

прединфарктном периоде, на фоне стенокардии, и могут служить пусковым механизмом для адаптивно-приспособительных изменений красного кровотока.

Изменение структурной организации мембран эритроцитов соответствуют нарушению их функциональных характеристик. У больных инфарктом миокарда это проявляется уменьшением устойчивости последних к перекисному гемолизу и увеличением ригидности красных клеток крови, что ведет к ухудшению реологических параметров крови, увеличивает нагрузку на уже поврежденный миокард и способствует расширению зон некроза и ишемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громов П.С., Шандала А.М. и др. // Бюлл. экспер. биол. - 1986. - № 7. - С. 28—30.
2. Добрецов Г.Е., Векишин Н.А., Владимиров Ю.А. // Вестн. АН СССР. - 1978. - № 5. - С. 1241—1244.
3. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К. // Вопр. мед. химии. - 1989. - № 3. - С. 18—24.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков В.З. // Кардиология. - 2000. - № 7. - С. 48—60.
5. Ройтман Е.В., Дементьева И.И. и др. // Гемостаз и реология. - 2000. - № 11. - С. 1—6.

6. Стальная Н.Д. Современные методы в биохимии. - М., 1977.

7. Хачатурьян М.А., Гукасов В.М. др. // Бюлл. экспер. биол. - 1996. - № 2. - С. 138—143.

8. Steck T.L., Yu J. // J. Supramol. Struct. - 1983. - Vol. 1. - P. 220.

9. Tannert I. // Analit. Biochem. - 1991. - Vol. 56. — P. 67.

10. Weber K., Osborn M. // J. Biol. Chem. - 1969. - P. 4406—4412.

11. Wodge D.T. // Arch. Biochem. - 1998. - P. 70—73.

Поступила 21.11.01.

CHANGES OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

E.G. Zarubina, M.N. Milyakova

S u m m a r y

The content of proteins, functional state of lipid phase and peroxide oxidation level in erythrocyte membranes in patients with myocardial infarction are studied. The found changes of structural organization of erythrocyte membranes lead to the disorder of their functional characteristics. In patients with myocardial infarction it is manifested by the decrease of blood cells stability to peroxide hemolysis resulting increase of the rheologic parameters and the load on the damaged myocardium providing the spread of necrosis and ischemia.

УДК 616.233+616.24]-002.2-085.33

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФРОМИЛИДА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

А.А. Визель, Н.Б. Амиров, Р.Ф. Хамитов, В.А. Сергеев, К.А. Хабибуллин,
Л.Е. Зиганшина, Э.Д. Гизатуллина, Р.Д. Фазлиев

Кафедра физиопульмонологии (зав. — проф. А.А.Визель) Казанского государственного
медицинского университета

В 1994 г. в России был впервые зарегистрирован кларитромицин - 14-членный полусинтетический кислотостабильный антибиотик из группы макролидов, близкий по своему строению к эритромицину и обладающий широким спектром действия. В Европе он применяется с 1990 г., а в США - с 1991 г. Он активен в отношении *Streptococcus agalactiae*, *Strept. viridans*, *Strept. piogenes*, *Strept. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* и *pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* (*parainfluenzae*),

Staphylococcus aureus, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium avium* (*leprae*). Механизм действия этого макролида связывают с подавлением синтеза белка вследствие взаимодействия с субъединицей 50S рибосомы микробной клетки.

Кларитромицин показан для лечения инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными к препарату возбудителями, а также других заболеваний, обусловленных *Chlamydia trachomatis*, *Helicobacter pylori*, *Ureaplasma urealyticum*. Сравнительное исследование кларитромицина и эритромицина при лечении внебольничных пневмоний выявило большую эффективность первого

- его побочные эффекты развивались в 2 раза реже [2]. Применение 5- и 10-дневных схем лечения кларитромицином гнойного бронхита показали его высокую эффективность - до 98% клинического успеха и до 100% бактериальной эрадикации [1]. Кларитромицин рекомендован для лечения бактериемии, вызванной *M. avium* у больных СПИДом в дозе 1 г 2 раза в сутки в течение 6 месяцев и более. Даже монотерапия кларитромицином прекращала бактериальное выделение у большинства больных с инфекцией, вызванной *M. avium* со СПИДом и без него [3]. Кларитромицин был также высокоэффективен (91%) при лечении обострений хронического бронхита, вызванного *H. influenzae*, у детей этот макролид оказался эффективным в 98% случаев (аугментин и цефаклор - в 95% и 96%). 100% успех был достигнут при выявлении *Chlamydia pneumoniae* [4].

В 1997 г. в России и Словении был зарегистрирован препарат фромилид (кларитромицин), изготовленный фирмой КРКА. В 1998 г. в России было начато многоцентровое исследование эффективности и безопасности фромилида при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита бактериальной этиологии, дизайн которого был разработан проф. В.Е.Нониковым (Москва) и проф. И.Дриновецом (Любляна, Словения). Одним из центров реализации данного проекта была выбрана Казань. Результаты исследования фромилида в Казани легли в основу данной публикации.

Были обследованы 61 больной (36 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст - 45,6 ± 1,8 года). По 14 больных наблюдали на кафедре фтизиатрической патологии КГМУ и в 11-й городской больнице г.Казани, 12 больных - в 13-й городской больнице, 10 - в 1-й городской клинической больнице, 6 - в 18-й поликлинике и 5 - в 16-й городской больнице г.Казани. У 30 больных было диагностировано обострение хронического бронхита, у 31 - внебольничная пневмония. Эффективность фромилида изучали по каждой из нозологических форм. Платцебо-контроль не проводили, поскольку при инфекционной патологии это противоречит этическим нормам.

Обострение хронического бронхита. Были обследованы 30 пациентов (18 мужчин, 12 женщин), средний возраст которых составил 43,4 ± 2,7 года (от 18 до 65 лет). Курильщики составляли 43,3%. У 20 пациентов отсутствовали сопутствующие

заболевания, у 7 - были заболевания сердечно-сосудистой системы и у 2 - желудочно-кишечного тракта, у одного - паховая грыжа. Давность постановки диагноза хронического бронхита у 4 больных была менее 2 лет, у 12 - от 2 до 5 лет, у 4 - от 5 до 10 лет, у 6 - от 10 до 15 лет и у 4 - более 15 лет. Течение хронического бронхита характеризовалось одним обострением в год у 40% пациентов, двумя в год - у 40%, тремя - у 16,7% и более трех - у 3,3%. За последний год 56,7% больных не госпитализировали, 23,3% - были стационарированы один раз, 13,3% - 2 раза и 6,7% - 3 раза. Средняя продолжительность обострения хронического бронхита до начала лечения антибиотиком составляла 13 дней (от 1 до 30 дней). Функция внешнего дыхания характеризовалась легкими или средними обструктивными нарушениями либо их отсутствием. ПОС выдоха составляла в среднем 74,0 ± 2,3% от должных (от 58,0% до 99,9%). На прямых обзорных рентгенограммах больных в исходном состоянии в 73,3% случаев был усилен легочный рисунок, в 6,7% - выявлены изменения корней легких, в 3,3% - эмфизема и в 16,7% - все три признака.

Лечение фромилидом проводилось в 70% наблюдений амбулаторно и в 30% - в стационаре. 28 больных получали 250 мг препарата 2 раза в день и 2 пациента - 500 мг 2 раза. Продолжительность лечения в 8 случаях составила 7 дней, в 21 - 10 дней и в одном - 14 дней. Наряду с фромилидом больным хроническим бронхитом наиболее часто выписывали муколитические средства (бромгексин, отхаркивающую микстуру), трое больных получали бронхолитики и один - ингаляционный стероид ингакорт.

Динамику клинических параметров в ходе лечения фромилидом отражает табл. 1.

Данные лабораторного обследования свидетельствовали о достоверном ($P < 0,05$) снижении СОЭ, лейкоцитоза, уменьшении палочкоядерного сдвига, нормализации количества лимфоцитов (рис. 1). Достоверного влияния фромилида на параметры красной крови установлено не было.

Таким образом, при лечении больных с обострением хронического бронхита положительное действие фромилида было отмечено во всех 30 случаях, причем в 18 из них (60%) эффект оценивался как очень хороший. Полная ликвидация признаков бронхита произошла у 11 (36,7%) больных, выраженное улучшение состо-

Таблица 1

Параметры клинического обследования больных хроническим бронхитом, получавших фромилид в периоде обострения (n = 30)

Параметры	До лечения	Контрольный визит	После лечения
Температура выше 37 °С	29 (96,7%)	4 (13,3%)	0 (0,0%)
Кашля нет	0 (0%)	7 (23,3%)	19 (63,3%)
Продуктивный кашель	29 (96,7%)	20 (66,7%)	8 (26,7%)
Непродуктивный кашель	1 (3,3%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)
Мокроты нет	1 (3,3%)	9 (30,0%)	20 (66,7%)
Мокрота гнойная	5 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Мокрота с гноем до 50%	8 (26,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Мокрота с гноем до 30%	12 (40,0%)	7 (23,3%)	1 (3,3%)
Мокрота серозная	4 (13,3%)	14 (46,7%)	9 (30,0%)
Одышки нет	5 (16,7%)	21 (70,0%)	23 (76,7%)
Одышка в покое	4 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Одышка при нагрузке	21 (70,0%)	9 (30,0%)	7 (23,3%)
Физикальная норма	0 (0,0%)	11 (36,7%)	24 (80,0%)
Сухие хрипы	25 (83,3%)	19 (63,3%)	6 (20,0%)
Влажные хрипы	4 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Сухие и влажные хрипы	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

яния - у 19 (63,3%). Переносимость препарата была очень хорошей в 93,3% случаев; у 2 больных были отмечены побочные реакции, не потребовавшие отмены препарата.

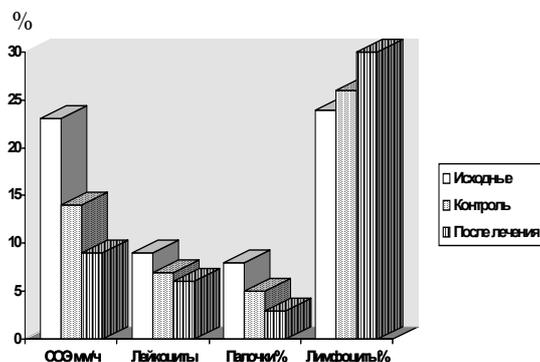


Рис.1. Динамика СОЭ, числа лейкоцитов, количества палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов у больных хроническим бронхитом в процессе лечения фромилидом (n=30).

Внебольничная пневмония. Был обследован 31 пациент (18 мужчин и 13 женщин), средний возраст которых составил 47,7 ± 2,5 года (22—65 лет). У 54,8% паци-

ентов не было сопутствующих заболеваний, у 25,8% — обнаружена патология сердечно-сосудистой системы, у 9,7% — заболевания желудочно-кишечного тракта, по 3,2% пришлось на урологические заболевания и болезни нервной системы. Одной больной год тому назад была сделана мастэктомия. Ни одно из сопутствующих заболеваний не определяло тяжести состояния пациента. Фромилид был предписан в среднем спустя 5 дней после первых признаков заболевания (от 1 до 17 дней). Во всех случаях назначалось 500 мг фромилида 2 раза в сутки, при этом 10 больных были пролечены 7 дней, 20 - 10 дней и один - 14 дней. 9 пациентов принимали препарат амбулаторно, 22 - в условиях стационара. В 93,5% случаев больные имели и другие назначения - муколитики и отхаркивающие (71%), нестероидные противовоспалительные средства (12,9%).

В исходном состоянии при рентгенологическом обследовании у 7 пациентов были обнаружены очаговые изменения, у 14 - множественные очаговые изменения с инфильтрацией и у 10 - интерстициальные изменения.

Динамику клинических изменений в ходе лечения фромилидом отражает рис. 2. Средние значения температуры тела снизились с 38,04 ± 0,13°С до 36,6 ± 0,03°С (P<0,01). При этом в исходном состоянии у 96,8% больных температура была выше 37°С, однако после лечения температура нормализовалась у всех. 61,3% больных испытывали озноб, после лечения озноба ни у кого не было. До применения фромилида у 29% больных над зоной поражения выслушивалась крепитация, у 41,9% — влажные хрипы и у 29% — сухие хрипы. По окончании лечения лишь у 9,7% сохранялись единичные сухие хрипы.

Данные лабораторных исследований приведены в табл. 2. Все количественные показатели гемограммы имели к концу применения фромилида достоверную положительную динамику.

Рентгенологическая динамика под влиянием фромилида отражена на рис. 3. В 48,4% случаев скиалогическая картина

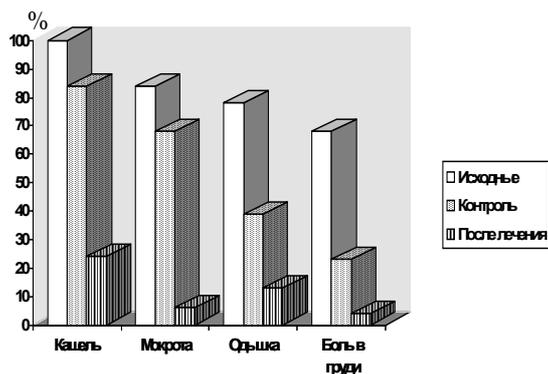


Рис. 2. Динамика клинических показателей у больных внебольничной пневмонией в ходе лечения фромилидом (n=31).

Таблица 2

Параметры лабораторного исследования больных внебольничной пневмонией, получавших фромилид (n = 31)

Параметры	До лечения	Контрольный визит	После лечения
СОЭ, мм/ч	31,35 2,63	26,0 2,90 P<0,01	18,8 2,72 P<0,01
СОЭ>15, мм/ч	28 (90,3%)	19(61,3%)	15(48,4%)
Лейкоциты, S10 ⁹ /л	10,74 0,48	7,3 0,43 P<0,01	6,5 0,33 P<0,01
Палочкоядерные, %	7,52 0,64	3,6 0,46 P<0,01	2,5 0,32 P<0,01
Сегментоядерные, %	60,32 1,77	58,7 1,82 P>0,1	60,0 1,40 P>0,1
Эозинофилы, %	1,45 0,27	2,5 0,36 P<0,01	3,1 0,48 P<0,01
Лимфоциты, %	23,42 1,63	28,6 1,48 P<0,01	28,2 1,30 P<0,01
Моноциты, %	6,52 0,57	6,2 0,59 P>0,1	6,2 0,44 P>0,1

Сравнение выполнено по критерию Стьюдента для попарно связанных вариантов (прямые разности).

полностью нормализовалась, очаговые затемнения встречались в 12,9% случаев, множественные очаги - только в 6,5%. Частота интерстициальных изменений не изменилась (32,3%).

В результате терапии макролидом в 48,4% случаев произошло излечение с полной нормализацией клинической, рентгенологической и лабораторной картин. В 48,4% случаев отмечалось достоверное улучшение большинства параметров. Только в одном случае внебольничной пневмонии фромилид оказался совершенно неэффективным. В 83,9% слу-

чаев переносимость препарата была очень хорошей, только в 5 - имели место слабо выраженные побочные реакции.

В итоге очень хороший эффект фромилида был констатирован в 48,4% случаев, хороший - в 45,2%. Только у 2 пациентов не было достигнуто желаемого результата: у одного не было динамики, у другого слабая динамика сопровождалась нежелательными явлениями.

Эффективность лечения. В результате применения макролида при обострении хронического бронхита и пневмонии выздоровление наступило у 26 (42,6%) пациентов, отчетливо выраженное улучшение состояния - у 34 (55,7%) и только у одного (1,6%) больного динамика отсутствовала.

Проблемы, выявленные в ходе исследования. Необходимость письменного информированного согласия вызывала настороженность пациентов. Двое больных с обострением бронхита после ознакомления с информацией о препарате и исследовании от лечения отказались, расценив его как эксперимент с неизвестным лекарством. Правовая безграмотность пациентов, привычка беспрекословно подчиняться врачу, а не сотрудничать с ним были причиной этих проблем.

Второй проблемой стал стереотип лечения пневмоний исключительно парентеральными антибиотиками. Лечащие врачи в стационарах не сразу соглашались на лечение таблетированным макролидом. Тем не менее в 23 случаях была проведена изолированная терапия фромилидом с хорошим клиническим эффектом. В 2 случаях препарат действительно оказался неэффективным. 7-дневный прием 37-летним мужчиной 500 мг препарата 2 раза в день не привел к клинической и рентгенологической динамике. Последующее внутримышечное введение роцефина по 1,0 г один раз в сутки уже на 2-й день сопровождалось положительной динамикой. В другом случае у мужчины 47 лет была явно недостаточная положительная динамика, потребовавшая назначения цефаклора.

В остальных 4 случаях продолжало сказываться недоверие врачей к таблетиро-

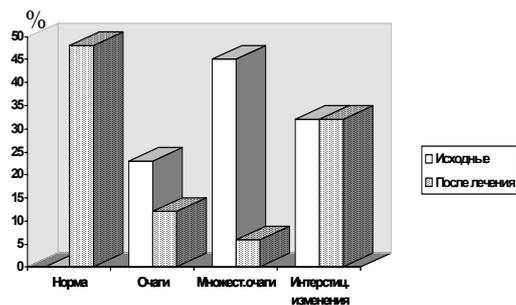


Рис.3. Динамика рентгенологической картины под влиянием фромилида у больных внебольничной пневмонией (n=31).

ванной форме антибиотика. Получив положительный эффект в течение 7-10 дней лечения и зафиксировав данные в исследовательской карте, они тем не менее назначали другие препараты (пенициллин - 2, карбенициллин - 1, вибрамицин - 1). Эффект излечения был достигнут во всех этих случаях вследствие суммации постантибиотического эффекта фромилида с другими антибиотиками. В одном наблюдении был высеив дрожжеподобных грибов из мокроты и в течение последних трех дней применялся нистатин (эффект фромилида был хорошим).

Побочные реакции. Среди 61 пролеченного фромилидом субъективные жалобы на побочные эффекты были отмечены у 7 (11,5%), все они были со стороны желудочно-кишечного тракта, однако ни в одном случае лечение не было прекращено. Среди больных хроническим бронхитом в одном случае были диспепсия, урчание в животе в течение 4 дней, в другом - тошнота в течение 8 дней. При лечении пневмонии у 3 пациентов возникла горечь во рту в течение 4-7 дней и у одного - учащение стула. Изменение количества эозинофилов в периферической крови имело следующую картину. У 4 пациентов с исходным уровнем эозинофилов менее 4% количество этих клеток стало более 4% (у одного - 15%). В то же время у 7 больных с исходным уровнем эозинофилов выше 4% их количество нормализовалось. В целом же очень хорошая переносимость препарата

наблюдалась у 54 (88,5%) больных, хорошая — у 6 (9,8%), неудовлетворительная - у одного (1,6%).

Заключение. Оценивая в целом применение фромилида при заболеваниях органов дыхания положительно, мы должны, однако, констатировать, что его эффект был очень хорошим у 33 (54,1%) больных, хорошим - у 26 (42,6%), неудовлетворительным - у 2 (3,3%). Эффективность его при бронхолегочных инфекциях составила таким образом 96,7%. Столь высокий процент неудивителен, поскольку кларитромицин только начинает использоваться в Татарстане, и вероятность резистентности микрофлоры к нему остается низкой. Все это позволяет рекомендовать фромилид (кларитромицин) для более широкого применения при внебольничной пневмонии и обострениях хронического бронхита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adam D. // Infection. - 1993. - Vol. 21. - P. 265—271.
2. Chien S.M. et al. // Chest. - 1993. - Vol.103. - P. 697—701.
3. Heifets L.B. // Tubercle and Lung Disease. - 1996. - Vol. 77. - P. 19—26.
4. New macrolides, azalides, and streptogramins in clinical practice/ ed.by Harold C. Neu et al. - New-York—Basel—Hong Kong, W1 IN406HMN. - 1995. - Vol.18.

Поступила 17.05.01.

EFFICIENCY OF FROMILIDE IN EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS AND OUT-PATIENT PNEUMONIA

A.A. Vizel, N.B. Amirov, R.F. Khamitov, V.A. Sergeev, K.A. Khabibullin, L.E. Ziganshina, E.D. Gizatullina, R.D. Fazliev

S u m m a r y

61 patients (36 men and 25 women) aged 18 to 65 with exacerbation of chronic bronchitis (30 patients) and out-patient pneumonia (31) are examined. The dose of 500 mg 2 times per day was effective. The effect of claritromycine proved to be very good in 33 (54,1%) patients, good - in 26 (42,6%) patients, unsatisfactory - in two (3,3%) patients. The efficiency in brochopulmonary infections was 96,7%.