

## **ФТОРХИНОЛОНЫ ПРИ 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 факультетской хирургии лечебного факультета Российского  
государственного медицинского университета, Городская клиническая больница №1  
им. Н.И.Пирогова, г. Москва*

Фторхинолоны на сегодняшний день являются единственной группой антимикробных средств, которая может сравниться с бета-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 фторхинолоны 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-фторхинолонов:

- 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 фторхинолонов (III-IV поколения), обладающих значимыми фармакодинамическими и фармакокинетическими преимуществами.

В 1993 г. после многоцентровых клинических испытаний рекомендован для применения левофлоксацин - левовращающий 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 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 фторхинолона - ципрофлоксацина (табл. 1).

Левофлоксацин не уступает ципрофлоксацину 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 ципрофлоксацин и офлоксацин [41]. По нашим наблюдениям, штаммы клебсиелл, протеев и кишечной палочки, резистентные к ципрофлоксацину, сохраняют высокую чувствительность к левофлоксацину [12]. Следует особо остановиться на антисинегнойной активности двух фторхинолонов. Ципрофлоксацину традиционно приписывается лидерство по действию на *P. aeruginosae* 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 вариабельную активность против синегнойной палочки, его МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составляют соответственно 2 и 8 мкг/мл. Описаны воздействие левофлоксацина на цефтазидим-резистентные штаммы *P. aeruginosae*, его синергизм при комбинации с другими антипсевдомонадными антибиотиками (цефалоспорины III-IV поколений, карбапенемами) [4]. По сообщению А. Lanzafame и соавт. (2005), активность левофлоксацина против грамотрицательных палочек, включая полирезистентные штаммы, равна или превышает таковую у ципрофлоксацина. В частности, чувствительность *P. aeruginosae* к левофлоксацину и ципрофлоксацину была одинаковой (75%), тогда как активность левофлоксацина в отношении *S. maltophilia* была значительно выше (90,6% против 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 МПК<sub>90</sub> 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, бактериемией, в этиологии которых значительное место принадлежит стафилококкам и стрептококкам. Есть данные о том, что левофлоксацин может подействовать 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-ассоциированных 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 один 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 коррекции дозы.

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, метициллиночувствительные штаммы (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 своб. 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 в/в введения)	75-90, метаболит 5
Среднее число	9,1	24,1

пассажей патогенов, приводящее к повышению МПК в 4 раза		
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 в Украине
Примечание. МПК - минимальная подавляющая концентрация; в/в - внутривенное.		

Таблица 2. Активность левофлоксацина в отношении основных возбудителей нозокомиальной пневмонии [24,29]

Возбудитель	МПК50	МПК90	Диапазон МПК
MSSA	0,25	0,5	0,06-16
MRSA	0,25	8	0,125-16
K. pneumonia	0,25	0,5	0,06-18
A. baumannii	0,12	16	0,06->16
P. aeruginosa	1	8	0,03->16
Citrobacter freundii	0,06	1	0,015-8
P. mirabilis	0,06	0,12	0,015-4

Таблица 3. Нозологическая характеристика больных, получавших левофлоксацин

Показания к антибиотикотерапии/профилактике	Число больных
Неосложненные интраабдоминальные инфекции	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 интраабдоминальные инфекционные 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 с НПивл 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	4

конечностей	
Операции на брюшной аорте и магистральных артериях нижних конечностей	2
Всего...	164

Таблица 4. Клиническая эффективность лечебного применения левофлоксацина у хирургических больных

Нозологическая характеристика больных	Число больных, абс.	Выздоровление или улучшение	
		абс.	%
Неосложненные интраабдоминальные инфекции	40	38	95,0
Вторичный внебольничный перитонит	24	20	83,3
Нозокомиальные интраабдоминальные инфекционные 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

Таблица 5. Стратификация больных в зависимости от концентрации прокальцитонина

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.			

Показания к назначению левофлоксацина.

## Возможности применения у хирургических больных

Левифлоксацин 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 левифлоксацин разрешен для лечения острого 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 указанными выше показаниями, интраабдоминальной инфекции, а также для комплексного лечения лекарственноустойчивой формы туберкулеза.

Широкий спектр бактерицидной активности, высокая биодоступность препарата при пероральном приеме, хорошее проникновение в органы и тканевые жидкости, стабильность молекулы левифлоксацина 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 левифлоксацином значительно более широкого круга инфекций, чем это предусмотрено в инструкции. К настоящему времени опубликованы клинические наблюдения об успешном применении левифлоксацина при бактериемии, инфекциях костей и суставов; для профилактики и лечения инфекций у больных с нейтропенией; при брюшном тифе, паратифах, генерализованном сальмонеллезе, 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 левифлоксацина для лечения вторичных гнойных бактериальных менингитов [4, 6].

Благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики левифлоксацина, 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 левифлоксацина при хирургических интраабдоминальных инфекциях. В многоцентровом исследовании было установлено, что при лечении левифлоксацином 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 левифлоксацина при внебольничном перитоните вследствие деструкции и перфорации органа [2]. Предварительные данные свидетельствуют о сокращении длительности терапии левифлоксацином 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 левифлоксацина для лечения различных инфекций у хирургических больных выглядит обоснованным с микробиологических позиций.

Известно, что ведущую роль в этиологии "внебольничных" 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 бета-лактамы амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат), а также комбинации цефалоспоринов II-III поколений с метронидазолом или аминогликозидов с линкосамидами. 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 фторхинолоны в сочетании с метронидазолом [1,3]. Первым фторхинолоном, показавшим хорошие результаты при лечении больных с интраабдоминальными инфекциями, 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 фторхинолоны, 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 бета-лактамов на фторхинолоны, 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 фармацевтического рынка многочисленных дженериков 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" фторхинолонам в лечении перитонита, учитывая 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 интраабдоминальных инфекций в комбинации с метронидазолом.

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 антибиотики 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 НП 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 СПОН. Данные о чувствительности основных возбудителей НП 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 НП. Согласно данным многоцентрового проспективного рандомизированного исследования монотерапия левофлоксацином при нозокомиальной пневмонии у взрослых не уступала по клинической эффективности лечению имипенемом/циластатинном (58,1% и 60,6%) [39]. Что касается больных с НП, связанной с ИВЛ, то клиническая эффективность при лечении левофлоксацином составила 58,6% и 63,1% - при лечении имипенемом/циластатинном [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 - ОИТ (в том числе связанной с ИВЛ) [1].

## **Материал и методы исследования**

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 интраабдоминальные инфекционные 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 ( $54,1 \pm 17,7$ ). Оценка тяжести состояния по APACHE II в начале лечения была от 2 до 15 баллов, в среднем  $11,5 \pm 3,6$  балла. У большинства больных присутствовали три и более признаков 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 APACHEII > 15 баллов левофлоксацин обычно не назначали, поскольку в данном случае показана антибактериальная терапия в "максимальном", де-эскалационном режиме.

При назначении левофлоксацина учитывали установленные противопоказания: гиперчувствительность к фторхинолонам, 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 противоинфекционных лекарственных средств (1993). Пациентам с положительной динамикой введение препарата продолжали, а при отсутствии клинического улучшения в первые 3 суток 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 (BRAHMS PCT-Q).

Применяли левофлоксацин в дозе 500 мг 1 раз в сутки в виде инфузии продолжительностью 1 ч. У больных с интраабдоминальной инфекцией левофлоксацин комбинировали 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 интраабдоминальных инфекциях 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 наблюдений и их 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 интраабдоминальных инфекций - у 95% больных на фоне короткого курса лечения левофлоксацином отмечалось 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 4 больных с внегоспитальным перитонитом потребовалась

смена режима антимикробной терапии, однако двое 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 НПИВЛ и у 2 больных с НПОИТ вне ИВЛ мы были вынуждены сменить режим антибиотикотерапии. Двум пациентам к лечению добавили ванкомицин в связи с выделением MRSA из секрета нижних дыхательных путей, а четверым больным 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, трое из этих больных с НП умерли.

С наибольшим числом клинических неудач (26,9%) мы столкнулись при лечении левофлоксацином нозокомиальных интраабдоминальных инфекционных 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, цефалоспорины IV поколения или карбапенемами.

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

На фоне лечения бактериальных инфекций левофлоксацином уровень PCT вернулся или приблизился к норме у большинства пациентов в течение первых трех суток терапии. Следует отметить, что 10 из 12 больных с концентрацией PCT > 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 PCT 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 микробиологическом исследовании язвенных дефектов *S. aureus* обнаружили 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 (микроионизированный 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 видеоэндохирургической 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 бета-лактамам в анамнезе. Ни у одного из них в послеоперационном периоде не наблюдали развития инфекций в области операции. Небольшое количество наших наблюдений не позволяет 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 в определенной группе больных.

Наши больные хорошо переносили лечение левофлоксацином. Лишь у одного 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 фторхинолонов для лечения и профилактики инфекций у хирургических больных позволяет сделать ряд практически важных выводов.

1. Фторхинолоны 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-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра целесообразна циклическая смена режимов антимикробной терапии, с чередованием цефалоспоринов и препаратов других групп, в частности фторхинолонов.
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" фторхинолонами: 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 интраабдоминальных инфекций, нозокомиальной пневмонии, а также целлюлита на фоне трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью.
6. Имеющиеся наблюдения позволяют сделать заключение о целесообразности применения левофлоксацина для периоперационной профилактики 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.: Литтера, 2006. - 168 с.
2. Ефименко Н.А. Перспективы применения левофлоксацина при интраабдоминальных инфекциях. В сб.: "Левофлоксацин: Современное значение и перспективы применения". Круглый стол, Aventis Pharma, 2004; 9-10.
3. Ефименко Н.А., Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальной инфекции. Consilium Medicum. 2004; 6 (1): 23-6.
4. Зайцев А.А. Левофлоксацин в лечении хирургических и генерализованных инфекций // Инфекции в хирургии. 2004; 2(1): 17-19.
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 антимикроб. тер. 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.: Логата, 1998; 351 с.
12. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дис... к.м.н. М., 2005.
13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002. 384 с.
14. Руднов В.А. 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., Гороховатский Ю., Григорян Б. Химиопрофилактика левофлоксацином гнойно-воспалительных осложнений после операций аортокоронарного 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): 108-114.
21. Bauernfeid A. 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., Thorstensson S.B., 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 piperacilli/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 G M, Eliopoulos C T. Activity in vitro of the quinolones. In: *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2nd ed., eds. D C Hooper, J S Wolfson Washington, 1993; 161-93.
26. Fu K P , Lafredo S C , Foleno B O 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. Kretchikov VA, Dekhnich 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. Lanzafame 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): 41-49.
32. Mizumoto K., Shimizu S., Eguchi T et al. *Intern J Antimicrob Ag* 2001; 17: Suppl. 1 abstr.: NP 128.
33. Moellering B.C. Overview of new quinolones. Levofloxacin. *Symp. 19th Intern. Congr. Chemother.*, Montreal, 1995; 45-58.
34. Rimmel T, Boselli E, Breilh 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. Shorr 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 A P R, Grunberg R N. *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. Cheother. 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.