

УДК 616-053.2.6

## «Респираторные» фторхинолоны – неоклассика антимикробной химиотерапии

А.В. Голуб

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»  
Минздрава России, Смоленск, Россия

Совершенствование фторхинолонов (ФХ) привело к созданию их т. н. «респираторного» поколения, отличающегося от предшественников наличием более высокой клинически значимой активности в отношении грамположительных и внутриклеточных возбудителей актуальных инфекций человека. Широкий антибактериальный спектр, устойчивость к некоторым факторам резистентности патогенов и отсутствие механизмов формирования перекрестной устойчивости, наряду с уникальными фармакокинетическими характеристиками сделали возможным применение таких ФХ при достаточно широком

круге заболеваний в амбулаторной и госпитальной врачебной практике в качестве препаратов выбора. В обзоре представлены результаты эпидемиологических наблюдений и качественных клинических исследований, демонстрирующих эффективность левофлоксацина в терапии инфекций дыхательных путей (ИДП), мочевых путей (ИМП), кожи и мягких тканей (ИКМТ), а также интраабдоминальных инфекций (ИАИ).

**Ключевые слова:** «респираторные» фторхинолоны, левофлоксацин, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевых путей, интраабдоминальные инфекции.

## «Respiratory» Fluoroquinolones – the Neoclassics of Antimicrobial Chemotherapy

A.V. Golub

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

«Respiratory» fluoroquinolones, unlike previous generations, have higher activity against Gram-positive pathogens causing important infections in humans. Broad antimicrobial spectrum, ability to overwhelm some bacterial resistance mechanisms, absence of cross-resistance, and unique pharmacokinetic properties make «respiratory» fluoroquinolones the drugs of choice in the treatment of different infections in outpatient and hospital settings.

This review presents the results of observational studies and well-designed clinical trials demonstrating efficacy of levofloxacin in the treatment of patients with respiratory tract infections, urinary tract infections, skin and soft tissue infections, and intra-abdominal infections.

**Key words:** respiratory fluoroquinolones, levofloxacin, respiratory tract infections, urinary tract infections, intra-abdominal infections.

---

Контактный адрес:  
Алексей Викторович Голуб  
Эл. почта: Alex.Golub@antibiotic.ru

## Введение

ФХ являются одним из важнейших классов *антимикробных препаратов* (АМП), чрезвычайно востребованных в современной клинической практике. Направленный синтез их поколений сопровождался закономерным расширением спектра активности в отношении некоторых грамположительных возбудителей (важнейшим из которых является *Streptococcus pneumoniae*), что позволило с успехом использовать такие препараты для терапии инфекций дыхательных путей и легло в основу названия нового поколения как «респираторные» ФХ. Изначально узковостребованные для терапии грамотрицательных инфекций ФХ стали активно использовать для терапии ИДП, ИКМТ, а в случае наличия антианаэробной активности у некоторых представителей этого поколения – и при заболеваниях, имеющих изначально полимикробную этиологию, причем в качестве монотерапии.

Одним из наиболее изученных, ставшим уже классическим представителем «респираторных» ФХ, является левофлоксацин, спектр активности которого включает многих грамположительных, грамотрицательных и некоторых «атипичных» внутриклеточных возбудителей. Результаты качественных клинических исследований демонстрируют его высокую эффективность в терапии ряда актуальных инфекций, а фармакокинетические характеристики, такие как практически полная биодоступность и относительно длительный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), дают возможность проведения экономически более выгодных пероральной и ступенчатой терапии, обеспечивая высокую комплаентность в связи с возможностью однократного приема препарата.

Отсутствие перекрестной устойчивости с другими классами АМП делает возможным применение «респираторных» ФХ для терапии инфекций, вызванных некоторыми резистентными возбудителями, например ИДП, вызванных пневмококками, резистентными к пенициллинам и макролидам, или ИМП, вызванных резистентными к бета-лактамам энтеробактериями. Важным фактором является и хороший профиль безопасности «респираторных» ФХ, что делает возможным их применение у широкой группы пациентов, в том числе с наличием сопутствующих заболеваний. Далее рассмотрим примеры показаний к использованию и обсудим эффективность левофлоксацина при инфекционных заболеваниях человека.

## Инфекции дыхательных путей

Несмотря на известную анатомическую и этиологическую общность инфекционной патологии

дыхательных путей, спектр возбудителей последних имеет определенные различия и особенности, исключающие возможность обобщенного подхода к вопросу выбора *антибактериальной терапии* (АБТ). Высокая социальная значимость респираторных инфекций, обусловленная их повсеместной распространенностью, частотой и тяжестью заболевания, предъявляет высокие требования к эффективности и безопасности АМП, назначаемых при риносинусите, *внебольничной пневмонии* (ВП) и инфекционном обострении *хронической обструктивной болезни легких* (ХОБЛ).

Принимая во внимание риски хронизации и нередкую возможность развития серьезных орбитальных и внутричерепных осложнений острого риносинусита, особенно актуальным становится вопрос об адекватной стартовой терапии данного заболевания [1]. Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России в многоцентровом исследовании SSSR, к наиболее частым возбудителям острого риносинусита относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*,  $\beta$ -гемолитические стрептококки не группы А, *Streptococcus pyogenes*, а также *Staphylococcus aureus*. Частота их выделения из максиллярного синуса у взрослых пациентов составила 47,0, 23,8, 12,9, 4,8 и 4,8% соответственно (суммарно – 93,3%). Указанные микроорганизмы наиболее часто выявляли в монокультуре, а также в относительно редких ассоциациях [2].

Нами была определена чувствительность к антибиотикам пневмококков и гемофил как наиболее частых (70,8%) возбудителей риносинусита. Общей тенденцией являлось сохранение сравнительно высокой *in vitro* активности аминопенициллинов (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат), макролидов (klarитромицин, азитромицин) и «респираторных» ФХ в отношении пневмококков. На фоне практически 100% чувствительности к вышеуказанным препаратам, *S. pneumoniae* продемонстрировал резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу на уровне 28,2 и 41,6% штаммов соответственно. Следует отметить, что, независимо от устойчивости к другим классам препаратов, «респираторные» ФХ были активны в отношении пневмококков в 100% случаев.

Картина чувствительности *H. influenzae* к АМП оказалась не столь благоприятна. Так, резистентность к амоксициллину, вследствие возможной продукции микроорганизмом бета-лактамаз, составила 9,0%. Высокую активность в отношении гемо-

фильной палочки продемонстрировали ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат), современные макролиды (азитромицин), а также «респираторные» ФХ (левофлоксацин), причем активность последних вновь составила 100%. Устойчивость гемофильной палочки к ко-тримоксазолу достигла уровня 25,4% устойчивых штаммов.

По данным систематического обзора и мета-анализа, эффективность всех «респираторных» ФХ в лечении риносинусита примерно одинакова и сопоставима с препаратами сравнения – цефуроксимом, кларитромицином, амоксициллином/клавуланатом). Последнее обусловлено, прежде всего, дизайном исследований, направленных на демонстрацию эквивалентности. Клиническая эффективность левофлоксацина в терапии риносинусита закономерно высока и достигает, по некоторым данным, 92,7% [3–6].

Ежегодное число пациентов с ВП в России превышает 1,5 млн человек, а смертность от этого инфекционного заболевания в 2003 г. составила 31,0 на 100 000 населения, причем наибольшие ее показатели регистрируются у мужчин трудоспособного возраста [7, 8].

Несомненным лидером в этиологической структуре ВП следует считать *S. pneumoniae*, на долю которого приходится 30–50% всех случаев заболевания. Существенное значение у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии имеют также «атипичные» возбудители (хламидии, микоплазмы и легионеллы), суммарно являющиеся этиологически значимыми в 8–30% случаев. У амбулаторных пациентов старше 60 лет и/или имеющих сопутствующую патологию, существенную роль могут играть *H. influenzae*, *S. aureus* и представи-

тели семейства *Enterobacteriaceae*. Последний круг возбудителей характерен и для пациентов с пневмонией нетяжелого течения, госпитализированных в отделения общего профиля. Тяжелое течение ВП, наряду с другими патогенами, могут обуславливать легионеллы и синегнойная палочка [9].

В 1999–2009 гг. установленная в исследовании ПеГАС устойчивость пневмококков в России к пенициллину составляла 8,1–14,5%, при сравнительно высокой активности аминопенициллинов. В последнем периоде исследования (2006–2009 гг.) показатель резистентности *S. pneumoniae* к макролидам незначительно превысил 7% для современных макролидов (азитромицин и др.). В целом, динамика резистентности пневмококков к пенициллинам и макролидам в России представляется медленно прогрессирующей с некоторым «скачком» роста устойчивости в недавнем периоде исследования [10, 11]. Интересно, что наибольшая частота выделения нечувствительных к макролидам штаммов была отмечена в Центральном федеральном округе. Практически все выделенные за 10 лет исследования пневмококки (99,9–100%), в том числе и полирезистентные штаммы (только в период 2006–2009 гг. 133 штамма – 17,9%) были чувствительны к «респираторным» ФХ (левофлоксацину).

На таком фоне резистентность *S. pneumoniae* к тетрациклину и ко-тримоксазолу, составлявшая в разные годы исследования 29,6 и 41,4% соответственно, является несомненно более значимой и обоснованно лимитирующей объем использования этих препаратов (таблица).

Необходимо отметить, что единственным классом АМП, спектр действия которых охватывает всех значимых возбудителей ВП у любой катего-

### Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* в России в 1999–2009 гг. (данные получены в исследованиях ПеГАС I–III)

Антибиотик	Период исследования (n – число исследованных штаммов)		
	ПеГАС I, 1999–2003 гг. (n=791) Ч, %	ПеГАС II, 2004–2005 гг. (n=913) Ч, %	ПеГАС III, 2006–2009 гг. (n=715) Ч, %
Пенициллин	90,3	91,9	88,8
Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	99,9	99,7	99,6
Азитромицин	91,9	93,6	92,7
Кларитромицин	92,0	93,6	92,7
Левофлоксацин	100	99,9	100
Ко-тримоксазол	68,3	59,2	61,0
Тетрациклин	72,7	70,4	75,4

**Примечание.** Ч – количество чувствительных штаммов.

рии пациентов (амбулаторных и госпитализированных), являются как раз «респираторные» ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие высокой активностью в отношении классических и «атипичных» возбудителей заболевания, вне зависимости от наличия или отсутствия устойчивости к другим классам препаратов.

Активность «респираторных» ФХ, в том числе и левофлоксацина в отношении пневмококков, резистентных к пенициллинам и макролидам, бета-лактамазопродуцирующей гемофильной палочки и «атипичных» внутриклеточных патогенов не раз была продемонстрирована и в зарубежных *in vitro* исследованиях [12–14]. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о способности левофлоксацина, наряду с некоторыми другими «респираторными» ФХ, сохранять активность в отношении *H. influenzae*, находящейся в биопленке, независимо от толщины последней [15, 16].

Высокая эффективность «респираторных» ФХ (равная, по данным метаанализа, для левофлоксацина и моксифлоксацина соответственно 94,0 и 93,9%) была показана при терапии ВП в амбулаторных условиях и в стационаре [3].

ХОБЛ является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности в мире, общий экономический ущерб от которой измеряется колоссальными даже для бюджета развитых государств суммами. Известно, что обострения ХОБЛ служат основной причиной обращений таких пациентов за медицинской помощью, а инфекционная природа обострений, требующая проведения АБТ, наблюдается в 75–80% случаев [17, 18].

Этиологическая структура инфекционных обострений ХОБЛ в некотором роде зависит от степени тяжести/стадии заболевания. К наиболее важным возбудителям обострений ХОБЛ относятся *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, на долю которых может приходиться до 46, 26 и 20% обострений соответственно. Кроме того, достоверно установлено снижение доли грамположительных кокков (пневмококков, *S. aureus*) и возрастание значимости грамотрицательных возбудителей (энтеробактерий и синегнойной палочки) в соответствии с повышением тяжести заболевания, коррелирующим, в свою очередь, с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [19–21].

Согласно вышеупомянутым данным по чувствительности возбудителей ИДП, обоснованным и этиологически направленным может считаться назначение аминопенициллинов и макролидов с улучшенной фармакокинетикой. «Респираторные» ФХ (левофлоксацин) в случае неосложненного

инфекционного обострения ХОБЛ рассматриваются как альтернативные препараты.

С учетом возможной роли энтеробактерий, для терапии осложненного обострения ХОБЛ (снижение ОФВ<sub>1</sub> до 35–50%, возраст >65 лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, а также госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев и в анамнезе использование АМП или системных глюкокортикостероидов в предшествующие 3 мес.), рекомендуется использование ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксциллина/клавуланата) или «респираторных» ФХ (левофлоксацина).

Принимая во внимание высокий риск наличия синегнойной палочки как возбудителя инфекционного обострения ХОБЛ у пациентов с выраженными функциональными изменениями (ОФВ<sub>1</sub> <35%), хроническим отделением гнойной мокроты, бронхоэктазами, а также предшествующим выделением *P. aeruginosa* из мокроты, назначение АМП, обладающих антисинегнойной активностью, считается абсолютно необходимым. В данной клинической ситуации препаратами выбора становятся цефалоспорины (ЦС) III–IV поколения (цефтазидим, цефепим), карбапенемы (имипенем, меропенем) или ФХ (левофлоксацин) [9]. В клинических исследованиях было показано, что эффективность «респираторных» ФХ в терапии инфекционных осложнений ХОБЛ достаточно высока и составляет 84,8–94,2% для различных их представителей [3, 22].

Важной особенностью инфекционных заболеваний является отсутствие стабильной картины чувствительности патогенов к АМП, вследствие чего антибиотики относятся к классу лекарственных средств, эффективность которых может динамически меняться с течением времени. Прямым отражением резистентности возбудителей к эмпирически назначенным АМП является возможная клиническая неэффективность АБТ, влекущая известные социальные последствия и экономические потери.

Представленные выше национальные и международные данные по чувствительности бактериальных возбудителей ИДП констатируют высокий уровень устойчивости микроорганизмов к ко-тримоксазолу и тетрациклину, наряду с минимальным или нулевым уровнем резистентности по отношению к «респираторным» ФХ [23]. В подтверждение этого, большое количество сравнительных исследований демонстрируют, как минимум, эквивалентную эффективность данного класса АМП с бета-лактамами и макролидами в терапии инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей.

Длительное время использование ФХ при респираторных инфекциях лимитировалось их

природной невысокой активностью в отношении основного «виновника» инфекций дыхательных путей – пневмококка. Открытие «респираторных» ФХ сняло эту проблему, решив попутно еще несколько насущных задач выбора адекватной АБТ. Высокая активность «респираторных» ФХ в отношении «атипичных» возбудителей, всевозрастающая этиологическая роль грамотрицательных и полирезистентных микроорганизмов сделали данный класс АМП уникальным в смысле наличия достаточного спектра активности для успешной монотерапии практически любой внебольничной инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей. Вышперечисленные свойства «респираторных» ФХ наряду с хорошим профилем безопасности и высокой комплаентности делают их отдельных представителей (левофлоксацин) высоко и обоснованно востребованными для терапии ИДП в качестве препаратов выбора.

### Инфекции мочевых путей

Инфекции нижних (цистит) и верхних (пиелонефрит) отделов мочевых путей относятся к группе наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека, требующих проведения адекватной АБТ. Известно, что представители семейства *Enterobacteriaceae* в целом и *E. coli* в частности, являясь зачастую единственным этиологическим агентом, вызывают подавляющее большинство подобных инфекций [24]. В России чувствительность кишечной палочки, выделенной при неосложненных ИМП, к ФХ достаточно высока и составляет 95,7%. В то же время резистентность основного уропатогена к ко-тримоксазолу и ампициллину при неосложненных ИМП составляет 21,0 и 37,1% соответственно, что не позволяет рекомендовать данные препараты в качестве выбора для АБТ. Таким образом, ФХ, наряду с ингибиторозащищенными аминопенициллинами, цефуроксимом, нитрофурантоином и фосфомицином, могут быть использованы для терапии ИМП, что и нашло свое отражение в национальных рекомендациях по выбору АМП при ИМП внебольничного происхождения [25].

Множество сравнительных исследований эффективности «классических» ФХ и других классов АМП при терапии ИМП выявили равенство или превосходство первых в той или иной мере. Учитывая возможность проведения коротких 3-дневных курсов терапии инфекций нижних отделов мочевых путей, не отличающихся по эффективности от 5–7-дневных, но безусловно выигрывающих в фармакоэкономических аспектах и вопросах безопасности, ФХ являются признанными препа-

ратами выбора для терапии неосложненных инфекций ИМП во всем мире [26–28].

Многие ФХ также обладают способностью создавать высокие бактерицидные концентрации в тканях мочевых путей и экскретируются практически полностью с мочой в неизменном виде, что, наряду с природной высокой активностью в отношении грамотрицательных возбудителей ИМП, делает их выбор для терапии последних абсолютно обоснованным [29].

### Бактериальный простатит

Бактериальный простатит относится к инфекциям репродуктивной системы мужчин. Необходимость длительной АБТ (4–12 недель), определенное ограничение трудовой и социальной активности мужчин, беспрецедентная значимость адекватной стартовой терапии обуславливают еще большую необходимость рационального подхода к выбору АМП. Кишечная палочка, в меньшей степени – другие энтеробактерии являются возбудителями данной патологии. Этиологическая роль грамположительных микроорганизмов, как и «атипичных» патогенов (хламидий, микоплазм, уреоплазм), до сих пор остается неясной и является предметом дискуссий [28].

Острый и хронический бактериальный простатит, воспалительный синдром хронической тазовой боли (СХТБ) являются показаниями для проведения АБТ. По нашим данным, в популяции мужчин с диагнозом «хронический простатит» пациенты с хроническим бактериальным простатитом и воспалительным СХТБ составляют 8,2 и 45,3% соответственно [30]. Фактически это означает, что, несмотря на непрекращающиеся дискуссии о необходимости АБТ при «хроническом простатите», в случае надлежащей диагностики в назначении антибиотиков нуждается каждый второй пациент.

Помимо этиологической направленности терапии, необходимо учитывать наличие гематопротатического барьера и способность патогенов, вызывающих простатит, к образованию биопленки, что практически ограничивает выбор АМП группой ФХ. Тетрациклин и ко-тримоксазол являются альтернативными и менее предпочтительными препаратами [31–33].

### Инфекции кожи и мягких тканей

Данная группа заболеваний включает, наряду с банальными пиодермиями, также вторичные и некротизирующие инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), зачастую представляющие очень серьезную проблему с непосредственной угрозой для жизни пациента. Круг возбудителей пиодермий

ограничен, главным образом, *S. aureus* и *S. pyogenes*, в то же время в качестве этиологически значимых возбудителей вторичных и некротизирующих ИКМТ также могут выступать энтерококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*. В составе микробных ассоциаций, выделяемых от пациентов, страдающих этими инфекциями, также могут обнаруживаться и анаэробы, такие как *Clostridium* spp. и *Bacteroides fragilis* [34, 35].

АБТ пиодермий при инфекциях, вызванных одним возбудителем, может включать один АМП, выбор которого основан на данных локальной резистентности стафило- и стрептококков к антибиотикам. Особую проблему здесь может составлять лишь метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA), а пиогенный стрептококк по-прежнему сохраняет 100% чувствительность к пенициллинам [36–38]. Терапия вторичных и некротизирующих ИКМТ, часто имеющих полимикробную этиологию, представляет более сложную задачу, для решения которой нужно решить вопрос о необходимости проведения хирургической санации и использования препаратов, активных в отношении как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, в виде моно- или комбинированной терапии [34, 39–41].

В России картина резистентности золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка, выделенных при внебольничных ИКМТ, является относительно благоприятной [38]. Так, общая частота выявления MRSA, в том числе и от пациентов с ИКМТ, не превышает 3,8%, а чувствительность *S. aureus* к ФХ составляет 93,3% [42].

Для терапии вторичных и некротизирующих ИКМТ внебольничного происхождения подходят ингибиторозащищенные пенициллины, комбинации ЦС II–III без антисинегной активности с метронидазолом, а также комбинации ФХ с метронидазолом или монотерапия «респираторными» ФХ с анаэробной активностью (моксифлоксацин и гатифлоксацин). Тяжесть состояния пациентов может обуславливать необходимость парентерального пути введения АМП, причем в данном случае использование ФХ является предпочтительным с точки зрения возможности экономически более выгодной ступенчатой терапии и перехода на пероральный прием препаратов при нормализации состояния больного.

Интересны данные рандомизированного сравнительного исследования эффективности левофлоксацина и гатифлоксацина при терапии пациентов с фолликулитом, раневой инфекцией, целлюлитом и абсцессами мягких тканей. Эффективность препаратов была достаточно высока и составила 84,0 и 91,0% соответственно, при этом тенденция

большей эффективности одного из препаратов не получила статистически значимого подтверждения [43].

### Осложненные интраабдоминальные инфекции

Отличительной особенностью ИАИ, как и других хирургических инфекций, является то, что АБТ – важнейший компонент комплексной терапии, основу которой составляет оперативное лечение. Установлено, что неадекватная АБТ перитонита даже на фоне успешно выполненного хирургического вмешательства повышает вероятность летального исхода с 6 до 71% [44]. Необходимость АБТ, при ИАИ диктуется фактом распространения инфекции за пределы первичного очага, т.е. наличием перитонита. Подобного рода ИАИ относятся к осложненным и требуют адекватной АБТ, начатой еще до или сразу после проведенного вмешательства, направленного на удаление источника инфекции или установление контроля над ним [45].

В своем большинстве ИАИ имеют полимикробную этиологию, что обусловлено богатым разнообразием микрофлоры, населяющей желудочно-кишечный тракт, с характерной особенностью увеличения количества родов и видов возбудителей за счет анаэробов при вовлечении в инфекционный процесс разных отделов кишечника «сверху вниз» [46, 47]. Кроме того, количественные и качественные характеристики микробного пейзажа перитонита находятся в прямой зависимости от того, является ли инфекция внебольничной или имеет нозокомиальное происхождение. Известно, что представители семейства *Enterobacteriaceae* в ассоциации с анаэробами (главным образом *E. coli* и группа *B. fragilis*) являются наиболее частыми возбудителями внебольничных ИАИ, значительно реже выявляют ассоциации аэробов. При нозокомиальной природе перитонита, несмотря на сохранение ведущей роли вышеуказанных возбудителей, их спектр является менее предсказуемым и расширен за счет грамотрицательных неферментирующих бактерий (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.), энтерококков, а также других видов энтеробактерий (*Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*) [45, 48].

Для эмпирического выбора адекватного режима АБТ перитонитов наибольшее значение имеет как вероятная этиология, так и предполагаемая резистентность возбудителей к АМП, значительно повышающая риск неэффективности терапии. К другим важным факторам риска неудачи эмпирической АБТ относятся также отсутствие контроля над очагом инфекции и тяжелое общее состояние больного (>12 баллов по шкале APACHE II).

Интересны данные об активности левофлоксацина в отношении редко встречающихся (в сумме – до 13%) в качестве возбудителей серьезных инфекций грамотрицательных возбудителей (за исключением представителей семейства энтеробактерий, *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*). Так, среди более чем 30 тестируемых АМП левофлоксацин оказался одним из наиболее активных (суммарно – 84,9%) в отношении *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas* spp. и ряда других микроорганизмов [49].

Таким образом, общим принципом выбора режима АБТ при отсутствии факторов риска является активность препарата или комбинаций препаратов против энтеробактерий и анаэробов [45, 48]. На сегодняшний день в качестве АМП для монотерапии внебольничной ИАИ рекомендуются ингибиторозащищенные пенициллины, карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем), а также «респираторные» ФХ с антианаэробной активностью (моксифлоксацин). Для комбинированной АБТ подходят классические варианты сочетания ЦС II–III или ФХ (ципрофлоксацин, левофлоксацин) с метронидазолом.

Правилом эмпирического выбора АМП при нозокомиальном перитоните является знание локальной этиологии и эпидемиологии резистентности, а также возможной роли синегнойной палочки. Круг выбора АМП для монотерапии представлен карбапенемами с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем или дорипенем) и ингибиторозащищенными ЦС III с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам). Комбинированная АБТ представлена сочетанием ЦС III–IV или ФХ с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин или левофлоксацин) с метронидазолом.

Необходимо заметить, что при развитии нозокомиального перитонита настоятельно рекомендуется проведение микробиологического исследования материала из брюшной полости с идентификацией возбудителей и последующим определением их чувствительности к антибиотикам, что позволит вовремя скорректировать режим АБТ в случае выделения резистентных штаммов.

Вопрос о необходимости дополнительного назначения АМП, 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 [50]. Рутинное назначение противогрибкового АМП (флуконазола, амфотерицина В) также не рекомен-

дуется. Показания к их назначению появляются при выделении грибов из более чем 2 стерильных в норме локусов, например из перитонеального экссудата и крови/мочи [45].

Исходя из вышесказанного, адекватный выбор режима АБТ перитонитов представляется весьма сложной задачей, для решения которой мало учитывать предполагаемую этиологию заболевания, но в большей степени обладать данными по локальной резистентности возбудителей к АМП. Логично, что в ситуации зачастую одинаково высокой и низкой эффективности терапии ИАИ, при отсутствии и наличии факторов риска ее неэффективности соответственно, выбор АМП должен основываться, кроме всего прочего, и на оценке стоимости терапии, удобстве предложенного режима, доступности препарата, частоте и выраженности нежелательных лекарственных явлений [45].

Возможность однократного назначения в сутки обеспечивает «респираторным» ФХ неоспоримое преимущество комплаентности и экономии расходных материалов (системы для инфузии, шприцы, перчатки, антисептики, растворители и т.д.), а также временных и трудовых затрат персонала, что составляет немалую статью расходов стационара.

Перспективным и рациональным вариантом АБТ тяжелых инфекций любой локализации является, на сегодняшний день, ступенчатая терапия, подразумевающая переход от парентерального пути введения АМП к пероральному после стабилизации состояния пациента и возобновления энтерального питания [51]. Данный вид терапии имеет известные экономические и иные преимущества перед парентеральными режимами.

## Заключение

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что современные «респираторные» ФХ, в частности левофлоксацин, являются эффективными препаратами при самом широком круге инфекционных заболеваний человека, что обусловлено соответствующим спектром активности. Благоприятные же фармакокинетические показатели наделяют данный класс АМП дополнительными преимуществами высокой комплаентности в амбулаторной терапии и экономически выгодной ступенчатой терапии тяжелых инфекций. Эффективность и безопасность «респираторных» ФХ, подтвержденная результатами множества качественных клинических исследований, проведенных в последние два десятилетия, заслуженно позволяют считать данную группу антибиотиков неоклассикой антимикробной терапии.

## Литература

1. Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D., et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(Suppl. 1): 1-45.
2. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. *КМАХ* 2005; 7:337-49.
3. Mittmann N., Jivraj F., Wong A., et al. Oral fluoroquinolones in the treatment of pneumonia, bronchitis and sinusitis. *Can J Infect Dis* 2002; 13:293-300.
4. Karageorgopoulos D. E., Giannopoulou K.P., Grammatikos A.P., et al. Fluoroquinolones compared with  $\beta$ -lactam antibiotics for the treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Can Med Assoc J* 2008; 178:845-54.
5. Poole M.D., Portugal L.G. Treatment of rhinosinusitis in the outpatient setting. *Am J Med* 2005; 188 (Suppl.7A): 45s-50s.
6. Brook I. Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *J Laryngol Otol* 2005; 119:251-8.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8:54-86.
8. Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга. М.; 2003.
9. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. 352 с.
10. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *S. pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8:33-47.
11. Научный отчет о результатах исследования эпидемиологии антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС-III). Смоленск, 2010.
12. Klugman K.P. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2002; 20 (suppl.36):3s-8s.
13. Baltch A.L., Vopp L.H., Smith R.P., et al. Antibacterial activities of gemifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin and erythromycin against intracellular *Legionella pneumophila* and *Legionella micdadei* in human monocytes. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:104-9.
14. Appelbaum P.C. Resistance among *S. pneumoniae*: implications for drug selection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1613-20.
15. Kaji C., Watanabe K., Apicella M.A., et al. Antimicrobial effect of fluoroquinolones for the eradication of nontypeable *H. influenzae* isolates within biofilms. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214:121-4.
16. Uriarte S.M., Molestina R.E., Miller R.D., et al. Effect of the fluoroquinolones on the migration of human phagocytes through *C. pneumoniae*-infected and tumor necrosis factor alpha-stimulated endothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2538-43.
17. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004; 54:1408-13.
18. Mapel D., Chen J.C., George D., et al. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care. *Manag Care Interface* 2004; 17:61-6.
19. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.D., et al. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg BID vs clarithromycin 500 mg BID. *Clin Ther* 1998; 20:885-900.
20. Chodosh S., Schreurs J.M., Siami G., et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:730-8.
21. Read R.C., Kuss A., Berrisoul F., et al. The efficacy and safety of a new ciprofloxacin suspension compared with co-amoxiclav tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 1999; 93:252-61.
22. Patel A., Wilson R. Newer fluoroquinolones in the treatment of acute exacerbations of COPD. *International Journal of COPD* 2006; 1:243-50.
23. Jones M., Draghi D., Thornsberry C., et al. A current perspective on *S. pneumoniae* and *H. influenzae* resistance trends in Europe: GLOBAL Surveillance Study, 2005. *Proceedings of 16<sup>th</sup> ECCMID, 2006*. Abstr.p. 1629.
24. Schito G., Naber K.G., Botto I., et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:407-13.
25. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 1. Смоленск: МАКМАХ; 2002. с. 156-68.
26. Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 2005; 293:949-55.
27. Talan D.A., Stamm W.E., Hooton T.M., et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in woman. *JAMA* 2000; 283:1583-90.
28. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., et al. Рекомендации Европейской урологической ассоциации по ведению больных с инфекциями почек, мочевыводящих путей и инфекциями мужских половых органов. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 2. Смоленск: МАКМАХ; 2007. с. 352-565.
29. Liu H., Mulholland S.G. Appropriate antibiotic treatment of genitourinary infections in hospitalized patient. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl.7A):14s-20s.
30. Сухорукова М.В. Этиологическое значение различных микроорганизмов при хронических простатитах. Автореф. дис. канд. мед. наук Смоленск 2006 с. 21.

31. Naber K.G., Weidner W. Chronic prostatitis – an infectious disease? JAC 2000; 46:157-61.
32. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. с. 94-100.
33. David R.D., DeBlieux P.M., Press R. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment. Am J Med 2005; 118 (Suppl.7A):7s-13s.
34. File T.M., Stevens D.L. Contemporary diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. 2-ed. Newtown: Handbooks in Health Care Co.; 2007.
35. West M.A. Contemporary guide to surgical infections. Newtown: Handbooks in Health Care Co.; 2008.
36. Moreno F., Crisp C., Jorgenson J.H., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. Clin Infect 1995; 21:1308-12.
37. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7:255-70.
38. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7(2):154-66.
39. Giordano P., Weber K., Gesin G., et al. Skin and skin structure infections: treatment with newer generation fluoroquinolones. Ther Clin Risk Management 2007; 3:309-17.
40. Raghavan M., Linden P.K. Newer treatment options for skin and soft tissue infections. Drug 2004; 64:1621-42.
41. Schweiger E.S., Weinberg J.M. Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections. J Am Acad Dermatol 2004; 50:331-40.
42. Nikulin A., Dekhnich A., Ivanchik N., et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in the community settings in Russia. 19th ECCMID, Helsinki, Finland, 16-19 May 2009. Poster# P1077.
43. Tarshis G.A., Miskin B.M., Jones T.M., et al. Once-daily oral Gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study. Antimicrob Agents Chemoter 2001; 45:2358-62.
44. Carlet J., Bouhaja B., Blériot J., Dazza F. Infections péritonéales postopératoires. In: L'infection en réanimation. Régnier B., Brun-Buisson C., eds. Masson, Paris, 1988; 126-138.
45. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. Surg Infections 2002; 3:161-73.
46. Walker A.P., Krepel C.J., Gohr C.M., et al. Microflora of abdominal sepsis: locus of infection. J Clin Microbiol 1994; 32:557-8.
47. Зузова А.П., Стецюк О.У., Середкина М.А. и др. Этиология осложненных интраабдоминальных инфекций. Клин микробиол антимикроб химиотер 2001; 3 (Приложение 1):16.
48. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2003; 37:997-1005.
49. Sader H.S., Jones R.N. Antimicrobial susceptibility of uncommonly non-enteric Gram-negative bacilli. Int J Antimicrob Agents 2005; 25:95-109.
50. Solomkin J.S., Yellin A.E., Rotstein O.D., et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. An Surg 2003; 237:235-45.
51. Страчунский Л.С., Веселов А.В., Кречиков В.А. Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии. Клин микробиол антимикроб химиотер 2003; 5:19-31.