

Левифлоксацин (Таваник) в комплексной терапии туберкулёза

Г. Б. СОКОЛОВА, А. Д. КУНИЧАН, Я. В. ЛАЗАРЕВА

НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова

Levofloxacin (Tavanic) in Complex Therapy of Tuberculosis

G. B. SOKOLOVA, A. D. KUNICHAN, YA. V. LAZAREVA

Research Institute of Phthiisopulmonology, I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Доклиническое и клиническое исследование левифлоксацина в комплексе с противотуберкулёзными препаратами I и резервного ряда у 152 впервые диагностированных больных с лекарственно-резистентным туберкулёзом лёгких продемонстрировало эффективность и безопасность препарата. Нежелательные явления, вызванные левифлоксацином (в 8,6% случаев), после его отмены ликвидируются без каких-либо последствий со стороны органов больного. Противотуберкулёзную терапию с левифлоксацином можно использовать у больных с распространённым, остро прогрессирующим, поликавернозным туберкулёзом лёгких, добиться выраженного клинического улучшения и при необходимости за короткое время подготовить пациента к операции.

Ключевые слова: лекарственно-резистентный туберкулёз, противотуберкулёзные препараты, левифлоксацин.

Preclinical and clinical investigations of levofloxacin in complex with antituberculosis drugs of the main and reserve groups in 152 patients with newly diagnosed drug resistant pulmonary tuberculosis demonstrated its efficacy and safety. The adverse events due to levofloxacin (8.6% of the cases) disappeared after discontinuation of the drug use without any affection of the patient's organs. Levofloxacin is applicable in antituberculosis therapy of patients with extended, acute progressing or polycavernous tuberculosis of the lungs. It provides significant clinical improvement and if necessary allows to prepare the patient in a short period for surgical operation.

Key words: drug resistant tuberculosis, antituberculosis drugs, levofloxacin.

Введение

Левифлоксацин разработан в конце 80-х годов XX столетия японскими исследователями фирмы «Daichi Pharmaceutical Ltd». В настоящее время выпускается фирмой «Sanofi-aventis» на заводах «Hoechst Merion-Russel» (Германия) под торговой маркой «Таваник».

Левифлоксацин — оптически активный левовращающий изомер офлоксацина (L-офлоксацин), превосходит офлоксацин по активности в 2 раза в отношении устойчивых и в 3 раза в отношении чувствительных микобактерий туберкулёза [1]. Препарат характеризуется редкой частотой развития побочных реакций. Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности удлинение интервала QT, встречаются редко (1,3%) и несколько чаще (5,1%) — со стороны желудочно-кишечного тракта [2, 3].

Уникальный механизм действия левифлоксацина способствует его применению при туберкулёзной инфекции, вызванной микобактериями,

лекарственная устойчивость которых обусловлена другими механизмами.

Левифлоксацин высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий и грамположительных кокков. Препарат в 2 раза активнее, чем офлоксацин, при действии на атипичные бактерии (хламидии, микоплазмы и легионеллы).

В НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова микробиологические исследования, изучение взаимодействия левифлоксацина с другими противотуберкулёзными препаратами (ПТП) на микробиологическом и клиническом уровнях, оценка эффективности терапии и переносимости начали проводиться с 2002 г.

Туберкулёз лёгких в настоящее время является распространённой и важной клинической проблемой, требующей особого отношения к химиотерапии туберкулёза, что обусловлено рядом следующих факторов: быстрые темпы нарастания лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза не только к препаратам I ряда, но и к части резервных препаратов (протионамид, рифабутин, канамицин); значительное ухудшение

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 127473, Москва, Достоевского ул., 4. НИИ фтизиопульмонологии

Таблица 1. Антимикробное действие левофлоксацина (Levo) в зависимости от выраженности устойчивости МБТ к изониазиду (H), рифампицину (R), стрептомицину (S) и этамбутолу (E)

Штамм <i>M.tuberculosis</i>	Уровень устойчивости (мг/л)				Levo	
	H	R	S	E	МПК мг/л	МБК мг/л
H37Rv	Ч	Ч	Ч	Ч	0,25	0,5
128	Ч	Ч	Ч	Ч	0,25	0,5
117	1	10	25	2,5	0,25	0,5
119	1	40	50	2,5	0,5	0,75
105	10	40	50	Ч	0,5	0,75
123	10	80	50	5,0	1,75	2,5

Примечание. Ч — чувствителен.

течения туберкулёзной инфекции (острое начало и быстрое прогрессирование — в 52% случаев; распространённость процесса (61%); большой удельный вес (72,4%) сопутствующий инфекционной патологии, вызванной патогенной неспецифической микрофлорой (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*), устойчивой (в 78,6% случаев) к препаратам аминогликозидного ряда, рифампицину, беталактамам, макролидам и к другим антибиотикам. Кроме того, приходится учитывать нарастание числа больных туберкулёзом с такими сопутствующими заболеваниями, как наиболее часто встречающиеся — вирусный гепатит (24%), желудочно-кишечная патология (59%) и заболевания ЦНС (17%).

В настоящей публикации представлены результаты доклинического и клинического исследования левофлоксацина.

Материал и методы

В опытах *in vitro* использовали 4 штамма *Mycobacterium tuberculosis*, чувствительных и устойчивых к основным ПТП, и штамм *M.tuberculosis* H37Rv — в качестве контроля.

Набор клинического материала осуществляли в течение 8 месяцев. Эффективность лекарственных режимов, включающих левофлоксацин, оценивали у 152 больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, не получавших ранее фторхинолоны. Возраст больных — от 19 до 56 лет, мужчин — 99, женщин — 53. У 76 из 152 больных было острое начало заболевания и прогрессирующее течение. Инфильтративный туберкулёз диагностирован у 59 больных, казеозная пневмония — у 46, диссеминированный туберкулёз — у 21, фиброзно-кавернозный туберкулёз — у 26 больных. У 145 из 152 пациентов имелся распространённый туберкулёз. У 38 больных был двусторонний процесс, у 24 — поражение одного лёгкого, у 18 — одной доли. У 105 из 152 пациентов в лёгких были выявлены полости распада.

Критериями исключения из исследования были: гиперчувствительность к фторхинолонам, заболевания центральной нервной системы (эпилепсия, склонность к судорожным припадкам), алкоголизм, наркомания, заболевания желудочно-кишечного тракта и печени в острой фазе, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца в период обострения, тяжёлая почечная недостаточность, активная форма подагры, детский и подростковый возраст, беременность, лактация у женщин.

Методами динамического контроля за процессом лечения у больных были: клинический осмотр (ежедневно), рентгено-, томография (до лечения, через 1 и 3 мес), компьютерная томография (до лечения, через 2 и 3 мес.), определение микобактерий туберкулёза (МБТ) в мокроте методами люми-

несцентной микроскопии и посева (до лечения, далее — ежемесячно), анализ крови, мочи, исследование пигментной, ферментативной и белково-синтетической функций печени (до начала лечения, ежемесячно, в конце курса и по показаниям), осмотр отоларинголога (до лечения и по показаниям), осмотр офтальмолога при назначении этамбутола (до, в конце курса и при необходимости в процессе лечения), электрокардиография (до лечения и ежемесячно).

Лекарственная устойчивость МБТ была подтверждена у всех больных методом люминесцентной микроскопии и посева. У двух больных был диагностирован сахарный диабет II ст., у трёх — хронический синусит.

Были исключены из исследования 13 из 152 пациентов в связи с возникшими у них неустраняемыми нежелательными явлениями.

МБТ с множественной лекарственной устойчивостью были выявлены у 46, умеренная — у 106 больных. У 107 (70,5%) из 152 больных в мокроте были выявлены неспецифические бактериальные возбудители инфекций дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), устойчивые в 60–78% случаев к препаратам аминогликозидного ряда, рифампицину, беталактамам, макролидам и пенициллину.

Результаты и обсуждение

Экспериментальные исследования. Результаты изучения противотуберкулёзной активности *in vitro* левофлоксацина представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, левофлоксацин проявляет выраженную активность *in vitro* в отношении МБТ как чувствительных, так и устойчивых к ПТП.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что в течение первых трех дней (72 ч) контакта левофлоксацина с лекарственно-резистентными микобактериями туберкулёза препарат не подавляет их рост, т. е. не проявляет бактериостатического эффекта независимо от его концентрации в выбранных пределах. Число видимых микроколоний МБТ примерно одинаково как в контроле, так и в присутствии левофлоксацина в концентрациях от 0,1 до 0,2 мг/л и количество их статистически не различается. Значительное различие числа микроколоний МБТ в клеточном массиве и вне его можно объяснить тем, что большая часть микобактерий фагоцитируется макрофагами, их микроколонии становятся видимыми при прорастании из этих клеток на более поздних сроках.

К концу 5-го дня контакта левофлоксацина с микобактериями картина резко меняется. Проис-

Таблица 2. Действие левофлоксацина на рост лекарственно-резистентных микобактерий туберкулёза в культуре лёгочной ткани в зависимости от концентрации препарата и срока его воздействия

Левофлоксацин, мг/л	Количество микроколоний МБТ, $M \pm m$, по срокам действия левофлоксацина					
	3-й день		5-й день		7-й день	
	ВНУ*	ВНЕ*	ВНУ	ВНЕ	ВНУ	ВНЕ
0,1	387±18,4	898±39,5	967±18,9	1012±15,1	1023±24,3	1009±31,7
0,2	373±9,3	1063±30,3	578±39,6	1089±17,4	376±31,8	394±27,4
0,5	308±11,7	935±33,6	79±5,2	151±7,0	0	0
1,0	253±21,9	949±30,8	97±3,4	142±3,8	0	0
2,0	209±38,6	912±37,4	77±3,2	0	0	0
Контроль без препарата	385±66,2	1053±49,3	1078±30,1	1161±18,7	Учету не поддается	Учету не поддается

Примечание. * ВНУ — в пределах клеточного массива, ВНЕ — за его пределами; 3-й день контакта: $p_{1-6, 2-6, 3-6, 4-6, 5-6} > 0,1$, 0,05 ВНУ и ВНЕ; 5-й день контакта: $p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3, 1-4} < 0,001$; $p_{1-6} > 0,1$ ВНУ и ВНЕ; 7-й день контакта: $p_{1-2} < 0,01$ ВНУ и ВНЕ.

Таблица 3. Действие Levo в сочетании с изониазидом и рифампицином на рост МБТ, устойчивых к изониазиду (10 мг/л) и рифампицину (80 мг/л) в культуре ткани лёгкого мыши (экспозиция — 7 дней)

Препараты, мг/л	Число микроколоний МБТ на 100 полей зрения во внутриклеточном массиве, $M \pm m$
Изониазид — 10,0	117±27,6
Levo — 1,0	398±26,2
Levo (1,0) + изониазид (10,0)	0
Рифампицин — 10,0	880±48
Levo (1) + Рифампицин (10,0)	367±32,0
Контроль (без препаратов)	1309±17,1

Таблица 4. Действие Levo в сочетании с пипразинамидом на рост МБТ, устойчивых к изониазиду (10 мг/л) и рифампицину (40 мг/л) в культуре ткани лёгкого мыши (экспозиция — 7 дней)

Препараты, мг/л	Число микроколоний МБТ на 100 полей зрения во внутриклеточном массиве, $M \pm m$
Levo — 1,0	399±26,2
Пипразинамид — 25,0	386±26,2
Levo (1,0) + пипразинамид (25,0)	0
Контроль (без препаратов)	1487

Таблица 5. Действие Levo в сочетании с циклосерином на рост МБТ, устойчивых к изониазиду (10 мг/л) и рифампицину (80 мг/л) в культуре ткани лёгкого мыши (экспозиция — 7 дней)

Препараты, мг/л	Число микроколоний МБТ на 100 полей зрения во внутриклеточном массиве, $M \pm m$
Циклосерин 12,5	138±11,6
Levo — 1,0	389±5,8
Levo (1,0) + Циклосерин (12,5)	0
Контроль (без препаратов)	1877±14,6

ходит выраженное дозозависимое снижение числа фазово-плотных («живых») микроколоний МБТ, особенно заметное при концентрациях левофлоксацина 0,5—1,0 мг/л. Большая часть микроколоний разрушается, превращаясь в мелкий детрит. Теряет фазовую плотность. Клеточные элементы при этом погибают. Но уже при концентрации препарата 0,5 мг/л отмечается значимое уменьшение числа микроколоний МБТ. При этом их размеры меньше, чем в контроле и при концентрации левофлоксацина 0,2 мг/л. При концентрации левофлоксацина 2,0 мг/л происходит полное разрушение микроколоний МБТ.

На 7-й день контакта полное разрушение микроколоний МБТ с превращением их в мелкий детрит происходит уже при концентрациях левофлоксацина 0,5, 1,0 и 2,0 мг/л. В то же время

сохраняется жизнеспособность клеточных элементов, вблизи которых определяются разрушенные микроколонии МБТ. При концентрации препарата 0,2 мг/л ещё сохраняется относительно небольшое количество фазово-плотных микроколоний МБТ, однако они не увеличиваются в размере.

Таким образом, в условиях проведённого эксперимента бактериостатический эффект у левофлоксацина отсутствовал. Характерным для препарата оказался бактерицидный эффект, который в культуре лёгочной ткани проявляется через 5—7 дней непрерывного воздействия и сопровождается остановкой роста и тотальным разрушением таких крупных микробных образований, какими являются микроколонии МБТ.

В табл. 3—7 представлены результаты изучения антимикробного действия левофлоксацина в

Таблица 6. Действие Levo в сочетании с протионамидом на рост МБТ, устойчивых к изониазиду (10 мг/л) и рифампицину (80 мг/л) в культуре ткани лёгкого мыши (экспозиция — 7 дней)

Препараты, мг/л	Число микроколоний МБТ на 100 полей зрения во внутриклеточном массиве, $M \pm m$
Протионамид — 1,0	59 ± 4,3
Levo — 1,0	276 ± 6,7
Levo (1,0) + Протионамид (1,0)	0
Контроль (без препаратов)	1909 ± 48,6

Таблица 7. Действие Levo в сочетании с этамбутолом на рост МБТ, устойчивых к изониазиду (10 мг/л), рифампицину (80 мг/л) и к этамбутолу (5 мг/л) в культуре ткани лёгкого мыши (экспозиция — 7 дней)

Препараты, мг/л	Число микроколоний МБТ на 100 полей зрения во внутриклеточном массиве, $M \pm m$
Этамбутол — 5,0	543 ± 14,6
Levo — 1,0	279 ± 5,8
Levo (1,0) + этамбутол (5,0)	466 ± 13,7
Контроль (без препаратов)	1877 ± 14,6

Таблица 8. Фармакокинетические свойства Levo

Биодоступность, %	C_{max} , мг/л *	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч**	AUC, мг · ч/л	Связывание с белками, %
95—100	3,7—8,9	0,8—2,4	6,3—8,0	31,7—99,7	30—40

Примечание. * При увеличении дозы Levo с 250 до 1000 мг на приём отмечено дозозависимое увеличение C_{max} до 8,9 мг/л и AUC до 99,7 мг·ч/л.

сочетании с ПТП на рост МБТ, устойчивых к изониазиду и рифампицину.

Таким образом, при сочетании левофлоксацина с изониазидом, пиперазиномидом, циклосерином и протионамидом проявляется выраженный синергидный эффект. На 7-й день контакта происходит полное разрушение микроколоний МБТ, что не наблюдается при воздействии каждого препарата по отдельности.

При сочетании левофлоксацина и рифампицина не проявляется выраженный синергидный бактерицидный эффект. К 7-у дню контакта не отмечено достоверного уменьшения количества микроколоний МБТ и их размеров, по сравнению с таковыми при использовании одного левофлоксацина.

Полученные данные о сочетании левофлоксацина с рифампицином свидетельствуют об осторожности при назначении этих препаратов больным туберкулёзам с МЛУ.

Не выявлено положительного взаимодействия между левофлоксацином и этамбутолом. Каждый препарат проявляет самостоятельное антимикробное действие.

Активность левофлоксацина (мг/л) в отношении нетуберкулёзных МБ микобактерий. При изучении *in vitro* активности левофлоксацина в отношении нетуберкулёзных микобактерий (МБ) было установлено, что *M.kansasii* и *M.fortuitum* подвергаются полному разрушению при концентрациях левофлоксацина 0,5—1,0 и 0,25—0,5 мг/л соответственно. Левофлоксацин ингибирует рост клеток *M.avium*, расположенных внеклеточно, и не оказывает эффекта на расположенные внутриклеточ-

но. *In vitro* было показано, что левофлоксацин в концентрации 0,75 мг/л ингибирует *M.leprae*.

Фармакокинетика левофлоксацина. Фармакокинетические параметры левофлоксацина представлены в табл. 8.

Следует подчеркнуть, что $T_{1/2}$ составляет 6,3—8,0 ч, длительное пребывание левофлоксацина в крови подтверждает возможность приёма препарата один раз в сутки. Препарат следует принимать натощак, так как пища, особенно у больных с тяжёлыми проявлениями туберкулёза и нарушением вследствие этого пищеварения, резко замедляет всасывание левофлоксацина.

Для левофлоксацина характерна в основном почечная экскреция (82—90%), а экскреция с желчью и калом минимальна — 2—3%.

В культуре ткани лёгкого мыши было показано, что в пределах концентраций, соответствующих клиническим дозировкам (1—10 мг/л), левофлоксацин не оказывает токсического действия на клеточные элементы лёгкого.

В культуре ткани кроликов нами было определено содержание левофлоксацина в респираторных органах. Произведен расчёт отношения максимальных концентраций левофлоксацина в респираторных тканях к концентрациям в плазме тех же животных. Они составили: в альвеолярных макрофагах — 410%; слизистой бронхов — 243%; в лёгких — 386%.

Полученные данные свидетельствуют о накоплении в больших количествах левофлоксацина в респираторных клетках.

В области химиотерапии туберкулёза в последние годы в России практически врачи сталкиваются с определенными проблемами, обусловлен-

Таблица 9. Режим лечения впервые выявленного остро прогрессирующего туберкулеза с умеренной лекарственной устойчивостью

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения, мес
Фаза интенсивной терапии (стационар)					
Изониазид	10	Парентерально и внутрь	10 и 18 ³⁰ после еды	2 раза в сутки, ежедневно	3
Левифлоксацин (Таваник)	8,3	Внутрь	8 ³⁰ до еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	10 ⁰⁰ после еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
Этамбутол	25	Внутрь	17 ³⁰ до еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
Канамицин	16	Внутри-мышечно	10 ⁰⁰	1 раз в сутки, ежедневно	3

Примечание. * При необходимости и при сохранении чувствительности МБТ к рифампицину его назначали после отмены левофлоксацина в дозе 10 мг/кг.

Таблица 10. Режим лечения впервые выявленных больных с распространёнными деструктивными формами туберкулёза с умеренной лекарственной устойчивостью

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения, мес
Фаза интенсивной терапии (стационар)					
Изониазид* (при сохранении чувствительности МБТ)	5 и 10	Внутрь и внутривенно	После еды	Внутривенно утром, внутрь — вечером	3
Левифлоксацин (Таваник)	8,3 (не более 1500 мг)	Внутрь	8 ³⁰ до приема пищи	1—2 раза в сутки, ежедневно	3
Канамицин или капреомицин	16 (не более 1,5 г)	Внутри-мышечно	10 ⁰⁰	1 раз в сутки, ежедневно	3
Пиразинамид	25 (не более 2,5 г)	Внутрь	14 ⁰⁰ после еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
Протионамид	12,5 (не более 1,0 г)	Внутрь	0,5 г или 0,75 г, или 1,0 г после еды	1 раз в сутки или 1 г на ночь*	3
Рифабутин	5 (не более 0,45 г в сутки)	Внутрь	14 ⁰⁰ , после еды	1 раз в сутки, ежедневно	3

Примечание. * Назначение изониазида возможно при устойчивости к нему МБТ не более 10 мг/л. Рифабутин назначают при устойчивости МБТ к рифампицину не более 20—30 мг/л.

ными большим удельным весом неспецифической микрофлоры. Так, у 107 (70,5%) из 152 больных в мокроте были выявлены неспецифические бактериальные возбудители инфекций дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*, устойчивые в 60—78% случаев к препаратам аминогликозидного ряда, рифампицину, беталактамам, макролидам и пенициллину. Левифлоксацин в отличие от ранних фторхинолонов I и II поколения, зарегистрированных при лечении туберкулёза, обладает высокой антимикробной активностью не только в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, но и ряда атипичных возбудителей (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp.).

Клинические исследования

Цель исследования — оценка клинико-рентгенологической, бактериологической эффективности и безопасности лечения левофлоксацином (таваник) в комплексной терапии туберкулеза.

Режим лечения. Левифлоксацин назначался внутрь натошак в зависимости от массы тела из расчёта 8,3 мг/кг массы тела. У пациентов с массой тела 30—40 кг — 250 мг препарата на один прием, с массой тела 50—70 кг — 500 мг, с массой тела более 70 кг — 1,0 г препарата на 2 приема в сутки, с массой тела более 90 кг 1,5 г на 2 приема. Продолжительность терапии левофлоксацином составляла 3 месяца.

При лекарственной устойчивости МБТ левофлоксацин сочетали с основными и резервными препаратами, к которым МБТ были чувствительны (табл. 9, 10).

При лечении левофлоксацином сопутствующих неспецифических воспалительных заболеваний органов дыхания (хронический бронхит, синусит) проводилась клиническая и микробиологическая оценка эффективности лечения этих больных. Больные сахарным диабетом получали инсулин.

Вместо протионамида (при его плохой переносимости) целесообразно назначение ПАСК

Таблица 11. Режим лечения впервые выявленного остро прогрессирующего лекарственно-резистентного туберкулёза (устойчивость к рифабутину — 80 мг/л, изониазиду — 30 мг/л)

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения, мес
Фаза интенсивной терапии (стационар)					
Левифлоксацин (Таваник)	8,3	Внутрь	8 ³⁰ до еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
ПАСК	0,2 (не более 12,0 г)	Внутрь	14 ⁰⁰ , 18 ⁰⁰ , после еды	2 раза в сутки ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	10 ⁰⁰ , после еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
Циклосерин	12,5	Внутрь	23 ⁰⁰ , после еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
Капреомицин	16	Внутримышечно	10 ⁰⁰	1 раз в сутки, ежедневно	3

Таблица 12. Динамика исчезновения симптомов интоксикации

Всего больных	Из них с интоксикацией, абс (%)	Исчезновение интоксикации, по месяцам, абс. (%)			
		1	2	3	Всего
139*	139 (100,0)	19 (13,7)	36 (25,9)	45 (32,4)	100 (72,0)

Примечание. * Тринадцать больных (8,6%) из 152 не вошли в разработку в связи с возникшими у них нежелательными явлениями.

Таблица 13. Частота и сроки прекращения бактериовыделения

Всего больных с МБТ	Число больных с устойчивостью к R, E, S, K, PAS	Число больных с МЛУ (H, R)	Прекращение бактериовыделения по месяцам, %			
			1	2	3	Всего
152*	106	—	16 (15,1)	29 (27,4)	49 (46,2)	94 (88,7)
	—	46	4 (8,7)	13 (28,3)	16 (34,8)	33 (71,8)

Примечание. * Все больные туберкулёзом, выделяющие МБТ, вошли в разработку.

или циклосерина (табл. 11). Одновременно с приёмом циклосерина больной принимает 20 мг витамина В₆. Обязателен приём глутаминовой кислоты по 0,5—1,0 г на три приёма, до еды. Больным с повышенной эмоциональной возбудимостью целесообразно за 30 мин до приёма циклосерина назначение феназепам.

У 47 из 152 больных, выявленных больных, туберкулёз лёгких был диагностирован через 8—11 мес от начала первых проявлений заболевания. За этот период все 47 больных наблюдались у терапевтов по поводу «пневмонии, бронхита» и периодически лечились антибиотиками широкого спектра действия. При обследовании в Институте фтизиопульмонологии у этих пациентов были выявлены сформированные туберкулезные каверны, фиброзный стеноз бронхов и выраженный плевропневмосклероз. Из 106 больных у 34 выявлена устойчивость к рифампицину (R), у 60 — к стрептомицину (S) у 49), к канамицину (K) — у 11, у 6 — к этамбутолу (E) и у 6 — к ПАСК (PAS). Выраженная МЛУ — к изониазиду (10 мг/л) и рифампицину (80 мг/л) наблюдалась у 26 больных, умеренная к изониазиду (до 1 мг/л), рифампицину (до 40 мг/л) — у 20.

Туберкулёзная интоксикация (повышение температуры тела от субфебрильной у 69 до фебрильной у 83 больных, слабость, потливость, дефицит веса, депрессивное состояние) наблюдалась у всех больных. Изменения гемо-

граммы периферической крови имели все 152 пациента: лейкоцитоз от 8 800 до 10 600 в 89 случаях, от 11 200 до 13 700 — в 63; ускоренная СОЭ — от 29 до 36 мл/ч — у 87 больных и от 40 до 58 — у 36, увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов от 7 до 11, снижение уровня гемоглобина до 9,3 было отмечено у 59 больных. Нарушение менструального цикла выявлено у 19 из 53 женщин. Таким образом, контингент больных был тяжёлым: выраженная интоксикация (у 88,2%), большая распространённость процесса (у 95,4%) и лекарственная устойчивость (в 100,0% случаев).

Сохранялись симптомы интоксикации, но в значительно менее выраженных проявлениях у 39 пациентов с распространёнными деструктивными формами туберкулёза и с множественной лекарственной устойчивостью (табл. 12).

Важным результатом терапии с использованием левофлоксацина является прекращение бактериовыделения. При наличии МЛУ негативация мокроты через 3 месяца лечения наступила у 71,8% больных, при полирезистенции за этот же срок у 88,7% (табл. 13). Сохранилось бактериовыделение у 6 больных с остро прогрессирующим, распространённым процессом, выделяющих високорезистентные МБТ к основным ППТ.

По данным рентгенологического исследования, включая КТ, через 3 месяца лечения отмечена выраженная регрессия казеозно-пневмонических

Таблица 14. Характеристика нежелательных явлений

Всего больных	Из них с нежелательными явлениями, абс.,%	Медикаментозное поражение печени	Боли в суставах	Диспептические явления (тошнота, неустойчивый стул)	Повышение температуры тела	Отмена препарата
152	13 (8,6)	3	3	6	1	13

процессов, уменьшение размера очагов, фокусов, каверн, истончение их стенок. Включение в комплексную терапию прогрессирующего лекарственно-резистентного туберкулёза левофлоксацина предотвращало распространение некроза, его расплавление и формирование полостей распада. Пятнадцать больных после 2—3-месячной подготовительной комбинированной химиотерапии с включением левофлоксацина были успешно оперированы.

Хронический неспецифический синусит у трех больных был излечен в течение 7—9 дней. Патогенная неспецифическая микрофлора не определялась в мокроте через 2—3 дня лечения левофлоксацином.

Нежелательные явления. Переносимость левофлоксацина у большинства больных была удовлетворительной. Нежелательные явления в процессе лечения левофлоксацином возникли у 13 (8,6%) из 152 больных (табл. 14).

В трёх случаях на 7-, 9- и 15-й день лечения возникло медикаментозное поражение печени. Клинические симптомы поражения печени отсутствовали. Отмечалось повышение показателей активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, в 4, 3 и в 5 раз превышающие норму. Пигментная, белково-синтетическая функции печени не были нарушены. Нормализация лабораторных показателей печени наступила через 6, 10 и 12 дней после отмены левофлоксацина и проведения дезинтоксикационной терапии.

У трёх пациентов левофлоксацин был отменён через 15, 16 и 19 дней после начала приёма препарата, в связи с появлением интенсивных болей в коленных, локтевых и плечевых суставах. Местной кожной реакции, отека суставов не возникало. После отмены левофлоксацина, проведения дезинтоксикационной и витаминотерапии болевой синдром исчез через 4, 5 и 7 дней.

У 6 пациентов через 19, 24, 26, 31, 40 и 44 дня лечения левофлоксацином появились диспептические явления (тяжесть и болезненность в животе после приёма пищи, неустойчивый стул). После отмены левофлоксацина вышеперечисленные явления ликвидировались в течение 4—5 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schito G. C., Debbia E. A., Marchese A. A. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: Topic T 1: 3—9.

В одном случае наблюдалось повышение температуры тела до 38,6°С и гиперемия кожи лица. Отмена левофлоксацина, назначение антигистаминных препаратов, увеличение объёма потребляемой жидкости позволили устранить аллергическую реакцию в течение двух суток.

Нежелательные явления левофлоксацина не относятся к серьёзным.

Переносимость левофлоксацина больными с казеозной пневмонией и тяжёлой формой диабета была хорошей.

Ежемесячное проведение ЭКГ в процессе лечения левофлоксацином не выявило ухудшений со стороны сердца. Не было отмечено отклонений и со стороны ЦНС.

Заключение

Доклиническое и клиническое исследование левофлоксацина в комплексе с противотуберкулёзными препаратами I и резервного ряда у 152 впервые диагностированных больных с лекарственно-резистентным туберкулёзом лёгких продемонстрировало эффективность и безопасность препарата. Нежелательные явления, вызванные левофлоксацином (в 8,6% случаев), после его отмены ликвидируются без каких-либо последствий со стороны органов больного. Ценностью противотуберкулёзной терапии, включающей левофлоксацин, является возможность использовать его с эффектом у больных с распространённым, остро прогрессирующим, поликавернозным туберкулёзом лёгких, добиться выраженного клинического улучшения и при необходимости за короткое время подготовить пациента к операции.

Достижение эффекта обусловлено: высокой биодоступностью (до 100%) и антимикробной активностью левофлоксацина; накоплением в больших количествах левофлоксацина в альвеолярных макрофагах и в ткани лёгкого; выраженным взаимодействием левофлоксацина с изониазидом, пиразинамидом, протионамидом и циклосерином на микробиологическом уровне. При комбинации левофлоксацина с этамбутолом или рифампицином антимикробное взаимодействие отсутствует.

2. Яковлев С. В., Яковлев В. П. Применение левофлоксацина при лечении инфекции дыхательных путей. *Антибиотики и химиотер* 2002; 8: 32—42.
3. Simpson I. N., Harding J. Levofloxacin review of tolerability and safety. *Intern J Antimicrob Agents* 2001; 17: Suppl 1.