

Информация о новом противотуберкулезном препарате Таваник®

Г.Б. Соколова

Отдел по разработке новых лекарственных режимов
НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

Препарат разработан фирмой «Daiichi Pharmaceutical» (Япония). Выпускается фирмой «Hoechst Marion Roussel» (Германия).

Левифлоксацин (Таваник) - активный левовращающий изомер офлоксацина (L-офлоксацин).

Левифлоксацин обладает более низкой, чем офлоксацин, токсичностью в отношении клеточных элементов легочной ткани. Его максимально переносимая концентрация находится в пределах 50 мкг/мл, что более чем в 10 раз превышает его терапевтические концентрации.

Левифлоксацин в сравнении с офлоксацином *in vitro* и *in vivo* в 2 раза активнее в отношении устойчивых и в 3 раза активнее в отношении чувствительных микобактерий туберкулеза. Левифлоксацин оказывает бактерицидное действие на лекарственно-резистентные микобактерии туберкулеза (МБТ). Минимальная бактерицидная концентрация находится в пределах 0,5-1,0 мкг/мл. Бактерицидное действие левифлоксацина начинается после 3 дней применения и достигает максимума к 7-му дню. Оно проявляется в разрушении микроколоний микобактерий туберкулеза с превращением их в детрит. При этом клеточные элементы культуры легочной ткани сохраняют полную жизнеспособность. При сочетании левифлоксацина с изониазидом и пипразинамидом значительно повышается антимикробный эффект (в 11 и в 2,7 раза соответственно). При сочетании левифлоксацина с рифампицином антимикробный эффект несколько снижается.

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 др.).

Левифлоксацин быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь. Биодоступность 500 мг левифлоксацина после перорального приема составляет 99%. Фармакокинетические характеристики после приема 500 мг левифлоксацина составляют: $C_{\text{макс}}$ 5,1±0,8 мкг/мл, $T_{\text{макс}}$ - 1,3±0,6 ч., период полувыведения 6,3±0,6 ч. Препарат хорошо проникает в жидкости и ткани, накапливаясь в них в концентрациях, значительно превышающих концентрации в сыворотке крови. Левифлоксацин преимущественно выделяется с мочой в неизмененном виде. После перорального

приема примерно 87% принятой дозы выделяется с мочой в неизмененном виде в течение 48 часов.

Левифлоксацин в комплексной терапии туберкулеза использовали в двух лекарственных формах: таблетки по 500 мг один раз в сутки внутрь и раствор, содержащий 500 мг левифлоксацина в 100 мл инфузионного раствора, для ультразвуковых ингаляций.

Показания для применения левифлоксацина в комплексной терапии туберкулеза:

- острое начало заболевания и прогрессирующее течение;
- лекарственно-резистентный туберкулез;
- эндобронхиальная патология туберкулезного и неспецифического генеза;
- сопутствующие туберкулезу неспецифические воспалительные заболевания органов дыхания.

Противопоказания к применению левифлоксацина:

- гиперчувствительность к левифлоксацину или к другим хинолонам;
- больные, страдающие эпилепсией;
- больные с поражениями сухожилий, наблюдавшимися при предшествующем применении хинолонов;
- дети или подростки в стадии роста;
- беременность; период лактации.

Режим лечения

1. При прогрессирующем течении лекарственно-чувствительного туберкулеза левифлоксацин назначали в сочетании с изониазидом, пипразинамидом, этамбутолом и стрептомицином (табл. 1).
2. У больных с лекарственно-резистентным туберкулезом левифлоксацин сочетали с основными и резервными препаратами (табл. 2).
3. При эндобронхиальной патологии использовали раствор левифлоксацина в ингаляциях (табл. 3).

Исследования эффективности и переносимости левифлоксацина проведены у 36 больных с впервые выявленным туберкулезом легких в возрасте от 19 до 50 лет; из них 30 мужчин и 6 женщин. Преобладали больные с инфильтративным туберкулезом легких — 61,1%, в 22,2% случаях был диагностирован диссеминирован-

Таблица 1

Режим лечения прогрессирующего лекарственно-чувствительного туберкулеза

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения, мес.
Фаза интенсивной терапии (стационар)					
Изониазид	10; 5	Парентерально, внутрь	10 и 18:30 после еды	2 раза в сутки, ежедневно	6
Левифлоксацин (Таваник)	8,3	Внутрь	8:30 до еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
Стрептомицин	16	Внутримышечно	10-11	Ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	10 после еды	1 раз в сутки, ежедневно	6
Этамбутол	25	Внутрь	17:30 до еды	1 раз в сутки, ежедневно	6

Таблица 2

Режим лечения лекарственно-резистентного туберкулеза

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
Канамицин или капреомицин	16	Внутримышечно	10	Ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	14 после еды	1 раз в сутки, ежедневно	6
Протионамид	12,5	Внутрь	10, 14, 19 после еды	3 раза в сутки	6
Рифабутин* (Микобутин)	5	Внутрь	14 после еды	1 раз в сутки, ежедневно	3
Циклосерин	12,5	Внутрь	22:30 после легкого ужина	1 раз в сутки, ежедневно	6

* Назначают после отмены левифлоксацина

Таблица 3

Режим лечения при эндобронхиальной патологии

Препарат	Доза, мг/кг	Способ введения	Часы приема	Кратность введения	Сроки лечения, мес.
Фаза интенсивной терапии (стационар)					
Изониазид	10; 5	Парентерально, внутрь	10 и 8:30 после еды	2 раза в сутки, ежедневно	6
Левифлоксацин, раствор стерильный 100 мл (Таваник) (5 мг/мл)	10 мл (50 мг)	В ингаляциях*	11 и 17	2 раза в сутки, ежедневно	21 день. При неспецифич., эндобронхите - 15 дней
Стрептомицин или канамицин, или капостат при устойчивости к стрептомицину	16	Внутримышечно	10-11	Ежедневно	3
Пиразинамид	25	Внутрь	10 после еды	1 раз в сутки, ежедневно	6
Этамбутол или протионамид	25;	Внутрь	8:30 до еды	1 раз в сутки, ежедневно	6
	12,5	Внутрь	14 после еды	1 раз в сутки, ежедневно	6

* - После окончания курса ингаляций продолжается прием левифлоксацина внутрь в таблетированной форме до трех месяцев. Не рекомендует-ся одновременное назначение левифлоксацина в двух лекарственных формах!

ный туберкулез легких, в 16,7% - казеозная пневмония. У 21 больного выявлено поражение доли легкого, у 12 - легкого и у 3 - поражение обоих легких. Полости распада обнаружены в 26 случаях. Бактериовыделение выявлено у 32 из 36 больных методом люминесцентной микроскопии и посева. Множественная лекарственная

устойчивость отмечена у 12 из 32 больных. У 20 пациентов МБТ были чувствительны к ПТП. У 33 из 36 больных в мокроте были выявлены неспецифические бактериальные возбудители инфекций дыхательных путей (*Staphylococcus aureus* - 51,5%, *Streptococcus pneumoniae* - 48,5%). Для всех больных было характерно

острое начало заболевания и прогрессирующее течение. У 27 из 36 больных была выявлена эндобронхиальная патология, в 40,7% - туберкулезного генеза, в 59,3% - неспецифического. Выраженная туберкулезная интоксикация (фебрильная температура, кашель с гнойной и слизисто-гнойной мокротой, значительные изменения гемограммы, дефицит веса) наблюдалась у 34 (94,4%) из 36 пациентов. Через 3 месяца терапии симптомы интоксикации не определялись у 28 (82,4%) больных. Прекращение бактериовыделения через 3 месяца лечения наблюдалось в 84,4% случаев: в 75% случаев у лиц с множественной лекарственной устойчивостью и в 90,0% случаев у лиц, выделяющих чувствительные МБТ. По данным КТ-исследования через 3 месяца лечения отмечена выраженная регрессия казеозно-пневмонических процессов, уменьшение размера очагов, фокусов, истончение стенок каверн. Включение в комплексную терапию прогрессирующего лекарственно-чувствительного и резистентного туберкулеза левофлоксацина через 3 месяца предотвращало распространение некроза, его расплавление и формирование полостей распада. Использование левофлоксацина в ингаляциях у больных с эндобронхиальным туберкулезом приводило через 3 недели к пол-

ному излечению туберкулеза бронхов. Неспецифические воспалительные процессы в бронхах излечивались после проведения 15-дневного курса ингаляций аэрозолей левофлоксацина. Патогенная неспецифическая флора перестала определяться в мокроте через 1 неделю лечения. Трое больных с казеозной пневмонией после 3-х месячной подготовительной комбинированной химиотерапии с включением левофлоксацина (внутрь и в ингаляциях) были успешно оперированы.

Нежелательные явления, обусловленные приемом левофлоксацина, наблюдались у 3 (8,3%) из 36 больных (диспепсические явления — в двух случаях, препарат был отменен), повышение температуры — в одном случае.

Ежемесячное проведение ЭКГ при назначении левофлоксацина не выявило ухудшений со стороны сердца. Не было отмечено отклонений и со стороны ЦНС.

Заключение. Предварительные данные об использовании левофлоксацина в комплексной терапии впервые выявленных больных туберкулезом легких свидетельствуют о его безопасности и перспективности в плане повышения эффективности лечения, особенно в случаях с тяжелым проявлением туберкулезной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г.Б. Соколова. Левофлоксацин (Таваник) в комплексной терапии туберкулеза. Информационное письмо для врачей-фтизиатров. Под редакцией академика РАМН М.И. Перельмана директора НИИ Фтизиопульмонологии, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Московской медицинской Академии им. И.М. Сеченова, Москва, 2004 г. С. 8.