

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *M. TUBERCULOSIS* С ПОМОЩЬЮ ТЕСТ-СИСТЕМЫ SENSITITRE MYCOTB TREK DIAGNOSTICS

М. В. МАКАРОВА, С. Г. САФОНОВА, Л. Ю. КРЫЛОВА, Н. В. ЛИТВИНОВА, Е. Ю. НОСОВА, В. И. ЛИТВИНОВ

### DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING OF *M. TUBERCULOSIS* WITH THE HELP OF TEST SYSTEM OF SENSITITRE MYCOTB TREK DIAGNOSTICS

M. V. MAKAROVA, S. G. SAFONOVA, L. YU. KRYLOVA, N. V. LITVINOVA, E. YU. NOSOVA, V. I. LITVINOV

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»  
Департамента здравоохранения г. Москвы

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, RF

Проведено сравнительное изучение эффективности использования тест-системы Sensititre MycoTB в сопоставлении с методами культивирования в Bactec 960 и в среде Левенштейна – Йенсена для определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Изучены культуры *M. tuberculosis*, выделенные от 137 больных. Установлено, что имеет место высокий процент совпадения данных, полученных при определении лекарственной чувствительности с помощью тест-системы Sensititre MycoTB и других методов. Эта система имеет преимущества, связанные со стандартизацией процесса и возможностью количественного определения (степени) устойчивости одновременно к 12 химиопрепаратам в короткие сроки (7-14 дней). Метод определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с помощью тест-системы Sensititre MycoTB технически проще в исполнении, чем все другие методы. Тест-система Sensititre MycoTB апробирована как за рубежом, так и в МНПЦБТ, сертифицирована и может быть использована в клинической практике.

**Ключевые слова:** определение лекарственной чувствительности, тест-система Sensititre MycoTB.

The article presents efficiency comparison of Sensititre test system and culture methods of Bactec 960 and Lowenstein-Jensen medium for drug susceptibility testing of tuberculosis mycobacteria.

Cultures of *M. tuberculosis* of 137 patients have been studied. It has been found out that the part of coinciding results is fairly big for drug susceptibility testing by test system of Sensititre MycoTB and other methods. This system has the advantages related to standard procedures and capacity of drug susceptibility testing (degree) to 12 drugs simultaneously within a short period of time (7-14 days). Drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* by testing system of Sensititre MycoTB is simpler from technical point of view compared to all other systems. Sensititre MycoTB has been tested abroad and in MSPCT and certified and it can be used for the clinical practice.

**Key words:** drug susceptibility testing, test system of Sensititre MycoTB.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) возбудителя, наряду с ВИЧ-инфекцией и миграцией населения, – серьезнейшая проблема, осложняющая ситуацию по туберкулезу в мире. При этом наиболее существенное значение имеет распространение множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) – к двум основным противотуберкулезным препаратам (изониазиду и рифампицину) и особенно широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) – МЛУ + устойчивость к фторхинолонам и амигликозидам [1, 2, 7, 10].

МЛУ возбудителя туберкулеза исключает использование двух ключевых препаратов в режимах химиотерапии. Что касается ШЛУ, то она, естественно, создает часто непреодолимые проблемы лечения больных туберкулезом.

В этих ситуациях отсутствие быстрого и надежного метода тестирования лекарственной чувствительности (ЛЧ) ограничивает возможности назначения эффективного сочетания препаратов для конкретного больного.

Эмпирические схемы лечения увеличивают риск включения препаратов, к которым штамм мико-

бактерий туберкулеза (МБТ) может быть устойчивым или иметь пограничную чувствительность, в результате чего циркулирующие концентрации препарата не обладают бактерицидным действием на МБТ и даже усиливают ЛУ.

Основными микробиологическими методами определения ЛЧ *M. tuberculosis in vitro* являются:

- Метод абсолютных концентраций – на плотных питательных средах, в России на среде Левенштейна – Йенсена, срок получения результата – 21 день, из-за длительной инкубации происходит частичная инаktivация лекарственного препарата в среде.
- Метод пропорций на агаровой среде Middlebrook 7H10 или 7H11 – является золотым стандартом, срок получения результата – 21 день, трудоемкий, инаktivация лекарственного препарата в среде также происходит в результате длительного срока инкубации.
- Определение ЛЧ в жидких средах в автоматизированных системах (VersaTREK, Bactec MGIT 960), длительность получения результата – 5-14 дней; дорогостоящее оборудование, технически трудоемкий.

В настоящее время появилась новая тест-система – Sensititre MycoTB (MycoTB), разработанная компанией TREK Diagnostic Systems, основанная на принципе серийных микроразведений в жидкой питательной среде и предназначенная для количественного определения ЛЧ изолятов *M. tuberculosis* к 12 химиопрепаратам, используемым для лечения туберкулеза.

В литературе имеется лишь небольшое количество работ, в которых изучена эффективность тест-системы MycoTB. При сопоставлении результатов определения ЛЧ *M. tuberculosis*, полученных при использовании метода пропорций на агаровой среде Middlebrook 7H10 и MycoTB, совпадение наблюдалось более чем в 95% случаев для всех препаратов (за исключением этамбутола – 55-60%), при использовании Bactec 960 и MycoTB – более чем в 95% случаев для изониазида, более чем в 90% наблюдений – для рифампицина и стрептомицина, в 60% – для этамбутола [3, 5, 6, 8, 9].

В отличие от классических методов определения ЛЧ, в которых для тестирования изолятов МБТ используют критическую (КК) и высокую (реже) концентрации препарата, в тест-системе MycoTB содержится по 8 концентраций каждого препарата, что дает возможность определить его минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и сравнить ее с КК, тем самым определить степень чувствительности/устойчивости штамма МБТ к данному препарату. МИК препарата, установленную для выделенного штамма МБТ, также можно соотнести с концентрацией его в плазме, достигаемой при приеме в рекомендованных для лечения туберкулеза дозах.

Тест-система MycoTB апробирована в МНПЦБТ. С помощью стандартной панели чувствительных и устойчивых штаммов МБТ, охарактеризованных микробиологическими и молекулярно-генетическими методами, установлены КК препаратов для оценки результатов определения ЛЧ в этой тест-системе.

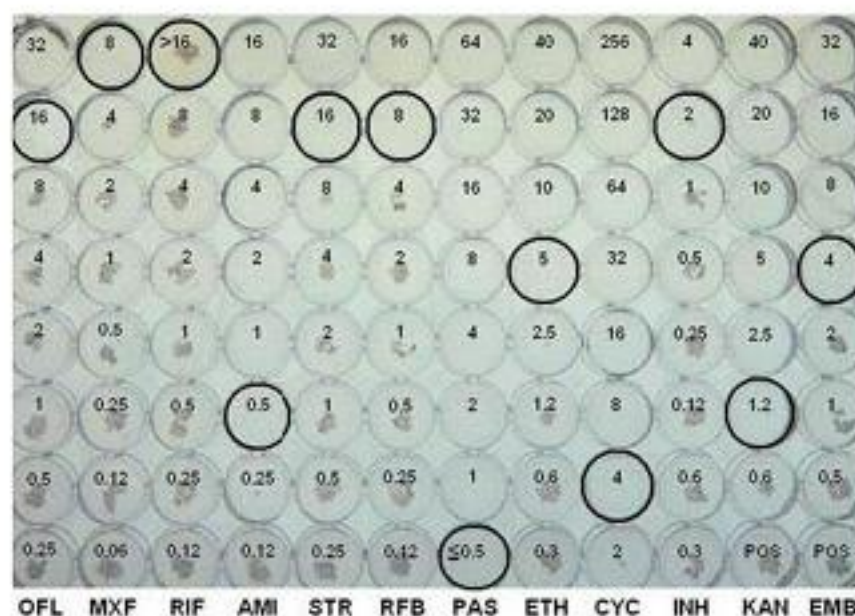
Исследовано 137 изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных с хроническими формами заболевания. Образцы респираторного материала, полученного от больных, после деконтаминации культивировали в жидкой среде Middlebrook 7H9 (7H9) в системе Bactec 960 или на плотной яичной среде Левенштейна – Йенсена. Принадлежность выросших культур к *M. tuberculosis* подтверждали микробиологическими, иммунохроматографическими и молекулярно-генетическими методами.

ЛЧ культур изучали в автоматизированной системе Bactec 960, методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена и с помощью тест-системы MycoTB.

Тестирование в Bactec 960 проводили согласно стандартной методике определения ЛЧ к химиопрепаратам первого и резервного рядов [4]. Наборы из индикаторных пробирок, содержащих противотуберкулезные препараты в КК, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения для Bactec 960 [10], и контроль (пробирки без препаратов) инкубировали на специальных держателях со штрих-кодом. Учет результатов осуществляли прибором автоматически при сравнении ростовых единиц (РЕ) в контрольной пробирке (РЕ = 400) с количеством РЕ в опытных пробирках в течение 6-12 дней с момента начала инкубации. Штамм оценивали как чувствительный при РЕ < 100, устойчивый – при РЕ > 100.

На среде Левенштейна – Йенсена ЛЧ определяли согласно методике, утвержденной в Приказе № 109 МЗ РФ.

Для определения МИК препаратов в тест-системе Sensititre MycoTB (рис.) суспензию из исследуемой культуры МБТ, приготовленную по 0,5 стандарту мутности McFarland, в количестве 100 мкл переносили в пробирку с обогащенной жидкой питательной средой Middlebrook 7H9 и засеивали по 100 мкл в лунки планшета, содержащие лиофилизирован-



| Препараты    | Разведения (мкг/мл) |
|--------------|---------------------|
| Amikacin     | 0,12-16             |
| Cycloserine  | 2-256               |
| Ethambutol   | 0,5-32              |
| Ethionamide  | 0,3-40              |
| Isoniazid    | 0,03-4              |
| Kanamycin    | 0,6-40              |
| Moxifloxacin | 0,06-8              |
| Ofloxacin    | 0,25-32             |
| PSA          | 0,5-64              |
| Rifabutin    | 0,12-16             |
| Rifampin     | 0,12-16             |
| Streptomycin | 0,25-32             |

Рис. Тест-система Sensititre MycoTB – TREK Diagnostic Systems (США, Великобритания)

ные химиопрепараты в двукратно увеличивающихся концентрациях и инкубировали при 37°С.

Рост МБТ оценивали визуально с помощью зеркала через 10-14 дней в зависимости от скорости роста микобактерий в контрольной лунке без препарата. МИК препарата считали наименьшую его концентрацию, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке, и сравнивали ее с ранее установленными в МНПЦБТ значениями КК изониазида – 0,25 мкг/мл, рифампицина – 1,0 мкг/мл, этамбутола – 4,0 мкг/мл, стрептомицина – 1,0 мкг/мл, амикацина – 1,0 мкг/мл, канамицина – 2,5 мкг/мл, моксифлоксацина – 0,25 мкг/мл, офлоксацина – 2,0 мкг/мл и предложенными S. Pragata et al. (2013) [9]: ПАСК – 2,0 мкг/мл, этионамида – 5,0 мкг/мл, циклосерина – 32,0 мкг/мл. Штаммы МБТ, для которых определены значения МИК, равные значениям КК или на одно разведение ниже, оценивали как «обладающие пограничной чувствительностью», а имеющие МИК на одно разведение выше значения КК – как «обладающие низким уровнем устойчивости».

### Результаты исследования

Проведено сравнительное изучение ЛЧ клинических изолятов МБТ с помощью тест-системы Sensititre MycoTV, в Bactec 960 и методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена. Анализ провели только для тех из 12 препаратов, к которым были установлены КК и которые также использовали при определении ЛЧ методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена и в Bactec 960.

Одновременно с помощью тест-системы MycoTV и Bactec 960 было изучено 137 клинических штаммов МБТ. Результаты сопоставления данных, полученных двумя методами, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, при определении ЛЧ к изониазиду получено совпадение результатов в 134 (97,8%) случаях, несовпадение – 3 штамма с пограничной чувствительностью в MycoTV (2 с МИК 0,12 и 1 с МИК 0,25 мкг/мл) в Bactec 960 были устойчивы. У 2 чувствительных, по данным 2 методов, штаммов определена пограничная чувствительность (МИК 0,25 мкг/мл). Для 2 устойчивых штаммов определен низкий уровень устойчивости в MycoTV (МИК 0,5 мкг/мл). Все устойчивые штаммы МБТ имели МИК изониазида > 4 мкг/мл.

При определении ЛЧ к рифампицину получено совпадение результатов в 135 (98,5%) случаях. Несовпадение – 1 чувствительный штамм в Sensititre с МИК 0,25 и 1 с пограничной чувствительностью (МИК 1,0) в Bactec 960 были устойчивы. Практически для всех устойчивых, при определении ЛЧ двумя методами, штаммов МБТ МИК рифампицина составила 16 мкг/мл и более. Пограничная чувствительность определена у 3 чувствительных штаммов (2 с МИК 0,5 и 1 с МИК 1,0 мкг/мл), низкий уровень устойчивости – у 2 устойчивых (МИК 2,0 мкг/мл).

Совпадение результатов определения ЛЧ к этамбутолу двумя методами наблюдалось в 114 (83,2%) случаях. Несовпадение – из 40 штаммов, имеющих в MycoTV пограничную чувствительность (МИК 4,0 мкг/мл), 18 – в Bactec 960 были устойчивыми, 4 штамма с низким уровнем устойчивости в MycoTV (МИК 8,0 мкг/мл), в Bactec 960 были чувствительными и один с пограничной чувствительностью в MycoTV штамм (МИК 2,0 мкг/мл) в Bactec 960 был устойчивым.

Совпадение результатов определения ЛЧ к стрептомицину наблюдалось в 132 (96,4%) случаях. Несовпадение – 4 штамма, у которых в MycoTV определена пограничная чувствительность (3 с МИК 1,0 и 1 с МИК 0,5 мкг/мл), в Bactec 960 были устойчи-

Таблица 1

**Сравнительный анализ результатов ЛЧ клинических штаммов МБТ (n = 137), полученных в Bactec 960 и с помощью тест-системы Sensititre MycoTV (данные МНПЦБТ)**

| Лекарственный препарат | Bactec 960 |      | Sensititre |      | Совпадение |       |
|------------------------|------------|------|------------|------|------------|-------|
|                        | чувст.     | уст. | чувст.     | уст. | абс.       | %     |
| Изониазид              | 28         | 109  | 31         | 106  | 134        | 97,8  |
| Рифампицин             | 39         | 98   | 41         | 96   | 135        | 98,5  |
| Этамбутол              | 73         | 64   | 90         | 47   | 114        | 83,2  |
| Стрептомицин           | 33         | 104  | 36         | 101  | 132        | 96,4  |
| Амикацин               | 107        | 30   | 108        | 29   | 136        | 99,3  |
| Канамицин              | 68         | 69   | 72         | 65   | 133        | 97,1  |
| Моксифлоксацин         | 77         | 60   | 71         | 66   | 131        | 95,6  |
| Офлоксацин             | 75         | 62   | 75         | 62   | 137        | 100,0 |
| ПАСК                   | 92         | 45   | 95         | 42   | 130        | 94,9  |
| Этионамид              | 61         | 76   | 70         | 67   | 128        | 93,4  |

*Примечание:* здесь и в табл. 2 приведены результаты сопоставления только по тем препаратам, ЛЧ к которым определяли двумя методами.

чивыми, и 1 штамм, чувствительный в Bactec 960, в МусоТВ был с низким уровнем устойчивости (МИК 2,0 мкг/мл). Рост устойчивых штаммов МБТ ингибировался в основном высокими концентрациями стрептомицина > 32 мкг/мл, низкий уровень устойчивости определен у 4 штаммов (МИК 2,0 мкг/мл). Среди чувствительных к стрептомицину штаммов МБТ пограничная чувствительность наблюдалась у 3 (МИК 1,0 мкг/мл).

При определении ЛЧ к амикацину совпадение результатов получено в 136 (99,3%) случаях. Несовпадение – 1 штамм МБТ с пограничной чувствительностью в МусоТВ (МИК 0,5 мкг/мл) в Bactec 960 оказался устойчивым. Пограничная чувствительность определена у 20 штаммов (11 с МИК 0,5, 9 с МИК 1,0 мкг/мл), причем все они имели устойчивость к канамицину. Все устойчивые к амикацину штаммы также были устойчивы к канамицину.

Совпадение результатов определения ЛЧ к канамицину изолятов МБТ получено в 133 (97,1%) случаях. Несовпадение – 4 штамма с пограничной чувствительностью в МусоТВ (МИК 2,5 мкг/мл) в Bactec 960 были устойчивы. Низкий уровень устойчивости к канамицину определен у 17 штаммов МБТ (МИК 5,0 мкг/мл), все они сохраняли чувствительность к амикацину.

При изучении ЛЧ к моксифлоксацину изолятов МБТ совпадение результатов получено в 131% (95,6) случаев. Несовпадение – у 6 штаммов, чувствительных в Bactec 960, в МусоТВ определен низкий уровень устойчивости (МИК 0,5). У 13 штаммов определена пограничная чувствительность в МусоТВ (МИК 0,25 мкг/мл).

При определении ЛЧ к офлоксацину совпадение результатов наблюдалось в 100% случаев. У 22 штаммов определена пограничная чувствительность (18 с МИК 1,0, 4 с МИК 2,0 мкг/мл).

Результаты определения ЛЧ к ПАСК совпали в 130 (94,9%) случаях. Несовпадение – 5 штаммов чувствительные в МусоТВ (МИК 0,5), в Bactec 960 были устойчивыми и 2 с низким уровнем устойчивости в МусоТВ штамма (МИК 4,0) в Bactec 960 были чувствительные.

Результаты определения ЛЧ к этионамиду совпали в 128 (93,4%) случаях. Несовпадение – 9 штаммов с пограничной чувствительностью (МИК 5,0 мкг/мл – 4 штамма и МИК 2,5 мкг/мл – 5 штаммов) в Bactec 960 были устойчивыми. Из чувствительных штаммов, по данным 2 методов, у 10 определена пограничная чувствительность (МИК 5,0).

Результаты сопоставления данных, полученных с помощью тест-системы МусоТВ и на плотной среде Левенштейна – Йенсена, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в этих случаях имела место высокая степень совпадения данных – от 80 до 100% (за исключением этамбутола – 58,3% и этионамида – 71,0%).

Кроме того, была специально проанализирована группа больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя (23 человека). Первоначально вопрос о наличии ШЛУ решали на основании исследований, проведенных в Bactec 960. По этим данным из вышеуказанных 23 больных у 21 – культуры были также устойчивы к стрептомицину, у 16 – к этамбутолу, у 12 – к этионамиду, у 7 – к ПАСК. По результатам исследования ЛЧ с помощью тест-системы Sensititre в ряде случаев (в наибольшей степени это относится к этамбутолу и этионамиду) культуры были чувствительны или обладали пограничной чувствительностью. Следует также обратить внимание на то, что, по данным указанных методов, культуры были чаще устойчивы к канамицину, чем к амикацину. С помощью обоих методов определялась высокая степень устойчивости к фторхинолонам.

Таблица 2

**Сравнительный анализ результатов ЛЧ клинических штаммов МБТ, полученных методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена и с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ**

| Лекарственный препарат  | Левенштейна – Йенсена |      | Sensititre |      | Совпадение |       |
|-------------------------|-----------------------|------|------------|------|------------|-------|
|                         | чувст.                | уст. | чувст.     | уст. | чувст.     | уст.  |
| Изониазид (n = 36)      | 11                    | 25   | 8          | 28   | 31         | 86,1  |
| Рифампицин (n = 36)     | 8                     | 28   | 12         | 24   | 32         | 88,9  |
| Этамбутол (n = 36)      | 21                    | 15   | 26         | 10   | 21         | 58,3  |
| Стрептомицин (n = 36)   | 20                    | 28   | 26         | 23   | 33         | 91,7  |
| Амикацин (n = 62)       | 46                    | 16   | 46         | 16   | 62         | 100,0 |
| Канамицин (n = 62)      | 41                    | 21   | 31         | 31   | 52         | 83,9  |
| Моксифлоксацин (n = 62) | 24                    | 38   | 25         | 37   | 61         | 98,4  |
| Офлоксацин (n = 62)     | 24                    | 38   | 24         | 38   | 62         | 100,0 |
| ПАСК (n = 62)           | 48                    | 14   | 46         | 16   | 50         | 80,6  |
| Этионамид (n = 62)      | 53                    | 9    | 35         | 27   | 44         | 71,0  |
| Циклосерин (n = 62)     | 59                    | 3    | 60         | 2    | 57         | 91,9  |

Следовательно, при ШЛУ возбудителя для клинициста очень важно получить достоверные данные о характере и степени устойчивости изолята к применяемым препаратам, полученные, по возможности, с помощью двух методов в максимально короткие сроки.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что имеет место высокий процент совпадения данных, полученных при определении ЛЧ с помощью тест-системы Sensititre MycoTB и других методов. Вместе с тем эта тест-система имеет преимущества, связанные со стандартизацией процесса и возможностью количественного определения (степени) устойчивости одновременно к 12 химиопрепаратам в короткие сроки (7-14 дней). Метод определения ЛЧ *M. tuberculosis* с помощью тест-системы Sensititre MycoTB технически прост. Тест-система Sensititre MycoTB апробирована как за рубежом, так и в МНПЦБТ, сертифицирована и может быть использована в клинической практике для изучения влияния степени устойчивости/чувствительности возбудителя на течение заболевания («ответ на лечение»).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дорожкова И. Р. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза. Методы определения. Оценка результатов // Лабораторные исследования при туберкулезе. – М. – 2013. – 343 с.
2. Исаева Ю. Д., Крылова Л. Ю., Букатина А. А. и др. Выявление *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной чувствительностью // Лабораторные исследования при туберкулезе. – 2013. – С. 111-120.
3. Abuali M. M., Katariwala R., LaBombardi V. J. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 835-839.
4. Becton Dickinson. 2002. Bactec MGIT 960 SIRE kits. [http://www.bd.com/ds/technicalCenter/cki/dsi-960\\_pza.pdf](http://www.bd.com/ds/technicalCenter/cki/dsi-960_pza.pdf)
5. Hall L., Jude K. P., Clark S. L. et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex for first and second line drugs by broth dilution in a microtitre plate format // J. Vis. Exp. – 2011. – Vol. 24, № 52. – P. 1-4.
6. Hall L., Jude K. P., Clark S. L. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB Plate for Susceptibility Testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex against First- and Second-Line Agents // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50, № 11. – P. 3732-3734.
7. Helfets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology // Am. Rev. Respir. Dis. – 1998. – Vol. 137. – P. 1217-1222.
8. Lee J., Armstrong D., Ssengooba W. et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to first- and second- line drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 1, pp. 11-18.

and second – line drugs // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 11-18.

9. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania // *BMC Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 13. – P. 432-441.
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Control // WHO. – 2010. – Geneva, Switzerland. Accessed 1 May 2011.

### REFERENCES

1. Dorozhkova I.R. *Lekarstvennaya chuvstvitel'nost' mikobakteriy tuberkuleza. Metody opredeleniya. Otsenka rezultatov. Laboratornye issledovaniya pri tuberkuleze.* [Drug susceptibility of tuberculosis mycobacteria. Testing techniques. Results evaluation. Laboratory tests for tuberculosis]. Moscow, 2013, 343 p.
2. Isaeva Yu.D., Krylova L.Yu., Bukatina A.A. et al. *Vyavleniye Mycobacterium tuberculosis s shirokoy lekarstvennoy chuvstvitel'nost'yu. Laboratornye issledovaniya pri tuberkuleze.* [Detection of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive drug susceptibility. Laboratory tests for tuberculosis]. 2013, pp. 111-120.
3. Abuali M.M., Katariwala R., LaBombardi V.J. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2011, vol. 31, no. 5, pp. 835-839.
4. Becton Dickinson. 2002. Bactec MGIT 960 SIRE kits. [http://www.bd.com/ds/technicalCenter/cki/dsi-960\\_pza.pdf](http://www.bd.com/ds/technicalCenter/cki/dsi-960_pza.pdf)
5. Hall L., Jude K.P., Clark S.L. et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex for first and second line drugs by broth dilution in a microtitre plate format. *J. Vis. Exp.*, 2011, vol. 24, no. 52, pp. 1-4.
6. Hall L., Jude K.P., Clark S.L. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB Plate for Susceptibility Testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex against First- and Second-Line Agents. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 11, pp. 3732-3734.
7. Helfets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1998, vol. 137, pp. 1217-1222.
8. Lee J., Armstrong D., Ssengooba W. et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to first- and second- line drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 1, pp. 11-18.
9. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania. *BMC Infectious Diseases*, 2013, vol. 13, pp. 432-441.
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO, 2010, Geneva, Switzerland. Accessed 1 May 2011.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Макарова Марина Витальевна**  
Московский научно-практический центр борьбы  
с туберкулезом,  
ведущий научный сотрудник,  
107014, г. Москва, ул. Стромьинка, д. 10.  
Тел./факс: 8 (916) 688-98-25, 8 (495) 964-86-37.  
E-mail: makarova75@yandex.ru

Поступила 03.09.2014



DR. REDDY'S

# ЛЕВОЛЕТ® Р



DR. REDDY'S

Левифлоксацин

**Ответ на все вопросы!**



**Одобрено FDA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>

**ЛЕВОЛЕТ® Р – эффективность и качество подтверждены международными экспертами<sup>1</sup>**

## Информация по медицинскому применению Леволет® Р

**Фармакологическая группа:** Хинолоны/фторхинолоны

**Состав и форма выпуска:**

**Раствор для инфузий** левифлоксацин 500 мг (5 мг/мл в ПЭ флаконе 100 мл). **Таблетки**, покрытые пленочной оболочкой – левифлоксацин по 250 и 500 мг, в блистере 10 шт.

**Фармакодинамика**

Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает гибель бактериальной клетки. Левифлоксацин активен в отношении многих штаммов микроорганизмов.

**Фармакокинетика**

Фармакокинетика левифлоксацина при однократном и многократном введении препарата имеет линейный характер. Плазменный профиль концентраций левифлокса-

цина после в/в введения аналогичен таковому при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми. При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность – 99%. T<sub>max</sub> – 1–2 ч. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетируется. Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. T<sub>1/2</sub> при приеме таблеток – 6–8 ч. После разового в/в введения в дозе 500 мг T<sub>1/2</sub> составляет (6,4±0,7) ч. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса.

**Показания и способ применения и дозы**

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату возбудителями. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. В/в введение должно осуществляться в течение не менее 60 мин.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к левифлоксацину или другим хинолонам, эпилепсия, возраст до 18 лет, беременность, лактация.

Более подробная информация о препарате Леволет® Р содержится в инструкции по применению.