

Фторхинолоны в лечении инфекций в хирургии и интенсивной терапии: место и эффективность левофлоксацина

Б.З.Белоцерковский, Е.Б.Гельфанд, Т.В.Попов, В.И.Карабак, Б.Р.Гельфанд
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ
Российского государственного медицинского университета,
Городская клиническая больница №1, Москва

Введение

Общая характеристика фторхинолонов

Фторхинолоны на сегодняшний день являются единственной группой антимикробных средств, которая может сравниться с β -лактамами по значению в лечении инфекций у хирургических больных.

Фторированные хинолоны (ФХ) обладают рядом существенных преимуществ, которые объясняют их высокую эффективность в лечении наиболее тяжелых инфекций, в том числе у хирургических больных. Это, во-первых, уникальный механизм бактерицидного действия этих препаратов на микробную клетку, который связан с ингибированием двух ключевых ферментов из класса топоизомераз, ответственных за ранние стадии биосинтеза и репликации ДНК: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. В результате ФХ сохраняют активность в отношении микроорганизмов, резистентных к другим классам антибиотиков. Несмотря на повреждение ДНК бактерий, на клетки эукариотов ФХ не оказывают мутагенного действия. Во-вторых, ФХ обладают выгодными особенностями фармакокинетики: большим объемом распределения, высокой степенью проникновения в органы и ткани, длительным периодом полувыведения, клинически значимым постантибиотическим эффектом в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, низким связыванием с сывороточными белками. Кроме того, ФХ отличаются высокой биодоступностью при приеме внутрь. Это позволяет применять пероральные формы препаратов и проводить ступенчатую терапию при наличии клинических показаний.

В-третьих, ФХ обладают низкой токсичностью и хорошей переносимостью, в том числе при длительном применении [8, 11].

При терапии ФХ наиболее часто (в диапазоне от 3 до 20%, по данным разных авторов) наблюдают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и кожные реакции. Также отмечают тендиниты и тендовагиниты, преимущественно ахиллова сухожилия.

Классификация.

Эволюция фторхинолонов

Согласно современной классификации [13] выделяют четыре поколения хинолонов-ФХ:

I. Налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая кислота

II. Ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин

III. Левофлоксацин, спарфлоксацин

IV. Моксифлоксацин, гатифлоксацин

Первый хинолон был получен в 1962 г. случайно в процессе очистки хлорохина – вещества с антималярийными свойствами. Это была налидиксовая кислота, которую более 40 лет применяют для лечения инфекций мочевых путей.

Дальнейший поиск фармакологов был направлен на разработку соединений, обладающих достаточной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, атипичных и анаэробных возбудителей. Последние полтора десятилетия характеризуются созданием новых представителей ФХ (III–IV поколение), обладающих значимыми фармакодинамическими и фармакокинетическими преимуществами.

В 1993 г. после многоцентровых клинических испытаний рекомендован для применения левофлоксацин – левовращающийся изомер офлоксацина. Последний представляет собой рацемическую смесь D- и L-оптических изомеров, причем антимикробное действие препарата определяется именно L-изомером. Левофлоксацин (L-офлоксацин) в 8–128 раз более активен, чем D-офлоксацин, и в 2–4 раза более активен, чем рацемат. В России левофлоксацин (Таваник) зарегистрирован и разрешен для применения в 2000 г.

Мы не ставим своей целью подробный анализ свойств и особенностей левофлоксацина, его безопасности и переносимости, тем более что этому посвящен целый ряд оригинальных и обзорных работ, в том числе отечественных авторов [4, 6–8, 11, 18–20]. С практической точки зрения большой интерес представляет сравнение левофлоксацина и наиболее часто применяемого в хирургической клинике ФХ – цiproфлоксацина (табл. 1).

Левофлоксацин не уступает цiproфлоксацину по активности в отношении грамотрицательных энтеробактерий. Проведенное в Японии масштабное многоцентровое исследование продемонстрировало более чем 90% чувствительность грамотрицательных возбудителей к левофлоксацину, по которой препарат значительно превосходил цiproфлоксацин и офлоксацин [41]. По нашим наблюдениям, штаммы клебсиелл, протеев и кишечной палочки, резистентные к цiproфлоксацину, сохраняют высокую чувствительность к левофлоксацину [12]. Следует особо остановиться на антисинегнойной активности двух ФХ.

Ципрофлоксацину традиционно приписывается лидерство по действию на *P. aeruginosa* среди всех ФХ. Однако в связи с ростом резистентности псевдомонад к ципрофлоксацину в настоящее время этот препарат не может рассматриваться в качестве надежного антисинегнойного средства. Левофлоксацин проявляет переменную активность против синегнойной палочки, его МПК₅₀ и МПК₉₀ составляют 2 и 8 мкг/мл соответственно. Описаны воздействия левофлоксацина на цефтазидим-резистентные штаммы *P. aeruginosa*, его синергизм при комбинации с другими антипсевдомонадными антибиотиками (цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемами) [4]. По сообщению A.Lanzaferme и соавт. (2005 г.), активность левофлоксацина против грамотрицательных палочек, включая полирезистентные штаммы, равна или превышает таковую ципрофлоксацина. В частности, чувствительность *P. aeruginosa* к левофлоксацину и ципрофлоксацину была одинаковой (75%), тогда как активность левофлоксацина в отношении *S. maltophilia* была значительно выше (90,6% по сравнению с 31,2%) [30]. Левофлоксацин обладает значительно более выраженной, чем у

ципрофлоксацина, активностью в отношении грамположительных возбудителей. По данным многоцентрового изучения 879 штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных в различных регионах России, МПК левофлоксацина в отношении 584 метициллиночувствительных штаммов (MSSA) колебалась от 0,06 до 16 мг/л, а МПК₉₀ равнялась 0,5 мг/л; в отношении MRSA эти показатели составляли 0,125–16 и 8 мг/л. В отношении обоих видов стафилококков активность левофлоксацина была выше, чем ципрофлоксацина, но уступала моксифлоксацину [29]. Этот факт весьма важен для планирования антибактериальной терапии хирургическим больным с перитонитом, нозокомиальной пневмонией, инфекциями кожи и мягких тканей, бактериальной, в этиологии которых значительное место принадлежит стафилококкам и стрептококкам. Есть данные о том, что левофлоксацин может действовать в отношении чувствительных к нему штаммов MRSA даже быстрее, чем ванкомицин. Доказано также, что левофлоксацин проникает в формируемые стафилококками биопленки, в которых ванкомицин малоактивен. Это актуально для лечения катетер-ассоциирован-

ных инфекций и инфекций имплантатов [4]. Наконец, левофлоксацин проявляет значительную активность против возбудителей с внутриклеточной локализацией, что позволяет с успехом применять препарат при инфекциях, вызванных микоплазмами, хламидиями и легионеллами [6, 11, 42].

Благоприятный фармакокинетический профиль позволяет применять левофлоксацин 1 раз в сутки. При инфекциях средней степени тяжести допустим прием препарата per os. Немаловажно, что левофлоксацин можно применять в режиме ступенчатой терапии, причем при переходе на пероральный способ введения не требуется коррекция дозы.

Показания к назначению левофлоксацина.

Возможности применения у хирургических больных

Левофлоксацин уже давно не рассматривают как исключительно "респираторный" антибиотик. В настоящее время определено множество показаний для его применения в соответствии с широтой антимикробного спектра и достаточным проникновением препарата в большинство тканей и сред организма. В России Таваник разрешен для лечения остро-

Таблица 1. Сравнение фармакодинамических и фармакокинетических свойств ципрофлоксацина и левофлоксацина [4, 7, 11, 21, 23, 25, 26, 28, 33, 40, 43]

Характеристика	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин
Характер действия	Бактерицидный	Бактерицидный
Спектр антимикробной активности	Энтеробактерии MSSA	Энтеробактерии Стрептококки (в том числе пенициллин- и эритромицин-резистентные штаммы) Стафилококки
Необходимость сочетания с антианаэробными препаратами при смешанных инфекциях	+	+
Биодоступность, %	63–77	99
C _{max} , мкг/мл (доза 500 мг)	2,2	5
AUC, мкг/л × ч	10	44
Отношение AUC свободной фракции/МПК (оптимально ≥25)	7	35
T _{1/2} , ч	3,0–3,4	6–8
Выведение с мочой, %	27–34, метаболит 10 (после приема внутрь) 53–61 (после внутривенного введения)	75–90, метаболит 5
Среднее число пассажей патогенов, приводящее к повышению МПК в 4 раза	9,1	24,1
Кратность приема, раз в сутки	2–3	1
Рекомендуемая суточная доза при тяжелых инфекциях, внутривенное введение, мг	800–1600	500–750
Необходимость коррекции дозы при переходе с внутривенного на пероральный путь введения	+	–
Количество генериков на отечественном рынке	Свыше 65	3 в России, 1 на Украине

МПК – минимальная подавляющая концентрация.

го синусита, обострений хронического бронхита, внебольничной пневмонии, неосложненных и осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатита, инфекций кожных покровов и мягких тканей, септицемии/бактериемии, связанной с перечисленными выше показаниями, интраабдоминальной инфекции, а также для комплексного лечения лекарственно-устойчивой формы туберкулеза.

Широкий спектр бактерицидной активности, высокая биодоступность препарата при пероральном приеме, хорошее проникновение в органы и тканевые жидкости, стабильность молекулы левофлоксацина в организме, длительный период полувыведения и его хорошая переносимость пациентами, а также обширный опыт применения препарата в клинике по уже утвержденным показаниям позволяют рассматривать возможность лечения левофлоксацином значительно более широкого круга инфекций, чем это предусмотрено в инструкции. К настоящему времени опубликованы клинические наблюдения об успешном применении левофлоксацина при бактериемии, инфекциях костей и суставов; для профилактики и лечения инфекций у больных с нейтропенией; при брюшном тифе, паратифах, генерализованном салмонеллезе, шигеллезе, холере и сибирской язве; легионеллезе и хламидиозе; микоплазменной инфекции (туберкулез, нетуберкулезные микобактериозы, лепра); гнойно-воспалительных процессах полости малого таза у гинекологических больных; в офтальмологической практике перорально и местно [5, 9, 10, 14, 15, 19, 20, 22, 24, 27, 34, 36]. Большой интерес представляет изучение возможности применения левофлоксацина для лечения вторичных гнойных бактериальных менингитов [4, 6].

Благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики левофлоксацина, высокий профиль безопасности препарата позволяют рекомендовать его для лечения инфекций различной локализации и степени тяжести у больных хирургического профиля. Нам известно лишь небольшое число сообщений об опыте применения

левофлоксацина при хирургических интраабдоминальных инфекциях. В многоцентровом исследовании было установлено, что при лечении левофлоксацином 137 больных с интраабдоминальными инфекциями клинический эффект составил 93,4%, а при лечении 129 больных ципрофлоксацином с метронидазолом – 90,7% [38].

Н.А.Ефименко указывает на высокую клиническую эффективность левофлоксацина при внебольничном перитоните вследствие деструкции и перфорации органа [2]. Предварительные данные свидетельствуют о сокращении длительности терапии левофлоксацином при внебольничном перитоните по сравнению со стандартными схемами лечения, что снижает общую стоимость терапии. В настоящее время в Европе проходят два крупных исследования в этой области, результаты которых еще не опубликованы.

Применение левофлоксацина для лечения различных инфекций у хирургических больных выглядит обоснованным с микробиологических позиций.

Известно, что ведущую роль в этиологии "внебольничных" интраабдоминальных инфекций (ИАИ) играют грамотрицательные возбудители, главным образом энтеробактерии (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*), псевдомонады, а также неспорообразующие анаэробы (особенно *B. fragilis*). Частота выделения грамположительных микроорганизмов приближается к 30%. В настоящее время при внебольничном перитоните наиболее часто применяют ингибиторзащищенные β-лактамы (амоксциллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат), а также комбинации цефалоспоринов II–III поколения с метронидазолом или аминогликозидов с линкозамидами. Указанные режимы не лишены существенных недостатков из-за увеличения числа штаммов энтеробактерий, устойчивых к цефалоспорином и гентамицину. Кроме того, указанные препараты лишены природной активности в отношении энтерококков. Из альтернативных режимов терапии предлагается использовать ФХ в сочетании с метронидазолом [1, 3]. Первым ФХ, показавшим хорошие результаты при лечении

больных с ИАИ, был ципрофлоксацин. Препарат весьма активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий, действует на стафилококки и микроорганизмы с внутриклеточной локализацией. Ципрофлоксацин обладает достаточно высокой природной активностью в отношении *P. aeruginosa*, сравнимой с таковой наиболее действенных в отношении этого возбудителя препаратов – меропенема и цефтазидима [17]. К сожалению, ципрофлоксацин характеризуется низкой активностью в отношении стрептококков и отсутствием действия на анаэробы. Ципрофлоксацин, как и другие ФХ, реальным эффектом против энтерококков не обладает, однако в отличие от цефалоспоринов не является фактором риска суперинфекции *E. faecium* и *E. faecalis*, поэтому рациональна периодическая замена β-лактамов на ФХ, значительно уменьшающая частоту выделения энтерококков в стационаре [4].

В работах, опубликованных во второй половине 80-х годов, сообщалось, что клиническая и бактериологическая эффективность ципрофлоксацина при лечении различных форм перитонита и инфекций желчевыводящих путей приближалась к 90% [31, 35]. В последнее десятилетие наблюдали неуклонное снижение чувствительности госпитальной микрофлоры, в том числе псевдомонад, к ципрофлоксацину, что явилось следствием его неоправданно широкого лечебного и профилактического применения в различных областях медицины, в том числе и в амбулаторной практике [4]. Определенную роль в распространении резистентности к ципрофлоксацину сыграл выход на фармацевтических рынок многочисленных генериков препарата. По данным исследования, проведенного в клинике факультетской хирургии РГМУ в 2002–2004 гг., чувствительность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину не превышает 45%, *Acinetobacter spp.* – 7%, *K. pneumoniae* – 30%, *E. coli* – 50% [12]. Основным механизмом развития устойчивости бактерий к ципрофлоксацину являются мутации по ДНК-гиразе.

Левофлоксацин может быть хорошей альтернативой "ранним" ФХ в лечении перитонита, учиты-

вая более высокую активность против энтерококков и стрептококков, при этом его активность в отношении грамотрицательных энтеробактерий существенно не отличается от ципрофлоксацина и офлоксацина. Левофлоксацин следует назначать для эмпирической терапии ИАИ в комбинации с метронидазолом [1, 2].

В микробиологической структуре ИАИ, развивающихся в послеоперационном периоде или во время пребывания больного в стационаре, особое значение приобретают коагулазонегативные стафилококки, нозокомиальные штаммы энтерококков, а также *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*. Эти микроорганизмы отличаются высокой резистентностью к антибиотикам. Левофлоксацин рекомендован при нозокомиальном перитоните у пациентов, не получавших антибиотиков длительно [3].

Наиболее частыми возбудителями нозокомиальной пневмонии у хирургических больных являются золотистый стафилококк, ацинетобактер, синегнойная палочка и клебсиеллы. Реже из секрета нижних дыхательных путей у больных с нозокомиальными пневмониями выделяют другие энтеробактерии (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*), а также коагулазонегативные стафилококки. По нашим наблюдениям, факторами риска развития пневмонии, вызванной полирезистентными грамотрицательными неферментирующими микроорганизмами, являются проведение многодневной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), предшествующая антибиотикотерапия и синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Данные о чувствительности основных возбудителей нозокомиальной пневмонии к левофлоксацину приведены в табл. 2.

Значения МПК для стафилококков приведены согласно данным российского многоцентрового

исследования активности хинолонов в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus*, опубликованным в 2002 г. [29]. Таким образом, левофлоксацин проявляет достаточную активность в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии. Согласно данным многоцентрового проспективного рандомизированного исследования монотерапия левофлоксацином при нозокомиальной пневмонии у взрослых не уступала по клинической эффективности лечению имипенемом/циластатином (58,1 и 60,6%) [39]. Что касается больных с нозокомиальной пневмонией, связанной с ИВЛ, то клиническая эффективность при лечении левофлоксацином составила 58,6 и 63,1% – при лечении имипенемом/циластатином [37].

Левофлоксацин (наряду с другими антибактериальными препаратами) рекомендован для эмпирического лечения нозокомиальной пневмонии у больных хирургических отделений, а также включен в формуляр терапии госпитальной пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии (в том числе связанной с ИВЛ) [1].

Собственные наблюдения Материал и методы

В клинике факультетской хирургии лечебного факультета РГМУ на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с 2000 по 2006 г. накоплен большой опыт применения левофлоксацина для лечения и профилактики инфекций различной локализации и степени тяжести у хирургических больных. Основными показаниями для назначения препарата были: неосложненные формы ИАИ (без распространенного перитонита: хирургические инфекции желчевыводящих путей, дивертикулит, деструктивные формы аппендицита); вторичный

внебольничный перитонит вследствие деструкции органов брюшной полости, нозокомиальные ИАИ-осложнения (деструктивный панкреатит, послеоперационный перитонит), нозокомиальная пневмония, а также целлюлит на фоне трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью. Кроме того, мы применили левофлоксацин для периоперационной антибиотикопрофилактики у 28 больных с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином, оперированных в плановом порядке. Подробная нозологическая характеристика пациентов, получавших левофлоксацин, представлена в табл. 3.

Возраст больных колебался от 19 до 82 лет (54,1±17,7 года). Оценка тяжести состояния по АРАСНЕ II в начале лечения была от 2 до 15 баллов, в среднем 11,5±3,6 балла. У большинства больных присутствовали три признака и более системного воспаления, что свидетельствовало о наличии сепсиса: 3 признака (SIRS III) – у 49 больных, 4 признака (SIRS IV) – у 76 больных. Проявления органной недостаточности, гипоперфузии или гипотензии, которые свидетельствовали о наличии тяжелого сепсиса, мы выявили у 23 (15%) больных. Пациентам с септическим шоком и АРАСНЕII>15 баллов левофлоксацин обычно не назначали, поскольку в данном случае показана антибактериальная терапия в "максимальном", дезэскалационном режиме.

При назначении левофлоксацина (Таваник) учитывали установленные противопоказания: гиперчувствительность к ФХ, судорожный синдром, надрыв сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами/ФХ, беременность, период лактации, подростковый возраст (до 18 лет). Пожилым больным препарат назначали с осторожностью в связи с высокой вероятностью сопутствующего снижения почечной функции, в процессе лечения показатели креатинина и мочевины контролировали ежедневно.

Эффективность лечения левофлоксацином оценивали в первые 48–72 ч по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями Европейского руководства по клинической оценке противомикробных

Таблица 2. Активность левофлоксацина в отношении основных возбудителей нозокомиальной пневмонии [29, 44]

Возбудитель	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
MSSA	0,25	0,5	0,06–16
MRSA	0,25	8	0,125–16
<i>K. pneumonia</i>	0,25	0,5	0,06–18
<i>A. baumannii</i>	0,12	16	0,06–16
<i>P. aeruginosa</i>	1	8	0,03–16
<i>Citrobacter freundii</i>	0,06	1	0,015–8
<i>P. mirabilis</i>	0,06	0,12	0,015–4

ных лекарственных средств (1993 г.). Пациентам с положительной динамикой введение препарата продолжали, а при отсутствии клинического улучшения в первые 3 сут производили смену режима антимикробного лечения.

У 65 больных определили концентрацию прокальцитонина – объективного маркера системной воспалительной реакции бактериальной этиологии – до начала и в процессе лечения левофлоксацином. Для экспресс-диагностики применяли полуколичественный иммунохроматографический метод определения концентрации PCT в плазме или сыворотке крови (BRANMS PCT-Q).

Применяли Таваник ("Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ", Германия) в дозе 500–750 мг 1 раз в сутки в виде инфузии продолжительностью 1 ч. У больных с ИАИ левофлоксацин комбинируют с метронидазолом в дозе 1,5 г в сутки внутривенно.

Больным с целлюлитом на фоне трофических язв назначали только таблетированную форму левофлоксацина в дозе 500 мг в сутки.

Продолжительность лечения левофлоксацином при неосложненных ИАИ не превышала 3–5 дней, а в остальных случаях составила от 7 до 14 дней. У 65% больных препарат применяли в режиме ступенчатой терапии: в течение 3–7 дней вводили парентеральную форму, затем переходили на таблетированную без изменения дозировки.

Для периоперационной профилактики у плановых абдоминальных и сосудистых больных первую дозу (500 мг) левофлоксацина вводили внутривенно капельно за 30 мин до кожного разреза, препарат в такой же дозе однократно вводили парентерально и в ближайшие 2 сут послеоперационного периода.

Результаты и обсуждение

Наши наблюдения свидетельствуют о высокой клинической эффективности лечебного и профилактического применения левофлоксацина у хирургических больных.

Как и ожидалось, наилучшие результаты были получены при лечении неосложненных внебольничных ИАИ – у 95% больных на фоне короткого курса лечения левофлоксацином отмечено гладкое течение

послеоперационного периода. Лишь у 2 больных развилось нагноение операционной раны.

Левофлоксацин продемонстрировал высокую клиническую эффективность в лечении вторичного внебольничного перитонита и нозокомиальной пневмонии – 83,3% благоприятных результатов. У четверых больных с внегоспитальным перитонитом потребовалась смена режима антимикробной терапии, однако 2 из них умерли, несмотря на лечение карбапенемами и повторные оперативные вмешательства.

Терапия левофлоксацином позволила добиться выздоровления или клинического улучшения у 30 из 36 больных с нозокомиальной пневмонией. У 4 больных с нозо-

комиальной пневмонией, связанной с ИВЛ, и у 2 больных с нозокомиальной пневмонией, связанной с ОИТ, вне ИВЛ мы были вынуждены сменить режим антибиотикотерапии. У 2 пациентов к лечению добавили ванкомицин в связи с выделением MRSA из секрета нижних дыхательных путей, 4 больных с инфекцией, вызванной грамотрицательными неферментирующими палочками, назначили карбапенемы или цефоперазон/сульбактам в комбинации с амикацином. Несмотря на коррекцию режима антимикробного лечения в соответствии с результатами микробиологического исследования, 3 из этих больных с нозокомиальной пневмонией умерли.

Таблица 3. Нозологическая характеристика больных, получавших левофлоксацин

Показания к антибиотикотерапии/профилактике	Число больных
Неосложненные ИАИ	40
Хирургические инфекции желчевыводящих путей	8
Дивертикулит	3
Перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки без перитонита	12
Проникающие ранения передней брюшной стенки без перитонита	5
Острый аппендицит без перитонита	12
Внебольничный вторичный перитонит	24
Перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	10
Травматические повреждения полых органов брюшной полости	9
Перфорации кишечника у больных с кишечной непроходимостью	5
Нозокомиальные ИАИ-осложнения	26
Послеоперационный вторичный перитонит	8
Межкишечные абсцессы	5
Гнойные осложнения панкреонекроза	13
Нозокомиальная пневмония	36
У больных хирургического отделения	12
У больных ОИТ без ИВЛ	14
У больных нозокомиальной пневмонией, связанной с ИВЛ, без СПОН (АРАСНЕ II < 15 баллов)	10
Целлюлит на фоне трофических язв	10
Периоперационная профилактика в плановой хирургии	28
Операции на желудке	5
Операции на желчном пузыре и желчевыводящих путях	9
Операции на толстой кишке	8
Операции по поводу посттромботической болезни нижних конечностей	4
Операции на брюшной аорте и магистральных артериях нижних конечностей	2
Всего...	164

Примечание. ОИТ – отделение интенсивной терапии.

Таблица 4. Клиническая эффективность лечебного применения левофлоксацина у хирургических больных

Нозологическая характеристика больных	Число больных	Выздоровление или улучшение	
		абс.	%
Неосложненные ИАИ	40	38	95,0
Вторичный внебольничный перитонит	24	20	83,3
Нозокомиальные ИАИ-осложнения	26	19	73,1
Нозокомиальная пневмония	36	30	83,3
Целлюлит на фоне трофических язв	10	10	100,0
Всего...	136	117	86,0

С наибольшим числом клинических неудач (26,9%) мы столкнулись при лечении левофлоксацином нозокомиальных ИАИ-осложнений. Вероятнее всего, это объясняется высокой резистентностью возбудителей послеоперационного перитонита и гнойных осложнений панкреонекроза к антибиотикам, а также наличием множественных очагов инфекции в брюшной полости, которые невозможно радикально ликвидировать в один этап. Всем больным с нозокомиальным перитонитом показано микробиологическое исследование выпота из брюшной полости, полученного интраоперационно. В случае выделения полирезистентных грамотрицательных неферментирующих микроорганизмов целенаправленную антибиотикотерапию следует проводить цефоперазоном/сульбактамом, цефалоспоридами IV поколения или карбапенемами (табл. 4).

Распределение больных в зависимости от концентрации прокальцитонина до начала и в процессе лечения представлено в табл. 5.

На фоне лечения бактериальных инфекций левофлоксацином уровень РСТ вернулся или приблизился к норме у большинства пациентов в течение первых 3 сут терапии. Следует отметить, что 10 из 12 больных с концентрацией РСТ > 2 нг/мл через 72 ч лечения скончались, несмотря на адекватную интенсивную терапию и коррекцию режима антибиотикотерапии в соответствии с данными микробиологического исследования. Таким образом, стойкое повышение концентрации РСТ на фоне проводимого лечения можно рассматривать в качестве предиктора летального исхода.

Мы применили левофлоксацин в дозе 500 мг per os у 10 больных с трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности, осложненными перифокальным целлюлитом. При ми-

кробиологическом исследовании язвенных дефектов *S. aureus* обнаружены в 43% случаев, *S. epidermidis* – в 25%, *P. aeruginosa* – в 10% и *P. vulgaris* – в 7% случаев. Антимикробное лечение проводили в течение 7–10 дней до полного разрешения явлений целлюлита. Наряду с антибиотикотерапией в комплексе лечебных мер у больных с трофическими язвами применяли эластическую компрессию, фармакологические средства (микронизированный диосмин, антистакс, пентоксифиллин), а также местное лечение. В результате проведенной комплексной терапии отметили эпителизацию язвенного дефекта у всех 10 больных. В дальнейшем 8 из 10 пациентов выполнили радикальную операцию с применением видеоэндоскопической хирургической технологии.

Значительный интерес, по нашему мнению, представляют данные об эффективности левофлоксацина для периоперационной антибиотикопрофилактики в плановой хирургии сосудов и органов брюшной полости. В литературе нам удалось найти лишь единичные работы о профилактическом применении левофлоксацина. Так, сообщают об успешном использовании препарата для профилактики послеоперационных осложнений после лапароскопической холецистэктомии [32], а также при аортокоронарном шунтировании [16]. Мы применили препарат у 28 пациентов с аллергией к β-лактамам в анамнезе. Ни у одного из них в послеоперационном периоде не наблюдали развития инфекций в области операции. Количество наших наблюдений мало для того, чтобы делать окончательные выводы и рекомендовать включение левофлоксацина в стандартные схемы антибиотикопрофилактики, однако уже сегодня можно заключить, что применение препарата с этой целью может быть оправдано у определенной группы больных.

Наши больные хорошо перенесли лечение левофлоксацином. Лишь у 1 пациента с нозокомиальной пневмонией наблюдали тошноту и рвоту, связанные с приемом препарата. У этого больного мы были вынуждены продолжить антибиотикотерапию защищенным цефалоспорином.

Заключение

Наш многолетний опыт применения ФХ для лечения и профилактики инфекций у хирургических больных позволяет сделать ряд практически важных выводов.

1. ФХ обладают широким спектром бактерицидной активности, благоприятными фармакокинетическими характеристиками и хорошей переносимостью, что делает их неотъемлемой составляющей формуляров лечения инфекций различной этиологии, локализации и степени тяжести у хирургических больных.

2. В связи с распространением энтеробактерий–продюцентов β-лактамаз расширенного спектра целесообразна циклическая смена режимов антимикробной терапии с чередованием цефалоспоринов и препаратов других групп, в частности ФХ.

3. В последние годы наблюдается неуклонный рост резистентности нозокомиальных штаммов возбудителей к ципрофлоксацину, что не позволяет рассматривать этот препарат в качестве надежного средства лечения госпитальных инфекций у хирургических больных.

4. Левофлоксацин обладает рядом значимых достоинств по сравнению с "ранними" ФХ: высокая активность в отношении грамположительных и грамотрицательных, а также атипичных возбудителей, улучшенные фармакокинетические характеристики, обеспечивающие возможность однократного применения и проведения ступенчатой терапии.

5. Левофлоксацин продемонстрировал высокую эффективность в лечении внебольничных и нозокомиальных ИАИ, нозокомиальной пневмонии, а также целлюлита на фоне трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью.

6. Имеющиеся наблюдения позволяют сделать заключение о целесообразности применения ле-

Таблица 5. Стратификация больных в зависимости от концентрации прокальцитонина (РСТ)

Концентрация РСТ	До начала лечения	Через 48 ч*	Через 72 ч**
<0,5	0	10	40
0,5–2,0	17	35	11
2–10	38	12	6
>10	10	6	4

* Умерли 2 больных, ** умерли 4 больных.

вофлоксацина для периоперационной антибиотикопрофилактики у абдоминальных и сосудистых больных с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином.

Литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. М.: Литтерра, 2006.
2. Ефименко НА. Перспективы применения левофлоксацина при интраабдоминальных инфекциях. В сб: "Левофлоксацин: Современное значение и перспективы применения". Круглый стол, Aventis Phарта. 2004; 9–10.
3. Ефименко НА, Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальной инфекции. *Consilium Medicum* 2004; 6 (1): 23–6.
4. Зайцев АА. Левофлоксацин в лечении хирургических и генерализованных инфекций. *Инфекции в хирургии*. 2004; 2(1): 17–9.
5. Майчук Ю.Ф. Левофлоксацин (Таваник) в лечении язвенных поражений роговицы. *Антибиотики и химиотер.* 2003; 48 (6): 16–9.
6. Падейская Е.И. Левофлоксацин (Таваник): возможности расширения показаний к применению. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2005; 7 (4): 146–9.
7. Падейская Е.И. Левофлоксацин (Таваник) – препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению. *Качествен. клин. практика*. 2002; 2: 80–95.
8. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов; редкие и очень редкие нежелательные явления. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2001; 3 (1): 4–13.
9. Падейская Е.Н. Таваник – возможности в терапии туберкулеза. *Качествен. клин. практика*. 2003; 1: 4–12.
10. Падейская Е.Н. Фторхинолоны в клинике инфекционных заболеваний. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2005; 7: 107–14.
11. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логос, 1998.
12. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2005.
13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова. М.: Борзес, 2002.

14. Руднов ВА. Место левофлоксацина в лечении тяжелых инфекций в стационаре. *Левофлоксацин: современное значение и перспективы применения*, Круглый стол, 11.
15. Соколова Г.Б. Левофлоксацин (таваник) в комплексной терапии туберкулеза. Информационное письмо для врачей-фтизиатров. М., 2004.
16. Шевченко Ю.Л., Борисов И., Горюховатский Ю., Григорян Б. Химиопрофилактика левофлоксацином гнойно-воспалительных осложнений после операций аорто-коронарного шунтирования. *Врач*. 2004; 2: 49–50.
17. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций. *РМЖ* 2003; 11 (8): 434–7.
18. Яковлев В.П., Литовченко К.Б. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. *Больница*. 2002; 2: 14.
19. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2002; 4 (4).
20. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Изучение левофлоксацина в России. *Инфекции и антимикроб. тер.* 2004; 4 (6): 108–14.
21. Ваиернфельд А. Antimicrobial activity of ciprofloxacin: an overview. *Except Med Curr Clin Pract* 1986; 34: 7–11
22. Baum H, Botter S, Abel R et al. Tissue and serum concentration of levofloxacin in orthopedic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 335–40.
23. Bergan T, Thorstenson SB, Solberg R et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin intravenous and increasing oral doses. *Amer. J Med*, 1987; 82 (Suppl. 4A): 97–102
24. Cornely OA, Wicke T, Seifert H. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int. J Hematol* 2004; 79 (1): 74–8.
25. Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Activity in vitro of the quinolones. In: *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2nd ed., eds. Hooper DC, Wolfson JS. Washington, 1993; 161–93.
26. Fu KP, Lafredo SC, Foleno BO et al. In vitro and in vivo antimicrobial activities of levofloxacin (L-ofloxacin), an optically active ofloxacin. *Antimicrob Ag Chemother* 1992; 36: 860–6.
27. Geddas A, Thaler M, Schonwald S et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *JAC* 1999; 44: 799–810.
28. Hoffken G, Lode H, Prinzing C et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 27: 375–9.
29. Kretchikow VA, Dekbnich AV, Startchounski LS. Comparative activity of old and new

- quinolones against nosocomial *Staphylococcus aureus*. *12th ECCMID*; 2002, Apr. 24–27; Milan, Italy; p. 261.
30. Lanzaflame A, Bonfiglio G, Santoni L, Mattina R. In vitro activity of levofloxacin against recent Gram-negative nosocomial pathogens. *Chemotherapy* 2005; 51 (1): 44–50.
31. Lode H. Pharmacokinetics and clinical results of parenterally administered new quinolones in humans. In: *Ciprofloxacin, selected of papers at the Intern. Symp. On new Quinolones*, Geneva, 1988. *Rev Inf Dis* 1989; 121 (suppl. 5): 41–9.
32. Mizumoto K, Shimizu S, Eguchi T et al. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (Suppl. 1): abstr: NP 128.
33. Moellering BC. Overview of new quinolones. *Levofloxacin. Symp. 19th Intern. Congr. Chemother Montreal* 1995; 45–58.
34. Rimmele T, Boselli E, Breilb D et al. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (3): 533–5.
35. Schacht P, Bruch H, Shysky V et al. Overall clinical results of ciprofloxacin. *Proc. 14th Intern. Congr. Chemother Cyoto* 1985; 81–4.
36. Schwab IR, Friedlaender M, McCulley J et al. A phase III clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0.3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110 (3): 457–65.
37. Sborn AF, Zadeikis N, Jackson WL et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl. 2): S123–9.
38. Simpson I, Jones N. 22nd Intern. Congr. Chemother, Amsterdam, 2001. In: *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17 (suppl. 1): abstr: NP20.009.
39. West M, Boulanger B, Fogarty C et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomised, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25 (2): 485–506.
40. Wilson APR, Grunberg RN. *Ciprofloxacin: 10 years of clinical experience*. Maxim Medical, Oxford, 1997.
41. Yamaguchi K, Miyazaki S. Activities of levofloxacin and other antimicrobial agents clinical isolates during 2000 in Japan. 22nd Intern. Congr. Chemother Amsterdam 2001; Abstracts: P27053.
42. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest* 2004; 125 (6): 2135–9.
43. Zhang YY, Wang F, Zhang J et al. In vitro antibacterial activity of levofloxacin. *Drugs* 1995; 49 (Suppl. 2): 274–5.
44. *Levaquin Product Monography*, revised on 25th February, 2004.