

# НОВЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ И ИНФЕКЦИЯХ МАЛОГО ТАЗА

**А.П. Зузова**

**Кафедра клинической фармакологии СГМА, Смоленск**

## **Введение**

Интраабдоминальные инфекции (ИАИ) и инфекции малого таза (ИМТ) представляют собой актуальную проблему сегодняшнего дня в связи с сохраняющейся высокой частотой, тяжелыми осложнениями, неблагоприятными непосредственными и отдаленными исходами. Как правило, после проведения хирургического вмешательства данный контингент больных помещается в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где осуществляется комплексное лечение, ключевым компонентом которого является назначение антибиотиков (АБ).

Своевременная и адекватная эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) лежит в основе достижения лечебного эффекта, сокращения сроков госпитализации и экономических затрат, а также снижения летальности [1].

Сложность решения данного вопроса обусловлена:

- многообразием этиологически значимых возбудителей указанных инфекций («микст-инфекций»);
- необходимостью, в связи с этим использования АБ широкого спектра действия или комбинаций АБ;
- эмпиризмом начальной терапии;
- частым нерациональным применением АБ и ростом вследствие этого резистентности возбудителей.

Наиболее трудным является выбор АБ при нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов.

Богатый арсенал имеющихся АБ обеспечивает достаточные возможности их выбора при ИАИ и ИМТ, однако в основе адекватной терапии должны лежать доказанные в ходе проведенных контролируемых клинических исследований эффективность и безопасность АБ и данные локальной резистентности.

Уникальность группы фторхинолонов (ФХ) заключается в широте антимикробного спектра, наличии благоприятных фармакокинетических параметров, возможности использования ступенчатой схемы, а также, что особенно важно, в достаточном уровне чувствительности основных патогенов [2]. Результаты проведенных клинических исследований эффективности и безопасности новых ФХ при ИАИ и ИМТ позволяют рекомендовать данную группу АБ для лечения инфекций указанных локализаций.

Клинико-микробиологические особенности ИАИ и ИМТ

ИАИ могут быть как неосложненными, локализованными в пределах органа, так и осложненными, характеризующимися распространением инфекции (перитонит, абсцесс) и системным воспалительным ответом заболеваниями [1]. Возбудителями внебольничных ИАИ являются микроорганизмы, населяющие желудочно-кишечный тракт. Транслокация флоры в стерильную брюшную полость осуществляется чаще всего при перфорации полого органа на фоне травмы, ишемии, воспаления (80 %),

операционного вмешательства (20 %). Такая форма ИАИ классифицируется как вторичный перитонит. При гематогенном пути распространения инфекции из других локусов развивается редкая форма - первичный перитонит. Третичный перитонит протекает вяло, с рецидивами, на фоне снижения реактивности организма [1, 3].

Ведущая роль в этиологии ИАИ принадлежит грамотрицательной флоре, в основном энтеробактериям (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.), *Pseudomonas aeruginosa*, неспорообразующим анаэробам (особенно *Bacteroides fragilis*) (табл. 1). Выделение грамположительных микроорганизмов наблюдается менее чем в 30 % случаев. При послеоперационных или развившихся в условиях стационара перитонитах выделяются госпитальные, как правило полирезистентные, штаммы *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, псевдомонад и др.

При неосложненных ИАИ представительство аэробных и анаэробных изолятов зависит от локализации очага (желчевыводящие пути, толстая кишка). Грамотрицательные возбудители внебольничных перитонитов, как правило, обладают хорошей чувствительностью к основным режимам АБТ: ингибиторозащищенным β-лактамам, цефалоспорином, ФХ, аминогликозидам, карбапенемам. Рост резистентности анаэробов рода *Bacteroides* ограничивает монотерапию цефалоспорином и пиперациллином. Активность ингибиторозащищенных β-лактамов в отношении *B. fragilis* сохраняется на высоком уровне (<2 % резистентных штаммов), чувствительность к ним других групп анаэробов достаточно вариабильна [1, 3, 4].

В микробном представительстве нозокомиальных ИАИ главную роль играют штаммы коагулазонегативных стафилококков и энтерококков, а также *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, отличающиеся высокой и поливалентной резистентностью к АБ, значительно возросла роль грибов *Candida*.

При первичном перитоните выделяются *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, пневмококки, стрептококки, но чаще возбудитель остается неустановленным.

Абсолютными показаниями к проведению АБТ ИАИ являются:

- различные формы перитонита любой этиологии;
- деструктивный аппендицит;
- деструктивный холецистит; холангит;
- перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с давностью от начала заболевания более 6 часов;
- перфорация или некроз тонкой, или толстой кишки любой этиологии;
- инфицированные формы панкреонекроза.

Главным в получении лечебного эффекта у данного контингента больных кроме неотложного хирургического вмешательства является своевременная (ургентная) грамотная эмпирическая АБТ. Неадекватность и позднее ее начало повышают смертность от перитонита в 2 раза [4]. Риск селекции резистентной флоры и частота контаминации полирезистентными штаммами при длительном нахождении пациента в ОРИТ возрастают.

Анализ и коррекция терапии должны осуществляться через 24-36 часов после забора материала во время операции и начала АБТ и основываться на результатах бактериологического исследования (ориентация на этиологически значимого возбудителя). При тяжелом течении и отсутствии клинической динамики возможна эскалация АБТ за счет назначения АБ с более широким спектром действия или

применения синергических комбинаций. Данные антибиотикограммы в дальнейшем позволяют уточнять адекватность терапии. Клиническая эффективность - основной ориентир длительности терапии, которая должна быть оптимально ограничена.

ИМТ могут развиваться в послеоперационном или послеродовом периоде, но чаще они представляют собой воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ): эндометрит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит. Особенности ВЗОМТ кроме полимикробной этиологии являются связь с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), и ассоциации этиологически значимой эндогенной и специфической микрофлоры (табл. 2).

Частота встречаемости и соотношение возбудителей варьируются в зависимости от вида инфекции. При ВЗОМТ ведущее место занимают специфические возбудители *Neisseria gonorrhoeae* (25-50 %) и *Chlamydia trachomatis* (25-30 %), которые «прокладывают путь» эндогенной флоре (25-60 %), заселяющей влагалище: *Bacteroides spp.* (40-96 %), *Peptostreptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* и др. Этиологическая роль *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* при выделении монокультуры окончательно не определена. При послеоперационных и послеродовых инфекциях наибольшее значение имеют ассоциации грамположительной и грамотрицательной микрофлоры: *Streptococcus группы B*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* (37-52 %), *E. coli* (17-37 %), *K. pneumonia*, *Proteus spp.*, а также *Clostridium spp.*

Этиологический полиморфизм обуславливает необходимость комбинированной АБТ, включающей несколько препаратов ( $\beta$ -лактамы, макролиды, тетрациклины, ФХ, линкозамиды, метронидазол), для обеспечения эффекта в отношении всего спектра возбудителей.

Таким образом, ИАИ и ИМТ полиэтиологичны, имеют различную тяжесть течения и требуют больших материальных затрат, прежде всего касающихся АБТ. Адекватная своевременная АБТ обеспечивает шанс сохранения жизни, сокращение сроков госпитализации и профилактики селекции антибиотикорезистентности. В то же время поиск «идеального» варианта терапии не теряет актуальности и значимости в связи с изменением статуса эффективности ряда широкоприменяемых АБ. Например, использование цефалоспоринов сопряжено с распространенностью штаммов MRSA и микроорганизмов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (ESBL), особенно в госпитальных условиях. Фармакокинетические характеристики многих АБ диктуют необходимость многократного суточного введения, а клиническая и экономическая эффективность ступенчатой терапии может быть обеспечена только при условии высокой биодоступности оральной формы АБ.

Внедрение в клиническую практику новых ФХ создает условия для решения ряда проблем АБТ ИАИ и ИМТ.

### **Характеристика новых фторхинолонов**

В 2007 г. исполняется 45 лет с момента появления АБ нового класса - хинолонов. По численному представительству они сопоставимы с макролидами и уступают только  $\beta$ -лактамам. Изменение химической структуры родоначальника класса - налидиксовой кислоты (I поколение) - путем добавления атома фтора в 6 позиции и последующих дополнительных модификаций [4, 5] привело к созданию трех (II-IV) поколений ФХ с моделированием высокой антимикробной активности отдельных препаратов, акцентированной в отношении грамотрицательной (ципрофлоксацин и др.), грамположительной аэробной флоры и внутриклеточных патогенов («респираторные

ФХ» - левофлоксацин и др.) и анаэробов (моксифлоксацин, гемифлоксацин). Именно представители III и IV поколений рассматриваются как «новые» ФХ, имеющие клинически значимые преимущества перед своими предшественниками [6, 7].

#### Механизм действия

ФХ оказывают бактерицидное действие путем ингибирования ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, отвечающих за функции отрицательной суперспирализации нитей и декатенации кольцевых молекул ДНК. В результате нарушаются процессы роста и деления бактериальной клетки. Для подавления жизнедеятельности микробной клетки может быть достаточным ингибирование активности только одного из ферментов. Первичной мишенью обычно является тот фермент, к которому в большей степени выражен аффинитет ФХ. У грамотрицательных бактерий первичной мишенью является ДНК-гираза, у грамположительных - топоизомераза IV [5, 8].

#### Спектр активности

При сохранении высокой активности в отношении грамотрицательных возбудителей ФХ III и IV поколений сравнимо высокоактивны в отношении пневмококка (особенно моксифлоксацин и гемифлоксацин), в т. ч. его полирезистентных штаммов. Высокая чувствительность характерна для метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* (MSSA) (левофлоксацин, моксифлоксацин). Активность в отношении анаэробов наиболее вариабильна. Высокой антианаэробной активностью, сравнимой с таковой метронидазола и клиндамицина, обладают моксифлоксацин и гатифлоксацин.

Behra-Miellet J. и соавт. [9] выполнили исследование антианаэробной активности моксифлоксацина в сравнении с ФХ II поколения,  $\beta$ -лактамами (амоксициллином, ингибиторозащищенными АБ, имипенемом), клиндамицином, метронидазолом. Высокая эффективность моксифлоксацина (МПК<sub>50</sub> 0,5 мг/л) наблюдалась в отношении *B. fragilis*. Подавление роста *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fuzobacterium* отмечено при концентрации  $\leq 1$  мг/л в 93,7 % и при 4 мг/л в 98 % случаев.

Положительные результаты клинических исследований, проведенных за рубежом и в России, характеризуют моксифлоксацин как наиболее перспективный препарат для терапии анаэробных инфекций, в т. ч. ИАИ и ИМТ.

Левофлоксацин - активный левовращающий стереоизомер офлоксацина. В сравнении с последним он более активен в отношении грамположительной флоры, высокоактивен в отношении внутриклеточных и грамотрицательных патогенов.

Гемифлоксацин обладает наибольшей активностью в отношении *S. pneumoniae*. При оценке чувствительности более 4000 изолятов (США и Канада) МПК<sub>90</sub> гемифлоксацина оказалась наименьшей по сравнению с другими ФХ, не зависящей от степени чувствительности к пенициллину и макролидам и наличия устойчивости к цiproфлоксацину. Активность в отношении грамотрицательных возбудителей была сравнима с цiproфлоксацином, внутриклеточных - с «респираторными» ФХ [7].

#### Механизмы резистентности

Резистентность к ФХ обусловлена двумя механизмами: модификацией мишени действия и активным выведением (эффлюксом) ФХ из клетки. Эволюция резистентности связана с мутацией в генах, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразу IV (*parC* и *parE*), а также гена *norA*, кодирующего мембранные белки, реализующие эффлюкс [6].

Повышенный аффинитет моксифлоксацина и гемифлоксацина к топоизомеразе IV и ДНК-гиразе обуславливает меньший уровень резистентности к ним грамположительной флоры по сравнению с другими ФХ. Устойчивость, обусловленная эффлюксом, менее характерна для моксифлоксацина в связи с его гидрофобностью.

Как правило, резистентность к ФХ формируется ступенчато. Возникновение и селекция мутаций в первой мишени сопровождаются ростом МПК, при этом антибактериальный эффект сохраняется в результате ингибирования фермента второй мишени. Продолжающееся воздействие ФХ приводит к возникновению и селекции мутаций и во второй мишени. Согласно имеющимся данным, для развития резистентности к классическим ФХ (II поколения) может оказаться достаточно одной мутации, в то время как для новых ФХ (III-IV поколения) необходимы дополнительные мутации [6].

### **Фармакокинетика**

Большинство ФХ обладают прекрасными фармакокинетическими свойствами. В отличие от ранних новые ФХ обладают более высокой биодоступностью при приеме внутрь, не зависящей от приема пищи (табл. 3). Длительный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) позволяет принимать их раз в сутки. Хорошее проникновение в ткани обеспечивает высокие тканевые концентрации, превышающие МПК в отношении чувствительных микроорганизмов [10]. При исследовании фармакокинетических параметров моксифлоксацина при перитоните (концентрация в плазме и экссудате через 1 и 24 часа после внутривенного введения) установлено, что максимальный уровень препарата в перитонеальном экссудате нарастал более медленно и был, как и площадь под фармакокинетической кривой, выше, чем в плазме. Соотношение концентрации экссудат/плазма составило 1,45 через 2 часа и 1,91 через 24 часа [11]. Существенных различий фармакокинетических параметров моксифлоксацина при различных путях введения не выявлено. При легкой степени почечной недостаточности (клиренс креатинина > 30 мл/мин) коррекции дозы гемифлоксацина и моксифлоксацина не требуется. Хорошая биодоступность при приеме внутрь, высокие концентрации в тканях обеспечивают оптимальный вариант применения современных ФХ для ступенчатой терапии [7, 12].

### **Клинико-микробиологическая эффективность новых фторхинолонов в абдоминальной хирургии и гинекологии**

Позитивные результаты проведенных клинических исследований эффективности ФХ при ИАИ и ИМТ открывают перспективы их широкого практического внедрения в лечение данного контингента больных.

Первые исследования эффективности левофлоксацина в сочетании с метронидазолом были выполнены в сравнении со стандартной терапией при лечении перитонита. Сравнимая эффективность и ступенчатая терапия при однократном приеме препарата в сутки позволили снизить стоимость лечения [13].

Лечение острого холангита (проспективное рандомизированное исследование 60 пациентов с определением чувствительности возбудителей, выделенных из образцов желчи, полученной путем эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии до начала АБТ) проводилось комбинацией левофлоксацина и метронидазола в сравнении с цефтриаксоном. Частота резистентности среди выделенных у 40 пациентов возбудителей была более низкой к левофлоксацину, чем к цефтриаксону.

Результаты лечения в плане клинического улучшения и выздоровления были сравнимы [13, 14].

Еще в одном многоцентровом исследовании клинический эффект левофлоксацина при лечении 137 пациентов с ИАИ отмечен в 93,4 %, что оказалось сопоставимо с результатами лечения комбинацией цiproфлоксацин + метронидазол (90,7 %) [15].

При лечении неосложненного пельвиоперитонита в течение 7-10 дней левофлоксацин продемонстрировал сравнимую с цiproфлоксацином клиническую эффективность, однако рецидивы наблюдались чаще [16]. Гатифлоксацин по эффективности был сравним с цiproфлоксацином (93 и 91 % соответственно) [17].

Клинические исследования, выполненные у женщин с ВЗОМТ (эндометрит, аднексит, абсцесс бартолиниевой железы), продемонстрировали высокую (96 %) клиническую эффективность левофлоксацина [18].

Моксифлоксацин наиболее активно исследовался в группах пациентов с ИАИ. Выявлена его более высокая активность в отношении мутагенной аэробной микрофлоры, меньшая степень селекции резистентных штаммов по сравнению с другими новыми ФХ.

Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности моксифлоксацина (внутривенно, затем внутрь) в сравнении со ступенчатой терапией пиперациллином/тазобактамом внутривенно, затем амоксициллином/клавуланатом внутрь у 579 пациентов с ИАИ (аппендикулярный перитонит, абсцесс брюшной полости) продемонстрировало сравнимую эффективность обоих режимов на 5-14-й день после операции и начала АБТ (на уровне 80 %). Причем при нозокомиальных ИАИ эффект в группе пациентов, получавших моксифлоксацин, оказался выше (82 против 55 %). По частоте развития нежелательных явлений различий практически не было [19].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании моксифлоксацина в сравнении с комбинацией офлоксацин + метронидазол при неосложненных ВЗОМТ выявлены сравнимые клиническая и бактериологическая эффективность (90,2/ 90,7 и 87,5/82,1 % соответственно). При этом в группе моксифлоксацина отмечено меньшее число нежелательных явлений (22,5 против 30,9 %), в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (14,3 и 19,6 %) [20].

При исследовании моксифлоксацина в сравнении с комбинацией цiproфлоксацин + доксициклин + метронидазол в терапии ИМТ также выявлена сравнимая клиническая (96,6 и 98 %) и бактериологическая (92,5 и 88,2 %) эффективность [21].

Таким образом, современные ФХ, прежде всего моксифлоксацин, могут рассматриваться в качестве альтернативы стандартной многокомпонентной терапии ИАИ и ИМТ. Перспективными направлениями представляются исследования эффективности профилактического использования современных ФХ: профилактика инфекций в области хирургического вмешательства; профилактика и терапия локальной инфекции при панкреатите, у пациентов с нейтропенией и т. д. [22].

## **Заключение**

Результаты исследований и опыт клинического применения современных ФХ позволяют рекомендовать данную группу препаратов для лечения «микст(аэробно-анаэробных)-инфекций» различных локализаций, включая ИАИ и ИМТ. Доказательства эффективности монотерапии моксифлоксацином, полученные при проведении КИ, дают возможность рекомендовать этот режим для широкого практического

применения. В связи с меньшей антианаэробной активностью левофлоксацина его следует применять в сочетании с метронидазолом. Адекватное назначение новых ФХ с учетом локального уровня резистентности, максимально быстрого перехода на ступенчатую терапию и сокращения общего курса лечения представляет основу эффективной терапии ИАИ и ИМТ.

Ограничение использования этой группы АБ как «повседневных» позволит снизить скорость селекции резистентности и препятствовать росту распространенности инфекций, вызванных полирезистентными штаммами.

## Литература

1. Перитонит. Практическое руководство / Под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р., Филимоновой М.И. 2006. М., 208 с.
2. Andersson MI, MacGowan AP. Development of quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(Suppl.SI):1-11.
3. Holzheimer RG, Dralle H. Antibiotic therapy in intra-abdominal infections. A review on randomised clinical trials. *Eur J Med Res* 2001;6:277-91.
4. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997-1005.
5. Takahashi H, Hayakawa I, Akimoto T. The history of the development and changes of quinolone antibacterial agents. *Yakushigaku Zasshi* 2003;38(2):161-79.
6. Hooper DC. Quinolones. In: *Principles and Practice of infectious Diseases*. Mandel, Douglas, Bennett's. 1999:451-69.
7. Blondeau JM, Missaghi B. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1117-52.
8. Keating GM, Scott LJ. Moxifloxacin. A review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2004;64(20):2347-77.
9. Behra-Miellet J, Dubreui A, Jumas-Bilak E. Antianaerobic activity of moxifloxacin compared with that of ofloxacin, ciprofloxacin, clindamycin, metronidazole and beta-lactams. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20(5):366-74.
10. Kim MM-R, Nightingale CH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the fluoroquinolones. In: *The Quinolones*. Andriole VT, ed. San Diego: Academic Press 2000:169-202.
11. Stass H, Rink AD, Delesen H, et al. Pharmacokinetics and peritoneal penetration of moxifloxacin in peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):693-96.
12. Wacke R, Forster S, Adam U, et al. Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(5):994-99.
13. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Возможности профилактического и лечебного применения левофлоксацина // *Consilium medicum*. 2002. № 4.
14. Крескен М., Лоде Х. Фторхинолоном какого поколения следует считать левофлоксацин // *КМАХ*. 2005. Т. 7. № 3. С. 298-305. Перепечатано: *Chemotherapy J* 2005;14:22-27.
15. Simpson I, Jones N. *Intern J Antimicrob* 2001;17(Suppl. I):abstr NP 20.009.
16. Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000;30:243-54.
17. Gatifloxacin and moxifloxacin: two new fluoroquinolones. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42:15-17.

18. Stein EG, Goldstein EJ. Fluoroquinolones and anaerobes. Clin Infect Dis 2006;42:1598-607.
19. Malangoni NM, et al. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin/tazobactam and amoxicillin/clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections. Ann Surg 2006;244:204-11.
20. Ross JDC, Cronje HS, Rakoczi I, et al. Моксифлоксацин в сравнении с комбинацией офлоксацин/метронидазол при НВЗОМТ: результаты КИ. Материалы 16-го Международного общества по изучению болезней, передающихся половым путем, ISSTD. Амстердам. 10-13 июля 2005.
21. Heystek M, Tellarini M, Schmitz H, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs ciprofloxacin plus doxycycline plus metronidazole for the treatment of uncomplicated pelvic inflammatory disease (PID). J Antimicrob Chemoter 1999;44(Suppl. A):143.
22. Зайцев А.А., Карпов О.И., Стрекачев А.Ю. Новые возможности антибактериальной терапии инфекций в хирургической практике // Антибиотики и химиотерапия. 2003. № 48. 5 с.