



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

NEW POSSIBILITIES OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF INFECTIONS IN SURGICAL PRACTICE

А. А. ЗАЙЦЕВ, О. И. КАРПОВ, А. Ю. СТРЕКАЧЕВ

*Институт фармакологии Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова*

Эмпирический подход к антибиотикотерапии внебольничных инфекций в стационаре является определяющим, по крайней мере на начальном этапе лечения. От грамотного решения врача в выборе средств и методов стартовой терапии зависит самое главное — удастся ли остановить инфекционный процесс на начальной фазе его развития или же допустить его прогрессирование. Правильная врачебная тактика обуславливает возможность борьбы с внебольничной условно-патогенной микрофлорой, тогда как ее недостаточная эффективность приводит к пролонгации пребывания больного в стационаре и, соответственно, повышает риск присоединения внутригоспитальных патогенов, возможности борьбы с которыми более ограничены. Иными словами, эффективная стартовая антибиотикотерапия — это чрезвычайно важный фактор, от которого во многом зависит исход болезни.

Преобладающие микроорганизмы и рекомендуемые антибактериальные средства

Все сказанное имеет прямое отношение к осложненным внебольничным интраабдоминальным инфекциям, требующих не только оперативного лечения, но и назначения антибактериальных средств. Эти инфекции, как правило, имеют полимикробную этиологию, включающую ассоциации грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов. Частота встречаемости анаэробов неодинаково оценивается разными авторами, но главное, что эти микроорганизмы единодушно признаются ведущими возбудителями инфекций брюшной полости и, следовательно, антианаэробный компонент в спектре антибиотика является одним из определяющих критериев в его выборе. Немаловажное значение имеют также фармакокинетика антибактериального препарата, его переносимость и фармакоэкономические аспекты лечения. Применение антибиотиков направлено на предупреждение интраабдоминального реинфицирования и формирование экстраабдоминальных очагов. Даже при наличии микробиологических данных существуют сложности их клинической оценки, затрудняющие установление ведущего возбудителя.

Среди аэробных микроорганизмов при внебольничных интраабдоминальных инфекциях преобладают

грамположительные кокки — золотистый стафилококк, обычно чувствительный к метициллину, пиогенный и другие стрептококки. Грамотрицательные микроорганизмы представлены бактериями семейства Enterobacteriaceae — прежде всего *E. coli*, реже другими видами (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp.). К сожалению, даже внебольничные штаммы энтеробактерий способны продуцировать различные бета-лактамазы, инактивирующие незащищенные пенициллины и цефалоспорины I—II, а иногда и III поколения.

Среди анаэробных возбудителей внебольничных интраабдоминальных инфекций встречаются различные бактероиды, клостридии, фузобактерии, пептострептококки и некоторые другие. Важно еще раз подчеркнуть, что необходимо приостановить инфекционный процесс именно на этом этапе, поскольку его прогрессирование сопровождается риском присоединения госпитальных резистентных штаммов микроорганизмов (например, метициллинорезистентных стафилококков, клебсиеллы, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра), в том числе новых, не характерных для внебольничных инфекций, таких как *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. и неферментирующих бактерий — псевдомонад и ацинетобактера, характеризующихся высокой устойчивостью ко многим группам антибактериальных препаратов.

В наши дни перечень антибактериальных средств, рекомендуемых при внебольничных инфекциях брюшной полости, включает «защищенные» пенициллины (амоксциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), а также фторхинолоны и цефалоспорины II—III поколений в сочетании с метронидазолом. Наибольший и, в целом, положительный опыт в плане эффективности и переносимости накоплен при использовании защищенных пенициллинов и цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в комбинации с метронидазолом. Указанные режимы терапии не лишены недостатков, прежде всего связанных с необходимостью частого введения препаратов. Кроме того, их эффективность в последние годы снизилась в результате более частого выделения микроорганизмов, устойчивых к этим

антибиотикам. Поэтому в клинической практике часто назначаются комбинации двух-трех, а иногда и четырех антибактериальных препаратов одновременно.

Внебольничные интраабдоминальные инфекции рассматриваются как весьма серьезные заболевания, до сих пор характеризующиеся вариабельной, но высокой летальностью (3—30%). Анализ эффективности различных схем антибиотикотерапии показывает, что при эмпирическом подходе успех стартовой терапии достигается не более чем в 65% случаев [1]. В остальных случаях необходимо назначение антибактериальных препаратов второй линии, иногда — повторное оперативное вмешательство, а часть больных погибает. При неуспехе стартовой терапии значительно удлиняются сроки госпитализации и существенно — в 3—10 раз — возрастает стоимость излечения одного больного (затраты на дополнительные парентеральные антибиотики + новая операция + дополнительные дни пребывания в стационаре).

Поэтому интерес представляют новые антибактериальные средства, в последнее время зарегистрированные в РФ. К ним относится моксифлоксацин, являющийся новым фторхинолоном с повышенной активностью против грамположительных микроорганизмов и анаэробов. По сумме фармакодинамических и фармакокинетических характеристик указанный препарат вполне отвечает критериям, предъявляемым к средствам стартовой эмпирической терапии внебольничных интраабдоминальных инфекций, причем может назначаться в режиме монотерапии. Моксифлоксацин активен против как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, вводится один раз в сутки и характеризуется хорошей переносимостью.

Клинико-фармакологическая характеристика моксифлоксацина

Заслуженной популярностью при лечении интраабдоминальных инфекций пользуются синтетические противомикробные средства фторхинолоны и, в первую очередь, наиболее активный из них цiproфлоксацин. В целом, по антимикробному спектру цiproфлоксацин сопоставим с аминогликозидами, но не обладает присущей последним нефро- и ототоксичностью. К сожалению, он характеризуется низкой активностью в отношении стрептококков и отсутствием реального эффекта против анаэробов — клостридий и бактероидов.

Учитывая ключевую роль полимикробных ассоциаций в этиологии интраабдоминальных инфекций, большие надежды в их лечении возлагаются на фторхинолоны последнего поколения. Из них в нашей стране разрешены к клиническому применению препараты левофлоксацин (Таваник) и моксифлоксацин (Авелокс). Они обладают повышенной активностью против пневмококков, стрептококков и стафилококков, сопоставимы с цiproфлоксацином по активности против Enterobacteriaceae, а моксифлоксацин характеризуется также высокой антианаэробной активностью.

Новые фторхинолоны характеризуются хорошими фармакокинетическими показателями, например, их биодоступность при приеме внутрь близка к 100%, они создают высокие концентрации в различных тканях и средах организма, имеют клинически значимый постан-

тибиотический эффект в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Удобный режим введения — 1 раз в сутки и наличие энтеральной и парентеральной лекарственных форм делает указанные препараты «идеальными» для ступенчатой тактики лечения. Все сказанное может определить широкие перспективы их клинического использования в рамках монотерапии различных инфекций.

Моксифлоксацин обладает широким антибактериальным спектром, включающим большинство клинически значимых возбудителей интраабдоминальных инфекций. Среди грамположительных бактерий к нему высокочувствительны стрептококки, пневмококки, стафилококки, причем моксифлоксацин превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении пенициллинорезистентных штаммов пневмококков и метициллино-резистентных стафилококков. Для большинства представителей Enterobacteriaceae МПК₉₀ моксифлоксацина составляет < 1 мг/л, хотя он, по сравнению с цiproфлоксацином, менее активен *in vitro* против *Pseudomonas* spp. и некоторых штаммов энтеробактера и цитробактера. По действию на анаэробы моксифлоксацин не уступает метронидазолу, ингибитор-защищенным пенициллинам и карбапенемам [2].

Важной фармакодинамической особенностью моксифлоксацина является приблизительно одинаковое сродство к топоизомеразам I и II типов — мишеням фторхинолонов в бактериальной клетке, что в наибольшей степени предотвращает селекцию устойчивых штаммов [3]. Надежность эффекта препарата подтверждается также данными *in vitro* о том, что его активность лишь незначительно снижается при сдвигах pH среды в диапазоне 5,6—8,4 и практически не изменяется при значениях инокулюма 10⁴—10⁶ КОЕ/мл [4].

Фторхинолоны реальным эффектом против энтерококков не обладают, однако, в отличие от цефалоспоринов, не являются факторами риска суперинфекции *E. faecium* и *E. faecalis*. Поэтому рекомендуется периодическая «замена» бета-лактамов на фторхинолоны, значительно уменьшающая частоту выявления энтерококков в стационарах [5].

Новые фторхинолоны первоначально рассматривались как средства лечения тяжелой пневмонии и других заболеваний дыхательного тракта. Однако особенности фармакодинамики и фармакокинетики лево- и моксифлоксацина позволяют рассчитывать на их эффективность и при других инфекционных заболеваниях смешанной природы:

- широкий антибактериальный спектр против грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий;

- простой и удобный режим дозирования — один раз в сутки;

- возможность выбора между внутривенным или пероральным приемом в одной и той же дозе, и (при необходимости и/или возможности) проведение «ступенчатой» терапии;

- высокий профиль безопасности и переносимости.

Особого внимания заслуживает вопрос о профилактике интраабдоминальных инфекций, особенно у больных из так называемых групп риска, которые подвергаются

«условно чистому» оперативному вмешательству. Согласно проведенному нами фармакоэпидемиологическому исследованию периоперационная профилактика осуществляется, к сожалению, только в 10% случаев [6]. В 90% применялось введение антибиотиков в послеоперационном периоде в течение 5—7 дней. В большинстве случаев использовалась комбинация ампициллин + гентамицин + метронидазол (108 случаев), реже применялась комбинация канамицин + клиндамицин + ципрофлоксацин. Эффективность превентивной антибиотикотерапии составила 70%. В остальных случаях развились инфекционные осложнения, потребовавшие смены антибиотиков: нагноение в послеоперационной ране, расхождение швов, инфильтраты в зоне оперативного вмешательства с гипертермией в течение более 4 суток. Клинико-экономический анализ показал, что введение антибиотиков после операции приводит к возрастанию расходов в 1,5—2,1 раза.

С этой точки зрения перспективным представляется использование современных фторхинолонов, в частности, моксифлоксацина, для профилактических целей, что нами сделано, например, при гистерэктомии. 30 больных были рандомизированы на 2 равные группы. Больные первой группы получали моксифлоксацин внутрь в дозе 0,4 г за 2 часа до операции, больные второй группы — цефуроксим в дозе 1,5 г и метронидазол в дозе 0,5 г внутривенно за 60 мин до операции. В обеих группах пациенток эффектив-

ность периоперационной профилактики составила 100%. Побочные эффекты при профилактике не возникли.

Анализ минимизации стоимости профилактики говорит в пользу моксифлоксацина, поскольку профилактика обходится в среднем в 170 руб./чел., а при использовании цефуроксима с метронидазолом (с учетом расходных материалов) — 207 руб./чел. [7]. По результатам этого исследования нами сделан вывод, что моксифлоксацин эффективен и безопасен в качестве средства периоперационной профилактики при абдоминальной гистерэктомии и имеет фармакоэкономические преимущества перед комбинацией цефуроксим + метронидазол.

В заключение подчеркнем, что новые фторхинолоны не обладают значимой активностью против некоторых актуальных интраабдоминальных патогенов, в частности, синегнойной палочки. Однако полученные нами предварительные данные свидетельствуют о том, что при выделении штаммов, характеризующихся невысокими цифрами МПК левофлоксацина отмечается проявления эрадикационных свойств левофлоксацина в отношении этих штаммов [8]. Поэтому, на наш взгляд наступило время отказаться от приклеенного к лево- и моксифлоксацину ярлыка «респираторных» фторхинолонов и рассматривать их как препараты, которые могут быть использованы также и в хирургической практике, в том числе и в ОРИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. CATTAN P., YIN D. D., SATFATI E. et al. Cost of care for inpatients with community-acquired intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 787-793.
 2. ЯКОВЛЕВ С. В., МОХОВ О. И., СУВОРОВА М. П. Моксифлоксацин: антимикробная активность, фармакокинетика и клиническое применение при внебольничных респираторных инфекциях. *Клин фармакол тер* 2001; 2: 51—56.
 3. СИДОРЕНКО С. В. Перспективы применения моксифлоксацина для лечения инфекций мочеполовых путей. *Антибиотики и химиотер* 2002; 1:2-8.
 4. HERRINGTON J. A., FEDERICI J. A., REMY J. M. Factors affecting the in vitro activity of moxifloxacin. *Moxifloxacin in practice/ Adam D., Finch R. eds. New York 2000; 3: 73-79.*
 5. PRAISE A. P., BASS S., CUNNINGHAM B. et al. An outbreak of enterococcal infection controlled by encouraging quinolone usage. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 3: 309.
 6. КАРПОВ О. И., ЗАЙЦЕВ А. А., СУИССИ Р. Фармакоэпидемиология ан-тибиотикопрофилактики. X Национальный конгресс: Человек и лекарство. М.: 2003; 32.
 7. КАРПОВ О. И., НИАУРИД. А., ЗАЙЦЕВ А. А. и др. Эффективность моксифлоксацина для профилактики инфекции при абдоминальной гистерэктомии. *Там же*; 209—210.
 8. SOLOGUB T., KARPOV O., ZAYTSEV A. Susceptibility of problem respiratory pathogens to levofloxacin. *Europ Resp J* 2002. 20: Suppl.38: 526—527.
-