

Т.А.Бондарева, В.Б.Калининский, И.В.Борисевич, Г.В.Барамзина, О.О.Фоменков

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТУЛЯРЕМИИ**

ФГУ «48 Центральный научно-исследовательский институт Минобороны России», Киров

Проведена сравнительная оценка эффективности фторхинолонов при лечении экспериментальной туляремии. В опытах на лабораторных животных показано, что спарфлоксацин, пефлоксацин и моксифлоксацин высокоэффективны при лечении данного заболевания.

*Ключевые слова:* туляремия, лабораторные животные, фторхинолоны, чувствительность возбудителей заболеваний, эффективность, спарфлоксацин, пефлоксацин и моксифлоксацин.

Туляремия – зоонозное природно-очаговое инфекционное заболевание, характеризующееся различными механизмами и путями передачи возбудителя, лихорадкой, интоксикацией, полиморфизмом клеточных проявлений, затяжным течением [13]. Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в борьбе с возбудителями особо опасных болезней в целом, значимость туляремийного микроба как этиологического фактора в патологии человека не только не снижается, но и проявляет тенденцию к нарастанию [4, 6, 7].

Это связано с тем, что *Francisella tularensis* вызывает особо опасное заболевание человека, а эндемичные очаги инфекции характеризуются стабильностью и широко распространены в северном полушарии, включая территорию России и соседних стран. Более того, в настоящее время имеется четкая тенденция к формированию новых очагов на ранее не эндемичных территориях (Косово, Испания, Турция, Австралия) [16]. К тому же возбудитель туляремии входит в перечень биологических агентов, которые могут быть использованы в качестве агента биотерроризма. Реальная возможность применения возбудителя туляремии в локальных войнах, вооруженных конфликтах или при террористических актах является серьезной проблемой для любой страны [2, 3]. Поэтому задача совершенствования экстренной про-

филактики и лечения туляремии и на сегодняшний день остается актуальной.

Среди современных антибактериальных химиотерапевтических средств одно из ведущих мест в терапии особо опасных инфекций различной этиологии занимает большая группа синтетических антимикробных препаратов широкого спектра действия – фторхинолоны [9, 14]. Из их числа цiproфлоксацин и пефлоксацин включены в действующие инструкции в качестве средств экстренной профилактики и лечения туляремии [5]. Кроме того, применительно к данному заболеванию имеется сообщение о том, что использование цiproфлоксацина при лечении язвенно-бубонной формы туляремии у детей было эффективным у всех больных [15].

Целью настоящей работы являлось сравнительное изучение эффективности современных фторхинолонов при экстренной профилактике и лечении экспериментальной туляремии у лабораторных животных.

**Материалы и методы**

В экспериментах использовали спарфлоксацин (Спарфло, Индия), моксифлоксацин (Авелокс, Германия), пефлоксацин (Абактал, Словения), гемифлоксацин (Фактив, Россия). Все препараты при-

Таблица 1

Характеристика фторхинолонов [8–12]

Антибактериальный препарат	Фармакокинетика				Курс дозирования для людей
	Разовая доза, мг	T <sub>1/2</sub> , ч	Концентрация в крови, мкг/мл	Биодоступность, %	
Моксифлоксацин	400	9–16	2,5–4,9	86–89	400 мг 1 раз в сутки, 5–14 дней
Спарфлоксацин	400	18–20	1,2–1,6	60	1-й день – 400 мг за 2 приема, 2-й и последующие дни – 200 мг 1 раз, до 10 дней
Пефлоксацин	400	6–14	3,8–4,1	90–100	800–1200 мг за 2–3 приема
Гемифлоксацин	320	7–10	0,7–2,6	70	320 мг 1 раз в сутки, 5–7 дней

Эффективность фторхинолонов при экстренной профилактике туляремии у морских свинок

Антибактериальный препарат	Продолжительность курса, сут	Суточная доза, мг	Кол-во животных		Кол-во выживших животных, %	Среднее время жизни погибших животных, сут
			в опыте	погибло		
Спарфлоксацин	5	8 – 1-й день, 4 – 2–5-е дни	10	1	90	10,0
	7	8 – 1-й день, 4 – 2–7-е дни	10	0	100	0
Гемифлоксацин	5	6,4	10	6	40	11,3
	7	6,4	10	4	60	22,0
Моксифлоксацин	5	8	10	4	60	17,0
	7	8	10	6	40	24,7
Пефлоксацин	5	16	10	2	80	23,0
	7	16	10	0	100	0
Контроль (без лечения)			10	10	0	6,0

меняли в пределах установленных сроков годности. Фармакокинетические характеристики фторхинолонов и предписанные для каждого из них суточные дозы, кратность введения и продолжительность курсов представлены в табл. 1.

Для оценки эффективности антибактериальных препаратов при экстренной профилактике и лечении экспериментальной туляремии использовали морских свинок массой 200–250 г. Животных заражали подкожно 2-суточной агаровой культурой *Francisella tularensis* (штамм 170) в дозе 120–160 ЛД<sub>50</sub>.

Введение спарфлоксацина, моксифлоксацина, пефлоксацина и гемифлоксацина с профилактической целью начинали через 3–6 ч, при лечении – через 24 ч после заражения. Дозы введения препарата выбирали в соответствии со схемой перерасчета на единицу поверхности тела, исходя из рекомендуемых максимально переносимых суточных и курсовых доз для человека [1]. Все фторхинолоны вводили перорально в виде взвеси в 1 % растворе крахмала с помощью шприца с иглой, на конце которой напаяна олива. Суточную дозу пефлоксацина вводили в 2 приема через 12 ч, остальные препараты – только 1 раз в сутки.

Продолжительность профилактического курса введения фторхинолонов составляла 5 и 7 дней, лечебного – 10 и 14 сут. В каждой группе было по 10 животных. Показателем лечебной эффективности

препаратов являлся процент защиты (количество выживших животных). Все животные, погибшие после заражения, а также умерщвленные по окончании срока наблюдения (30 сут после окончания лечения) подвергались патолого-анатомическому и бактериологическому обследованию.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования профилактической эффективности препаратов фторхинолонового ряда при экспериментальной туляремии у лабораторных животных представлены в табл. 2.

При экстренной профилактике туляремии у морских свинок спарфлоксацином количество выживших животных составило 90 и 100 % при продолжительности курсов 5 и 7 дней соответственно. Из остальных испытанных фторхинолонов только пефлоксацин обеспечивал высокую эффективность превентивного лечения (80 и 100 % выживших животных при продолжительности курсов 5 и 7 дней соответственно).

Максимальная эффективность гемифлоксацина и моксифлоксацина при экстренной профилактике туляремии соответственно составляла 60 и 40 % при 7-дневном курсе введения данных препаратов.

Результаты исследований лечебной эффективности фторхинолонов на подкожно инфицированных

Эффективность фторхинолонов при лечении экспериментальной туляремии у лабораторных животных

Антибактериальный препарат	Продолжительность курса, сут	Суточная доза, мг	Кол-во животных		Кол-во выживших животных, %	Среднее время жизни погибших животных, сут
			в опыте	погибло		
Спарфлоксацин	10	8 – 1-й день, 4 – 2–10-е дни	10	1	90	26
	14	8 – 1-й день, 4 – 2–14-е дни	10	0	100	-
Гемифлоксацин	10	6,4	10	8	20	11,5
	14	6,4	10	6	40	18
Моксифлоксацин	10	8	10	3	70	24,7
	14	8	10	2	80	20
Пефлоксацин	10	16	10	2	80	9,5
	14	16	10	1	90	18
Контроль (без лечения)			10	10	0	6,0

культурой возбудителя туляремии морских свинок приведены в табл. 3.

Из представленных данных следует, что наибольшей эффективностью при лечении экспериментальной туляремии у морских свинок характеризовался спарфлоксацин. При курсе лечения 14 дней выжили все животные, при курсе лечения 10 дней количество выживших животных составило 90 %, одно животное погибло на 26-е сутки с момента заражения.

Лечение экспериментальной туляремии пefлоксацином с использованием курсов введения препарата 10 и 14 дней обеспечило выживание 80 и 90 % животных соответственно. Моксифлоксацин при тех же условиях обеспечил выживание соответственно только 70 и 80 % животных, а гемифлоксацин оказался наименее эффективным (20 и 40 % выживших животных соответственно), его применение лишь в 2–3 раза увеличивало сроки жизни морских свинок по сравнению с таковыми у контрольных животных.

При вскрытии у всех выживших после 30 сут наблюдения морских свинок патоморфологическая картина туляремии отсутствовала, возбудитель в посевах из органов не обнаружен. В то время как в контрольной группе (без лечения) у погибших животных в посевах из органов выявлены бактерии *Fr. tularensis*. Средняя продолжительность жизни контрольных животных составила 6,0 дней.

Таким образом, приведенные результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности спарфлоксацина и пefлоксацина при экстренной профилактике экспериментальной туляремии у морских свинок. Эти же препараты оказались наиболее эффективными и при лечении экспериментальной туляремии у лабораторных животных, особенно при курсе лечения в 14 дней (количество выживших животных в этом случае составило 100 и 90 %, соответственно). Несколько меньшей эффективностью (80 % выживших животных) характеризовался моксифлоксацин при аналогичном курсе введения.

Таким образом, в отношении туляремии спарфлоксацин и пefлоксацин обладают наибольшей профилактической и лечебной эффективностью из всех испытанных препаратов фторхинолонового ряда.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Владимирова В.Г. Расчет количества лекарственных пре-

паратов на поверхность тела как один из способов определения равноэффективных доз для животных и человека. Фармакол. и токсикол. 1976; 1:123–8.

2. Воробьев А.А. Оценка вероятности использования биоагентов в качестве биологического оружия. Эпидемиол. и инф. бол. 2001; 6:54–6.

3. Лобзин Ю.В., Лукин Е.П., Усков А.И. Некоторые объекты биотерроризма. Мед. акад. журн. 2001; 3(1):3–11.

4. Мецнерякова И.С. Туляремия: современная эпидемиология и эпидемиологический надзор. В кн.: Матер. VIII Всерос. съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 2002). 2002. Т. 1. С. 361–2.

5. МР 0100/3556-04-34 Методические рекомендации. Взаимодействие органов управления, учреждений и специализированных формирований при ликвидации последствий террористических актов с применением патогенных биологических агентов и опасных химических веществ. Введ. 01.01.2005.

6. Онищенко Г.Г. Контроль и ликвидация инфекционных заболеваний – стратегическое направление здравоохранения. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2002; 4:3–16.

7. Онищенко Г.Г. Меры по противодействию биологическому терроризму в Российской Федерации. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005; 4:33–7.

8. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.; 1998.

9. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. М.: Биоинформ, 1995.

10. Позднякова В.П., Нестерова Л.Я., Смирнова Л.Б. и др. Пefлоксацина мезилаг – клиническая эффективность при различных формах инфекционно-воспалительных заболеваний. Антибиотики и химиотерапия. 1997; 42(7):20–3.

11. Спарфлоксацин: опыт клинического изучения. Антибиотики и химиотерапия. 1996; 41(11):47–8.

12. Яковлев В.П. Ципрофлоксацин – высокоэффективный препарат из группы фторхинолонов. Антибиотики и химиотерапия. 1997; 41(6):4–14.

13. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin. Microbiol. Rev. 2002; 15(4):631–46.

14. Liamaye A.P., Hooper C.J. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. Clin. Infect. Dis. 1999; 29:972–4.

15. Jobanson A., Berglund L., Gotbefors L. et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2000; 19: 449–53.

16. Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A. et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8(1):69–73.

T.A. Bondareva, I.V. Kalininsky, I.V. Borisevich, G.V. Baramzina,  
O.O. Fomenko

#### Comparative Assessment of Modern Fluoroquinolones Efficacy in Experimental Tularemia Treatment

48 Central Research Institute of the Russian Ministry of Defense, Kirov

The comparative assessment of fluoroquinolones efficacy in experimental tularemia treatment was carried out. Sparfloxacin, pefloxacin and moxifloxacin were shown to be highly effective when treating this disease in test animals.

*Key words:* tularemia, test animals, fluoroquinolones, susceptibility of pathogens, efficacy, sparfloxacin, pefloxacin, moxifloxacin.

Поступила 03.07.2008.