

рактеристика перинатальной заболеваемости у обследованных больных представлена в табл.4.

Главной причиной развития патологии у беременных, страдающих БА, по-видимому, является гипоксемия, которая развивается при выраженном и стойком бронхообструктивном синдроме. Наша работа, как и многие исследования, направленные на определение степени риска медикаментозного лечения БА при беременности, показывает, что даже при агрессивной, но позволяющей контролировать течение БА и не допускающей развития гипоксемии терапии количество осложнений во время беременности и в родах значительно ниже чем в тех случаях, когда эта терапия не проводится [3,9,14].

Заключение

Медикаментозная базисная терапия персистирующей БА в период беременности обязательна. Это позволяет снизить риск развития осложнений у матери и плода в различные периоды гестации. При выборе базисной терапии необходимо отдавать предпочтение ингаляционным формам введения препаратов, что снижает риск развития побочных проявлений. Бенакорт (будесонид) является эффективным и безопасным средством для контроля за симптомами БА во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Ингаляционные глюкокортикостероиды при обструктивных болезнях легких. *Consilium Medicum* 2001; 3 (3): 121–127.

2. Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности. Приказ МЗ РФ №302 п. VIII, прил. 2 от 28.12.1993.
3. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А., Шугинин И.О. Бронхиальная астма при беременности. *Врач* 2001; 11: 12–15.
4. Пальчик Е.А., Сидоренко И.А. Течение беременности при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Вестн. Рос. ассоц. акуш. и гин.* 1999; 1: 46–48.
5. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: Медицина; 1999; Т.2.
6. Цой А.Н. Ингаляционные глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность. *Рос. мед. журн.* 2001; 5: 182–185.
7. Cousins L., Catalanarite V.A. Fetal oxygenation, acid-base balance, and assessment of well-being in the pregnancy complicated by asthma or anaphylaxis. In: Schatz M., Zeiger R.S., Claman H.N., eds. *Asthma and immunologic diseases in pregnancy and early infancy.* New York: Marcel Dekker Inc.; 1998. 27.
8. Demisse K., Breckenridge M.B., Rhoads G.G. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1091–1095.
9. Dombrowski M.P. Pharmacologic therapy of asthma during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 1997; 24 (3): 74.
10. Greenberger P.A., Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 478–480.
11. Jana N., Vasishla K., Saha S.C., Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J. Obstet Gynaecol.* 1995; 3: 227.
12. Mabie W.C., Barton J.R., Wasserstrum N., Sibal B. M. Clinical observations on asthma in pregnancy. *J. Matern. Fetal Med.* 1992; 1: 45–50.
13. Minerbir Codish I., Fraser D., Avnun L. et al. Influence of asthma in pregnancy on labor and the newborn. *Respiration* 1998; 65: 130–135.
14. Perlow J.H., Montgomery D., Morgan M.A. et al. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 963–967.

Поступила 02.04.02

Лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.24–002–085.217

В.Е.Ноников, О.В.Макарова, А.А.Бурова, В.Е.Маликов

РЕСПИРАТОРНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента России

Течение и исход пневмоний во многом определяются выбором антибактериального средства для исходной терапии. Для того чтобы антибактериальная терапия была эффективной и рациональной, идеальным является назначение антимикробного препарата, наиболее активного в отношении установленного возбудителя.

Даже в условиях современного клинического стационара лишь у половины больных пневмонией удастся достоверно расшифровать этиологию, причем этиологическая диагностика может длиться до 10–14 дней (максимальные сроки выделения гемокультуры или определение антител в парных сыворотках). Поэтому почти всегда выбор антибиотика 1-го ряда осу-

ществляется эмпирически. Врач принимает решение, основываясь на знании аллергологического анамнеза, эпидемиологической и клинической ситуации, спектра действия антибиотика.

Наиболее частыми бактериальными возбудителями внебольничных пневмоний являются пневмококки, стрептококки, гемофильные палочки. С 70-х годов объективной реальностью стало возрастание эпидемиологической значимости таких ранее малоизвестных агентов, как легионелла, микоплазма, хламидия, пневмоцисты, различные микобактерии и грибы [1–3, 5]. Серьезной проблемой является возрастающая приобретенная резистентность к антибиотикам многих микроорганизмов. У молодых лиц пневмонии чаще вызываются моноинфекцией, а у лиц старше 60 лет — ассоциациями возбудителей, 3/4 которых представлены сочетанием грамположительной и грамотрицательной флоры. Частота микоплазменных и хламидийных пневмоний значительно варьирует (4–20%) в зависимости от эпидемиологической ситуации. Этим инфекциям более подвержены молодые люди.

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) часто вызваны пневмококками, грамотрицательными микроорганизмами (гемофильные палочки, моракселла), а также микоплазмой и хламидиями.

При выборе антибактериальных средств следует учитывать региональные особенности приобретенной резистентности к антибиотикам, которая во многом обусловлена традициями антибактериальной терапии, доступностью препаратов и шаблонностью их применения. При внебольничных пневмониях обычно назначается монотерапия β -лактамами антибиотиками или макролидами. Ранее при лечении бронхолегочных инфекций широко применяли офлоксацин и цiproфлоксацин, обладавшие невысокой активностью в отношении грамположительных бактерий, прежде всего пневмококков и стрептококков, что снижало их эффективность при лечении внебольничных бронхолегочных инфекций.

В последние годы значительный интерес проявляется к фторхинолонам последних генераций, к которым относятся разрешенные к применению в России левофлоксацин, моксифлоксацин и спарфлоксацин. Эти фторхинолоны, получившие название респираторных, в отличие от фторхинолонов предшествующих генераций эффективно подавляют грамположительные микроорганизмы. Левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин [5,7] высоко активны в отношении грамположительных микроорганизмов: стрептококков, пневмококков, стафилококков, листерий, коринебактерий и в меньшей степени способны подавлять энтерококки. Антибактериальные препараты этой группы обладают также высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий: гемофильных палочек, моракселлы, ацинетобактера, энтеробактера, цитробактера, гонококка. Несколько ниже эффективность этих препаратов в отношении синегнойной и кишечной палочек и клебсиеллы.

Респираторные фторхинолоны высоко активны в отношении внутриклеточных микроорганизмов — легионелл, микоплазм, хламидий. Они также подавляют микобактерии туберкулеза и некоторые анаэробы.

Современные программы антибактериальной терапии определили их место в первом ряду средств, применяемых при лечении внебольничных пневмоний. Левофлоксацин и моксифлоксацин рекомендуются [5] для амбулаторного и стационарного лечения внебольничных пневмоний. Имеется позитивный опыт применения этих фторхинолонов и при лечении внутрибольничных пневмоний, развившихся в первые дни пребывания в стационаре.

Фторхинолоны новых генераций [4,5] хорошо всасываются и обладают высокой биодоступностью (левофлоксацин до 99%, моксифлоксацин до 92%). При этом создаются высокие концентрации препаратов в слизистой оболочке бронхов, альвеолярных макрофагах, легочной паренхиме, превышающие концентрации в сыворотке крови, что немаловажно для лечения бронхолегочных инфекций.

Левофлоксацин и моксифлоксацин обычно хорошо переносятся. Им в меньшей степени, чем другим фторхинолонам [4,5], свойственны гепато- и фототоксичность, удлинение QT-интервала. По данным J. Bartlett [5], лечение спарфлоксацином чаще сопровождается побочными эффектами и этот препарат врачи отменяют в 2 раза чаще, чем левофлоксацин и моксифлоксацин. Наиболее частыми (7–12%) побочными эффектами фторхинолонов новой генерации являются проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диспепсия).

Рассматриваемые лекарственные средства не должны назначаться лицам с указаниями на аллергию к любым хинолонам, больным эпилепсией, беременным, кормящим матерям и детям. Существенно, что особенности фармакокинетики препаратов позволяют их применять 1 раз в сутки.

Левофлоксацин зарегистрирован в России в парентеральной и пероральной формах, что позволяет его использовать в двух режимах терапии. При лечении внебольничных пневмоний (как амбулаторно, так и в условиях стационара) легкого и средней тяжести течения левофлоксацин назначают перорально по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7–14 (в среднем 10) дней. В условиях стационара, при лечении пневмоний тяжелого течения используется режим ступенчатой терапии. В таких случаях левофлоксацин назначают внутривенно капельно по 500 мг каждые 24 ч. Препарат применяется внутривенно в течение 1–3 дней, а затем продолжается пероральная терапия левофлоксацином по 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 7–14 дней.

Моксифлоксацин применяется по 400 мг 1 раз в сутки. Эффективные сроки терапии: 10 дней при лечении внебольничных пневмоний, 7 дней при остром синусите, 5 дней при обострении хронического бронхита. В настоящее время проводятся клинические

исследования лекарственной формы моксифлоксацина для внутривенного введения, что дает возможность использовать этот препарат при лечении пневмоний тяжелого течения в режиме ступенчатой терапии.

Применение антибактериальных химиопрепаратов в режиме ступенчатой терапии позволяет обеспечить эффективную терапию, которая экономически более рентабельна по сравнению с парентеральным применением антибиотиков.

Спарфлоксацин назначается в дозе 300 мг/сут при лечении инфекций легкого течения и по 600 мг/сут при лечении пневмоний средней тяжести. Общая продолжительность терапии 10–14 дней.

Сравнительные данные о лечении обострений хронического бронхита респираторными фторхинолонами, полученные в 42 центрах США [6], показали, что эффективность препаратов равноценна. Эффективность 7-дневного курса левофлоксацина составила 94%, а 5-дневная терапия моксифлоксацином обеспечила эффект у 93% больных.

Опубликованы данные [8] о применении моксифлоксацина при лечении внебольничных пневмоний и обострений хронического бронхита у 16 007 больных. Эффективность терапии составила 96,3%, а частота побочных эффектов — 2,3%. При лечении 2188 больных внебольничными пневмониями моксифлоксацин применялся [9] по 400 мг каждые 24 ч на протяжении 10 сут. Излечение констатировано у 93,4% пациентов. Побочными эффектами обычно (2,7%) были желудочно-кишечные нарушения и кожная сыпь.

Представляет интерес результат [10] многоцентрового исследования (48 центров в 20 странах) по оценке эффективности лечения 411 внебольничных (предположительно пневмококковых) пневмоний легкого и средней тяжести течения моксифлоксацином по 400 мг каждые 24 ч в сравнении с пероральной терапией амоксициллином по 1,0 г каждые 8 ч. Группы сравнения были практически равноценны и клинические результаты лечения не различались — терапия была эффективной у 87,8% больных в каждой их сравниваемых групп. Можно отметить, что эрадикация пневмококка при использовании моксифлоксацина составила 89,6%, а в группе, получавшей высо-

кие дозы амоксициллина, она была 84,8%. Таким образом, клинически и лабораторно доказано, что применение моксифлоксацина не менее эффективно, чем использование традиционных для лечения пневмококковой инфекции β-лактамов антибиотиков в высоких дозах.

В Центральной клинической больнице проведено исследование по изучению эффективности и переносимости моксифлоксацина (авелокс, "Байер", Германия) при лечении внебольничных пневмоний. Микробиологическая часть работы заключалась в определении чувствительности (метод наложения дисков) к антибиотикам микрофлоры, выделенной из мокроты больных пневмонией при поступлении в стационар. В отношении моксифлоксацина зоны подавления роста культуры оценивались следующим образом: ≤14 мм — флора резистентна, 15–17 мм — чувствительность промежуточная, ≥18 мм — флора чувствительна к препарату. В отношении сравниваемой панели антибиотиков использовался стандартный метод оценки. Результаты приведены в табл.1.

Хорошо видно, что штаммы пневмококков лучше всего подавлялись цефотаксимом и моксифлоксацином. Этим препаратам несколько уступал доксициклин. Ципрофлоксацин и эритромицин были активны в отношении половины культур пневмококка, а ампициллин обеспечивал подавление лишь трети культур этого частого возбудителя. Другие стрептококки, выделяемые из мокроты, так же часто, как и пневмококки, надежно подавлялись (100%) моксифлоксацином. Менее эффективным в отношении этой флоры оказался цефотаксим. Доксициклин, ампициллин, эритромицин и ципрофлоксацин были малоэффективны в отношении стрептококков. Ограниченное (17) количество штаммов гемофильных палочек с наибольшей частотой подавлялось доксициклином, моксифлоксацином, ципрофлоксацином и цефотаксимом. Эритромицин и ампициллин не подавляли большинство штаммов гемофильных палочек.

Таким образом, микроорганизмы, наиболее часто выделяемые из мокроты больных пневмонией, чаще всего чувствительны к цефотаксиму и моксифлоксацину, причем последний отличается высокой активностью по отношению к стрептококкам.

Таблица 1

Чувствительность микроорганизмов, выделенных из мокроты, к некоторым антибиотикам

Микроорганизм	Число штаммов	Чувствительны к антибиотикам					
		ампи	клаф	докс	эрит	ципр	мокс
Пневмококк	49	16 (33)	48 (98)	42 (86)	28 (57)	22 (45)	47 (96)
Стрептококк	48	19 (40)	38 (79)	25 (52)	18 (38)	17 (35)	48 (100)
Гемофильная палочка	17	3	15	17	1	16	16

Примечание. Ампи — ампициллин, клаф — цефотаксим, докс — доксициклин, эрит — эритромицин, ципр — ципрофлоксацин, мокс — моксифлоксацин, в скобках — процент.

В отделении пульмонологии Центральной клинической больницы моксифлоксацин применялся при лечении 30 больных внебольничными пневмониями (10 мужчин, 20 женщин, средний возраст 39 лет). Во всех случаях диагноз пневмонии подтвержден рентгенологически. Пациенты поступили в стационар в среднем на 5-й день болезни, что обусловлено безуспешной антибактериальной терапией на догоспитальном этапе у 13 из 30 наблюдавшихся. Амбулаторная терапия была неэффективной при использовании макролидов у 6, аминопенициллинов у 3, цефалоспоринов у 2 больных. Безрезультатным было и амбулаторное применение гентамицина и бисептола (по одному пациенту).

При поступлении в отделение состояние больных оценено как тяжелое у 1, средней тяжести у 8, удовлетворительное у 21 больного. Температура тела была лихорадочной у 8, субфебрильной у 16, нормальной у 6 поступивших в отделение. Кашель сопровождался отделением мокроты у 23 больных, а у 7 сохранялся непродуктивным весь период болезни. Лейкоцитарная формула при поступлении у большинства больных характеризовалась лейкоцитозом (максимально 18,4) и нейтрофилезом.

В отделении пульмонологии проводилось лечение моксифлоксацином (авелокс, "Байер", Германия) перорально по 400 мг каждые 24 ч. Применялись также муколитики, а у половины больных — бронхорасширяющие средства. Температура тела нормализовалась в среднем на 3-й день лечения. Применение моксифлоксацина продолжалось 9,8 дня. Позитивная динамика клинических данных представлена в табл.2. На 3–5-й день после завершения терапии моксифлоксацином у части больных сохранялся кашель с отделением мокроты и выслушивались сухие хрипы. Эти симптомы наблюдались у больных, у которых пневмония развилась на фоне хронического бронхита. Рентгенологическое разрешение пневмонии отмечено у всех 30 больных на 14-й день пребывания в стационаре. Таким образом, выздоровление

констатировано у 30 наблюдавшихся. Необходимо отметить, что у 3 больных сохранялся продуктивный кашель, что было обусловлено наличием у этих пациентов многолетнего хронического бронхита.

Бактериологическая оценка эффективности проводимой терапии свидетельствовала об эрадикации возбудителя у 17 больных, персистенция флоры отмечена у 2, появление новой флоры в мокроте без признаков клинического ухудшения зафиксировано у 1 пациента. Бактериологическая оценка была невозможна у 10 больных, из которых у 7 на протяжении болезни кашель был непродуктивным, а у 3 при бактериологическом исследовании мокроты роста микрофлоры не получено. Отсутствие микрофлоры в мокроте, вероятно, является следствием антибактериальной терапии на догоспитальном этапе.

Переносимость моксифлоксацина была хорошей у 27 из 30 пациентов, а у 3 — удовлетворительной (с незначительными побочными эффектами). Из побочных эффектов у двух пациентов отмечались диарея и боли в животе.

Широкий спектр антибактериальной активности, высокая биодоступность, особенности фармакокинетики и распределения в органах дыхания, хорошая переносимость фторхинолонов новых генераций допускает возможность перорального назначения моксифлоксацина по 400 мг каждые 24 ч для лечения внебольничных пневмоний легкого и средней тяжести течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ноников В.Е. Атипичные пневмонии. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (6): 32–37.
2. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний в стационаре. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 923–929.
3. Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний. Consilium Medicum 2001; 3 (12): 569–573.
4. Яковлев С.В., Мохов О.И. Моксифлоксацин — препарат нового поколения фторхинолонов для лечения инфекций дыхательных путей. Инфекции и антимикроб. тер. 2000; 2 (4): 104–109.
5. Bartlett J. Pocket book of infectious disease therapy. Philadelphia: Lippincott; Baltimore: Williams & Wilkins; 2000.
6. Hautamak D., Bruya T., Kurishi A. et al. Short-course (5-day) moxifloxacin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Today's Ther. Trends 2001; 19 (2): 117–136.
7. Krasemann C., Meyer J., Tillotson G. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. Clin. Infect. Dis. 2001; 32 (suppl. 1): 551–561.
8. Landen H., Moller M., Tillotson G. et al. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. J. Intern. Med. Res. 2001; 29 (2): 51–60.
9. Landen H., Bauer T. Efficacy, onset of action and tolerability of moxifloxacin in patients with community-acquired pneumonia. Clin. Drug Invest. 2001; 21 (12): 801–811.
10. Petipretz P., Arvis P., Marel M. et al. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild to moderate, community-acquired. Suspected pneumococcal pneumonia in adults. Chest 2001; 119: 185–195.

Таблица 2

Клинические данные при лечении моксифлоксацином 30 больных внебольничной пневмонией

Клинические проявления	Частота симптомов	
	до лечения	3–5-й день после лечения
Озноб	10	Нет
Плевральная боль	12	2
Одышка	12	1
Кашель	30	12
Отделение мокроты	23	3
Локальные влажные хрипы	30	5
Сухие диффузные хрипы	16	4

Поступила 09.04.02