

Н.Н. ХАЧАТРЯН, д.м.н., профессор, **Н.К. ВАБИЩЕВИЧ**, к.м.н., **Л.В. ОХИНЬКО**, **Б.Г. МУСЛИМОВ**,
кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ, Городская клиническая больница №50

МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ III ПОКОЛЕНИЯ

В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

Несмотря на развитие оперативной техники, внедрение современных методов диагностики и лечения, появление новых антимикробных препаратов, лечение больных с распространенными формами гнойной инфекции брюшной полости остается одной из актуальных проблем современной хирургии в связи с сохраняющимся высоким уровнем летальности и большим числом послеоперационных осложнений [2, 4–6, 9, 32].

Ключевые слова: инфекции брюшной полости, послеоперационные осложнения, перитонит, антибактериальная терапия

Несмотря на развитие оперативной техники, внедрение современных методов диагностики и лечения, появление новых антимикробных препаратов, лечение больных с распространенными формами гнойной инфекции брюшной полости остается одной из актуальных проблем современной хирургии в связи с сохраняющимся высоким уровнем летальности и большим числом послеоперационных осложнений [2, 4–6, 9, 32].

По данным различных авторов, летальность при перитоните сохраняется на уровне 14–63% на протяжении нескольких десятилетий.

Неудовлетворительные результаты лечения больных связаны со многими причинами, обусловленными общим увеличением продолжительности жизни и возрастанием удельного веса больных пожилого и старческого возраста, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и др.

В значительной степени проблемы лечения больных с интраабдоминальной инфекцией обусловлены нарастающей во всем мире микробной резистентностью [3, 16, 23, 25, 27, 30].

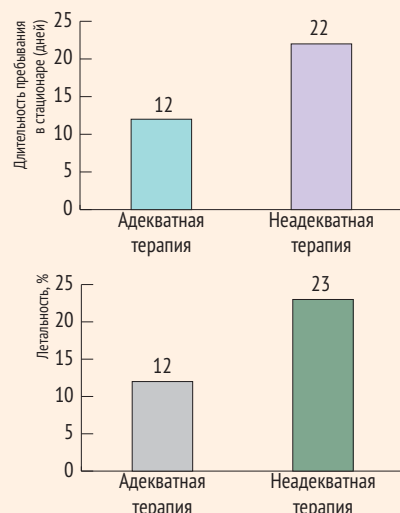
Неадекватная антибактериальная терапия является одной из основных причин распространения полирезистентных штаммов энтеробактерий не только в стационарах, но и во внебольничных условиях [16, 17, 23–25, 28]. В связи с этим в значительной степени утратила ведущее место в лечении интраабдоминальной инфекции одна из основных групп антибактериальных препаратов – цефалоспориновые антибиотики.

В связи с необходимостью максимально раннего назначения антибактериальных препаратов при распространенных формах перитонита терапия проводится эмпирически с учетом предполагаемого возбудителя с последующей коррекцией терапии через 2–3 сут. при получении результатов бактериологического исследования содержимого брюшной полости.

Правильный выбор режима стартовой антибактериальной терапии у больных с распространенным перитонитом имеет особое значение, поскольку потеря во времени сопряжена с риском для жизни больного в связи с развитием сепсиса с полиорганной недостаточностью и тяжелыми гнойно-септическими осложнениями.

Имеются многочисленные доказательные исследования, свидетельствующие о том, что неудовлетворительные результаты лечения больных связаны в большей степени с неадекватностью стартовой антибактериальной терапии [12, 18, 23, 25]. Согласно литературным данным, при неадекватной стартовой терапии у больных с интраабдоминальной инфекцией летальность повышается с 12 до 23%, а длительность пребывания больного в стационаре увеличивается на 10 дней (рис. 1) [12, 18].

Рисунок 1. Влияние адекватности стартовой терапии на летальность и длительность пребывания в стационаре при интраабдоминальной инфекции [12, 18]



МНОЖЕСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ – ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН НЕАДЕКВАТНОСТИ ПРОВОДИМОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Растущая во всех странах мира устойчивость к антибактериальным препаратам различных классов является одной из основных причин неадекватности стартовой антибактериальной терапии.

Проблемы резистентности у больных с интраабдоминальной инфекцией связаны прежде всего с грам-отрицательными бактериями, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и хромосомные лактамазы AmpC b, а также с неферментирующими бактериями – *Pseudomonas* и *Acinetobacter* spp.

С 2002 г. проводится исследование SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) по мониторингу резистентности в мире в целом и по отдельным странам и регионам [14, 16, 20, 29].

Согласно данным SMART, на протяжении многих лет основными возбудителями интраабдоминальной инфекции являются грам-отрицательные бактерии, ведущее место занимают кишечная палочка и анаэробы *Bacteroides* spp. [14, 16, 29, 30].

Грамположительные микроорганизмы (энтерококки, стафилококки, стрептококки) играют меньшую роль в развитии гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости.

В некоторых случаях преобладают анаэробные микроорганизмы (бактероиды, фузобактерии, пептококки, клостридии) в ассоциациях с аэробными микроорганизмами.

По объединенным данным 2007 г., при анализе 34 635 изолятов в странах Европы, Азии, Африки, Латинской Америки и Северной Америки *E.coli* составила 47,6%, *Klebsiella*

pneumoniae – 12,9%, *Pseudomonas aeruginosa* – 9,5% [20].

Неудовлетворительные результаты лечения больных с интраабдоминальной инфекцией обусловлены полирезистентными штаммами микроорганизмов.

Количество этих штаммов продолжает расти во всем мире.

Так, количество штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, вырабатывающих β-лактамазы расширенного спектра действия, в среднем достигает 17 и 23% соответственно, хотя распределение их по странам различно (рис. 2) [13].

Исследование SMART, охватившее более 150 клиник в странах всего мира, позволяет оценить общие тенденции изменений в микробиологической структуре возбудителей интраабдоминальных инфекций. Кроме этого, исследование позволяет, помимо глобальной резистентности, оценить и локальные тенденции с целью выработки обоснованной лечебной тактики и рекомендаций.

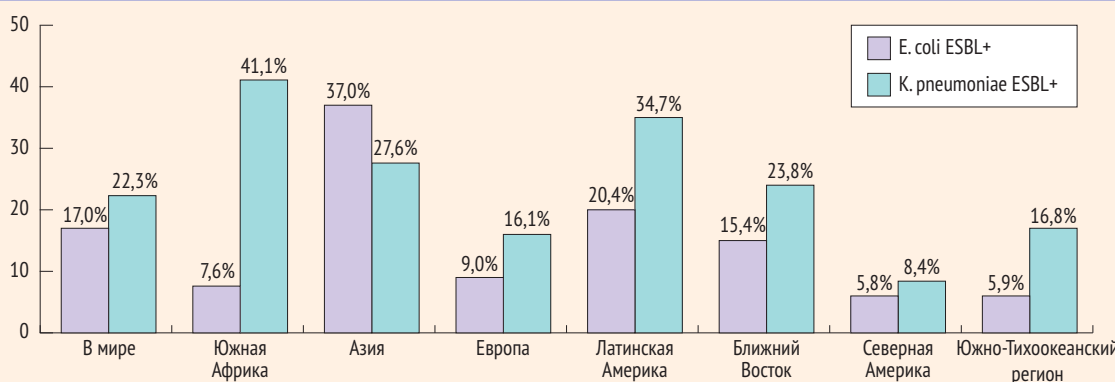
ФАКТОРЫ РИСКА РЕЗИСТЕНТНОЙ ФЛОРЫ

Существуют различные клинические факторы риска, позволяющие предположить наличие резистентной микрофлоры у больного с интраабдоминальной инфекцией при поступлении в стационар до получения данных микробиологического исследования. Объективная оценка риска присутствия резистентной флоры позволяет выделить группы больных, нуждающихся в различных режимах антибактериальной терапии.

Одним из важных факторов является давность заболевания.

По данным SMART, процент БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий был выше у больных с интраабдоминальной инфекцией, поступивших в стационар с давностью заболевания свыше 48 ч (рис. 3) [14].

Рисунок 2. Штаммы *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия, в различных регионах, по данным SMART 2002–2009 [13]



	В мире	Южная Африка	Азия	Европа	Латинская Америка	Ближний Восток	Северная Америка	Южно-Тихоокеанский регион
ЕС	4287/25192	43/566	2200/5936	893/9836	780/3822	126/819	167/2888	78/1325
КР	1631/7326	56/136	692/2503	306/1900	367/1058	55/231	97/1152	58/346

По данным нашей клиники, в 2003 г. каждый четвертый больной с интраабдоминальной инфекцией поступал в стационар с давностью заболевания более 3 сут. (рис. 4).

В настоящее время количество больных, поступающих в стационар с давностью заболевания свыше 3 сут., существенно меньше (рис. 5).

Однако на протяжении многих лет большинство больных с различными формами перитонита поступает в стационар с давностью заболевания свыше 24 ч, что является фактором риска резистентной микробной флоры.

Уровень БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий у больных с интраабдоминальной инфекцией существенно выше у больных пожилого и старческого возраста (рис. 6) [14].

Особую проблему представляют штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительность которых на протяжении последних десятилетий неуклонно снижается во всем мире, особенно к цефалоспорином III поколения [11, 20, 23, 29].

При давности заболевания свыше 48 ч чувствительность штаммов *Pseudomonas aeruginosa* резко снижается к цефалоспорином III поколения, существенно снижается к хинолонам II и III поколений и даже к карбапенемам (рис. 7) [29].

В структуре больных с интраабдоминальной инфекцией доминирующим этиологическим фактором является собственная микробная флора с естественным невысоким уровнем антибиотикорезистентности [2, 4, 26]. Однако в последние годы увеличивается количество больных с мультирезистентными штаммами среди лиц, поступающих в хирургические отделения, ранее не принимавших антибактериальные препараты (рис. 8).

Для оценки риска мультирезистентной флоры и выбора адекватного режима стартовой антибактериальной терапии можно использовать стратификацию риска по Carmelli (табл. 1) [15].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) в настоящее время являются наиболее распространенными препаратами для лечения тяжелых интраабдоминальных инфекций благодаря их высокой клинической эффективности, безопасности, благоприятному фармакокинетическому профилю.

Однако развитие приобретенной резистентности к β -лактамам существенно ограничивает их клинический эффект и является основной причиной неэффективности проводимой терапии.

В связи с ростом резистентности к β -лактамам антибиотикам уже с 1970-х гг. все большее распространение стали приобретать фторхинолоны в связи с широким спектром активности в отношении грам-отрицательной флоры и анаэробов и хорошей переносимостью [1, 3, 7, 8, 10, 22].

По данным Ескмап, при анализе структуры стартовой антибактериальной терапии у больных с осложненным в послеоперационном периоде выявлено, что больные, получавшие ципрофлоксацин в качестве препарата первой линии, составляют 14% (рис. 9) [21].

Рисунок 3. Уровень БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий у больных с интраабдоминальной инфекцией при давности заболевания до и свыше 48 ч, по данным SMART в Испании [14]

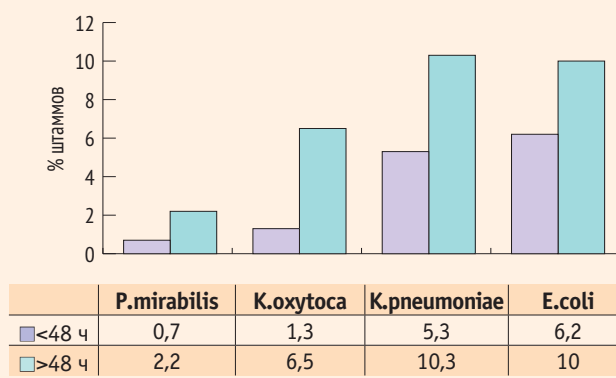


Рисунок 4. Давность заболевания больных с перитонитом при поступлении в стационар, по данным ретроспективного анализа историй болезни за 2003 г.

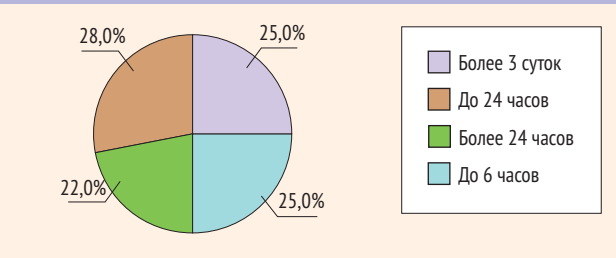


Рисунок 5. Давность заболевания больных с перитонитом при поступлении в стационар, по данным ретроспективного анализа историй болезни за 2011 г.

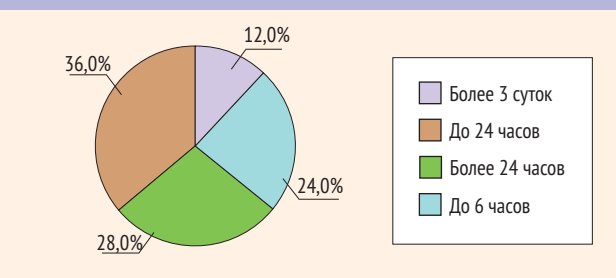
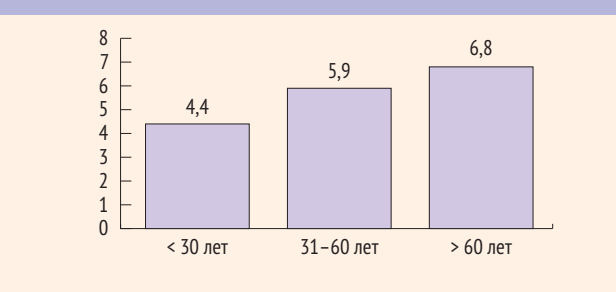


Рисунок 6. Зависимость уровня БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий от возраста больных с интраабдоминальной инфекцией [14]



По нашим данным (2011 г.), при ретроспективном анализе всех схем антибактериальной терапии у больных с распространенными формами перитонита 27% составили больные, получавшие в раннем послеоперационном периоде фторхинолоны в сочетании с метронидазолом (рис. 10).

Однако в связи с широким использованием их на протяжении многих лет чувствительность к ним также снижается [27].

По данным нашей клиники, количество резистентных штаммов грам-отрицательных бактерий резко увеличилось

за последние годы. Кроме того, выявляется высокая резистентность даже у больных, ранее не принимавших антибактериальные препараты.

Если в первой группе больных, стратифицированных по Carmelli, сохраняется высокая активность фторхинолонов и цефалоспоринов III и IV поколений в отношении грам-отрицательной флоры, то уже во второй группе больных с высоким риском БЛРС-продуцирующих штаммов чувствительность выше 80% сохраняется только к фторхинолонам III и IV поколений (рис. 11).

Таблица 1. Факторы риска резистентной флоры [Carmelli, 2006]

Нет факторов риска резистентной флоры	Факторы риска БЛРС-устойчивых энтеробактерий	Факторы риска неферментирующих бактерий
А. Не было контакта с медицинскими учреждениями	Предшествующая госпитализация более 72 ч без инвазивных процедур	Госпитализация более 72 ч и/или инвазивные процедуры
Б. Не было предшествующей антибактериальной терапии	Недавняя антибактериальная терапия	Недавняя и длительная антибактериальная терапия
С. Больной молодого возраста без соматических заболеваний	Пожилой больной с множеством сопутствующих заболеваний	Больной с выраженным иммунодефицитом (онкология, нейтропения, СПИД и др.)

Рисунок 7. Количество чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (%) в зависимости от сроков поступления в стационар у больных с интраабдоминальной инфекцией [29]

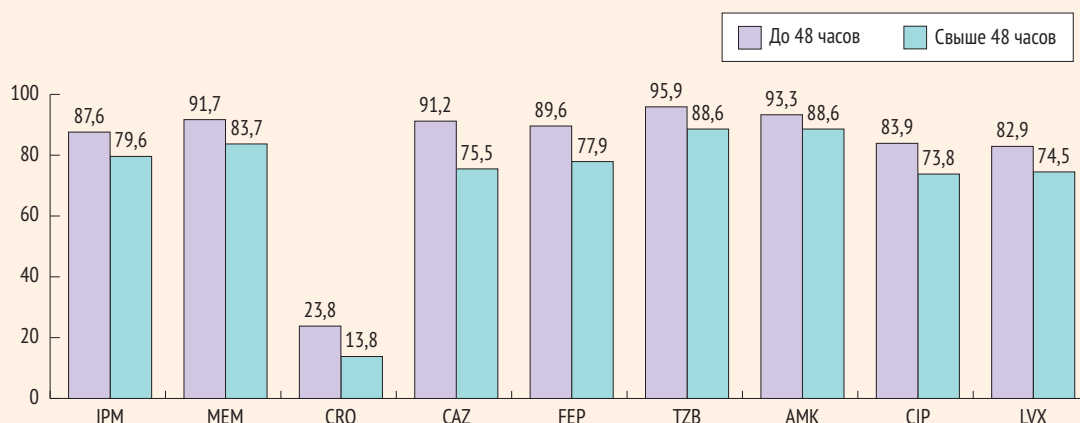


Рисунок 8. Уровень БЛРС-продуцирующих штаммов *E.coli* при интраабдоминальной инфекции в странах Европы в 2002–2010 гг. [25]

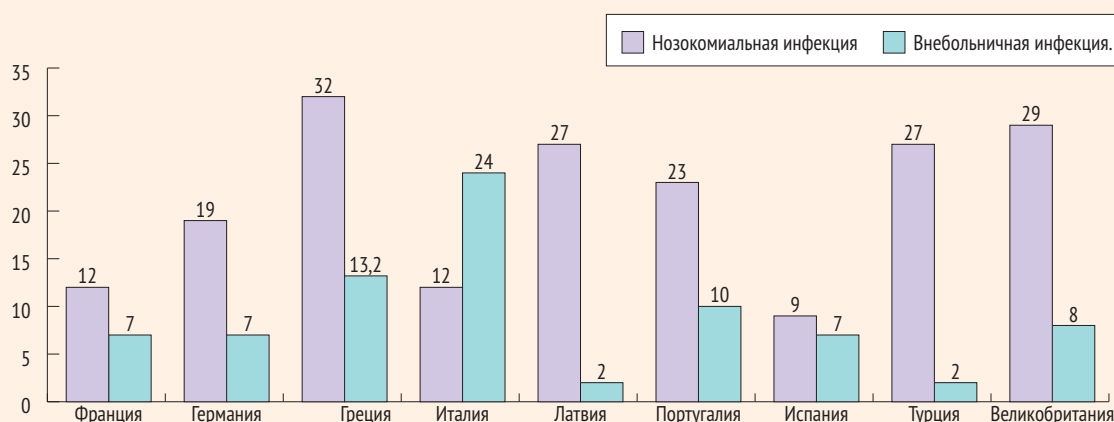
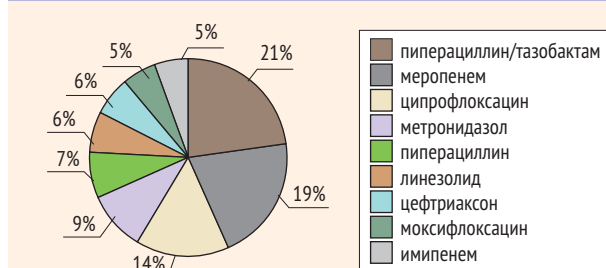


Рисунок 9. Препараты первой линии у больных с интраабдоминальной инфекцией с осложненным впоследствии послеоперационным периодом



ЛЕВОФЛОКСАЦИН В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

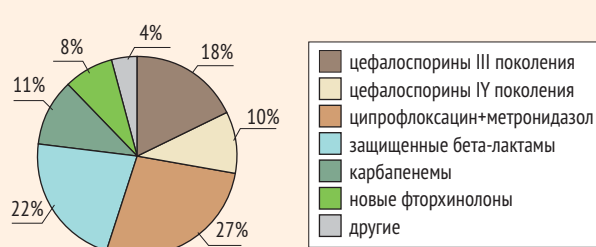
Основной недостаток ранних фторхинолонов – низкая активность в отношении грам-положительной флоры – был устранен при создании новых препаратов III и IV поколений с более широким спектром действия, в т. ч. и на грам-положительную флору.

Новые фторхинолоны III и IV поколений имеют существенные преимущества перед ранними хинолонами в связи с высокой биодоступностью, возможностью использования их в режиме однократного внутривенного введения в течение суток и возможностью проведения ступенчатой терапии [1, 3, 7, 8, 22].

На основе рацемической смеси офлоксацина был получен левовращающий изомер и создан новый препарат III поколения левофлоксацин с выраженной активностью в отношении грам-отрицательной и грам-положительной флоры, который был зарегистрирован в США в конце 1996 г. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в клеточной стенке, мембранах и цитоплазме [7, 10, 22].

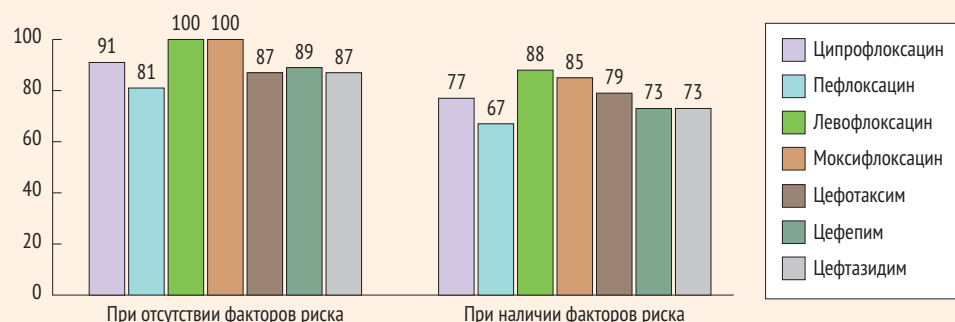
Проявляет активность *in vitro* и *in vivo*, в т. ч. в отношении аэробных грам-положительных микроорганизмов: *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus* spp. (в т. ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* spp. коагулазо-

Рисунок 10. Схемы стартовой антибактериальной терапии у больных с распространенным перитонитом



негативные и метициллин-чувствительные (в т. ч. умеренно чувствительные), *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus* spp. (коагулазонегативные), *Streptococcus* spp. (группы C и G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные, умеренно чувствительные, резистентные), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* (пенициллин-чувствительные, умеренно чувствительные, резистентные); аэробных грам-отрицательных микроорганизмов: *Acinetobacter* spp. (в т. ч. *Acinetobacter baumannii*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp. (в т. ч. *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (ампициллин-чувствительные и резистентные), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella* spp. (в т. ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* (продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (пенициллин-чувствительные, умеренно чувствительные, резистентные), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp. (в т. ч. *Pasteurella conis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp. (в т. ч. *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*), *Pseudomonas* spp. (в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*), *Salmonella* spp., *Serratia* spp. (в т. ч. *Serratia marcescens*); анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp.; других микроорганизмов: *Bartonella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella* spp. (в т. ч. *Legionella pneumophila*), *Mycobacterium* spp. (в т. ч. *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*), *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* spp., *Ureaplasma urealyticum*.

Рисунок 11. Чувствительность грам-отрицательных аэробов к фторхинолонам и цефалоспорином у больных с интраабдоминальной инфекцией при отсутствии и наличии клинических факторов риска резистентной флоры



ЛЕВОЛЕТ® Р

Левифлоксацин

Ответ на все вопросы!



Одобрено FDA¹

¹ www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Set_Current_Drug&AppNo=076710&DrugName=LEVOFLOXACIN&ActiveIngredient=LEVOFLOXACIN&SponsorApplicant=DR%20REDDY'S%20LABS%20INC&ProductMktStatus=1.

Качественный антибиотик с оптимальной дозировкой для лечения актуальных инфекционных заболеваний

Информация по медицинскому применению Леволет® Р

Фармакологическая группа: Хинолоны/фторхинолоны
Состав и форма выпуска:

Раствор для инфузий левифлоксацин 500 мг (5 мг/мл в ПЭ флаконе 100 мл). **Таблетки**, покрытые пленочной оболочкой – левифлоксацин по 250 и 500 мг, в блистере 10 шт.

Фармакодинамика

Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает гибель бактериальной клетки. Левифлоксацин активен в отношении многих штаммов микроорганизмов.

Фармакокинетика

Фармакокинетика левифлоксацина при однократном и многократном введении препарата имеет линейный

характер. Плазменный профиль концентраций левифлоксацина после в/в введения аналогичен таковому при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми. При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полную абсорбцию). Биодоступность – 99%. T_{max} – 1–2 ч. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетируется. Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. T_{1/2} при приеме таблеток – 6–8 ч. После разового в/в

введения в дозе 500 мг T_{1/2} составляет (6,4±0,7) ч. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса.

Показания и способ применения и дозы

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату возбудителями. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. В/в введение должно осуществляться в течение не менее 60 мин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к левифлоксацину или другим хинолонам, эпилепсия, возраст до 18 лет, беременность, лактация.

Более подробная информация о препарате Леволет® Р содержится в инструкции по применению.

Данный рекламный материал распространяется Представительством фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

Москва, Овчинниковская наб., 20, стр. 1; тел. (495) 795-39-39; www.drreddys.ru; e-mail: inforus@drreddys.com

Представлена краткая информация по препарату Леволет Р. С полной инструкцией по применению можно ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

Левифлоксацин определяется в крови более 24 ч, что позволяет использовать его однократно в течение суток. Концентрации препарата в крови на протяжении суток превышают МПК₉₀ для многих микробов, включая основные микроорганизмы, вызывающие интраабдоминальные инфекции, уроинфекции, инфекции дыхательных путей и осложненные инфекции кожи и мягких тканей [3, 7, 10, 22].

Не требуется коррекции дозы у больных пожилого и старческого возраста, за исключением больных с низким клиренсом креатинина.

Не требуется коррекции дозы у больных с нарушением функции печени, поскольку левифлоксацин метаболизируется в печени в незначительной мере.

В связи с недостаточной активностью в отношении анаэробов необходимо добавление метронидазола для лечения больных с интраабдоминальной инфекцией.

Нарастающая резистентность к цефалоспорином III и IV поколений позволяет более широко использовать хинолоны в лечении широкого круга воспалительных заболеваний, в т. ч. и абдоминальной инфекции.

Получены данные о высокой клинической эффективности левифлоксацина при лечении и внебольничного, и нозокомиального перитонита [3, 7]. Однако показания к эмпирической стартовой терапии в значительной степени зависят от данных локального микробиологического мониторинга.

В последние годы широко применяется тактика использования непсевдомонадных схем в качестве препаратов первой линии.

По данным Goldstein E.J., Citon D.M., Peraino V., 2006, включение карбапенема I поколения в больничный формуляр позволило в течение 3 лет повысить чувствительность штаммов *Pseudomonas* к левифлоксацину с 50 до 65% [19].

Выбор режима стартовой эмпирической терапии при интраабдоминальной инфекции зависит также в значительной степени от того, предполагаем ли мы наличие БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и/или неферментирующих бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Если отсутствуют клинические факторы риска резистентной микробной флоры, возможно назначение различных комбинаций препаратов широкого спектра действия – цефалоспорины III поколения с метронидазолом, фторхинолоны II–III с метронидазолом или монотерапия – ингибиторзащищенные пенициллины, фторхинолон с антианаэробной активностью (моксифлоксацин) и карбапенемы I поколения без антисинегнойной активности в режиме монотерапии.

При наличии факторов риска неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии являются карбапенемы II поколения (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем), защищенные β-лактамы и фторхинолоны с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левифлоксацин) в сочетании с метронидазолом с учетом данных микробиологического мониторинга в стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущая во всех странах мира устойчивость к антибактериальным препаратам различных классов является одной из основных причин неадекватности стартовой антибактериальной терапии. Особую проблему представляют БЛРС-продуцирующие энтеробактерии и штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительность которых на протяжении последних десятилетий неуклонно снижается во всем мире, особенно к цефалоспорином III поколения.

Нарастающая резистентность к β-лактамам антибиотикам и ранним хинолонам, а также недостаточная активность в отношении грам-положительной флоры стимулировали поиск новых препаратов с более широким спектром действия, в т. ч. и на грам-положительную флору.

Широкий спектр противомикробной активности, благоприятная фармакокинетика, удобный режим дозирования позволяют рекомендовать фторхинолоны III поколения, в частности левифлоксацин, в сочетании с метронидазолом для стартовой терапии больных с негоспитальным перитонитом, а также при нозокомиальной инфекции в зависимости от данных локального мониторинга.



ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б. Применение фторхинолонов: проблемы резистентности // Consilium medicum. Приложение «Хирургия». 2005. №2. С. 13–16.
2. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н. Антибактериальная терапия тяжелых форм распространенного перитонита. Consilium Med. 2006.
3. Гельфанд Б.Р., Карабак В.И., Гельфанд Е.Б., Белоцерковский Б.З., Попов Т.В. Фторхинолоны при лечении инфекций в хирургии и интенсивной терапии: место и эффективность левифлоксацина. Consilium Medicum. Хирургия. 2006. №2. С. 3–8.
4. Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13. №2. 1–5.
5. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. М., 2006.
6. Ерюхин И.А., Багненко С.Ф., Григорьев Е.Г. [и др.] Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы // Инфекции в хирургии. 2007. №1. С. 6–11.
7. Зайцев А.А. Левифлоксацин в лечении хирургических и генерализованных инфекций // Инфекции в хирургии. 2004. № 1. С. 17–19.
8. Козлов Р., Козлов С., Голуб А. Фторхинолоны с антианаэробной активностью при полимикробных инфекциях // Врач. 2009. С. 25–28.
9. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.Н. Перитонит. Практическое руководство. 2006.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.