

Моксифлоксацин при осложненных интраабдоминальных инфекциях: эффективен даже в тех ситуациях, когда не справляются другие антибиотики

Самой серьезной проблемой в лечении инфекций любой локализации является устойчивость возбудителей к антибиотикам. В настоящее время наиболее низкие уровни резистентности микроорганизмов наблюдаются к современным фторхинолонам. Их традиционно называют респираторными фторхинолонами, однако широкий спектр антибактериального действия, устойчивость к факторам резистентности возбудителей и уникальные фармакокинетические характеристики делают возможным их применение при очень широком круге заболеваний в амбулаторной и госпитальной практике. В данной статье мы постараемся определить место одного из представителей последнего поколения фторхинолонов моксифлоксацина в лечении осложненных интраабдоминальных инфекций (ИАИ) и кратко рассмотрим имеющуюся доказательную базу его эффективности.

Роль антибиотикотерапии в лечении осложненных ИАИ

С клинической точки зрения важным является разделение гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости на неосложненные и осложненные ИАИ. Это имеет большое значение для выбора как хирургической тактики, так и схемы антимикробной терапии.

При неосложненных ИАИ отсутствуют признаки перитонита и выраженной системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз и др.). В этих случаях назначение антибиотиков носит профилактический характер, длительность курса при этом не превышает 24-72 ч.

Осложненные ИАИ характеризуются тем, что инфекционный процесс распространяется за пределы зоны его возникновения, вызывая развитие перитонита или формирование абсцессов брюшной полости и/или забрюшинного пространства. Причинами осложненных ИАИ могут быть острые деструктивные заболевания (аппендицит, холангит), перфорация кишки вследствие травмы или других причин и т.д. Летальность в таких случаях является достаточно высокой и, по данным литературы, может достигать 70%.

Безусловно, спасение жизни больного при осложненной ИАИ зависит от своевременной диагностики и адекватного хирургического вмешательства. Но не следует забывать о том, что тяжелые воспалительные и деструктивные поражения органов брюшной полости являются по своей сути абдоминальными инфекционными заболеваниями, нередко приводящими к развитию некурабельного сепсиса. Поэтому роль антибактериальной терапии при осложненных ИАИ трудно переоценить.

Антимикробная терапия является обязательным компонентом комплексной терапии абдоминальной хирургической инфекции. Не заменяя, а дополняя хирургическое лечение, адекватная антибиотикотерапия способна предотвратить генерализацию инфекционного процесса, развитие послеоперационных осложнений и фатальной полиорганной недостаточности при осложненных ИАИ. Показано, что неадекватная антибактериальная терапия перитонита даже на фоне успешно выполненного хирургического вмешательства повышает риск летального исхода с 6 до 71% (Carlet J. et al., 1988).

Основные критерии выбора схемы антимикробной терапии ИАИ

Поскольку осложненная ИАИ требует немедленного начала антибактериальной терапии, препарат или комбинация

препаратов выбирается эмпирически, то есть до получения результатов микробиологического исследования. При этом обязательно следует учитывать целый ряд факторов: потенциальные возбудители инфекционного процесса; глобальные, региональные и локальные данные по их устойчивости к антибиотикам; фармакокинетические характеристики препаратов (способность проникать и накапливаться в достаточной концентрации в очаге воспаления или деструкции); наличие у пациента факторов риска и сопутствующей патологии; профиль безопасности, удобство в применении и стоимость препарата.

Первым и, пожалуй, самым важным критерием выбора является активность антибиотика в отношении этиологически значимых возбудителей ИАИ. Напомним, что в большинстве случаев ИАИ имеют полимикробную этиологию с возможным участием широкого спектра грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий, что обусловлено богатым разнообразием микрофлоры, населяющей желудочно-кишечный тракт. Характерной особенностью ИАИ является увеличение количества родов и видов микроорганизмов, главным образом за счет анаэробов, при вовлечении в инфекционный процесс разных отделов кишечника «сверху вниз». Так, среднее количество родов/видов микроорганизмов увеличивается с 5 при локализации инфекции в гастродуоденальной зоне до 9 при вовлечении толстой или прямой кишки (Walker A.P. et al., 1994; Зузова А.П. и др., 2001).

Кроме того, количественные и качественные характеристики микробного пейзажа перитонита находятся в прямой зависимости от того, является ли инфекция внебрюшинной или имеет нозокомиальное происхождение. Наиболее частыми возбудителями внебрюшинных ИАИ являются представители семейства Enterobacteriaceae в ассоциации с анаэробами, главным образом *E. coli* и группой *B. fragilis*. Соответственно, основным критерием выбора схемы антибиотикотерапии в случае внебрюшинной осложненной ИАИ и при отсутствии факторов риска служит активность препарата или комбинации против энтеробактерий и анаэробов. Сегодня для монотерапии ИАИ рекомендуются ингибиторзащищенные пенициллины, карбапенемы без антисинегнойной активности, а также респираторные фторхинолоны с антианаэробной активностью (моксифлоксацин). Для комбинированной терапии

подходят классические варианты сочетания цефалоспоринов III поколения или хинолонов II-III поколения с производными 5-нитроимидазола (метронидазол, орнидазол). Считается, что рутинное культуральное исследование материала из брюшной полости в случаях внебрюшинной ИАИ не показано, поэтому антибактериальная терапия носит эмпирический характер.

Вопрос о целесообразности дополнительного назначения антибиотиков, активных против энтерококков, остается открытым и не имеет однозначного ответа, что обусловлено отсутствием достоверных данных об этиологической значимости этих микроорганизмов, обладающих низкой инвазивностью, и влиянии терапии с включением антиэнтерококковых препаратов на летальность пациентов с ИАИ. В сравнительном исследовании эртапенема (карбапенем, лишено активности против энтерококков) и пиперациллина/тазобактама (обладающего активностью в отношении этих микроорганизмов) при осложненных ИАИ не выявлено достоверных различий как в клинической эффективности данных режимов, так и в летальности пациентов (Solomkin J.S. et al., 2003).

Рутинное назначение противогрибковых препаратов (флуконазола, амфотерицина В) также не рекомендуется. Показанием к их применению является выделение грибов более чем из двух стерильных в норме локусов, например из перитонеального экссудата и крови/мочи (Mazuski J.E. et al., 2002).

При нозокомиальной природе перитонита, как и в случае внебрюшинных ИАИ, ведущую роль играют кишечная палочка и анаэробы, однако спектр потенциальных возбудителей при этом менее предсказуем и расширяется за счет грамотрицательных неферментирующих бактерий (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.), энтерококков, а также других видов энтеробактерий (*Proteus* spp., *K. pneumoniae*). Эти микроорганизмы характеризуются высокой и поливалентной резистентностью к антибиотикам, что очень затрудняет лечение и снижает его эффективность. Исходно антибактериальная терапия при нозокомиальном перитоните назначается эмпирически, при этом обязательно учитывают локальные данные по этиологии нозокомиальных инфекций и резистентности внутрибольничных штаммов микроорганизмов и оценивают степень риска синегнойной инфекции. При нозокомиальной ИАИ настоятельно рекомендуется проведение микробиологического исследования материала

из брюшной полости с идентификацией возбудителей и определением их чувствительности к антибиотикам, что позволит вовремя скорректировать режим антибиотикотерапии в случае выделения резистентных штаммов.

Предпосылки эффективности моксифлоксацина при осложненных ИАИ

Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) в течение многих лет применяли для лечения осложненных ИАИ. Однако следует отметить отсутствие у них клинически значимой антианаэробной активности и невысокую природную активность в отношении грамположительных возбудителей перитонита (*E. faecalis*, *Streptococcus* spp.), в связи с чем при лечении перитонита их обычно комбинируют с метронидазолом или линкозамидами.

Моксифлоксацин – один из современных представителей класса фторхинолонов, лишенный указанных недостатков. Он представляет собой антибиотик расширенного спектра действия, активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробов, атипичных микроорганизмов и анаэробов. По действию на Enterobacteriaceae моксифлоксацин сопоставим с ципрофлоксацином, но при этом обладает более высокой природной активностью в отношении пневмококка, других стрептококков, стафилококков, и, что еще более важно, отличается от своих предшественников наличием выраженной активности против клинически значимых анаэробных микроорганизмов. По активности в отношении анаэробов моксифлоксацин сопоставим с эталонным антианаэробным средством метронидазолом, не уступает амоксицилину/клавуланату и даже карбапенемам (Applebaum P.C., 1999; Dalhoff A., Schmitz F.J., 2003).

Отсутствие механизмов развития перекрестной резистентности с другими классами антибиотиков делает возможным применение моксифлоксацина для терапии инфекций, вызванных резистентными возбудителями, например пневмококками, устойчивыми к пенициллинам и макролидам, или энтеробактериями, резистентными к β-лактамам.

Важной фармакодинамической особенностью моксифлоксацина по сравнению с другими фторхинолонами является приблизительно одинаковое сродство к топоизомеразам I и II типов – мишеням фторхинолонов в бактериальной клетке, что в наибольшей степени предотвращает селекцию устойчивых штаммов. Это преимущество препарата актуально для отделений реанимации и интенсивной терапии, поскольку именно здесь быстрая селекция устойчивых штаммов бактерий представляет основную угрозу для эффективной терапии инфекции.

Важно отметить, что моксифлоксацин проникает в ткани брюшной полости и создает в них терапевтические

концентрации в течение всего интервала дозирования. Об этом свидетельствуют результаты ряда фармакокинетических исследований. Так, в работе H. Stass et al. (2006), посвященной оценке пенетрации моксифлоксацина в перитонеальный экссудат у пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями, было показано, что моксифлоксацин после однократной инфузии в дозе 400 мг хорошо проникает в брюшную полость, где в течение всего интервала дозирования создает концентрации, превышающие максимальное потребление кислорода для основных возбудителей абдоминальных инфекций. Максимальные концентрации моксифлоксацина в крови достигались в среднем через 1 ч и составили 2,27-5 мг/л (в среднем 3,61 мг/л), а в экссудате — через 2 ч и составили 1,62-8,65 (3,64) мг/л. Через 24 ч средние концентрации моксифлоксацина в крови и экссудате составили 0,36 и 0,69 мг/л. Коэффициент пенетрации в перитонеальный экссудат через 2 и 24 ч составил 1,45 и 1,91 соответственно. В другой работе было показано, что концентрации моксифлоксацина в содержимом внутрибрюшного абсцесса превышали сывороточные концентрации в интервале 12-24 ч после введения в дозе 400 мг, при этом коэффициент пенетрации через 24 ч составил 1,66 (Rink A.D. et al., 2008). В исследовании M. Wirtz et al. (2004) была изучена тканевая пенетрация моксифлоксацина после внутривенного или перорального применения в дозе 400 мг, применявшегося в качестве предоперационной профилактики (первая доза за 22 ч и вторая доза за 2 ч до операции). Наиболее высокие концентрации моксифлоксацина достигались в слизистой оболочке желудка (10,9 мг/кг), затем в слизистой оболочке толстой кишки (7,8 мг/кг после внутривенного введения и 6,6 мг/кг после приема внутрь) и тонкой кишки (5,4 мг/кг). Коэффициент пенетрации моксифлоксацина при этом составил 9,7; 6,8; 5,8 и 2,0 соответственно.

Адекватный выбор антибиотика основывается, кроме всего прочего, на оценке стоимости терапии, удобстве режима, доступности препарата, частоте и выраженности нежелательных лекарственных явлений.

Возможность однократного применения моксифлоксацина в сутки обеспечивает более высокую приверженность пациентов к лечению, экономию расходных материалов (системы для инфузии/шприцы, перчатки, антисептики, растворители и т.д.), а также трудозатрат персонала, что составляет немалую статью расходов стационара, по сравнению с антибиотиками с более коротким интервалом дозирования.

Важным фактором является хороший профиль безопасности моксифлоксацина, что делает возможным его применение у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний. Моксифлоксацин хорошо переносится, а нежелательные явления обычно являются незначительными, носят преходящий характер и не требуют прекращения терапии. Метаболизм моксифлоксацина не связан с системой цитохрома P450, что минимизирует риск лекарственных взаимодействий.

Активность моксифлоксацина in vitro в отношении возбудителей ИАИ

C. Edmiston et al. (2004) оценили активность моксифлоксацина в отношении 900 штаммов аэробных и анаэробных

микроорганизмов, выделенных у больных с хирургическими инфекциями (перитонит и диабетическая стопа). Были получены очень хорошие результаты — к моксифлоксацину были чувствительны 90,8% штаммов аэробных и 97,1% штаммов анаэробных микроорганизмов. В отношении грамположительных бактерий моксифлоксацин превосходил ципрофлоксацин и левофлоксацин, в отношении грамотрицательных аэробов — пиперацillin/тазобактам, в отношении анаэробов — клиндамицин. В отношении наиболее частых аэробных возбудителей перитонита (*E. faecalis*, *Streptococcus* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*) значения минимальной подавляющей концентрации (МПК₉₀) моксифлоксацина составили соответственно 1; 0,5; 0,06; 1 и 1 мкг/мл, а процент чувствительных штаммов — 90, 100, 100, 100 и 100%. В отношении анаэробов (*B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *F. nucleatum*, *C. perfringens*, *P. magnus*) значения МПК₉₀ составили 2; 0,5; 0,12; 2 и 0,12 мкг/мл, а процент чувствительных штаммов — 96,9, 95, 100, 100 и 100% соответственно.

M. Hedberg et al. (2003) оценили чувствительность 1284 клинических штаммов *B. fragilis*, выделенных в 37 лабораториях 19 стран Европы, к 7 антибиотикам. К моксифлоксацину были чувствительны 91% выделенных штаммов, значения МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,5 и 4 мкг/мл для *B. fragilis*, 1 и 4 мкг/мл для *B. thetaiotaomicron*, 1 и 2 мкг/мл для *P. distasonis*, 1 и 32 мкг/мл для *B. uniformis*.

Изучение антимикробной активности 6 антибиотиков в отношении анаэробных микроорганизмов, выделенных у больных с осложненными ИАИ, показало, что моксифлоксацин имеет сходные значения МПК₅₀ и МПК₉₀ с метронидазолом, амоксициллином/клавуланатом и пиперацillinом/тазобактамом. По этим показателям моксифлоксацин превосходил левофлоксацин и клиндамицин (Jonson J. et al., 2008). Эти значения для моксифлоксацина составили 0,5 и 2 мкг/мл для *B. fragilis*, 1 и 2 мкг/мл для *B. thetaiotaomicron*, 0,5 и 2 мкг/мл для *Eubacterium* spp., 0,12 и 1 для *Peptostreptococcus* spp.

Результаты представленных исследований антимикробной активности свидетельствуют о возможности применения моксифлоксацина в режиме монотерапии для лечения осложненных ИАИ, в том числе госпитальных.

Клиническая эффективность моксифлоксацина при ИАИ с позиций доказательной медицины

Изучению клинической эффективности моксифлоксацина по сравнению с пиперацillinом/тазобактамом при лечении осложненных ИАИ было посвящено двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное M.A. Malangoni et al. в 2000-2003 гг. в медицинских центрах США, Канады и Израиля. На основании результатов именно этого исследования Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2005 г. одобрило моксифлоксацин для лечения осложненных ИАИ.

В этом исследовании принимали участие пациенты старше 18 лет с документированной абдоминальной инфекцией (внебольничной или госпитальной), требовавшей лапаротомии или чрескожной аспирации, и признаками

системной воспалительной реакции. Наиболее частыми заболеваниями были аппендицит с перфорацией, перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки, травматические перфорации тонкой или толстой кишки, послеоперационный перитонит или абсцессы. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в одну из двух групп лечения:

- моксифлоксацин внутривенно 400 мг 1 раз в сутки с последующим переходом на пероральный моксифлоксацин в той же дозе;

- пиперацillin/тазобактам внутривенно 3,375 г каждые 6 ч с последующим переходом на пероральный амоксициллин/клавуланат в дозе 800/114 мг каждые 12 ч.

Продолжительность антибактериальной терапии в каждой группе варьировала от 5 до 14 дней.

В исследование были включены 656 пациентов, из них у 183 в группе моксифлоксацина и 196 в группе пиперациллина/тазобактама проведена оценка эффективности; результаты бактериологического исследования после проведенного лечения были получены у 150 и 165 пациентов соответственно. Сравнимые группы не различались по основным показателям.

Клиническая эффективность двух режимов антибактериальной терапии была сопоставимой — выздоровление достигнуто у 80% пациентов, получавших моксифлоксацин, и у 78% пациентов, получавших пиперацillin/тазобактам. Не выявлено существенных различий в результатах лечения в зависимости от возраста больных и показателя по шкале АРАСНЕ II, хотя в группе моксифлоксацина отмечена тенденция к более выраженному клиническому эффекту у пациентов старшей возрастной группы и у более тяжелых больных (АРАСНЕ II >10 баллов). В группе пациентов с госпитальной инфекцией лечение моксифлоксацином было достоверно более эффективным по сравнению с пиперацillinом/тазобактамом — клинический успех достигнут у 82 и 55% соответственно. Бактериологическая эффективность лечения была одинаковой в сравниваемых группах, результаты терапии также были сходными при моно- и полимикробных инфекциях и не различались в зависимости от возбудителей. Всего до лечения было выделено 487 клинически значимых микроорганизмов у 126 пациентов в группе моксифлоксацина и 538 микроорганизмов у 129 пациентов в группе пиперациллина/тазобактама. Наиболее частыми возбудителями были *E. coli* (177), *B. fragilis* (91), *Streptococcus anginosus* (82), *B. thetaiotaomicron* (74), *P. aeruginosa* (45).

Переносимость обоих режимов антибактериальной терапии была хорошей, частота нежелательных явлений — сходной (84% на фоне приема моксифлоксацина и 83% на фоне применения пиперациллина/тазобактама). Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах были тошнота, запоры, гипокалиемия, боль в животе. Досрочное прекращение лечения вследствие нежелательных явлений потребовалось у 10,3 и 8,6% пациентов соответственно.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности моксифлоксацина в ступенчатом режиме при осложненных ИАИ, сравнимой с эффективностью пиперациллина/тазобактама. Полученные данные также

отчетливо демонстрируют преимущество моксифлоксацина по сравнению с пиперацillinом/тазобактамом (клиническая эффективность и эрадикация возбудителей) в группе пациентов с госпитальными инфекциями.

Российские авторы (Яковлев С.В. и др.) провели проспективное открытое несравнительное исследование по изучению эффективности моксифлоксацина у пациентов с документированным диагнозом осложненной ИАИ. Больные получали препарат моксифлоксацин в дозе 400 мг с интервалом 24 ч, сначала внутривенно в виде инфузии, затем внутрь в той же дозе. Длительность внутривенной терапии моксифлоксацином и перехода на пероральный препарат определялась на основании клинического ответа на лечение и состояние пациента. Это исследование подтвердило высокую клиническую эффективность моксифлоксацина у госпитализированных больных с осложненными формами ИАИ, включая тяжелый абдоминальный сепсис с синдромом полиорганной недостаточности. Клинический эффект был достигнут у 94% пациентов. У большинства больных с распространенным перитонитом была отмечена быстрая положительная динамика основных симптомов инфекции на фоне применения моксифлоксацина. Большинство симптомов исчезли в течение 4 дней лечения, что позволило перейти на второй этап ступенчатой терапии (пероральное применение препарата).

Выводы

Моксифлоксацин, являясь одним из наиболее эффективных препаратов для лечения внебольничных респираторных инфекций, оправданно расширяет область своего клинического применения в терапии хирургических инфекций: наряду с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей подтверждена его высокая эффективность в режиме монотерапии при осложненных абдоминальных инфекциях. Таким образом, пришло время отказаться от ярлыка «респираторного» фторхинолона и рассматривать моксифлоксацин как препарат, который может быть также использован в хирургической практике, в том числе в ОРИТ.

На украинском фармацевтическом рынке представлен как оригинальный препарат моксифлоксацина, так и его генерики, например препарат Максидин («Юрия-Фарм»), что повышает его доступность для более широкого круга пациентов. Рассчитывать на эффективность препарата Максидин (моксифлоксацин) в лечении хирургических инфекций позволяют следующие особенности его фармакодинамики и фармакокинетики:

- широкий спектр антибактериального действия против грамположительных и грамотрицательных аэробных и, что очень важно, анаэробных бактерий (по этому критерию моксифлоксацин превосходит фторхинолоны более старых поколений);
- простой и удобный режим дозирования — по 400 мг 1 раз в сутки, что обеспечивает более высокую приверженность к лечению и уменьшение затрат;
- благоприятный профиль безопасности и переносимости.

Подготовила Наталья Мищенко

