

В. П. Яковлев, Л. А. Блатун, И. А. Гришина

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАКСАКВИНА В СРАВНЕНИИ С ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Институт хирургии им. А.В.Вишневского Российской Академии
медицинских наук, Москва

В последние годы широкое применение при лечении больных с хирургической инфекцией нашли монофторхинолоны — ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин. Новым препаратом группы фторхинолонов является Максаквин (ломефлоксацин), имеющий два атома фтора в молекуле. Максаквин по антибактериальному спектру близок другим препаратам этой группы, обладает хорошей эффективностью и переносимостью при лечении различных инфекций, включая хирургические. В связи с относительно медленной элиминацией из организма Максаквин может применяться один раз в сутки.

В задачу настоящей работы входила клинико-лабораторная оценка Максаквина в сравнении с ципрофлоксацином при лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей.

Рандомизированным неслепым методом исследовали эффективность и переносимость Максаквина в сравнении с ципрофлоксацином при лечении 65 больных с гнойными ранами мягких тканей различного генеза и локализации. В группы исследования не включались: больные моложе 18 лет; беременные и кормящие женщины; больные с ранее установленной непереносимостью фторхинолонов; больные с наличием устойчивой микрофлоры; больные с ожоговой инфекцией; больные с тяжелыми заболеваниями печени и почек. Исследования проводились по программе, разработанной фирмой «Searle» и утвержденной Фармакологическим комитетом. Учитывая тяжесть гнойного процесса и длительность лечения, с целью профилактики грибковой суперинфекции все больные дополнительно получали противогрибковые препараты — нистатин или низорал. Максаквин фирмы «Searle» (США) назначали по 1 табл. (400 мг) один раз в сутки, а ципрофлоксацин фирмы «Bayer» (Германия) — по 1 табл. (500 мг) 2 раза в сутки. Длительность применения Максаквина колебалась от 5 до 14 дней, причем 20 (64,5%) больных получали препарат в течение 14 дней. Ципрофлоксацин больные получали в течение 9—14 дней, при этом 82,7% больных получали лечение в течение 14 дней. Все больные были подвергнуты комплексному исследованию, включающему общий анализ мочи, общий анализ крови, в том числе определение гематокрита и числа тромбоцитов, биохимический анализ крови. Все исследования проводились до начала лечения, на 3—4-е сутки с начала лечения и на 1—4-е сутки после окончания лечения. При

необходимости проводились другие исследования (рентгеноскопия, ультразвуковое исследование и др.).

Клиническую эффективность лечения оценивали в соответствии с рекомендациями фирмы: и з л е ч е н и е — если достигали исчезновения всех признаков и симптомов, связанных с инфекцией кожи и мягких тканей; у л у ч ш е н и е — если выявлялось улучшение состояния, но без полного исчезновения всех признаков и симптомов, отмеченных перед началом исследования; н е у д а ч а — если не было улучшения или наступало ухудшение признаков острого гнойного процесса, отмеченных перед началом исследования; н е п о д д а е т с я о ц е н к е — если нарушалась схема исследования или лечения.

Бактериологическое исследование включало изучение мазков с поверхности ран, салфеток для определения количества микроорганизмов на раневой поверхности или биоптатов из ран. В отдельных случаях по показаниям проводились исследования мочи и крови на стерильность. Отделяемое из ран первично сеяли на жидкую питательную среду (бульон Хоттингера) и плотные среды — 5% кровяной агар, молочно-солевой агар и агар Эндо. Грамотрицательные микроорганизмы идентифицировали до вида. Для определения патогенности стафилококков, согласно рекомендациям ВОЗ, использовали три теста: способность выделять лецитоветилазу, коагулазу и сбраживать маннит в анаэробных условиях. Чувствительность микробов к антибактериальным препаратам определяли по общепринятой методике на твердой питательной среде с использованием стандартных дисков, содержащих 10 мкг Максаквина или 5 мкг ципрофлоксацина. Контроль чувствительности ставили со стандартными культурами, полученными из контрольного Института им. Тарасевича, при приготовлении каждой новой партии среды (золотистый стафилококк ATCC 25923, кишечная палочка ATCC 25922 и синегнойная палочка ATCC 27853).

Бактериологическую эффективность оценивали следующим образом: и з л е ч е н и е — если исходный микроб элиминировал на 1—4-й день после окончания лечения, при этом другого микроорганизма не было обнаружено или же материал для исследования не может быть получен, т.к. рана зажила или ушита швами или выполнено пластическое закрытие раневой поверхности; и з л е ч е н и е с с у п е р и н ф е к ц и е й — если исходный

микроб элиминировал, но появился новый патогенный микроорганизм; н е у д а ч а — если исходный микроб не элиминировал на 1—4-е сутки после окончания лечения; н е п о д д а е т с я о ц е н к е — если отсутствуют необходимые контрольные исследования или нарушена техника забора материала для исследования.

По совокупности клинических и микробиологических показателей, безопасности и переносимости препаратов выводилась общая оценка: отлично, хорошая, удовлетворительная или плохая.

Всего препаратами лечили 65 больных с гнойными ранами, из них 5 человек не подлежали анализу ввиду отклонений от программы исследования. В итоге в анализируемую группу вошли 60 больных, из них 31 больной получал Максаквин (основная группа) и 29 больных — ципрофлоксацин (контрольная группа). Во всех возрастных группах количество больных, получавших Максаквин или ципрофлоксацин, было практически одинаковым. По 6 человек в каждой группе были в возрасте старше 70 лет, из них по одному — в возрасте старше 80 лет. Средний возраст в основной группе составил 46,3

Т а б л и ц а 1

Предшествующая антибактериальная терапия перед назначением Максаквина или ципрофлоксацина

Препарат	Число больных	Антибактериальная терапия отсутствовала	Предшествующая антибактериальная терапия	
			Препарат	Число больных
Максаквин	31	27 (87,1%)	Цефтриаксон	1
			Линкомицин	2
			Гентамицин + метронидазол + диоксидин	1
Ципрофлоксацин	29	16 (65%)	Линкомицин	3
			Линкомицин + карбенициллин + диоксидин	1
			Линкомицин + тобрамицин + карбенициллин + диоксидин, гентамицин	1
			Гентамицин + карбенициллин + метронидазол	1
			Гентамицин + карбенициллин	1
			Цефтриаксон + тобрамицин	1
			Гентамицин + метронидазол + диоксидин	1
			Гентамицин, амикацин	1

года, в контрольной — 47 лет. Количество мужчин и женщин в основной группе было 22 и 9, а в контрольной — 15 и 14 соответственно.

Распределение больных по нозологическим формам заболеваний следующее: основную группу составили 29 больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей (флегмоны, абсцессы, гангрены, послеоперационные гнойные раны и др.), из них 13 получали Максаквин и 16 ципрофлоксацин. Вторая по численности группа состояла из 23 больных (14 получали Максаквин и 9 ципрофлоксацин) с хроническими гнойными процессами (трофические язвы, остеомиелит и др.). Третью группу составляли 8 (4 и 4) больных с обширными посттравматическими гнойными ранами мягких тканей. Практически все больные поступали в Институт переводом из других учреждений, где они получали лечение без должного эффекта. 4 (12,9%) больных основной группы и 10 (35%) больных контрольной группы ранее безуспешно лечились другими антибактериальными препаратами (табл. 1). У большинства больных были различные сопутствующие заболевания. В группе больных, получавших Максаквин, наиболее часто встречались болезни сердца (8 больных — 25,8%) и сосудов (10 больных — 32,2%), а в группе больных, получавших ципрофлоксацин, — хронический остеомиелит (8 человек — 27,5%). В каждом клиническом случае назначению антибактериального препарата предшествовала тщательная обработка гнойного очага с удалением, по возможности, всех девитализированных тканей.

Клиническая оценка результатов применения Максаквина при лечении больных показала (табл. 2), что излечение и улучшение достигнуто у 30 (96,7%) больных и только в 1 случае констатирована неудача. В контрольной группе при применении ципрофлоксацина излечение и улучшение наблюдалось у 27 (94,1%) больных, а в 2 случаях лечение было неэффективно.

В большинстве случаев на 4—5-е сутки лечения Максаквином удавалось купировать явление острого гнойного процесса. Сокращалась зона гиперемии, отека, уменьшалось воспаление, исчезали или становились слабыми боли в области раны. Положительная динамика раневого процесса наблюдалась на протяжении всего периода лечения, что позволяло в большинстве случаев добиться закрытия раны вторичными швами или выполнением кожной пла-

Т а б л и ц а 2

Клиническая эффективность Максаквина и ципрофлоксацина

Эффективность	Максаквин		Ципрофлоксацин	
Излечение	17	30 (96,7%)	17	27 (93,1%)
Улучшение	13		10	
Неудача	1 (3,3%)		2 (6,9%)	
Не поддается оценке	0		0	
В с е г о . . .	31		29	

Таблица 3

Микрофлора, выделенная от больных при первичном обследовании

Микроорганизмы	Количество штаммов	
	Максаквин	Ципрофлоксацин
<i>Str. β-haemolyticus</i>	—	1
<i>S. aureus</i>	17	12
Грамположительные палочки	4	4
<i>S. epidermidis</i>	8	6
<i>Ps. aeruginosa</i>	5	8
<i>E. coli</i>	2	1
<i>Pr. mirabilis</i>	2	—
<i>Pr. vulgaris</i>	1	—
<i>Enterobacter</i>	1	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	2
<i>S. faecalis</i>	—	2
Дрожжевые клетки	1	1
Всего...	42	37

стики. В одном случае с клиническими проявлениями неклостридиальной анаэробной инфекции, несмотря на подключение в лечение метронидазола, у больного сохранялась клиника тяжелой интоксикации, высокая температура тела, изменения в крови и моче. Контрольный бактериологический анализ показал сохранение исходной патогенной микрофлоры в ране с высоким содержанием в 1 г биоптата. Максаквин был отменен и лечение больного было продолжено комбинацией диоксида, амикацина и цефотаксима.

От 60 включенных в исследование больных при первичных посевах было выделено 79 штаммов микроорганизмов (табл. 3). В группе больных, получавших Максаквин, в 22 случаях микробы выделялись в монокультуре, в 9 — в виде ассоциаций: *S. aureus* + *S. epidermidis* (1), *S. aureus* + *Ps. aeruginosa* + грамположительные палочки (1), *S. epidermidis* + *Pr. mirabilis* (1), *S. aureus* + *Ps. aeruginosa*

+ *Pr. vulgaris* (1), *S. epidermidis* + *Ps. aeruginosa* + *E. coli* (1), *E. coli* + *Enterobacter* (1), *S. aureus* + грамположительные палочки (1), грамположительные палочки + дрожжевые клетки (1), *Ps. aeruginosa* + *Proteus mirabilis* (1).

В группе больных, получавших ципрофлоксацин, при первичном исследовании у 20 больных выделены монокультуры, у 9 — ассоциации микробов: *S. aureus* + *S. epidermidis* (1), *Str. β-haemolyticus* + *Enterobacter* (1), *S. aureus* + *Ps. aeruginosa* (1), *S. aureus* + *E. coli* (1), *S. aureus* + *A. calcoaceticus* (1), *A. calcoaceticus* + энтерококк (1), *Ps. aeruginosa* + грамположительные палочки (1), *S. epidermidis* + грамположительные палочки (1), *S. aureus* + дрожжевые клетки (1).

Изучение динамики чувствительности микроорганизмов к препаратам в процессе лечения показало (табл. 4.), что у 6 больных чувствительность к Максаквину в процессе лечения оставалась неизменной, у 6 больных — снижалась, у 5 — повышалась. Чувствительность к ципрофлоксацину в процессе лечения сохранялась у 6 больных, снижалась — у 3 больных, повышалась — у 2 больных.

Обобщая данные бактериологических исследований установлено, что в основной группе излечение и излечение с суперинфекцией достигнуто в 64,6% случаев, в контрольной группе — в 75,9% (табл. 5), а неудачный бактериологический исход получен соответственно у 9 (29%) и 7 (24,1%) больных. Не выявлено статистически значимой разницы между Максаквином и ципрофлоксацином по действию на элиминацию микробов и на их чувствительность к препаратам ($\chi^2=2,38$ и 1,13 соответственно; $p=0,3$).

Анализируя полученные данные в случаях с суперинфекцией, а также в случаях с неудачным исходом, как в основной, так и в контрольной группах была выявлена прямая зависимость динамики исчезновения микрофлоры из ран от полноты хирургической обработки гнойного очага. Установлено, что у больных с диабетической гангрой конечностей, трофическими язвами с обширной зоной поражения кожи, свищевой формой остеомиелита только повторные оперативные вмешательства (хирургическая обработка гнойного очага — ампутация, некрэктомия, иссечение индуративно изме-

Таблица 4

Изменение чувствительности микрофлоры к Максаквину и ципрофлоксацину в процессе лечения

Больные	Максаквин	Ципрофлоксацин
С неизменной чувствительностью микрофлоры	6	6
Со сниженной чувствительностью микрофлоры	6	3
С приобретенной устойчивостью микрофлоры	5	2
Всего...	17	11

Таблица 5

Антибактериальная эффективность Максаквина и ципрофлоксацина (по данным бактериологических исследований)

Эффективность	Максаквин	Ципрофлоксацин
Излечение	14	20
Излечение с суперинфекцией	6	2
Неудача	9	7
Не поддается оценке	2	0
Всего...	31	29

ненной кожи вместе с трофической язвой) приводили к полному исчезновению микрофлоры после применения антибактериальных препаратов. Однако следует отметить, что, несмотря на присутствие инфекции, клиническое течение раневого процесса было благоприятным, отсутствовали признаки острого гнойного процесса, улучшалось общее состояние, снижалась до субфебрильных цифр температура тела, нормализовались лабораторные показатели крови и мочи.

В большинстве случаев переносимость Максаквина была хорошей. Только у одного больного на 6-е сутки лечения на коже тела появилась множественная, интенсивно зудящая, мелкоочечная, ярко-красная сыпь. Лабораторные исследования показали отсутствие влияния Максаквина на функцию почек и печени у большинства больных. Только в одном случае после применения Максаквина выявлено повышение в крови активности аланинаминотрансферазы (такие же изменения отмечены у одного больного при лечении ципрофлоксацином). Эти изменения не сопровождалась клиникой, указывающей на развитие почечной недостаточности.

Таким образом, проведенное клинико-лабораторное исследование эффективности Максаквина рандомизированным неслепым методом в сравнении с ципрофлоксацином показало, что препарат является высокоэффективным средством лечения гнойной инфекции. Он проявляет высокую активность в отношении большинства возбудителей хирургической инфекции, включая резистентные к другим препаратам штаммы микроорганизмов. Эффективность Максаквина (по 400 мг один раз в сутки) сравнима с ципрофлоксацином (по 500 мг два раза

Т а б л и ц а 6

Общая эффективность (клиническая и бактериологическая) Максаквина и ципрофлоксацина

Эффективность	Максаквин	Ципрофлоксацин
Отличная	13	15
Хорошая	10} 23 (74,2%)	8} 23 (79,3%)
Удовлетворительная	7 (22,6%)	5 (17,3%)
Плохая	1 (3,2%)	1 (3,4%)
В с е г о . . .	31 (100%)	29 (100%)

в сутки) при лечении больных с раневой инфекцией (табл. 6).

Высокая эффективность Максаквина проявляется при применении в монотерапии. Максаквин быстро купирует признаки острого гнойного процесса в мягких тканях. Высокий клинический и бактериологический эффект при применении Максаквина не уступает эффективности ципрофлоксацина в аналогичных клинических ситуациях. Максаквин проявляет высокую эффективность при лечении бактериурии, токсического пиелонефрита и бактериемии у больных с тяжелой раневой инфекцией. Препарат хорошо переносится больными, нетоксичен, не вызывает каких-либо серьезных осложнений даже при сроках лечения до 14 суток.

Клинико-лабораторное изучение Максаквина свидетельствует о перспективности его применения при лечении больных с тяжелой раневой инфекцией, наряду с другими высокоэффективными препаратами из группы фторхинолонов.

Поступила 14.07.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

Б. С. Белов, С. В. Шубин, В. А. Насонова, С. И. Солдатова

МАКСАКВИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Институт ревматологии РАМН, Москва

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности и переносимости нового антибактериального препарата фторхинолонового ряда Максаквина (фирма «Searle», США) у больных ревматологического профиля с инфекционной патологией. Под наблюдением находился 31 пациент с различными ревматическими заболеваниями, в том числе: реактивным артритом (урогенным и энтерогенным) — 18, остеоартрозом — 6, ревматоидным артритом — 5, системной красной волчанкой — 1, болезнью Шегрена — 1. Показаниями к назначению Максаквина служили инфекции различной локализации (таблица). Диагноз ставили на основании общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных исследований. При определении чув-

ствительности микробов к Максаквину использовали фирменные диски, содержащие 10 мкг препарата. Для обнаружения хламидий в соскобах уретры применяли метод прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител, а также выделение хламидий в культуре клеток L₉₂₉.

Лечение Максаквином проводили на фоне основной терапии для данного ревматического заболевания, исключая антибиотики. В случаях предшествующей антибиотикотерапии интервал между последним днем приема антибиотика и началом терапии Максаквином выдерживали в течение одной недели. Больным с текущей хламидийной инфекцией Максаквин назначали по 400 мг ежедневно в течение 28 дней с клинико-микробиологическим