### Ломефлоксацин в комплексном лечении остропрогрессирующих форм туберкулеза легких

Г.Б. Соколова, А.Д. Куничан, В.А. Корякин, Я.В. Лазарева

НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Lomefloxacin in the Complex Treatment of Acute Progressive Forms of Pulmonary Tuberculosis**

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

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

У 69 больных впервые диагностированным остропрогрессирующим деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением изучено влияние ломефлоксацина в комплексе с изониазидом, пиразинамидом, стрептомицином или этамбутолом на течение туберкулезного процесса и сопутствующей неспецифической патологии легких. Показано, что применение ломефлоксацина позволяет в короткие сроки добиться исчезновения клинических симптомов болезни, прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом, вызванным микобактериями туберкулеза, чувствительными и устойчивыми к основным противотуберкулезным препаратам, ускорения рассасывания инфильтративных и казеозных изменений в легких, устранения бронхиальной патологии. Ломефлоксацин удовлетворительно переносился больными и не ухудшал переносимость других противотуберкулезных препаратов.

За последние 5 лет резко изменились структура и клинико-анатомические проявления туберкулезной инфекции. Анализ историй болезни 2900 больных впервые диагностированным туберкулезом легких в 5 территориях России выявил рост частоты диссеминированных процессов (с 5,6 до 17,6%), остропрогрессирующих форм инфильтративного туберкулеза (с 7,8 до 24,6%) и казеозных пневмоний (с 1,7 до 19,8%). У 70% больных выявлялись распространенные легочные процессы, у 68% - деструктивные изменения. Более чем половина больных выделяли микобактерии туберкулеза (МВТ), массивное бактериовыделение определялось у 74,6% из них. Устойчивость МВТ к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) варьировала от 22,0 до 35,6%. Характерным был большой удельный вес патогенной неспецифической флоры (68,2%) и ее устойчивость к аминогликозидам и рифампицину (63,5%).

Острое начало заболевания наблюдалось у 59,1% больных. Туберкулез протекал на фоне гектической температуры, большого количества хрипов в легких, частого кашля с мокротой слизисто-гнойного характера, выраженных изменений в гемограмме, гипоальбуминемии. Чаще стали наблюдаться осложнения туберкулеза: обострение на фоне лечения (с 0,9 до 5,0%), туберкулез гортани (с 0,2 до 1,3%), кровохарканье (с 6,9 до 15,1%).

Патоморфоз туберкулеза в сторону его утяжеления, нарастание массивности выделения и вирулентности МБТ, рост лекарственной полирезистентности привели к резкому снижению эффективности лечения. Частота закрытия каверн за последние 5 лет снизилась на 16,6%, прекращение бактериовыделения уменьшилось на 12,9%. Удлинились сроки стационарного лечения до 8-10 и более месяцев.

Одним из путей повышения эффективности противотуберкулезной терапии больных с тяжелыми распространенными формами туберкулеза является использование новых лекарственных препаратов. К ним относится препарат фторхинолонового ряда ломефлоксацин (Максаквин ®). Обладая широким спектром антимикробного действия, включающим большинство грамотрицательных и некоторые грамположительные микроорганизмы, он эффективен при инфекциях, вызванных Mycobacterium tuberculosis, M.avium-intracellulare complex (MAC) и другими атипичными микобактериями [1, 2].

Ломефлоксацин в комплексной химиотерапии был применен нами при лечении 69 впервые диагностированных больных с прогрессирующими формами легочного туберкулеза с бактериовыделением. Возраст больных составлял от 18 до 50 лет. Инфильтративный туберкулез диагностирован у 44 больных, диссеминированный - у 11, казеозная пневмония - у 14. Все больные имели распространенный туберкулез, причем у 31 был двухсторонний процесс, у 19 - поражение всего легкого, у 19 - доли, У 48 человек в легких выявлены множественные полости распада, у 21 - единичные. МВТ были обнаружены у всех 69 больных, у 25 из них выделены лекарственноустойчивые штаммы МВТ (у 10 - к 10-50 мкг/мл стрептомицина, у 11 - к 25-50 мкг/мл рифампицина и у 4 - к 10-25 мкг/мл изониазида). У 50 больных бактериовыделение было обильным, у 19 - умеренным.

Туберкулез у всех больных протекал с симптомами тяжелой интоксикации, причем у 58 сопровождался фебрильной температурой, одышкой, частым кашлем с мокротой гнойного, слизисто-гнойного характера, хрипами в легких, лейкоцитозом (от 11000 до 18000) - у 31 больного, лимфопенией (от 6 до 14%) - у 69 больных, палочкоядерным сдвигом нейтрофилов (от 12 до 33% клеток), увеличением СОЭ от 36 до 72 мм в час, выраженной диспротеинемией. У 21 больного отмечалось кровохарканье, у 5 - туберкулез гортани. У 38 больных при бронхоскопии обнаружены воспалительные изменения бронхов: туберкулез бронхов - у 9, катарально-гнойный эндобронхит - у 14, гнойный - у 15. До поступления в клинику 50 больных не принимали ПТП, 19 получали специфическое лечение не более 2-4 недель, из них у 10 наблюдались побочные реакции на стрептомицин и у 12 - на рифампицин.

Показаниями для назначения ломефлоксацина были: прогрессирующее течение туберкулеза, резистентность МБТ к основным ПТП, непереносимость ПТП, наличие сопутствующего неспецифического воспалительного процесса в дыхательных путях.

Продолжительность терапии ломефлоксацином определялась показаниями и его эффективностью. Курс лечения составил 2-3 нед при назначении его по поводу неспецифического воспаления дыхательных путей и 8-12 нед при использовании препарата для лечения туберкулеза. Ломефлоксацин больные принимали по 400 мг 2 раза в сутки после еды с 12-часовым интервалом. Для профилактики грибковых осложнений при длительной терапии назначали нистатин, для предупреждения дисбактериоза - мезим-форте или фестал.

Ломефлоксацин использовали в комбинации с изониазидом (10-15 мг/кг на 2 приема в сутки), пиразинамидом (20-25 мг/кг в 1 прием в сутки), стрептомицином (16 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки) или этамбутолом (30 мг/кг за 1 прием через день). Обязательное назначение изониазида и пиразинамида в комплексе с ломефлоксацином обусловлено их взаимопотенцирующим действием на МБТ, что было доказано в эксперименте в культуре ткани и на моделях туберкулеза у мышей (таблица).

Оценка взаимодействия ломефлоксацина с ПТП по высеваемости колоний МВТ из органов мышей с экспериментальным туберкулезом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препараты | Доза, мг/кг | Число колоний МБТ (x10) на 1 г ткани | |
| легкое | селезенка |
| Контроль (без препаратов) | - | 15,80+1,10 | 11,90+/-1,1 |
| Ломефлоксацин | 400 | 8,61+/-0,85 | 4,96+/-0,63 |
| Изониазид | 25 | 2,00+/-0,60 | 0,72+/-0,25 |
| Изониазид+  ломефлоксацин | 25+400 | 0,40+/-0,10 | 0,57+/-0,22 |
| Пиразинамид | 150 | 6,20+/-1,30 | 3,10+/-0,90 |
| Пиразинамид+  ломефлоксацин | 150+400 | 2,60+/-0,30 | 1,19+/-0,26 |
| Изониазид+  пиразинамид | 25+150 | 1,63+/-0,40 | 0,80+/-0,10 |
| Изониазид+  пиразинамид+  ломефлоксацин | 25+150+400 | 0,54+/-0,03 | 0,57+/-0,06 |

Из таблицы видно, что бактерицидный эффект значительно возрастает при сочетании изониазида и пиразинамида с ломефлоксацином как в двойной, так и в тройной комбинации.

В ходе лечения оценивали клиническое состояние больных, данные лабораторных исследований, динамику рентгенологической картины туберкулеза легких. Наблюдение за больными показало, что при комплексной терапии с включением ломефлоксацина через 7-14 дней у больных снижалась температура тела, уменьшались одышка, кашель, выделение мокроты, которая приобретала слизистый характер и легко отделялась. Через эти же сроки у большинства больных (90,2%) исчезали хрипы в легких. У 27 из 29 пациентов с неспецифической патологией бронхов наступило быстрое улучшение, что было связано с воздействием ломефлоксацина на нетуберкулезную патогенную флору, о чем свидетельствовала санация мокроты. Бронхоскопическое обследование подтвердило излечение катарально-гнойного и гнойного эндобронхита.

Прекращение бактериовыделения через 3 месяца лечения, подтвержденное методом посева и люминесцентной микроскопией, имело место у 65 (95,5%) из 69 больных. За эти же сроки негативация мокроты у аналогичных больных при использовании ПТП без добавления ломефлоксацина достигалась в 68% случаев. Особый интерес представляют результаты лечения впервые диагностированных больных с остро-прогрессирующим туберкулезом легких, выделяющих МВТ, устойчивые к основным ПТП. Из 25 таких больных бактериовыделение прекратилось у 23 (92,0%). При стандартной химиотерапии аналогичных больных абациллирующий эффект через 3 месяца лечения наблюдался в 63,6% случаев.

По данным рентгено-томографического обследования через 1 месяц лечения при остро-прогрессирующем процессе, включая казеозную пневмонию, прекращалась дальнейшая генерализация воспаления в легких, начиналось активное рассасывание участков казеоза, восстанавливалась воздушность легочной ткани. В случаях инфильтративно-казеозной пневмонии не происходило формирования полостей распада. Через 3-4 месяца наступало выраженное рассасывание инфильтративных изменений, участков казеоза, уменьшение размеров очагов, истончение стенок каверн. В 24,6% случаев (17 больных) полости распада перестали определяться. При дополнительном компьютерно-томографическом обследовании имевшиеся до лечения внутригрудные аденопатии полностью регрессировали через 1-2 месяца терапии. Отмечено также восстановление просвета пораженных бронхов и исчезновение перибронхиальной инфильтрации.

Больные удовлетворительно переносили ломефлоксацин. Лишь в 1 случае было отмечено нарушение сна (позднее засыпание), которое ликвидировалось приемом малых доз реланиума и фотодерматит в 2 случаях в результате пребывания на солнце, признаки которого ликвидировались в течение недели без коррекции терапии. Следует отметить, что ломефлоксацин не способствовал возникновению побочных реакций на другие ПТП.

Таким образом, ломефлоксацин показан в комплексной терапии больных с впервые диаг-ностирбванными остропрогрессирующими формами туберкулеза, особенно при устойчивости МВТ к основным ПТП и их непереносимости. Препарат эффективен при сопутствующей туберкулезу воспалительной неспецифической патологии органов дыхания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Падейская Е.Ч. Пульмонология 1993; Прилож: 71-73.

2. Можокина Г. И. Препараты фторхинолопового ряда в комплексной химиотерапии туберкулеза. Эксперимент исслед: Автореф дис ... д-ра мед наук. М 1998; 29.