

Таблица 4

Характеристика безопасных, токсических и максимально переносимых доз CRC 680578

Характеристика дозы	Доза, мг/м ²	Число больных	Число больных с осложнениями		
			лейкопения	тромбоцитопения	тошнота, рвота
Безопасная	<410	17	3 (17,6)	—	5 (29,4)
Токсическая	550—770	12	11 (91,7)	4 (33,3)	6 (66,7)
Максимально переносимая	950	5	4 (80,0)	4 (80,0)	5 (100,0)

логическая и другие виды токсичности были минимальными (табл. 4).

Более высокий уровень дозы (550—770 мг/м²), вызывая отсроченное глубокое угнетение кроветворения, может вести к несоблюдению необходимых сроков повторного лечения и как следствие этого потере полученного лечебного эффекта.

Мы полагаем, что максимально переносимой дозой CRC 680578 является доза 950 мг/м². Дозолимитирующим осложнением, по нашим данным, была отсроченная дозозависимая миелосупрессия, прежде всего тромбоцитопения.

С учетом данных переносимости и интервала между повторными введениями CRC 680578 в нашем исследовании для второй фазы клинических испытаний мы рекомендуем следующий режим введения препарата: 400 мг/м² однократно с интервалом 6—8 нед.

В нашем исследовании полных ремиссий отмечено не было, частичные ремиссии более 50 % наблюдали у двух больных.

Частичные эффекты были получены при резистентных видах опухолей: у больного неоперабельным плоскоклеточным раком легкого и у пациентки с диссеминированной меланомой кожи.

Если активность производных нитрозоомочевины при меланоме показана во многих исследованиях [6], то другое наблюдение представляет определенный интерес тем, что согласуется с данными экспериментального исследования о высокой эффективности CRC 680578 при раке легкого Льюис у мышей.

В обоих случаях эффективного лечения больные получали повторные введения CRC 680578, причем отмечалось нарастание лечебного эффекта. Разовые дозы CRC 680578 у этих больных составляли 105 и 630 мг/м². Степень выраженности токсических проявлений у них была минимальной.

Интересными являются также наблюдения минимального эффекта и стабилизации опухолевого процесса у 2 из 3 больных мезотелиомой плевры и брюшины, а также у больного раком щитовидной железы.

Таким образом, первая фаза клинических испытаний нового производного нитрозоомочевины — CRC 680578 — показала его переносимость для человека. Побочные действия, вызываемые им, укладываются в рамки токсичности, характерной для производных нитрозоомочевины. Целесообразно продолжить изучение CRC 680578 во второй фазе клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудцова К. В., Кукушкина Г. В., Горбачева Л. Б. и др. // Хим.-фарм. журн.— 1991.— № 8.— С. 14—19.

2. Эмануэль Н. М., Корман Д. Б., Островская Л. А. и др. Нитрозоалкиломочевины — новый класс противоопухолевых препаратов.— М., 1978.
3. Frei E., Teicher B. A., Holden S. A. // Cancer Res.— 1988.— Vol. 48.— P. 6417—6423.
4. Johnston T. P., Montgomery J. A. // Cancer Treat. Rep.— 1986.— Vol. 70, N 1.— P. 13—30.
5. Mitchell E. P., Schein P. S. // Ibid.— P. 31—41.
6. Rumke P. // Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers. Ann 9 / Eds H. M. Pinedo, D. L. Longo, B. A. Chabner.— Elsevier.— Amsterdam; New York; Oxford, 1977.— P. 358—365.
7. Von Hoff D. D., Kuhn J., Clark G. M. // Cancer Clinical Trials. Methods and Practice / Eds M. E. Buyse, M. J. Staquet, R. Y. Sylvester.— Oxford; New York; Toronto, 1988.— P. 210—220.

Поступила 09.04.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-008.04-06/616.94-085

О. М. Дронова, Н. В. Дмитриева, Е. Н. Соколова, М. И. Жабина, Е. В. Дюжикова, Н. С. Багирова

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ АЭРОБНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ К ЦЕФАЛОСПОРИНАМ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

НИИ клинической онкологии

Среди больных, составляющих группы риска по развитию внутрибольничной инфекции, онкологические больные занимают одно из ведущих мест. Тяжесть основного заболевания, агрессивная противоопухолевая терапия, сопровождающаяся повреждением естественных защитных барьеров, миело- и иммуносупрессией, обширные длительные оперативные вмешательства предрасполагают опухолевых больных к развитию инфекционных осложнений. Немаловажное значение имеет также характер возбудителей гнойно-воспалительных осложнений — их разнообразие, высокая антибиотикорезистентность, вегетирование в очагах инфекции в виде ассоциаций [1, 2]. Распространение в клинике условно-патогенных возбудителей, обладающих широким спектром антибиотикорезистентности, значительно ограничивает выбор антимикробных агентов для лечения инфекционных процессов. Поэтому важным является создание новых антибактериальных препаратов, обладающих широким спектром антибактериальной активности. Одним из самых перспективных направлений в этой области является синтез новых цефалоспоринов.

Полусинтетические цефалоспорины являются группой антибиотиков, широко применяющихся в практической медицине. Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, в основе которого лежит нарушение образования клеточной стенки микроорганизма в результате подавления синтеза пептидогликана. В зависимости от антимикробного спектра, стабильности к гидролитическому действию β-лактамаз цефалоспорины подразделяются на 3 поколения.

К первому поколению относятся: цефалоридин (цепорин), цефалотин (кефлин), цефазолин (кефзол, цефамезин), цефалексин (цеполекс, кефлекс). Эта группа цефалоспоринов характеризуется высокой активностью в отношении стафилококков (60—80 %), пневмококков, в том числе и пени-

циллин-азообразующих, энтеробактерий (кишечная палочка — 65—75 %, протей — 52—60 %, клебсиелла — 60—75 %) и недостаточной активностью в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих бактерий, бактериоидов. По антибактериальной активности они близки к отечественному препарату ампиокс.

Ко второму поколению относятся: цефамандол, цефуроксим (кетоцеф), цефаклор, цефокситин. Эта группа характеризуется более высокой активностью в отношении грамотрицательных возбудителей. Особенностью цефокситина является его высокая антиаэробная активность. Синегнойная палочка, энтерококки слабочувствительны к этим препаратам.

К третьему поколению цефалоспоринов относятся: цефтриаксон (лонгацеф, роцефин), цефотаксим (клафоран), цефоперазон (цефобид), цефтазидим (фортум), латамоксеф (моксалактам, шиомарин). Для этих препаратов характерна высокая активность в отношении энтеробактерий, в том числе множественноустойчивых. Они проявляют умеренную активность в отношении цитробактер, ацинетобактер. По сравнению с цефалоспоринами первого и второго поколений умеренно активны по отношению к стафилококковой инфекции. Грамотрицательные возбудители высокочувствительны к цефалоспорином третьего поколения. Наиболее активными при лечении синегнойной инфекции являются цефтазидим (фортум), цефоперазон (цефобид). Отмечена высокая активность фортума у иммунодепрессивных больных [4—6].

В связи с неодинаковой степенью антибактериальной активности этих препаратов и различной чувствительностью к ним микроорганизмов, вызывающих гнойно-воспалительные осложнения, возникает необходимость иметь в арсенале химиотерапевтических средств различные антибиотики, при назначении которых следует принимать к сведению результаты антибиотикограммы.

Нами была изучена чувствительность 1088—2245 штаммов аэробных микроорганизмов, выделенных из различных патологических материалов от онкологических больных с гнойно-воспалительными и септическими осложнениями, к 24 антибактериальным препаратам, в том числе и к четырем цефалоспорином третьего поколения, которые в течение 1990 г. применялись для лечения больных в клинике ВОНЦ: цефотаксим (клафоран, фирма "Russel", Франция), цефтазидим (фортум, фирма "Glaxo", Англия), цефоперазон (цефобид, фирма "Pfizer", США), цефтриаксон (лонгацеф, фирма «Галеника», Югославия). Чувствительность определялась диско-диффузионным методом с использованием дисков фирмы "Oxoid" (Англия) и дисков, приготовленных в лаборатории бактериологии и антибактериальной химиотерапии ВОНЦ АМН СССР. Посевы материалов, выделение и идентификацию микроорганизмов проводили в соответствии с методиками, принятыми в лаборатории [3]. Идентификация грамотрицательных микроорганизмов осуществлялась на автоматическом анализаторе «Авантаж» (фирма "Abbott", США).

Результаты сравнительного изучения цефалоспоринов третьего поколения выявили различия в спектре их действия (табл. 1, 2).

Таблица 1

Чувствительность аэробных возбудителей инфекционных осложнений к цефтазидиму и цефоперазону

Микроорганизмы	Цефтазидим			Цефоперазон		
	всего штаммов	чувствительных		всего штаммов	чувствительных	
		абс.	%		абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	116	110	94,8	202	177	87,6
<i>Klebsiella</i> spp.	91	83	91,2	174	131	75,3
<i>Enterobacter</i> spp.	69	55	79,7	137	130	94,9
<i>Serratia</i> spp.	7	7		18	15	83,3
<i>Citrobacter</i> spp.	32	32	100,0	53	44	83,0
<i>Proteus</i> spp.	28	26	92,9	72	60	83,3
<i>Morganella morganii</i>	18	18	100,0	28	22	78,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	109	88	80,7	217	123	56,7
<i>Pseudomonas</i> spp.	22	12	54,5	44	29	65,9
<i>Acinetobacter</i> spp.	74	59	79,7	108	36	33,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	10	9	90,0	18	17	94,4
<i>Corynebacterium</i>	13	6	46,2	21	16	76,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	165	146	88,5	338	281	83,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	112	87	77,7	220	164	74,5
<i>Streptococcus</i> spp.	116	108	93,1	278	267	96,0
<i>Streptococcus faecalis</i>	106	58	54,7	176	104	59,1
Итого...	1088	904	83,1	2104	1616	76,8

Чувствительность золотистого стафилококка к цефтазидиму и цефоперазону была достаточно высока (88,5 и 83,5 %) и превышала чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону ($p < 0,001$). Только 47,1 % штаммов золотистого стафилококка оказались чувствительными к цефтриаксону, что было значительно ниже ($p < 0,001$), чем к цефотаксиму — 65,3 %.

Цефтазидим и цефоперазон оказались также наиболее активными в отношении эпидермального стафилококка, хотя активность их была на 9—11 % ниже, чем в отношении золотистого стафилококка ($p < 0,02$). Активность цефтриаксона в отношении эпидермального стафилококка оказа-

Таблица 2

Чувствительность аэробных возбудителей инфекционных осложнений к цефотаксиму и цефтриаксону

Микроорганизмы	Цефотаксим			Цефтриаксон		
	всего штаммов	чувствительных		всего штаммов	чувствительных	
		абс.	%		абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	208	197	97,1	216	200	92,6
<i>Klebsiella</i> spp.	178	155	87,6	181	156	86,2
<i>Enterobacter</i> spp.	142	102	71,8	144	98	68,1
<i>Serratia</i> spp.	18	14	77,9	17	11	64,7
<i>Citrobacter</i> spp.	52	43	82,7	53	43	81,1
<i>Proteus</i> spp.	73	68	93,2	73	65	89,0
<i>Morganella morganii</i>	28	24	85,7	29	27	93,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	227	31	13,7	233	23	9,9
<i>Pseudomonas</i> spp.	48	10	20,8	53	11	20,8
<i>Acinetobacter</i> spp.	115	30	29,6	112	27	24,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	20	18	90,0	21	18	85,7
<i>Corynebacterium</i>	21	16	76,2	21	14	66,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	349	218	65,3	361	170	47,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	228	138	60,5	236	103	43,6
<i>Streptococcus</i> spp.	290	275	94,8	295	279	94,6
<i>Streptococcus faecalis</i>	185	105	56,8	200	85	42,5
Итого . . .	2135	1445	67,7	2245	1330	59,2

лась также самой низкой ($p < 0,001$) по сравнению с другими цефалоспоридами.

Str. faecalis был наиболее устойчивым к действию препаратов: чувствительность к цефтазидиму, цефоперазону, цефотаксиму составила 54,7—59,1 %, к цефтриаксону она была ниже — 42,5 % ($p < 0,01$).

Чувствительность других стрептококков была достаточно высока для всех исследуемых антибиотиков (93—96 %).

Coagulobacterium оказались одинаково чувствительны к изучаемым препаратам, количество чувствительных штаммов составило 46,2—76,2 % ($p > 0,05$).

Таким образом, при анализе чувствительности грамположительных микроорганизмов к цефалоспоридам третьего поколения было установлено, что цефтазидим и цефоперазон наиболее активны в отношении группы стафилококков. *Str. faecalis* является наиболее устойчивым микроорганизмом к действию антибиотиков этой группы. Активность цефтриаксона была самой низкой в отношении указанных штаммов. Чувствительность других видов стрептококков была высокой ко всем изучаемым антибиотикам.

Энтеробактерии оказались достаточно высокочувствительными к изучаемым цефалоспоридам.

Наиболее активными в отношении штаммов кишечной палочки оказались цефтазидим, цефотаксим и цефтриаксон — 92,6—97,1 %. Менее активным был цефоперазон ($p < 0,02$). К нему же наименее чувствительными оказались штаммы *Klebsiella* — 75,3 % ($p < 0,001$). Штаммы *Enterobacter*, напротив, были наиболее ($p < 0,01$) чувствительны к цефоперазону — 94,9 %. Чувствительность *Serratia* в отношении цефалоспоринов составила 64,7—83,3 % ($p > 0,05$). К цефтазидиму были чувствительны все 32 штамма *Citrobacter*, чувствительность к остальным препаратам была ниже — 81,1—83,3 % ($p < 0,001$). Активность изучаемых антибиотиков в отношении *Proteus* была одинаковой и составила 83,3—93,2 %. *Morganella morganii* оказалась наиболее чувствительна к цефтазидиму и цефтриаксону (93,1—100 %).

Цефтазидим значительно превосходил по активности в отношении синегнойной палочки все другие изучаемые антибиотики. Чувствительными к этому препарату оказались 80,7 % штаммов синегнойной палочки, в то время как к цефоперазону — 56,7 % ($p < 0,001$), а к остальным антибиотикам — 9,9—13,7 %. Чувствительность других *Pseudomonas* spp. к цефтазидиму и цефоперазону была одинаковой и составила 54,5 и 65,9 % соответственно, к цефотаксиму и цефтриаксону — более чем в 2 раза ниже ($p < 0,001$).

Наиболее активным ($p < 0,001$) в отношении *Acinetobacter* был цефтазидим (79,7 %). Активность других цефалоспоринов была более чем в 2 раза ниже.

Активность антибиотиков в отношении гемофильной палочки была достаточно высокой — 85,7—94,4 %.

Таким образом, наиболее активным в отношении грамотрицательных штаммов микроорганизмов был цефтазидим — более 80 % штаммов были чувствительны к этому препарату, за исключением некоторых видов *Pseudomonas* (кроме синегнойной палочки). Цефоперазон также является

достаточно высокоактивным препаратом, однако активность его была ниже, чем цефтазидима, в отношении некоторых энтеробактерий, за исключением штаммов *Enterobacter*. Цефотаксим проявил такую же активность по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, как и цефтриаксон, однако был активнее цефоперазона в отношении штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella*, но уступал ему в отношении штаммов *Enterobacter*, *Pseudomonas*.

Проведенные исследования показали, что среди четырех цефалоспориновых антибиотиков третьего поколения цефтазидим был наиболее активен ($p < 0,001$) в отношении аэробных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных. 83,1 % штаммов микроорганизмов были чувствительны к этому препарату. Среди грамположительных микроорганизмов подавляющее большинство штаммов золотистого стафилококка и стрептококков (кроме *Str. faecalis*) были высокочувствительны к этому препарату, так же как и к цефоперазону. В отношении *S. epidermidis* и *Str. faecalis* цефтазидим превосходил цефоперазон и не уступал цефотаксиму и цефтриаксону. Таким образом, в отношении штаммов грамположительных микроорганизмов цефтазидим соответствовал цефалоспоридам первого и второго поколений.

Среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее устойчивыми к действию изучаемых препаратов оказались некоторые виды *Pseudomonas* (за исключением синегнойной палочки). Потенциальной активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* обладают 2 из изучаемых цефалоспоринов третьего поколения: цефтазидим и цефоперазон. Активность последнего уступала цефтазидиму в 1,6 раза.

В отношении энтеробактерий цефтазидим был значительно активнее других цефалоспоринов, за исключением *Proteus* и *Morganella*, которые были одинаково чувствительны к изучаемым препаратам. Цефоперазон превосходил по активности другие цефалоспорины в отношении штаммов *Enterobacter*, *Morganella*. Цефотаксим и цефтриаксон проявили равную активность в отношении грамотрицательных возбудителей.

Таким образом, цефтазидим по результатам наших исследований *in vitro* оказался самым активным препаратом в отношении аэробных микроорганизмов — возбудителей гнойно-воспалительных осложнений. С учетом того, что эффект этого препарата сохраняется в полном объеме при иммунодефицитных состояниях, его можно рекомендовать как препарат выбора при проведении эмпирической терапии инфекционных осложнений, в том числе эпизодов лихорадки у больных с гранулоцитопенией, до выделения возбудителя.

Однако следует отметить, что препараты группы цефалоспоринов являются в настоящее время одними из самых дорогостоящих, что может явиться препятствием для их использования в амбулаторной практике и в сети городского здравоохранения. Так, при использовании среднетерапевтических доз стоимость цефтазидима (фортума) в сутки составляет 23,18 руб., цефоперазона (цефобиды) — 7,64 руб., цефотаксима (клафорана) — 12,08 руб., цефтриаксона (лонгацефа) — 6,03 руб.

Таким образом, наличие высокоактивных в отношении большинства возбудителей гнойно-воспалительных осложнений цефалоспоринов третьего поколения расширяет возможности проведения антибактериальной химиотерапии у онкологических больных. Однако при назначении антибактериальных препаратов необходимо учитывать весь спектр чувствительности выделенного возбудителя и возможность использования для лечения более дешевых, но не менее эффективных в конкретном случае антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутрибольничные инфекции: руководство по лабораторным методам исследования / Под ред. М. Т. Паркера. ВОЗ. Региональные публикации. Европейская сер. № 4. — Копенгаген, 1979.
2. Дронова О. М., Пономарева Т. Р. // Антибиотики. — 1985. — № 11. — С. 847—849.
3. Смолянская А. З., Гриненко Г. И., Дронова О. М. и др. // Бактериологическая диагностика инфекционных осложнений у онкологических больных: Метод. рекомендации. — М., 1988.
4. Трескина О. С., Навашин С. М. // Антибиотики и химиотерапия. — 1988. — № 11. — С. 850—855.
5. Bodey G. P. // Rev. Infect. Dis. — 1989. — Vol. 11, Suppl. 7. — P. 582—590.
6. Klastersky J. // Ibid. — 1983. — Vol. 5, Suppl. — P. 21—31.

Поступила 12.02.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-006.81/618.2

Л. В. Демидов, Ш. Г. Алиев, Е. Е. Ковалевский

ЛОКАЛИЗАЦИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ВОЗМОЖНОСТЬ СОХРАНЕНИЯ СИНХРОННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

НИИ клинической онкологии

Влияние беременности на клиническое течение и прогноз при меланоме кожи является предметом противоречивых наблюдений и заключений. Особенно остро этот вопрос стоит в отношении сохранения беременности у больных с локальной меланомой кожи, где нет единой точки зрения на ее прогностическое влияние и, следовательно, нет общепринятых установок о необходимости сохранить или прервать беременность [2, 3]. Общепринято, что при меланоме кожи прогноз во многом зависит от локализации первичного очага. Многочисленными работами установлено, что неблагоприятной локализацией первичного очага меланомы кожи является туловище [4, 5]. Напротив, благоприятной считается локализация первичного очага в области нижних конечностей [1]. Что касается локализации меланомы в области головы и шеи, верхних конечностей, то существуют подчас противоречивые и взаимоисключающие мнения [6—9]. В связи с этим мы решили оценить прогностическое влияние беременности в зависимости от различных локализаций первичной опухоли, так как это на практике может позволить клиницисту ориентироваться в рекомендациях по сохранению или прерыванию беременности на основании известного своей важностью клинического признака.

При появлении у больных региональных и отда-

Локализация первичной опухоли больных

Локализация опухоли	Количество больных	
	абс.	%
Голова, шея	5	6,9
Туловище	25	35,1
Верхние конечности	4	5,5
Нижние конечности	37	52,5
Всего...	71	100

ленных метастазов прогностическая ценность этого клинического признака становится невелика [10]. Поэтому нами в данной работе исследована выживаемость беременных женщин, страдавших меланомой кожи в I клинической стадии в зависимости от локализации меланомы и исхода беременности. Результаты данного исследования, на наш взгляд, могут помочь в решении вопроса о целесообразности прерывания беременности при конкретной локализации меланомы кожи (табл. 1).

Как видно, у исследуемой группы больных преобладает меланома кожи нижних конечностей, что отражает общую тенденцию для женщин.

Анализ выживаемости всех больных в I клинической стадии в зависимости от прерывания или сохранения беременности дан в табл. 2.

Как видно из табл. 2, 3-летняя выживаемость и ее медиана выше у больных, прервавших беременность, по сравнению с больными, у которых беременность закончилась родами. Данные статистически достоверны ($p < 0,05$).

Нами рассмотрена годовая выживаемость беременных женщин, страдавших меланомой кожи, с локализацией первичной опухоли на туловище и нижних конечностях в зависимости от исхода беременности. Из 25 (35,1 %) больных, у которых первичная опухоль локализовалась на туловище, 15 (60 %) больным беременность была сохранена, соответственно 10 (40 %) производилось ее прерывание. Данные анализа выживаемости больных в зависимости от исхода беременности приведены в табл. 3.

Как видно, при локализации меланомы на туловище в стадии локального процесса, показатели 3—5-летней выживаемости и медиана были выше у тех больных, где беременность прерывалась, по сравнению с больными, у которых беременность была сохранена. Эти данные статистически достоверны ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что на прогнозе заболевания

Таблица 2

Выживаемость больных в зависимости от исхода беременности

Группа больных	Количество больных		Выживаемость		Медиана, мес
	абс.	%	3 года	5 лет	
Беременность прерывалась	29	40,9	95,1±4,6	71,8±10,7	104,4±23,1
Беременность сохранена	42	59,1	66,8±7,5	54,2±8,3	74,9±43,3