

# Эффективность и переносимость левофлоксацина в режимах химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

**В.Ю. Мишин, Л.П. Мартынова, А.Н. Наумова, О.Г. Комиссарова**

Формирование приобретенной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) является одной из главных причин недостаточно эффективной химиотерапии и, следовательно, весьма существенным фактором при выборе оптимальных режимов лечения туберкулеза легких (ТЛ) [1–4]. Наличие у больных ТЛ лекарственной устойчивости МБТ приводит к рецидивам заболевания, развитию хронических и неизлечимых форм, а в ряде случаев и к летальным исходам [3, 5].

Особенно тяжело ТЛ протекает у больных, у которых имеется множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ к основным и самым активным противотуберкулезным препара-

там: изониазиду, рифампицину, пиразинамиду, этамбутолу и стрептомицину. Такой вид специфического поражения легочной ткани определяется как множественно лекарственно-устойчивый туберкулез легких (МЛУ-ТЛ) [6, 7].

Химиотерапия больных МЛУ-ТЛ проводится комбинацией резервных противотуберкулезных препаратов: канамицин (амикацин) или капреомицин, протионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота (ПАСК) и фторхинолоны (ФХ) [8, 9]. Все известные резервные препараты, исключая ФХ, используются для лечения туберкулеза с 1960-х годов, и только ФХ применяются в клинике последние 20 лет, зарекомендовав себя высокоэффективными препаратами для лечения широкого круга острых бактериальных инфекций. При этом такие ФХ, как ломефлоксацин, цiproфлоксацин и офлоксацин, обладают высокой бактерицидной активностью в отношении МБТ и входят во все режимы химиотерапии МЛУ-ТЛ [10–17].

Основным достоинством ФХ является особый механизм действия на МБТ, принципиально отличающийся от механизма действия других противотуберкулезных препаратов, что обеспечивает бактерицидный эффект и активность в отношении МЛУ-штаммов МБТ. ФХ ингибируют хромосомную и плазмидную ДНК-гиразу (фер-

мент, ответственный за стабильность пространственной структуры микробной ДНК), что вызывает деспирилизацию ДНК микробной клетки и ведет к ее гибели. ФХ оказывают быстрое бактерицидное действие не только на внеклеточно расположенные МБТ, но и на внутриклеточные формы возбудителя [12, 17].

В последнее время появились новые эффективные ФХ. К таким препаратам относится левофлоксацин (лево-вращающий изомер офлоксацина). Левофлоксацин имеет в два раза большую, чем у офлоксацина, активность в отношении МБТ и значительно лучше переносится. Левофлоксацин хорошо проникает в ткани и биологические жидкости человека. Легкие, печень, сердце, кости, предстательная железа относятся к тем органам, в которых левофлоксацин накапливается в концентрациях, превышающих ингибирующие концентрации для большинства грамположительных и грамотрицательных микробов, в том числе и МБТ [17–19].

Целью настоящего исследования явилось определение микробиологическими методами бактериостатической и бактерицидной активности левофлоксацина (Таваник, Aventis Pharma) в отношении МБТ, устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам, а также изучение его эффективно-

**Владимир Юрьевич Мишин** – профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ), главный научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ) РАМН.

**Людмила Павловна Мартынова** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ЦНИИТ РАМН.

**Анжелика Николаевна Наумова** – ассистент кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ.

**Оксана Геннадьевна Комиссарова** – ассистент кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ.

сти и переносимости в режимах химиотерапии при лечении больных МЛУ-ТЛ.

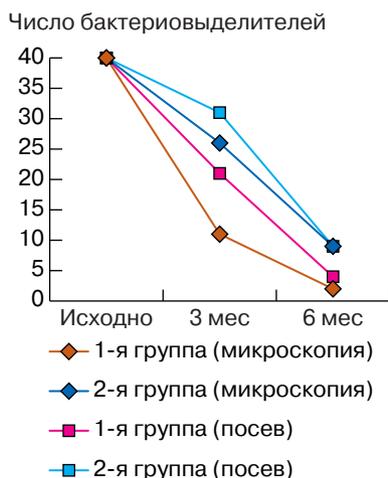
### Активность левофлоксацина против МБТ *in vitro*

В отделе микробиологии ЦНИИТ РАМН определяли активность левофлоксацина (раствор левофлоксацина 500 мг в 100 мл) *in vitro* против МБТ. В эксперименте использовали лабораторный штамм МБТ H37Rv и 9 клинических изолятов МБТ, выделенных от больных ТЛ и устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам.

Определялись минимальная бактерицидная концентрация (МБК) левофлоксацина (концентрация, вызывающая полное подавление роста МБТ) и минимальная ингибирующая концентрация (МИК) – концентрация, приводящая к уменьшению числа колоний на плотных питательных средах.

Полное подавление роста лабораторного штамма МБТ H37Rv наблюдалось при концентрации левофлоксацина в пределах от 6,25 до 12,5 мкг/мл. Среднее значение МБК левофлоксацина, полученное по результатам трех серий опытов, составило 10,4 мкг/мл.

Угнетение роста клинических изолятов МБТ на плотной питательной среде наблюдалось при концентрации левофлоксацина от 3,74 до 8,68 мкг/мл (среднее значение МИК – 6,36 мкг/мл).



Число бактериовыделителей в группах: определение методом микрокопии и методом посева мокроты на питательные среды.

Наиболее значимый для клинической практики бактерицидный эффект в отношении клинических изолятов МБТ, резистентных к основным противотуберкулезным препаратам, наблюдался при концентрации левофлоксацина 9,48 мкг/мл. При этом МБК левофлоксацина для лабораторного штамма и клинических изолятов составляет 9,94 мкг/мл. Эта концентрация определяется как пороговая и может использоваться при постановке теста на лекарственную чувствительность МБТ к левофлоксацину.

### Клиническая эффективность левофлоксацина при МЛУ-ТЛ

Изучение эффективности левофлоксацина в режимах химиотерапии МЛУ-ТЛ проведено у 40 больных деструктивным ТЛ в возрасте от 20 до 50 лет, составивших 1-ю (основную) группу. Все больные были бактериовыделителями. При этом у 21 больного наблюдалась лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину и стрептомицину, у 10 – к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу и у 9 – к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу и пипразинамиду.

Диссеминированный туберкулез легких был установлен у 5 человек, инфильтративный – у 12, казеозная пневмония – у 4 и фиброзно-кавернозный ТЛ – у 19. Большинство больных (32 человека) имели распространенный ТЛ с поражением более 2 долей, при этом у 22 больных процесс был двусторонним.

В клинической картине преобладали симптомы интоксикации с высокой температурой тела, потливостью, адинамией, изменениями в крови воспалительного характера, лимфопенией, увеличением СОЭ до 40–50 мм/ч. Локальные проявления болезни включали кашель с выделением слизисто-гноющей или гноющей мокроты, подчас в значительном количестве, в легких выслушивались обильные влажные хрипы.

В 1-й группе режим химиотерапии состоял из комбинации резервных

противотуберкулезных препаратов: левофлоксацина, амикацина, протионамида, циклосерина и ПАСК. Левофлоксацин назначали в капсулах по 500 мг однократно в утренние часы, остальные резервные препараты применялись в обычных дозировках (капреомицин – 16 мг/кг массы тела, протионамид – 10 мг/кг, циклосерин – 10 мг/кг, ПАСК – 12 г в сутки).

Во 2-ю группу (сравнения) вошли 40 пациентов, сопоставимых по клиническим формам ТЛ и характеру лекарственной устойчивости МБТ к основным противотуберкулезным препаратам. Пациентам в этой группе назначали аналогичный 1-й группе режим химиотерапии, за исключением левофлоксацина (комбинация амикацина, протионамида, циклосерина и ПАСК). Помимо случайного отбора, в эту группу были отнесены больные, имевшие противопоказания к назначению левофлоксацина: устойчивость МБТ к ФХ, известная непереносимость ФХ, выраженные явления дисбактериоза кишечника.

Терапевтический эффект оценивали к концу 3-го и 6-го месяцев химиотерапии. При анализе эффективности режимов химиотерапии у больных 1-й и 2-й групп учитывалась клинкорентгенологическая и бактериологическая динамика болезни. При этом основной акцент делался на показатель прекращения бактериовыделения по данным микрокопии и посева мокроты на питательные среды (рисунки).

Через 3 мес лечения у больных 1-й группы, получавших в составе режима химиотерапии левофлоксацин, прекращение бактериовыделения по данным микрокопии мокроты было достигнуто в 72,5% случаев (у 29 из 40 пациентов). Среди больных 2-й группы, лечившихся той же комбинацией, но без левофлоксацина, бактериовыделение прекратилось у 35% (14 из 40 пациентов), что оказалось в 2,1 раза меньше, чем у больных 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

Через 6 мес химиотерапии добиться прекращения бактериовыделения по данным микрокопии мокроты уда-

лось у 95% больных 1-й группы и у 77,5% – 2-й группы. К этому времени бактериовыделителями оставались всего 5% пациентов 1-й группы, что оказалось в 4,5 раза меньше по сравнению со 2-й группой (22,5%).

Сроки прекращения выделения МБТ, определенные методом посева на питательные среды, у больных 1-й и 2-й групп также существенно разнятся. Так, через 3 мес в 1-й группе прекращения бактериовыделения удалось достичь у 52,5% пациентов, что вдвое больше, чем во 2-й группе, – 22,5% ( $p < 0,05$ ). Через 6 мес лечения только 4 больных (10%) 1-й группы остались бактериовыделителями, тогда как во 2-й группе бактериовыделение сохранялось в 2,3 раза чаще – у 9 пациентов (22,5%,  $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что режим химиотерапии с использованием левофлоксацина является более эффективным в подавлении и уничтожении множественно-устойчивой популяции МБТ.

Инволюция локальных изменений в легких у больных МЛУ-ТЛ 1-й и 2-й групп шла замедленными темпами ввиду распространенности казеозно-деструктивных изменений. К концу 6-го месяца химиотерапии закрытие каверн в легких было достигнуто у 17 из 40 пациентов (42,5%) 1-й группы и всего у 22,5% 2-й группы (9 человек), что оказалось в 1,9 раза меньше ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что у больных 1-й группы в более ранние сроки происходило рассасывание перикавитарной инфильтрации, что позволяло применять искусственный пневмоторакс. Именно в этих случаях у 10 из 40 больных (25%), получавших левофлоксацин, удалось закрыть каверны в легких к концу 6-го месяца лечения.

7 из 40 больных (17,5%) 1-й группы, имевших противопоказания для искусственного пневмоторакса в виде обширных плевропульмональных сращений, за этот период времени были подготовлены к плановому оперативному вмешательству, которое наряду с химиотерапией и искусственным пневмотораксом является основным методом лечения МЛУ-ТЛ [1, 5].

У пациентов 2-й группы искусственный пневмоторакс и оперативные вмешательства были применены соответственно у 5 и 4 из 40 (12,5 и 10%) больных.

У больных 1-й группы в процессе 6-месячной химиотерапии не было установлено развития вторичной лекарственной устойчивости МБТ к левофлоксацину.

### Переносимость левофлоксацина при МЛУ-ТЛ

Клиническими и лабораторными методами побочные эффекты (ПЭ) противотуберкулезных препаратов были выявлены у 22 (55%) из 40 больных 1-й группы и у 21 (52,5%) – 2-й группы. Таким образом, существенных различий по частоте ПЭ при режимах химиотерапии резервными препаратами с добавлением левофлоксацина или без него установлено не было ( $p > 0,05$ ).

Среди 22 больных 1-й группы с ПЭ резервных противотуберкулезных препаратов у 6 пациентов (27,3%) наблюдались патологические изменения со стороны центральной и периферической нервной системы (головные боли, нарушения сна, депрессия, психоз, парестезии, ототоксичность и т.п.), у 4 (18,2%) – со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, тошнота, рвота, боли в животе, диарея), у 4 (18,2%) – со стороны печени (повышение уровней трансаминаз, лекарственный гепатит), у 2 (9,1%) – со стороны почек, у 1 (4,5%) – со стороны крови (анемия, агранулоцитоз, лимфопения) и у 6 (27,3%) – кожные аллергические реакции.

Во 2-й группе среди ПЭ у 7 пациентов (33,3%) наблюдались патологические изменения центральной и периферической нервной системы, у 3 (14,3%) – желудочно-кишечного тракта, у 4 (19%) – печени, у 2 (9,5%) – почек и у 5 (22,7%) – кожные аллергические реакции.

Следовательно, существенной разницы в характере ПЭ между группами выявлено также не было.

Анализ клинических проявлений ПЭ противотуберкулезных препара-

тов и комплексных биохимических, цитохимических и иммунологических исследований, а также метод отмены и последовательного назначения резервных препаратов позволили установить частоту ПЭ на конкретные резервные препараты. Побочные эффекты были обусловлены: ПАСК – у 7 и 6 больных 1-й и 2-й групп соответственно, циклосерином – у 6 и 7 человек; протионамид вызвал ПЭ у 5 больных в каждой группе, амикацин – у 3. Только у 1 больного с диспепсическими явлениями и диареей, которые возобновлялись при повторном назначении левофлоксацина, удалось связать эти ПЭ с применением данного препарата, что послужило основанием для его отмены (наряду с протионамидом и амикацином) на 2-м месяце лечения.

Таким образом, режимы химиотерапии МЛУ-ТЛ комбинацией резервных препаратов с включением левофлоксацина и без него существенно не различались по частоте ПЭ. В основном частота и характер ПЭ определяются старыми препаратами, преимущественно ПАСК, циклосерином и протионамидом.

### Заключение

В опытах *in vitro* установлено, что минимальная бактериостатическая концентрация левофлоксацина для лабораторного штамма H37Rv и клинических изолятов множественно лекарственно-устойчивых МБТ составляет 6,36 мкг/мл, а минимальная бактерицидная концентрация – 9,48 мкг/мл. Последняя концентрация определяется как критическая (пороговая) и может использоваться при постановке теста на лекарственную чувствительность МБТ к левофлоксацину.

Применение левофлоксацина в капсулах по 500 мг 1 раз в сутки в сочетании с амикацином, протионамидом, циклосерином и ПАСК у 40 больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких показало его высокую и специфическую активность против МБТ, устойчивых к основным противотуберкулезным препаратам. Включение левофлоксацина в комби-

нацию резервных препаратов позволило в те же сроки прекратить бактериовыделение у в 2 раза большего числа больных МЛУ-ТЛ. При этом лечение левофлоксацином хорошо переносилось, практически не вызывая неустраняемых побочных эффектов.

Режим химиотерапии комбинацией резервных противотуберкулезных препаратов, состоящей из амикацина, протионамида, циклосерина и ПАСК, с включением левофлоксацина обладает достаточной эффективностью при множественно лекарственно-устойчивом туберкулезе легких, что и определяет целесообразность его назначения таким больным.

**Список литературы**

1. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. // Рус. мед. журн. 2000. № 12. С. 496.
2. Мишин В.Ю. и др. // Пробл. туб. 2002. № 12. С. 18.
3. Мишин В.Ю. // Consilium-Medicum. 2002. Т. 4. № 12. С. 645.
4. Guidelines for the Management of Drug-resistant Tuberculosis. WHO, 1997. 47 p.
5. Мишин В.Ю. // Пульмонология. 2001. № 4. С. 40.
6. Мишин В.Ю. и др. // Пробл. туб. 2002. № 12. С. 18.
7. Чуканов В.И. и др. // Бюлл. Сибирского отделения РАМН. 2000. № 1. С. 56.
8. Мишин В.Ю. и др. // Consilium-Medicum. 2001. Т. 3. № 3. С. 148.
9. Guidelines for Establishing Dots-plus Pilot Projects for the Management of Multi-drug-resistant Tuberculosis. WHO, 2000. 95 p.
10. Мишин В.Ю. и др. // Пробл. туб. 1999. № 6. С. 20.
11. Падейская Е.Н. // Инфекция и антимикробная терапия. 2001. № 3 (1). С. 4.
12. Падейская Е.Н. Избранные лекции для практикующих врачей. М., 2002. 384 с.
13. Tumbanatham A., Vinodkuram S. // J. Assoc. Physicians India. 2000. № 2. P. 647.
14. Шмелев Е.И., Чуканов В.И. // Consilium-Medicum. 2000. Т. 2. № 10. С. 429.
15. Яковлев В.П. и др. Ципрофлоксацин в клинической практике. М., 2000. 271 с.
16. Berning S. // Drugs. 2001. V. 61. № 1. P. 9.
17. Zhanel G.C. et al. // Drugs. 2002. V. 62. № 1. P. 13.
18. Падейская Е.Н. // Качественная клиническая практика. 2003. № 1. С. 4.
19. Соколова Г.Б. и др. // Антибиотики и химиотерапия. 2002. Т. 47. № 6. С. 12.

**Подписка**

Уважаемые читатели! Если вас заинтересовал наш журнал, вы можете оформить подписку на журнал **“Атмосфера. Пульмонология и аллергология”** в любом отделении связи России и СНГ. Стоимость подписки на каждое полугодие 2005 г. по каталогу агентства “Роспечать” – 66 руб.

Ф. СП-1

Министерство связи России  
«Роспечать»

**АБОНЕМЕНТ** на ~~газету~~ журнал **81166**  
(индекс издания)

**Атмосфера. Пульмонология и аллергология**  
(наименование издания)      Количество комплектов

на \_\_\_\_\_ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда \_\_\_\_\_  
(почтовый индекс)      (адрес)

Кому \_\_\_\_\_  
(фамилия, инициалы)

---

**ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА**

на ~~газету~~ журнал **81166**  
(индекс издания)

**Атмосфера. Пульмонология и аллергология**  
(наименование издания)

Стоимость	подписки	_____ руб. _____ коп	Количество комплектов
	пере-адресовки	_____ руб. _____ коп	

на \_\_\_\_\_ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда \_\_\_\_\_  
(почтовый индекс)      (адрес)

Кому \_\_\_\_\_  
(фамилия, инициалы)