

23. McCormack K., Urquhart E. Correlation between nonsteroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animal model. Clin. Drug. Invest., 1995, 9, 88-97.
24. Singh G., Ramey D.R., Morfield D., et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal antiinflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. Arch. Intern. Med., 1996, 156, 1530-1536.
25. Brooks P., Emery P., Evans J.F., et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Rheumatol., 1999, 38, 779-788.
26. Roth S.H., Bennett R.E. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Arch. Intern. Med., 1987, 147, 2093-2100.
27. Adams S.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, plasma half-life and adverse reactions. Lancet, 1987, 2, 1204-1205.
28. Singh G., Terry R., Ramey D.R., et al. Comparative GI toxicity of NSAIDs. Arthr. Rheum., 1997, 40 suppl., 115.

Summary

The paper describes the study of one of the most popular forms of Ketoprofen - Ketonal (LEK, Slovenia).

Clinical laboratory-endoscopic study was done including 27 pts with reliable diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), the majority of which were seropositive on rheumatoid factor (RF), had moderate activity and functional insufficiency, 2-3 X-ray stages of the disease.

Three drug forms of Ketonal were studied - Ketonal-forte, Ketonal-retard, suppositories.

The obtained results show that Ketonal efficacy and tolerability are not lower than in other NSAIDs.

Key words: *non-steroid al antiinflammatory drugs, rheumatoid arthritis, Ketoprofen, clinical-endoscopic study.*

Поступила 4. 07.2000г.

УДК: 616.72-002.77-08

ФТОРХИНОЛОНЫ В РЕВМАТОЛОГИИ: ОПЫТ 5 - ЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ.

Б.С. Белов, С.В. Шубин, Г.М. Тарасова, С.И. Солдатова, М.М. Урумова
Институт ревматологии (дир.- академик РАМН В.А. Насонова) РАМН, Москва

Резюме

Цель работы. Изучение возможностей применения фторхинолонов в ревматологической практике.

Материал и методы. Исследование эффективности и переносимости ципрофлоксацина, пефлоксацина и ломефлоксацина у 244 больных ревматологического профиля с инфекциями нижних дыхательных путей, урогенитального тракта, кожи и мягких тканей.

Результаты. Излечение от инфекции достигнуто у 193 из 244 больных (79,1%). В 41 случае (16,8%) терапия фторхинолонами была безуспешной. У 52 больных (21,3%) наблюдались типичные для препаратов данной группы побочные эффекты (головокружение, диспепсические явления, кожная сыпь с зудом), в большинстве случаев не требовавшие изменения дозы или прекращения лечения. У 10 больных (4,1%) препараты отменены из-за выраженных нежелательных явлений (интенсивная головная боль, рвота, крапивница). Во всех случаях побочные действия имели определенную связь с приемом фторхинолонов и были полностью обратимыми. Каких-либо особенностей их развития в зависимости от возбудителя и локализации инфекции, основного заболевания и проводимой антиревматической терапии не отмечено.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о достаточно высокой эффективности фторхинолонов при лечении больных ревматологического профиля с сопутствующей инфекционной патологией и хорошей их переносимости. Для отработки оптимальных схем терапии данными препаратами необходимы дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: ревматические заболевания, фторхинолоны, ципрофлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин.

Инфекционная патология представляет собой одну из наиболее значимых проблем современной медицины, требуя к себе самого пристального внимания как ученых-медиков, так и практических врачей различных специальностей. В ревматологии актуальность данного вопроса обусловлена, как минимум, двумя факторами. Как хорошо известно, многие инфекционные агенты обладают способностью «запускать» развитие иммунокомплексной патологии по типу триггерного механизма. С другой стороны, инфекция нередко осложняет течение многих ревматических заболеваний (РЗ) вследствие нарушенного иммунного статуса, обусловленного как самой болезнью, так и необходимостью применения препаратов, обладающих иммуносупрессивными свойствами. Следовательно, поиск и разработка схем и методов терапии инфекционной патологии в ревматологии несомненно важны как в научном, так и в практическом аспектах.

В связи с вышеизложенным, представляют интерес препараты группы фторхинолонов,

эффект (в т.ч. на покоящиеся клетки и внутриклеточно расположенных возбудителей), активность в отношении резистентных к другим антибиотикам штаммов, слабую перекрестную резистентность с β -лактамами и аминогликозидами, высокую биодоступность при приеме внутрь, благоприятное распределение в органах и тканях, низкую степень связывания белками, слабое воздействие на анаэробную микрофлору кишечника, возможность двукратного применения в течение суток вследствие длительного периода полувыведения, составляющего от 7 до 14 часов [1, 3, 5].

В Институте ревматологии фторхинолоны изучаются в течение последних 5 лет. В настоящей статье обобщен опыт применения трех представителей этой группы, широко используемых в клинической практике, – ципрофлоксацина¹, пефлоксацина² и ломефлоксацина³.

Материал и методы исследования

В исследование включены 244 пациента (136 женщин и 108 мужчин в возрасте 18 - 65 лет), страдающие различными РЗ, в том числе реактивным урогенным артритом - 121, ревматоидным артритом - 59, остеоартрозом - 38, анкилозирующим спондилоартритом - 17, полимиозитом - 4, болезнью Шегрена - 3, системной склеродермией - 1, облитерирующим тромбангиитом - 1. Показаниями к назначению фторхинолонов служили инфекции различной локализации (таб.1). В исследование не включали больных с непереносимостью фторхинолонов в анамнезе, печеночной и/или почечной недостаточностью, патологией центральной нервной системы (ЦНС), беременными и кормящими грудью женщин.

Диагностику урогенитального хламидиоза осуществляли методом прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител, а также выделением хламидий в культуре клеток L₉₂₉. При инфекциях иной локализации этиологический агент был определен у 51 больного (*Escherichia coli* – 24, *Staphylococcus aureus* – 12, *Pseudomonas aeruginosa* – 6, *Proteus spp* – 5, *Haemophilus*

Таблица 1.

Показания к назначению фторхинолонов у больных РЗ.

Патология	Число больных
Урогенитальный хламидиоз	129
Бронхиты, пневмонии	57
Циститы, пиелонефриты	35
Инфекционные заболевания кожи и мягких тканей	22
Септический артрит	1
Всего:	244

которые заняли одно из ведущих мест среди антимикробных химиотерапевтических средств в конце XX столетия [1, 2, 4]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования выявили ряд позитивных характеристик этих препаратов: широкий спектр антимикробной активности, бактерицидный

¹ Цифран, Ранбакси; ципролет, Д-р Редди'с Лабораториз

² Пефлацин, Авентис Фарма

³ Максаквин, Серл

influenzae – 3, Streptococcus pneumoniae – 1) на базе Государственного научного центра по антибиотикам. Чувствительность выделенных микробов к фторхинолонам определяли методом диффузии в агаре с использованием дисков, полученных от фирм-изготовителей.

Лечение фторхинолонами проводили на

хинолоны в средних дозах в течение 5 - 14 дней. Клинико-микробиологические исследования проводили до и после лечения.

Результаты

Как видно из табл. 2, ципрофлоксацин был применен у 142 пациентов, из которых 137 полностью закончили планируемый курс тера-

Таблица 2.

Применение ципрофлоксацина при РЗ (суточная доза 750 - 1500 мг)

Нозология	Число больных	Результаты лечения			Побочные действия
		излечение	без эффекта	отмена препарата	
Урогенитальный хламидиоз	46	35	9	2	9
Бронхиты, пневмонии	46	41	3	2	10
Циститы, пиелонефриты	31	29	2	-	2
Инфекции кожи и мягких тканей	19	15	3	1	2
Всего	142	120	17	5	23

фоне основной для данного РЗ терапии, исключая антибиотики. Больным с текущей хламидийной инфекцией назначали ципрофлоксацин, пефлоксацин и части пациентов - ломефлоксацин в максимальных суточных дозах (соответственно, 1500, 1200 и 800 мг) в течение 28 дней

пии. Клиническое излечение от инфекции, подтвержденное микробиологическими исследованиями, достигнуто у 120 (84,5%) больных. Параллельно в этой же группе больных наблюдалась положительная динамика со стороны основного РЗ. В частности, у 24 больных реак-

Таблица 3.

Применение пефлоксацина при РЗ (суточная доза 800 - 1200 мг)

Нозология	Число больных	Результаты лечения			Побочные действия
		излечение	без эффекта	отмена препарата	
Урогенитальный хламидиоз	10	7	2	1	3
Бронхиты, пневмонии	3	2	-	1	1
Инфекции кожи и мягких тканей	2	2	-	-	-
Всего	15	11	2	2	4

с клинико-микробиологическим контролем на 14-й и 28-й дни лечения, а также через 1, 2 и 6 мес. после его окончания. Отдельная группа больных с урогенитальным хламидиозом (21 человек) получала ломефлоксацин в дозе 400 мг в сутки с теми же сроками терапии и контроля ее эффективности. У 2 пациентов (у 1 с септическим артритом и у 1 с пиодермией на фоне ревматоидного артрита) лечение ломефлоксацином проводили в течение, соответственно, 59 и 35 дней с 14- и 7-дневным перерывом. Остальные больные принимали фтор-

тивным артритом отмечено уменьшение выраженности суставного синдрома. У 22 больных ревматоидным артритом с системными проявлениями излечение от интеркуррентной инфекции нижних дыхательных путей и мочевыводящего тракта (14 и 8 пациентов, соответственно) позволило возобновить ранее успешно применявшуюся терапию цитостатическими препаратами (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан). Аналогичные результаты наблюдались при лечении пефлоксацином (табл. 3) и ломефлоксацином (табл. 4). Необходимо

отметить, что ломефлоксацин (максаквин), изначально примененный в соответствии с рекомендациями фирмы - изготовителя по схеме 1 таблетка (400 мг) в день, был эффективен в от-

ченных в исследование 244 больных излечение от инфекции достигнуто у 193 (79,1%). Примечательно, что применение фторхинолонов оказалось эффективным у 19 из 27 больных реак-

Таблица 4.

Применение ломефлоксацина при РЗ

Суточная доза	Нозология	Число больных	Результаты лечения			Побочные действия
			излечение	без эффекта	отмена препарата	
400 мг	Урогенитальный хламидиоз	21	13	8	—	3
	Бронхиты, пневмонии	8	6	—	2	3
	Циститы, пиелонефриты	4	4	—	—	—
	Пиодермия	1	1	—	—	—
	Септический артрит	1	1	—	—	—
800 мг	Урогенитальный хламидиоз	52	37	14	1	19
Всего		87	62	22	3	25

ношении урогенитального хламидиоза у 13 (61,9%) из 21 больного реактивным артритом. На втором этапе исследования в аналогичной по возрасту, полу и длительности заболевания группе из 52 больных реактивным артритом эффективность ломефлоксацина в дозе 800 мг

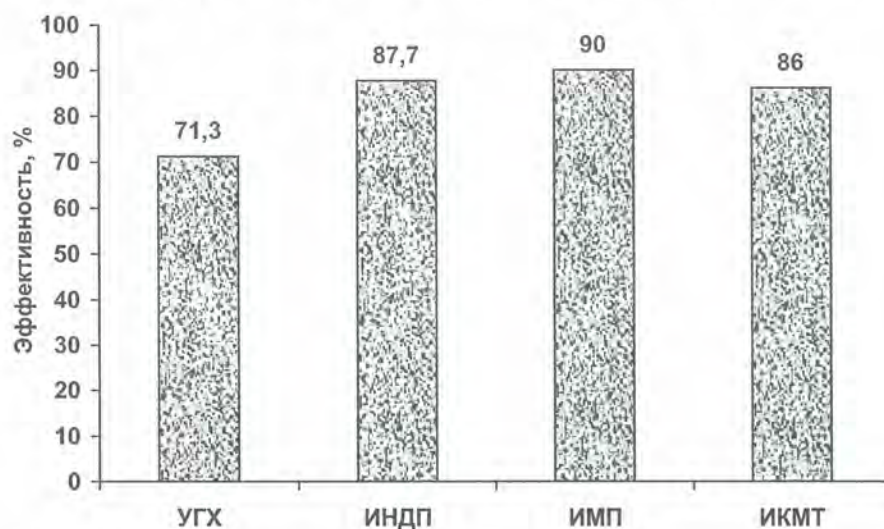
тивным артритом, которые ранее безуспешно лечились по поводу урогенитального хламидиоза другими антибиотиками из групп макролидов и тетрациклинов. При лечении инфекций иной локализации показатели эффективности применения фторхинолонов также были достаточно высокими. У 41 (16,8%) больного терапия фторхинолонами успеха не имела.

Данные по переносимости фторхинолонов, оцениваемой врачом и больным, представлены на рисунке 2. Побочные эффекты, наблюдавшиеся у 52 больных, включали в себя 3 основных симптомокомплекса (рис. 3):

- 1) ЦНС - головокружение, рассеянность внимания, головная боль;
- 2) желудочно - кишечный тракт: сухость и «металлический» привкус во рту, чувство дискомфорта в эпигастрии, тошнота;
- 3) кожа - явления фотосенсибилизации, сыпь с зудом.

В 42 случаях побочные эффекты были кратковременными и слабовыраженными, не требуя изменения дозы или прекращения лечения. У 10 больных препараты были отменены

Рисунок 1. Эффективность фторхинолонов при лечении инфекций различной локализации у больных РЗ



УГХ - урогенитальный хламидиоз

ИНДП - инфекции нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии)

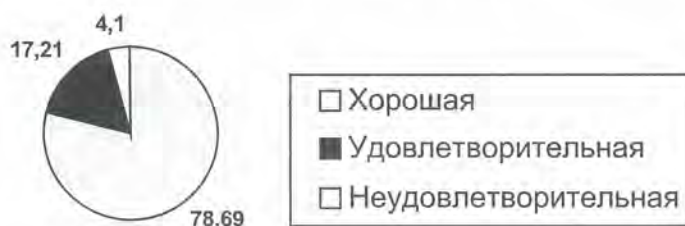
ИМП - инфекции мочевыводящих путей (циститы, пиелонефриты)

ИКМТ - инфекции кожи и мягких тканей

в сутки при тех же сроках лечения (28 дней) повысилась до 71,2%. Обобщенные результаты применения указанных препаратов представлены в табл. 5 и на рис.1. Из всех вклю-

вследствие развития выраженной крапивницы (8 случаев), абдоминалгии (1), интенсивной головной боли, тошноты и рвоты (1). Во всех случаях побочные действия были обратимыми и расценены как имеющие непосредственную

Рисунок 2. Переносимость фторхинолонов (%)



связь с приемом того или иного фторхинолона. Обращает на себя внимание тенденция к нарастанию частоты побочных реакций в зависимости от суточной дозы ломефлоксацина. Каких-либо особенностей развития нежелательных эффектов в зависимости от возбудителя

при пероральном применении фторхинолонов. Помимо несомненных удобств для больного, данное обстоятельство приобретает существенное значение при необходимости проведения антибактериальной терапии у пациентов, длительно страдающих ревматоидным артритом, сопровождающимся выраженной амиотрофией, в условиях которой внутримышечное введение антибиотиков в требуемых дозах далеко не всегда приводит к созданию их терапевтической концентрации в крови и тканях организма.

По данным литературы [4], частота нежелательных реакций при лечении фторхинолонами колеблется от 3 до 21%. В нашем исследовании этот показатель составил 21,3%, т.е. был практически максимальным для группы изучаемых препаратов. Данный факт, вероятно, может быть обусловлен особенностями выборки больных, а также различиями в методических подходах к фиксирова-

Применение фторхинолонов при РЗ

Таблица 5.

Препарат	Число больных	Результаты лечения			Побочные действия
		излечение	без эффекта	отмена	
Ципрофлоксацин	142	120	17	5	23
Пефлоксацин	15	11	2	2	4
Ломефлоксацин	87	62	22	3	25
Всего:	244	193	41	10	52

инфекции, локализации инфекции, основного заболевания, длительности приема фторхинолона или проводимой антиревматической терапии не отмечено. Контролировавшиеся лабораторные параметры функции печени и почек существенно не изменялись.

Обсуждение

Как свидетельствуют результаты настоящего исследования, многие из вышеперечисленных характеристик фторхинолонов подтверждает наш собственный опыт. В частности, данные препараты хорошо себя зарекомендовали при лечении урогенитального хламидиоза, что представляется особенно важным в комплексной терапии реактивного артрита и профилактике его развития у лиц, страдающих воспалительными заболеваниями мочеполовой системы. Примечательна возможность адекватного лечения интеркуррентных инфекций

инфекции. В то же время структура наблюдавшихся нежелательных реакций была типичной для всех представителей фторхинолоновой группы.

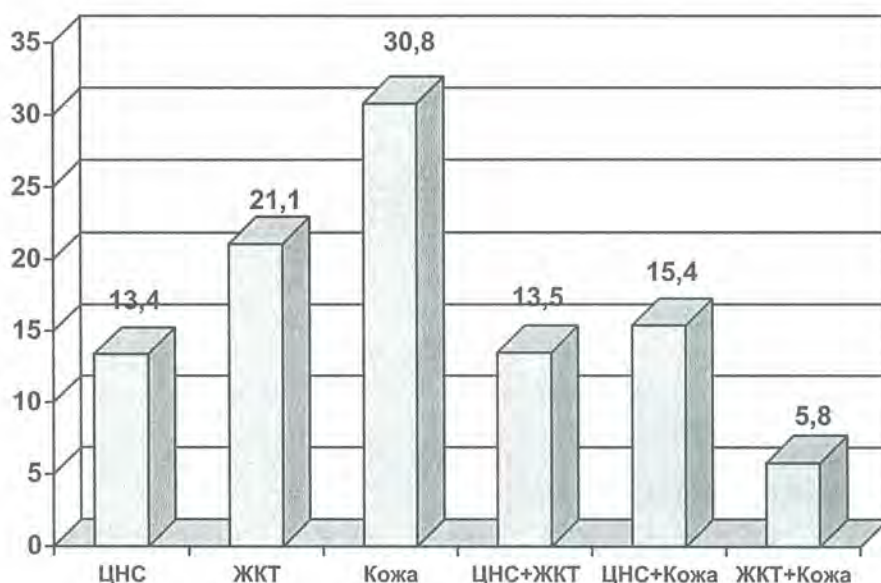
Однако, высказанное ранее предположение о существовании взаимосвязи между отрицательными реакциями со стороны ЦНС и совместным введением фторхинолонов и нестероидных противовоспалительных препаратов [10], на нашем материале подтверждения не получило. При одновременном применении фторхинолонов и глюкокортикостероидов, что рассматривается некоторыми авторами как фактор риска развития тендопатий [7, 8, 11], ни у одного из наблюдавшихся нами больных не отмечено возникновения или усугубления патологии со стороны сухожильно - связочного аппарата. Напротив, отсутствие каких-либо клинически манифестных отрицательных взаимо-

действий с основными антиревматическими препаратами, к каковым относятся глюкокор-

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о достаточ-

Рисунок 3.

Частота побочных реакций при лечении фторхинолонами (n=52)



Примечания:

ЦНС – побочные реакции со стороны центральной нервной системы

ЖКТ – побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Кожа – кожные побочные реакции

тикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства, нами трактуется как одна из положительных характеристик фторхинолонов.

Вместе с тем,- широкомасштабное и бесконтрольное применение фторхинолонов совершенно недопустимо, особенно в практике врача- ревматолога. В частности, присущая этим препаратам потенциальная возможность развития реакций фоточувствительности и стимуляции ЦНС накладывает ограничение на их применение при лечении инфекционной патологии у больных системной красной волчанкой. Низкая чувствительность большинства штаммов стрептококков к фторхинолонам делает нецелесообразным их назначение при лечении и профилактике острой ревматической лихорадки. В связи с тем, что имеются данные об альтернативном воздействии фторхинолонов на суставной хрящ не половозрелых животных [6, 9], эти препараты не рекомендуются для лечения детей, а также беременных и кормящих женщин.

но высокой эффективностью фторхинолонов при лечении больных РЗ с инфекционной патологией и хорошей их переносимости. Понятно, что данные препараты, а также и другие антимикробные средства, имеющиеся в распоряжении врачей на сегодняшний день, не в состоянии решить всех сложных проблем терапии бактериальных инфекций как в ревматологии, так и в других областях клинической медицины. В то же время фторхинолоны могут рассматриваться в качестве важной альтернативы наиболее эффективным антибиотикам широкого спектра действия при лечении большого круга инфекций [4], в том числе, по всей вероятности, и у больных РЗ. Однако последнее, не-

сомненно, нуждается в подтверждении в ходе дальнейших клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Буш В., Далхоф А., Цайлер Х.Й. Настоящее и будущее хинолонов. Антибиотики и химиотерапия, 1993, 38, 2-3, 3-8.
2. Навашин С.М. Достижения и проблемы современной антибиотикотерапии. Клин. фармакол. и тер., 1994, 3, 2, 16 - 19.
3. Нью Г.С. Применение новых фторхинолонов. Антибиотики и химиотерапия. 1993, 38, 2-3, 9-14.
4. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., Логата, 1998, 352.
5. Andriole V. The future of quinolones. Drugs, 1993, 45, suppl.3, 1-7.
6. Christ W., Lehnert T., Ulbrich B. Specific toxicologic aspects of the quinolones. Rev. Infect. Dis., 1988, 10, suppl.1, 141 - 146.
7. Harrel R.M. Fluoroquinolone-induced