

Новые показания для новых фторхинолонов: моксифлоксацин при лечении нозокомиальных инфекций

Н. В. БЕЛОБОРОДОВА, Д. А. ПОПОВ, Т. Ю. ВОСТРИКОВА, Е. Н. БАЧИНСКАЯ, С. Т. КУЗНЕЦОВА

НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, Москва

New Indications for Novel Fluoroquinolones: Moxifloxacin in the Treatment of Nosocomial Infections

N. V. BELOBORODOVA, D. A. POPOV, T. YU. VOSTRIKOVA, E. N. BACHINSKAYA, S. T. KUZNETSOVA

A. N. Bakulev Scientific Centre of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Введение

В последние годы нозокомиальные инфекции стали одной из ключевых проблем здравоохранения во всем мире. Их нарастающая значимость, как это не парадоксально, является оборотной стороной прогресса современной медицины. С каждым годом расширяются показания к выполнению сложных оперативных вмешательств, что становится возможным за счёт внедрения новых медицинских технологий. Успехи хирургии и реаниматологии обеспечили возможность выживания ранее практически безнадежных пациентов, однако параллельно резко обострилось противостояние ослабленного больного и госпитальной микрофлоры [1].

Практически с началом клинического использования антибиотиков борьба с инфекцией ведётся по принципу «гонки вооружений», с всё возрастающими материальными затратами и далёкой от идеала эффективностью. Открытие и внедрение в клинику пенициллина радикально изменило картину течения стафилококковых инфекций, являвшихся настоящим бичом стационаров первой половины XX века. Однако уже в 50-е годы эффективность природного пенициллина резко снизилась из-за его инактивации бета-лактамазами, продуцируемыми стафилококками. Внедрение антибиотика, устойчивого к воздействию этих ферментов — метициллина, позволило временно снять проблему, однако уже через 2 года появились сообщения о резистентности и к этому препарату [2].

Общемировой тенденцией последних лет является новый виток возрастания значимости как этиологического фактора нозокомиальных инфекций, обусловленных грамположительными кокками, в том числе «проблемными», обладающими резистентностью к метициллину и, соответ-

ственно, ко всему обширному классу бета-лактамов — пенициллинам, цефалоспорином I—IV поколений, карбапенемам, составляющих базис современной антибиотикотерапии.

В настоящее время ситуация с метициллинорезистентными стафилококками приобрела угрожающий характер в ряде стран Западной Европы и США. Так, в среднем до 20% западноевропейских клинических штаммов золотистого стафилококка являются метициллинорезистентными. В американских госпиталях этот показатель достигает 55% [3]. Более того, метициллинорезистентные кокки «вышли» за пределы стационаров и все чаще выделяются при внебольничных инфекциях.

Ситуация усугубляется появлением штаммов, устойчивых к ванкомицину и в последнее время — к линезолиду — препаратам, считавшимся до недавних пор абсолютно эффективными. В Российской Федерации о случаях резистентности к ванкомицину и линезолиду пока не сообщалось, но вероятно это лишь вопрос времени.

Известно, что ведущими патогенами при инфекциях кожи и мягких тканей, а также при инфекциях в области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются грамположительные кокки, чаще стафилококки. На фоне антибактериальной терапии, особенно с использованием препаратов, преимущественно активных в отношении грамотрицательных бактерий, данные возбудители с высокой вероятностью приобретают характер «проблемных»; арсенал эффективных антибактериальных препаратов при этом резко сужается. Наиболее известным и часто применяемым препаратом, активным в отношении метициллинорезистентных кокков, является ванкомицин, используемый в клинической практике уже более 30 лет. На счету этого антибиотика сотни тысяч спасённых жизней, однако он обладает достаточно серьёзными побочными эффектами, наиболее значимым из которых является выраженная нефротоксичность. Последнее делает нецелесообразным использование ванкомицина при высо-

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 121552, Москва, Рублевское ш., 135.
НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН

ком риске развития почечной недостаточности — после больших травматичных операций, при наличии потребности в массивных гемотрансфузиях, у больных с исходно нарушенной функцией почек, при полиорганной недостаточности и др. К тому же ванкомицин характеризуется низкой способностью проникать в ткани, что, как и нефротоксичность, обусловлено большим размером его молекулы. Альтернативой ванкомицину является сравнительно недавно появившийся новый препарат группы оксазалидинонов — линезолид. Не обладая нефротоксичностью, препарат имеет другой существенный «побочный эффект» — высокую стоимость. Известно еще несколько препаратов, обладающих противокочковой активностью (рифампицин, фузидиевая кислота), однако они применяются обычно в качестве «средств второго ряда».

Помимо необходимости рационального использования имеющихся немногочисленных препаратов, с целью максимального продления их «жизни» в клинике, перечисленное выше определяет важность поиска и внедрения новых эффективных антибиотиков для лечения «проблемных» кокковых инфекций. При этом, помимо синтеза инновационных препаратов, необходима оценка потенциала уже известных клиницистам и применяемых на практике антибиотиков.

Одним из перспективных препаратов при нозокомиальных инфекциях является препарат из группы фторхинолонов — моксифлоксацин. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации в 2000 г.; среди показаний к его применению выделены внебольничные инфекции кожи и мягких тканей, бронхит и пневмония. Моксифлоксацин обладает широким спектром антибактериальной активности. По сравнению с более ранними фторхинолонами, спектр антибактериальной активности моксифлоксацина более широк за счёт грамположительных микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, в том числе метициллинорезистентных). Моксифлоксацин высокоактивен в отношении данных микробов, что подтверждается данными *in vitro*: минимальная подавляющая концентрация (МПК), при которой подавляется рост 90% тестируемых штаммов (МПК₉₀) не превышает 0,25 мг/л [4]. По активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов — представителей семейства Enterobacteriaceae — моксифлоксацин сопоставим с ципрофлоксацином, уступая последнему в отношении *Pseudomonas aeruginosa* [5]. Принципиальным отличием моксифлоксацина от других фторхинолонов является его высокая активность в отношении анаэробов, сравнимая с таковой у метронидазола, клиндамицина и имипенема [6].

Проведённое нами в НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН в соответствии со стандартами NCCLS сравнительное исследование активности *in vitro* моксифлоксацина и других антибиотиков

в отношении 100 последовательных клинических штаммов грамотрицательных бактерий (энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий) и грамположительных кокков (стафилококков и энтерококков) показало, что моксифлоксацин обладает высокой активностью в отношении метициллинорезистентных стафилококков (91% чувствительных штаммов) по сравнению с другими представителями фторхинолонов — ципрофлоксацином и левофлоксацином (по 53% чувствительных штаммов). Моксифлоксацин значительно превосходит по активности такие антистафилококковые препараты, как рифампицин и фузидин (91, 69 и 53% чувствительных штаммов соответственно). Активность моксифлоксацина в отношении метициллинорезистентных стафилококков сопоставима с активностью ванкомицина и линезолида (91, 100 и 100% соответственно).

Пациенты кардиохирургического стационара в силу высокой инвазивности операции и часто декомпенсированного исходного состояния имеют повышенный риск реализации инфекции в послеоперационном периоде. При этом развитие инфекции значительно утяжеляет течение послеоперационного периода и негативно сказывается на клинико-экономических результатах лечения [1].

Таким образом, высокая инвитровая активность моксифлоксацина в отношении локальных клинических штаммов, выделенных от больных с инфекционными осложнениями, в сочетании с благоприятными фармакокинетическими характеристиками препарата, явились предпосылкой для изучения его клинико-микробиологической эффективности и безопасности у кардиохирургических пациентов с послеоперационными бактериальными инфекциями.

Материал и методы

Характеристика больных. Исследование выполнено в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН (директор — акад РАМН Л. А. Бокерия). Ретроспективно, путем комплексного анализа стандартной медицинской документации (историй болезни, протоколов операций, лабораторных журналов, карт антибактериальной терапии), проведена оценка клинико-микробиологической эффективности и безопасности моксифлоксацина (препарат Авелокс, Bayer AG, Германия) у 27 кардиохирургических пациентов (среди них мужчин — 14, женщин — 13). Средний возраст пациентов составил 49 (40—58) лет.

Все больные были оперированы на открытом сердце с применением искусственного кровообращения (ИК). Операции выполнялись в условиях стандартного анестезиологического и перфузионного обеспечения (многокомпонентная анестезия на фоне миорелаксации, ИК в условиях умеренной гипотермии и фармакоолодовой кардиopleгии), по методике, принятой в НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Длительность ИК составляла 141 (98—181) мин (от 35 до 270 мин), время пережатия аорты — 88 (64—119) мин (от 31 до 171 мин). У 7/27 (26%) больных ИК продолжалось более 180 мин, что является дополнительным фактором риска.

По основному диагнозу пациенты распределялись следующим образом: врожденные пороки сердца — 7, приобретён-



Авелокс®

Мощный импульс к выздоровлению!

АВЕЛОКС® – антибактериальный препарат последнего поколения фторхинолонового ряда

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность

Регистрационный номер: II N012034/01 от 24.06.2005. **Торговое название:** АВЕЛОКС®. **Международное непатентованное название:** моксифлоксацин. **Состав:** каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон. **Показания к применению:** для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы. **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину и любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период лактации. **Побочные эффекты:** тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, переходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. **Применение с осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т.ч. заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной активности; удлинении интервала QT, гипокалиемии, брадикардии, острой ишемии миокарда, при одновременном приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT, и противоритмическими средствами Ia и III классов; тяжелой печеночной недостаточности. **Способ применения и дозы:** возможна ступенчатая терапия – на начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокса® для инфузий, затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом. *Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.*

107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
www.bayerscheringpharma.ru

Препарат, которому доверяет весь мир!

Авелокс®
моксифлоксацин

Таблица 1. Антибиотики, предшествовавшие назначению моксифлоксацина

Группа препаратов	Число больных	%
Цефалоспорины 2-го поколения	10	37
Рифампицин	6	22
Цефалоспорины 3-го поколения	5	19
Ингибиторозащищенный цефалоспорин 3-го поколения	3	11
Цефалоспорин 4-го поколения	2	7
Фторхинолоны	4	15
Ванкомицин	2	7
Амоксициллин/клавуланат	1	4
Метронидазол	1	4
Флуконазол	1	4
Нет	4	15

Таблица 2. Оценка эффективности моксифлоксацина у больных с госпитальными инфекциями

Нозологические формы инфекции	Число больных	Длительность курса моксифлоксацина (медиана, max, min)	Число случаев выздоровления (отказ от продолжения лечения антибиотиками)	Неэффективность моксифлоксацина
Поверхностная раневая инфекция	5	10 (5—14)	5	0
Нозокомиальная пневмония	4	9 (8—12)	3	1
Бронхит	4	8,5 (5—11)	3	1
Перикардит	3	5	2	1
Медиастинит	1	23	0	1
Поверхностная раневая инфекция + пневмония	1	13	1	0
Пневмония + перикардит	1	10	0	1
Пневмония + ранний протезный ИЭ	1	7	0	1

ные ревматические пороки сердца — 12, ишемическая болезнь сердца — 6, с диагнозом гипертрофической обструктивной кардиомиопатии и миксомы левого предсердия было по одному больному.

Среди сопутствующих заболеваний у двух больных был сахарный диабет, у трёх — хроническая патология ЛОР-органов в сочетании с хроническим бронхитом. Указание на рецидивирующие пневмонии в анамнезе было у одной больной. Пятеро больных поступили для проведения повторных операций на сердце (в том числе 2 — в условиях ИК).

Показания к применению моксифлоксацина. Показаниями для назначения моксифлоксацина были следующие послеоперационные инфекционные осложнения: поверхностная раневая инфекция ($n=5$), нозокомиальная пневмония ($n=4$), бронхит ($n=4$), перикардит ($n=3$), медиастинит ($n=1$), поверхностная раневая инфекция + пневмония ($n=1$), пневмония + перикардит ($n=1$), пневмония + ранний протезный эндокардит ($n=1$).

Для периоперационной антибиотикопрофилактики при операциях с ИК по поводу приобретённых пороков сердца моксифлоксацин использовался в 7 случаях.

До назначения моксифлоксацина у большинства больных (20/27 — 74%) уже применялись антибактериальные препараты различных групп, в том числе неоднократно и последовательными курсами. В табл. 1 представлены антибактериальные препараты, которые предшествовали назначению моксифлоксацина (включая режимы комбинированной терапии).

В 12 случаях (44%) моксифлоксацин назначался эмпирически как стартовый препарат. У 3 больных (11%) он являлся препаратом выбора по микробиологическим данным. Чаще основанием для назначения моксифлоксацина были данные анамнеза о предшествовавшей антибиотикотерапии и предполагаемая резистентность возбудителей к традиционным режимам антимикробного лечения.

В 20 из 27 случаев проводилась монотерапия моксифлоксацином. В остальных случаях моксифлоксацин являлся компонентом комбинированных схем антибиотикотерапии (с рифампицином — 3 больных, с цефоперазоном/сульбактамом — 2, с ванкомицином — 1, с фузидиевой кислотой — 1).

Во всех случаях моксифлоксацин назначался в дозе 400 мг однократно в сутки. Препарат применяли только внутривенно в 1 случае, только энтерально (в таблетках) в 19 случаях и в режиме ступенчатой терапии (сначала внутривенно, затем энтерально) в 7 случаях. Для антибиотикопрофилактики, в соответствии с международными рекомендациями, моксифлоксацин вводили внутривенно за 30 мин до кожного разреза, далее — в послеоперационном периоде.

Длительность курса лечения моксифлоксацином составила в среднем $9,3 \pm 3,9$ сут (от 5 до 23 сут). Короткий курс терапии моксифлоксацином проведен у 7 больных (во всех случаях — перорально, в течение 5 сут). У 14 больных, по решению лечащих врачей, курс лечения был продлен до 10 дней и более. При этом в 9 из 14 (64%) случаев после отмены моксифлоксацина назначение других антибиотиков уже не потребовалось.

Все пациенты находились под тщательным клинико-лабораторным мониторингом, что позволило, с одной стороны, уточнить показания к назначению моксифлоксацина, а с другой — объективно оценить клиническую эффективность, частоту развития нежелательных явлений на фоне его применения, а в случае неэффективности провести анализ причин неудач.

Проведён анализ клинических, гематологических, микробиологических и рентгенологических данных до назначения моксифлоксацина и в динамике: на 3—4 сутки терапии и по окончании курса терапии.

Результаты и обсуждение

На фоне лечения моксифлоксацином ($n=20$) у большинства пациентов отмечена положительная динамика клинико-лабораторных показателей. Так, если в день назначения препарата у 11 из 20 (55%) больных отмечалась субфебрильная температура тела, а у 3 из 20 (15%) пациентов температура тела была ниже 36°C , то к 3—4 дню терапии отмечалась тенденция к ее нормализации. У одной больной с пневмонией и ранним протез-

Таблица 3. Динамика гематологических показателей на фоне лечения моксифлоксацином

Показатель	До лечения	На 3–4-е сутки терапии	Окончание терапии
Гемоглобин, г/л	100 (77–137)	97 (81–122)	103 (92–115)
Лейкоциты, 1×10^9 /л	12,3 (9–18)	11 (5,9–17)	8,6 (5,7–15)
Незрелые (юные, п/я), %	3 (1–12)	3 (1–10)	3 (0–8)
Лимфоциты, %	14 (4–24)	15 (8–32)	20 (8–37)
Тромбоциты, 1×10^9 /л	270 (113–396)	332 (195–486)	299 (218–601)

Таблица 4. Результаты микробиологических исследований

Посев крови	Посев мокроты	Отделяемое зева	Посев раневого отделяемого
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n=1	<i>Acinetobacter baumannii</i> , n=1 CNS, n=3 <i>Staphylococcus aureus</i> , n=1 <i>Streptococcus</i> sp., n=1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n=1	CNS, n=4 <i>Escherichia coli</i> , n=1 <i>Enterococcus faecalis</i> , n=1 <i>Candida</i> sp., n=1	CNS, n=1

Примечание. CNS – коагулазоотрицательные стафилококки.

ным эндокардитом отмечалось прогрессирование инфекции, вследствие чего моксифлоксацин был отменен. К моменту окончания курса лечения моксифлоксацином выздоровление наступило у 14 из 20 (70%) пациентов, доказательством чего является факт отказа от дальнейшей антибиотикотерапии (табл. 2).

По данным общего анализа крови у пациентов, которые выздоровели на фоне лечения моксифлоксацином (14 из 20 лечившихся), уже к 4 суткам применения препарата отмечалась тенденция к уменьшению выраженности воспалительных изменений (снижение лейкоцитоза, уменьшение воспалительного сдвига в лейкоцитарной формуле). Значительное улучшение лабораторных показателей зафиксировано к окончанию курса лечения моксифлоксацином. Данные представлены в табл. 3.

При микробиологическом исследовании мокроты, отделяемого зева, крови и раневого отделяемого были выделены следующие микроорганизмы, представленные в табл. 4. Все выделенные штаммы стафилококков были метициллинорезистентными. Важно подчеркнуть, что все грамположительные, в том числе «проблемные» патогены, были чувствительны *in vitro* к моксифлоксацину.

Суммируя результаты применения моксифлоксацина у больных с госпитальными инфекциями, следует отметить достаточно высокую эффективность препарата. Так, у 14 из 20 больных, которые лечились моксифлоксацином по поводу нозокомиальных инфекций, уже к 4 суткам терапии отмечалась выраженная положительная клиническая динамика, а к окончанию курса лечения отмечалось полное выздоровление.

Клиническая эффективность моксифлоксацина при лечении нозокомиальных инфекций расценена как выздоровление у 20 из 27 (74%) больных, как отсутствие эффекта — в 7 из 27 (26%) случаев. По нашему мнению, причинами неудач были: наличие тяжелой инкурабельной соматической пато-

логии (1), отсутствие микробиологических данных на этапе назначения препарата (3), суперинфекция «проблемными» грамотрицательными микроорганизмами (2), присоединение других осложнений, не связанных с инфекцией (1).

Отмечено два летальных исхода, причем в обоих случаях они не были связаны с инфекционным процессом и явились следствием основного заболевания (1 — инфаркт миокарда, 1 — прогрессирующая сердечная недостаточность).

Периоперационная антибиотикопрофилактика моксифлоксацином проводилась в 7 случаях, в том числе в 5 случаях у больных с хронической бронхолегочной патологией при операциях с ИК и в 2 случаях — у пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических операций требовалась имплантация электрокардиостимулятора. Длительность применения моксифлоксацина составила 10 (9–11) сут. Результаты антибиотикопрофилактики были удовлетворительными в 6 из 7 (86%) случаев. Лишь в одном случае у больного после операции на открытом сердце, несмотря на антибиотикопрофилактику моксифлоксацином, обострился хронический обструктивный бронхит, что явилось основанием для проведения курса антибиотикотерапии амоксициллином/клавуланатом.

Нежелательные явления. У 1 из 27 (3,7%) больного на фоне перорального применения моксифлоксацина отмечалась нежелательная реакция в виде пятнисто-папулезной сыпи и кожного зуда, что было купировано симптоматическими средствами и не потребовало отмены препарата.

В процессе лечения моксифлоксацином не было выявлено клинических и лабораторных признаков кардио-, нефро-, гепато- и гематотоксичности.

Выводы

1. Моксифлоксацин дополняет арсенал антибиотиков при лечении различных нозологичес-

ких форм госпитальных бактериальных инфекций, в первую очередь этиологически связанных с «проблемными» грамположительными кокками.

2. Важным преимуществом моксифлоксацина является возможность проведения ступенчатой терапии, что позволяет сократить вероятность суперинфекции, риск которой значительно возрастает на фоне необходимости обеспечения венозного доступа, а также является удобным для больных и персонала.

3. В зависимости от показаний и клинико-микробиологической ситуации моксифлоксацин может с успехом применяться при госпитальных инфекциях в монотерапии, но чаще в комбинации с антибиотиками других групп.

4. Показана высокая эффективность моксифлоксацина при периоперационной антибиотикопрофилактике у пациентов с хронической легочной патологией, а также при наличии в

ближайшем анамнезе указаний на применение антибиотиков, что создает угрозу селекции «проблемных» грамположительных патогенов, но в то же время не является основанием для использования дорогостоящих или небезопасных препаратов, а также препаратов резерва.

5. При лечении инфекций в условиях стационара с учётом анамнеза, тяжести патологии и динамики процесса требуется более длительный курс лечения моксифлоксацином — в среднем он должен составлять около 7—10 дней.

6. Среди 27 больных лишь в 1 случае (3,7%) отмечено развитие нежелательных явлений, которые не потребовали отмены препарата. Это свидетельствует о высокой степени безопасности препарата даже у больных с неблагоприятным преморбидным фоном, сопутствующей патологией и другими неблагоприятными факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н. В., Попов Д. А., Бачинская Е. Н. Послеоперационные инфекции в кардиохирургии: современное состояние проблемы и перспективы. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2004; 4: 54—59.
2. Сидоренко С. В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов. *Инфекции антимикроб тер* 2003; 2.
3. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Моксифлоксацин — новый антимикробный препарат из группы фторхинолонов. М.: 2002; 160.
4. Appelbaum P. C. MRSA — the tip of the iceberg. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: Suppl 2: 3—10.
5. Edmiston C. E., Krepel C. J., Seabrook G. R. et al. *In vitro* activities of moxifloxacin against 900 aerobic and anaerobic surgical isolates from patients with intra-abdominal and diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3: 1012—1016.
6. Soussy C. J., Nguyen J., Goldstein F. et al. *In vitro* antibacterial activity of moxifloxacin against hospital isolates: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 10: 997—1005.