

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ, ИНФЕКЦИЯХ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ

Р. Козлов, доктор медицинских наук, профессор,
А. Голуб, кандидат медицинских наук
Смоленская государственная медицинская академия
E-mail: roman@antibiotic.ru

Широкий спектр активности фторхинолонов последнего поколения наряду с благоприятным фармакокинетическим профилем и способностью противостоять некоторым механизмам устойчивости патогенов обуславливают их востребованность в терапии ряда инфекций смешанной этиологии и разной анатомической локализации. Представлены сведения о высокой эффективности применения моксифлоксацина при инфекциях кожи и мягких тканей, в том числе в травматологии и ортопедии, а также данные, раскрывающие предпосылки к его использованию в терапии инфекций костей и суставов.

Ключевые слова: инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, антибактериальная терапия, моксифлоксацин.

В конце 90-х годов в группе фторхинолонов появились новые представители («респираторные»), которые, сохраняя свою активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, свойственную всем препаратам этой группы, обладали хорошей активностью в отношении грамположительных возбудителей.

Дальнейшее совершенствование «респираторных» фторхинолонов сопровождалось расширением их активности в отношении анаэробных микроорганизмов, что было обусловлено добавлением в общую молекулярную структуру метоксигруппы в 8-м положении [1]. Антимикробный спектр полученного таким образом моксифлоксацина позволил использовать его в монотерапии ряда инфекций разной анатомической локализации, в том числе имеющих полимикробную этиологию. Принадлежность к группе «респираторных» фторхинолонов с широким спектром активности на долгие годы определила основные перспективы использования моксифлоксацина в терапии инфекций дыхательных путей и таких классических смешанных инфекций, как воспалительные заболевания органов малого таза и осложненные интраабдоминальные инфекции [2, 3]. При этом незаслуженно, как нам представляется, остался в тени такой не менее значимый вид патологии, как инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), в том числе и как осложнения множественных и сочетанных травм, на долю которых приходится до 70% первичных обращений за хирургической помощью в амбулаторных условиях. В структуре нозокомиальных инфекций частота хирургических ИКМТ (послеоперационные нагноения, постинъекционные осложнения и

т.д.) в России и Европе достигает соответственно 24 и 36%. Всего же, по экспертным оценкам, только в России ИКМТ наблюдаются примерно у 700 тыс. пациентов ежегодно, причем за относительно большим объемом нетяжелых первичных ИКМТ скрываются осложненные вторичные варианты нозологии, сопровождающиеся летальностью более 50% в случае глубокой локализации инфекции и наличия некрозов [4].

Имеется большое количество достоверных данных, полученных в качественных клинических исследованиях, о высокой эффективности моксифлоксацина в терапии всех видов первичных и вторичных, неосложненных и осложненных ИКМТ разной степени тяжести. Многие из последних (некротический целлюлит и фасциит, инфицированные укусы, синдром диабетической стопы – СДС) вызваны аэробно-анаэробными ассоциациями микроорганизмов, что диктует необходимость назначения препарата/препаратов с широким спектром активности.

Помимо этого, исходя из характеристик моксифлоксацина, имеются серьезные предпосылки, подтвержденные первыми данными экспериментальных исследований, к перспективам применения препарата в терапии инфекций костей и суставов, а также в ортопедии и травматологии. Последнее особенно актуально на фоне значительно возросших объемов эндопротезирования крупных суставов с закономерным повышением частоты имплантат-ассоциированных инфекций. Приведем примеры подобных исследований.

ИКМТ

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрило применение моксифлоксацина в лечении неосложненных ИКМТ еще в 2001 г. после публикации данных сравнительных исследований; в них клиническая и микробиологическая эффективность препарата в дозе 400 мг в день однократно в терапии фурункулеза, целлюлита, импетиго и абсцессов, вызванных преимущественно золотистым стафилококком и пиогенным стрептококком, была сравнима с эффективностью цефалексина: соответственно 90,0–100,0 и 80,0–91,2% [5–8]. Осложненные ИКМТ справедливо дополнили список показаний к применению препарата в 2005 г. [9].

Клиническую эффективность моксифлоксацина наряду с его высокой активностью по отношению к основным возбудителям ИКМТ обусловили благоприятные фармакокинетические характеристики препарата, способствующие созданию его высоких концентраций в сыворотке крови, здоровой и воспаленной подкожной жировой клетчатке (в том числе – у пациентов, страдающих сахарным диабетом – СД) и жидкости канторидин-индуцированных пузырьей [10, 11].

Большинство неосложненных ИКМТ, возникающих вследствие нарушения защитных свойств кожи (абсцедирующей фурункулы, карбункул, гидраденит, неосложненный абсцесс и флегмона, рожа и целлюлит), когда требуется умеренная хирургическая активность как основной метод лечения, являются примерами инфекций мономикробной этиологии (в качестве основного патогена выступают грамположительные кокки – *Staphylococcus aureus* и *S. pyogenes*). Свежие травматические раны, как правило, также инфицируются представителями микрофлоры кожи [4, 12].

Напротив, осложненные ИКМТ, сопровождающиеся развитием некрозов и, как правило, более глубоким проникновением инфекции (некротический цел-



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: П N012034/01; П N012034/02. **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; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в том числе сальпингиты и эндометриты). **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, проходящее 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.*

ЗАО «БАЙЕР»

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

люлит и фасциит, инфицированные трофические язвы, укусы человека и животных, раневые инфекции, пролежни, СДС), а также некоторые неосложненные ИКМТ специфической локализации (перианальная область) являются собой примеры инфекций полимикробной этиологии. В этом случае разнообразные комбинации грамположительных кокков (стафило-, стрепто- и энтерококки) и энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры и др.) в возможной ассоциации с анаэробами (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии, клостридии и др.) вызывают различающиеся по тяжести состояния, при которых нередко требуется своевременное и агрессивное хирургическое вмешательство [4, 12].

Отличительной особенностью дизайна клинических исследований, в которых сравнивается эффективность разных режимов терапии осложненных ИКМТ, является ступенчатая терапия. Так, в одном из исследований в анализ были включены 367 пациентов с глубокими абсцессами, целлюлитом, СДС, пролежнями и нагноениями послеоперационных ран; 2 группы пациентов получали моксифлоксацин внутривенно однократно с последующим переходом на прием препарата внутрь или пиперациллин/тазобактам внутривенно каждые 6 ч с последующим переходом на прием амоксицилина/клавуланата дважды в день в течение 7–14 дней. Частота клинического выздоровления в группах достоверно не различалась и составила соответственно 79 и 82%. Полимикробная этиология осложненных ИКМТ была отмечена в 47% случаев, а частота эрадикации при мономикробной и полимикробной этиологии была примерно одинаковой в обеих группах – соответственно 85% и более 70% [13].

В другом исследовании объектом наблюдения являлись 804 госпитализированных пациента преимущественно с осложненной рожой и большими абсцессами. Меньше пациентов было с нагноением послеоперационных ран, целлюлитом, некротическим фасциитом и СДС. Частота клинического и микробиологического выздоровления в группе, получавшей ступенчатую терапию моксифлоксацином, была сопоставима с таковой в группе, получавшей ступенчатую терапию амоксицилином/клавуланатом – соответственно 80,6 и 76,0% [14].

В недавно проведенное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование были включены 813 пациентов с большими абсцессами, СДС, раневыми инфекциями и пролежнями. Ступенчатая терапия в сравниваемых группах была представлена моксифлоксацином или пиперациллином/тазобактамом с последующим переходом на пероральный амоксициллин/клавуланат. Клиническое и бактериологическое выздоровление было сходно в обеих группах (88,6 и 86,9% для моксифлоксацина, 89,6 и 86,2% для препаратов сравнения) [15].

Инфицированные раны после укуса человека или животного представляют особый интерес. В России систематически не ведется статистики подобных происшествий, однако в США, например, каждый 2-й человек был хоть однажды укушен за свою жизнь. От 5 до 25% подобных ран становятся инфицированными (нагноение раны, целлюлит, лимфангит и т.д.), что требует проведения антибактериальной терапии. Рутинное культуральное исследование в таких случаях не является оптимальным в свете определения отношения стоимость/эффективность и сопутствующих трудностей культивирования с последующей идентификацией привередливых микроорганизмов,

характерных для животных. Поэтому антибиотики в случае необходимости назначаются эмпирически, исходя из данных о наиболее вероятных возбудителях и их обычной чувствительности.

Согласно данным, полученным при тестировании 390 штаммов аэробных и анаэробных возбудителей ИКМТ после укусов человека и животных, моксифлоксацин характеризовался высокой активностью в отношении всех грамположительных и грамотрицательных аэробов (минимальная подавляющая концентрация – $MPK_{90} \leq 0,25$ мкг/мл), а также анаэробов ($MPK \leq 0,5$ мкг/мл; за исключением *Fusobacterium spp.*, у которых $MPK_{90} > 4,0$ мкг/мл, и 1 штамма *Prevotella loeschii* с $MPK = 2$ мкг/мл) [16].

В случае раннего обращения за медицинской помощью (до 8 ч после укуса), можно рассмотреть вопрос о профилактическом назначении антибиотиков с целью предупреждения инфицирования. Единого мнения о целесообразности профилактики нет, однако отечественные национальные рекомендации называют следующие показания для таковой: глубокие раны точечной формы, которые нельзя адекватно обработать; необходимость закрытия раны – наложения швов; локализация повреждения на верхней конечности; ослабленная иммунная система (СД, цирроз печени и т.д.). Моксифлоксацин может быть использован при укусах как с профилактической, так и с терапевтической целью. Длительность приема в первом и последнем случаях – соответственно 3–5 и 5–10 дней [4, 17].

Следующей патологией, заслуживающей особого внимания, является ИКМТ как составляющая СДС, так как именно инфекция в конечном счете является показанием к ампутации конечности у пациентов, страдающих СД. Установлено, что аэробные грамположительные кокки, в частности *S. aureus*, являются возбудителями ИКМТ только в «свежих» случаях поверхностного повреждения тканей при СДС. С течением времени, по мере вовлечения в патологический процесс более глуболежащих тканей и повторной смены курсов антибиотиков, в этиологическую структуру могут включаться и представители семейства *Enterobacteriaceae*. При наличии некрозов, особенно глубоких, возрастании степени тяжести ИКМТ нередко микробиологический пейзаж дополняют и анаэробы. Таким образом, показанием к системному назначению антибиотиков широкого спектра действия являются ИКМТ от средней степени тяжести, характеризующиеся хроническим течением и, особенно, гнойно-некротическими изменениями. Необходимо помнить, что в последнем случае адекватный туалет раны, местное лечение и хирургическая санация в виде некрэктомии являются неотъемлемыми составляющими комплексного лечения [18, 19].

Большинство новых антибиотиков широкого спектра действия, в том числе и моксифлоксацин, успешно используются в терапии инфекций при СДС. Однако необходимо помнить, что характер патологии диктует необходимость иногда необычно длительного приема препаратов – до 2–4 нед в случаях средней степени тяжести и до 6 нед – при вовлечении в процесс костей и суставов; более длительные сроки оправданы при невозможности адекватной хирургической санации [4, 18, 20].

Принимая во внимание разнообразие клинических форм инфекций при СДС и описанный опыт успешного применения моксифлоксацина в их терапии, считаем нужным обсудить все предпосылки к возможному применению препарата и при инфекциях костей и суставов.

ИНФЕКЦИИ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ

В экспериментальных исследованиях на моделях остеомиелита бедренной кости и инфекции имплантата бедренной кости у крыс было продемонстрировано эффективное уменьшение количества возбудителя при использовании моксифлоксацина даже по сравнению с таковым для ванкомицина при инфицировании кости и имплантата метициллинчувствительным *S. aureus* [21, 22]. Преимущество моксифлоксацина перед тейкопланином было показано в экспериментальном исследовании на модели имплантат-ассоциированного хронического остеомиелита у крыс при инфицировании таким же возбудителем [23].

Эффективность моксифлоксацина в терапии стафилококкового артрита у кроликов оказалась сравнимой с эффективностью клексациллина и ванкомицина. Авторы исследования сделали выводы о возможности использования препарата в пероральной форме как альтернативы классической парентеральной терапии артрита [24].

В экспериментальном исследовании с одномоментным эндопротезированием и моделированием инфекции протеза у крыс оценивали концентрации моксифлоксацина и ванкомицина в тканях, окружающих протез. Концентрации моксифлоксацина значительно превышали сывороточные в жировой, мышечной и костной тканях вне зависимости от наличия/отсутствия инфекции. Отношение тканевых концентраций к плазменным у моксифлоксацина также значительно превышало таковое у ванкомицина [25].

Исследования фармакокинетики моксифлоксацина для установления возможности его использования при инфекциях костей и суставов проводились и у людей. Так, изучали концентрацию препарата в синовиальной жидкости пациентов, у которых планировалась артроскопия. Установлено, что бактерицидные концентрации препарата для *S. aureus*, *S. pyogenes* и *Klebsiella pneumoniae* сохранялись в синовиальной жидкости более 24 ч, что делает возможным его использование в терапии инфекционных артритов [26].

Изучали также степень пенетрации моксифлоксацина в губчатое и компактное костное вещество при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Было установлено, что при тотальном протезировании тазобедренного сустава степень проникновения препарата в губчатое костное вещество составляла 53,86% от плазменной концентрации, а в компактное — 41,59%, что намного превышает МПК для большинства потенциальных патогенов, вызывающих остеомиелит [27]. Схожие показатели получены и при использовании классических методов хроматографии у пациентов с эндопротезированием коленного сустава, а также у пациентов, которым выполнялась стернотомия по поводу сердечно-легочного шунтирования [28, 29]. При использовании более сложных фармакокинетических моделей

установлено, что отношение «костной» площади под фармакокинетической кривой к сывороточной составляет еще более убедительные 80% для компактного вещества и 78% — для губчатого [30].

Таким образом, в настоящий момент существуют очевидные фармакодинамические и фармакокинетические предпосылки для клинической оценки перспектив применения моксифлоксацина в терапии инфекций костей и суставов, в том числе — имплантат-ассоциированных.

Исходя из изложенного, можно заключить, что моксифлоксацин — яркий представитель фторхинолонов, обладающий такими их классическими чертами, как высокая активность в отношении грамотрицательных и грамположительных возбудителей (включая анаэробы), уникальные фармакокинетические характеристики (большой объем распределения и высокая биодоступность). Список достоинств препарата дополняют возможности его однократного дозирования и ступенчатой терапии, что является реальным способом сокращения расходов на лечение [31]. В свете глобальной угрозы роста резистентности патогенов к антимикробным препаратам способность моксифлоксацина предупреждать селекцию антибиотикорезистентных стафилококков также является весьма ценным качеством [32].

Перечисленные характеристики моксифлоксацина наряду с данными сравнительных исследований о его эффективности при разных, в том числе жизнеугрожающих видах инфекционной патологии, позволяют ему занять достойное место в ряду прочих современных антимикробных препаратов. Моксифлоксацин может с успехом применяться как при респираторных, интраабдоминальных и тазовых инфекциях, так и при неосложненных и, особенно, осложненных (хирургических) ИКМТ. Ввиду данных о его фармакодинамике и фармакокинетике перспективной областью применения препарата может являться терапия инфекций костей и суставов, в том числе имплантат-ассоциированных.

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru

PROSPECTS FOR THE USE OF MODERN FLUOROQUINOLONES IN SURGICAL SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS, AND BONE AND JOINT INFECTIONS

*Professor R. Kozlov, PhD, DSc; A. Golub, PhD
Smolensk State Medical Academy*

A broad antimicrobial spectrum of modern fluoroquinolones as well as favorable pharmacokinetic profile and potential for overwhelming several bacterial resistance mechanisms make this drug class essential in the treatment of polymicrobial infections at different body sites. This paper presents data on a high efficacy of moxifloxacin in surgical skin and soft tissue infections, and data supporting its use in the treatment of bone and joint infections.

Key words: skin and soft tissue infections, bone and joint infections, antibacterial therapy, moxifloxacin.