

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-штамов 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.

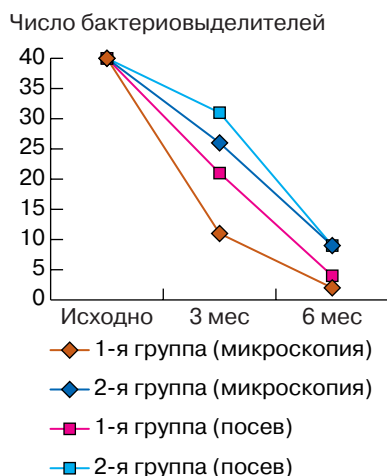
Активность левофлоксацина против МБТ *in vitro*

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 Н37Rv 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 Н37Rv 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 микроскопии 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 микроскопии 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 микроскопии 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 микроскопии 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. ●