

28. *Levy P., Pepin J.L., Malauzat D. et al.* Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? // *Sleep.*— 1996.— Vol.19.— P.29—38.
29. *Lugaresi E., Plazzi G.* Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome — an overview // *Respiration.*— 1997.— Vol.64.— Suppl.1.— P.11—14.
30. *Partinen M., Jamieson A., Guilleminault C.* Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: Mortality // *Chest.*— 1988.— Vol.94.— P.1200—1204.
31. *Peiser J., Lavie P., Ovnat A., Charuzi I.* Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery // *Ann. Surg.*— 1984.— Vol.199.— P.112—115.
32. *Peter J.H., Koehler U., Grote L., Podszus T.* Manifestation and consequences of obstructive sleep apnoea // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8.— P.1572—1583.
33. *Phillips B.A., Schmitt F.A., Berry D.T.R. et al.* Treatment of obstructive sleep apnea. A preliminary report comparing nasal CPAP to nasal oxygen in patients with mild OSA // *Chest.*— 1990.— Vol.98.— P.325—330.
34. *Poceta J.S., Timms R.M., Jeong D.-U. et al.* Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome // *Ibid.*— 1992.— Vol.101.— P.893—897.
35. *Roehrs T., Zorick F., Witting R. et al.* Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders // *Ibid.*— 1989.— Vol.95.— P.1202—1206.
36. *Sangal R.B., Thomas L., Mitler M.M.* Disorders of excessive sleepiness. Treatment improves ability to stay awake but does not reduce sleepiness // *Ibid.*— 1992.— Vol.102.— P.699—703.
37. *Sink J., Bliwise D.L., Dement W.C.* Self-reported excessive daytime somnolence and impaired respiration in sleep // *Ibid.*— 1986.— Vol.90.— P.177—180.
38. *Young T., Palta M., Dempsey J. et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *New Engl. J. Med.*— 1993.— Vol.328.— P.1230—1235.

Поступила 25.03.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.233-003.4-004-053.8-085.33

Л.А.Кронина, В.А.Самойленко, А.Г.Чучалин

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕТРОМИЦИНА В КОМПЛЕКСНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE CLINICAL EXPERIENCE OF NETROMYCIN USE IN COMPLEX ANTIBACTERIAL THERAPY OF ADULT
PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

L.A.Kronina, V.A.Samoylenko, A.G.Chuchalin

Summary

The present study shows results of use of aminoglycoside antibiotic netilmycin (*Netromycin* — *Schering-Plough*, USA) co-administered with a complex therapy in 12 adult cystic fibrosis patients.

The antibacterial therapy efficacy was evaluated according to the following criteria: clinical state dynamics according to Schwachman score, chest radiography dynamics, lung function testing dynamics and sputum microbiological examination. The sensitivity of microorganisms for Netromycin was detected by disk-diffusion method.

Netromycin was administered in a daily dose of 10mg/kg of body weight intravenously twice a day for 14 days in a combination with cephalosporines of the 3-rd generation.

The positive clinical effect was reached in 11 patients. The clinical stabilisation was obtained in 1 case. The microorganisms colonies number was reduced to single ones in 11 patients and it was confirmed microbiologically.

The drug was well tolerated without any adverse events if used in the doses mentioned above.

Thus, the present study has demonstrated that Netromycin in a daily dose of 10 mg/kg of body weight combined with cephalosporines of the 3-rd generation is effective drug and it could be recommended for treatment of adult cystic fibrosis patients.

Резюме

В настоящем исследовании приведены результаты использования антибиотика из класса аминогликозидов нетилмицина (Нетромицин — фирма *Schering-Plough*, США) у 12 взрослых больных муковисцидозом (МВ) в составе комплексной терапии.

Оценка эффективности антибактериальной терапии осуществлялась по следующим критериям: динамика клинических проявлений по шкале Швахмана, динамика рентгенограмм органов грудной клетки и функции

внешнего дыхания, микробиологическое исследование мокроты. Чувствительность к Нетромицину определяли диско-диффузионным методом.

Нетилмицин назначался в дозе 10 мг/кг веса в сутки в виде внутривенных инфузий 2 раза в день в течение 14 дней в комбинации с цефалоспоридами III поколения.

Положительный клинический эффект получен у 11 больных, в 1 случае достигнута стабилизация клинического состояния. Микробиологически подтверждено уменьшение колоний микроорганизмов до единичных у 11 больных. Отмечена хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов у Нетромицина в применяемых дозах.

Настоящее исследование показало, что использование нетилмицина в дозе 10 мг/кг веса в сутки в комбинации с цефалоспоридами III поколения является эффективным и может быть рекомендовано для лечения взрослых больных МВ в условиях стационара.

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и неблагоприятный прогноз [2].

В последние годы, благодаря улучшению диагностики и лечения таких больных, средняя продолжительность их жизни увеличивается и составляет 31—35 лет в странах Западной Европы и Северной Америки [3]. В России средняя продолжительность жизни больных МВ составляет 14—15 лет [1].

У взрослых больных МВ в клинической картине превалирует патология органов дыхания — хронический гнойно-обструктивный бронхит, бронхо- и бронхиоло-

эктазы, частые пневмонии, раннее развитие и декомпенсация легочного сердца, кровохарканье и легочное кровотечение, рецидивирующий пневмоторакс [4]. Раннее хроническое инфицирование бронхолегочной системы вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса у больных МВ требует адекватной антибактериальной терапии.

Этиологически значимыми факторами воспаления в бронхолегочной системе у взрослых больных МВ являются ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, среди которых прогностически наиболее неблагоприятным является хроническая колонизация синегнойной палочки, особенно ее мукоидных форм, резистентных к большинству антибактериальных препаратов [71].

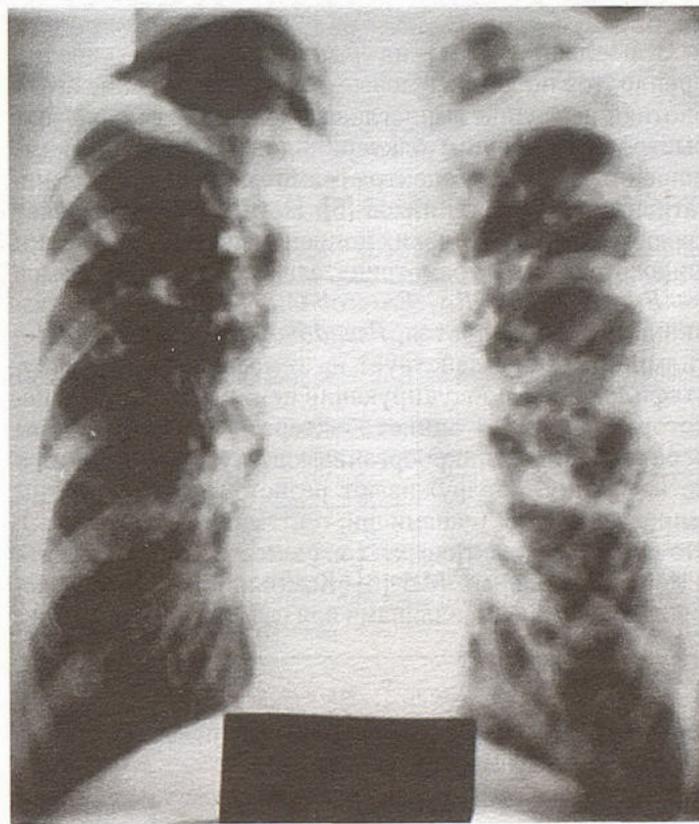
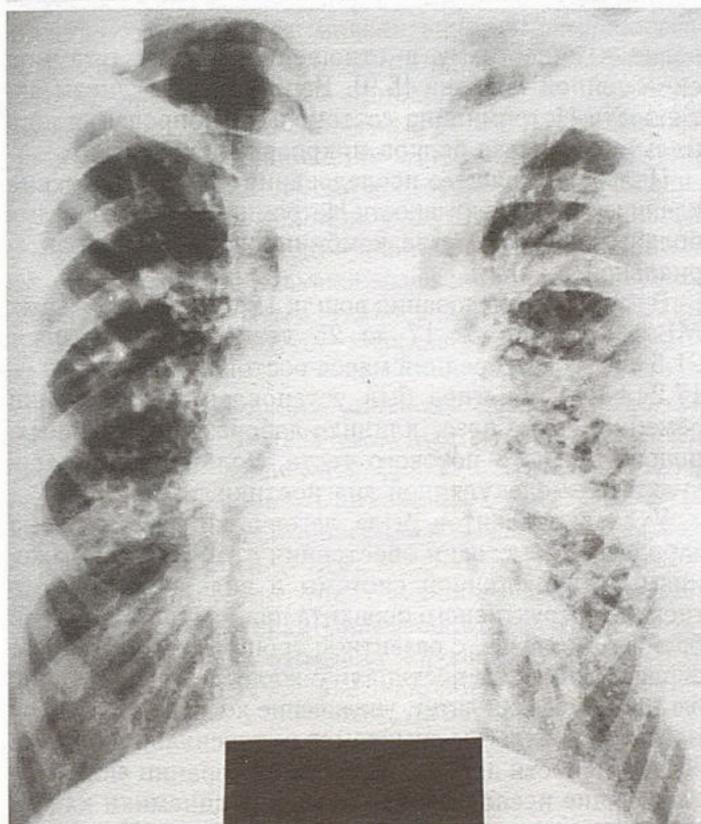


Рис. Прямая рентгенограмма органов грудной клетки пациента до (А) и после (Б) лечения.

А. Деформация легочного рисунка по тяжистому типу, в прикорневых зонах по тяжистоячеистому, перибронхиальная инфильтрация в обоих легких с очаговым и диффузным пневмосклерозом. В верхних отделах на уровне 1—2 межреберий буллезные вздутия. Корни легких расширены, не структурированы.

Б. Положительная динамика за счет снижения перибронхиальной инфильтрации, повышения прозрачности легочных полей, улучшения структурированности корней легких.

Результаты микробиологического исследования мокроты у больных муковисцидозом

Больные	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>tucosa</i> в 1 мл		<i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл		<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> в 1 мл		Candida spp. в 1 мл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	10 ⁴	Единичные колонии	10 ²	10 ²						
2	10 ⁶	Единичные колонии			10 ⁴	10 ⁴				
3			10 ⁶	10 ⁴	10 ⁴	не высеивается				
4					10 ⁶	10 ²				
5							10 ⁶	10 ⁵		
6	10 ⁴	Единичные колонии								
7	10 ⁴	Единичные колонии	10 ⁶	10 ⁵						
8	10 ⁶	Единичные колонии								
9	10 ⁶	10 ²	10 ⁶	10 ³					10 ³	10 ³
10	10 ⁸	Нет колоний			10 ⁴	Нет колоний	10 ⁶	10 ⁶		
11	10 ⁶	10 ⁶	10 ³	10 ²	10 ⁵	10 ⁴				
12	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁶	10 ⁶				

В последние годы на рынке фармакологических препаратов появились новые полусинтетические антибиотики из группы аминогликозидов, которые обладают быстродействующим бактерицидным эффектом в отношении широкого спектра грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов [6]. Нетилмицин проявляет свою активность в низких концентрациях в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов — *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, различные штаммы протей, *Pseudomonas aeruginosa*. Нетилмицин также действует на гемофильную палочку, стафилококки, продуцирующие пенициллиназу, на некоторые штаммы ацинетобактера. Многие штаммы перечисленных микроорганизмов, чувствительные к нетилмицину, обнаруживают резистентность к другим аминогликозидам (канамицин, гентамицин, тобрамицин), что повышает практическую значимость этого препарата в лечении больных МВ [6]. Комбинация аминогликозидов с уреидопенициллинами или цефалоспоридами при-

водит к синергизму в отношении многих штаммов синегнойной палочки [5,9]. Вероятный механизм активности Нетромицина состоит в ингибировании нормального синтеза белков микроорганизмами.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности Нетромицина у 12 взрослых больных МВ в составе комбинированной антибактериальной терапии.

В группу исследования вошли 12 взрослых больных МВ в возрасте от 17 до 25 лет (средний возраст $21,5 \pm 1,9$ года), средний масса-ростовой показатель — $17,24 \pm 4,44$. Диагноз был установлен на основании семейного анамнеза, клинико-лабораторных данных, положительного потового теста, положительных результатов молекулярной диагностики.

У всех пациентов была легочно-кишечная форма заболевания в стадии обострения с тяжелым поражением бронхолегочной системы в виде хронического гнойно-обструктивного бронхита при наличии бронхо- и бронхиолоэктазов, с развитием хронического легочного сердца. Пациенты поступали с жалобами на усиление одышки, субфебрилитет, увеличение количества гнойной мокроты, появление симптомов интоксикации. Оценка эффективности антибактериальной терапии включала следующие исследования — оценку динамики клинических проявлений при помощи шкалы Швахмана, двукратное рентгенологическое исследование органов грудной клетки в процессе лечения, определение функции внешнего дыхания, микробиологическое исследование мокроты. Чувствительность к Нетромицину определяли диско-диффузионным методом. Микроорга-

Таблица 2

Динамика основных спирометрических показателей у больных муковисцидозом (% должн.)

	FVC	FEV ₁	PEV
До лечения	56,6	37,45	43,8
После лечения	65,15	50,5	54,75
p	<0,05	<0,05	>0,05

низм, за исключением синегнойной палочки, считался чувствительным к Нетромицину при появлении на диске зоны ингибирования размером 17 мм. В случае высевания у большого синегнойной палочки указанием на восприимчивость этого микроорганизма служит образование зоны размером 12 мм. Образование зоны размером менее 12 мм для *Pseudomonas aeruginosa* и менее 17 мм для других микроорганизмов является показателем резистентности. Диагностически значимым считали концентрацию 10^6 и более бактерий в 1 мл мокроты.

Нетилмицин назначался внутривенно капельно каждые 12 часов из расчета 10 мг/кг в сутки (в среднем по 400 мг в сутки) в течение 14 дней в комбинации с цефалоспорином III поколения.

В результате исследования установлено, что средний масса-ростовой показатель у больных имел тенденцию к увеличению после курса лечения — от $17,24 \pm 4,44$ до $17,64 \pm 2,76$. При оценке клинического состояния больных по шкале Швахмана также выявлена тенденция к увеличению этого показателя после лечения — от $47,5 \pm 13,2$ до $49 \pm 12,2$. У всех больных достигнута положительная рентгенологическая динамика в виде снижения перибронхиальной инфильтрации и улучшения структурированности корней легких (рис.).

При микробиологическом исследовании выявлено в 5 случаях наличие ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в 4 наблюдениях — хроническая колонизация *Pseudomonas aeruginosa*, а также хроническая колонизация *Staphylococcus aureus* и *Alcaligenes xylosoxidans* (табл.1). В результате лечения достигнуто снижение колоний *Pseudomonas aeruginosa* до единичных — в 9 наблюдениях. Добиться полной эрадикации синегнойной палочки, к сожалению, не удалось, но достоверно значимое снижение количества колоний у больных МВ является показателем стабилизации клинического состояния. В 2 случаях достигнута полная эрадикация *Staphylococcus aureus*, у 2 пациентов удалось добиться снижения количества золотистого стафилококка до единичных колоний.

При оценке функции внешнего дыхания (табл.2) выявлено достоверно значимое повышение результатов форсированной жизненной емкости легких (FVC) и объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) после курса лечения и тенденция к увеличению пиковой объемной скорости (PEF). (*Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc*, с использованием непараметрического критерия Вилкоксона).

Во всех случаях отмечена хорошая переносимость Нетромицина и отсутствие побочных эффектов.

Настоящее исследование показало высокую эффективность использования Нетилмицина у взрослых больных МВ. Клинический эффект достигнут у 11 больных, у 1 пациента достигнута стабилизация состояния, что оценивается как положительный результат терапии у данной категории больных.

Сложность лечения взрослых больных МВ обусловлена невозможностью добиться полной эрадикации бактериальных агентов, особенно синегнойной палочки и ее мукоидных форм, что связано со значительным нарушением мукоцилиарного клиренса, а также быстрым развитием резистентности микроорганизмов к проводимой антибактериальной терапии. Тем не менее, систематическая антибактериальная терапия необходима, чтобы контролировать уровень инфицированности респираторного тракта. По данным Hoiby [8], этот подход к лечению больных МВ приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов на 10 лет и более в 90% случаев.

Таким образом, Нетилмицин может назначаться взрослым больным МВ в дозе 10 мг/кг массы в сутки в составе комплексной антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И. Современные проблемы и достижения в области изучения муковисцидоза в России // Пульмонология.— 1994.— № 3.— С.6—16.
2. Консенсус по муковисцидозу // Мед. газета.— 1995.— № 41.— 2 июня.
3. Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Кронина Л.А., Черняев А.Л. Меронем: опыт клинического применения у взрослых больных муковисцидозом // Пульмонология.— 1998.— № 1.— С.43—49.
4. Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А., Самсонова М.В. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения // Там же.— 1994.— № 3.— С.17—23.
5. Bosso J.A., Towusend P.L., Herbst J.J., Matsen J.M. Pharmacokinetics and dosage requirements of netilmicin in cystic fibrosis patients // Antimicrob. Agents Chemother.— 1985.— Vol.28, № 6.— P.829—830.
6. Hjelle L., Malmborg A.S., Strandvik B. Serum and sputum concentrations of netilmicin in combination with acylureidopenicillin and cephalosporins in clinical treatment of pulmonary exacerbation in cystic fibrosis // J. antimicrob. Chemother.— 1989.— Vol.23, № 6.— P.885—890.
7. Hodson M.E., Geddes D.M. Cystic Fibrosis.— London, 1995.— P.237—255.
8. Hoiby N. Изоляция и лечение больных муковисцидозом, страдающих заболеваниями легких, вызванными *Pseudomonas (Burkholderia)* сераси и мультирезистентной *Pseudomonas aeruginosa* // Рус. мед. журн.— 1996.— Т.3, № 1.— С.15—21.
9. Schoad U.B., Desgrand Champs D., Kraemer R. Antimicrobial therapy of *Pseudomonas* pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. A prospective evaluation of netilmicin plus azlocillin versus netilmicin plus ticarcillin // Acta paediat. scand.— 1986.— Vol.75, № 1.— P.128—138.

Поступила 26.04.99.