,1%)	139	138(99,3%)

по клиническим показателям (85,7% и 84,8% соответственно). Однако подавление (и элиминация) исходных патогенных микроорганизмов при лечении Максаквином составило 91,8%, а при применении триметоприма/сульфаметоксазола только 77,8%. Тем не менее, поскольку число пациентов было относительно малым, это различие не достигло статистической значимости ($p = 0,081$).

В двух сериях исследований без контрольного препарата 194 пациента получали Максаквин 400 мг один раз в день в течение 7—10 дней. Средний показатель клинической эффективности составил 96,6%, включая показатель клинического выздоровления (81%); средний показатель бактерицидной эффективности препарата у 193 оцениваемых пациентов был равен 90,2%. Показатели антибактериальной эффективности в этой серии наблюдений были схожими с показателями, полученными в сравнительных испытаниях. Сходные высокие показатели клинической и бактерицидной эффективности очевидны при анализе результатов лечения Максаквином всех больных при проведении сравнительных испытаний. Показатели клинической эффективности для более чем 400 пациентов, подвергавшихся оценке, были 96,4%, антибактериальная эффективность равнялась 91,9%.

На рисунке показано, при применении Максаквина элиминация *E.coli* и других Enterobacteriaceae равнялась или превышала 93%. *Ps.aeruginosa*, стафилококки и стрептококки группы D были элиминированы приблизительно в 85%. В общем, 92,3% бактерий из 439 исходных патогенных микроорганизмов были элиминированы у 406 пациентов, проходивших бактериологическую оценку.

Проведена оценка активности Максаквина (400 мг один раз в день) сравнительно с норфлоксацином (400 мг 2 раза в день) при инфекции мочевых путей у 46 пациентов с повреждением позвоночника и синдромом нейрогенного мочевого пузыря при на-

Т а б л и ц а 7

Антибактериальная эффективность Максаквина при трехдневном курсе лечения в сравнении с Максаквином или норфлоксацином при семидневном курсе лечения [6].

Препараты	Длительность лечения, дни	% элиминированных микроорганизмов (количество оцениваемых штаммов)		
		<i>E. coli</i>	<i>S.sapro-phyticus</i>	Все патогенные микроорганизмы
Максаквин	3	92,6% ^а (108)	75,0% ^б (16)	91,2% ^{в,г} (136)
Максаквин	7	98,1 (106)	106 ^б (21)	97,9 ^в (144)
Норфлоксацин	7	99,1 ^а (110)	100 (16)	99,3 ^г (144)

П р и м е ч а н и е. а — $p = 0,018$; б — $p = 0,028$; в — $p = 0,016$; г — $p = 0,001$.

Т а б л и ц а 8

Исследования и пациенты, включенные в испытание и оцениваемые при лечении Максаквином осложненных или рецидивирующих инфекций мочевых путей (7—14 дней лечения, семь исследований) [6].

Сравниваемый препарат	Исследования	Включено в испытание		Прошедшие бактериологическую оценку	
		Максаквин	Сравниваемый препарат	Максаквин	Сравниваемый препарат
Норфлоксацин	2	166	160	92	97
Ципрофлоксацин	1	75	72	70	70
Триметоприм/сульфаметоксазол	2	63	59	49	45
Никакого	2	237	—	193	—
Всего исследований	7	541	294	406	212

значении препаратов 7—10 дней [6]. Показатели клинической эффективности лечения были высокими (100%) для обеих групп, причем у 13 из 14 пациентов, которых лечили Максаквином, не отмечалось никаких симптомов. Уровень сенсорного восприятия трех пациентов был таков, что имело смысл проводить клиническую оценку в группе, принимавшей норфлоксацин, и оказалось, что у двух пациентов после лечения наступило выздоровление. Из пациентов, проходивших бактериологическое исследование, 69,4% (13 из 19) вылечились Максаквином, в то время как 58,3% (7 из 12) выздоровели благодаря норфлоксацину. 78% из 27 патогенных микроорганизмов, выделенных у пациентов, принимавших Максаквин, были элиминированы, а в результате применения норфлоксацина элиминирован

Т а б л и ц а 9

Антибактериальная активность Максаквина сравнительно с норфлоксацином при осложненных инфекциях мочевых путей; курс лечения — 10—14 дней [6,8].

Патогенные микроорганизмы	% элиминации патогенных микроорганизмов (количество оцениваемых штаммов)	
	Максаквин	Норфлоксацин
Enterobacteriaceae	94,9% (78)	79,8%* (84)
Pseudomonas aeruginosa	83,3 (6)	87,5 (8)
Staphylococcus (коагулазоотрицательные штаммы)	85,7 (7)	100 (3)
Streptococcus группы D	60,0 (5)	66,7 (9)
Всего...	91,9** (99)	78,9** (109)

Примечание. Одна звездочка — $p = 0,005$; две звездочки — $p = 0,011$.

Т а б л и ц а 10

Эффективность Максаквина сравнительно с ципрофлоксацином при лечении осложненных инфекций мочевыводящих путей [6,8,9]

Препараты	Клинические результаты		Результаты заключительного бактериологического исследования	
	Число обследованных больных	Выздоровевшие + с улучшением состояния, %	Число обследованных больных	Элиминация патогенных микроорганизмов больных (%)
Максаквин	72	98,6	72	97,2
Ципрофлоксацин	70	95,7	70	95,7

рован 71% из 17 патогенных микроорганизмов. В целом наблюдения невелики, однако результаты исследования дают основание предположить, что Максаквин мог бы быть полезным у этих трудно поддающихся лечению больных.

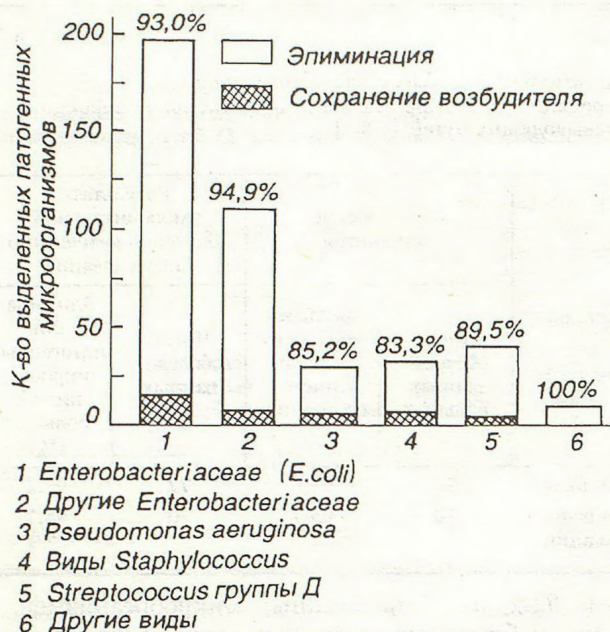
ДРУГИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МАКСАКВИНОМ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Для определения влияния возраста пациента на эффективность лечения Максаквином сравнивали результаты лечения пациентов моложе 65 лет и пациентов 65 лет и старше [10] при осложненных и неосложненных инфекциях мочевых путей. Сравнение эффективности лечения в этих двух группах пациентов не обнаружило значимых различий в клинической эффективности и результатах бактериологического исследования (табл.11).

После лечения Максаквином суперинфекции развивались редко [6]. При неосложненных инфекциях мочевых путей частота возникновения суперинфекции составила 1,4%, а при осложненных или рецидивирующих инфекциях — 3,4%. Не отмечалось преобладания тех или иных видов бактерий или групп микроорганизмов в качестве возбудителей суперинфекций. Степень выраженности побочных действий была от слабой до умеренной, только в редких случаях побочные действия вынуждали прекратить терапию [6]. Более подробно вопрос о побочных реакциях рассматривается в статье по характеристике безопасности Максаквина в настоящем издании [11].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ ПРИ ТРАНСУРЕТРАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

В трех сравнительных исследованиях оценена эффективность Максаквина у 562 пациентов при назначении препарата с целью профилактики инфекций, развивающихся после трансуретральных операций. Из них 284 пациента получали Максаквин перорально однократно в дозе 400 мг за 2—6 часов до операции. Во всех трех исследованиях



Общая антибактериальная эффективность Максаквина (400 мг ежедневно) в отношении патогенных микроорганизмов при лечении осложненных или рецидивирующих инфекций мочевых путей (семь исследований) [6]. Элиминация возбудителей (в %) по каждому патогенному организму или группе.

препаратом сравнения был цефалоспорин, вводимый парентерально за 30—90 минут до операции. В двух исследованиях использовался цефотаксим (1 г в качестве однократной дозы внутривенно), в третьем — цефуроксим (1,5 г однократной внутривенной дозой).

В наблюдениях, где контрольным препаратом был цефотаксим, инфекция не развилась в 98,6% из 207 пациентов, получавших Максаквин, и в 95,1% из 206 пациентов, получавших цефотаксим (табл.12). Это различие является статистически значимым ($p = 0,047$, тест Кохрана—Мантеля—Хенцеля). Двенадцать возбудителей были этиологическим фактором десяти инфекций у пациентов, получавших цефотаксим; у получавших Максаквин только три патогенных микроорганизма вызвали три инфекционных процесса. Максаквин был эффективен как профилактическое средство при целом ряде хирургических манипуляций, включая резекцию простаты, шейки мочевого пузыря, полипов и опухолей, биопсию мочевого пузыря или простаты, катетеризацию мочевого пузыря и извлечение камней [6,12].

В исследовании с применением цефуроксима как препарата сравнения наблюдался одинаковый профилактический эффект при применении того и другого препарата, хотя надо отметить, что число пациентов было невелико (см. табл.12).

Заключение

Проведенные исследования показывают эффективность Максаквина при лечении и профилактике инфекций мочевых путей. Для лечения неослож-

ненных инфекций наивысшая эффективность достигалась при применении 400 мг один раз в день в течение 5—10 дней. Возможно достижение достаточно высокого эффекта и при курсе лечения в течение трех дней. При осложненных или рецидивирующих инфекциях применение Максаквина в дозе 400 мг один раз в день в течение 10—14 дней обеспечивает такую же высокую эффективность, как и традиционное лечение. Как и у других хинолонов, антимикробная активность Максаквина связана в первую очередь с избирательным ингибированием ДНК-гиразы бактерий [14]. Однако другие факторы могут также способствовать его эффективности при лечении инфекций мочевыводящих путей. Например, было показано, что Максаквин снижает бактериальные факторы вирулентности, такие как пили, ответственные за адгезию у E.coli, которые важны для патогенности этого микроорганизма [6,15]. Установлено, что Максаквин усиливает фагоцитоз этих бактерий полиморфно-ядерными нейтрофилами [16,17]. При использовании Максаквина в качестве профилактического средства при трансуретральных операциях показано, что однократная пероральная доза 400 мг может быть эффективнее, чем цефалоспорины, вводимые путем инъекций. Благодаря оптимальным фармакологическим и фармакокинетическим характеристикам Максаквин позволяет проводить более гибкую тактику в отношении его введения. Препарат можно назначать перорально за 2—6 часов до операции, тогда как цефалоспорины следует вводить парентерально за 30—90 минут до операции. В сравнительных исследованиях в качестве профилактического

Таблица 11

Влияние возраста на эффективность Максаквина при лечении инфекций мочевыводящих путей [6,10].

Группы больных по характеру инфекции и возрасту	Клинические результаты		Результаты заключительного бактериологического исследования	
	Число пациентов	Выздоровевшие + с улучшением состояния (%)	Оцениваемые пациенты	Элиминация возбудителя (число пациентов, %)
Неосложненная инфекция				
<65 лет	196	99,0	196	98,0
≥65 лет	24	100	24	100
Осложненная инфекция				
<65 лет	74	93,2	74	95,9
≥65 лет	90	92,2	90	92,2
Профилактика				
<65 лет			109	99,1
≥65 лет			98	98,0

Т а б л и ц а 12

Результаты профилактического применения Максаквина при трансуретральных хирургических операциях; по данным бактериологических исследований [6,12,13].

Препараты	Результаты заключительного бактериологического исследования		
	Общее число пациентов	Элиминация возбудителя	
		Число пациентов	%
Максаквин	207	204	98,6*
Цефотаксим	206	196	95,1*
Максаквин	27	24	88,9
Цефуроксим	26	23	88,5

Примечание. Звездочка — $p = 0,047$ (Кохран—Мантель—Хенцель).

средства это преимущество Максаквина было очевидным и проявлялось в том, что нарушения протокола, связанные с введением препарата, имели место гораздо реже в отношении пациентов, которым давали Максаквин, чем тех, кто получал цефалоспорины [6]. Полученные стабильные очень хорошие клинические результаты и данные заключительных бактериологических исследований позволяют признать целесообразным применение Максаквина один раз в день для лечения больных с осложненными, рецидивирующими или неосложненными инфекциями мочевых путей (при подтвержденном бактериологическом диагнозе) и в качестве профилактического средства для предупреждения постоперационной инфекции мочевых путей при трансуретральных операциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ronald A.R., Turck M., Petersdorf R.G. A critical evaluation of nalidixic acid in urinary tract infection // N.Engl.J. Med.— 1966.— Vol.275.— P.1018—1089.
2. Wolfson J.S., Hooper D.C. Fluoroquinolone antimicrobial agents // Clin.Microbiol. Rev.— 1989.— Vol.2.— P.378—424.

3. Siporin C. The evolution of fluorinated quinolones: pharmacology, microbiological activity, clinical uses, and toxicities // Annu. Rev. Microbiol.— 1989.— Vol.43.— P.601—627.
4. Фармакокинетические свойства Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
5. Структура и антибактериальная активность Максаквина // Там же.
6. Monton J., Agana F., Chidiac C. et al. A multicenter study of lomefloxacin and trimethoprim (sulfamehoxazole) in the treatment of uncomplicated acute pyelonephritis // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.87S—90S.
7. Iravani A. Efficacy of lomefloxacin as compared to norfloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adults // Ibid.— P.75S—81S.
8. Naber K.G. Lomefloxacin versus norfloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol.2.— P.33—38.
9. Cox C.E. A comparison of the safety and efficacy of lomefloxacin and ciprofloxacin in the treatment of complicated and recurrent urinary tract infections // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.82S—86S.
10. Crome P., Bruce-Jones P. Infection in the elderly: studies with lomefloxacin // Ibid.— P.126S—129S.
11. Обзор исследований по безопасности Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
12. Klimberg I.W., Childs S.J., Madore R.J., Klimberg S.R. A multicenter comparison of oral lomefloxacin versus parenteral cefotaxime as prophylactic agents in transurethral surgery // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4A.— P.121S—125S.
13. Charon M., Mombet A., Gattegno B. Urinary tract infection prophylaxis in transurethral surgery: oral lomefloxacin versus parenteral cefuroxime // Ibid.— P.118S—120S.
14. Piddock L.J.V., Hall M.C., Wise R. Mechanism of action of lomefloxacin // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34.— P.1088—1093.
15. Burnham J.C., Sonstein S.A. Anti-virulence effect of lomefloxacin and other quinolones // Program and Abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1990.— Abstract 1010.
16. Saharkhiiz-Langroodi A., Renk C.M. Effect of subminimal inhibitory concentrations of lomefloxacin (NY-198, SC-47111) on phagocytosis of Staphylococcus aureus by human polymorphonuclear leukocytes // Abstract of the 89th Annual Meeting of the American Society for Microbiology.— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P.104.— Abstract D134.
17. Prui H., McDonald P.J. Lomefloxacin-induced modification of the kinetics of growth of gram-negative bacteria and susceptibility to phagocytic killing by human neutrophils // J. Antimicrob. Chemother.— 1990.— Vol.25.— P.91—101.

Поступила 14.07.93.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАКСАКВИНА

В настоящем обзоре приведены результаты терапевтической эффективности Максаквина [1—3] при лечении инфекций кожи и кожных структур, кишечных инфекций (бактериальная диарея, холера) и обсуждается возможность применения препарата при другой инфекционной патологии. Результаты лечения Максаквином инфекций мочевых и дыхательных путей рассматриваются отдельно в публикациях данного издания [4,5]. В обзоре обсуждаются также новые лекарственные формы Максаквина.

Инфекции кожи и кожных структур. 80 пациентов с вторичными бактериальными инфекциями кожи и подкожной клетчатки были включены в рандомизированное слепое сравнительное исследование [6]. 41 больной получал Максаквин перорально в дозе 400 мг один раз в день в течение 8—14 дней (в среднем 11,8 дня); 39 пациентов получали перорально 250 мг цефаклора три раза в день в течение того же периода (в среднем 11,6 дня). Ин-

фекции делились на следующие категории: 1) развившиеся в результате травмы или ран на коже, 2) сопровождающиеся краснотой, опухолью, болезненностью и гнойными выделениями, 3) при которых результат окрашивания по Граму мазков отделяемого из раны был положительным и идентифицировались один или более патогенных микроорганизмов, вызвавших вторичную бактериальную инфекцию.

Если симптомы, связанные с инфекцией, исчезали полностью, результат лечения обозначался как «выздоровление». «Улучшением» называли заметное уменьшение тяжести симптомов инфекции. «Отрицательный» результат обозначал, что имелось недостаточное уменьшение симптомов инфекции. Бактериологический ответ через 2—4 дня после лечения распределялся по степеням: «ликвидация» (возбудители болезни не обнаруживались в процессе терапии или в конце ее) или «персистенция» (возбудители обнаруживались в конце лечения).

Клиническая оценка результатов проведена на основании анализа данных, полученных после лечения 37 пациентов в каждой группе. Преобладающими патогенными микроорганизмами у этих пациентов были *S.aureus*, коагулазанегативные стафилококки, *Str.pyogenes* и *E.coli*. После окончания лечения патогенные микроорганизмы элиминировались у всех пациентов, лечившихся Максаквином, и исходные патогены персистировали у двух пациентов, которых лечили цефаклором (табл. 1). Клиническая эффективность была одинаковой в обеих группах; все пациенты либо выздоровели, либо их состояние улучшилось (ст.табл. 1). Ни в одной из экспериментальных групп не отмечались повторные инфекции или суперинфекции. У трех пациентов имели место неблагоприятные реакции (4%). У двух (5,4%) пациентов, получавших Максаквин, появилась слабая диарея (ликвидировалась без дополнительного лечения) и у одного пациента (2,7%) в группе, лечившейся цефаклором, отмечалась умеренная боль в эпигастральной области.

Острая бактериальная диарея. 133 взрослых пациента с острой диареей были включены в единое рандомизированное исследование для сравнения действия Максаквина (400 мг перорально один раз в день) с триметопримом/сульфаметоксазолом (160 мг/800 мг перорально два раза в день) [7]. Диареей

считалось состояние, при котором имелся жидкий стул более четырех раз в течение 24 часов или три раза в течение 12 часов при условии еще не менее одного дополнительного симптома кишечной инфекции (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, рвота, боль в животе, колики или тенезмы в течение не более 72 часов до начала лечения). Степень тяжести заболевания классифицировалась в зависимости от способности пациента вести нормальный образ жизни: «слабая» — если не было никаких ограничений; «умеренная» — с некоторыми ограничениями; «тяжелая» — при неспособности вести нормальный образ жизни. Клиническая эффективность оценивалась следующим образом: «выздоровление» — исчезновение всех исходных симптомов; «улучшение» — неполная ремиссия симптомов; «отрицательный результат» — никакой ремиссии. И «выздоровление», и «улучшение» классифицировались как полная элиминация исходного возбудителя без выделения других патогенных бактерий; «отрицательный результат» определялся как персистенция исходного штамма(ов).

Максаквин получали 68 пациентов, триметоприм/сульфаметоксазол — 65 пациентов. Обе группы были подобраны по возрасту, полу, расовой принадлежности, весу и тяжести заболевания. У большинства пациентов в обеих группах, т.е. 76% и 72% соответственно, была тяжелая форма заболевания. Преобладающими микроорганизмами, выделенными в обеих группах, были *S.flexneri*, *V.parahaemolyticus* и *Salmonella* группы D. Всего у 41 пациента в группе, получавшей Максаквин, выделено 43 патогенных микроорганизма, в то время как в группе, получавшей триметоприм/сульфаметоксазол, у 40 пациентов выделили 44 возбудителя (табл. 2). Выздоровление, по данным бактериологического исследования, наблюдали у 34 (89,5%) из 38 пациентов в группе, лечившейся Максаквином, в группе, получавшей триметоприм/сульфаметоксазол, у 39 (97,5%) из 40 (табл. 3). Результаты окончательного бактериологического исследования у трех пациентов в группе, получавшей Максаквин, были неизвестны или непригодны для оценки. Отсутствие эффекта в группе, получавшей Максаквин, было следствием персистенции у трех пациентов *S.jejuni* и у одного пациента *Salmonella* группы B. У одного пациента, получавшего триметоприм/сульфаметоксазол, перси-

Т а б л и ц а 1

Эффективность Максаквина по сравнению с цефаклором при лечении инфекций кожи и кожных структур [6]

Препараты	Клинические результаты лечения					Результаты заключительного бактериологического исследования	
	Число пролеченных больных	Выздоровевшие	С улучшением	Выздоровевшие + с улучшением состояния		Ликвидация патогенных микроорганизмов	
				абс.	%	абс.	%
Максаквин	37	33	4	37	100	37	100
Цефаклор	37	33	4	37	100	35	94,6

Т а б л и ц а 2

Патогенные микроорганизмы, выделенные у больных с острой бактериальной диареей до начала лечения [7]

Патогенный микроорганизм	Лечившиеся Максаквином n=41	Лечившиеся триметопримом/ сульфаметоксазолом n=40
Виды Shigella		
S.boydii	1	3
S.dysenteriae	2	0
S.flexneri	12	5
S.sonnei	0	3
Виды Salmonella		
Группа В	3	3
Группа D	6	7
Группа E	1	2
Виды Aeromonas	0	2
Campylobacter jejuni	4	0
Plesiomonas shigelloides	3	5
Vibrio parahaemolyticus	8	9
Другие	3	5
Всего штаммов...	43	44

стировал штамм Salmonella группы E. У пациентов в группе, лечившейся триметопримом/сульфаметоксазолом, не было выделено C.jejuni.

У всех 39 пациентов, леченных Максаквином, наблюдалось клиническое выздоровление (см.табл. 3). В группе леченных триметопримом/сульфаметоксазолом у одного больного были отрицательные результаты лечения.

Оценка безопасности препаратов проводилась в группах по 61 пациенту в каждой. У шести пациентов, получавших Максаквин, и у девяти — триметоприм/сульфаметоксазол, отмечались побочные реакции, вероятно, возникшие в связи с лечением. Распределение неблагоприятных реакций в диапазоне от слабых до умеренных было одинаковым в обеих группах больных.

Максаквин был применен для лечения 37 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с тяжелой формой холеры [8,9]. Больного включали в испытание, если у него регистрировались: водянистый стул с испражнениями в виде «рисового отвара» в течение предыдущих 24 часов, сильная дегидратация и шок, оп-

ределяемый на основании артериального систолического давления ниже 90 мм рт.ст. При отсутствии шока в исследование включали больных, которые выделяли стул, по объему равный или больше 400 мл в час, в течение первых четырех часов наблюдения. Каждого пациента (с его согласия) лечили щадящим методом, назначая Максаквин 400 мл перорально один раз в день в течение трех дней.

Вибрион холеры, штамм el Tor, был выделен у 33 пациентов. Все штаммы были чувствительны к Максаквину при МПК₉₀ — 0,06 мкг/мл [9,10]. Четверо пациентов, которых исключили из испытания, были в состоянии шока, но у них не был выделен холерный вибрион. Эти пациенты получали в среднем 15,6 литра жидкости для гидратации, и с клинической точки зрения их считали больными холерой. Все четверо получали Максаквин и в течение 48 часов они были излечены. Средний возраст 33 оцениваемых пациентов был 35 лет. Симптомы заболевания, имевшиеся при поступлении у больных тяжелой формой холеры: диарея (100%) при объеме стула за 4 часа наблюдения в среднем 2227 ± 1325 мл (диапазон 200—5600 мл); шок (97%) при систолическом давлении $21,8 \pm 32,5$ мм рт.ст. (диапазон 0—90 мм рт.ст.); запавшие глаза (97%), рвота (94%), судороги в конечностях (91%), сиплый голос (58%), лихорадка (3%). Средняя продолжительность диареи у больных была 52 часа, и общий средний объем стула составлял 17,5 литра. Объем регидратации составлял в среднем 40,4 литра. Во время первых 24 часов лечения диарея персистировала у всех пациентов. У 16 (48,5%) ко 2-му дню диарея была минимальной, а к 3-му дню она исчезла у 29 пациентов. В конце лечения полное исчезновение симптомов было достигнуто у 29, или 87,9%, оцениваемых пациентов. У 3 (9,1%) пациентов имело место улучшение состояния и к конце лечения средний объем диареи был сокращен на 95,5%. При включении в испытание эти пациенты имели тяжелую форму клинического заболевания, и ежедневный и общий объем стула и потребность в жидкости для гидратации у них были выше, чем у тех пациентов, которые показали полное излечение в течение трех дней терапии. Результат лечения одного пациента был отрицательным.

Т а б л и ц а 3

Эффективность Максаквина по сравнению с триметопримом/сульфаметоксазолом при лечении острой бактериальной диарей [7]

Препараты	Клинические результаты					Результаты заключительного бактериологического исследования		
	Оцениваемые пациенты	Выздоровевшие	С улучшением	Выздоровевшие + с улучшением состояния		Оцениваемые пациенты	Ликвидация патогенных микроорганизмов	
				абс.	%		абс.	%
Максаквин	39	34*	5	39	100	38	34	89,5
Триметоприм/ сульфаметоксазол	40	27*	12	39	97,5	40	39	97,5

П р и м е ч а н и е. Звездочка — $p = 0,59$.

28 пациентов прошли бактериологическое исследование, причем результаты у всех пациентов показали, что *V.cholerae* был элиминирован.

У 37 пациентов оценена переносимость Максаквина. У 6 (16%) больных во время лечения отмечались слабовыраженные неблагоприятные реакции, которые нельзя связать непосредственно с действием Максаквина.

Обсуждение

В связи с тем, что при вторичных инфекциях кожи и кожных структур в качестве этиологических факторов все более важное место занимают *Enterobacteriaceae* и другие грамотрицательные аэробные бактерии, в клинической практике начали применяться в этом случае препараты широкого спектра действия, активные для этих возбудителей, и в частности, такие как фторхинолоны [11,16]. То, что Максаквин оказался эффективным при данных инфекциях, не было неожиданностью. Вместе с тем важно оценить Максаквин при лечении инфекции, вызванной грамположительными патогенными микроорганизмами, при которой применяется такой препарат, как цефаклор. Важно отметить, что если есть подозрения на тяжелый целлюлит, вызванный стрептококками группы А или группы В, что устанавливается при бактериологическом исследовании или при микроскопии мазка, окрашенного по Граму, следует применять β -лактамы антибиотик или макролиды, или их следует добавить к схеме лечения Максаквином.

Большинство кишечных инфекций являются часто самоизлечивающимися и для их терапии может быть достаточным только симптоматическое лечение и регидратация [17]. Вместе с тем установлено положительное влияние антимикробной терапии при некоторых инфекциях, включая брюшной тиф, шигеллез, энтеротоксигенную инфекцию, вызванную *E.coli*, холеру, колит, связанный с применением антибиотиков и диареей путешественников [18]. Однако во многих регионах мира возбудители кишечных инфекций стали более резистентными к традиционным антибиотикам, таким как ампициллин, тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол и налидиксовая кислота [19—22]. Фторхинолоны, высокоактивные *in vitro* против кишечных бактерий при низком уровне и частоте выделения устойчивых штаммов, являются логической альтернативой при лечении этих заболеваний и хорошо зарекомендовали себя в клинике [21, 23—31]. Максаквин также высокоактивен в отношении большинства возбудителей, вызывающих бактериальную диарею [1, 2, 10, 32—36], одновременно, несмотря на почти полное всасывание при пероральном применении [3], выделяется в достаточных количествах с желчью, чтобы обеспечить необходимую терапевтическую концентрацию препарата в кишечнике [37]. В исследовании, представленном в этом сообщении, Максаквин 400 мг один раз в день в течение трех дней был высоко эффективным при лечении холеры, особенно если учесть, что 97% больных холерой к

моменту начала лечения находились в очень тяжелом состоянии (шок, выделение стула в больших количествах).

Несомненный интерес представляет лечение Максаквином острого и хронического бактериального простатита. В дополнение к высокой активности в отношении первичных патогенных микроорганизмов при этих инфекциях следует иметь в виду, что в секрете и тканях простаты достигается высокая концентрация препарата [38—40], которая в ткани простаты вдвое превышает соответствующую концентрацию в плазме, а через 24 часа после приема дозы препарата 400 мг концентрация в секрете простаты в семь раз выше уровня его в плазме. Фармакокинетические характеристики позволяют прогнозировать хорошую эффективность препарата при этих инфекциях, вызванных микроорганизмами несколько менее чувствительными *in vitro* к Максаквину (например при инфекции, вызванной энтерококками). Проводятся исследования, чтобы доказать клиническую эффективность Максаквина при таких инфекциях. Так как получены данные о концентрации Максаквина в маточной артерии, то с учетом его активности в отношении *Neisseria gonorrhoeae* (включая пенициллиназопродуцирующие штаммы) проводится активное исследование его эффективности при лечении гонореи.

Костные и суставные инфекции обычно вызываются следующими микроорганизмами: *S.aureus*, *E.coli*, *Klebsiella* и видами *Proteus* или *Ps.aeruginosa*. Поскольку в костях обнаружены высокие и длительно сохраняющиеся концентрации Максаквина (приблизительно в 1,5 раза выше концентраций в плазме) [8,41], сейчас проводятся широкие клинические испытания Максаквина при лечении гнойных процессов в костно-суставной системе. Можно ожидать активного действия Максаквина в отношении нозокомиальных инфекций, так как препарат активен *in vitro* в отношении множественно-резистентных штаммов *Enterobacteriaceae*, *S.aureus* и *Ps. aeruginosa*. Также будет проводиться оценка Максаквина при лечении злокачественного наружного отита, когда наиболее часто возбудителем инфекции является *Ps.aeruginosa*, чувствительный к высоким концентрациям препарата, которые достигаются в тканях уха и жидкостях.

Возраст пациента оказывает небольшое влияние на фармакокинетику Максаквина. Клиренс лекарственного препарата, как правило, коррелирует с обычным снижением почечной функции, связанной со старением [42—44]. Исследования, проводившиеся до настоящего времени у больных с инфекциями мочевых и дыхательных путей, показали, что заключительные результаты бактериологических исследований и клинические данные не зависят от возраста пациента [45]. Следовательно, дальнейшие клинические исследования будут направлены на изучение эффективности Максаквина при инфекциях, которые часто встречаются у этой группы пациентов. Представляет интерес оценка эффектив-

ности Максаквина у больных диабетом и у больных с нейтропенией.

В связи с тем, что некоторые пациенты, особенно госпитализированные по поводу тяжелых инфекций, не в состоянии переносить пероральное введение лекарственных средств [3], сейчас проводится оценка лекарственной формы Максаквина для внутривенного введения. Так как внутривенные и пероральные лекарственные формы Максаквина имеют идентичные фармакокинетические характеристики, пациента, которому назначали Максаквин парентерально, легко перевести при улучшении состояния на пероральную схему, что может способствовать более ранней выписке из больницы.

Заключение

Обладая широким спектром действия, отличными фармакокинетическими характеристиками, минимальным взаимодействием с другими лекарственными веществами, доказанной эффективностью при лечении различных бактериальных инфекций и хорошими параметрами безопасности, Максаквин является важным дополнением к имеющемуся арсеналу противомикробных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Структура и антибактериальная активность Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
2. Mayer K.H., Ellal J.A. Lomefloxacin microbiologic assessment and unique properties // Am. J. Med.— 1992.— Vol. 92, Suppl.4A.— P. 58S—62S.
3. Фармакокинетические свойства Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1.
4. Применение Максаквина для лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей // Там же.
5. Максаквин при лечении обострений хронического бронхита // Там же.
6. Amaya-Tapia G., Andrade-Villanueva J., Flores-Glaxiola A. et al. Safety and efficacy of lomefloxacin and cefaclor in the treatment of skin and skin structure infections // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol. 2.— P. 55—60.
7. Seto W.-H., Lau F.L., Gotuzzo E.H., Carrillo C. Lomefloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of adults with acute bacterial diarrhea // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol. 2.— P. 61—66.
8. Rizk E. A worldwide clinical overview of lomefloxacin, a once-daily fluoroquinolone // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol. 2.— P. 67—68.
9. Gotuzzo E., Carrillo C., Seas C. et al. Treatment of severe cholera with lomefloxacin once-a-day // Program and Abstracts of the 4th International Symposium on New Quinolones.— Munich, 1992.— P. 353.— Abstract 258.
10. Carrillo C., Tolmos J., Adachi J. et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of 319 toxigenic *Vibrio cholerae* 01, ElTor, strains isolated during the cholera outbreak in Peru, comparing with 204 isolates of *Shigella* sp. // Program and Abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— Washington: American Society for Microbiology, 1992.— P. 242.— Abstract 793.
11. Gentry L.O., Koshdel A. Intravenous/oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of serious gram-negative infections of the skin and skin structure // Am. J. Med.— 1989.— Vol. 87.— P. 132S—135S.
12. Quintero-Perez N.P., Andrade-Villanueva J.F., Leon-Garnica G. et al. Efficacy and safety of intravenous ciprofloxacin in the treatment of serious infections. A comparison with ceftazidime // Ibid.— Vol. 87, Suppl.5A.— P. 198—201.
13. Parish L.C., Asper R. Systemic treatment of cutaneous infections:

- a comparative study of ciprofloxacin and cefotaxime // Ibid.— 1987.— Vol. 82, Suppl.4A.— P. 239—241.
14. Perez-Ruvalcaba V.A., Quintero-Perez N.P., Morales-Reyes J.J. et al. Double-blind comparison of ciprofloxacin with cefotaxime in the treatment of skin and skin structure infections // Ibid.— P. 242—246.
15. Ramirez-Ronda C.H., Saavedra S., Rivera-Vazquez C.R. Comparative double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections // Ibid.— P. 220—223.
16. Self P.L., Zeloff B.A., Sollo D., Gentry L.O. Use of ciprofloxacin in the treatment of serious skin and skin structure infections // Ibid.— P. 239—241.
17. DuPont H.L., Edelman R., Kimmey M. Infectious diarrhea from *E.coli* to *Vibrio* // Patient Care.— 1991.— P. 18—43.
18. DuPont H.L., Ericsson C.D., Robinson A., Johnson P.C. Current problems in antimicrobial therapy for bacterial enteric infection // Am. J. Med.— 1987.— Vol. 82, Suppl.4A.— P. 324—327.
19. Bhattacharya D., Sen G., Nair G.B. et al. Multiple drug-resistant *Shigella dysenteriae* Type 1 and travellers' diarrhea // J. Infect. Dis.— 1986.— Vol. 154.— P. 729—730.
20. Murray B.E. Resistance of *Shigella*, *Salmonella* and other selected enteric pathogens to antimicrobial agents // Rev. Infect. Dis.— 1986.— Vol. 8, Suppl.2.— P. S172—S181.
21. Rogerie F., Ott D., Vandepitte J. et al. Comparison of norfloxacin and nalidixic acid for treatment of dysentery caused by *Shigella dysenteriae* Type 1 in adults // Antimicrob. Agents Chemother.— 1986.— Vol. 28.— P. 883—886.
22. Bose R., Nashipuri J.N., Sen P.K. et al. Epidemic of dysentery in West Bengal: clinician's enigma // Lancet.— 1984.— Vol. 2.— P. 1160.
23. Bennis M.L., Salam M.A., Haider M.A., Barza M. Therapy for shigellosis II. Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and ampicillin // J. Infect. Dis.— 1990.— Vol. 162.— P. 711—716.
24. Goodman L.J., Trenholme G.M., Kaplan R.L. et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults // Arch. Intern. Med.— 1990.— Vol. 150.— P. 541—546.
25. Gotuzzo E., Oberhelman R.A., Maguina C. et al. Comparison of single-dose treatment with norfloxacin and standard 5-day treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole for acute shigellosis in adults // Antimicrob. Agents Chemother.— 1989.— Vol. 33.— P. 1101—1104.
26. Imagawa Y., Tomizawa I., Takizawa Y. et al. Comparison of clinical efficacy of ciprofloxacin (CPEX, BAY O 9867) and pipemidic acid (PPA) in the treatment of infectious enteritis by a double-blind method // Kansenshogaku Zasshi.— 1988.— Vol. 62.— P. 322—339.
27. Lolekha S., Patanachareon S., Thanangkul B., Vibulbandhitkit S. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of acute bacterial diarrhea: a placebo-controlled study // Scand. J. Infect. Dis.— 1988.— Vol. 56, Suppl.— P. 34—35.
28. DeMol P., Mets T., Vandepitte J. et al. Treatment of bacillary dysentery: a comparison between enoxacin and nalidixic acid // J. Antimicrob. Chemother.— 1987.— Vol. 19.— P. 695—698.
29. DuPont H.L., Corrado M.L., Sabbaj J. Use of norfloxacin in the treatment of acute diarrheal disease // Am. J. Med.— 1987.— Vol. 82, Suppl.6B.— P. 79—83.
30. Ericsson C.D., Johnson P.C., DuPont H.L. et al. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for traveller's diarrhea // Ann. Intern. Med.— 1987.— Vol. 106.— P. 216—220.
31. Pichler H.E., Diridl G., Stickler K., Wolf D. Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea // Am. J. Med.— 1987.— Vol. 82, Suppl.4A.— P. 329—332.
32. Jones R.N. Fluoroquinolone (lomefloxacin) international surveillance trial: a report of 30 months of monitoring in vitro activity // Ibid.— Vol. 92, Suppl.4A.— P. 52S—57S.
33. Felmingham D., Robbins M.J. In vitro activity of lomefloxacin and other antimicrobials against bacterial enteritis pathogens // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1992.— Vol. 15.— P. 339—343.
34. Butler T., Cartagenova M., Dunn D. Treatment of experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice with lomefloxacin // J. Antimicrob. Chemother.— 1990.— Vol. 25.— P. 629—634.

35. Dubois J., St-Piere C. Antibacterial activity of lomefloxacin against urinary tract, gastrointestinal tract, and respiratory tract pathogens // *Curr. Ther. Res.*— 1989.— Vol. 45.— P. 1000—1005.
36. Segreti J., Nelson J.A., Goodman L.J. et al. In vitro activities of lomefloxacin and temafloxacin against pathogens causing diarrhea // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1989.— Vol. 33.— P. 1385—1387.
37. Doutsu Y., Inoue Y., Masaki M. et al. Laboratory and clinical studies on NY-198 // *Chemotherapy (Tokyo)*.— 1988.— Vol. 36, Suppl.2.— P. 745—762.
38. Leroy A., Lambert G., Fillastre J.-P., Grise P. Penetration of lomefloxacin into human prostatic tissue // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol. 92, Suppl.4a.— P. 12S—14S.
39. Klimberg J.W., Childs S.J., Madore R.J., Klimberg S.R. A multicenter comparison of oral lomefloxacin versus parenteral cefotaxime as prophylactic agents in transurethral surgery // *Ibid.*— P. 121S—125S.
40. Kovarik J.M., de Hond J.A.P.M., Hoepelman I.M. et al. Intraprostatic distribution of lomefloxacin following multiple-dose administration // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1990.— Vol. 34.— P. 2398—2401.
41. On A., Nightingale C.H., Quintiliani R. et al. Lomefloxacin concentrations in bone after a single oral dose // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol. 92, Suppl.4A.— P. 15S—17S.
42. Woodworth J., Fitzsimmons S. Lomefloxacin pharmacokinetics in young and elderly subjects // *Program and Abstracts of the Twenty-Ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*— Washington: American Society for Microbiology, 1989.— P. 316.— Abstract 1268.
43. Crome P., Morrison P.J. Pharmacokinetics of a single oral dose of lomefloxacin in healthy elderly volunteers // *Drug Invest.*— 1991.— Vol. 3.— P. 183—187.
44. Schentag J.J., Goss T.F. Quinolone pharmacokinetics in the elderly // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol. 92, Suppl.4A.— P. 33S—37S.
45. Crom P., Bruce-Jones P. Infection in the elderly: studies with lomefloxacin // *Ibid.*— P. 126S—129S.

Поступила 14.07.93.

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПО БЕЗОПАСНОСТИ МАКСАКВИНА

Максаквин (лемефлоксацин) — это дифторхинолон с широким спектром антимикробной активности и благоприятными фармакокинетическими свойствами [1, 2]. Собранные к сегодняшнему дню клинические данные дают возможность предположить, что препарат имеет широкий диапазон возможностей терапевтического применения [3—5]. В этом сообщении дается обзор данных, связанных с безопасностью и переносимостью препарата, которые были собраны во время доклинических и клинических испытаний; Максаквин рассматривается в сравнении с другими соединениями данного терапевтического класса.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

Безвредность Максаквина оценивалась у всех пациентов, получавших лечение во время клинических испытаний, независимо от возможности оценки терапевтической эффективности препарата, а также у пациентов, которым давали Максаквин во время фармакокинетических испытаний. При клинических испытаниях оценка безопасности включала прямой и косвенный опрос пациентов, а также дневники, в которые пациенты записывали свои собственные наблюдения. Объективное обследование и лабораторные исследования, включая клинические биохимические исследования, анализы крови и микробиологический анализ мочи, также были составной частью оценки пациента. В первой фазе были проведены специальные исследования для определения потенциального токсического действия препарата на органы зрения, сделаны ЭЭГ и ЭКГ. В дополнение к этому продолжалось наблюдение за пациентами, лечившимися Максаквином в тех странах, где этот препарат поступил в продажу. Представленные данные охватывают всех пациентов, принимавших участие в клинических испытаниях во всем мире; эти испытания завершились к настоящему моменту, за исключением испытаний, про-

водившихся в Японии. В обзор включены несколько испытаний, по результатам которых еще не подсчитана степень эффективности препарата.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Максаквин в основном хорошо переносился более чем 5000 пациентами и добровольцами, получавшими препарат. Сюда входило введение в качестве однократной дозы до 800 мг и в суточной дозе до 1200 мг здоровым испытуемым. Обычная клиническая доза Максаквина, применяемая во всех испытаниях, была 400 мг 1 раз в день. Сравнительное исследование однократного применения препарата включало 49 пациентов, получавших 400 мг два раза в день.

Побочные реакции. В клинических испытаниях, завершившихся к настоящему моменту во всех участвовавших странах, кроме Японии, безопасность применения Максаквина оценивалась у 3238 пациентов. У 326 (10,1%) наблюдалась одна или более отрицательных реакций, которые рассматривались исследователями как реакции, связанные с лечением Максаквином [6]. У 31 (9,5%) пациента из 326, т.е. у 1% из всех оцениваемых пациентов, обнаружился серьезные отрицательные реакции. У 326 пациентов с побочными явлениями было отмечено 424 отрицательные реакции. По своему характеру почти 90% из 412 реакций с установленной степенью тяжести были слабыми или умеренными.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдались в 3,9% случаев и были наиболее часто отмечавшимися отрицательными реакциями при применении Максаквина (табл. 1). Следующими по частоте были кожные проявления (3,5%), затем шли реакции, затрагивающие центральную или периферическую нервную систему (2,3%). Со стороны никаких других органов или систем не было отмечено отрицательных реакций более чем в 1% случаев.

Таблица 1

Неблагоприятные реакции, вероятно, присущие лечению Максаквином [6]

Виды реакций	Пациенты с нежелательными реакциями				
	Степень тяжести			n	%
	сла- бые	уме- рен- ные	тяже- лые		
ЖКТ	74	45	7	126	3,9
тошнота	43	21	5	69	2,1
диарея	14	14	0	28	0,9
диспепсия	9	7	0	16	0,5
боль в животе	9	4	3	16	0,5
рвота	1	6	0	7	0,2
Кожа и придатки кожи	44	58	10	112	3,5
фотосенсибилизация	29	33	5	68	2,1
зуд	7	10	1	18	0,6
эритематозные высыпания	5	5	0	10	0,3
сыпь	4	4	0	8	0,2
прурит половых органов	1	4	0	5	0,2
Центральная и пери- ферическая нервная система	34	26	13	73	2,3
головокружение	10	17	4	31	1,0
головная боль	15	8	5	28	0,9
явления дезориентации	3	3	1	7	0,2
парестезия	3	2	0	5	0,2
тремор	2	2	1	5	0,2
Организм в целом	11	9	4	26	0,8
усталость	7	4	2	13	0,4
недомогание	2	2	1	5	0,2
Психические нарушения	8	9	5	22	0,7
нервозность	5	5	0	10	0,3
бессонница	2	3	1	6	0,2
Механизмы сопротивляемости	7	9	0	17	0,5
Кандидоз половых органов	7	7	0	15	0,5
Печень и желчевы- водящие пути	1	2	0	9	0,3
повышение АЛТ	1	1	0	8	0,2
Вегетативная нервная система	5	1	1	7	0,2
сухость во рту	5	1	0	6	0,2
Метаболизм и питание	3	1	0	7	0,2
Специальные виды чувстви- тельности	4	1	0	5	0,2
Извращение вкуса	4	1	0	5	0,2

Среди отрицательных реакций, вероятно, связанных с приемом Максаквина, чаще всего встречались жалобы на тошноту; на это жаловались 2,1% всех пациентов. Другими нарушениями со стороны ЖКТ были диарея (0,9%), боль в животе и диспепсия (и та, и другая по 0,5%). Все 126 жалоб со стороны ЖКТ, кроме семи, были слабыми или умеренными.

Фотосенсибилизация — основная отмечавшаяся кожная реакция — встречалась у 2,1% пациентов. Только у 5 пациентов фотосенсибилизация развивалась в сильной степени. В 0,6% случаев отмечался зуд. Наиболее обычной жалобой со стороны центральной нервной системы (ЦНС) была головная боль, на которую жаловались 0,9% пациентов. При этом большинство случаев по степени проявления были от слабых до умеренных.

Таблица 2

Частота нежелательных реакций у пациентов с бактериальным обострением хронического бронхита, которых лечили Максаквином в комбинации с теофиллином [6]

Лечение	Оцениваемые пациенты	Пациенты с нежелательными реакциями	
		n	%
Только Максаквин	150	11	7,3
Максаквин и теофиллин	103	7	6,8

Таблица 3

Отрицательные реакции, встречающиеся у пациентов с бактериальным обострением хронического бронхита при совместном применении Максаквина и теофиллина [6]

Система органов, проявления	Нежелательные реакции (%) у пациентов, получавших			
	только Максаквин n = 150		Максаквин и теофиллин n = 103	
Центральная и периферическая нервная система				
головная боль	1	(0,7)	0	(0)
головокружение	1	(0,7)	0	(0)
Желудочно-кишечный тракт				
тошнота	6	(4,0)	5	(4,9)
диарея	3	(2,0)	1	(0,1)
боль в животе	1	(0,7)	1	(1,0)

Общая частота отрицательных реакций, связанных с приемом Максаквина, почти не отличалась от тех значений, которые наблюдались при применении норфлоксацина и ципрофлоксацина — фторхинолонов, использовавшихся в данных клинических испытаниях в качестве препаратов сравнения.

Отклонения от нормы по результатам лабораторных исследований. Наиболее часто встречающимся отклонением было повышение содержания в сыворотке аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) [6]. Эти изменения встречались редко и отмечались с той же частотой, что и при применении сравниваемых препаратов. Ни одно из отклонений, наблюдаемых в связи с применением Максаквина и других сравниваемых препаратов, не было настолько серьезным, чтобы потребовалось прервать лечение.

Максаквин не вызывал ни у одного пациента возникновения кристаллурии. Это не явилось неожиданностью, так как растворимость его в моче в 4—6 раз превышает пиковую концентрацию в моче после приема 400 мг дозы. В 1-й фазе оценки не отмечалось отклонения в результатах ЭЭГ и ЭКГ, а также токсического действия на зрение.

Суперинфекция. Были зарегистрированы 62 (3,0%) случая возникновения суперинфекций среди 2060 пациентов, прошедших бактериологическую оценку во время лечения Максаквином [6]. В срав-

Таблица 4

Влияние возраста на частоту нежелательных реакций у пациентов, леченных Максаквином [6]

Применение препарата	Частота (%) нежелательных реакций у пациентов, чей возраст был			
	моложе 65 лет		65 лет и старше	
Неосложненная инфекция мочевых путей (n=370)	38	(12)	3	(6)
Осложненная инфекция мочевых путей (n=241)	12	(11)	5	(4)
Бактериальное обострение хронического бронхита (n=360)	6	(2)	4	(6)
Профилактика при хирургических вмешательствах (n=252)	1	(1)	0	(0)

нительных исследованиях отмечался тот же уровень возникновения суперинфекции (3,2%), что и в подгруппах пациентов, лечившихся Максаквином. Для сравниваемых препаратов общий уровень составлял 5,7%.

Сопутствующее введение метилксантинов. Фармакокинетические данные показали, что уровни содержания теофиллина и кофеина не изменяются при одновременном применении Максаквина [2]. Следовательно, можно ожидать, что пациенты, принимающие и Максаквин, и теофиллин, не будут испытывать больше побочных действий, чем те пациенты, которые принимают только Максаквин. В двух контролируемых наблюдениях, где испытуемыми были пациенты с обострениями хронического бронхита бактериальной этиологии, сравнивались больные, принимавшие теофиллин и не принимавшие его [6]. Не отмечено различия между двумя этими группами по общей частоте возникновения отрицательных реакций в результате приема Максаквина (табл. 2). При сравнении частоты возникновения обычных побочных реакций не обнаружилось никаких различий между пациентами, принимавшими теофиллин и не принимавшими этот препарат (табл. 3).

Влияние возрастного фактора. Не было обнаружено статистически достоверных различий между частотой возникновения побочных реакций у пациентов 65 лет и старше и пациентов моложе 65 лет (табл. 4). При сравнении частоты возникновения индивидуальных побочных реакций по всем критериям также не обнаруживалось значимых различий (табл. 5).

Влияние на центральную нервную систему. Нарушения со стороны ЦНС имели место у 2,3% пациентов, принимавших Максаквин, при этом во время испытаний, завершившихся к данному моменту, не наблюдалось возникновения судорог. Клиническая оценка препарата не содержала доказательств взаимодействия Максаквина с нестероид-

Таблица 5

Нежелательные реакции у пациентов, леченных Максаквином, в зависимости от возраста пациента [6]

Нежелательные реакции	Нежелательные реакции* (%) у пациентов и испытуемых, чей возраст был			
	моложе 65 лет (n = 2555)		65 лет и старше (n = 786)	
ЖКТ				
тошнота	98	(3,8)	20	(2,5)
диарея	34	(1,3)	11	(1,4)
боль в животе	28	(1,1)	6	(0,8)
Центральная и периферическая нервная система				
головная боль	131	(5,1)	16	(2,0)
головокружение	78	(3,1)	13	(1,7)
Кожа и придатки кожи				
фотосенсибилизация	79	(3,1)	3	(0,4)
зуд	25	(1,0)	2	(0,3)
сыпь	14	(0,5)	3	(0,4)

* — независимо от лечения

ными противовоспалительными препаратами (НПВП). Не получено каких-либо доказательств влияния Максаквина на электрическую активность головного мозга, не отмечалось влияния на церебральный кровоток или метаболизм глюкозы (по данным эмиссионной позитронной томографии), когда добровольцам вводили Максаквин в дозе, вдвое превышающей обычную клиническую дозу (400 мг в день) [7].

Влияние на фекальную флору. При применении других антимикробных препаратов широкого спектра действия отмечались случаи диареи или псевдомембранозного колита, вызванного избирательным бактерицидным действием препаратов на фекальную флору. До настоящего момента среди более 3000 пациентов, лечившихся Максаквином, не зарегистрировано ни одного случая псевдомембранозного колита. Исследования действия Максаквина на фекальную флору показали уменьшение содержания жизнеспособных бактерий Enterobacteriaceae, Veillonella и эубактерий, но не отмечалось уменьшения общего количества бактерий [8—10]. Возврат к исходному составу микрофлоры осуществлялся в течение одной или двух недель после окончания приема препарата, при этом не было побочных реакций со стороны ЖКТ, связанных с изменениями в кишечной микрофлоре.

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Доклиническая оценка на ряде видов животных не обнаружила никаких данных, показывающих, что это соединение отличается от других фторхинолонов более нового поколения в отношении безопасности [6]. Было выявлено, что, как и в случае применения других хинолонов, применение Максаквина вызывает артропатию у молодых крыс и собак [6,11]. Однако препарат не влиял на форми-

Отрицательные реакции при приеме пяти фторхинолонов
в предыдущих клинических испытаниях [29]

Орган/система	Отрицательные реакции во время клинических испытаний (%)				
	Норфлоксацин (n=1540)	Ципрофлоксацин (n=1690)	Офлоксацин (n=4785)	Эноксацин (n=2530)	Пефлоксацин (n=731)
ЖКТ	1,8	5,0	3,2	3,8	4,2
Центральная нервная система	1,4	1,6	0,9	1,2	1,1
Кожа	0,6	1,4	0,7	0,7	2,4

рование костей у зародышей обезьян, крыс и кроликов, а также не оказывал влияния на суставы взрослых обезьян. Максаквин не влиял на спаривание или фертильность у крыс и не оказывал тератогенного действия в опытах на крысах, кроликах и обезьянах [6,12—19]. Тем не менее, при используемых дозах у беременных самок кроликов и обезьян наблюдалось токсическое действие препарата. Исследования на грызунах показали, что совместное введение Максаквина и фенбуфена (НПВП) в обычных терапевтических дозах не приводило к заметному токсическому влиянию на ЦНС [16]. Однако это сочетание, в 10 раз превышающее нормальную терапевтическую дозу для человека, определенную из расчета миллиграмм на килограмм веса, все-таки вызвало несколько приступов судорог.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЗОПАСНОСТИ ФТОРХИНОЛОНОВ

За исключением темафлоксацина, появление которого в продаже вызвало на короткое время некоторые сомнения, так и не понятые до конца до сегодняшнего дня, в его безопасности [17], все фторхинолоны более нового поколения обычно безопасны и хорошо переносятся [18—24]. Из-за артропатии, наблюдавшейся в доклинических исследованиях у молодых крыс и собак [23,25—30], эти препараты не рекомендуются для лечения детей с незакончившимся формированием скелета. Эти препараты также не рекомендуются использовать при лечении беременных женщин и кормящих матерей.

Хотя существуют некоторые различия в индивидуальных отрицательных реакциях, в общем эти соединения показывают одинаковые типы и частоту возникновения побочных действий (табл. 6) [29]. Сюда входят симптомы со стороны ЖКТ (тошнота и рвота), нарушения со стороны ЦНС (головная боль и головокружение), кожные реакции (сыпь и фотосенсибилизация).

Как класс в целом фторхинолоны редко упоминаются в связи с серьезными побочными действиями. Приблизительно 2% пациентов прекращают лечение по причине побочных реакций, но серьезные осложнения бывают только у 0,1% пациентов.

Побочные реакции со стороны ЦНС обычно связываются с хинолонами, в частности с налидиксовой

кислотой [20,30,31]. Хотя при применении фторхинолонов отмечались отрицательные реакции со стороны ЦНС, включая судороги [19,32—34], частота их встречаемости значительно ниже, чем при применении налидиксовой кислоты и других хинолонов более ранних поколений [18—20,29,30]. Предполагают, что существует взаимосвязь между наблюдаемыми отрицательными реакциями со стороны ЦНС и совместным введением хинолонов и НПВП, особенно фенбуфеном [30]. Существует мнение, что хинолоны могут конкурентно тормозить связывание аминотерпеной кислоты (ГАМК) с рецепторами головного мозга [30,35,36]. Это наводит на мысль, что существует возможность синергической ингибиции связывания ГАМК с рецепторами головного мозга, которое приводит к церебральному возбуждению [37]. Хотя это подтверждается ограниченными количеством клинических данных, представляется разумным избегать сочетания хинолона и НПВП при лечении пациентов, имеющих судорожные припадки в анамнезе.

Некоторые нежелательные реакции со стороны ЦНС, наблюдаемые при приеме фторхинолонов, могут быть связаны с совместным применением фторхинолонов и теофиллина. Некоторые из этих соединений, например, ципрофлоксацин и эноксацин, как было показано, препятствуют метаболизму теофиллина, таким образом потенциально увеличивая его концентрацию в сыворотке до токсического уровня.

Минеральные антациды, как известно, уменьшают всасывание всех фторхинолонов при пероральном применении. Тем не менее, на одни препараты оказывается меньшее действие, чем на другие, и надлежащее распределение доз может свести к минимуму взаимодействия препаратов, как это имеет место в случае с Максаквином [2].

При применении некоторых хинолонов [23,38] отмечалась кристаллурия, хотя этого побочного действия не было при использовании Максаквина. Хотя и редко, но при применении фторхинолонов могут иметь место серьезные реакции гиперсенсибилизации. Так как все эти соединения выделяются при участии канальцевого аппарата почек, их почечный клиренс значительно уменьшается пробенецидом. Ни один из препаратов этого класса не обнаружил

тенденции вызывать какие-либо серьезные отклонения по результатам лабораторных исследований.

З а к л ю ч е н и е

На основании изложенного можно сделать вывод, что Максаквин в дозе 400 мг 1 раз в день пер os является безопасным и хорошо переносимым антимикробным средством. По степени проявления нежелательных реакции бывают слабыми или умеренными, и только малая часть из них может повлечь за собой отмену терапии. Максаквин не вызывает значительных отклонений от нормы в клинко-лабораторных показателях, он также не вызывает кристаллурии. Его можно принимать совместно с теофиллином или другими метилксантинами без увеличения риска возникновения токсичности, связанной с приемом метилксантинов. Побочные реакции у пожилых пациентов не бывают более частыми или тяжелыми, чем у больных в возрасте до 60—65 лет.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Структура и антибактериальная активность Максаквина // Пульмонология.— 1993.— Приложение 1. —
2. Фармакокинетические свойства Максаквина // Там же. —
3. Применение Максаквина при лечении и профилактике инфекций мочевыводящих путей // Там же.
4. Максаквин при лечении обострений хронического бронхита // Там же.
5. Клиническая эффективность Максаквина // Там же.
6. Rizk E. A worldwide clinical overview of lomefloxacin, a once-daily fluoroquinolone // Int. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol. 2.— P. 67—78.
7. Bednarczyk E.M., Green J.A., Nelson A.D. et al. Comparative assessment of the effect of lomefloxacin, ciprofloxacin, and placebo on cerebral blood flow, and glucose and oxygen metabolism in healthy subjects by positron emission tomography // Pharmacotherapy.— 1992.— Vol. 12.— P. 369—375.
8. Edlund C., Brismar B., Nord C.E. Effect of lomefloxacin on the normal oral and intestinal microflora // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 1990.— Vol. 9.— P. 35—39.
9. Inagaki Y., Chida T., Nakaya R. et al. Effect of NY-198, a new quinolone derivative, on human intestinal microflora // Chemotherapy (Tokyo). — 1988.— Vol. 36, Suppl.2.— P. 120—131.
10. Leigh D.A., Harris C., Tait S. et al. Pharmacokinetic study of lomefloxacin and its effect on the faecal flora of volunteers // J. Antimicrob. Chemother.— 1991.— Vol. 27. P. 655—662.
11. Shimo T., Matsuda K., Saito A., Yamazaki M. Arthrototoxicity study of NY-198 in rats // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol. 36, Suppl.2.— P. 439—448.
12. Tesh J.M., McAnulty P.A., Willoughby C.R. et al. Reproductive studies of NY-198 in rats. I. Fertility study // Jpn. J. Antibiot.— 1988.— Vol. 41.— P. 1341—1351.
13. Tesh J.M., McAnulty P.A., Willoughby C.R. et al. Reproductive studies of NY-198 in rats. II. Teratology study // Ibid.— P. 1352—1369.
14. Tesh J.M., McAnulty P.A., Willoughby C.R. et al. Reproductive studies of NY-198 in rats. III. Perinatal and postnatal study // Ibid.— P. 1370—1384.
15. Umemura T., Sasa H., Iizuka T., Yanagita T. Teratological study of oral administration of NY-198 in rabbits // Chemotherapy (Tokyo).— 1988.— Vol. 36, Suppl.2.— P. 391—410.
16. Yamamoto K.-I., Naitoh Y., Inoue Y. et al. Seizure discharges

- induced by the combination of a new quinolinecarboxylic acid antimicrobial drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Effect of NY-198 on the central nervous system // Ibid.— P. 300—324.
17. Symonds W.T., Nix D.E. Lomefloxacin and temafloxacin: two new fluoroquinolone antimicrobials // Clin. Pharm.— 1992.— Vol. 11.— P. 753—766.
 18. Campoli-Richards D.M., Monk J.P., Price A. et al. Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs.— 1988.— Vol. 35.— P. 373—447.
 19. Arcieri G., Griffith E., Gruenwaldt G. et al. Ciprofloxacin: an update on clinical experience // Am. J. Med.— 1987. Vol. 82, Suppl.4A.— P. 381—386.
 20. Ball P. Ciprofloxacin: an overview of adverse experiences // J. Antimicrob. Chemother.— 1986.— Vol. 18, Suppl.D.— P. 187—193.
 21. Wang C., Sabbaj J., Corrado M., Hoagland V. World-wide clinical experience with norfloxacin efficacy and safety // Scand. J. Infect. Dis.— 1986.— Vol. 48, Suppl.— P. S1—S9.
 22. Blomer R., Bruch K., Krauss H., Wachek W. Safety of ofloxacin— adverse drug reactions reported during phase-II studies in Europe and in Japan // Infection.— 1986.— Vol. 14, Suppl.4.— P. S332—S334.
 23. Smith C.R. The adverse effects of fluoroquinolones // J. Antimicrob. Chemother.— 1987.— Vol. 19.— P. 709—711.
 24. Halkin H. Adverse effects of the fluoroquinolones // Rev. Infect. Dis.— 1988.— Vol. 10, Suppl.1.— P. S258—S261.
 25. Tatsumi H., Senda H., Yatera S. et al. Toxicological studies on pefloxacin. V. Effect on diarthrodial joints of experimental animals // J. Tox. Sci.— 1978.— Vol. 3.— P. 357—367.
 26. Schluter G. Ciprofloxacin: review of potential toxicologic effects // Am. J. Med.— 1987.— Vol. 82., Suppl.4A.— P. 91—93.
 27. Schluter G. Toxicology of quinolones // Fortschr. antimikr. antineoplast. Chemother.— 1987.— N 6—10.— S. 1631—1642.
 28. Christ W., Lehnert T., Ulbrich B. Specific toxicologic aspects of the quinolones // Rev. Infect. Dis.— 1988.— Vol. 10, Suppl.1.— P. S141—S146.
 29. Stahlmann R., Lode H. Safety overview: toxicity, adverse effects and drug interactions // The Quinolones / Ed. V.T. Andriole.— New York: Academic Press, 1988.— P. 201—233.
 30. Stahlmann R. Safety profile of the quinolones // J. Antimicrob. Chemother.— 1990.— Vol. 26, Suppl.D.— P. 31—44.
 31. Gleckman R., Alvarez S., Joubert D.W., Matthews S.J. Drug therapy reviews: nalidixic acid // Am. J. Hosp. Pharm.— 1979.— Vol. 36.— P. 1071—1076.
 32. Simpson K.J., Brodie M.J. Convulsions related to enoxacin // Lancet.— 1985.— Vol. 2.— P. 161.
 33. Anastasio G.D., Menser D., Little J.M.Jr. Norfloxacin and seizures // Ann. Intern. Med.— 1988.— Vol. 109.— P. 169—170.
 34. Lucet J.-C., Tilly H., Lerebours G. et al. Neurological toxicity related to pefloxacin // J. Antimicrob. Chemother.— 1988.— Vol. 21.— P. 811—812.
 35. Tsuji A., Sato H., Kume Y. et al. Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on -aminobutyric acid binding to receptor sites on rat brain membranes // Antimicrob. Agents Chemother.— 1988.— Vol. 32.— P. 190—194.
 36. Akahane K., Sekiguchi M., Une T., Osada Y. Structure-epileptogenicity relationship of quinolones with special reference to their interaction with -aminobutyric acid receptor sites // Ibid.— 1989.— Vol. 33.— P. 1704—1708.
 37. Segev S., Rehavi M., Rubinstein E. Quinolones, theophylline and diclofenac interactions with the aminobutyric acid receptor // Ibid.— 1988.— Vol. 32.— P. 1624—1626.
 38. Thorsteinsson S.B., Bergan T., Oddsdottir S. et al. Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration // Chemotherapy (Basel).— 1986.— Vol. 32.— P. 408—417.

Поступила 14.07.93.

СПИСОК препаратов, зарегистрированных и находящихся на регистрации в России

-
- | | |
|---|---|
| 1. Альдактон (Aldactone) таб. 25 мг, 100 мг (синоним — спиронолактон), для лечения гипертонии, калийсберегающий диуретик | "Серл Фармасьютикл" (Великобритания) зарегистрирован 08.04.92. П-8-242 No.002438 |
|---|---|
-
- | | |
|--|---|
| 2. Атенолол (Atenolol) таб. 50 мг N1000, 100 мг N1000 (синоним — тенормин); β -блокатор для лечения стенокардии, гипертонической болезни, аритмии | "Серл" (США) зарегистрирован 30.07.92. П-8-242 No.002582 |
|--|---|
-
- | | |
|---|--|
| 3. Демулен (Demulen) 1/35 мкг —28; 1/50 мкг —28 1 таб. 1/35 мкг содержит: 1мг этиндиол диацетата (ЭДА); 35 мкг этинил эстрадиола (ЭЭ); 1 таб. 1/50 мкг содержит: 1 мг ЭДА; 50 мкг ЭЭ; противозачаточное средство | "Серл" (США) зарегистрирован 28.05.90. П-8-242 No.01853 |
|---|--|
-
- | | |
|--|---|
| 4. Максаквин (Maxaquin) таб. 400 мг (синоним — ломефлоксацин гидрохлорид); антибактериальный препарат | "Серл" (США) зарегистрирован 30.07.92. П-8-242 No.002583 |
|--|---|
-
- | | |
|---|---|
| 5. Норетин (Norethin) таб. 1/35E N1000; 1 таб. содержит: 1 мг норэтиндрона, 35 мкг этинил эстрадиола; противозачаточное средство | "Серл" (США) зарегистрирован 27.03.92. П-8-242 No.002439 |
|---|---|
-
- | | |
|---|---|
| 6. Пироксикам капсулы (Pyroxicam) 10 мг N1000, 20 мг N1000 (синонимы — фелден, роксикам, толдин); для лечения остеоартритов, ревматоидных артритов | "Серл" (США) зарегистрирован 11.09.92. П-8-242 No.002627 |
|---|---|
-
- | | |
|--|--|
| 7. Сайтотек (Cytotec) табл. 200 мкг N100 (синоним — мизопростол); для лечения язвы желудка и 12-ти перстной кишки | "Серл" (США) зарегистрирован 05.07.90. П-8-242 No.01897 |
|--|--|
-
- | | |
|--|---|
| 8. Нитрадиск (Nitradisk) 5 мг/24 час (0,2 мг/час), 10 мг/24 час (0,4 мг/час) (синонимы — Глицерил тринитрат, нитроглицерин); для профилактики и лечения стенокардии | "Серл" (США) зарегистрирован 15.06.93. П-8-242 No.003059 |
|--|---|
-
- | | |
|--|------------------------|
| 9. Артротек (Arthrotec) таб. 50 мг/200 мкг; содержит: 50 мг — диклофенак натрия, 200 мкг мизопростол; для лечения ревматоидных артритов, остеоартритов, остеоартрозов | "Серл" (США) ПР |
|--|------------------------|
-
- | | |
|--|------------------------|
| 10. Калан (Calan) табл. 40 мг, 80 мг, 120 мг (синонимы — верапамил гидрохлорид, изоптин, финоптин); антагонист кальция для лечения аритмии сердца | "Серл" (США) ПР |
|--|------------------------|
-

SEARLE

Клинико-экспериментальное изучение Максаквина в России

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

И. А. Гришина, Л. С. Пучкова, В. П. Яковлев

ИЗУЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К МАКСАКВИНУ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С РАНЕВОЙ И ОЖГОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Институт хирургии им. А.В.Вишневского Российской академии медицинских наук, Москва

Тяжелые бактериальные инфекции у больных с термическими поражениями и ранами различного генеза с трудом поддаются лечению, так как их возбудители в большинстве случаев устойчивы ко многим антибактериальным препаратам. Внедрение в клиническую практику препаратов из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин и др.) открывает большие возможности лечения этих инфекций. В последние годы появился новый препарат из этой группы — Максаквин, обладающий высокой активностью *in vitro* в отношении различных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [3—7], включая штаммы, резистентные к антибиотикам разных групп (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и др.).

Целью настоящего исследования было изучение чувствительности микрофлоры, выделенной от больных с раневой и ожоговой инфекцией, к Максаквину в сравнении с известным высокоактивным

препаратом этой группы — ципрофлоксацином и некоторыми другими средствами, применяемыми в Институте хирургии, а также определение минимальных подавляющих концентраций Максаквина для ряда микроорганизмов.

Всего было изучено 416 штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, из которых 151 был выделен от больных с раневой инфекцией, а 265 — от больных с тяжелыми термическими поражениями и ожоговой инфекцией. Источником выделения микробов являлись инфицированные раны. Все микроорганизмы, полученные из патологического материала, идентифицировали, применяя методы, описанные в методических рекомендациях М.И.Кузина и др. [1]. Чувствительность микробов к препаратам определяли методом диффузии в агар с помощью стандартных дисков, содержащих 10 мкг Максаквина или 5 мкг ципрофлоксацина, по общепринятой методике. Чувствительны-

Т а б л и ц а 1

Чувствительность к Максаквину и другим антибактериальным препаратам клинических штаммов грамположительных микроорганизмов

Препараты	Микроорганизмы									
	S.aureus		S.epidermidis		St. β -haemolyticus		Enterococcus spp.		Грамположительные палочки	
	количество штаммов	чувствительные, %	количество штаммов	чувствительные, %	количество штаммов	чувствительные, %	количество штаммов	чувствительные, %	количество штаммов	чувствительные, %
Максаквин	90	83,3	68	61,75	6	33,3	11	36,4	40	65
Ципрофлоксацин	90	82,2	68	67,64	6	33,3	11	45,5	40	70
Ампициллин	101	6,93	44	27,3	6	83,3	11	63,6	39	62,9
Карбенициллин	109	22,9	35	31,42	6	83,3	11	54,5	39	76,9
Диклоксациллин	110	61,82	73	57,53	6	100,0	10	20,0	34	50,0
Цефазолин	109	49,54	73	52,05	—	—	10	40,0	39	79,5
Линкомицин	110	48,18	73	43,84	6	50,0	6	16,6	37	37,8
Гентамицин	108	44,9	73	41,09	6	16,6	10	—	39	51,3
Канамицин	74	47,3	49	36,73	5	20,0	6	33,3	31	38,7
Фузидин	112	94,64	72	76,39	6	66,6	10	80,0	35	77,7
Диоксидин	110	30,0	73	15,07	6	33,3	10	50,0	39	48,7

ми к Максаквину являлись штаммы, которые имели зону задержки ≥ 19 мм, а устойчивыми — с зоной задержки ≤ 15 мм; чувствительными к ципрофлоксацину — штаммы с зоной задержки ≥ 21 мм, устойчивыми — с зоной задержки ≤ 15 мм. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) препаратов определяли в жидкой питательной среде [2].

Показано, что среди грамположительных микробов (табл. 1) наиболее высокой чувствительностью к фторхинолонам обладают стафилококки и грамположительные палочки (62—83%). Показатель чувствительности золотистого стафилококка к Максаквину и ципрофлоксацину (82—83%) уступал только фузидину (95%). Наименьшее число чувствительных штаммов наблюдалось к ампициллину и карбенициллину. Эпидермальный стафилококк, по сравнению с золотистым, обладал меньшей чувствительностью к фторхинолонам (62—68%), однако этот показатель был выше, чем для других препаратов, уступая только фузидину (76%). Количество чувствительных к Максаквину (65%) и ципрофлоксацину (70%) штаммов грамположительной палочки было близко к ампициллину (69%), карбенициллину (77%), цефазолину (79%) и фузидину (78%); число чувствительных к другим препаратам штаммов было ниже. Чувствительность стрептококков к фторхинолонам была ниже (33—46%), чем других грамположительных микробов. Количество чувствительных к Максаквину и ципрофлоксацину штаммов грамположительных микробов было примерно одинаковым. Среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее высокая чувствительность к Максаквину и ципрофлоксацину наблюдалась (табл. 2) у штаммов *Proteus* spp. (93,7%), в меньшей степени — у *E.coli* (65—71%), *Ps.aeruginosa* (44—72%) и *Acinetobacter* spp. (44—55%). Число чувстви-

тельных к фторхинолонам штаммов группы *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* составляло 36%.

Среди штаммов *E.coli* наибольшее число было чувствительно к фторхинолонам (65—71%), амикацину (68%) и диоксидину (73%), меньшее количество — к карбенициллину, левомецитину, тетрациклину и гентамицину (41—53%), наиболее низкий показатель чувствительности отмечался к ампициллину (7%). Почти все штаммы *Proteus* spp. были чувствительны к фторхинолонам (94%), диоксидину (93%) и амикацину (87%). Несколько меньшее число штаммов было чувствительно к карбенициллину и гентамицину (67—70%); чувствительность штаммов к другим препаратам колебалась от 18 до 38%.

Число чувствительных к Максаквину штаммов *Ps.aeruginosa* составляло 44%; этот показатель был ниже, чем к ципрофлоксацину (72%), гентамицину (70%) и амикацину (100%), и выше, чем к диоксидину (35%). Показатель чувствительности синегнойной палочки к другим препаратам был минимальным (0—14%).

Число чувствительных штаммов *Acinetobacter* spp. к Максаквину (44%) было таким же, как к карбенициллину и диоксидину (42 и 37%), и меньшим, чем к ципрофлоксацину (55%) и амикацину (100%). Чувствительность *Acinetobacter* spp. к другим препаратам составляла 17 — 18%.

Чувствительность грамотрицательных бактерий к фторхинолонам в целом была одинаковой, за исключением штаммов *Ps.aeruginosa*, среди которых число чувствительных к Максаквину было на 28% меньше, чем к ципрофлоксацину.

Результаты изучения антимикробной активности Максаквина и ципрофлоксацина на жидкой питательной среде в отношении 174 клинических штаммов грамположительных и грамотрицательных бак-

Т а б л и ц а 2

Чувствительность к Максаквину и другим антибактериальным препаратам клинических штаммов грамотрицательных микроорганизмов

Препараты	М и к р о о р г а н и з м ы									
	E.coli		Proteus spp.		Klebsiella spp.		Ps.aeruginosa		Acinetobacter spp.	
	количество штаммов	чувствительные, %	количество штаммов	чувствительные, %	количество штаммов	чувствительные, %	количество штаммов	чувствительные, %	количество штаммов	чувствительные, %
Максаквин	17	70,6	16	93,75	11	36,4	57	43,9	9	44,4
Ципрофлоксацин	17	64,7	16	93,75	11	36,4	57	71,9	9	55,5
Ампициллин	34	29,4	30	26,6	15	—	83	—	12	16,6
Карбенициллин	34	50,0	30	70,0	15	13,3	83	14,4	12	41,7
Цефазолин	30	36,6	30	26,6	15	200	83	2,4	—	—
Левомецитин	17	47,05	11	27,3	—	—	7	—	—	—
Тетрациклин	17	41,1	11	18,2	—	—	7	14,2	—	—
Гентамицин	34	52,9	30	66,6	15	46,6	27	70,3	11	18,2
Канамицин	15	6,6	13	38,5	10	30,0	36	5,5	—	—
Амикацин	34	67,6	30	86,6	15	86,7	27	100	12	100
Диоксидин	34	73,5	30	93,3	15	60,0	83	34,9	12	37,5

Антимикробная активность (мкг/мл) Максаквина и ципрофлоксацина в отношении клинических штаммов микроорганизмов

Микроорганизмы (количество штаммов)	Препараты	Диапазон МПК	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>S.aureus</i> (50)	Максаквин	0,095—25,0	1,52	6,08
	Ципрофлоксацин	0,095—25,0	0,76	1,52
<i>S.epidermidis</i> (16)	Максаквин	0,19—12,56	1,52	3,04
	Ципрофлоксацин	0,095—3,04	0,38	1,52
Грамположительные палочки (14)	Максаквин	0,095—25,0	0,76	12,16
	Ципрофлоксацин	0,095—12,56	0,76	6,08
<i>E.coli</i> (26)	Максаквин	0,095—6,08	0,76	6,08
	Ципрофлоксацин	0,095—1,52	0,095	0,76
<i>Proteus spp.</i> (19)	Максаквин	0,095—6,08	0,76	6,08
	Ципрофлоксацин	0,095—6,08	0,095	0,19
<i>Ps.aeruginosa</i> (42)	Максаквин	0,38—50,0	3,04	6,08
	Ципрофлоксацин	0,095—1,52	0,76	1,52
<i>A.calcoaceticus</i> (7)	Максаквин	3,04—25,0	3,04	6,08
	Ципрофлоксацин	0,095—0,76	0,19	0,38

терий представлены в табл. 3. Отмечается широкая вариабельность минимальных концентраций фторхинолонов в отношении изученных штаммов, которые для *S.aureus* различались в 263 раза, для *S.epidermidis* — в 32—66 раз, для грамположительной палочки — в 132—263 раза, для *E.coli* — в 16—64 раза, для *Proteus spp.* — в 64 раза, для *Ps.aeruginosa* — в 16—132 раза, для *A.calcoaceticus* — в 8 раз.

В большинстве случаев фторхинолоны задерживали рост 50% исследованных штаммов в концентрациях менее 1 мкг/мл (за исключением активности Максаквина в отношении штаммов *Ps.aeruginosa* и *Acinetobacter*), а концентрации, ингибирующие рост 90% штаммов, были выше 1 мкг/мл (за исключением активности ципрофлоксацина в отношении *E.coli*, *Proteus spp.* и *Acinetobacter spp.*, которые ингибировались препаратом в концентрациях 0,19—0,76 мкг/мл).

Почти во всех случаях ципрофлоксацин был активнее Максаквина. В отношении *S.aureus* и *S.epidermidis* различия в МПК₅₀ и МПК₉₀ составляли 2 и 4 раза соответственно, в отношении грамположительной палочки — 0 и 2 раза, в отношении *E.coli* — 8 раз, в отношении *Proteus spp.* — 8 и 32 раза, в отношении *Ps.aeruginosa* — 4 раза, в отношении *A.calcoaceticus* — 16 раз.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что госпитальные штаммы, выделенные от больных с тяжелыми обширными и глубокими ожогами и гнойными ранами, отличаются высокой резистентностью к антибактериальным препаратам. В большинстве случаев выделенные бактерии были более чувствительны к фторхинолонам, чем к другим антибактериальным средствам. Однако полученные от больных с тяжелой ожоговой или раневой инфекцией микроорганизмы во многих случаях были менее

чувствительны к фторхинолонам, чем описанные другими исследователями [3,6,7]. Это может быть связано с длительным пребыванием больных в стационаре, где происходит селекция антибиотикорезистентных штаммов с тяжестью состояния больных, требующей продолжительного назначения антибиотиков. Кроме того, немалое значение имеет преимущественное выделение из ран многокомпонентных ассоциаций микроорганизмов, требующих назначения различных антибактериальных препаратов. Однако, учитывая достаточно высокую чувствительность клинических штаммов бактерий к фторхинолонам, в частности, к Максаквину, их значение в клинике ожоговой и раневой инфекции трудно переоценить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузин М.И., Колкер И.И., Костюченко Б.М. и др. Бактериологическая диагностика раневой инфекции: Метод. рекомендации. — М., 1984.
2. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. — М., 1982.
3. Inderlied C.B., Lancero M.G., Bermudez L.M., Young L.S. In vitro activity of Lomefloxacin as Compared with Ciprofloxacin // *Diagnost. Microbiol.Infect.Dis.* — 1989. — Vol. 12, N 3. — Suppl. — P. 17S—20S.
4. Sonstein S.A., Dahlgren J. In vitro activity of Lomefloxacin (SC47111 or NY-198), a new quinolone antimicrobial, against clinical isolates of common pathogens // *Ibid.* — P. 21S—28S.
5. Torres J.R. Antimicrobial activity of Lomefloxacin (NY-198, SC47111) against bacterial strains from Venezuela // *Ibid.* — P. 41S—44S.
6. Trujillo H., Castrillon de P., Gomez C. In vitro evaluation of lomefloxacin activity in Colombia // *Ibid.* — P. 51S—52S.
7. Wright D.N., Saxon B., Matsen I.M. Comparative in vitro activity of Lomefloxacin (SC47111 or NY-198) against fresh clinical bacterial isolates // *Ibid.* — P. 7S—12S.

Поступила 14.07.93.

О. М. Дронова, Е. Ю. Левинская

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФТОРХИНОЛОНОВ В ОТНОШЕНИИ МИКРООРГАНИЗМОВ — ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Онкологический научный центр РАМН,
лаборатория бактериологии и антибактериальной химиотерапии

Инфекционные осложнения, возникающие в процессе лечения больных онкологическими заболеваниями, протекающими, как правило, на фоне иммунологического неблагополучия, интоксикации, истощения, анемии [1,4,5], служат непосредственной причиной смерти в среднем у одной трети умерших больных [3]. Среди причин, объясняющих неуспехи в борьбе с внутрибольничными инфекциями в онкологическом стационаре, немаловажное значение имеет распространение в клинике множественноустойчивых госпитальных штаммов микроорганизмов. Нарастание резистентности к антибиотикам идет параллельно интенсивности применения препаратов в клинике. В связи с этим поиск и внедрение в практику новых антибактериальных средств, активных в отношении основных возбудителей внутрибольничных инфекций (ВБИ), остается постоянной проблемой.

Перспективной группой антибактериальных препаратов оказались фторхинолоны; имеются многочисленные сообщения о свойствах этих препаратов, их клинической эффективности [6,7].

В настоящем сообщении мы приводим результаты изучения антибактериальной активности трех фторхинолонов — Максаквина, офлоксацина и цiproфлоксацина — в отношении возбудителей ВБИ в онкологической клинике. Особое внимание мы уделили новому дифторированному хинолону Максаквину (фирма «Searle»), изучение чувствительности к которому свежевыделенных штаммов диско-диффузионным методом было проведено нами по заданию фирмы «Searle».

Изучена чувствительность к Максаквину 512 штаммов аэробных микроорганизмов, выделенных из патологических материалов от больных с гнойно-воспалительными и септическими осложнениями и 2314 клинических штаммов к офлоксацину и цiproфлоксацину. Исследование проводилось диско-диффузионным методом на среде АГВ с использованием фирменных дисков, содержащих по 5 мкг/диск офлоксацина и цiproфлоксацина и 10 мкг/диск Максаквина. Размеры зон угнетения роста бактерий для чувствительных штаммов составили ≥ 20 мм (офлоксацин), ≥ 21 мм (цiproфлоксацин) и ≥ 19 мм (Максаквин), для резистентных штаммов — ≤ 14 мм, ≤ 15 мм и ≤ 15 мм соответственно. При сравнительной оценке антибактериальной активности препаратов штаммы, обладавшие промежуточной (средней) чувствительностью, были отнесены к категории чувствительных. Методом серийных разведений была определена чувствительность

55 клинических штаммов анаэробных микроорганизмов к цiproфлоксацину. К чувствительным были отнесены штаммы, рост которых ингибировался при концентрации ниже 4 мкг/мл.

Исследование *in vitro* свидетельствует о достаточно высокой антибактериальной активности фторхинолонов в отношении широкого круга аэробных

Т а б л и ц а 1

Чувствительность аэробных микроорганизмов — возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных к Максаквину

Микроорганизмы	Категория чувствительности			Всего штаммов
	Устойчивые	Среднечувствительные	Чувствительные	
<i>Acinetobacter anitratus</i>	1	—	13	14
<i>lwoffii</i>	—	—	2	2
<i>Aeromonas hydrophila</i>	—	—	1	1
<i>Cedecea</i> spp.	1	—	—	1
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1	—	2	3
<i>freundii</i>	—	—	6	6
<i>diversus</i>	—	—	2	2
<i>Edwardsiella tarda</i>	—	—	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	—	—	2	2
<i>agglomerans</i>	—	—	1	1
<i>cloacae</i>	—	—	17	17
<i>Enterococcus</i> spp.	4	4	5	13
<i>Escherichia coli</i>	2	—	97	99
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	—	—	1	1
<i>Hafnia alvei</i>	—	—	1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	—	—	11	11
<i>ozaenae</i>	—	—	1	1
<i>pneumoniae</i>	4	1	35	40
<i>rhinoscleromatis</i>	—	—	1	1
<i>Morganella morganii</i>	—	—	12	12
<i>Proteus vulgaris</i>	—	—	1	1
<i>mirabilis</i>	—	—	9	9
<i>Providencia stuartii</i>	1	—	—	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	3	17	30
<i>maltophilia</i>	1	—	10	11
<i>Serratia marcescens</i>	—	—	6	6
<i>Shigella</i> spp.	—	—	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	187	190
<i>epidermidis</i>	1	—	31	32
<i>haemolyticus</i>	—	1	1	2
Всего...	28	10	474	512

Сравнительная чувствительность аэробных микроорганизмов — возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных к офлоксацину, ципрофлоксацину и Максаквину

Микроорганизмы	Офлоксацин		Ципрофлоксацин		Максаквин	
	Всего штаммов	% чувствительности	Всего штаммов	% чувствительности	Всего штаммов	% чувствительности
<i>Acinetobacter</i> spp.	118	92,3	118	95,3	16	93,7
<i>Citrobacter</i> spp.	53	94,3	53	98,1	11	90,9
<i>Enterobacter</i> spp.	149	96,7	149	97,7	20	100,0
<i>E. coli</i>	226	98,7	226	97,5	99	98,0
<i>Enterococcus</i> spp.	210	68,4	210	74,6	13	69,2
<i>Klebsiella</i> spp.	192	98,4	192	98,9	53	92,5
<i>Proteus</i> spp.	104	92,2	104	100,0	23	95,7
<i>P.aeruginosa</i>	238	76,9	238	78,6	30	66,7
<i>Pseudomonas</i> spp.	54	94,4	54	96,2	11	90,9
<i>Serratia</i> spp.	18	94,4	18	94,4	6	6/6
<i>S. aureus</i>	377	96,8	377	97,6	190	98,9
<i>S. epidermidis</i>	246	94,7	246	95,1	32	96,9
<i>Streptococcus</i> spp.	307	83,3	307	93,3	2	2/2
Другие виды	22	95,5	22	95,5	6	83,3
Всего изучено штаммов	2314	—	2314	—	512	—
Средний % чувствительных штаммов	—	90,7	—	96,3	—	94,5

грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционные осложнения у онкологических больных. В табл.1 представлены данные о чувствительности к Максаквину возбудителей, выделенных на протяжении трех месяцев из патологических материалов от больных с гнойными осложнениями. Приведенные данные свидетельствуют, что подавляющее большинство выделенных энтеробактерий, а также стафилококки чувствительны к Максаквину. Что касается неферментирующих грамотрицательных палочек, то наиболее чувствительными оказались бактерии рода *Acinetobacter*, в то же время 1/3 синегнойных палочек были устойчивы к препарату (зона задержки роста ≤ 15 мм) и 10% штаммов обладали средней чувствительностью. Достаточно высока также резистентность к Максаквину энтерококков — из 13 изученных штаммов 4 были абсолютно устойчивы и 4 среднечувствительны. Подобным же спектром антибактериальной активности обладают и два других изученных нами фторхинолона — офлоксацин и ципрофлоксацин — табл. 2.

Сравнительный анализ данных, полученных *in vitro*, свидетельствует о том, что средний показатель относительного количества чувствительных штаммов достаточно высок для всех трех препаратов. Тем не менее, при статистической обработке удалось выявить достоверное превосходство ципрофлоксацина и Максаквина перед офлоксацином ($p < 0,01$) и незначительную разницу в показателях, полученных при сравнении ципрофлоксацина и Максаквина ($p = 0,01$). Более низкие относительные показатели чувствительности к Максаквину энтерококков и псевдомонад при статистической обработке оказались недостоверными ($p \geq 0,2-0,5$).

Активность фторхинолонов в отношении анаэробных микроорганизмов незначительна. При определении чувствительности анаэробов к ципрофлоксацину методом серийных разведений и при условии, что чувствительными считаются штаммы, рост которых ингибируется при концентрации ниже 4 мкг/мл, чувствительными оказались только 15,2% штаммов *Bacteroides fragilis*, 33,3% штаммов *B.melaninogenicus*, 50% грамположительных анаэробных кокков. Среди клостридий и физобактерий не оказалось ни одного штамма, рост которого угнетался бы при концентрации ципрофлоксацина ниже 4 мкг/мл.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о высокой антибактериальной активности изученных нами фторхинолонов в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов — возбудителей гнойных осложнений у онкологических больных. Антибактериальный спектр и степень активности фторхинолонов во многом превосходят показатели большинства имеющихся в настоящее время в клинике препаратов, за исключением, может быть, таких мощных антибиотиков, как цефтазидим («Фортум») и амикацин, к которым чувствительны соответственно 83,1 и 70,0 % возбудителей внутрибольничных инфекций. Исходя из имеющегося у нас положительного клинического опыта использования офлоксацина («Таривид», фирма «Hoechst») и ципрофлоксацина («Ципробай», фирма «Bayer») при лечении тяжелых гнойно-воспалительных процессов у онкологических больных [2], можно предположить, что и Максаквин, продемонстрировавший *in vitro* аналогичную высокую антибактериальную активность, найдет широкое применение в онкологической клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губина Г.И. Внутрибольничные гнойно-воспалительные осложнения после радикальных операций при раке желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1979.
2. Дмитриева Н.В., Дронова О.М., Петухова И.П. Опыт применения фторхинолов у онкологических больных с инфекционными осложнениями. Новые подходы к оценке антибактериального эффекта // Вестн. Всесоюз. онкол. науч. центра АМН СССР. — 1991. — № 4. — С. 52—55.
3. Дронова О.П. Внутрибольничные инфекции в онкологической клинике: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991.
4. Книш В.И., Анапьев В.С. Послеоперационные осложнения у больных раком ободочной кишки // Вопр. онкол. — 1985. — № 5. — С. 42—47.
5. Харкевич Д.Д. Хеморецепторная чувствительность лимфоцитов у онкологических больных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
6. Достижения антибиотиковой терапии. Ципрофлоксацин. — М., 1990.
7. The Quinolones / Ed. V.T. Andriole. — London, 1988.

Поступила 14.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

Е. Н. Падейская, Т. В. Пушкина, М. В. Павлова, И. А. Гришина,
Т. П. Радкевич, О. М. Дронова, Е. Ю. Левинская, О. Н. Аракелова,
Т. Ю. Ершова, С. А. Фусова, И. С. Богатова

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ К МАКСАКВИНУ

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

Максаквин (ломефлоксацин гидрохлорид) — один из новых препаратов в ряду фторхинолонов представляет значительный интерес для клинической практики [7,8,11]. Большое практическое значение приобретает оценка чувствительности клинических штаммов бактерий к Максаквину. К настоящему времени в различных регионах мира накоплен по этому вопросу значительный материал. В подробном обзоре A.N. Wadworth et al. на основании мирового опыта приведены данные по чувствительности к Максаквину семнадцати различных представителей Enterobacteriaceae, восьми других видов грамотрицательных бактерий, пяти представителей грамположительной кокковой флоры и пяти видов анаэробных бактерий [11].

Изучение антибактериальной активности Максаквина фирмы «Searle» в России в эксперименте и в клинике проведено параллельно с изучением чувствительности к препарату клинических штаммов условно-патогенных аэробных бактерий и некоторых представителей анаэробов. Работа выполнена в лаборатории химиотерапии инфекционных заболеваний Всероссийского научно-исследовательского химико-фармацевтического института и в клинко-бактериологических лабораториях НИИ акушерства и гинекологии и перинатологии РАМН (НИИ ПАГ), Всероссийского онкологического научного центра (ВОНЦ) и Института хирургии им. А.В. Вишневского. Полученные данные позволяют дать характеристику чувствительности к Максаквину клинических штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий, выделенных у больных с различной локализацией гнойного процесса в условиях клинических стационаров Москвы. Оценка чувствительности выделенных штаммов аэробных бактерий проводилась на плотной агаризованной среде (агар Мюллер—Хинтона, фирма «Oxoid») с использованием дисков, содержащих 10 мкг Мак-

саквина. Методика оценки степени чувствительности была единой и соответствовала рекомендациям фирмы «Searle». К чувствительным относили штаммы, для которых зона задержки роста составляла ≥ 19 мм, к умеренно чувствительным (промежуточным) — 16—18 мм, к резистентным ≤ 15 мм. Стандартными контрольными высокочувствительными штаммами служили *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 и *Ps. aeruginosa* ATCC 27853.

Кроме того, при оценке чувствительности к Максаквину некоторых штаммов сравнительно с другими фторхинолонами (ципрофлоксацином и пефлоксацином) использован метод с применением авто-

Т а б л и ц а 1

Чувствительность клинических штаммов условно-патогенных аэробных бактерий к Максаквину

Микроорганизмы	Всего штаммов	В том числе чувствительных к Максаквину
<i>Acinetobacter anitratus</i>	96	40 (42%)
<i>Citobacter</i> spp.	16	15
<i>Enterobacter cloacae</i>	65	63 (97%)
<i>Escherichia coli</i>	290	272 (94%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	121	115 (95%)
<i>Klebsiella</i> spp.	20	20
<i>Morganella morganii</i>	12	12
<i>Proteus</i> spp.	42	41
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	258	167 (65%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	12	10
<i>S. aureus</i>	380	353 (93%)
<i>S. epidermidis</i>	142	131 (90%)
<i>S. faecalis</i>	67	5 (7%)
Другие бактерии	38	28
Всего...	1559	1272 (81,6%)

матризированной микробиологической системы «Авантаж» (научный модуль) при величине инокулюма 1×10^5 КОЕ/мл. Методом серийных двукратных разведений на жидкой питательной среде изучали чувствительность ряда клинических штаммов сравнительно с лабораторными с точки зрения влияния величины инокулюма (1×10^6 и 1×10^8 КОЕ/мл) на показатели минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Из обследованных 1559 штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий 1272 (81,6%) штамма были чувствительны к Максакину (табл.1). Среди изученных культур преобладали *S. aureus* (380 штаммов), *E. coli* (290 штаммов), *Ps.aeruginosa* (258 штаммов), *S.epidermidis* (142 штамма), *Kl. pneumoniae* (121 штамм) и *Acinetobacter anitratus* (96 штаммов). Следует отметить высокую чувствительность к Максакину штаммов *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae* (93, 90, 94 и 95% чувствительных штаммов соответственно). Высокие показатели чувствительности к Максакину были также характерны для *Enterobacter cloacae* (97% штаммов из 63 обследованных культур). В тех случаях, когда количество выделенных штаммов того или иного вида бактерий было относительно невелико следует все-таки подчеркнуть высокую чувствительность штаммов *Citobacter* (15 из 16), штаммов различных типов клебсиелл (20 из 20), морганелл (12 из 12), протей (41 из 42) и различных псевдомонад (10 из 12). В меньшей степени были чувствительны к Максакину штаммы *Ps. aeruginosa* (65% чувствительных), *Acinetobacter anitratus* (42% чувствительных) и наименее чувствительны — штаммы *S. faecalis* (только 7% чувствительных из 67 штаммов).

Полученные данные обосновывают назначение Максакина для большинства случаев гнойно-вос-

палительных процессов, вызванных грамотрицательными бактериями (рода *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*) и грамположительными бактериями (*S. aureus* и *S. epidermidis*). Полученные данные в целом совпадают с опубликованными материалами по характеристике степени чувствительности штаммов аэробных бактерий в других регионах мира [1,6,11]. Специально следует подчеркнуть высокую чувствительность к Максакину штаммов *S. aureus*, выделенных в трех стационарах Москвы. Относительно невелика была чувствительность штаммов *Ps. aeruginosa*, что следует учитывать при назначении Максакина больным с гнойно-воспалительными процессами этой этиологии.

Представляет интерес оценка диапазона МПК (метод серийных разведений) для отдельных представителей клинических штаммов, кроме штаммов, представленных в табл.1. Среди этих 38 штаммов аэробных бактерий наряду с высокочувствительными к Максакину штаммами (МПК — ≤ 1 мкг/мл) были выделены и достаточно устойчивые (МПК 8—32 мкг/мл). В числе устойчивых чаще выделяются штаммы *Ps. aeruginosa*, *S.aureus*. Следует указать, что в случае *S. aureus* из четырнадцати штаммов устойчивы к Максакину были только два с МПК 16 мкг/мл и 32 мкг/мл. Чувствительность остальных 12 находилась в пределах 0,5—1,0 мкг/мл, т.е. на уровне концентраций в 2—3 раза меньших, чем максимальная концентрация Макса-

Т а б л и ц а 3

Активность Максакина *in vitro* (МПК, мкг/мл) в отношении аэробных бактерий в зависимости от величины инокулюма (метод серийных разведений на жидкой питательной среде, диапазон колебаний МПК по результатам 4—6 определений)

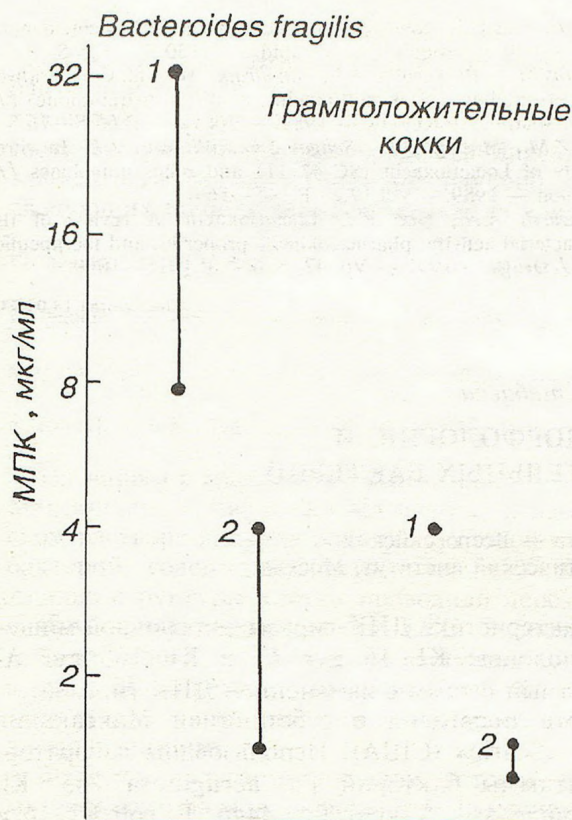
Микроорганизм, штамм		Принад- лежность штамма	Величина инокулюма	
			1х10 ⁶ КОЕ/мл	1х10 ⁸ КОЕ/мл
Ps.aeruginosa	165	Лаборатор- ный	1,95—3,9	3,9—7,8
	5044	Клини- ческий	1,95—3,9	1,95—3,9
	7474	—	1,95—3,9	3,9—7,8
	7469	—	1,95—3,9	7,8
	7486	—	3,9	7,8
Proteus	№1	Лаборатор- ный	3,9	3,9—7,8
	7501	Клини- ческий	1,95—3,9	1,95—3,9
	905	—	0,5—1,0	0,5—1,0
	5146	—	0,125	1,95
E. coli	М— 17	Лаборатор- ный	3,9—7,8	3,9—7,8
	335	—	0,03—0,06	0,125
Kl. pneumoniae	444	—	0,015—0,03	0,25
S. aureus	178	—	1,95—3,9	1,95—3,9
	191	—	0,5—1,0	1,95
	186	—	1,95—3,9	3,9—7,8

Т а б л и ц а 2

Сравнительная активность Максакина, ципрофлоксацина (ЦФЛ) и пefлоксацина (ПФЛ) в отношении клинических штаммов аэробных бактерий

Микроорганизм, (число штаммов)	Препарат	МПК, мкг/мл		
		Диапазон	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Ps. aeruginosa</i> (13)	Максаквин	1—16	4	16
	ЦФЛ	0,12—4	0,5	2
	ПФЛ	1—32	4	16
<i>P. mirabilis</i> (8)	Максаквин	0,25—16	0,5	16
	ЦФЛ	$\leq 0,06$ —2	$\leq 0,06$	0,5
	ПФЛ	0,12—8	0,25	2
<i>S. aureus</i> (4)	Максаквин	0,25—16	0,5	16
	ЦФЛ	$\leq 0,06$ —2	0,25	1
	ПФЛ	$\leq 0,06$ —8	0,12	4

П р и м е ч а н и е. Определение МПК в системе «Abbott».



Колебания МПК Максаквина в отношении изученных клинических штаммов неспорогенных анаэробов (1 — МПК, по данным литературы; 2 — МПК, по результатам собственных исследований).

вина в сыворотке после назначения дозы 400 мг per os однократно. Из десяти штаммов *Ps. aeruginosa* у трех МПК составляла 4—8 мкг/мл, для остальных эта величина была на уровне 1,0—2,0 мкг/мл.

Сравнение активности Максаквина *in vitro* с активностью широко применяющихся в клинике монофторхинолонов ципрофлоксацина и пефлоксацина (табл.2) показывает, что Максаквин в отношении *Ps. aeruginosa* был менее активен, чем ципрофлоксацин, и сопоставим по активности с пефлоксацином. В опытах с *P. mirabilis* большинство штаммов были высоко чувствительны к ципрофлоксацину; активность Максаквина и пефлоксацина была ниже, с некоторым преимуществом у пефлоксацина. Та же оценка касается и результатов опытов со стафилококком.

Дополнительные данные по характеристике чувствительности аэробных бактерий к Максаквину представлены в табл.3. Увеличение микробной нагрузки в 100 раз существенно не изменяло активность препарата, хотя в отношении некоторых штаммов имело место повышение МПК при инокуляции 1×10^8 КОЕ/мл.

Анаэробные и особенно смешанные аэробно-анаэробные инфекции представляют одну из значительных категорий гнойно-воспалительных заболеваний у человека [2—5,9—11]. В наших наблюдениях активность Максаквина, синтезированного фирмой «Searle», изучена в отношении нескольких клинических штаммов неспорогенных анаэробов,

выделенных от больных находившихся на лечении в институте хирургии им. А.В.Вишневского РАМП. Всего было исследовано пять клинических штаммов *Bacteroides fragilis* и три штамма грамположительных кокков. Чувствительность неспорогенных анаэробных бактерий к Максаквину исследовали методом серийных разведений в агаре. Двукратные серийные разведения вещества готовили путем растворения в стерильной дистиллированной воде и затем вносили в объеме 2 мл в плотную питательную среду Wilkins—Chalgren с лизированной кровью человека. Культуры неспорогенных анаэробов наносили на поверхность среды в количестве 10^8 микробных клеток/мл. Учет результатов проводили через 48 часов инкубации в микроанаэростах при 37°C. Полученные результаты показывают, что Максаквин *in vitro* проявляет активность в отношении клинических штаммов *B. fragilis*. МПК Максаквина в отношении пяти клинических штаммов *B. fragilis* колебалась в пределах от 2 до 4 мкг/мл. Чувствительность к препарату грамположительных кокков была несколько выше: МПК составляла 0,5—1 мкг/мл. В литературе имеются данные о чувствительности Максаквина в отношении ряда *Bacteroides* (МПК 8—32 мкг/мл) и грамположительных кокков (МПК 4 мкг/мл) [2—5,9—11]. Изученные нами клинические штаммы анаэробов были более чувствительны к Максаквину (рисунок).

Заключение

Проведенные исследования показывают высокую активность Максаквина фирмы «Searle» в отношении большинства аэробных бактерий — возбудителей гнойно-воспалительных процессов. Анализ данных литературы и собственные наблюдения показывают, что по активности *in vitro* Максаквин сопоставим с хорошо апробированными в клинике монофторхинолонами офлоксацином и пефлоксацином. Ципрофлоксацин несколько более активен *in vitro*. Высокая чувствительность клинических штаммов аэробных бактерий к Максаквину обосновывает назначение препарата при гнойных бактериальных заболеваниях различной локализации. В случае выделения анаэробной флоры, с учетом данных по чувствительности штаммов, обоснована комбинированная терапия с включением препаратов, активных в отношении анаэробной флоры — метронидазола или диоксида. Максаквин — новый дифторхинолон — представляет несомненный интерес для клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Aldridge K.E., Henderberg A., Sanders K.V. Lomefloxacin (SC-47111, NY-198), a new difluorinated quinolone: comparison of the *in vitro* activity with other broad spectrum antimicrobials // *Diagn. Microbiol. and Infect. Dis.* — 1989. — Vol.12. — P.15—65.
- 2 Chin N.X., Novelli A., Neu H.C. *In vitro* activity of lomefloxacin, a difluoroquinolone 3-carboxylic acid, compared with those of other quinolones // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1988. — Vol.32. — P.656—662.
- 3 Clarke A.M., Zemcov S.I.V. Comparative *in vitro* activity of lomefloxacin: a new difluoroquinolone // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1989. — Vol.8. — P.164—169.

- 4 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.
- 5 Holt A., Bywater M.J., Revers D.S. Comparative in vitro activity of lomefloxacin and other agents against clinical bacterial isolates // Rev. Infect. Dis.— 1989.— Vol.11, Suppl.5.— P.S 933—S 934.
- 6 Jones R.N. Fluoroquinolone (Lomefloxacin) international surveillance trial: a report of 30 months of monitoring in vitro activity // Am. J. Med.— 1992.— Vol.92, N 4 A.— P.52 S—58 S.
- 7 Neu H.C. Summary Lomefloxacin: development of a once-a-day quinolone // Ibid.— P.136 S—137 S.
- 8 Rizk E. The U.S. clinical experience with lomefloxacin, a new once— daily fluoroquinolone // Ibid.— P.130 S— 135 S.
- 9 Robbins M.J., Baskerville A.J., Sanghrajka M. et al. Comparative in vitro activity of lomefloxacin, a difluoro-quinolone // Diagn. Microbiol. Infect. Dis.— 1989.— Vol.12.— P.65 S—76 S.
- 10 Sun Z.M., Maskell J.P., Sehgal S.C., Williams J.D. In vitro activity of Lomefloxacin (SC-47111) and other quinolones // Infection.— 1989.— Vol.17.— P.165—169.
- 11 Wadwarth A.N., Goa K.L. Lomefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs.— 1991.— Vol.42, N 6.— P.1018—1060.

Поступила 14.07.93.

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

Е. Н. Падейская, Л. Ф. Стебаева

ВЛИЯНИЕ МАКСАКВИНА НА МОРФОЛОГИЮ И УЛЬТРАСТРУКТУРУ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

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

Изучение вопросов механизма действия антибактериальных препаратов на морфологическом уровне (в дополнении к биохимическим исследованиям) представляет большой интерес [1,6]. Электронно-микроскопические исследования позволяют определить повреждения структуры нуклеоида. В этом случае регистрируется дезинтеграция нуклеоида, формирование розеткообразных структур, хлопьевидной ядерной субстанции и др. Изменения в структуре клеточной стенки, в мембране клеточной стенки (разрывы мембраны) и в цитоплазме (отек, плазморея, гомогенизация) позволяют определить степень повреждающего действия препарата и степень чувствительности клеточных структур в зависимости от вида бактерий. Механизм антибактериального действия фторхинолонов интенсивно изучается, и определены многие стороны этого процесса [2,4,5,7]. Морфологические исследования в этом направлении касаются ряда препаратов. Достаточно подробно охарактеризованы изменения в клетках *E. coli* под действием ципрофлоксацина [3]. Морфологические и ультраструктурные изменения в клетках под действием Максаквина практически не изучены.

Задачей настоящей работы было изучение морфологических изменений в клетках грамотрицательных бактерий под действием Максаквина. В качестве объектов исследования были взяты различные по своим свойствам бактерии: *Kl. pneumoniae* (как представитель капсульных бактерий), *S. typhi* и *E. coli*. Сравнительный аспект исследований представляет особый интерес. Штаммы *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *S. typhi* были чувствительны к Максаквину и высоковирулентны для животных. В опытах *in vivo* на моделях экспериментальных инфекций, воспроизводимых этими штаммами, Максаквин оказывал высокий химиотерапевтический эффект. Штаммы *E. coli* KL 16 и KL 166 также были чувствительны к Максаквину (МПК методом серийных разведений на мясопептонном бульоне 0,125—0,25 мкг/мл соответственно). Штаммы различались

по характеристике ДНК-гиразы — основной мишени хинолонов: KL 16 гур А⁺ и KL 166 гур А⁻ (мутантный штамм с измененной ДНК-гиразой).

Работа проведена с субстанцией Максаквина фирмы «Searle» (США). Использованы лабораторные штаммы бактерий *Ps. aeruginosa* 165, *Kl. pneumoniae* 444, *S. typhi* Ty2 4446, *E. coli* KL 16 и KL 166 и клинический штамм *Ps. aeruginosa* 5044. Характеристика штаммов по степени чувствительности к Максаквину и по активности Максаквина на модельных инфекциях, вызванных *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae* и *S. typhi*, представлены в табл.1

Опыты проводили на плотной агаризованной среде, в которую вносили различные концентрации Максаквина. Диапазон концентраций определялся

Т а б л и ц а 1

Характеристика антибактериальной активности (*in vitro* и *in vivo*) штаммов, использованных в эксперименте

Микроорганизм, штаммы	МПК, мкг/мл, на мясопептонном бульоне, инокулом — 1×10 ⁶ КОЕ/мл	ЭД ₅₀ , мг/кг, per os на модели септикопиемии мышей; инфицирующая доза — 1LD ₁₀₀ внутрибрюшинно
<i>Ps. aeruginosa</i> 165	1,95—3,9	27,3 (18,9÷39,4)
<i>Ps. aeruginosa</i> 5044	1,95—3,9	56,23 (42,38÷70,08)
<i>Kl. pneumoniae</i> 444	0,015—0,03	17,5 (11,3÷27,3)
<i>S. typhi</i> 4446	0,03—0,06	0,37 (0,23÷0,6)
<i>E. coli</i> KL 16	0,125—0,25	активность <i>in vivo</i> не изучали
<i>E. coli</i> KL 166	0,5	активность <i>in vivo</i> не изучали

П р и м е ч а н и е. По данным Е.Н. Падейской, Л.Д. Шипиловой, В.Э. Мнацаканяна, диапазон МПК по результатам 4—6 экспериментов, в опытах при расчете ЭД₅₀ — 20—30 мышей в группе.

степенью чувствительности опытных штаммов к Максаквину на плотной среде и колебался от суб-бактерицидных до концентраций, при которых наблюдался рост культуры через 20—24 ч. при 37°C, соответствующий росту на среде без Максаквина. В зависимости от вида бактерий изучено действие следующих концентраций Максаквина для:

<i>Ps. aeruginosa</i> 165 и 5044	0,1—0,5—1,0—5,0 мкг/мл
<i>Kl. pneumoniae</i> 444	0,005—0,01—0,05—0,1 мкг/мл
<i>S. typhi</i> 4446	0,005—0,01—0,05—0,1 мкг/мл
<i>E. coli</i> KL 16 и KL 166	0,05—0,1—0,25—0,5—1,0 мкг/мл

На чашки с соответствующими концентрациями Максаквина засевали 0,1 мл взвеси (в изотоническом растворе хлорида натрия) суточной культуры бактерий, содержащей 1×10^4 или 1×10^6 КОЕ/мл. Анализ структуры клетки проводили через 20—24 и 48 ч. культивирования при 37°C. Экспозиция 48 ч. была выбрана для медленно растущих культур на агаре с Максаквином (штаммы *E. coli* KL 16 и KL 166) и для экспериментов с наиболее высокими концентрациями.

Феномен элонгации изучали методом световой микроскопии мазков, окрашенных фуксином или по Граму. Учет длины бактерий осуществляли окуляр-микрометром при увеличении микроскопа $\times 1000$. Длина бактерий выражалась в микронах (минимальное значение деления микрометра равно 0,01 мм, или 10 мк). Изменение длины бактерий учитывали в процентном отношении к размерам клеток соответствующего штамма бактерий в контроле.

Подсчет измененных (нежизнеспособных) клеток проводили на электронограммах при расчете 100 клеток в каждой из 10 просмотренных электроног-

Таблица 2

Количество резко измененных клеток в изученной популяции под влиянием Максаквина (экспозиция 20—24 ч.)

Штамм	Действующая концентрация, мкг/мл	Количество клеток к интактному контролю, %
<i>Ps. aeruginosa</i> шт. 165	5,0	28,5 $\pm$ 4,1
	1,0	36,7 $\pm$ 1,9
<i>Ps. aeruginosa</i> шт. 5044	5,0	44,4 $\pm$ 5,3
	1,0	34,5 $\pm$ 4,6
<i>Kl. pneumoniae</i> шт. 444	0,1	41,4 $\pm$ 5,3
	0,05	44,4 $\pm$ 4,8
<i>S. typhi</i> Ty2 4446	0,1	47,4 $\pm$ 5,3
	0,05	67,4 $\pm$ 7,9
<i>E. coli</i> KL 16	0,5	48,3 $\pm$ 4,8
	0,25	43,3 $\pm$ 1,9
<i>E. coli</i> KL 166	0,5	62,7 $\pm$ 8,2
	0,25	68,1 $\pm$ 4,8



Рис.1 Культура *Ps. aeruginosa* после экспозиции с Максаквином в течение 20—24 часов. $\times 20000$. а — штамм 5044, концентрация Максаквина 1 мкг/мл, б — штамм 165, концентрация Максаквина 0,1 мкг/мл, в — штамм 5044, концентрация Максаквина 5 мкг/мл. Повреждения клеток в виде расслоения мембраны (РМ), подмембранных вакуолей (ПВ), плазмореяса (ПР), некроза клеток (НК).

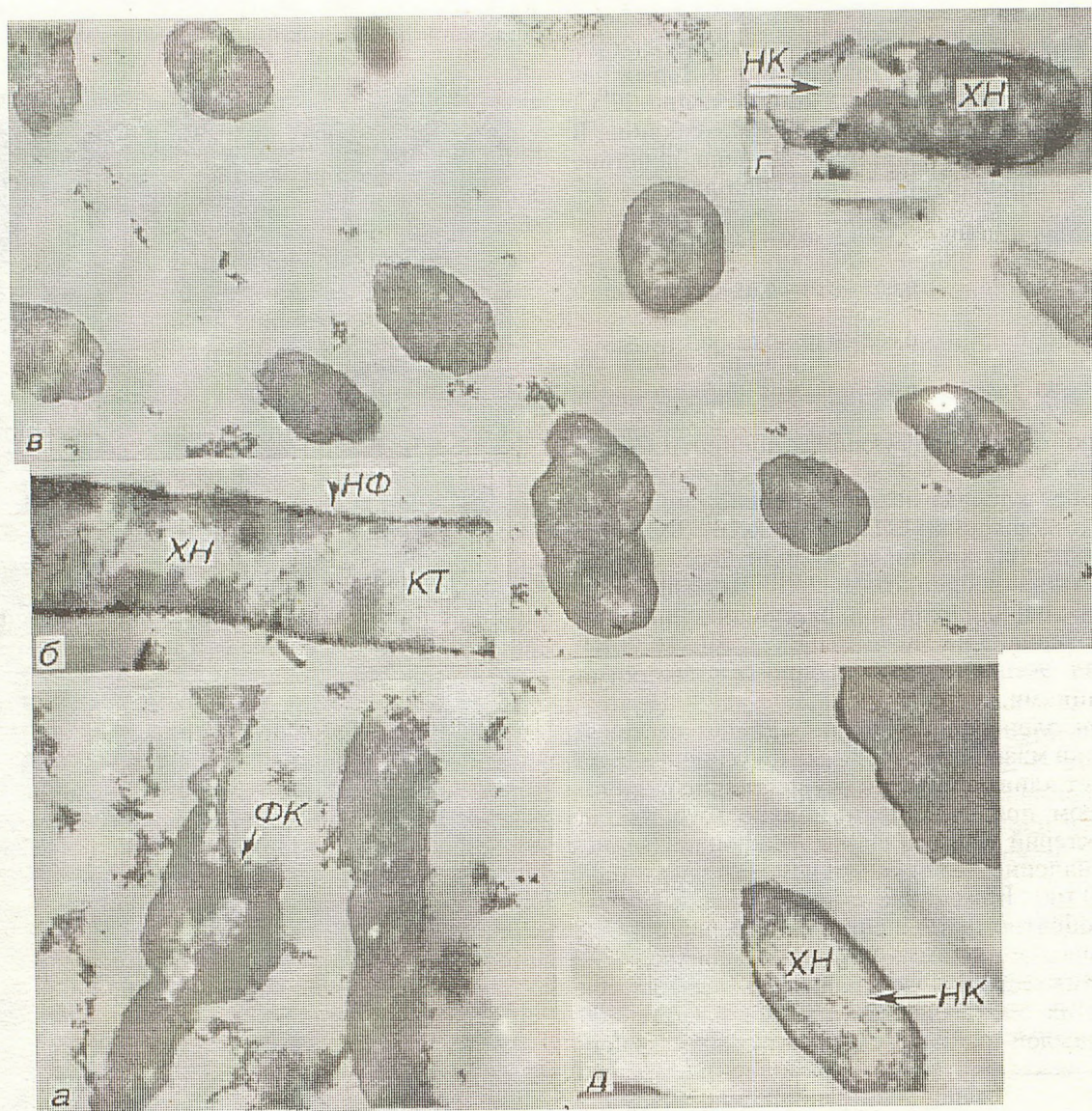


Рис.2. Культура *Kl. pneumoniae* после экспозиции с Максаквином в течение 20—24 часов. $\times 20000$. *а, б, г* — концентрация Максаквина 0,1—0,05 мкг/мл; *в, д* — концентрация Максаквина 0,005 мкг/мл. Нитевидные, слабофиламентированные формы клеток (НФ), некроз клеток, «клетки—тени» (КТ), хлопьевидная структура нуклеоида (ХН), фестончатая форма клеток (ФК).

рамм. Средняя величина выводилась на 1000 просчитанных клеток для каждой изученной концентрации и выражалась также в процентном отношении к контролю без препарата.

Изучение ультраструктуры бактерий проводили методом электронной микроскопии. Клетки с плотной питательной средой с соответствующими концентрациями Максаквина или на среде без препарата (контроль) смывали изотоническим раствором хлорида натрия, промывали в какодилатном буфере (рН 7,2—7,4), фиксировали в 0,2% растворе глutarового альдегида и 1% осмиевой кислоты по 30 минут последовательно в каждом растворе. Отмытые фиксированные клетки заключали в смолы (эпон-аралдит); приготовленные ультратонкие срезы просматривали в электронном микроскопе («НІТАСНІ») при исходных увеличениях 10—20 тыс.

Исследования показывают, что суббактерицидные концентрации Максаквина вызывают выраженное удлинение клеток всех четырех видов изученных бактерий.

При световой микроскопии удастся наблюдать удлинение клеток *Ps. aeruginosa* (штамм 165 и 5044) в 3—6 раз при концентрации Максаквина 1—5 мкг/мл, клеток *Kl. pneumoniae* в 2—5 раз при концентрации 0,1—0,05 мкг/мл, клеток *S. typhi* в 7—8 раз при концентрации 0,1—0,05 мкг/мл и клеток *E. coli* (штаммы KL 16 и KL 166) в 4—6 раз и 2—3 раза соответственно штамму при концентрациях препарата 0,5 и 0,25 мкг/мл. Процесс носит дозозависимый характер. При воздействии концентраций, которые не приводили к задержке и изменению характера роста бактерий, эффект элонгации практически отсутствовал.

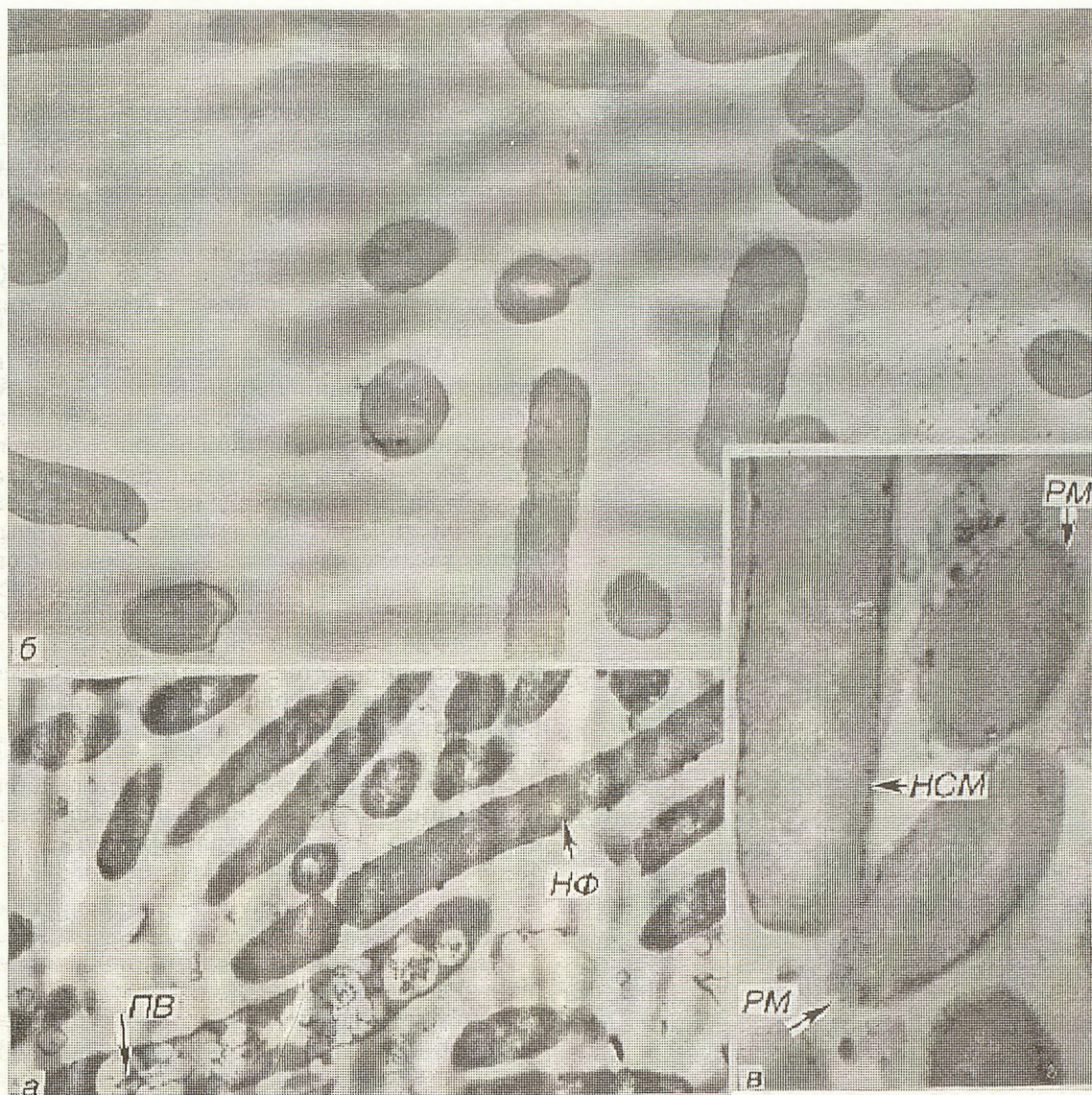


Рис.3. Культура *S. typhi* после экспозиции с Максаквином в течение 20—24 часов. $\times 20000-40000$. а — экспозиция с Максаквином в концентрации 0,1 мкг/мл, б — концентрация Максаквина 0,01 мкг/мл, в — концентрация Максаквина 0,05 мкг/мл. Нитевидные, слабофиламентированные формы клеток (НФ), вакуолизация цитоплазмы, подмембранные вакуоли (ПВ), нарушение структуры клеточной стенки и внутренней мембраны (НСМ), расслоение мембраны (РМ).

Установлен ряд особенностей морфологических и ультраструктурных изменений в клетках под действием Максаквина в зависимости от вида бактерий. Электронно-микроскопические исследования позволили выявить, наряду с элонгацией, феномен филаментаций в большей степени в клетках *Ps. aeruginosa*, *E. coli* и в меньшей — в клетках *S. typhi* и *Kl. pneumoniae*. В опытах с *Ps. aeruginosa*, в равной степени со штаммами 165 и 5044 (клинический, устойчивый к гентамицину), при концентрации Максаквина 1 и 5 мкг/мл регистрировались нитевидные формы клеток и филаментация большей части клеток. Обнаруживались клетки овоидной формы, описанные также при действии высоких концентраций ципрофлоксацина в опытах с *E. coli* [3]. В поврежденных клетках отмечалось рассло-

ение мембраны, формирование подмембранных вакуолей и явления плазморексиса (рис.1,а,б,в). Более глубокие изменения с большим числом поврежденных клеток отмечались для штамма 5044 (табл.2). Характерной была также дезинтеграция нуклеоида с образованием отдельных «мелких» розеткоподобных структур.

В опытах с *Kl. pneumoniae* характерным было формирование одновременно нитевидных форм со слабо выраженной филаментацией и образование полиморфных клеток с преобладанием раздутых, фестончатых форм и «клеток-теней» (рис.2,а,б,в). В «клетках—тенях» была сохранена только клеточная стенка, а цитоплазма представлена бесструктурным гомогенным образованием. В клетках *Kl. pneumoniae* дезинтегрированный нуклеоид носил характер хлоп-

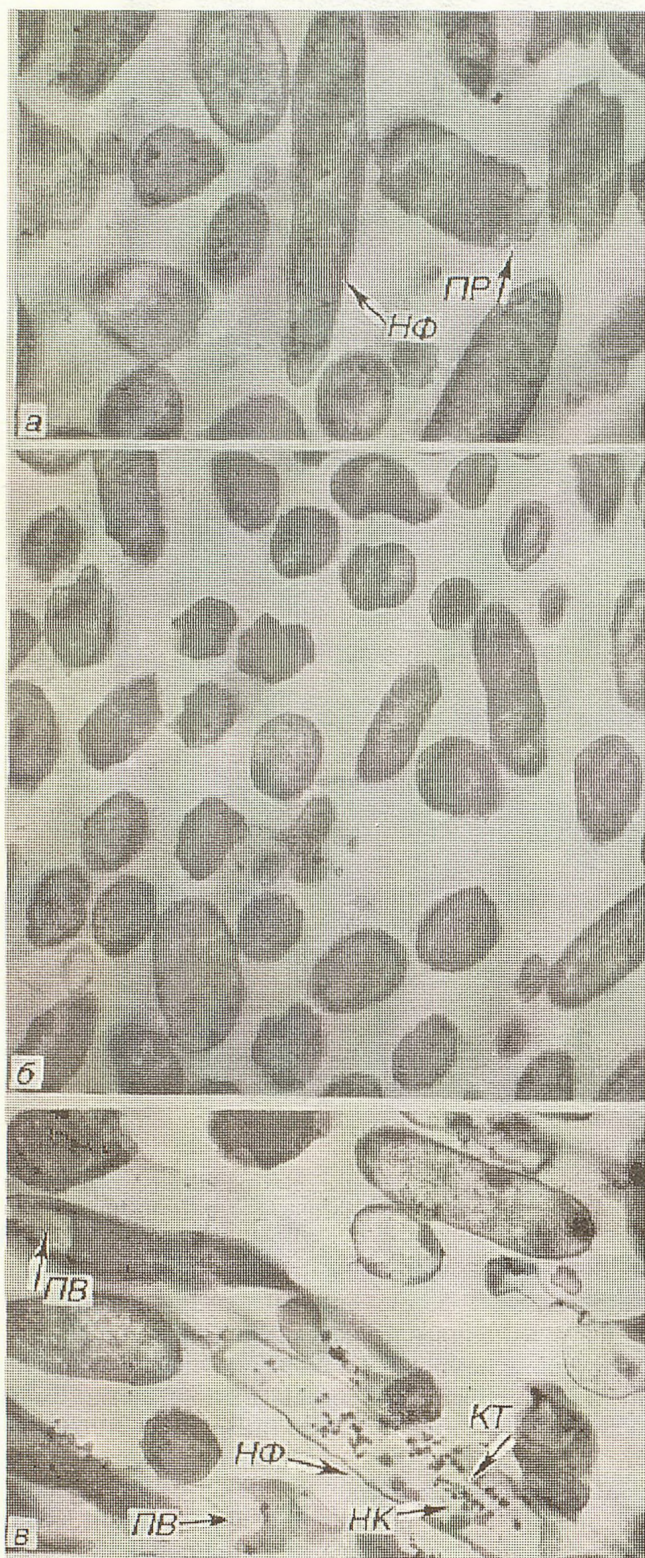


Рис. 4. Культура *E. coli* после экспозиции с Максаквином в течение 48 часов. а, в — штамм KL 166 экспозиция с Максаквином в концентрации 0,25—0,5 мкг/мл; б — штамм KL 16, экспозиция с Максаквином в концентрации 0,05 мкг/мл. Нитевидные формы клеток (НФ), образование подмембранных вакуолей (ПВ), явления плазморексиса, клетки-тени (КТ), распад структуры нуклеоида.

свидных структур. Клетки *Kl. pneumoniae* можно характеризовать как особенно высоко чувствительные к Максаквину. Даже при использовании минимальных концентраций 0,005—0,01 мкг/мл в клетках регистрировались ультраструктурные изменения. При экспозиции 20—24 ч. и концентрации Максаквина 0,05—0,1 мкг/мл около половины клеток характеризовались изменениями, которые определяют нежизнеспособность клетки (см. табл. 2). При удлинении экспозиции до 48 часов 90—93% клеток были с точки зрения структуры нежизнеспособными.

В опытах с *S. typhi* наиболее резко был выражен феномен элонгации при слабо выраженной филаментации клеток. Характерным для *S. typhi* было нарушение внутренней мембраны клеточной стенки и распад мембраны на мелкие субъединицы, а также явления внутреннего отека плазмы и плазморексиса (рис. 3, а, б, в). Наиболее глубокие структурные изменения, характеризующие нежизнеспособность клетки, отмечены при концентрациях Максаквина 0,05—0,1 мкг/мл и составляли $\geq 60\%$ клеток.

В опытах с *E. coli* регистрировались элонгация и филаментация клеток, достаточно часто имело место образование вакуолей и явление плазморексиса. Более резко указанные изменения были выражены в клетках штамма KL 166 гуг А⁻ (рис. 4, а, б, в). Количество измененных клеток при действии суббактерицидных и минимальных бактерицидных концентраций составляет для штамма *E. coli* KL 16 43—48%, для штамма KL 166 62—68%.

Заключение

Проведенные исследования показывают, что Максаквин вызывает в клетках *E. coli* и *Ps. aeruginosa* морфологические ультраструктурные изменения, сходные с описанными в литературе для других хинолонов, в том числе фторхинолонов (ципрофлоксацин). Увеличение длины клеток *E. coli* и *Ps. aeruginosa* при воздействии Максаквина идет преимущественно по пути филаментации бактерий с резким нарушением процесса деления клеток.

Одновременно следует отметить, что в зависимости от вида бактерий и степени чувствительности определенного штамма к препарату наблюдаются и определенные специфические особенности морфологических изменений, включая глубокие изменения клеточной структуры, определяющие нежизнеспособность клетки. Наиболее демонстративным примером таких специфических изменений в наших исследованиях были изменения в клетках *Kl. pneumoniae* и *S. typhi*. В значительно меньшей степени формируются филаментозные формы, хотя эффект элонгации был резко выражен. Характерным для *Kl. pneumoniae* было формирование «фестончатых клеток» и «клеток-теней», полная дезинтеграция нуклеоида до «хлопьевидной субстанции». Интересно также, что глубокие ультраструктурные изменения регистрировались и в клетках бактерий, характер роста которых на агаризованной среде в

присутствии минимальных (суббактериостатических) концентраций препарата практически не отличался от характера роста контрольных интактных колоний. Представляет значительный интерес изучение ультраструктурных изменений в клетках бактерий под действием Максаквина в динамике, в том числе на ранних стадиях воздействия препарата (в данном случае уже при культивировании на жидкой среде). Глубокие ультраструктурные изменения в клетках бактерий под действием минимальных концентраций фторхинолона (в настоящем исследовании Максаквина) — один из важных факторов, определяющих высокую активность препаратов при однократном в сутки применении малых доз и величины $T_{1/2}$ в пределах 8—10 часов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Падеевская Е.Н., Тюрин В.С., Перишин Г.Н., Быков А.С. Субмикроскопические изменения в клетках кишечной па-

- лочки и стафилококка под влиянием диоксилина // Фармакол. и токсикол. — 1974. — N 1. — С. 80—85.
- 2 Chu D.F., Fernandes P.B. Structure-Activity relationships of the fluoroquinolones // Antimicrob. Agents Chemother. — 1989. — Vol. 33, N 2. — P. 131—135.
- 3 Diver J.M., Wise R. Morphological and biochemical changes in *Escherichia coli* after exposure to ciprofloxacin // J. Antimicrob. Chemother. — 1986. — Vol. 18, Suppl. D. — P. 31—41.
- 4 Edwards R. Laboratory assessment of lomefloxacin in comparison with norfloxacin // J. Antimicrob. Chemother. — 1988. — Vol. 22, N 6. — P. 885—890.
- 5 Lode H., Hoffken G., Prinzing C., Glatzel P., Wiley R., Olschewski P., Sievers B., Reimnitz D., Borner K., Koeppel P. Comparative pharmacokinetics of new quinolones // Drugs. — 1987. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. 21—25.
- 6 Lounatmaa K. Electron microscopic methods for the study of bacterial surface structures // Enterobacteriaceae: Surface Antigens: Methods and Molecular Characterisation. — Amsterdam: Elsevier, 1985. — P. 243—261.
- 7 Toma E. Structure-activity relationship of quinolones // Clin. Invest. Med. — 1989. — Vol. 12, N 1. — P. 7—9.

Поступила 14.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

Н. И. Фадеева, М. В. Шульгина

МЕХАНИЗМ БАКТЕРИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ МАКСАКВИНА В ОПЫТАХ С *Escherichia coli* K 12

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

Максаквин относится к группе фторхинолонов — современных высокоэффективных антибактериальных препаратов. Механизм антибактериального действия этого препарата связывают с ингибированием активности бактериального фермента ДНК-гиразы [1,3,6,7,9,11—13]. Действие 4-хинолонов специфично: являясь высокоэффективными ингибиторами бактериальной ДНК-гиразы, они не влияют на активность топоизомеразы II эукариотов [8].

В настоящей работе мы провели изучение некоторых сторон механизма антибактериального действия Максаквина: 1) ингибирование репликации ДНК и его соотношение с процессом гибели клеток под действием препарата, 2) изучение А- и В-механизмов бактерицидного эффекта Максаквина, 3) способность Максаквина индуцировать SOS-ответ (используя генетически сконструированный штамм).

Исследования проводились на чувствительном к 4-хинолонам и на мутантном по А субъединице ДНК-гиразы резистентном штаммах вариантах исходного штамма *E. coli* K 12. В качестве препаратов сравнения использовали ципрофлоксацин, пefлоксацин и налидиксовую кислоту. В работе использовались варианты штамма *E. coli* K 12: штамм KL 16 thy^- (Hfr P.O. 45, $thi1\ thy\ A24$), штамм KL 166 (Hfr P.O. 45 $thi1\ rel1\ thy\ A24\ drml3\ nal13$), штамм EC1000/pIE47 (F^- , Δ (proB-lac) $thi1\ supE44\ strA/colE1\ \mu$ dAp-lac). Штаммы KL 16 и KL 166 были предоставлены нам из коллекции лаборатории генетической регуляции биохимических процессов ИЭМ

им. Н.Ф.Гамалеи. Штамм EC 1000/pIE 47 из коллекции института общей генетики РАН (В.А.Тарасов).

Опыты проводили на жидких и агаризованных (2%) питательных средах фирмы «Difco»: питательный бульон, L-бульон, с содержанием 1% триптона, 0,5% дрожжевого экстракта и 1% NaCl. Кроме того, использовали бульон Хоттингера.

Для определения β -галактозидазы использовали Z-буфер (0,06 M Na_2HPO_4 , 0,04 M NaH_2PO_4 , 0,01 M KCl, 0,001 M $MgSO_4$, 0,05 M β -меркаптоэтанол, pH 7,0).

Бактерицидный эффект определяли по описанной методике [8]. 18-часовую культуру бактерий в жидкой питательной среде разводили в 50 раз той же средой; 2 мл культуры сразу же помещали в ледяную баню (контрольная проба). Остальную культуру разливали по 2 мл в пробирки, содержащие определенное количество фторхинолона и (или) хлорамфеникола (в случае определения бактерицидного действия по механизмам А или В). Пробирки с опытными пробами инкубировали 2 час. при 37°C с интенсивным перемешиванием, центрифугировали и два раза отмывали бактерии 0,9% раствором NaCl, затем бактерий суспензировали в этом же растворе в исходном объеме (2 мл). Количество жизнеспособных клеток определяли по количеству колоний, образовавшихся на чашках с агаризованным бульоном Хоттингера.

О репликации ДНК судили по включению 3H -тимидина (2×10^4 Бк) в кислотонерастворимую фракцию бактериальных клеток в опытах с культурой

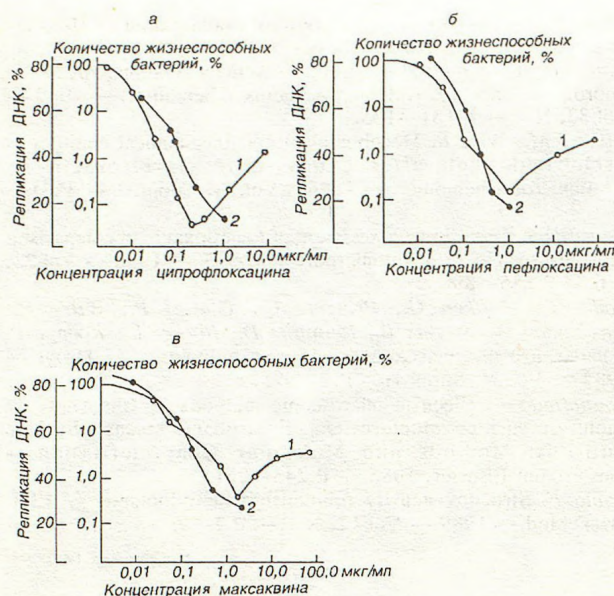


Рис.1. Бактерицидное действие и ингибирование репликации ДНК фторхинолонами в опытах с *E. coli* KL 16 thy⁻. а — ципрофлоксацин, б — пефлоксацин, в — Максаквин. 1 — выживаемость бактерий, 2 — ингибирование репликации ДНК.

бактерий, находящихся в середине логарифмической фазы роста в течение 20 минут (питательная среда — бульон «Difco», $t=37^{\circ}\text{C}$). Реакцию останавливали добавлением ледяной трихлоруксусной кислоты до конечной концентрации 5%. Сформировавшийся в течение 2 часов на холоде осадок отделяли на фильтрах Владипор (МФА—МА—3), промывали двухкратным объемом трихлоруксусной кислоты, сушили и определяли их радиоактивность.

Индукцию *SOS-ответа* определяли у штамма *E. coli* EC1000/pIE47, несущего мультикопийную плазмиду pIE47 со структурным геном β -галактозидазы, сшитым с промотором *colE*-оперона, одного из оперонов *SOS-ответа*. С помощью этого штамма можно судить об уровне индукции *SOS-ответа* по индукции β -галактозидазы. Стационарную культуру EC1000/pIE47 в L-бульоне с 150 мкг/мл ампицилина разводили в 10 раз той же средой и подращивали при 37°C до оптической плотности 0,6 при $\lambda=650$ нм. Затем пробы разводили L-бульоном в 4—5 раз и определяли активность β -галактозидазы по стандартной методике. В качестве контроля на ДНК-повреждающее действие мы использовали облучение культуры ультрафиолетом ($\lambda=254$ нм, 30 сек). Для определения β -галактозидазы к 0,2 мл культуры добавляли 1,8 мл Z-буфера, 4 капли хлороформа и 2 капли 0,1% додецилсульфата натрия. Пробы тщательно встряхивали в течение 10 секунд. Затем добавляли 0,4 мл о-нитрофенилгалактозида (4 мг/мл, «Serva») и помещали в водяную баню при 28°C . Время инкубации фиксировали. Реакцию останавливали после пожелтения раствора добавлением 2 мл 0,5 М Na_2CO_3 . Измеряли оптиче-

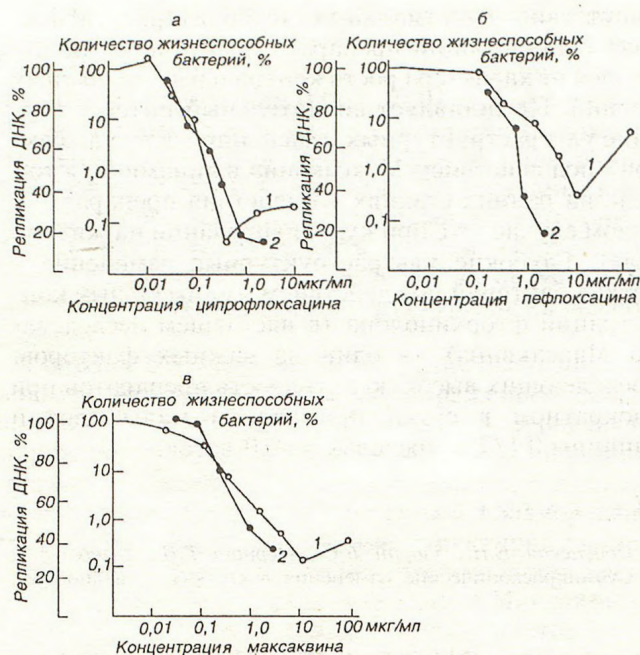


Рис.2. Бактерицидное действие и ингибирование репликации ДНК фторхинолонами в опытах *E. coli* KL 166. а — ципрофлоксацин, б — пефлоксацин, в — Максаквин. 1 — выживаемость бактерий, 2 — репликация ДНК.

скую плотность проб при длинах волн 420 нм и 550 нм. Активность фермента вычисляли по формуле:

$$A = 1000 \cdot \frac{E_{420} - 1,75 \cdot E_{550}}{t \cdot v \cdot E_{600}},$$

где E_{420} и E_{550} — оптическая плотность реакционной смеси при длинах волн 420 и 550 нм, E_{600} — оптическая плотность клеточной суспензии перед определением, t — время реакции в минутах, v — отношение объемов взятой в определение культуры (в нашем случае 0,2 мл) и объема культуры и Z-буфера (2 мл). Оценивали степень индукции β -галактозидазы, принимая за единицу активность β -галактозидазы в необработанных клетках.

Бактерицидный эффект. Полученные данные показывают, что все изученные фторхинолоны обладали выраженным бактерицидным действием (рис.1.) Количество жизнеспособных бактерий у бактерий дикого типа начинает убывать при концентрациях ципрофлоксацина — 0,01 мкг/мл, пефлоксацина — 0,05 мкг/мл, Максаквина — 0,075 мкг/мл, которые соответствуют минимальным подавляющим концентрациям (МПК). У бактерий, мутантных по А субъединице ДНК-гиразы, значения МПК возрастают в 5 раз (0,05 мкг/мл) для ципрофлоксацина и в 2—5 раз для пефлоксацина и Максаквина (0,1 и 0,5 мкг/мл соответственно). Концентрации, вызывающие максимальный бактерицидный эффект у мутантных бактерий, также в 5—10 раз выше, чем у бактерий дикого типа для пефлоксацина и Максаквина и незначительно возрастали для ципрофлоксацина (см.рис.1,2). Значения МПК и МБК для ципрофлоксацина в наших

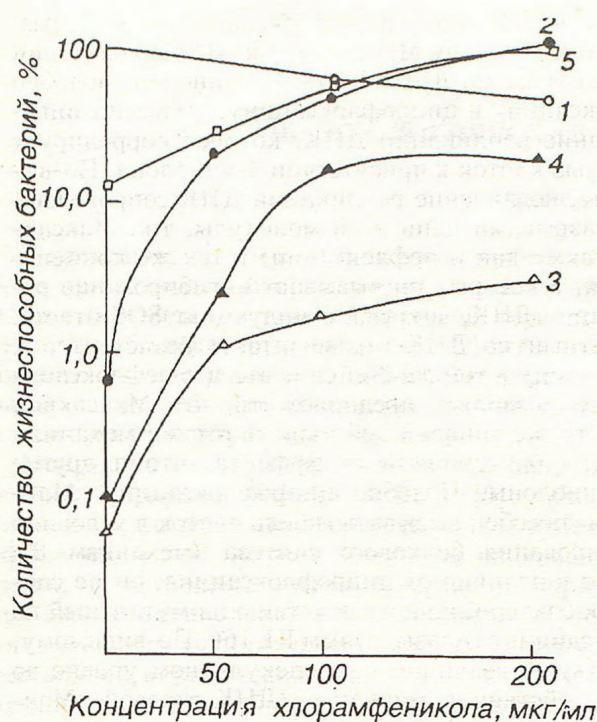


Рис.3. Влияние хлорамфеникола на бактерицидный эффект фторхинолонов в опытах с *E. coli* KL 16 thy^{-} .

- 1 — хлорамфеникол,
- 2 — ципрофлоксацин 0,25 мкг/мл,
- 3 — пифлоксацин 1 мкг/мл,
- 4 — налидиксовая кислота 90 мкг/мл,
- 5 — Максаквин 3 мкг/мл.

наблюдениях совпадают с литературными данными [8]. Концентрации фторхинолонов, вызывающие подавление репликации ДНК на 10—20%, близки к МПК для чувствительного и резистентного к хинолонам штаммов *E. coli*. Для чувствительного и резистентного штаммов значения МБК в 5—10 раз превышают концентрации, вызывающие подавление репликации ДНК на 80%. Таким образом, ингибирование биосинтеза ДНК на 10—20% сопровождается бактериостатическим эффектом. Ингибирование степени репликации ДНК различными концентрациями хинолонов коррелировало с выживаемостью бактерий, при этом Максаквин близок к пифлоксацину по значениям МПК, МБК и степени бактерицидного эффекта (см. рис.1 и 2). Зависимость бактерицидного действия хинолонов от их концентрации имеет парадоксальный характер [8]. При увеличении концентрации хинолона от значений, равных МПК, до значений МБК происходит падение числа жизнеспособных бактерий. Однако при увеличении концентрации хинолонов выше значений МБК происходит возрастание количества выживших бактерий. Предполагается, что при высоких концентрациях хинолоны ингибируют биосинтез белка, ослабляя тем самым свой бактерицидный эффект. Описанный парадоксальный эффект наблюдается в опытах *in vitro* и, по-видимому, не имеет существенного значения при терапии инфекций в макроорганизме [8].

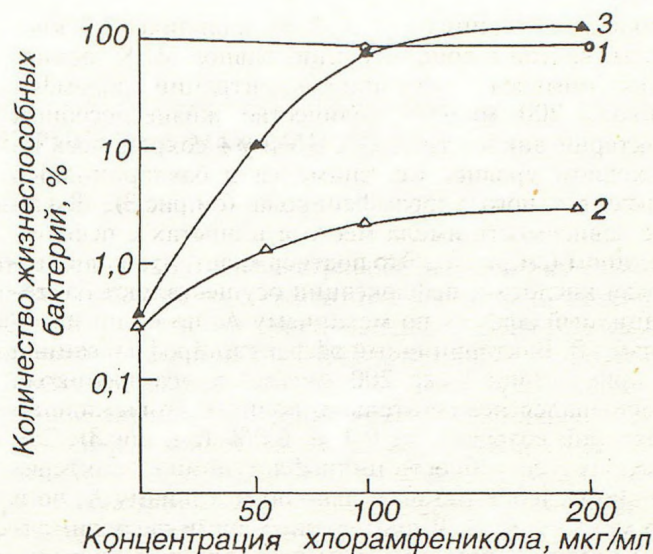


Рис.4. Влияние хлорамфеникола на бактерицидный эффект фторхинолонов в опытах с *E. coli* KL 166.

- 1 — хлорамфеникол,
- 2 — ципрофлоксацин 0,3 мкг/мл,
- 3 — Максаквин 10 мкг/мл.

В наших экспериментах наблюдалась парадоксальная зависимость бактерицидного действия от концентрации препарата (см. рис.1). У бактерий дикого типа при МБК ципрофлоксацина 0,2 мкг/мл выживало лишь 0,08% бактерий от исходного количества, а при концентрации 10 мкг/мл — 0,88%. Для пифлоксацина количество жизнеспособных бактерий при концентрации 1 мкг/мл составляло 0,33%, а при концентрации 100 мкг/мл — 3,3%. Для Максаквина при концентрации 3 мкг/мл выжило 0,23% бактерий, а при концентрации 100 мкг/мл — 6,8%.

А- и В- механизмы антибактериального действия. Показано, что ингибирование белкового синтеза на уровне транскрипции (рифампицин) или на уровне трансляции (хлорамфеникол) приводит к полному снятию бактерицидного эффекта налидиксовой кислоты, но лишь частично ослабляет действие ципрофлоксацина и офлоксацина [8]. На основании этих экспериментов предположили существование двух различных механизмов, определяющих бактерицидное действие хинолонов. Механизм А свойственен всем известным хинолонам, связан с белковым синтезом и требует, по-видимому, для своего осуществления индукции синтеза каких-то ферментов. Механизм В не чувствителен к ингибиторам белкового синтеза и, наряду с механизмом А, присущ двум наиболее активным препаратам этого ряда — ципрофлоксацину и офлоксацину [8]. Мы изучали зависимость бактерицидного действия Максаквина от белкового синтеза в сравнении с налидиксовой кислотой, пифлоксацином и ципрофлоксацином. В качестве ингибитора белкового синтеза мы использовали ингибитор трансляции — хлорамфеникол, который в концентрации 100—200 мкг/мл и сам вызывал снижение числа жизнеспособных бактерий (рис.3). В присутствии хлорамфе-

никала бактерицидный эффект налидиксовой кислоты, взятой в концентрации, равной МБК, полностью снимался и даже при концентрации хлорамфеникола 200 мкг/мл количество жизнеспособных бактерий дикого типа (KL 16 thy⁻) сохранялось на исходном уровне, т.е. снимался и бактерицидный эффект самого хлорамфеникола (см.рис.3). Такая же зависимость имела место и в опытах с пefлоксацином (см.рис.3). Это подтверждает, что налидиксовая кислота и пefлоксацин осуществляют бактерицидный эффект по механизму А, но не по механизму В. Бактерицидный эффект ципрофлоксацина в присутствии даже 200 мкг/мл хлорамфеникола уменьшался незначительно: количество выживших бактерий возрастало с 0,1 до 6,0% (см. рис.3). Это говорит о способности ципрофлоксацина к бактерицидному действию не только по механизму А, но и по механизму В. В проведенных нами экспериментах хлорамфеникол не снимал полностью бактерицидный эффект Максаквина. При концентрации хлорамфеникола 200 мкг/мл количество жизнеспособных бактерий возрастало с 0,2 до 16%. Это свидетельствует о том, что Максаквин подобно ципрофлоксацину способен к бактерицидному действию и по механизму В. Бактерицидное действие по механизму В у Максаквина менее выражено, чем у ципрофлоксацина.

Мы изучали также способность к независимому от белкового синтеза бактерицидному действию Максаквина и ципрофлоксацина у бактерий, мутантных по А субъединице ДНК-гиразы. Ранее было показано, что способность ципрофлоксацина к бактерицидному механизму В связана с участком в районе 83 аминокислоты А субъединицы ДНК-гиразы. Мутации, затрагивающие эту область фермента, делали несущие их бактерии нечувствительными к действию ципрофлоксацина в присутствии хлорамфеникола [4]. Оказалось, что изучаемый нами мутантный штамм KL 166 (мутация *gyr A13*) сохраняет чувствительность к бактерицидному механизму В ципрофлоксацина (рис.4). Тем не менее, он приобрел резистентность к независимому от белкового синтеза бактерицидному эффекту Максаквина (см.рис.4). Это позволяет предположить существование двух различных сайтов бактерицидного действия по механизму В для Максаквина и ципрофлоксацина.

Индукция SOS-ответа. Налидиксовая кислота и фторхинолоны способны индуцировать синтез белков SOS-ответа [5]. Предполагается, что индукция SOS-ответа в присутствии хинолонов нерегулируема. Гиперсинтез нуклеаз SOS-системы в условиях ингибирования ДНК-гиразы приводит к разрушению ДНК. Мы изучили способность Максаквина и пefлоксацина индуцировать *colE*-оперон как один из оперонов SOS-системы. Исследования показали, что Максаквин сравним с пefлоксацином по способности индуцировать SOS-ответ. При концентрации, вызывающей подавление репликации ДНК на 50%, Максаквин вызывает индукцию синтеза β -галакто-

зидазы в 5,6 раза, а пefлоксацин — в 7 раз. Изучение действия Максаквина *in vitro* на бактерии *E. coli* показало, что этот дифторхинолон, подобно пefлоксацину и ципрофлоксацину, вызывает ингибирование репликации ДНК, которое коррелирует с гибелью клеток в присутствии 4-хинолона. По-видимому, подавление репликации ДНК сопровождается разрывами цепи этой молекулы, т.к. Максаквин (также как и пefлоксацин) в тех же концентрациях, в которых он вызывает ингибирование репликации ДНК, вызывает индукцию SOS-ответа. Мутантный по ДНК-гиразе штамм резистентен к Максаквину в той же степени, что и к пefлоксацину. Это позволяет предположить, что Максаквин имеет ту же мишень действия и тот же механизм развития бактерицидного эффекта, что и другие фторхинолоны. Подобно ципрофлоксацину, Максаквин способен вызывать гибель клеток в условиях ингибирования белкового синтеза (механизм В). Однако в отличие от ципрофлоксацина, он не способен к бактерицидному действию на мутантный по А субъединице гиразы штамм KL 166. По-видимому, существуют различия на молекулярном уровне во взаимодействии с мишенью (ДНК-гиразой) Максаквина и ципрофлоксацина.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Drlica K. Biology of Bacterial Deoxyribonucleic Acid Topoisomerases // *Microbiol.Rev.*— 1984.— Vol.48.— P.273—289.
- 2 Drlica K., Coughlin S., Gennaro M.L. Mode of Action of Quinolones: Biochemical Aspects // *Infect.Dis.Chemother.*— 1990.— Vol.5.— P.45—62.
- 3 Fisher L.M. Molecular Mechanisms of Antibacterial Activity of the 4-Quinolones // *Arch.Pharmacol.*— 1989.— Vol.340, Suppl.— P.A9.
- 4 Lewin C.S., Smith J.T. *Gyr A* Gene Alterations Affecting the Second Killing Action of Ciprofloxacin. // *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 31-st.— Chicago, 1991.— P.A—812.
- 5 Piddock L.J.V., Wise R. Induction of the SOS-Response in *Escherichia coli* by 4-Quinolones Antibacterial Agents // *FEMS Microbiol.Lett.*— 1987.— Vol.41.— P.289—294.
- 6 Piddock L.J.V., Hall M.C., Wise R. Mechanism of Action of Lomefloxacin // *Antimicrob.Agents Chemother.*— 1990.— Vol.34.— P.1088—1093.
- 7 Rohatgi K., Courtright J.B. Major Changes in the Structure of the Bacterial Nucleotide after Treatment of Cells with Quinolones // *Infect.Dis.Chemother.*— 1990.— Vol.5.— P.317—326.
- 8 Smith J.T. The Mode of Action of 4-Quinolones and Possible Mechanisms of Resistance // *J.Antimicrob.Chemother.*— 1986.— Vol.18, Suppl.D.— P.21—29.
- 9 Sonstein S.A. Mode of Action of Quinolones: Antibacterial Aspects. // *Infect.Dis.Chemother.*— 1990.— Vol.5.— P.63—78.
- 10 Stein G.E. The 4-Quinolone Antibiotics: Past Present and Future // *Pharmacotherapy.*— 1988.— Vol.8.— P.301—314.
- 11 Walters R.N., Piddock L.J.V., Wise R. The Effect of Mutations in the SOS-Response on the Kinetics of Quinolone Killing // *J.Antimicrob.Chemother.*— Vol.24.— P.863—873.
- 12 Wolfson J.S., Hooper D.C. Fluoroquinolones Antimicrobial Agents // *Clin.Microbiol.Rev.*— 1989.— Vol.2.— P.378—424.
- 13 Wolfson J.S., Hooper D.C., Shih D.J., McHugh G.L., Swartz M.N. Isolation and Characterization of an *Escherichia coli* Strain Exhibiting Partial Tolerance to Quinolones // *Antimicrob.Agents Chemother.*— 1989.— Vol.33.— P.705—709.

Поступила 14.07.93.

*И. В. Голованова, С. А. Шарова, Л. А. Чичерина, Н. А. Федосеев,
М. А. Милосердова, Т. А. Гуськова, Л. Ф. Стебаева, Е. Н. Падейская*

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАКСАКВИНА

ЦХЛС — ВНИХФИ, Москва

В настоящее время в медицинской практике широко применяются фторхинолоны. В целом препараты этого ряда отличаются хорошей переносимостью, однако некоторые побочные эффекты ограничивают их применение. Наиболее существенным является способность фторхинолонов повреждать хрящевую и костную ткани [1,3,6,].

Максаквин — дифторированный хинолон, разработанный фирмой «Searle» (США) [9]. Обладает типичным для всех хинолонов спектром побочных эффектов, в том числе и влиянием на хрящевую ткань. В настоящее время Максаквин наряду с другими фторхинолонами (пемфоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин) начал использоваться в отечественной клинической практике. В связи с этим представлялось важным проведение дополнительных токсикологических исследований с целью получения токсикологических характеристик, подтверждающих относительную безопасность препарата. Задачей настоящего исследования было изучение токсичности Максаквина в остром опыте и при повторных введениях в экспериментах на лабораторных животных.

Определение острой токсичности проводили на нелинейных белых мышах (самцах массой 21—22 г) при пероральном и внутрибрюшинном введениях. Препарат вводили зондом в желудок однократно в виде взвеси в 1 % крахмальном геле в дозах от 1 до 2 г/кг и внутрибрюшинно водный раствор субстанции в дозах от 100 до 900 мг/кг. Каждая подопытная группа состояла из 8—10 мышей. Наблюдения за животными осуществляли в течение 14 дней. LD₅₀ рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона с помощью программы для РС фирмы «APPLE».

Исследование токсических свойств при повторном введении проводили на нелинейных белых крысах-самцах с исходной массой 90—100 г и 40 г. Крыс содержали в стандартных пластмассовых клетках по 10 особей в каждой и на стандартном рационе (комбикорм, овощи, вода). Доступ к воде и корму свободный. Освещение вивария естественное. Температура в помещении вивария — 20—22°C. Максаквин вводили зондом в желудок в виде взвеси в крахмальном геле в течение одного месяца в дозах 400 и 800 мг/кг, что значительно превышало терапевтические дозы Максаквина в клинике (400 мг в день однократно, т.е. 6—7 мг/кг, курс лечения в среднем 14 дней). На каждую дозу брали по 15 животных. Контрольные животные получали плацебо. В течение эксперимента за животными вели ежедневные визуальные наблюдения, оценивая общее состояние и поведение. Через две недели, 1 месяц после начала введения и через 2 недели после

отмены препаратов регистрировали динамику изменения массы тела. У животных с исходной массой 90—100 г в эти же сроки измеряли двигательную активность (на приборе «Digiscan analyser» фирмы «Coulbourn instruments», США). Для оценки двигательной активности предварительно до начала эксперимента у животных была определена фоновая двигательная активность. В экспериментальные группы были отобраны крысы с показателями горизонтальной двигательной активности в пределах 2000 ± 243 — 2200 ± 240 имп/15 мин. Проводили также биохимические (концентрация сахара, активность щелочной фосфатазы, активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, концентрация общего белка, холестерина, мочевины), гематологические (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, гематокрит) и патоморфологические (головной мозг, гипофиз, сердце, вилочковая железа, легкие, печень, почки, надпочечники, гонады, костный мозг, желудок, поджелудочная железа, тонкий и толстый кишечник) исследования. Окраска гематоксилин-эозином. Печень и надпочечники дополнительно окрашивали суданом III.

Влияние Максаквина на хрящевую ткань оценивали на основании морфологических изменений хрящевой ткани голеностопного (скакательного) сустава с использованием гистологического и электронно-микроскопического методов и по влиянию препарата на активность ферментов кислой и щелочной фосфатаз в ткани хряща. Исследование состояния хрящевой ткани было проведено на неполовозрелых крысах с исходной массой 40 и 100 г после 12 и 30 ежедневных введений препарата, а также через две недели после последнего введения. В указанных экспериментах использованы те же суточные дозы, что и при изучении субхронической токсичности Максаквина (см. выше). Ультраструктуру хрящевой ткани изучали на декальцинированной кости, из которой готовили криостатные срезы 15—20 мкм и обрабатывали их по схеме, общепринятой для электронной микроскопии. Выявление активности кислой и щелочной фосфатаз проводили на криостатных срезах по методу Goldberg [5]. Количественное определение активности ферментов осуществляли с помощью микроденситометра MD-100 (ФРГ) и выражали в процентах по отношению к контролю. Результаты обрабатывали по методу вариационной статистики; достоверность при $p < 0,05$. При пероральном введении Максаквина в дозе 1 г/кг гибели животных не было, изменений в общем состоянии не отмечено. При увеличении дозы препарата наблюдалось состояние угнетения, которое носило дозозависимый характер.

Единичная гибель наблюдалась уже от дозы 1,2 г/кг и выше и происходила на 2-е, 3-и сутки после введения. В более отдаленные сроки гибели животных не наблюдалось. При внутрибрюшинном введении животные также хорошо переносили препараты в достаточно высоких дозах. Частичная гибель животных начиналась только после введения Максаквина в дозе 300 мг/кг. Гибель происходила в первые сутки после введения на фоне общего угнетения. Гибели животных в отдаленные сроки после введения препарата не наблюдалось.

Таким образом, при внутрибрюшинном введении Максаквина мышам LD₅₀ составляет 544,4 мг/кг, при введении внутрь — 1957 мг/кг. Полученные нами значения LD₅₀ близки к результатам, опубликованным фирмой «Searle».

Результаты изучения состояния животных после повторного введения Максаквина представлены в табл.1. В течение всего эксперимента подопытные животные по общему состоянию не отличались от контрольных. Гибели животных отмечено не было. Динамика массы тела у всех крыс положительная.

Статистически достоверного понижения или повышения двигательной активности по сравнению с контролем ни в одной из подопытных групп отмечено не было (регистрировалась горизонтальная и вертикальная активность). Тем не менее имеется выраженная тенденция к снижению горизонтальной активности к концу эксперимента по отношению как к исходному уровню, так и к контролю у крыс, получавших Максаквин в дозе 800 мг/кг (рис.1). Результаты коррелируют с данными литературы, свидетельствующими о том, что в диапазоне доз от 300 до 1000 мг/кг у экспериментальных животных наблюдалось угнетение двигательной активности [9].

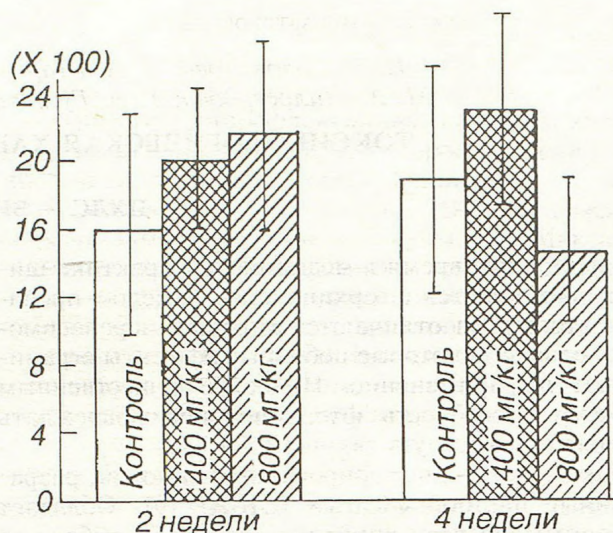


Рис. 1. Влияние Максаквина на двигательную активность крыс. По оси ординат: величина двигательной активности (имп/15 мин)

При гематологических исследованиях установлено, что все показатели находились в пределах физиологических колебаний: по количеству гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов подопытные животные не отличались от контрольных.

Биохимические исследования не обнаруживали существенных отклонений от нормы.

Макроскопический осмотр внутренних органов крыс, проведенный при вскрытии после окончания эксперимента, не выявил существенных различий между подопытными и контрольными группами. Гистологический анализ внутренних органов крыс, получавших Максаквин в дозе 800 мг/кг, показал наличие слабо выраженной белковой дистрофии в

Таблица 1

Токсичность Максаквина в субхроническом эксперименте (крысы, 80—90 г, длительность введения 1 месяц, способ введения per os)

Показатель	Доза, мг/кг	
	400	800
Внешний вид	Норма	Норма
Динамика массы тела	Положительная	Положительная
Влияние на ЦНС (двигательная активность)	Норма	Тенденция к снижению
Гематологические исследования (гемоглобин, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, гематокрит)	Норма	Норма
Биохимические исследования крови (сахар, общий белок, холестерин, мочевины, активность щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ)	Тенденция к повышению содержания холестерина, остальные показатели в норме	
Патоморфологические исследования (головной мозг, гипофиз, сердце, тимус, легкие, щитовидная железа, печень, почки, поджелудочная железа, тонкий и толстый кишечник, желудок, гонады, костный мозг)	Все показатели в норме	Слабая белковая дистрофия печени, нефротоксичность, гиперплазия щитовидной железы, остальные показатели в норме

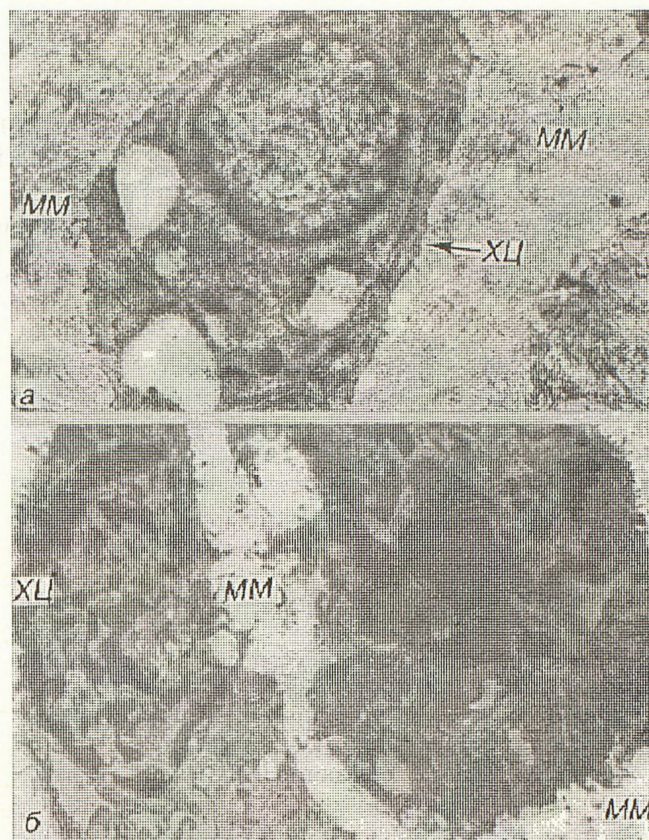
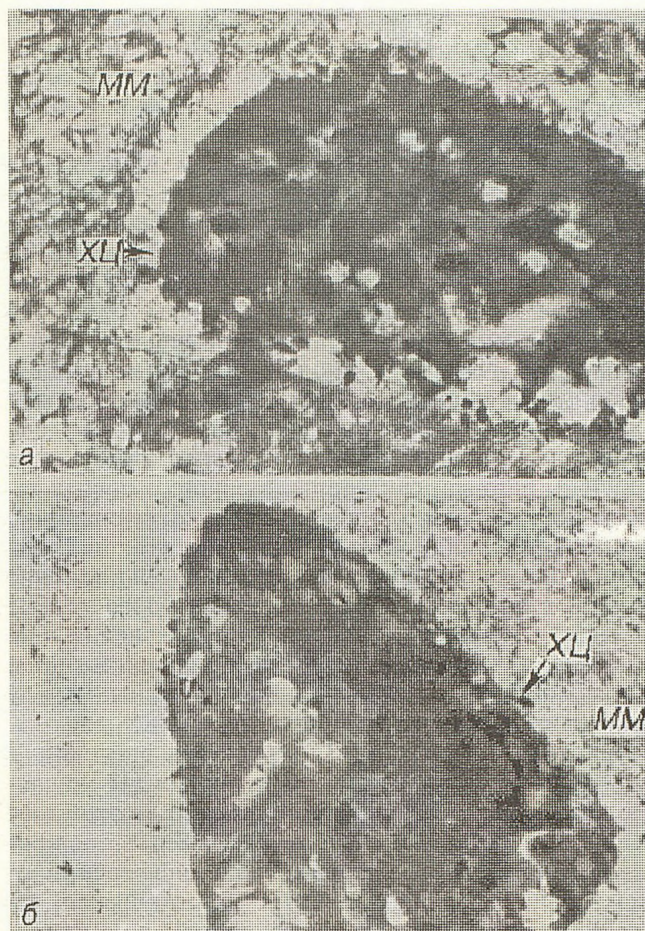


Рис. 2. Структура хондроцитов и межклеточного матрикса голеностопного сустава у крыс после 12 ежедневных введений Максаквина в дозе 800 мг/кг. $\times 10000$.

В клетках повышена электронная плотность вакуолизированной цитоплазмы, структура органоидов определяется с трудом, коллаген межклеточного матрикса набухший. Здесь и на рис. 3: а — крысы с исходной массой 40 г, б — крысы с исходной массой 100 г; ХЦ — хондроцит, ММ — межклеточный матрикс.

Рис. 3. Структура хондроцитов и межклеточного матрикса голеностопного сустава у крыс после 12 ежедневных введений Максаквина в дозе 400 мг/кг. $\times 10000$.

Структура хондроцитов практически мало изменена, имеется небольшая вакуолизация клеток, разряжение межклеточного матрикса.

печени, в 20% случаев наблюдался очаговый интерстициальный нефрит, сопровождавшийся деструктивными изменениями в эпителии извитых канальцев. Эти изменения сохранялись и через две недели после окончания введения препарата. В щитовидной железе отмечалось увеличение высоты фолликулярного эпителия и снижение содержания коллоида. Доза Максаквина 400 мг/кг не вызывала у крыс каких-либо существенных нарушений гомеостаза.

При исследовании влияния Максаквина на хрящевую ткань получены следующие результаты: во всех подопытных группах крыс в той или иной мере выявлены изменения в хрящевой ткани голеностопного сустава.

Уже после 12 введений препарата в суточной дозе 800 мг/кг в поверхностном слое хряща нарушалась перичеселлюлярная зона хондроцитов: регистрировался шлейф из электронно-плотного материала. Клетки этого слоя пикнотично сжаты, отсутствуют

деление клеток, особенно резко этот процесс выражен у животных с исходной массой 40 г (рис.2). Все указанные изменения резко нарастали к 30-му дню. К этому сроку необратимые изменения в хондроцитах занимали 30—35% всей поверхности суставного хряща. Макроскопически процесс выражался в появлении эрозий на поверхности хряща. Кроме того, у 40% животных в этой группе (доза 800 мг/кг) фиксировались явления серозного артрита. Прослойка хрящевой ткани в этих случаях была значительно истончена.

Через две недели после отмены Максаквина в этой группе животных (доза 800 мг/кг) в хрящевой ткани были выражены процессы репарации с частичным восстановлением структуры хряща (до 70—80% поверхности полностью восстанавливалось).

Максаквин в дозе 400 мг/кг не вызывал видимых изменений в суставном хряще у всех подопытных крыс обеих групп. Во все сроки наблюдения строение хрящевой ткани не отличалось от таковой у интактных животных. В то же время ультраструктурные исследования выявляли незначительные изменения в структуре хондроцитов и в межклеточ-

Таблица 2

Влияние Максаквина на активность кислой и щелочной фосфатаз в хрящевой ткани голеностопного сустава крыс (данные представлены в процентах к интактному контролю)

Группы животных	Доза, мг/кг	Дни эксперимента					
		12-й		30-й		45-й	
		КФ	ЩФ	КФ	ЩФ	КФ	ЩФ
Крысы с исходной массой 40 г	800	85,4	105,4	67,1	68,0	83,2	90,5
Крысы с исходной массой 100 г	400	43,2	79,2	39,6	58,1	84,9	94,3
	800	39,8	83,6	38,6	44,5	61,7	80,4
Контроль	100	100	100	100	100	100	100

Примечание. КФ — кислая, ЩФ — щелочная фосфатаза.

ном матриксе: клетки поверхностного слоя хряща теряли свою контрастность, содержание протоколлагена значительно снижалось, имело место разражение электронной плотности межклеточного матрикса (рис.3). Все эти изменения полностью нормализовались после отмены Максаквина.

Одновременно со светооптическими и ультраструктурными изменениями в ткани хряща гистохимически наблюдались изменения активности кислой и щелочной фосфатаз (табл.2). Как видно из таблицы, существенное понижение активности ферментов наблюдалось в обеих группах крыс при введении Максаквина в дозе 800 мг/кг. Наибольшее снижение активности ферментов было после 30 ежедневных введений препарата (активность составляла 38—68 % от контроля). Максаквин в дозе 400 мг/кг снижал активность ферментов, которая к 30-му дню опыта составляла 39—58 % от контроля. В то же время через две недели после отмены препарата активность ферментов в хрящевой ткани восстанавливалась почти до нормы и составляла 84—94 % от контроля; в эти сроки также нормализовалась структура хрящевой ткани.

Заключение

Проведенные исследования показали, что по острой токсичности Максаквин относится к малотоксичным веществам в соответствии с принятой у нас классификацией [5].

Повторное пероральное введение Максаквина крысам в дозах 400 и 800 мг/кг в течение одного месяца показало хорошую переносимость препарата. В дозе 400 мг/кг Максаквин не оказывал какого-либо существенного влияния на поведение и состояние животных. При введении его в дозе 800 мг/кг (в 100 раз превышающей терапевтическую) наблюдалось слабо выраженное угнетающее дейст-

вие на ЦНС, гепатотоксическое действие, в единичных случаях отмечены признаки повышения функциональной активности щитовидной железы и по морфологическим показателям очаговые патологические изменения в почках.

Исследования выявили наличие у Максаквина повреждающего эффекта на хрящевую ткань, наиболее выраженного при применении препарата в высоких дозах (800 мг/кг в сутки в течение 30 дней). Отмеченные явления характерны для многих признаков хинолонкарбоновой кислоты [4,6]. По литературным данным офлоксацин, пефлоксацин и циноксацин вызывали аналогичные изменения в суставном хряще при существенно меньших дозах и более кратковременном введении (300 мг/кг в сутки при 7-дневном введении). Ранее нами также получены данные, свидетельствующие о повреждающем действии на хрящевую ткань пефлоксацина и ципрофлоксацина. В этих экспериментах пефлоксацин и ципрофлоксацин, применявшиеся в течение 30 дней в дозе 800 мг/кг, вызывали более грубые изменения в хрящевой ткани, чем Максаквин. Остаточные явления после отмены пефлоксацина и ципрофлоксацина также более выражены, чем у Максаквина, использовавшегося в той же дозе.

Максаквин в дозе 400 мг/кг при введении в течение 12 дней практически не повреждал хрящевую ткань. После 30 введений препарата в этой дозе отмечались лишь незначительные изменения в хрящевой ткани, которые можно было дифференцировать только с помощью электронно-микроскопических и гистохимических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Глушков Р.Г., Левшин И.Б., Марченко Н.Б., Падейская Е.Н. Антибактериальные препараты группы хинолонкарбоновой кислоты // Хим-фарм. журн. — 1984. — № 9. — С.1048—1064.
- 2 Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. — М.: Медицина, 1977. — С.196.
- 3 Падейская Е.Н. Фтор-хинолоны и их значение в современной химиотерапии инфекционных заболеваний // Антибиотики. — 1989. — № 7. — С.514—521.
- 4 Mayer D.G. Overview of toxicological studies // Drugs. — 1987. — Vol.34, Suppl.1. — P.150—153.
- 5 Nusbickel F.R., Johnson W.A. A technique for quantitating enzyme histochemistry in adjuvant arthritic joints. II. Acid phosphatase // Histochem. J. — 1979. — Vol.11, N 5. — P.587—598.
- 6 Paton J.H., Reeves D.S. Fluoroquinolone antibiotics microbiology, pharmacokinetics and clinical use // Drugs. — 1988. — Vol.36, N 2. — P.193—228.
- 7 Schuller G. Ciprofloxacin: review of potential toxicologic effects // Am. J. Med. — 1987. — Vol.82, Suppl.4-A. — P.91—93.
- 8 Shimada H.E.Y., Kurasawa Y., Aranchi T. Mutagenicity studies of DL-8280, a new antibacterial drug // Chemotherapy. — 1984. — Vol.34, Suppl.1. — P.1170.
- 9 Wadworth A.N., Goa K.L. Lomefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs. — 1991. — Vol.42, N 6. — P.1018—1060.

Поступила 14.07.93.

Е. Н. Падейская, Л. Д. Шипилова, 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 (ломефлоксацин 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», пефлоксацином (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 парентерально (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]. Используемые 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 даным 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 высеваемость возбудителя из крови, ткани печени, почек и мозга, учитывая число

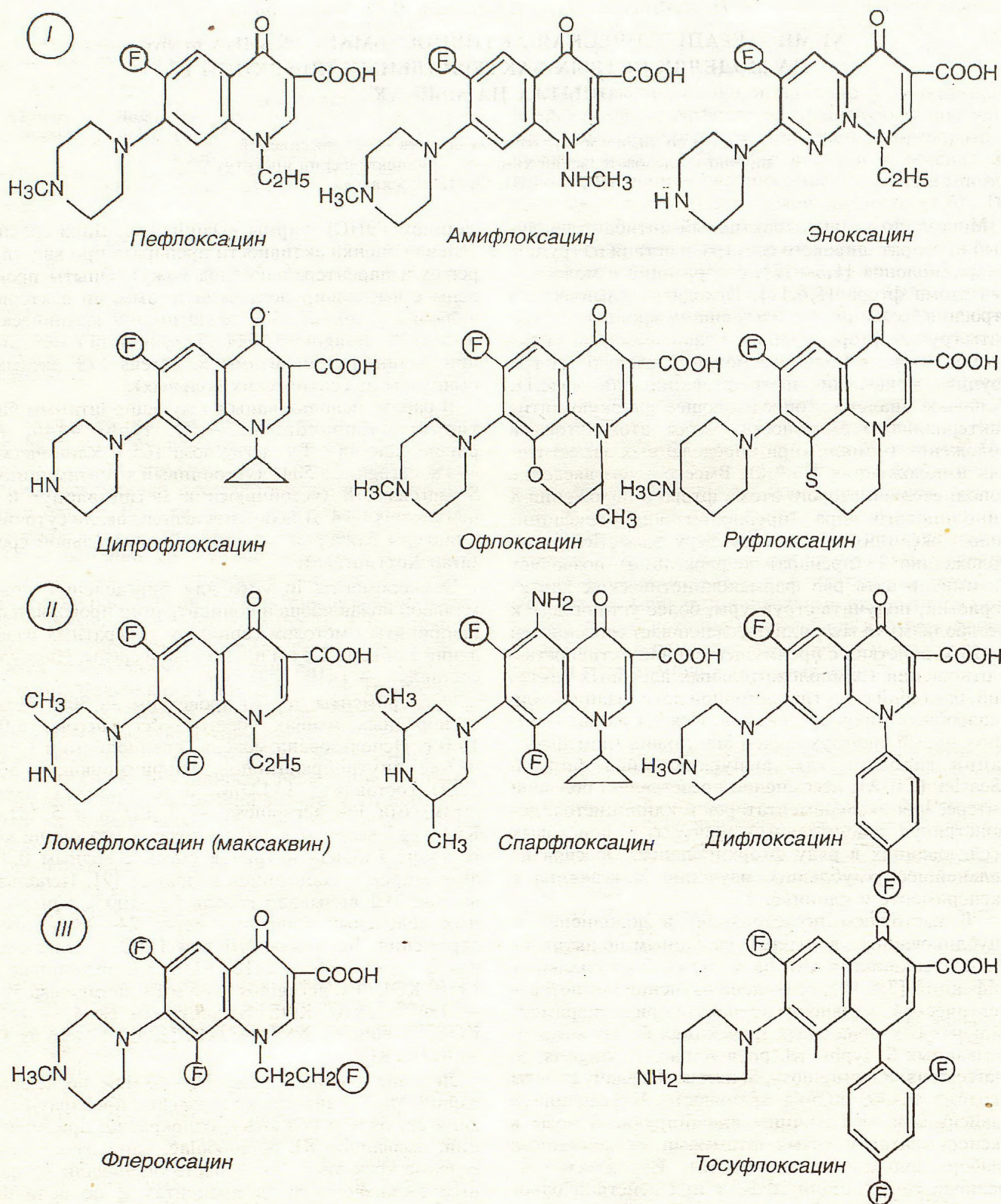


Рис. 1. Препараты группы фторхинолонов: I — монофторхинолоны, II — дифторхинолоны, III — трифторхинолоны.

мышей с положительными посевами 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 грамотрицательными 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

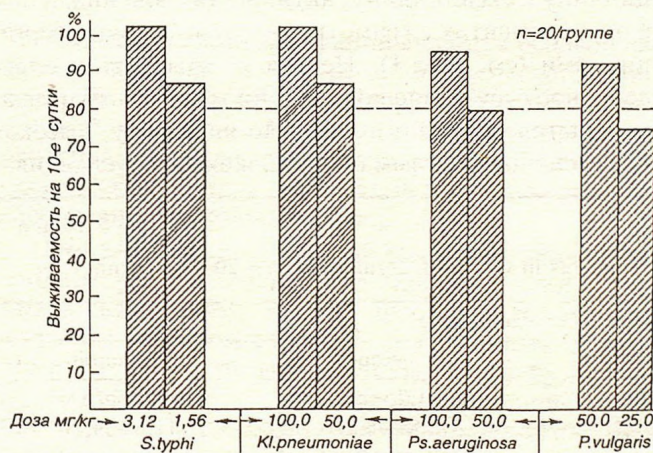


Рис. 2. Минимальные высокоактивные дозы Максаквина; модели инфекций при внутрибрюшинном заражении, опыты на мышях

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)

Таблица 2

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 одно- кратно	<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

П р и м е ч а н и е. 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	пифлоксацин	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)

П р и м е ч а н и е. 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.Н. Антибактериальные препараты группы хинолон-карбоновой кислоты // Хим.-фарм. журн.— 1989.— N 9.— С.1048—1064.
- 2 Падейская Е.Н. Методы экспериментальной химиотерапии бактериальных инфекций // Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н.Першина— М.: Медицина, 1971.— С.106—143.

- 3 Падейская Е.Н. 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, Eutercocci 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 (лomeфloxацина).

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.

Мокроту, доставленную не позднее двух часов после ее отделения, гомогенизировали и осуществляли посев 10-кратных разведений материала на кровяной агар «Дифко» с добавлением 5% дефибринированной крови кролика. Для выделения гемофильной палочки после высева на поверхность агара накладывались сапониновые диски. Посевы инкубированы в атмосфере 7,5% углекислоты. Из первых разведений дополнительно делали посевы на селективные среды: желточно-солевой агар, среды Эндо и Сабуро. Идентификацию пневмококка проводили по культуральным и морфологическим свойствам, чувствительности к оптохину и лизису желчью, а в сомнительных случаях — в реакции прямой иммунофлюоресценции (РИФ) с меченым тиозидиоцианатом — флюоресцином антипневмококковыми сыворотками («Дифко», США) и ко-агглютинации на стекле с коммерческими наборами «Фадесбак» (фирма «Фармация Диагностикс», Швеция). Для идентификации гемолитических стрептококков использовались диски с бацитрацином, РИФ и реакция ко-агглютинации. Прочие стрептококки, выделенные в диагностических титрах, исследовали по биохимическим свойствам с помощью тест-системы «АПИ—стреп» (Франция). У гемофильных палочек изучали потребность в X, U и XU факторах риска (диски фирмы «ББЛ», Англия), идентификацию проводили по биохимическим свойствам, используя набор СИБ (г. Горький), а также в РИФ и реакции агглютинации с типоспецифическими сыворотками «Дифко». Видовую принадлежность энтеробактерий, неферментирующих микроорганизмов и дрожжеподобных грибов устанавливали при помощи коммерческих тест-систем «Энтеротюб», «Оксиферментюб» (фирма «Роше», Финляндия) и «ФПИ—20—К» (Франция). Стафилококки изучали общепринятыми методами.

Диагностически значимым считали концентрацию 10^6 и более бактерий в 1 мл мокроты. Антибиотикорезистентность выделенных бактерий и степень их чувствительности к антибиотикам изучали методом определения лекарственной устойчивости с помощью бумажных дисков. Микроорганизм считался чувствительным, если зона подавления роста была более 22 мм, резистентным — при подавлении зоны роста диаметром менее 18 мм. Подавление зоны роста бактерий диаметром 19—21 мм оценивалось как средняя чувствительность к антибиотику.

Рандомизированное изучение эффективности Максаквина проводили после отбора больных в соответствии с критериями включения и с учетом критериев исключения. В исследование включались мужчины и женщины (не кормящие грудью и при исключении беременности) старше 18 лет с установленным диагнозом обострения хронического бронхита и его осложнений при обнаружении в мокроте грамотрицательной флоры. Критериями исключения являлись данные об устойчивости к хинолонам первоначального агента, аллергия на хинолоны, критически тяжелые состояния больных, уровень креатинина в сыворотке крови более 200 ммоль/л, заболе-

вания печени или превышение в два раза верхней границы нормы для печеночных трансфераз и билирубина, наличие в анамнезе эпилепсии, одновременная терапия другими антибиотиками или фенбуфеном.

Клиническое и лабораторное обследования больных производились перед началом исследования, на 3—5-й день терапии и через 1—4 дня после окончания лечения.

Максаквин и ципрофлоксацин назначались после получения письменного информированного согласия пациентов.

Препараты применялись у 54 больных с обострением хронического бронхита и у 7 больных вторичными пневмониями на фоне хронического бронхита. Группу исследования составили 36 мужчин (средний возраст 68,2 года) и 25 женщин (средний возраст 64,7 года). 37 пациентов наблюдались ранее по поводу атеросклероза сосудов головного мозга, различной степени атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии, 44 — по поводу различных проявлений ишемической болезни сердца (кроме случаев острого инфаркта миокарда). У 3 больных из сопутствующей патологии отмечали гипертоническую болезнь, у 20 — бронхиальную астму, у 11 — хронический гастрит, у 10 — язвенную болезнь, у 7 — сахарный диабет, у 6 больных хронический пиелонефрит вне обострения.

В течение двух недель до начала исследования у 3 больных безуспешно применялся линкомицин, у 2 гентамицин, рондомицин и ампициллин — по 1 больному.

Данные о результатах клинического применения сравниваемых хинолонов составили банк данных ПВЭМ и были статистически обработаны с использованием программы «Статграф».

Изучение антибактериальной активности *in vitro* Максаквина (1124 штамма) и ципрофлоксацина (1556 штаммов) показало, что Максаквин лучше всего подавляет грамотрицательную флору, а из грамположительной флоры активен в отношении стафилококков (табл. 1). Ципрофлоксацин был эффективен в отношении как грамотрицательной, так и большей части грамположительных микроорганизмов. Как видно из представленных данных, ципрофлоксацин достоверно чаще, чем Максаквин, подавлял грамотрицательные микроорганизмы KES-group и *Pseudomonas* spp. Изучение 1004 штаммов стрептококков и пневмококков показало, что 32—65% штаммов этих микроорганизмов были чувствительны к ципрофлоксацину, значительно чаще, чем к Максаквину. К Максаквину были чувствительны 79% штаммов стафилококков, а к ципрофлоксацину 92%.

Таким образом, Максаквин и ципрофлоксацин высокоэффективны для подавления грамотрицательной флоры и стафилококков. Оба сравниваемых препарата менее эффективны в отношении других грамположительных микроорганизмов. Тем не менее можно отметить, что хотя ципрофлоксацин подавлял лишь 52% штаммов пневмококков и 32%

штаммов стрептококков, его эффективность была достоверно выше, чем у Максаквина.

В отношении грамотрицательной флоры, максимально чувствительной к обеим сравниваемым антибактериальным агентам, было проведено исследование, сопоставляющее сравнительную эффективность изучаемых хинолонов с аугментином, ампициллином, карбенициллином, цефалексином, тетрациклином, гентамицином, левомицетином, полимиксином. Результаты представлены в табл. 2. Хорошо видно, что эффективность Максаквина и ципрофлоксацина по отношению к гемофильным палочкам и бранхамелле практически одинакова и уступает только аугментину, значительно превосходя по своему эффекту ампициллин, карбенициллин, тетрациклин и цефалоспорины. Кишечная палочка хорошо подавлялась как сравниваемыми хинолонами, так и аугментином, цефалоспоридами и гентамицином. Бактерии KES-group одинаково хорошо подавлялись хинолонами, аугментином и левомицетином. Остальные сравниваемые антибиотики были значительно менее эффективными. Штаммы цитробактера были чувствительны к хинолонам, тетрациклину, гентамицину, левомицетину. Цефалоспорины и полусинтетические пенициллины в отношении этой флоры были малоэффективны. Ацинетобактер хорошо подавлялся хинолонами, гентамицином и тетрациклином.

Полученные *in vitro* данные показывают, что отбор для рандомизированного исследования больных с помощью микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму, был совершенно оправдан. Отбирались больные, в мокроте которых обнаруживались грамотрицательные микроорганизмы. Следует указать, что для отбора 61 больного с целью рандомизированного изучения двух препаратов пришлось обследовать 450 больных.

Из общего числа больных Максаквин получали 30, ципрофлоксацин 31 пациент. Максаквин назначался в дозе по 0,4 г один раз в сутки, ципрофлоксацин по 0,5 г два раза в сутки. Длительность применения препаратов была 8,3 дня для Максаквина и 7,5 дня для ципрофлоксацина.

Намеченное лечение полностью завершено у 59 больных. У одного пациента Максаквин был отменен в связи с развитием аллергической реакции по типу крапивницы и одна больная вышла из исследования.

При исследовании мокроты до начала лечения у лиц, включенных в рандомизированное исследование, было выделено 140 штаммов микроорганизмов. Состав флоры и ее чувствительность к изучаемым хинолонам представлена в табл. 3. Представленные данные свидетельствуют, что к ципрофлоксацину были высокочувствительны все выделенные штаммы, в то время как к Максаквину штаммы стрептококков и пневмококков были относительно резистентны.

Клиническая оценка результатов лечения больных показала, что как Максаквин, так и ципрофлоксацин проявили высокую клиническую эффективность. До начала лечения Максаквином умеренный и сильный кашель отмечался у всех больных, после лечения кашель прекратился у 9 больных, а у остальных заметно уменьшился в своей интенсивности. Слизисто-гнойная и гнойная мокрота до лечения отделялась у 28 больных, а после лечения лишь у 1 больного отмечено отделение слизисто-гнойной мокроты. По аускультативным данным в результате лечения Максаквином частота влажных хрипов уменьшилась вдвое, наличие сухих хрипов отмечалось лишь у 19 больных (до начала лечения у 28). У 2 больных, получавших Максаквин, достоверно оценить исход терапии не удалось, так как у

Т а б л и ц а 1

Сравнительная эффективность *in vitro* Максаквина и ципрофлоксацина в отношении культур, выделенных из мокроты (%)

Микроорганизмы	Максаквин				Ципрофлоксацин			
	n	S	I	R	n	S	I	R
<i>E. coli</i>	47	94	4	2	50	96	2	2
KES-group	86	88*	12*	0	105	99*	1*	0
<i>Citrobacter</i> spp.	56	92	8	0	74	91	6	2
<i>Pseudomonas</i> spp.	30	63*	33*	4	42	88*	9*	3
<i>Acinetobacter</i> spp.	35	77	20	3	44	91	9	0
<i>Branchamella</i>	26	92	8	0	29	93	7	0
<i>Neisseria</i> spp.	111	67	12	21	138	73	12	15
<i>H. influenzae</i>	11	82	0	18	18	83	11	0
<i>Str. pneumoniae</i>	168	9**	29	62**	230	52**	33	15**
<i>Str. pyogenes</i>	26	15**	35	50**	46	65**	26	9**
<i>Streptococcus</i> spp.	484	6**	21*	73**	728	32**	49*	19**
<i>Staphylococcus</i> spp.	44	79	13	8	52	92	4	4

П р и м е ч а н и е. KES-group — *Klebsiella/Enterobacter/Serratia*; S — чувствительность штаммов высокая; I — чувствительность штаммов средняя; R — резистентные штаммы. Одна звездочка — $p < 0,05$, две звездочки — $p < 0,01$.

Чувствительность грамотрицательной флоры к некоторым антибактериальным препаратам (%)

Микроорганизм	Число штаммов	Антибактериальные препараты									
		MAX	CIP	AUG	AMP	CAR	CEF	TET	GEN	CHL	POL
<i>H. influenzae</i>	18	83	89	100	67	50	11	78	—	83	—
<i>Branchamella</i>	29	93	93	100	—	—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	25	92	96	96	68	75	88	58	80	80	84
KES-group	44	90	93	93	29	27	86	59	75	93	93
<i>Citrobacter</i>	47	91	25	25	9	51	62	72	85	97	93

П р и м е ч а н и е . MAX — Максаквин, CIP — Ципрофлоксацин, AUG — Аугментин, AMP — Ампициллин, CAR — Карбенициллин, CEF — Цефалексин, TET — Тетрациклин, GEN — Гентамицин, CHL — Левомецитин, POL — Полимиксин.

одного пациента отмечалась аллергическая реакция по типу локальной крапивницы, а у одной пациентки оценка эффективности оказалась сложна из-за присоединения вторичной пневмонии.

В группе больных, леченных ципрофлоксацином, до начала лечения умеренный и сильный кашель фиксировался у 29 лиц, а после лечения он полностью прекратился у 6, заметно уменьшился по интенсивности у 21 и сохранялся на прежнем уровне у 2. До начала применения ципрофлоксацина слизисто-гнойная и гнойная мокрота была у 28 лиц, после лечения отделение мокроты прекратилось у 17, слизисто-гнойная и гнойная мокрота не определялась ни у одного пациента. Частота влажных хрипов уменьшилась в четыре раза, сухие хрипы после лечения определялись у 19 (до начала лечения у 27 лиц).

Сопоставление показателей степени дыхательной недостаточности, лейкоцитарной формулы до и после лечения показало, что параметры были практически однотипны для обеих групп больных.

Приведенные данные свидетельствуют, что клиническая эффективность сравниваемых хинолонов при лечении обострений хронического бронхита и вторичных очаговых пневмоний была одинаково высокой.

При бактериологическом исследовании мокроты после завершения антибактериальной терапии Максаквином у 23 (82,1%) больных этиологический агент не выделен, у 4 (14,3%) возбудитель был подавлен, но выделена новая флора. В одном случае (3,6%) микроорганизмы, установленные как возбудитель, подавлены не были.

Сходные данные получены и при использовании ципрофлоксацина. У 26 (83,9%) больных возбудитель был подавлен, устранение возбудителя с появлением новых патогенных микроорганизмов зафиксировано у 4 (12,9%) пациентов. Эффект от лечения не отмечен у одного (3,2%) больного.

Полученные результаты свидетельствуют, что при лечении обострений хронического бронхита и вторичных очаговых пневмоний с предварительным отбором пациентов по наличию грамотрицательной флоры в мокроте хорошие клинические и бактери-

ологические результаты получены при использовании и Максаквина, и ципрофлоксацина. Можно предполагать, что при абсолютно эмпирическом назначении хинолонов результаты лечения были бы скромнее из-за меньшей активности этих препаратов в отношении грамположительных микроорганизмов. Поэтому целесообразно отметить необходимость микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму, до начала антибактериальной терапии у пульмонологических больных.

В ы в о д ы

1. Максаквин в дозе 400 мг каждый 24 часа может применяться для лечения обострений хронического бронхита и очаговых пневмоний легкого течения, если эти заболевания вызваны грамотрицательной флорой.

2. Для подавления грамположительной флоры использовать Максаквин нецелесообразно.

3. Максаквин может использоваться в пульмонологии в качестве препарата второго ряда, если

Т а б л и ц а 3

Чувствительность к Максаквину и ципрофлоксацину штаммов, выделенных из мокроты (до начала лечения)

Микроорганизм	Число штаммов	Зона подавления, мм	
		Максаквин	Ципрофлоксацин
<i>Streptococcus</i> spp.	34	15,9±7,3	19,4±3,6
<i>Streptococcus</i> pn.	21	14,6±5,8	20,5±4,6
<i>Staphylococcus</i>	5	24,2±3,1	26,0±4,4
<i>Neisseria</i> spp.	33	26,8±8,5	28,9±7,5
<i>Pseudomonas</i> spp.	6	23,3±3,7	29,3±1,7
<i>E. coli</i>	12	26,7±3,1	28,8±6,7
<i>Citrobacter</i>	10	22,4±1,5	24,4±3,7
<i>H. influenzae</i>	7	24,0±4,6	24,8±6,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	6	21,8±2,1	23,5±2,5
KES-group	6	25,0±2,1	27,1±4,5

П р и м е ч а н и е . В таблицу включены данные больных (n = 61), соответствующих критериям отбора для сравнительной оценки Максаквина и ципрофлоксацина.

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. intracellulae* [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,

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

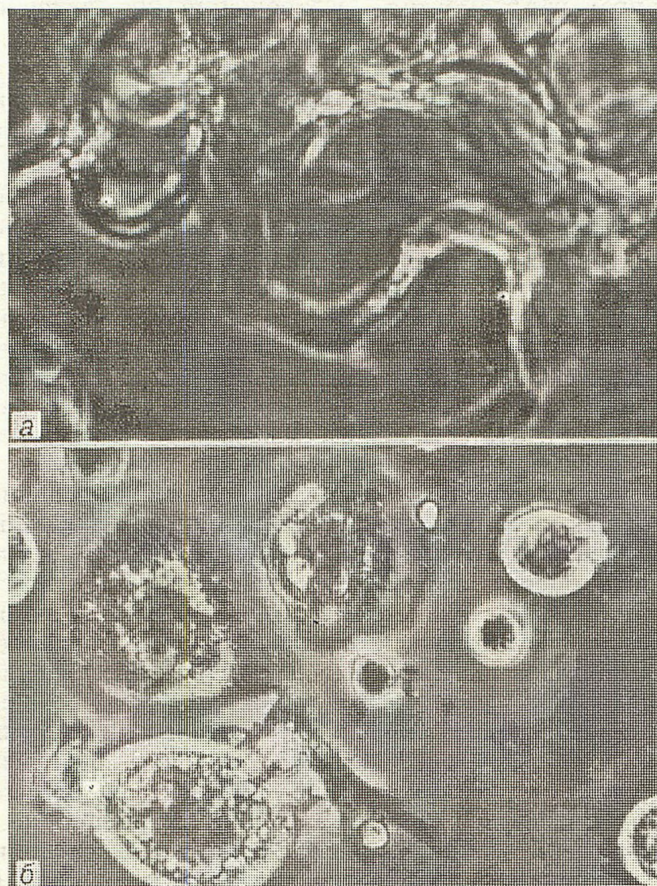


Рис. 1. Культура ткани из очага туберкулезного воспаления легкого мыши. Фазовый контраст. Ув. 7х40.

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 экспериментальных, 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.

К. И. Савицкая, М. Ф. Трапезникова, А. Г. Нехорошева, В. Н. Насонов,
В. В. Дутов, А. Г. Шашина, В. Н. Калинин

ТАКСОНОМИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И ПРИМЕНЕНИЕ МАКСАКВИНА И ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва

В последнее время удельный вес грамотрицательных палочек в этиологии осложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) составляет 60% с явным преобладанием *E. coli* (34%); на долю энтерококков приходится 14%; *Staphylococcus epidermidis* составляют 8,7% случаев [5]. Применение фторхинолонов может привести к смещению структуры возбудителей в сторону преобладания *P. aeruginosa*, энтерококков и коагулазонегативных стафилококков, что определяется возрастанием резистентности условно-патогенных (УПБ) бактерий к хинолонам. Характерно, однако, что при анализе отношения УПБ к антибиотикам, как правило, не выделяются изоляты, ответственные за ИМП [9, 10]. В течение последнего десятилетия препараты группы фторхинолонов получили широкое распространение в клинической практике [2, 3, 4, 6, 8, 10].

Максаквин — дифторхинолон — выгодно отличается от ряда препаратов группы фторхинолонов возможностью назначать препарат в дозе 400 мг однократно в сутки для лечения ИМП, что может существенно снизить стоимость лечения.

В настоящем сообщении представлены таксономия возбудителей воспалительных процессов мочевыводящих путей с анализом их чувствительности к антибактериальным препаратам, а также сравнительные результаты эффективности и переносимости Максаквина и ципрофлоксацина при лечении осложненных и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей.

Для рандомизированного изучения клинической эффективности и переносимости фирмой-изготовителем («Searle», США) были представлены Максаквин в таблетках по 400 мг и ципрофлоксацин «Bayег», (Германия) в таблетках по 500 мг для применения препаратов *per os* в течение 7—14 суток. Максаквин назначался 1 раз в сутки, ципрофлоксацин — 2 раза в сутки.

Особенностью контингента больных МОНИКИ является тот факт, что они переводятся в стационары института после длительного безуспешного лечения в больницах Московской области, т.е. больные наиболее сложные, тяжелые и запущенные. Для ряда регионов Московской области эндемичным является нефролитиаз. Группу для рандомизированного изучения препаратов составляли 62 больных, 31 из которых получал Максаквин, 31 — ципрофлоксацин. У всех больных клиническая картина обострения инфекции мочевых путей характеризовалась стертостью течения: повышение температуры перед началом лечения отмечали только у 3

пациентов, получавших затем Максаквин, и у 2 из группы ципрофлоксацина (у двух температура поднималась до 39—40 °С, у трех — до 37,2—37,5 °С). Наиболее часто отмечали симптомы, характерные для мочекаменной болезни: боли в поясничной и надлобковой области, учащенное мочеиспускание. В группе получавших Максаквин было 11 мужчин и 20 женщин в возрасте 21—71 года (средний возраст 49,3 года). У всех обследованных инфекции были осложненными: у 29 (93,6%) человек — нефролитиаз, у 3 — кисты почек, у 2 — аденома предстательной железы; у 17 (54,8%) человек инфекции были не только осложненными, но и рецидивирующими (более 2 обострений за последние 12 месяцев). Степень тяжести воспалительного процесса при поступлении в стационар оценивалась как средняя у 18 (58,1%) и легкая у 13 (41,2%) человек. В группе получавших ципрофлоксацин было 8 мужчин и 23 женщины в возрасте 18—69 лет (средний возраст 44,6 года). Степень тяжести хронического пиелонефрита при поступлении в стационар оценивалась как средняя у 19 (61,3%) и легкая у 12 (38,7%) больных. У 29 (93,6%) обследованных инфекции были осложненными: у 25 (80,7%) — нефролитиаз, у 2 — кисты, у 1 — нейрогенный мочевой пузырь, у 1 — врожденный гидронефроз; у 19 (61,3%) пациентов инфекции были также рецидивирующими. Только у 2 больных ИМП были рецидивирующими, но не осложненными.

Клинико-лабораторные исследования проводились в широком аспекте в соответствии с общепринятыми методами, включая микробиологические исследования и определение чувствительности (методом дисков) к фторхинолонам и антибиотикам различных групп.

Кроме того, у 10 больных, получавших Максаквин, в пробах крови из пальца микробиологическим методом (тест-штамм *B/subtilis* ATCC 6633) изучали фармакокинетику препарата до и на протяжении 24 ч после приема 1 таблетки в 400 мг.

Клиническим «изменением» (2—9 суток по окончании курса терапии) считалось исчезновение всех симптомов заболевания, связанных с воспалительным процессом. «Улучшение» — оценивалось как улучшение состояния без исчезновения симптомов или отсутствия лабораторного подтверждения излечения (анализы крови, мочи). Клинический успех терапии оценивался как суммарные данные по излечению и улучшению; «неудача» — отсутствие улучшения или наличие симптомов воспалительного процесса. Микробиологическим излечением (че-

рез 2—9 суток по окончании терапии) считалось исчезновение первоначального возбудителя в процессе лечения и по его окончании. Суперинфекция — исчезновение первоначального возбудителя с появлением новых микроорганизмов в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл в течение или по окончании терапии. Микробиологический успех терапии — суммарные данные по излечению и суперинфекции. Неудача — первоначальный возбудитель персистирует ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) в процессе лечения и/или по его окончании. Суммарно, клинико-микробиологическая эффективность препаратов определялась как излечение и улучшение клинического состояния с элиминацией первоначального возбудителя и суперинфекцией новым возбудителем. Микробиологическим критерием отбора больных, помимо бактериурии $\geq 10^5$ КОЕ/мл, в наших исследованиях служила чувствительность всех изолятов, выделенных в монокультуре или в составе ассоциаций, к обоим препаратам.

Данные анализа за 1—2 суток до назначения препаратов свидетельствовали, что из средней порции мочи 175 пациентов, клинически соответствовавших всем критериям включения в испытание, было выделено 202 культуры УПБ. В полном соответствии с полученными ранее данными [4], ведущими УПБ являлись грамотрицательные палочки (83,7%), среди которых доминировали *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*. В отличие от данных Н.С.Неу [6], удельный вес *Pseudomonas spp.* соответствовал таковому *Proteus spp.* (13,4 и 13,9 %). Грамотрицательные палочки в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл, кроме *E. coli*, у обследованных пациентов встречали чаще, чем по данным К.Г.Набера [5]. Существенно был смещен спектр УПБ в группе грамположительных кокков, где большую часть культур (10,4%) представляли стрептококки группы D при преобладании *S. faecalis*. Среди стафилококков доминировали коагулазонегативные (5%) и только 1% приходился на долю *S. aureus*. Частота встречаемости стрептококков группы D бы-

ла в два раза ниже, чем *E. coli*, и практически соответствовала таковой для *Proteus spp.* и *Pseudomonas spp.*

Максимальной чувствительностью *in vitro* к обоим препаратам отличались культуры *E. coli*, *Klebsiella spp.*, особенно *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Acinetobacter calcoaceticus* и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии. Достаточно высокий уровень чувствительности обнаружен у *P. aeruginosa*. Минимальный уровень чувствительности был выявлен у *M. morganii* и *P. vulgaris*. В отношении *Providencia* активнее был Максаквин, в отношении *Serratia* — ципрофлоксацин. Стафилококки были, безусловно, чувствительны к обоим препаратам, стрептококки — резистентны. Анализ чувствительности клинических штаммов, выделенных в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл, к Максаквину и ципрофлоксацину не позволяет прийти к заключению о преимущественной эффективности одного из изучаемых фторхинолонов.

Сравнительный анализ активности Максаквина, ципрофлоксацина и других хинолонов в отношении 178 штаммов УПБ, выделенных от больных с осложненными ИМП, свидетельствовал (табл. 1), что для 50% изученных культур, кроме *Providencia spp.*, МПК Максаквина, ципрофлоксацина, офлоксацина не превышала 4,0 мкг/мл; для *Providencia spp.* — 8,0 мкг/мл. В целом 50% УПБ чувствительны или умеренно чувствительны (пепфлоксацин в отношении *Citrobacter spp.* и *Streptococcus gr. D*) к исследованным хинолонам. Наибольшей активностью в отношении к *E. coli* обладали ципрофлоксацин и офлоксацин; для *Proteus spp.* — это Максаквин и пепфлоксацин; для *P. aeruginosa* — ципрофлоксацин; для *Enterobacter spp.* — ципрофлоксацин, Максаквин, офлоксацин; для *Streptococcus gr. D* — ципрофлоксацин; для *Staphylococcus spp.* — офлоксацин, пепфлоксацин, ципрофлоксацин. Максаквин и ципрофлоксацин при определении МПК₅₀ у урокультур практически не различались.

При анализе МПК₉₀ (см. табл. 1) следует отме-

Т а б л и ц а 1

Сравнительная активность Максаквина, ципрофлоксацина и других хинолонов в отношении ряда возбудителей уроинфекции

Микроорганизмы	Количество штаммов	Максаквин, мкг/мл		Ципрофлоксацин, мкг/мл		Офлоксацин, мкг/мл		Пепфлоксацин, мкг/мл	
		МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	58	0,5	2,0	<0,06	0,25	0,12	0,5	0,25	1,0
<i>Proteus species</i>	10	1,0	64,0	4,0	64,0	4,0	64,0	1,0	32,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	4,0	32,0	0,5	4,0	2,0	8,0	2,0	16,0
<i>Enterobacter species</i>	13	0,25	16,0	0,12	2,0	0,25	16,0	0,5	32,0
<i>Providencia species</i>	10	8,0	32,0	8,0	64,0	8,0	64,0	4,0	32,0
<i>Citrobacter species</i>	12	4,0	8,0	2,0	16,0	4,0	8,0	8,0	16,0
<i>Streptococcus gr. D</i>	25	4,0	16,0	2,0	8,0	4,0	8,0	8,0	16,0
<i>Staphylococcus species</i>	18	4,0	64,0	1,0	64,0	0,5	32,0	1,0	64,0

тить, что штаммы *E. coli*, чаще других выделяемые в настоящее время из клинического материала, отличались чувствительностью ко всем хинолонам. В отношении других видов УПБ эффективность препаратов возрастала от пefлоксацина и Максаквина к офлоксацину и цiproфлoксацину.

Анализ активности Максаквина, цiproфлoксацина и ряда других антибиотиков, применяемых в клинике для лечения осложненных ИМП, свидетельствовал об особенностях урокультуры (326 штаммов), проявившихся в их полирезистентности. *E. coli*, встречающаяся с наибольшей частотой у больных с ИМП, проявила чувствительность к цiproфлoксацину, к Максаквину, клафорану, кефзолу и имипенему. *Proteus* spp. чувствительны только к клафорану, амикацину и имипенему. Более редко встречающиеся в настоящее время у больных описываемой патологии грамотрицательные палочки в 90% случаев были чувствительны к цiproфлoксацину и имипенему (*Enterobacter* spp.), амикацину, клафорану, имипенему (*Providencia* spp.), имипенему (*Serratia* spp.), Максаквину, цiproфлoксацину, имипенему (другие НГОБ). *Pseudomonas* spp. была чувствительна к цiproфлoксацину и умеренно чувствительна к амикацину и имипенему. Стрептококки группы D проявили умеренную чувствительность только к цiproфлoксацину, коагулазонегативные стафилококки — только к амикацину и имипенему. В целом, наиболее активным в отношении урокультуры (в границах исследования) был имипенем.

Существенных различий в отношении к Максаквину и цiproфлoксацину у изученных изолятов выявлено не было. Более того, данные, представленные в табл. 1, полностью коррелировали с результатами исследований диско-диффузионным методом. Следовательно, для применения Максаквина и цiproфлoксацина необходим предварительный контроль урокультуры в отношении к изучаемым хинолонам. Как отмечалось выше, группа для рандоми-

зированного изучения активности и переносимости Максаквина и цiproфлoксацина была составлена из 62 больных, бактериурия ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) у которых была обусловлена грамотрицательными палочками, чувствительными к обоим препаратам. УПБ (72 штамма) у больных выделяли преимущественно в монокультуре (73,6%), а также в составе двух-, эпизодически трехкомпонентных ассоциаций, ведущими среди которых были *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella*—*Enterobacter* spp., НГОБ с явным преобладанием *P. aeruginosa*. Соотношение частоты выделения перечисленных выше культур в целом соответствовало таковому, использованному при отборе больных.

После проведения полного клинико-лабораторного исследования всем больным препараты назначали в монотерапии и проводили наблюдения согласно требованиям Протокола апробации.

Данные, полученные в процессе и по окончании курса терапии, продолжавшейся в течение $11,3 \pm 0,4$ и $11,6 \pm 0,2$ суток для Максаквина и цiproфлoксацина соответственно, позволили провести их клинико-лабораторную оценку эффективности и переносимости (табл. 2).

В границах исследования прослеживали явно выраженную тенденцию к большей клинической эффективности Максаквина (92,3% против 80,0%) при отсутствии различий в микробиологической оценке обоих препаратов (73,2 и 73,4%); суммарный эффект Максаквина был также несколько выше, чем у цiproфлoксацина (69,2 против 63,4%). Полученные данные в целом согласуются с приведенными ранее [2].

При исследованиях новых препаратов особое внимание уделяется частоте встречаемости и проявлениям побочных эффектов, связанных с их применением. Частота побочных явлений у больных, получавших Максаквин, была несколько ниже (см. табл. 2) таковой в группе цiproфлoксацина (16,1

Таблица 2

Сравнительная оценка эффективности и переносимости Максаквина и цiproфлoксацина при лечении больных с осложнениями и/или рецидивирующими инфекциями мочевых путей

Используемый препарат	Число больных, получавших препарат	Оценка эффективности, число больных/%									Суммарная эффективность	Число больных, у которых		
		Общее число больных	Клиническая				Микробиологическая					нельзя оценить эффективность	отмечены побочные явления	препарат отменен
			Излечение	Улучшение	Неудача	Успех	Исчезновение возбудителя	Суперинфекция	Персистенция	Успех				
Максаквин	31	26 100	10 38,5	14 53,9	2 7,7	24 92,3	15 57,7	4 ^а 15,4	8 ^б 30,8	19 73,2	18 69,2	5 ^д	5 16,1	4 15,4
Ципрофлоксацин	31	30 100	11 36,7	13 43,3	6 20,0	24 80,0	17 56,7	5 ^в 16,7	9 ^г 30,0	22 73,4	19 63,4	1 ^е	6 20,0	2 6,7

Примечание. а) — *S. faecalis* 1 сл., *S. epidermidis* 1 сл., *S. saprophyticus* 1 сл., *P. mirabilis* с персистенцией *E. coli* 1 сл.;

б) — персистенция *E. coli* с суперинфекцией *P. mirabilis* 1 сл.;

в) — *S. faecalis* 1 сл., *S. epidermidis* 1 сл., *E. coli* 1 сл., *P. aeruginosa* 1 сл., *P. aeruginosa* с персистенцией *P. mirabilis* 1 сл.;

г) — *P. mirabilis* с суперинфекцией *P. aeruginosa*;

д) — у 3 больных препарат был отменен на 1—3-и сутки, 2 больных не явились на контрольное обследование.

е) — 1 больной не явился на контрольное обследование.

против 20,0%). Вместе с тем острота их проявлений, потребовавших отмены препарата до окончания курса, при Максаквине была заметнее, чем в случаях с цiproфлорксацином. При лечении Максаквином это проявилось у 1 больного на 1-е сутки из-за жгучих болей в эпигастральной области, чувства жжения и давления на глаза. Явления сохранялись в течение двух суток после отмены препарата и прошли самостоятельно. У 2 больных Максаквин отменили на 3-и сутки из-за жгучих болей в эпигастральной области и по ходу кишечника, проявившихся после приема первой таблетки. У одной больной препарат отменили на 7-й день из-за аллергической реакции, проявившейся в кожной сыпи на плечах и спине по типу крапивницы, кожного зуда. Еще у одной больной побочный эффект Максаквина не потребовал его отмены, но отмечены головокружение, чувство заложенности носа, локальная гиперемия и припухлость кожи левого бедра. Все эти явления у нее прекратились самостоятельно через 2 часа. На 7-е сутки терапии у этой же больной появились ноющие боли в эпигастральной области, которые сохранялись 8 часов и прекратились самостоятельно.

При лечении цiproфлорксацином из-за остроты побочных явлений препарат был отменен у 2 больных на 9-е и 11-е сутки: отмечены жгучие боли в эпигастральной области и рвота после приема таблеток (1 больной), кожный зуд и чувство жжения в языке (1 больной). Еще у 4 пациентов наличие побочного эффекта не потребовало отмены препарата: горечь во рту по утрам с 1-го по 5-й день приема (2 больных); слабость, сонливость в течение первых трех суток (1 больная); режущие боли по ходу кишечника в течение первых двух суток (1 больная).

Неудачи терапии этими препаратами наших больных в существенной мере определялись персистенцией первоначального возбудителя (см. табл. 2). Несмотря на одинаковый удельный вес больных с персистирующими УПБ в группах Максаквина и цiproфлорксацина (30,8 и 30,0 %), анализ динамики формирования резистентности у урокультур свидетельствовал, что в случаях с Максаквином количество устойчивых штаммов не менялось в процессе лечения, т.е. 3 штамма. В случае с цiproфлорксацином это *K.pneumoniae* (3 штамма), *K.oxytoca*, *P.stuartii*, *C.freundii*, *S.marcescens*, *P.fluorescens*, т.е. 8 штаммов. Следовательно, в границах исследования Максаквин стимулировал селекцию резистентных штаммов в существенно меньшей степени, чем цiproфлорксацин (8,6 против 21,6 % соответственно).

Таким образом, по эффективности в лечении осложненных и/или рецидивирующих ИМП Максаквин не только не уступал, но даже несколько превосходил цiproфлорксацин; по переносимости и проявлениям побочного действия препараты статистически не отличались, а побочный эффект Максаквина, потребовавший отмены препарата, в границах исследования проявлялся раньше, чем при

приеме цiproфлорксацина (1,3, реже 7-е сутки против 9, 11-х суток, соответственно).

В успехе терапии воспалительного процесса с помощью антибиотиков существенная роль принадлежит фармакокинестике препаратов. Изучение фармакокинестики Максаквина позволило установить, что после приема 1-й таблетки в 400 мг максимальные уровни его концентрации в сыворотке крови больных пиелонефритом на фоне нефролитиаза создавались через 1—2 часа и составляли в среднем 1,94 мкг/мл (0,8—3,85 мкг/мл), что в целом согласуется с полученными ранее данными [2]. В дальнейшем происходило снижение и через 12 часов после приема препарат определяли в сыворотке крови у 3 из 7 больных в концентрации 0,33—1,5 мкг/мл, через 24 часа — у 1 из 5 больных в концентрации 0,6 мкг/мл. Средняя величина константы элиминации составила $0,109 \text{ ч}^{-1}$, средняя величина периода полувыведения — 6,38 ч. Настоящие данные согласуются с полученными ранее и являются, по мнению ряда авторов, достаточными для достижения МПК для большинства грамотрицательных и грамположительных УПБ, выделенных из клинического материала [10]. В то же время кажущееся противоречие между данными фармакокинетических исследований, МПК₉₀ урокультур и результатами клинической эффективности Максаквина, представленными в настоящей работе, легко решается, если учесть, что препарат назначали только тем пациентам, возбудитель воспалительного процесса у которых был чувствительнее к нему, а также тот факт, что уровень концентрации Максаквина в моче в сотни раз превосходит таковой в сыворотке крови [10].

Выводы

1. Осложненные и/или рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей при бактериурии в $\geq 10^5$ КОЕ/мл вызывались преимущественно грамотрицательными палочками (83,7%) с преобладанием *E. coli* (21,8%), *Proteus spp.* (13,9%), *Pseudomonas spp.* (13,4%). Среди грамположительных кокков доминировали энтерококки (10,4%) с большим удельным весом *S.faecalis* (9,0%). Микроорганизмы выделяли преимущественно в монокультуре (73,6%).

2. Среди изученных урокультур 50% (по значению МПК₅₀) были чувствительны к Максаквину, цiproфлорксацину, офлорксацину, пefлорксацину. МПК₉₀ возбудителей уроинфекции находилась в границах терапевтических концентраций в сыворотке крови офлорксацина (*E. coli*, *Citrobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus gr. D*), цiproфлорксацина (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa*, другие НГОВ, *Streptococcus gr. D*), Максаквина (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, НГОВ), пefлорксацина (*E. coli*), клафорана (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *M. morgani*, *Providencia spp.*, *Proteus spp.*), амикацина (*E. coli*, *Providencia spp.*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, коагулазонегативные стафилококки), кефзола (*E. coli*), имипенема (все культуры, кроме *Streptococcus gr. D*).

3. Максаквин стимулировал развитие резистентности у урокультур *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. stuartii*, *P. fluorescens*, *C. freundii* в существенно меньшей степени, чем ципрофлоксацин.

4. Суперинфекция очага воспаления в результате использования Максаквина и ципрофлоксацина обусловлена *S. faecalis* и *P. mirabilis*, реже *S. epidermidis*.

5. Клиническая и микробиологическая эффективность Максаквина и ципрофлоксацина, а также переносимость препаратов больными с осложнениями и/или рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей при приеме в сутки 1 таблетки в 400 мг (Максаквин) и 2 таблеток по 500 мг (ципрофлоксацин) в течение 7—14 дней были сравнимы при наличии тенденции к большей клинической эффективности Максаквина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andriole V. Use of quinolones in treatment of prostatitis and lower urinary tract infections // Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.— 1991.— Vol. 10.— P. 342—350.
2. Cox C.E. A comparison of the safety and efficacy of lomefloxacin and ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections

// Am.J.Med.— 1992.— Vol. 92, № 6.— Suppl.4A.— P. 82 S—86 S.

3. Fass R.J. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections // Antimicrob. Agents Chemother.— 1987.— Vol. 31.— P. 148—150.
4. Mant T.G.K. Multiple-dose pharmacokinetics of lomefloxacin: rationale for once-a-day dosing // Am.J.Med.— 1992.— Vol. 92, № 6.— Suppl.4 A.— P. 26 S— 32 S.
5. Naber K.G., Baurneind A., Diellein G., Wittenberger R. Urinary tract infections in elderly urological patients // New Trends in Urinary Tract Infections / Ed. H.C.Neu, J.D.Williams.— Basel: Karger, 1988.— P. 48—61.
6. Neu H.C. Quinolones: a new class of antimicrobial with wide potential uses // Med.Clin.North Am.— 1988.— Vol. 72.— P. 623—626.
7. Neu H.C. Urinary tract infections // Am.J.Med.— 1992.— Vol. 92, № 6.— Suppl.4A.— P. 63 S—70 S.
8. Siporin C. The evaluation of the fluorinated quinolones: pharmacology, microbiological activity, clinical uses, toxicities // Ann.Rev.Microbiol.— 1989.— Vol. 43.— P. 601—627.
9. Wise R., Andrews J.M., Ashly J.P., Matthews R.S. In vitro activity of lomefloxacin, a new quinolone antimicrobial agent in comparison to those of other agents // Antimicrob.Agents Chemother.— 1988.— Vol. 32.— P. 617—622.
10. Wordworth 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

В. И. Кисина, Г. А. Дмитриев, В. Н. Беднова,
М. М. Васильев, Т. И. Наволоцкая

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ МАКСАКВИНОМ

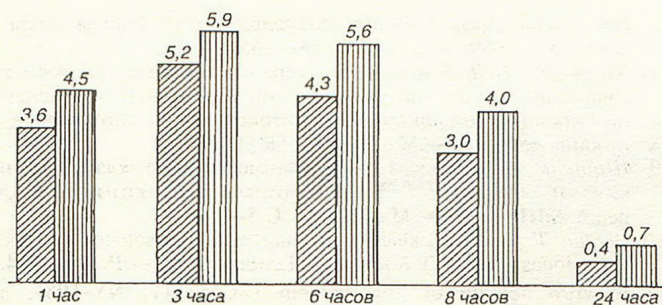
Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт
Минздрава РФ, Москва

В структуре инфекционных болезней значительное место занимают заболевания, передаваемые половым путем [5,9]. В разных регионах мира отмечается заметное увеличение числа негенококковых урогенитальных инфекций, причем ведущее место принадлежит хламидиозу [4,7,13,18], чаще регистрируются смешанные формы урогенитальных инфекций [1,2,19]. При гонорейно-хламидийной инфекции изменяется клиническое течение заболевания, увеличивается риск развития осложнений [8,17]. Имеются многочисленные сообщения о нарастании числа β -лактамазопродуцирующих штаммов гонококка и снижении чувствительности хламидий к препаратам тетрациклинового ряда, что обуславливает необходимость изыскания новых препаратов и методов лечения урогенитальных инфекций [15,18]. Представляется перспективным изучение и использование новых системных фторхинолонов [3,6,10,12,14,16]. Наше особое внимание привлекает дифторхинолон Максаквин («Searle», США).

Важным достоинством препарата является длительность периода полувыведения (7—9 часов), что позволяет применять его один раз в сутки [11,20—22].

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 37 больных (28 женщин, 9 мужчин) в возрасте 16—41 года. В результате обследования 28 женщин моноинфекция была выявлена у 17: хламидиоз — у 11, гонорея — у 5 и уреаплазмоз — у 1 больной; у остальных 11 пациентов наблюдали смешанную форму инфекции урогенитального тракта, вызванную ассоциацией микроорганизмов. У одной из женщин гонококк был выделен как в отделяемом урогенитального тракта, так и в отделяемом прямой кишки. Из обследованных 9 мужчин 8 являлись половыми партнерами женщин, страдающих урогенитальным хламидиозом, 1 — больной уреаплазмозом. Хламидии выявлены у 5 из 8 мужчин. Клинические проявления у обследованных больных отличались многообразием. Поражение уретры выявлено у 21 пациентки, цервикального канала — у 23, вульвы и/или влагалища — у 9, воспаления матки или ее придатков — у 11 женщин. Страдали бесплодием 6, болезнью Рейтера — 2 женщины. Из 9 мужчин уретропростатит отмечался у 3, простатит — у 2.

Диагностику гонореи и трихомониаза проводили микроскопическим и культуральными методами, гарднереллеза — микроскопическим, уреаплазмоза —



Концентрация Максаквина (мкг/мл) в сыворотке крови больных с урогенитальной инфекцией при пероральном применении в дозах 400 и 600 мг.

Косая штриховка — Максаквин в дозе 400 мг, прямая штриховка — Максаквин в дозе 600 мг.

культуральным. Хламидийный антиген определяли с помощью моноклональных антител «Микротрак» («Syva») в реакции прямой иммунофлюоресценции. Чувствительность выделенных штаммов гонококка к антибиотикам изучали методом диффузии в агар и использованием стандартных бумажных дисков. Фармакокинетику Максаквина в сыворотке крови исследовали микробиологическим методом диффузии в агар с применением в качестве тест-культуры *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Больные 1-й группы, состоявшей из 10 человек, получали однократно 400 мг Максаквина, после чего у них производился забор венозной крови через 1,3,6,8 и 24 часа для изучения фармакокинетики

Т а б л и ц а

Время исчезновения гонококка после перорального приема Максаквина в однократной дозе 400 и 600 мг

Доза Максаквина, мг	Очаг поражения	Результаты через (час)					
		2	4	6	8	12	24
400	Уретра	—	—	—	—	—	—
	Цервикс	—	—	—	—	—	—
400	Уретра	+	+/-	—	—	—	—
	Цервикс	+	—	+/-	—	—	—
400	Уретра	+	+	—	+/-	—	—
	Цервикс	—	—	—	—	—	—
400	Уретра	+	+	+	+	+	+
	Цервикс	—	—	—	—	—	—
400	Уретра	—	—	—	—	0	—
	Цервикс	+	—	—	—	0	—
400	Уретра	0	+/-	+/-	+/-	+/-	—
	Цервикс	0	—	—	—	—	—
600	Уретра	—	—	—	—	0	—
	Цервикс	+	—	—	—	0	—
600	Уретра	—	—	—	—	—	—
	Цервикс	+	+/-	—	—	—	—
600	Уретра	+	—	—	—	0	—
	Цервикс	—	—	—	—	0	—
600	Уретра	+/-	+/-	—	—	—	—
	Цервикс	+/-	—	—	—	—	—

П р и м е ч а н и е. + гонококк обнаружен, +/- морфологически измененные формы гонококка, 0 нет данных, — гонококк не обнаружен.

препарата. Одновременно с целью установления времени исчезновения гонококка у всех больных через 2,4,6,8,12 и 24 часа осуществлялось взятие отделяемого мочеполовых органов для бактериоскопического исследования. В результате фармакокинетических исследований установлено, что через 1 и 3 часа концентрация Максаквина в сыворотке крови в среднем определялась на уровне 3,6 и 5,2 мкг/мл, медленно снижаясь к 6-му и 8-му часу, составив соответственно 4,3 и 3,0 мкг/мл. Через 24 часа средний уровень концентрации препарата составлял 0,4 мкг/мл, при этом у 3 из 10 больных Максаквин к этому часу в сыворотке не определялся. У одной из 3 пациенток при исследовании отделяемого мочеполовых органов гонококк обнаруживался даже через 24 часа. Исходя из полученных фармакокинетических и микробиологических данных, было решено использовать Максаквин в разовой суточной дозе 600 мг.

2-ю группу составили 27 больных. При свежей неосложненной форме гонореи пациенты получали однократно 600 мг Максаквина, при хронической или осложненной — по 600 мг один раз в сутки в течение 4 дней, при смешанной гонорейно-уреаплазменной инфекции и уреаплазмозе — по 600 мг один раз в сутки в течение 5 дней, при гонорейно-хламидийной и хламидийной инфекции — по 600 мг один раз в сутки в течение 7 дней (с болезнью Рейтера — в течение 10 дней). У 16 пациентов этой группы проводили фармакокинетические исследования. Концентрацию Максаквина в сыворотке крови определяли через 1,3,6,8,12 и 24 часа после приема препарата, у 18 больных изучали время исчезновения гонококка в отделяемом мочеполовых органов аналогично исследованию в 1-й группе пациентов.

Фармакокинетические исследования показали, что через 1 час после приема 600 мг Максаквина его концентрация в сыворотке крови определялась в среднем 4,5 мкг/мл. Через 3, 6 и 8 часов показатели соответствовали уровню 5,9; 5,6 и 4,0 мкг/мл соответственно. Спустя 12 часов концентрация Максаквина в среднем была 2,9 мкг/мл и через 24 часа препарат обнаруживался у всех пациентов в сыворотке крови при средней концентрации 0,7 мкг/мл (рисунок).

При микроскопическом исследовании отделяемого мочеполовых органов больных гонореей после приема 600 мг Максаквина уже через 3 часа наблюдали изменение морфологии гонококка — исчезала его бобовидность, менялись тинкториальные свойства, спустя 6—7 часов гонококк не определялся ни у одного из пациентов. Данные изучения времени исчезновения гонококка в отделяемом мочеполовых органов после приема 400 и 600 мг Максаквина представлены в таблице.

В процессе работы было выделено 11 штаммов гонококка с целью определения его чувствительности к антибиотикам. Все выделенные штаммы гонококка были типичными по культурально-биологическим свойствам и показали высокую чувствитель-

ность к Максаквину, в то же время лишь 6 из 11 штаммов были чувствительны к ампициллину и доксициклину.

Обследование больных 2-й группы с целью установления этиологической излеченности проводили через 7—10 дней и через 1—2 месяца после окончания лечения Максаквином. В течение срока наблюдения гонококк не выявлялся ни у одного из пациентов; из 15 пациентов, у которых были выделены хламидии, у 2 терапия оказалась не эффективной. У 1 из 2 пациенток с уреаплазмозом спустя 10 дней после лечения в отделяемом мочеполовых органов были вновь выявлены уреаплазмы. У этой же больной сохранялись признаки двухстороннего воспаления придатков матки, что потребовало назначения дополнительного лечения. Побочные явления при приеме Максаквина отмечали 4 пациентки, принимавшие препарат в течение 7 дней: две из них ощущали тошноту, одна — головокружение, у одной были признаки фотосенсибилизации.

Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности Максаквина при лечении инфекционных заболеваний урогенитального тракта, возможности одновременной санации организма при смешанных формах заболевания и экстрагенитальной локализации возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Буднев А.Ю., Тищенко Е.Л., Асранов А.А. и др. Роль хламидийной уреаплазменной инфекции в развитии постгонорейных уретритов при лечении свежей гонореи препаратами пенициллина // Вестн. дерматол. — 1991. — N 5. — С.31—33.
- 2 Дорохина Г.И. Смешанные хламидийные инфекции урогениталий // Хламидийные инфекции / Под ред. А.А.Шаткина. — М., 1986. — С.80—81.
- 3 Каплар-Вучевац М. Абактал-антибактериальная активность, фармакокинетические свойства и клиническое применение // Абактал (пемфлосацин) — новые возможности в антибактериальной терапии. — М., 1990. — С.7—16.
- 4 Комитет экспертов ВОЗ по венерическим болезням и трепонематозам: Докл. науч. группы ВОЗ. — М., 1988.
- 5 Мавров И.И., Бухарович М.Н., Глухенький Б.Т. Контактные инфекции, передающиеся половым путем. — Киев: Здоров'я, 1989. 6. Новые возможности в лечении ряда инфекционных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами // Препарат «Таривид». — М., 1986. — С.76.
- 7 Раздайбедин С.Н. Роль хламидийной инфекции в воспалительных заболеваниях мочеполовых органов // Всероссийский съезд дерматологов и венерологов, 6-й: Тезисы докладов. — М., 1989. — Ч.1. — С.164—165.
- 8 Хилькевич Н.Д. Комплексная терапия больных гонореей и сочетанной гонорейно-хламидийной инфекцией, отягощенных хронической алкогольной интоксикацией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
- 9 Шаткин А.А., Попов Б.Л. Взаимодействие хламидий и клетки-хозяина // Хламидийные инфекции / Под ред. А.А.Шаткина. — М., 1986. — С.5—14.
- 10 Bergan T. Pharmacokinetics of fluorinated quinolones // The Quinolones / Ed. V.T.Andrioli. — London, 1988. — P.119—154.
- 11 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.
- 12 In vitro-Wirksamkeit von Ofloxacin und Ciprofloxacin bei genitalen Chlamydia trachomatis — Isolatzen gemessen am minimaler Meminkonzentration (MBK) // Z.Hautkr. — 1988. — Bd 63, N 1. — S.29—32.
- 13 Krech T. Urogenitale Chlamiden-Infektionen: Bedeutung und Diagnostik // Ibid. — 1988. — Bd 63, N 4. — S.326—330.
- 14 Lode H. Chinolone // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1988. — Bd 118. — S.1823—1830.
- 15 Martin D.H., Pastorek J.G., Faro S. In vitro and in vivo activity of parenterally administered β -lactam antibiotics against C.trachomatis // Sex. Transm. Dis. — 1986. — Vol.13, N 2. — P.81—87.
- 16 Norrby S.R. Treatment of urinary tract infections with quinolone antimicrobial agents // Quinolone Antimicrobial Agents / Ed. J.S.Wolfson, D.S.Hooper. — Washington, 1989. — P.107—125.
- 17 Orfila J., Haider F. Comparative study of the in vitro activity of lomefloxacin versus lomefloxacin combined with metronidazole versus lomefloxacin in combination with amoxicillin / clavulanic acid against Chlamidia trachomatis // Int.J.Antimicrob. Agents. — 1992. — Vol.2. — P.11—13.
- 18 Schachter J., Gschnait F. Clamydial infectionen // Z.Hautkr. — 1985. — Bd 60, N 18. — S.1472—1485.
- 19 Stamm W.E., Holmes K.K. Chlamidia trachomatis infection of the adult // Sexual Transm. Disease. — New York, 1984. — P.258—270.
- 20 Van der Auwera P., Grenier P., Glupczynski J., Pierard D. In vitro activity of lomefloxacin in comparison with pefloxacin and ofloxacin // J.Antimicrob. Chemother. — 1989. — Vol.23. — P.209—219.
- 21 Wise R., Andrews J.M., Ashby J.P., Matthews R.S. In vitro activity of lomefloxacin, a new quinolone antimicrobial agent, in comparison with those of other agents // Antimicrob. Agents Chemother. — 1988. — Vol.32. — P.617—622.
- 22 Wolfson J.S., Hooper D.C. The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance and spectra of activity in vitro // Ibid. — 1985. — Vol.28. — P.581—586.

Поступила 14.07.93

К. И. Савицкая, О. Е. Солодилова, Е. В. Русанова,
А. Г. Шапина, В. Н. Насонов

ВЛИЯНИЕ МАКСАКВИНА И ЦИПРОФЛОКСАЦИНА НА СИСТЕМУ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА ФОНЕ НЕФРОЛИТИАЗА

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Система антиинфекционной резистентности организма (САИР) включает микробиологический и иммунологический аспекты [2]. Известно, что пероральные антибиотики особенно эффективно воздействуют на микробиологический аспект САИР: микроэкологию слизистых верхних дыхательных путей, гениталий, желудочно-кишечного тракта, выполняющих барьерную функцию в организме [5]. Установлено, что под влиянием фторхинолонов, в т.ч. Максаквина (МВН), изменяется аэробная (существенно элиминируются энтеробактерии), но не анаэробная (бифидо- и лактобактерии) микрофлора содержимого толстой кишки у здоровых [4,7]. Имеются публикации о влиянии ципрофлоксацина (ЦФЛ) и других хинолонов на Т-лимфоциты. Последнее носило временный характер, и пролиферация иммунокомпетентных клеток нормализовалась с отменой препарата [5]. МВН увеличивает внутриклеточную ингибицию *E. coli* и *P. aeruginosa* сегментоядерными нейтрофилами [6—10]. В доступных публикациях мы не встретили анализа влияния монофторхинолона (ЦФЛ) и дифторхинолона (МВН) на микроэкологию толстой кишки и систему факторов иммунологического аспекта САИР у больных с воспалительными процессами мочевыводящих путей.

Целью исследования явилось изучение влияния МВН, назначаемого *per os* по 400 мг 1 раз в сутки в течение 7—12 суток, и ЦФЛ, назначаемого *per os* по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7—12 суток, на микроэкологию слизистой толстой кишки и комплекс факторов иммунологического аспекта САИР у больных пиелонефритом, протекающим на фоне нефролитиаза.

Под наблюдением находились 62 больных пиелонефритом, протекающим на фоне нефролитиаза. Пиелонефрит у всех больных был обусловлен условно-патогенными бактериями (УПБ), чувствительными к МВН и ЦФЛ. Оценка действия препаратов при рандомизированном их изучении проводилась в соответствии с требованиями Протокола апробации, представленного фирмой «Searle» (США). Успех терапии в этом случае объективизировался элиминацией возбудителя и суперинфекцией новым представителем УПБ; неудача — персистенцией первоначального возбудителя в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Комплексное клинимо-микробиологическое исследование было проведено у 32 больных до назначения препаратов и через четыре дня после окончания терапии. Курс лечения продолжался 12 дней. Из 32 обследованных 13 получали МВН, 19

— ЦФЛ. У всех пациентов изучали микроэкологию слизистой толстой кишки и иммунологический аспект САИР. Были изучены: 1) фагоцитарная активность (%) и индекс (ФА и ФИ) нейтрофилов в незавершенном и завершенном вариантах со *S. aureus* 209P; 2) уровни иммуноглобулинов (Ig) M, G, A классов (МЕ/мл); 3) уровень гемолитического комплемента (CH₅₀) в гемолитических единицах; 4) удельный вес Т- и В-лимфоцитов (%) в реакции розеткообразования (РОК). Методы исследования общепринятые [2]. Результаты иммунологического аспекта САИР анализировали отдельно по группам с успешной терапией (15 — ЦФЛ, 9 — МВН) и неудачей (4 — ЦФЛ, 4 — МВН). При анализе результатов микробиологического аспекта САИР выделенные микроорганизмы были скомплектованы в группы: в группу *Streptococcus* spp. вошли *S. faecalis* и *S. faecium*; в группу грамположительных кокков *hly*⁺ были выбраны *S. faecium* var. *durans*, *S. faecalis* var. *zymogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*; энтеробактерии представлены *P. mirabilis*, *M. morganii*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. diversus*, *C. freundii*, *E. agglomerans*, *E. gergovia*, *Hafnia alvei*, *E. coli*; со сниженной ферментативной активностью были представлены *E. coli* *hly*⁺, среди которых обнаружена энтеропатогенная *E. coli* *hly*⁺; группа неидентифицированных грамотрицательных палочковидных бактерий (НГОВ) и *A. calcoaceticus* var. *lwoffii*; группа дрожжеподобных грибов объединила *C. albicans*, *C. krusei*, неидентифицированные дрожжеподобные и плесневые грибы.

У больных обеих групп (рис.1) еще до начала терапии фторхинолонами отмечали дисбиотические явления, выразившиеся как в частоте встречаемости отдельных видов УПБ, так и в численности их популяции. В обеих группах выделены гемолизующие формы УПБ (*E. coli* *hly*⁺, *S. faecalis* var. *zymogenes*, *S. faecium* var. *durans*, *S. epidermidis*, существенно реже *S. aureus*); в 65—75 % случаев обнаружены энтеробактерии (*S. freundii*, *C. diversus*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. agglomerans*, единично — *P. mirabilis*, *M. morganii*, *H. alvei*). Эти микроорганизмы выделены в концентрации Ig 6—8 КОЕ/г. У 60—70 % больных обнаружены дрожжеподобные и плесневые грибы в концентрации Ig 3,5 КОЕ/г. Отмечено некоторое снижение частоты встречаемости лактобактерий (80—90 % больных) и численности их популяции (Ig 5,2—4,6 КОЕ/г). Следует отметить, что дисбиоз в группе больных, получавших затем МВН, заметнее проявился в наличии дрожжеподобных грибов; в группе с ЦФЛ — в

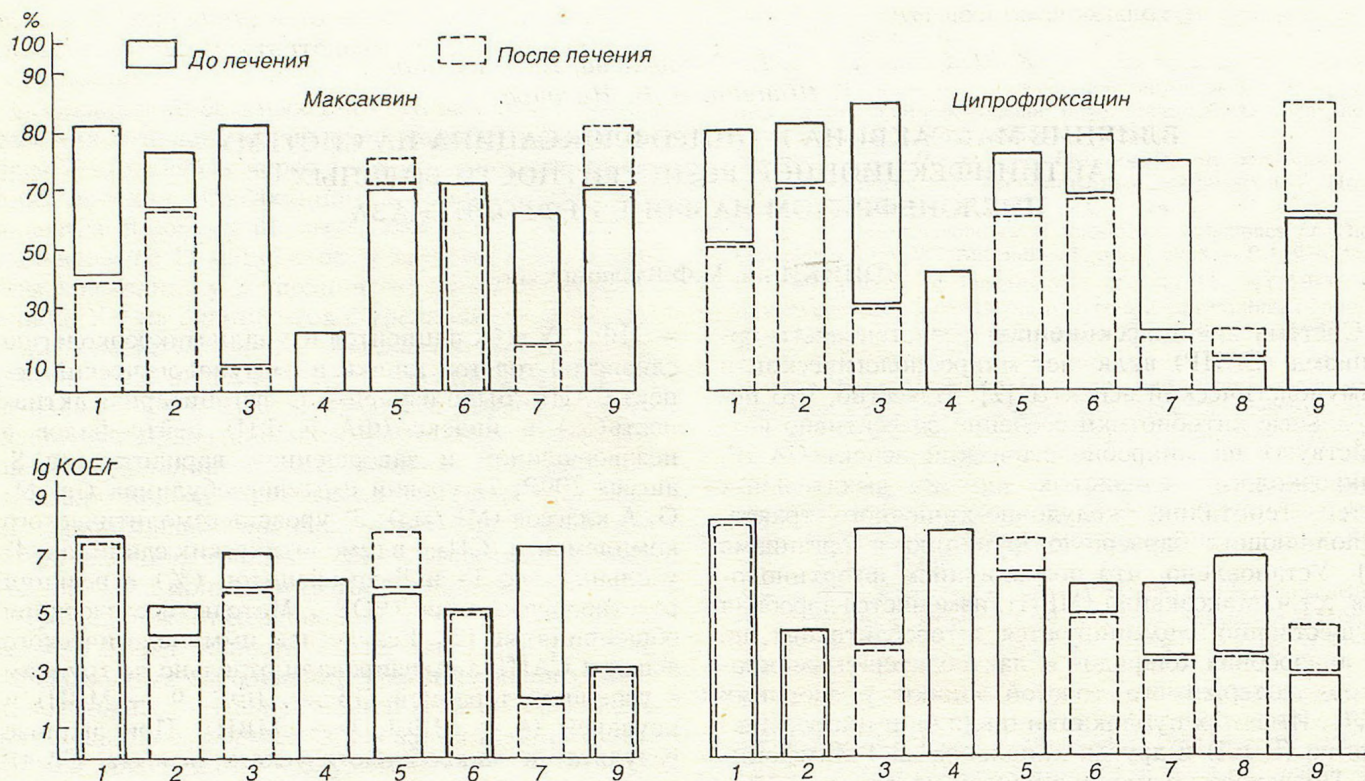


Рис. 1. Микроэкология толстой кишки под влиянием Максаквина и ципрофлоксацина. Здесь и на рис. 2 и 3 прямые линии — до лечения, пунктир — после лечения.

1 — *B. bifidum*, 2 — *Lactobacillus*, 3 — *E. coli*, 4 — *E. coli hly*⁺, 5 — *Streptococcus* spp., 6 — грамположительные кокки *hly*⁺, 7 — *Enterobacteriaceae* spp., 8 — НГОБ, 9 — дрожжеподобные грибы и плесень.

наличии грамположительных кокков *hly*⁺, *E. coli hly*⁺ 04 и НГОБ (преимущественно *A. calcoaceticus* var. *loffii*) с численностью популяции $\lg 8$ КОЕ/г.

В результате приема МВН или ЦФЛ в микроэкологии слизистой толстой кишки произошли изменения, общие для обеих групп больных. Эти изменения можно трактовать как усугубление дисбиоза в отношении анаэробной и аэробной микрофлоры. Сократилась частота встречаемости лиц с полноценной *E. coli* до 10% среди получавших МВН и до 30% — ЦФЛ, со снижением численности популяции этих бактерий до $\lg 6$ и $\lg 4$ соответственно. Число лиц с наличием в содержимом толстой кишки бифидо- и лактобактерий уменьшилось до 40% — МВН и 50% — ЦФЛ, 65% — МВН и 70% — ЦФЛ соответственно и возросло число лиц с наличием дрожжеподобных грибов. Высеваемость этих видов УПБ у больных, получавших ЦФЛ, достигла 100%. Следует также отметить, что у пациентов группы ЦФЛ практически не изменилось содержание грамположительных кокков *hly*⁺, несколько снизилось — *S. faecalis* и возросло — НГОБ. Приведенные данные свидетельствовали об усугублении дисбиотических явлений слизистой толстой кишки, особенно под влиянием ЦФЛ. Если учесть, что сходный микробный пейзаж описываемый экониши мы отмечали ранее у больных хроническими заболеваниями кишечника [1,3,4], то полученные данные могут объяснить побочный эффект со стороны желудочно-

кишечного тракта, наблюдаемый у больных, получавших изученные фторхинолоны.

Из содержимого толстой кишки у пациентов обеих групп под влиянием проведенной терапии элиминированы *E. coli hly*⁺ (в группе с ЦФЛ — *E. coli* 04). Существенно уменьшилось число лиц (до 20%), фекалии которых были обсеменены энтеробактериями, численность популяции в этом случае через четверо суток после проведенной терапии не превышала $\lg 2$ (для МВН) и $\lg 3,5$ (для ЦФЛ). Следует подчеркнуть, что у больных, получавших МВН, сохранились только *K. pneumoniae* ($\lg 8$) и *S. diversus* ($\lg 6$), в то же время в группе с ЦФЛ появилась *K. pneumoniae* ($\lg 7$) и сохранился *P. mirabilis* ($\lg 1$). Таким образом, действие изученных фторхинолонов на слизистую толстой кишки в отношении энтеробактерий, в существенной мере обуславливающих дисбиоз этой экониши, можно трактовать и как нормализующее.

Обращаем особое внимание на элиминацию из содержимого толстой кишки *E. coli* и других энтеробактерий в связи с тем, что указанные микроорганизмы в этой эконише являются, по мнению ряда авторов, резервуаром для колонизации уретры и мочевого пузыря, что обычно предшествует рецидивам инфекции мочевыводящих путей [8].

Было проведено также исследование иммунологического аспекта САИР. Известно, что комплекс этих показателей отражает реакцию организма на

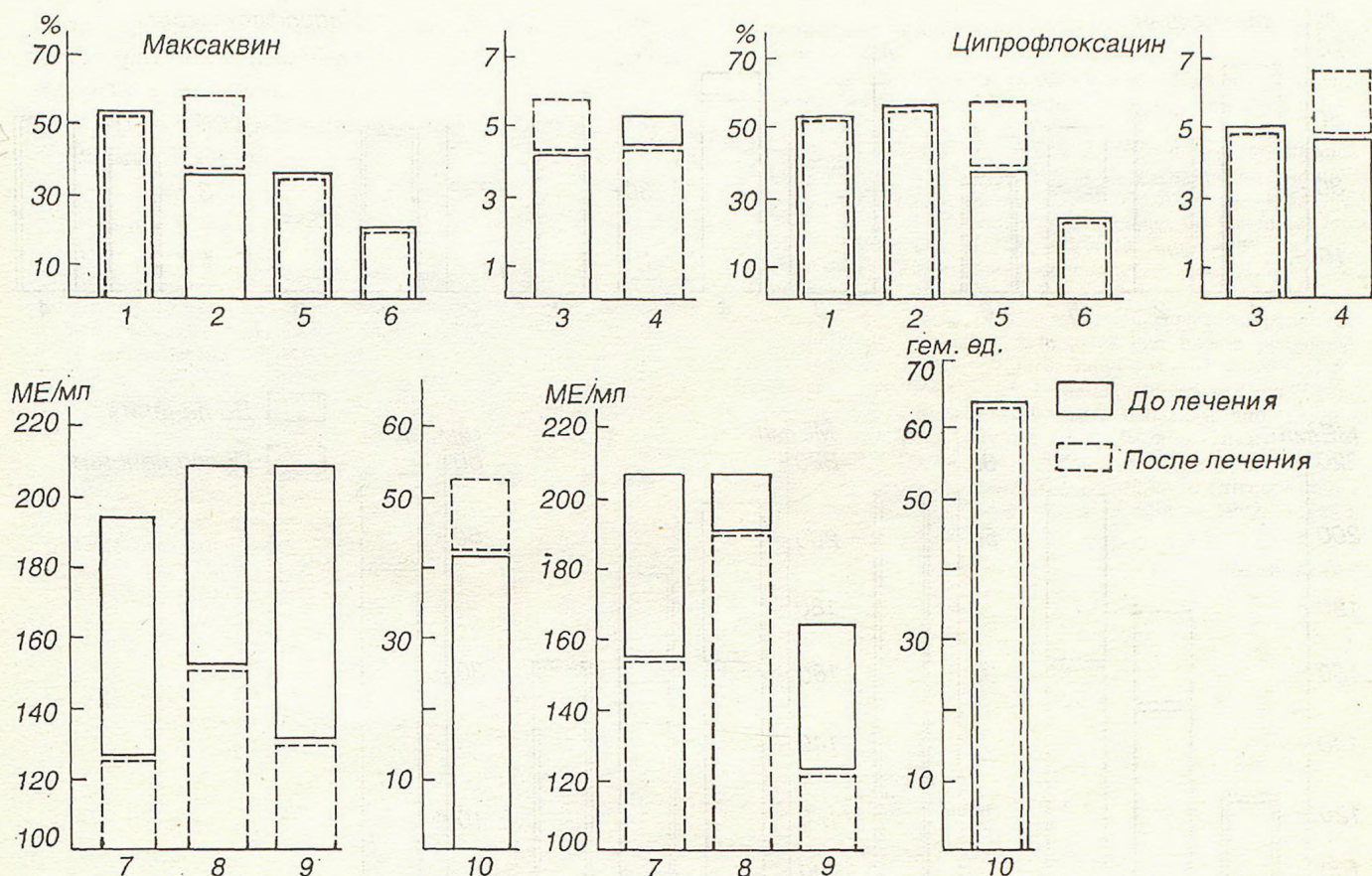


Рис. 2. Иммунологический аспект системы антиинфекционной резистентности под влиянием Максаквина и ципрофлоксацина (успех терапии). Здесь и на рис.3: 1 — ФА нейтрофилов незавершенный вариант, 2 — ФА нейтрофилов завершенный вариант, 3 — ФИ нейтрофилов незавершенный вариант, 4 — ФИ нейтрофилов завершенный вариант, 5 — Т-РОК, 6 — В μ -РОК, 7 — IgM, 8 — IgG, 9 — IgA, 10 — гемолитический комплемент (CH₅₀)

воспалительный процесс, вызванный УПБ, и может объективизировать клиническую эффективность изученных препаратов. Считаем необходимым подчеркнуть, что ранее у больных пиелонефритом, протекающим на фоне нефролитиаза, нами было установлено наличие дефицита в содержании иммунокомпетентных клеток и их активности и дефицит нейтрофилов, особенно в факторах, определяющих опсонофагоцитоз.

Первым этапом работы явились исследования больных с положительным результатом терапии МВН и ЦФЛ (рис.2). До приема препаратов у больных обеих групп страдала фагоцитарная активность нейтрофилов. Учитывая индекс фагоцитоза и удельный вес фагоцитов, а также особенно высокие значения уровней комплемента (CH₅₀), IgM и IgG в группе больных, получавших затем ЦФЛ, можно судить о более выраженном неблагополучии в переваривающей способности нейтрофилов в этой группе больных по сравнению с таковым у получавших МВН. Оценка изученных факторов САИР по окончании терапии свидетельствовала о большей эффективности МВН по сравнению с ЦФЛ. Это проявилось в увеличении переваривающей способности фагоцитов и увеличении их удельного веса, существенном снижении уровней IgG и IgM. У больных,

получавших ЦФЛ, подтверждено наличие суперинфекции, обусловленной Т-зависимым бактериальным антигеном, например энтерококком и протеем. Вместе с тем возрастание удельного веса Т-РОК в группе получавших ЦФЛ по сравнению с получавшими МВН свидетельствовало о более выраженном влиянии ЦФЛ на пролиферацию Т-лимфоцитов. Последнее коррелировало с данными литературы по ЦФЛ [5]. Анализ уровня IgA в обеих группах позволил также отметить более выраженное положительное влияние МВН по сравнению с ЦФЛ на САИР. При общем практически одинаковом клиническом и микробиологическом успехе терапии больных изученными фторхинолонами объективно МВН был несколько активнее.

Следующим этапом работы было изучение факторов иммунологического аспекта САИР у больных, получавших МВН и ЦФЛ, с неудачным результатом терапии (рис.3). До приема препаратов в группе получавших МВН нарушения в системе гуморальных факторов были выражены существеннее, чем в группе получавших затем ЦФЛ. Это проявилось в уровнях IgM и IgG, которые при наличии воспаления, вызванного УПБ в концентрациях $\geq 10^5$ КОЕ/мл (условие включения пациентов в исследование), не достигали значений здоровых лиц. По-

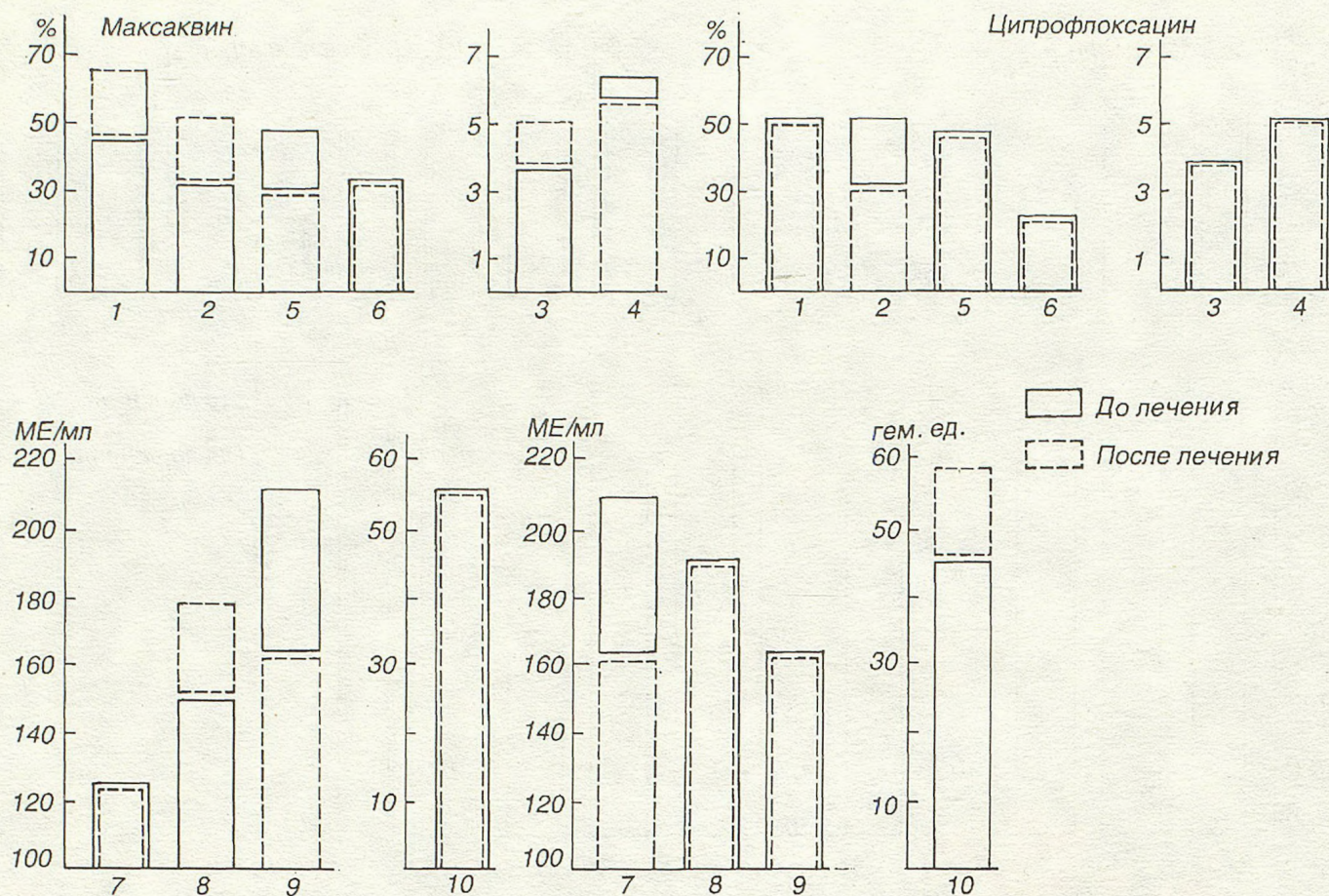


Рис. 3. Иммунологический аспект системы антиинфекционной резистентности под влиянием Максаквина и ципрофлоксацина (неудача терапии) 1 — ФА нейтрофилов незавершенный вариант, 2 — ФА нейтрофилов заверченный вариант, 3 — ФИ нейтрофилов незавершенный вариант, 4 — ФИ нейтрофилов заверченный вариант, 5 — Т-РОК, 6 — Вμ-РОК, 7 — IgM, 8 — IgG, 9 — IgA, 10 — гемолитический комплемент (CH₅₀).

следнее в существенной мере определяло вялость течения пиелонефрита. По окончании 12-дневной терапии фторхинолонами после назначения МВН возрос удельный вес активных нейтрофилов (ФА) и появились признаки завершенности фагоцитоза. У больных этой группы возрос уровень IgG. При снижении Т-РОК и отсутствии изменений в Вμ-РОК реакция IgG может свидетельствовать об усилении активности В-лимфоцитов в отношении известного организму (уровень CH₅₀ без изменений) бактериального антигена с менее выраженными факторами патогенности (снижение концентрации IgA). При лечении ЦФЛ на фоне персистенции исходного возбудителя отмечено появление суперинфекции, судя по реакции в CH₅₀. ЦФЛ в этих исследованиях был менее активен, как и следует из приведенных выше данных.

Сравнивая результаты, анализ которых представлен на рис. 2 и 3, можно отметить большую активность МВН по сравнению с ЦФЛ в лечении воспалительного процесса, вызванного УПБ, в мочевыводящих путях.

Вместе с тем непосредственного отрицательного влияния изученных хинолонов на иммунологический аспект САИР даже при неудаче терапии обна-

ружено не было. Отмечена адекватность реакции анализированных показателей на наличие бактериального антигена, а также показана возможность оценки активности факторов САИР в процессе терапии как МВН, так и ЦФЛ.

В ы в о д ы

1. Максаквин в дозе 400 мг 1 раз в сутки и ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, принимаемые per os в монотерапии в течение 12 суток больными пиелонефритом на фоне нефролитиаза при наличии у них дисбиоза слизистой толстой кишки, усугубляют нарушение ее микроэкологии вследствие элиминации полноценной кишечной палочки, бифидо- и лактобактерий, появления дрожжеподобных и плесневых грибов. Ципрофлоксацин усугубляет дисбиотические явления слизистой толстой кишки в большей степени, чем Максаквин.

2. При дисбактериозе слизистой толстой кишки, обусловленном энтеробактериями, включая энтеропатогенные кишечные палочки, Максаквин и ципрофлоксацин элиминируют указанные микроорганизмы и способствуют нормализации микроэкологии указанной экониши.

3. Максаквин и ципрофлоксацин не оказывают

непосредственного отрицательного влияния на комплекс факторов иммунологического аспекта системы антиинфекционной резистентности больных, даже в случаях нарушений в системе, наблюдавшихся до начала терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Савицкая К.И., Беззубик К.В., Русанова Е.В., Солодилова О.Е. Клинико-иммуномикробиологическая оценка эффективности комплексной терапии больных хроническими болезнями кишечника // Клин.мед.— В печати.
- 2 Савицкая К.И., Воробьев А.А. Предмет и задачи клинической микробиологии и перспективы развития микробиологических лабораторий // Лаб.дело.— 1991.— № 6.— С.41—44.
- 3 Савицкая К.И., Оноприенко Г.А., Трапезникова М.Ф. Некоторые аспекты общепатологической концепции остеогенеза // Сов.мед.— 1990.— № 6.— С.13—18.
- 4 Савицкая К.И., Солодилова О.Е., Русанова Е.В. и др. Воспалительные процессы в кишечнике, вызванные условно-патогенными бактериями, и использование антибиотиков и иммунопрепаратов для их лечения // Актуальные проблемы хими-

- отерапии бактериальных инфекций.— М., 1991.— Ч.3.— С.567—568.
- 5 Forsgren A., Bredberg A., Riesbeck K. Effect of ciprofloxacin on human lymphocytes— laboratory studies // Scand.J.Infect.Dis.— 1989.— Vol.60, Suppl.— P.39 S— 45 S.
 - 6 Moto R., Corrales J., Prieto J. Influence of lomefloxacin on phagocytosis and killing activity of macrophages and neutrophils // J.Antimicrob.Chemother.— 1992.— Vol.30, N 4.— P.558—559.
 - 7 Midtveit T. The influence of quinolones on the faecal flora // Scand.J.Infect.Dis.— 1990.— Vol.62, Suppl.— P.14—18.
 - 8 New H.C. Urinary tract infections // Am.J.Med.— 1992.— Vol.93, Suppl.4 A.— P.63 S— 70 S.
 - 9 Perea E.J., Garcia J., Pascual A. Comparative penetration of lomefloxacin and other quinolones into human phagocytes // Am.J.Med.— 1992.— Vol.92, Suppl.4 A.— P.48 S— 51 S.
 - 10 Pruihl H., McDonald P.J. Lomefloxacin-induced modification of the kinetics of growth Gram-negative bacteria and susceptibility to phagocytic killing by human neutrophils // J.Antimicrob.Chemother.— 1990.— Vol.25.— P.91—101.
 - 11 Saeko A., Jurico K., Joshio G., Toshihiko A. Effect of quinolones on human neutrophil chemotaxis // Ibid.— 1992.— Vol.30, N 2.— P.240—242.

Поступила 14.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

В. В. Делекторский, Г. Н. Яшкова,
С. М. Федоров, Т. В. Лебедева, И. Н. Лунан

МАКСАКВИН В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА (КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ И ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт,
Москва

Среди негонококковых уrogenитальных инфекций ведущее место занимает хламидиоз. Широкая распространенность хламидийных инфекций, субъективно-асимптомное течение, многоочаговость поражения, склонность к диссеминированию — все это позволяет рассматривать хламидиоз как одну из важнейших медицинских проблем, по значимости следующую за СПИДом.

Данные клинических, лабораторных и электронно-микроскопических исследований указывают на нарушение гуморального и клеточного иммунитета у больных хламидийной инфекцией, что может объяснить неэффективность антибиотикотерапии.

Возникновение токсической зернистости лейкоцитов в очагах поражения, обнаружение L-форм хламидий являются причинами рецидивов заболевания и служат обоснованием включения в комплексную терапию иммуномодуляторов.

Целью настоящего исследования является разработка и внедрение в практику патогенетически обоснованного метода лечения рецидивирующего уrogenитального хламидиоза.

На клинико-лабораторном обследовании и лечении находились 30 мужчин с рецидивирующим уrogenитальным хламидиозом. Длительность заболевания колебалась от 1 до 5 лет. 8 мужчин были

привлечены к обследованию как половые контактеры женщин, у которых были обнаружены гарднереллы, а при последующем обследовании хламидии. У 13 пациентов хламидии были выявлены при обращении жен по поводу невынашивания беременности, у 6 по поводу первичного бесплодия и у 3 обратившихся по поводу негонорейного уретрита. Больные ранее получали доксицилин, эритромицин, рифампицин, квинтор. При первом контрольном исследовании хламидии не обнаруживали, во втором контроле выявляли хламидии. Второй контроль излеченности проводили используя моноклональные антитела.

У 10 человек материал (кровь из кубитальной вены и отделяемое или соскоб из уретры) изучали электронно-микроскопически (ультратонкие срезы и морфометрический анализ). Электронно-микроскопические и морфометрические исследования проводились с целью получения объективных показателей эффективности проводимой терапии. Одной из важных причин безуспешного лечения гонореи, уреаплазмоза и смешанной гонорейно-хламидийной инфекции является неполноценность полиморфно-ядерных лейкоцитов, в частности, уменьшение количества цитоплазматических гранул — структур, обеспечивающих внутриклеточное переваривание.

С целью изучения переваривающей функции лейкоцитов у больных с рецидивами хламидиоза проведен морфометрический анализ этого показателя.

Для проведения морфометрического анализа цитоплазматических гранул полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови (до начала, через 4 дня после начала лечения тактивиним и после лечения Максаквином) у 10 больных брали 8 мл крови из локтевой вены, тщательно перемешивали с 1 мл 10% желатина и 1 мл трилона Б, отстаивали 30 минут. Затем пастеровской пипеткой забирали фракцию крови, находившуюся над эритроцитами. Центрифугировали 10—15 минут (2000 оборот/мин. Префиксацию и фиксацию лейкоконцентрата периферической крови и заливку в эпоксидные смолы проводили по стандартной методике. Подсчет морфологических структур — цитоплазматических гранул полиморфно-ядерных лейкоцитов проводился до антибиотикотерапии, после третьей инъекции иммуностимулятора, после окончания лечения. Затем строили вариационные ряды и находили среднее арифметическое данного вариационного ряда. Полученные цифровые значения сравнивали в исследуемой группе и группе контроля. Морфометрический анализ количества цитоплазматических гранул нейтрофильных лейкоцитов (N) вели непосредственно с экрана электронного микроскопа JEM-100S с условной площади при увеличении $\times 21000$. Цитоплазматические гранулы нейтрофильных лейкоцитов — основная морфологическая структура, позволяющая оценить их переваривающую функцию (количество гранул — морфологический показатель переваривающей способности нейтрофильного лейкоцита).

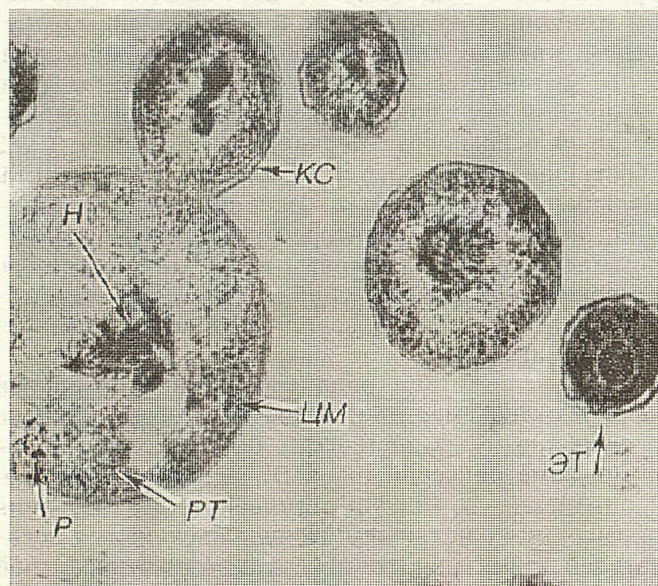


Рис. 1. Хламидии трахоматис (48 часов роста на культуре клеток Мс Сои). РТ — ретикулярные тельца, ЭТ — элементарные тельца, КС — клеточная стенка, ЦМ — цитоплазматическая мембрана, Н — нуклеоид, Р — рибосома. $\times 80000$.

У 30 больных с рецидивирующим урогенитальным хламидиозом проводили лечение, используя тактивин, Максаквин и нистатин по следующей методике: с 1-го дня по 4-й ежедневно назначали инъекции 0,01% раствора тактивина, с 5-го дня больные получали Максаквин — на первый прием (ударная доза) 800 мг, далее по 200 мг три раза в день (в течение 10 дней), одновременно с Максаквином больные принимали нистатин по 500000 ЕД три раза в сутки.

У 25 (83,3%) больных получена этиологическая излеченность. У пяти человек при лабораторном исследовании (прямой тест с моноклональными антителами) после указанного курса обнаруживались единичные элементарные тельца хламидий. Им был продолжен курс лечения Максаквином до 20 дней. При повторном обследовании после 20-дневного лечения единичные элементарные тельца обнаруживались у одного больного, которому долечивание проводилось сумамедом. Таким образом, 10-дневный курс терапии Максаквином позволил санировать 25 (83,3%) пациентов с рецидивами урогенитального хламидиоза. Дополнительная 10-дневная терапия Максаквином привела к этиологической



Рис. 2. Соскоб из уретры до лечения. Диагноз: рецидив урогенитального хламидиоза. Фрагмент эпителиальной клетки. В мембранограниченных зонах выявляются ретикулярное и элементарные тельца хламидий. $\times 25000$.



Рис. 3. Отделяемое уретры до лечения. Ультратонкий срез. Диагноз: рецидив урогенитального хламидиоза. Среди клеточного детрита выявляются ретикулярные тельца хламидий. Одно ретикулярное тельце в фагосоме, другое захватывается псевдоподиями. $\times 20000$.

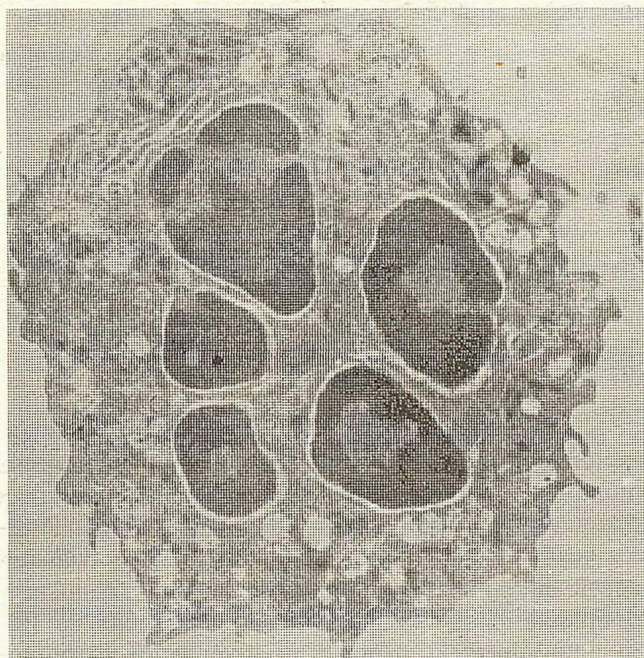


Рис. 4. Фрагмент полиморфно-ядерного лейкоцита из периферической крови до лечения. Ультратонкий срез. Диагноз: рецидив урогенитального хламидиоза. Выявляются единичные цитоплазматические гранулы. Цитоплазма вакуолизирована. $\times 8000$.



Рис. 5. Фрагмент полиморфно-ядерного лейкоцита из периферической крови. 4 дня тактивинотерапии. Диагноз: рецидив урогенитального хламидиоза. В цитоплазме лейкоцитов выявляются многочисленные цитоплазматические гранулы. $\times 25000$.



Рис. 6. Отделяемое уретры через 3 часа после максавинотерапии. Диагноз: рецидив урогенитального хламидиоза. Фрагмент полиморфно-ядерного лейкоцита. $\times 17000$.

излеченности еще у 4 пациентов и лишь в одном случае пришлось использовать другой антибиотик.

При электронно-микроскопическом исследовании как при росте на культуре клеток Mc Coi, так и в отделяемом из очага поражения хламидии были представлены ретикулярными и элементарными тельцами. Ретикулярные тельца (рис. 1) имеют мембранную клеточную стенку, характерную и для грамотрицательных микроорганизмов, их диаметр колеблется от 0,4 до 1,2 мкм. В центре клеток выявляется нуклеоид, цитоплазма содержит большое количество рибосом, протопласт ограничен трехслойной цитоплазматической мембраной. В материале от больного человека ретикулярные и элементарные тельца имеют аналогичную структуру (рис. 2). В отделяемом уретры до лечения хламидии выявлялись среди клеточного детрита и в фагосомах лейкоцитов (рис. 3). При исследовании лейкоцитов периферической крови (рис. 4) в цитоплазме выявлялось незначительное количество цитоплазматических гранул.

После четырех дней лечения тактивином количество цитоплазматических гранул увеличивалось (рис. 5). Через 3 часа от начала приема Максаквина наблюдалось формирование фагосом и фаголизосом (фагоцитированные элементарные тельца претерпели значительные литические изменения, в то время как в фагосомах они оставались интактными — рис. 6). При электронно-микроскопическом исследовании в более поздние сроки интактные хламидии выявить не удавалось.

Полученные данные подтверждают результаты о том, что фагоцитарная реакция при хламидийной инфекции является неполноценной. Этим объясняется возможность возникновения зон резервирования инфекционных агентов, которые могут располагаться не только на поверхности, но и проникать

в глубину. Лимфоплазмоцитарная реакция может препятствовать действию антибиотиков и является причиной их неэффективности. Такая реакция организма на инфекционный процесс в зонах персистенции хламидий свидетельствует о начальном этапе специфического иммунного ответа. Имеющаяся неполноценная ответная иммунная реакция была подтверждена не только качественно, но и количественно. Проведение морфометрического анализа позволяет произвести количественную оценку цитоплазматических гранул и проследить динамику их изменений в ходе терапии. Результаты свидетельствуют о том, что у больных с рецидивами количество цитоплазматических гранул полиморфно-ядерных лейкоцитов снижено почти вдвое и составляет 58,6% от контрольной группы (здоровые доноры). Это послужило основанием для предварительной иммунотерапии (иммуномодулятор). Через четыре дня от начала тактивинотерапии количество цитоплазматических гранул имело явную тенденцию к нормализации и было лишь на 19,3% ниже контрольной группы. Через 10 дней от начала комбинированной терапии показатель практически нормализовался и стал лишь на 8% ниже соответствующего показателя контрольной группы.

Таким образом, полученные данные об усилении фагоцитарной реакции организма при иммунотерапии в ответ на хламидийную инфекцию у мужчин были использованы для разработки патогенетически обоснованной комплексной терапии. Клинико-лабораторные и электронно-микроскопические исследования позволяют считать Максаквин высоко эффективным препаратом при терапии рецидивов хламидийной инфекции.

Поступила 14.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

К. К. Борисенко, Б. И. Зудин, В. И. Кисина, Н. А. Шелехов

МАКСАКВИН В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Лечебно-диагностический центр «Санам» по борьбе с заболеваниями, передаваемыми половым путем, Москва

Одной из частых причин возникновения воспалительных заболеваний урогенитального тракта является наличие различных инфекционных возбудителей, передаваемых половым путем, а также их сочетаний. Рядом отечественных и зарубежных исследователей показана роль гонорейно-хламидийно-гартнереллезной и других микробных ассоциаций в развитии уретрита, эпидидимита, простатита, болезни Рейтера [1—5,8]. В связи с возрастающей устойчивостью возбудителей к широко применяемым антимикробным препаратам представляется

перспективным использование новых системных хинолонов, в том числе Максаквина [7,9], активных в отношении различных микробных агентов. Имеются сообщения о 98—100% излеченности больных гонорейным уретритом или цервицитом при однократном приеме Максаквина в дозе 400 и даже 200 мг [6].

В настоящем исследовании проведено клинико-лабораторное обследование и лечение Максаквином 72 больных (43 женщины, 29 мужчин) в возрасте 18—27 лет. Свежая неосложненная гонорея выявлена у 23 женщин и 17 мужчин, хроническая — у 5

женщин и 2 мужчин, смешанная гонорейно-хламидийная инфекция — у 6 женщин и 3 мужчин. У 9 женщин и 7 мужчин выявлены хламидии трахоматис. Для выявления гонореи и трихомониаза использовали микроскопический и культуральный, уреаплазмоза — культуральный, гарднереллеза — микроскопический методы. Диагноз хламидиоза устанавливали способом прямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами СП «НИАРМедик».

При оценке эффективности Максаквина учитывали данные этиологической и клинической излеченности, время исчезновения гонококка из отделяемого урогенитального тракта. Больных наблюдали в течение 1—3 месяцев после окончания лечения. Учитывая данные литературы об отсутствии антагонизма между Максаквином и метронидазолом и о незначительном влиянии последнего на уровень концентрации Максаквина в сыворотке крови, 9 женщинам, больным гонореей и гарднереллезом, проводилось одновременное назначение этих препаратов [10].

Больные свежей неосложненной гонореей получали Максаквин однократно в дозе 400 мг. Почасовое исследование отделяемого мочеполовых органов с помощью микроскопического метода проводилось у 17 женщин и 11 мужчин. В результате изучения почасовых мазков установлено, что гонококк исчезает в интервале от двух до семи часов, изменяя свои типичные морфологические свойства уже через 3—4 часа. При повторном обследовании через 7—10 дней, 1—3 месяца (у 14 больных) гонококк не выявлялся при микроскопическом и культуральном (у 14 больных) исследованиях. Клиническая излеченность была достигнута у 91,8% больных, при этом более быстрое и полное разрешение клинических проявлений заболевания отмечено у женщин, получавших одновременно с Максаквином метронидазол по поводу сопутствующего гарднереллеза.

Больные хронической гонореей получили Максаквин в курсовой дозе 1,2 г (по 400 мг один раз в сутки в течение 3 дней). Критерий излеченности устанавливали с помощью культурального метода исследования через семь дней и 1—2 месяца после окончания лечения. Этиологическое излечение было достигнуто у всех пациентов, клиническое — у 2 женщин и 1 мужчины, остальным проводилось местное лечение на фоне специфической иммунотерапии.

Группа больных смешанной гонорейно-хламидийной инфекцией принимали Максаквин в течение 10 дней один раз в сутки в дозе 400 мг. Элиминация гонококка наступила у всех пациентов, рецидив хламидиоза отмечался у 1 женщины и 1 мужчины при обследовании через 10—14 дней.

Представляет интерес клиническая группа из 16 больных (9 женщин, 7 мужчин) рецидивирующим урогенитальным хламидиозом, которые прежде безуспешно лечились антибактериальными препаратами. Пациенты получали Максаквин в курсовой дозе 4,8 г (400 мг один раз в сутки). При обследовании этих больных спустя 7—10 дней после окончания

лечения терапия оказалась неэффективной у 2 женщин. Через 1 месяц хламидии были выявлены вновь еще у 2 мужчин, страдающих простатитом, у остальных 12 пациентов наступило этиологическое излечение хламидиоза.

При изучении переносимости Максаквина в группе больных гонорейно-хламидийной инфекцией, получавших препарат в течение 10 дней, двое больных отмечали тошноту; после приема препарата, в группе больных хламидиозом, также длительно получавших лечение, одна больная отмечала легкое головокружение, одна — явление слабости, сонливости, вялости. У одной пациентки отмечены высыпания на коже после пребывания на солнце. Эти явления проходили самостоятельно и не требовали дополнительного лечения.

Таким образом, проведенные исследования показали, что Максаквин является высокоэффективным средством для лечения больных гонорейной, хламидийной и смешанной гонорейно-хламидийной инфекцией. Излечение свежей неосложненной гонореи достигалось однократной дозой 400 мг Максаквина перорально, что позволяет использовать препарат в анонимных кабинетах и других случаях, когда дальнейшую судьбу больного проследить не представляется возможным. Незначительное число больных, у которых отмечались побочные явления, не снижает ценности препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асранов А.А. Комплексный метод лечения больных с хламидийной, хламидийно-уреаплазменной и хламидийно-гарднереллезной инфекцией урогенитального тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991.
2. Балуюц Э.С. Этиологическое значение ассоциативных инфекций в патологии мочеполовых органов у мужчин, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991.
3. Глозман В.Н. Комплексное лечение больных гонорейным орхоэпидидимитом и рецидивами гонореи с применением протеолитических ферментов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
4. Глузмин М.И. Некоторые проблемы эпидемиологии, патогенеза и диагностики хронического уретрогенного простатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
5. Ильин И.И. Хламидии и урогенитальные хламидиозы // Воен.-мед. журн. — 1986. — № 4. — С. 27—31.
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.
7. 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.
8. Johanson G., Sexhagen G.B., Nielsen S. Chlamydia and urethritis in man // Scand. J. Infect. Dis. — 1982. — Suppl. 32. — P. 87—92.
9. Newsom S.W.B. Lomefloxacin: a once-a-day quinolone // Int. J. Antimicrob. Agents. — 1992. — Vol. 2. — P. 1—2.
10. Orfila J., Haider F. Comparative study of the in vitro activity of lomefloxacin versus lomefloxacin combined with metronidazole versus lomefloxacin in combination with amoxicillin (clavulanic acid) against Chlamydia trachomatis // Int. J. Antimicrob. Agents. — 1992. — Vol. 2. — P. 11—13.

Поступила 14.07.93.

В. П. Яковлев, Л. А. Блатун, И. А. Гришина

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАКСАКВИНА В СРАВНЕНИИ С ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Институт хирургии им. А.В.Вишневского Российской Академии
медицинских наук, Москва

В последние годы широкое применение при лечении больных с хирургической инфекцией нашли монофторхинолоны — цiproфлорксацин, офлорксацин, пефлорксацин. Новым препаратом группы фторхинолонов является Максаквин (лорсефлорксацин), имеющий два атома фтора в молекуле. Максаквин по антибактериальному спектру близок другим препаратам этой группы, обладает хорошей эффективностью и переносимостью при лечении различных инфекций, включая хирургические. В связи с относительно медленной элиминацией из организма Максаквин может применяться один раз в сутки.

В задачу настоящей работы входила клинико-лабораторная оценка Максаквина в сравнении с цiproфлорксацином при лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей.

Рандомизированным неслепым методом исследовали эффективность и переносимость Максаквина в сравнении с цiproфлорксацином при лечении 65 больных с гнойными ранами мягких тканей различного генеза и локализации. В группы исследования не включались: больные моложе 18 лет; беременные и кормящие женщины; больные с ранее установленной непереносимостью фторхинолонов; больные с наличием устойчивой микрофлоры; больные с ожоговой инфекцией; больные с тяжелыми заболеваниями печени и почек. Исследования проводились по программе, разработанной фирмой «Searle» и утвержденной Фармакологическим комитетом. Учитывая тяжесть гнойного процесса и длительность лечения, с целью профилактики грибковой суперинфекции все больные дополнительно получали противогрибковые препараты — нистатин или низорал. Максаквин фирмы «Searle» (США) назначали по 1 табл. (400 мг) один раз в сутки, а цiproфлорксацин фирмы «Bayer» (Германия) — по 1 табл. (500 мг) 2 раза в сутки. Длительность применения Максаквина колебалась от 5 до 14 дней, причем 20 (64,5%) больных получали препарат в течение 14 дней. Цiproфлорксацин больные получали в течение 9—14 дней, при этом 82,7% больных получали лечение в течение 14 дней. Все больные были подвергнуты комплексному исследованию, включающему общий анализ мочи, общий анализ крови, в том числе определение гематокрита и числа тромбоцитов, биохимический анализ крови. Все исследования проводились до начала лечения, на 3—4-е сутки с начала лечения и на 1—4-е сутки после окончания лечения. При

необходимости проводились другие исследования (рентгеноскопия, ультразвуковое исследование и др.).

Клиническую эффективность лечения оценивали в соответствии с рекомендациями фирмы: и з л е ч е н и е — если достигали исчезновения всех признаков и симптомов, связанных с инфекцией кожи и мягких тканей; у л у ч ш е н и е — если выявлялось улучшение состояния, но без полного исчезновения всех признаков и симптомов, отмеченных перед началом исследования; н е у д а ч а — если не было улучшения или наступало ухудшение признаков острого гнойного процесса, отмеченных перед началом исследования; н е п о д д а е т с я о ц е н к е — если нарушалась схема исследования или лечения.

Бактериологическое исследование включало изучение мазков с поверхности ран, салфеток для определения количества микроорганизмов на раневой поверхности или биоптатов из ран. В отдельных случаях по показаниям проводились исследования мочи и крови на стерильность. Отделяемое из ран первично сеяли на жидкую питательную среду (бульон Хоттингера) и плотные среды — 5% кровяной агар, молочно-солевой агар и агар Эндо. Грамотрицательные микроорганизмы идентифицировали до вида. Для определения патогенности стафилококков, согласно рекомендациям ВОЗ, использовали три теста: способность выделять лецитоветилазу, коагулазу и сбраживать маннит в анаэробных условиях. Чувствительность микробов к антибактериальным препаратам определяли по общепринятой методике на твердой питательной среде с использованием стандартных дисков, содержащих 10 мкг Максаквина или 5 мкг цiproфлорксацина. Контроль чувствительности ставили со стандартными культурами, полученными из контрольного Института им. Тарасевича, при приготовлении каждой новой партии среды (золотистый стафилококк ATCC 25923, кишечная палочка ATCC 25922 и синегнойная палочка ATCC 27853).

Бактериологическую эффективность оценивали следующим образом: и з л е ч е н и е — если исходный микроб элиминировал на 1—4-й день после окончания лечения, при этом другого микроорганизма не было обнаружено или же материал для исследования не может быть получен, т.к. рана зажила или ушита швами или выполнено пластическое закрытие раневой поверхности; и з л е ч е н и е с с у п е р и н ф е к ц и е й — если исходный

микроб элиминировал, но появился новый патогенный микроорганизм; н е у д а ч а — если исходный микроб не элиминировал на 1—4-е сутки после окончания лечения; н е п о д д а е т с я о ц е н к е — если отсутствуют необходимые контрольные исследования или нарушена техника забора материала для исследования.

По совокупности клинических и микробиологических показателей, безопасности и переносимости препаратов выводилась общая оценка: отлично, хорошая, удовлетворительная или плохая.

Всего препаратами лечили 65 больных с гнойными ранами, из них 5 человек не подлежали анализу ввиду отклонений от программы исследования. В итоге в анализируемую группу вошли 60 больных, из них 31 больной получал Максаквин (основная группа) и 29 больных — ципрофлоксацин (контрольная группа). Во всех возрастных группах количество больных, получавших Максаквин или ципрофлоксацин, было практически одинаковым. По 6 человек в каждой группе были в возрасте старше 70 лет, из них по одному — в возрасте старше 80 лет. Средний возраст в основной группе составил 46,3

года, в контрольной — 47 лет. Количество мужчин и женщин в основной группе было 22 и 9, а в контрольной — 15 и 14 соответственно.

Распределение больных по нозологическим формам заболеваний следующее: основную группу составили 29 больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей (флегмоны, абсцессы, гангрены, послеоперационные гнойные раны и др.), из них 13 получали Максаквин и 16 ципрофлоксацин. Вторая по численности группа состояла из 23 больных (14 получали Максаквин и 9 ципрофлоксацин) с хроническими гнойными процессами (трофические язвы, остеомиелит и др.). Третью группу составляли 8 (4 и 4) больных с обширными посттравматическими гнойными ранами мягких тканей. Практически все больные поступали в Институт переводом из других учреждений, где они получали лечение без должного эффекта. 4 (12,9%) больных основной группы и 10 (35%) больных контрольной группы ранее безуспешно лечились другими антибактериальными препаратами (табл. 1). У большинства больных были различные сопутствующие заболевания. В группе больных, получавших Максаквин, наиболее часто встречались болезни сердца (8 больных — 25,8%) и сосудов (10 больных — 32,2%), а в группе больных, получавших ципрофлоксацин, — хронический остеомиелит (8 человек — 27,5%). В каждом клиническом случае назначению антибактериального препарата предшествовала тщательная обработка гнойного очага с удалением, по возможности, всех девитализированных тканей.

Клиническая оценка результатов применения Максаквина при лечении больных показала (табл. 2), что излечение и улучшение достигнуто у 30 (96,7%) больных и только в 1 случае констатирована неудача. В контрольной группе при применении ципрофлоксацина излечение и улучшение наблюдалось у 27 (94,1%) больных, а в 2 случаях лечение было неэффективно.

В большинстве случаев на 4—5-е сутки лечения Максаквином удавалось купировать явление острого гнойного процесса. Сокращалась зона гиперемии, отека, уменьшалось воспаление, исчезали или становились слабыми боли в области раны. Положительная динамика раневого процесса наблюдалась на протяжении всего периода лечения, что позволяло в большинстве случаев добиться закрытия раны вторичными швами или выполнением кожной пла-

Т а б л и ц а 1

Предшествующая антибактериальная терапия перед назначением Максаквина или ципрофлоксацина

Препарат	Число больных	Антибактериальная терапия отсутствовала	Предшествующая антибактериальная терапия	
			Препарат	Число больных
Максаквин	31	27 (87,1%)	Цефтриаксон	1
			Линкомицин	2
			Гентамицин + метронидазол + диоксидин	1
Ципрофлоксацин	29	16 (65%)	Линкомицин	3
			Линкомицин + карбенициллин + диоксидин	1
			Линкомицин + тобрамицин + карбенициллин + диоксидин, гентамицин	1
			Гентамицин + карбенициллин + метронидазол	1
			Гентамицин + карбенициллин	1
			Цефтриаксон + тобрамицин	1
			Гентамицин + метронидазол + диоксидин	1
			Гентамицин, амикацин	1

Т а б л и ц а 2

Клиническая эффективность Максаквина и ципрофлоксацина

Эффективность	Максаквин		Ципрофлоксацин	
Излечение	17	30 (96,7%)	17	27 (93,1%)
Улучшение	13		10	
Неудача	1 (3,3%)		2 (6,9%)	
Не поддается оценке	0		0	
В с е г о . . .	31		29	

Таблица 3

Микрофлора, выделенная от больных при первичном обследовании

Микроорганизмы	Количество штаммов	
	Максаквин	Ципрофлоксацин
<i>Str. β-haemolyticus</i>	—	1
<i>S. aureus</i>	17	12
Грамположительные палочки	4	4
<i>S. epidermidis</i>	8	6
<i>Ps. aeruginosa</i>	5	8
<i>E. coli</i>	2	1
<i>Pr. mirabilis</i>	2	—
<i>Pr. vulgaris</i>	1	—
<i>Enterobacter</i>	1	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	2
<i>S. faecalis</i>	—	2
Дрожжевые клетки	1	1
Всего...	42	37

стики. В одном случае с клиническими проявлениями неклостридиальной анаэробной инфекции, несмотря на подключение в лечение метронидазола, у больного сохранялась клиника тяжелой интоксикации, высокая температура тела, изменения в крови и моче. Контрольный бактериологический анализ показал сохранение исходной патогенной микрофлоры в ране с высоким содержанием в 1 г биоптата. Максаквин был отменен и лечение больного было продолжено комбинацией диоксида, амикацина и цефотаксима.

От 60 включенных в исследование больных при первичных посевах было выделено 79 штаммов микроорганизмов (табл. 3). В группе больных, получавших Максаквин, в 22 случаях микробы выделялись в монокультуре, в 9 — в виде ассоциаций: *S. aureus* + *S. epidermidis* (1), *S. aureus* + *Ps. aeruginosa* + грамположительные палочки (1), *S. epidermidis* + *Pr. mirabilis* (1), *S. aureus* + *Ps. aeruginosa*

+ *Pr. vulgaris* (1), *S. epidermidis* + *Ps. aeruginosa* + *E. coli* (1), *E. coli* + *Enterobacter* (1), *S. aureus* + грамположительные палочки (1), грамположительные палочки + дрожжевые клетки (1), *Ps. aeruginosa* + *Proteus mirabilis* (1).

В группе больных, получавших ципрофлоксацин, при первичном исследовании у 20 больных выделены монокультуры, у 9 — ассоциации микробов: *S. aureus* + *S. epidermidis* (1), *Str. β-haemolyticus* + *Enterobacter* (1), *S. aureus* + *Ps. aeruginosa* (1), *S. aureus* + *E. coli* (1), *S. aureus* + *A. calcoaceticus* (1), *A. calcoaceticus* + энтерококк (1), *Ps. aeruginosa* + грамположительные палочки (1), *S. epidermidis* + грамположительные палочки (1), *S. aureus* + дрожжевые клетки (1).

Изучение динамики чувствительности микроорганизмов к препаратам в процессе лечения показало (табл. 4.), что у 6 больных чувствительность к Максаквину в процессе лечения оставалась неизменной, у 6 больных — снижалась, у 5 — повышалась. Чувствительность к ципрофлоксацину в процессе лечения сохранялась у 6 больных, снижалась — у 3 больных, повышалась — у 2 больных.

Обобщая данные бактериологических исследований установлено, что в основной группе излечение и излечение с суперинфекцией достигнуто в 64,6% случаев, в контрольной группе — в 75,9% (табл. 5), а неудачный бактериологический исход получен соответственно у 9 (29%) и 7 (24,1%) больных. Не выявлено статистически значимой разницы между Максаквином и ципрофлоксацином по действию на элиминацию микробов и на их чувствительность к препаратам ($\chi^2=2,38$ и 1,13 соответственно; $p=0,3$).

Анализируя полученные данные в случаях с суперинфекцией, а также в случаях с неудачным исходом, как в основной, так и в контрольной группах была выявлена прямая зависимость динамики исчезновения микрофлоры из ран от полноты хирургической обработки гнойного очага. Установлено, что у больных с диабетической гангрой конечностей, трофическими язвами с обширной зоной поражения кожи, свищевой формой остеомиелита только повторные оперативные вмешательства (хирургическая обработка гнойного очага — ампутация, некрэктомия, иссечение индуративно изме-

Таблица 4

Изменение чувствительности микрофлоры к Максаквину и ципрофлоксацину в процессе лечения

Больные	Максаквин	Ципрофлоксацин
С неизменной чувствительностью микрофлоры	6	6
Со сниженной чувствительностью микрофлоры	6	3
С приобретенной устойчивостью микрофлоры	5	2
Всего...	17	11

Таблица 5

Антибактериальная эффективность Максаквина и ципрофлоксацина (по данным бактериологических исследований)

Эффективность	Максаквин	Ципрофлоксацин
Излечение	14	20
Излечение с суперинфекцией	6	2
Неудача	9	7
Не поддается оценке	2	0
Всего...	31	29

ненной кожи вместе с трофической язвой) приводили к полному исчезновению микрофлоры после применения антибактериальных препаратов. Однако следует отметить, что, несмотря на присутствие инфекции, клиническое течение раневого процесса было благоприятным, отсутствовали признаки острого гнойного процесса, улучшалось общее состояние, снижалась до субфебрильных цифр температура тела, нормализовались лабораторные показатели крови и мочи.

В большинстве случаев переносимость Максаквина была хорошей. Только у одного больного на 6-е сутки лечения на коже тела появилась множественная, интенсивно зудящая, мелкоочечная, ярко-красная сыпь. Лабораторные исследования показали отсутствие влияния Максаквина на функцию почек и печени у большинства больных. Только в одном случае после применения Максаквина выявлено повышение в крови активности аланинаминотрансферазы (такие же изменения отмечены у одного больного при лечении ципрофлоксацином). Эти изменения не сопровождались клиникой, указывающей на развитие почечной недостаточности.

Таким образом, проведенное клинико-лабораторное исследование эффективности Максаквина рандомизированным неслепым методом в сравнении с ципрофлоксацином показало, что препарат является высокоэффективным средством лечения гнойной инфекции. Он проявляет высокую активность в отношении большинства возбудителей хирургической инфекции, включая резистентные к другим препаратам штаммы микроорганизмов. Эффективность Максаквина (по 400 мг один раз в сутки) сравнима с ципрофлоксацином (по 500 мг два раза

Т а б л и ц а 6

Общая эффективность (клиническая и бактериологическая) Максаквина и ципрофлоксацина

Эффективность	Максаквин	Ципрофлоксацин
Отличная	13	15
Хорошая	10} 23 (74,2%)	8} 23 (79,3%)
Удовлетворительная	7 (22,6%)	5 (17,3%)
Плохая	1 (3,2%)	1 (3,4%)
Всего . . .	31 (100%)	29 (100%)

в сутки) при лечении больных с раневой инфекцией (табл. 6).

Высокая эффективность Максаквина проявляется при применении в монотерапии. Максаквин быстро купирует признаки острого гнойного процесса в мягких тканях. Высокий клинический и бактериологический эффект при применении Максаквина не уступает эффективности ципрофлоксацина в аналогичных клинических ситуациях. Максаквин проявляет высокую эффективность при лечении бактериурии, токсического пиелонефрита и бактериемии у больных с тяжелой раневой инфекцией. Препарат хорошо переносится больными, нетоксичен, не вызывает каких-либо серьезных осложнений даже при сроках лечения до 14 суток.

Клинико-лабораторное изучение Максаквина свидетельствует о перспективности его применения при лечении больных с тяжелой раневой инфекцией, наряду с другими высокоэффективными препаратами из группы фторхинолонов.

Поступила 14.07.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

Б. С. Белов, С. В. Шубин, В. А. Насонова, С. И. Солдатова

МАКСАКВИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Институт ревматологии РАМН, Москва

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности и переносимости нового антибактериального препарата фторхинолонового ряда Максаквина (фирма «Searle», США) у больных ревматологического профиля с инфекционной патологией. Под наблюдением находился 31 пациент с различными ревматическими заболеваниями, в том числе: реактивным артритом (урогенным и энтерогенным) — 18, остеоартрозом — 6, ревматоидным артритом — 5, системной красной волчанкой — 1, болезнью Шегрена — 1. Показаниями к назначению Максаквина служили инфекции различной локализации (таблица). Диагноз ставили на основании общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных исследований. При определении чув-

ствительности микробов к Максаквину использовали фирменные диски, содержащие 10 мкг препарата. Для обнаружения хламидий в соскобах уретры применяли метод прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител, а также выделение хламидий в культуре клеток L₉₂₉.

Лечение Максаквином проводили на фоне основной терапии для данного ревматического заболевания, исключая антибиотики. В случаях предшествующей антибиотикотерапии интервал между последним днем приема антибиотика и началом терапии Максаквином выдерживали в течение одной недели. Больным с текущей хламидийной инфекцией Максаквин назначали по 400 мг ежедневно в течение 28 дней с клинико-микробиологическим

Т а б л и ц а

Распределение больных в зависимости от локализации инфекции

Локализация инфекции	Микроорганизм-патоген	Число больных
Урогенитальный тракт	<i>Chlamydia trachomatis</i>	17
Нижние дыхательные пути	Не выявлено	8
Толстый кишечник	<i>Yersinia enterocolitica</i>	2
Суставы	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
Мочевой пузырь	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Кожа	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Слезовыводящие пути	<i>Staphylococcus aureus</i>	1

контролем на 14-й и 28-й день терапии, а также через 28—30 дней после прекращения лечения. Больная с септическим артритом получала Максаквин по 400—600 мг в сутки в течение 59 дней с 14-дневным перерывом. Пациентка, страдавшая пиодермией на фоне ревматоидного артрита, получала Максаквин в течение 35 дней с 7-дневным перерывом. Другие больные получали Максаквин по 400 мг в сутки в течение 4—14 дней с клинической и микробиологической оценкой перед началом и по окончании терапии

Клиническое излечение от инфекции, подтвержденное микробиологическими и специальными исследованиями, достигнуто у 24 (77,4%) больных. В абсолютном большинстве (более 90%) случаев наблюдалась существенная положительная клинико-лабораторная динамика и со стороны основного ревматического заболевания. Эффект от лечения Максаквином отсутствовал у 7 (22,6%) больных. Реинфекцию или суперинфекцию не наблюдали ни в одном случае. При оценке результатов лечения через один месяц после его окончания у одного больного реактивным артритом отмечен рецидив хламидийной инфекции и у двух больных с этой же патологией наблюдались сомнительные результаты микробиологических исследований.

Переносимость Максаквина расценена как хорошая (отсутствие каких-либо побочных эффектов) у 23 (74,2%) больных, удовлетворительная (наличие побочных реакций, не требовавших изменения дозы препарата) — у 6 (19,4%) пациентов. Среди побочных эффектов наблюдались расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (сухость и неприятный привкус во рту, чувство дискомфорта в эпига-

стральной области — 3 случая), центральной нервной системы (легкое головокружение, рассеянность внимания — 2 случая), аллергические реакции (кожная сыпь с зудом — 3 случая). У 2 (6,5%) пациентов из-за развития на 4—5-й день лечения выраженной крапивницы терапия Максаквином прекращена. После отмены препарата и назначения антигистаминных средств аллергические явления были полностью купированы. Все побочные эффекты расценены как имеющие непосредственную связь с приемом Максаквина. Каких-либо особенностей их развития на фоне антиревматической терапии не отмечалось.

Максаквин в настоящее время зарегистрировал себя как эффективный препарат широкого спектра действия, обладающий практически полной биодоступностью и активным проникновением в ткани человеческого организма, а также хорошей переносимостью пациентами [2], о чем свидетельствуют и результаты настоящего исследования. Препарат оказался достаточно эффективным в комплексном лечении реактивного артрита, связанного с текущей хламидийной инфекцией, и, что важно, даже в случаях, когда ранее проводимое лечение другими антибиотиками (тетрациклин, доксициклин, эритромицин) было безуспешным. Отсутствие эффекта у 5 больных реактивным артритом и текущим хламидиозом, а также возможность рецидивов хламидийной инфекции в ближайший период еще у 3 больных с этой же нозологией свидетельствует о необходимости проведения дальнейших испытаний препарата в различных суточных дозах на аналогичных группах пациентов. Учитывая опубликованные данные [1], представляется достаточно перспективным изучение эффективности Максаквина в сочетании с метронидазолом или амоксиклавом. Отсутствие отрицательных взаимодействий с основными антиревматическими препаратами (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства) открывает возможность для более широкого применения Максаквина в терапии сопутствующих инфекций при ревматических заболеваниях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Orfila J., Haider F. Comparative study of the in vitro activity of lomefloxacin versus lomefloxacin combined with metronidazole versus lomefloxacin in combination with amoxicillin / clavulanic acid against *Chlamydia trachomatis* // Intern. J. Antimicrob. Agents.— 1992.— Vol. 23, № 1.— P. 11—14.
2. 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.

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, локализирующийся 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.

ЗАВИСИМОСТЬ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МАКСАКВИНА ОТ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОГО РИТМА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАКРООРГАНИЗМА

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

Максаквин — дифторхинолон, высокоэффективное антибактериальное средство. По препарату имеется большое количество публикаций [10], однако в литературе отсутствуют какие-либо сведения о роли хронобиологических ритмов в деятельности макроорганизма при лечении Максаквином. Известно, что процессы, происходящие в живом организме, подвержены количественным и качественным изменениям через определенные промежутки времени. Эти изменения, получившие названия биоритмов, обеспечивают поддержание состояния гомеостаза организма, создавая возможность для его адаптации к различным условиям внешней среды. В соответствии с предложенной классификацией [8] существует большое количество ритмов, наиболее изученными из которых являются сезонные и циркадные (суточные) ритмы. Суточные ритмические колебания происходят на всех уровнях организма от молекулярного до органного и системного. В последние годы проводится большая работа по исследованию значения биоритмов для чувствительности организма к различным экзогенным факторам, включая лекарственные препараты [3,4]. Имеются клинические наблюдения о различии фармакологических эффектов лекарственных препаратов при использовании их в разное время суток, т.е. суточные ритмы деятельности организма человека могут влиять на эффект препарата. Эти различия более значимы в случаях, когда имеют место нарушения в эндокринной системе, особенно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, роль которой в организации временного ритма многих функций организма огромна [5,7].

Максаквин применяется для лечения инфекционного процесса, который никогда не протекает изолированно. Септический процесс сопровождается снижением функций целого ряда органов: почек, надпочечников, трофической функции центральной нервной системы [6,9]. Особую роль в развитии инфекции играют надпочечные железы. Известно развитие острой надпочечниковой недостаточности при менингококковой инфекции (синдром Ултерхаузен-Фридериксена), стафилококковой и стрептококковой инфекции, пневмонии [1]. Поражение надпочечников наблюдается при ряде кишечных инфекций бактериальной природы — пищевых токсикоинфекциях, сальмонеллезе, дизентерии [2]. Таким образом, на эффект Максаквина, применяемого при лечении острых бактериальных инфекций, может оказывать влияние состояние макроорганизма

в разное время суток. Подтверждение этому предположению мы получили в наших экспериментах.

В качестве экспериментальной модели была взята модель септицемии белых мышей, вызванной внутрибрюшинным заражением *S. typhi*. Взвесь суточной культуры *S. typhi* 4446 вводили мышам внутрибрюшинно в объеме 1,0 мл. Инфицирующая доза составляла 1 млн. колониеобразующих единиц (КОЕ). Заражение мышей проводили в утренние (10 ч. 00 мин.) и вечерние (20 ч. 00 мин.) часы. Максаквин вводили однократно подкожно в дозах от 4 до 0,01 мг/кг в различные сроки от момента инфицирования: за 2 часа до заражения (профилактический эксперимент), через 2 и 4 часа после заражения. Эффективность Максаквина оценивали по выживаемости животных, длительность наблюдения составляла 10 суток.

Скорость развития инфекции у мышей, зараженных утром и вечером, протекает по разному. По показателю выживаемости у мышей, инфицированных в вечерние часы, течение инфекции более благоприятное, особенно в первые сутки после заражения (табл. 1). Через 27 часов после инфицирования гибель животных в группе при заражении в утренние часы составляла 80 %, в то время как при заражении в вечернее время — 40 %. Через 72 часа, как правило, все животные погибали в группе с утренним инфицированием, а при вечернем заражении выживало 20—40 % животных, причем примерно такой же процент выживших животных наблюдался к 10-му дню после заражения в контроле во всех химиотерапевтических экспериментах.

Изучение активности Максаквина на данной модели показало, что в дозах от 4 до 1 мг/кг препарат обеспечивает 100 % выживаемость животных как при утреннем заражении, так и при вечернем.

Таблица 1

Влияние суточных ритмов на течение брюшнотифозной инфекции у мышей

Время заражения	Выживаемость							
	через 24 ч.		через 27 ч.		через 72 ч.		на 10-е сутки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10 ч. 00 мин.	26	44	11	18	2	3	0	0
20 ч. 00 мин.	49	81	44	73	38	63	3	5

Примечание. Общее число животных в каждой группе равно 60.

Т а б л и ц а 2

Активность Максаквина при введении через 4 часа после инфицирования животных внутрибрюшинно *S. typhi*

Доза препарата, мг/кг	Выживаемость на 10-е сутки			
	Заражение утром		Заражение вечером	
	абс.	%	абс.	%
0,5	10	100	10	100
0,25	6	60	9	90
0,12	3	30	5	50
0,06	2	20	4	40
Контроль	0	0	3	30

Примечание. Число животных в каждой группе равно 10.

Эффект Максаквина в дозах от 0,5 до 0,06 мг/кг зависит от тяжести инфекционного процесса. В группах мышей, инфицированных вечером, был более высокий химиотерапевтический эффект, однако и в группах нелеченных животных процент выживаемости был выше, чем в группах, инфицированных в утренние часы. Так, при введении Максаквина через 4 часа после инфицирования мышей в группе, зараженной вечером, на 10-е сутки выжило 90, 50 и 40% соответственно величине дозы Максаквина, а в группе, инфицированной утром, выживаемость составила 60, 30 и 20% соответственно (табл. 2). Максаквин в дозах 0,03 и 0,01 мг/кг был не эффективен. Следует отметить, что Максаквин имеет практически равную активность при однократном введении через 4 часа и через 2 часа после заражения животных. В профилактических экспериментах при введении Максаквина в дозах 0,5 мг/кг, 0,25 мг/кг и 0,12 мг/кг за 2 часа до инфицирования животных химиотерапевтического эффекта не наблюдалось. Выживаемость мышей в группах леченых и нелеченых животных была одинакова как при инфицировании в утренние часы, так и в вечерние.

Таким образом, по количеству выживших животных, зараженных в разное время суток и леченных

Максаквином, можно говорить о том, что при более благоприятном течении инфекции (заражение в вечерние часы) активность Максаквина выше. Однако если проанализировать разницу в выживаемости леченых (дозы 0,5—0,25—0,12 мг/кг) и контрольных животных в группах, зараженных утром (90, 60 и 40 %) и вечером (70, 50 и 30 %), то применение Максаквина в утренние часы предпочтительнее, поскольку обеспечивает больший процент выживших животных. Учитывая, что человек имеет ритм активности организма, обратный ритму мышей и других животных, ведущих ночной образ жизни [10], можно думать, что эффективность Максаквина при вечернем применении будет выше, чем при применении в утренние часы. Это является очень важным моментом, поскольку Максаквин применяется, как правило, один раз в сутки. Однако для окончательного утверждения, что Максаквин целесообразнее назначать пациентам в вечернее время, необходимы дополнительные экспериментальные и клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арлекинова Н. А. // Труды Саратов. мед. ин-та.— 1980.— Т. 103.— С. 101—103.
2. Бардов Л. Е. // Сов. мед.— 1970.— № 1.— С. 101—104.
3. Гуськова Т. А., Либерман С. С. // Фармакол. и токсикол.— 1985.— № 1.— С. 80—82.
4. Гуськова Т. А., Либерман С. С. // Там же.— 1987.— № 4.— С. 111—118.
5. Гуськова Т. А., Либерман С. С., Аркатова Н. Н. и др. // Бюл.экспер.биол.— 1984.— № 10.— С. 5—11.
6. Лившиц А. В., Маршак А. М., Говорович Е. А. // Новые химиотерапевтические препараты для лечения больных инфекционными заболеваниями.— М., 1976.— С. 103—105.
7. Романов Ю. А., Таболин В. А. Биологические ритмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных и человека в норме и при патологии.— М., 1975.
8. Halber F., Katinas G. S. // Int.Chronobiol.— 1973.— № 1.— P. 31—36.
9. Kourounokis P., Selye H. // Biochem.Exp.Biol.— 1976.— Vol. 12, № 4.— P. 477—487.
10. Rizk E. // Am.J.Med.— 1992.— Vol. 92.— Suppl. 4.— P. 130—135 S.

Поступила 14.07.93.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАКСАКВИНА В КЛИНИКАХ НОВОСИБИРСКА

1. Изучение Максаквина в клинике госпитальной терапии лечебного факультета Новосибирского института.

Работа проведена под руководством зав. кафедрой госпитальной терапии академика РАМН Л.А. Сидоровой.

Препарат Максаквин предоставлен для изучения фирмой «Searle» в таблетках по 400 мг и был применен для лечения 436 больных, в том числе: с инфекциями нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) — 342 больных и с инфекциями мочевых путей (пиелонефриты, циститы) — 94 пациента. Из 436 больных у 106 с инфекциями дыхательных путей было острое течение болезни, у 330 больных (236 — с инфекциями дыхательных путей и 94 — с инфекциями мочевых путей) — хроническое течение заболевания. Результаты лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая эффективность Максаквина по материалам клиники госпитальной терапии лечебного факультета Новосибирского медицинского института

Заболевание	Результаты лечения, число больных		
	Хорошие	Удовлетворительные	Отсутствуют
Бронхиты	180	41	15
Пневмонии	76	5	3
Пиелонефриты циститы	83	6	5
Всего...	339	52	23

Максаквин продемонстрировал высокую клиническую эффективность. Терапевтический эффект получен у 391 больного. Отмечена хорошая переносимость препарата. Нежелательные реакции наблюдались у пяти больных со стороны желудочно-кишечного тракта, у шести — кожно-аллергические; у двух больных были жалобы на слабость и головную боль. При применении по показаниям Максаквина совместно с другими лекарственными средствами отмечена хорошая сочетаемость нового дифторхинолона с препаратами других фармакологических групп. Из недостатков препарата, также как и других антибактериальных средств, следует иметь в виду возможную недостаточную эффективность Максаквина при монотерапии однократно в сутки в

дозе 400 мг в случаях осложненных форм заболеваний дыхательных и мочевыводящих путей и при хронических процессах.

2. Изучение Максаквина в клинике Института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН.

Работа проведена под руководством зав. отделом клинической лимфологии д.м.н. профессора М.С. Любарского

Препарат Максаквин был предоставлен фирмой «Searle» в таблетках по 400 мг и применен для лечения 168 больных, главным образом с инфекциями нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмония) и мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит); кроме того, Максаквин был назначен четырем больным с сепсисом.

Результаты изучения показывают (табл. 2) высокую эффективность Максаквина при гнойно-воспа-

Таблица 2

Клиническая эффективность Максаквина по материалам клиники Института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН

Заболевание	Результаты лечения, число больных		
	Хорошие	Удовлетворительные	Отсутствуют
Бронхиты	50	5	5
Пневмонии	44	6	2
Пиелонефрит цистит	42	2	—
Сепсис	8	—	—
Всего...	3	—	1
	147	13	8

лительных заболеваний дыхательных и мочевыводящих путей. Отмечена хорошая переносимость препарата и практически отсутствие побочных реакций (у двух больных из 147 — тахикардия, у двух — тошнота). Из положительных особенностей действия препарата следует специально отметить быстрое подавление микрофлоры при острых пиелонефритах и хорошую сочетаемость с другими антибактериальными препаратами при показаниях к комбинированной терапии в случаях тяжелых форм заболевания.

Поступила 14.07.93

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 ципрофлоксацина (в том числе в опытах со штаммом *Ps. aeruginosa* 165 и при пятикратном увеличении инфицирующей дозы), несмотря на преимущество ципрофлоксацина *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 ципрофлоксацином.

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

МАКСАКВИН (МАХАQUIN)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Lomefloxacin hydrochloridum

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Максаквин - первый дифторированный хинолон, оказывающий бактерицидное действие на широкий спектр грамотрицательных и грамположительных бактерий: *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Neisseriae - branchamella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae* и др. Механизм действия связан с угнетением активности фермента ДНК-гиразы бактерий, которая необходима для транскрипции и репликации ДНК. Продукция бета-лактамазы возбудителем не оказывает влияния на активность Максаквина. Максаквин быстро и почти полностью всасывается натощак при приеме однократной дозы 400 мг (всасывание 95-98 %). Примерно 65 % принятой внутрь дозы выделяется с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции дыхательных и мочевых путей, для профилактики мочевых инфекций в раннем послеоперационном периоде и до операции, а также инфекции кожи и мягких тканей, инфекции желудочно-кишечного тракта.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают по 1 табл. (400 мг) 1 раз в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Боли в эпигастральной области, головная боль, головокружение, поносы, фоточувствительность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к препаратам класса хинолонов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для больных с нарушенной функцией почек рекомендуется уменьшение дозы препарата в зависимости от креатининового клиренса. Не следует применять антациды в течение 4 часов до и 2 часов после приема Максаквина (образуются хелаты с ломефлоксацином и снижается его биодоступность). Препарат принимается по назначению врача с учетом требований, предъявляемых к препаратам группы хинолонов.

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

Максаквин представляет собой таблетки с бороздкой, покрытые пленкой, содержащие 400 мг ломефлоксацина в виде гидрохлорида. Упаковка: флакон с 20 таблетками и картонная упаковка со 100 таблетками.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Серл» (США)

По всем интересующим Вас вопросам обращайтесь, пожалуйста, в представительство фирмы "Витас" (США)

по адресу:

119021, Москва, ул. Россолимо, 4.
Тел. 246-93-66, 246-72-67, 246-92-58, 246-43-36,
факс 246-95-43, телекс 413872 Vitas SU

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

17 2 4 6

Над номером работали:

Научный редактор *Е.Н. Падейская*
Редактор *И.В. Яшина*
Технический редактор *Т.Н. Василейская*

Художники *П.П. Ефремов,*
С.П. Седулина
Компьютерная верстка *А.В. Магатаев*
А.Н. Каск

МАКСАКВИН (MAXAQUIN)

Международное наименование
Lomefloxacin hydrochloridum

Фармакологическое действие

Максаквин — первый дифторированный хинолон, оказывающий бактерицидное действие на широкий спектр грам-отрицательных и грам-положительных бактерий: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Klebsiella ssp*, *Starhylococcus spp*, *Neisseria-Branchamella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae* и др. Механизм действия связан с угнетением активности фермента ДНК-гиразы бактерий, которая необходима для транскрипции и репликации ДНК. Продукция бета-лактамазы возбудителем не оказывает влияние на активность максаквина. Максаквин быстро и почти полностью всасывается натощак при приеме однократной дозы 400 мг (процент всасывания 95–98 %). Примерно 65% принятой внутрь дозы выделяется с мочой в неизменном виде.

Показания

Инфекции дыхательных и мочевых путей, для профилактики мочевых инфекций в раннем послеоперационном периоде и до операции, а также инфекции кожи и мягких тканей, инфекции ЖКТ.

Режим дозирования

Назначают по 1 табл. (400 мг) 1 раз в сутки.

Побочное действие

Боли в эпигастральной области, головная боль, головокружение, поносы, фоточувствительность.

Противопоказания

Гиперчувствительность к препаратам класса хинолонов.

Особые указания

Для больных с нарушенной функцией почек рекомендуется уменьшение дозы препарата в зависимости от креатининового клиренса. Не следует принимать антациды в течение 4 часов до и 2-х часов после приема максаквина (образуются хелаты с ломефлоксацином и снижается его биодоступность). Препарат принимается по назначению врача с учетом требований, предъявляемых к препаратам группы хинолонов.

Состав и форма выпуска

Максаквин представляет собой таблетки с бороздкой, покрытые пленкой, содержащие 400 мг ломефлоксацина гидрохлорида. Упаковка: флакон — 20 таблеток и картонная упаковка — 100 таблеток.

Производитель
"Серл" (США).

По всем интересующим Вас вопросам обращайтесь, пожалуйста, в представительство фирмы "Витас" (США) по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, 4, телефон: 246-93-66, 246-92-58, 246-72-67, 246-43-96 факс: 246-95-43, телекс: 413872 Vitas SU.

Once-a-day

Maxaquin[®]
(lomefloxacin) 400-mg tablets



00346548



Once-a-day

Maxaqu¹n[®]
(lomefloxacin) 400-mg tablets