А.В. ГОЛУБ, к.м.н., **В.Г. ПЛЕШКОВ**, д.м.н., профессор, **В.В. ПРИВОЛЬНЕВ,** к.м.н.
Кафедра общей хирургии с курсом хирургии ФДПО, ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Фторхинолоны в амбулаторной хирургической практике: кому? когда? как?

В статье рассмотрены показания и условия применения фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина) при хирургических инфекциях кожи и мягких тканей у амбулаторных пациентов. Раскрыты различные аспекты применения фторхинолонов с точки зрения рациональной антибактериальной терапии и текущего состояния чувствительности возбудителей в России, данных качественных сравнительных клинических исследований и с учетом национальных рекомендаций.

Ключевые слова: хирургические инфекции кожи и мягких тканей, антибактериальная терапия, фторхинолоны, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин

Фторхинолоны (ФХ) являются сегодня одним из важнейших классов антимикробных препаратов (АМП). Их «классические» представители (ципрофлоксацин) и представители следующего поколения (левофлоксацин и моксифлоксацин) широко востребованы в клинической практике при различной инфекционной патологии человека, включая хирургические инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ). Последние, в свою очередь, по-прежнему являются актуальной проблемой современного здравоохранения и занимают первое место в структуре амбулаторных обращений к хирургу [1].

Относительное многообразие клинических форм хирургических ИКМТ, зависящих от глубины и выраженности воспалительного ответа, отражается в принципиально отличных клинических проявлениях отдельных нозологий, а отсутствие единообразия этиологической картины имеет следствием определенные трудности выбора АМП для эмпирической антибактериальной терапии (АБТ). Примером классических мономикробных инфекций служат первичные неосложненные ИКМТ, когда единственным возбудителем является золотистый стафилококк или пиогенный стрептококк. С другой стороны, типичным примером полимикробной этиологии, включающей грамположительных, грамотрицательных и, зачастую, анаэробных возбудителей, являются вторичные ИКМТ [1—3]. Сложностей добавляет и постоянно изменяющаяся картина устойчивости возбудителей инфекций, и хирургические ИКМТ не являются здесь исключением [3, 4]. Нисколько не умаляя зачастую первостепенную роль хирургического лечения, далее рассмотрим вопросы опционального эмпирического выбора ФХ для терапии пациентов в амбулаторных условиях с учетом актуальных эпидемиологических сведений об эпидемиологии и устойчивости возбудителей в России.

Этиология амбулаторных ИКМТ и чувствительность возбудителей к АМП в России

Большинство неосложненных хирургических ИКМТ, возникающих вследствие нарушения защитных свойств кожи (абсцедирующий фурункул, гидраденит, неосложненный абсцесс, рожа и целлюлит), являются примером мономикробной этиологии, когда основным патогеном выступают грамположительные кокки — *S. aureus* и *S. pyogenes*. Свежие травматические раны, как правило, также инфицируются представителями микрофлоры кожи.

Напротив, осложненные ИКМТ, характеризующиеся более глубоким проникновением инфекции (инфицированные трофические язвы, укусы человеком и животными, пролежни, инфекции при синдроме диабетической стопы), а также некоторые неосложненные ИКМТ специфической локализации (перианальная область) являют собой примеры с полимикробной этиологией. 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.) могут быть признаны этиологически значимыми [1—3, 5, 6].

Как показывают данные, полученные НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральным научно-методическим центром по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам, основным возбудителем наиболее распростра-

ненных амбулаторных хирургических инфекций (абсцедирующий фурункул, гидраденит, неосложненный абсцесс, инфицированные посттравматические раны и ожоги) является золотистый стафилококк, на долю которого приходится 82,5%, гораздо реже — пиогенный стрептококк (5,3%), на долю каждого из остальных патогенов (энтерококки, энтеробактерии и др.) приходится менее 2%. Частота выделения «проблемного» метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA) при этом составляет не более 1,7%, что предполагает сохранение высокой эффективности при амбулаторных хирургических ИКМТ широкого ряда АМП, включая представителей пенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов. На этом фоне пиогенный стрептококк по-прежнему сохраняет практически 100%-ную чувствительность к пенициллинам [7—9].

Таким образом, в подавляющем количестве случаев этиология амбулаторных инфекций представляется достаточно ясной, а современная картина чувствительности большинства возбудителей достаточно благоприятна, что позволяет прогнозировать высокую эффективность эмпирической АБТ. Тем не менее лечение ряда нозологий, сопровождающих некоторые системные заболевания (сахарный диабет, хроническую венозную недостаточность), могут поставить перед хирургом ряд сложных вопросов, касающихся не только коррекции системных нарушений и выбора активной хирургической тактики, но и необходимости учитывать возможность присутствия резистентной флоры в ране.

В случае наличия длительно существующей вторичной ИКМТ нередким становится выделение ассоциации микроорганизмов (в т. ч. грамотрицательной и анаэробной флоры), установление их этиологической роли может стать очень трудной задачей. К клиническим признакам анаэробного процесса при ИКМТ относят специфический вид раны, характер отделяемого и запах. Нередко анатомическая локализация инфекции (перианальная область, абсцессы мягких тканей у наркоманов и т. д.) может являться предиктором именно этиологической роли анаэробов. Известно, что определение чувствительности анаэробов к АМП нецелесообразно из-за феномена сохранения активности антианаэробных препаратов [1].

Принципы антибактериальной терапии амбулаторных пациентов с хирургическими ИКМТ

В целом показанием к назначению системной АБТ являются клинические проявления инфекции, включая системные признаки воспаления и/или наличие иммунодефицитного состояния. Отдельные симптомы или их совокупность (повышение температуры тела > 38 °С или снижение < 36 °С; лейкоцитоз > 12 000/мл или лейкопения < 4 000/мл; тахикардия > 90/мин; одышка > 24/мин) свидетельствуют в пользу незамедлительного старта АБТ.

При установленных показаниях этиологическая направленность АБТ является следующим за адекватным хирургическим вмешательством основополагающим условием успешного лечения. Антибактериальный спектр препарата или их комбинации должны включать большинство возможных возбудителей инфекции в данной анатомической области. Помимо этого, назначаемый АМП должен преодолеть, возможно, приобретенные факторы резистентности патогенов при установлении определенного риска их присутствия [3, 4, 10].

В данном аспекте целесообразным представляется стратификация пациентов по факторам риска наличия резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. К типичным пациентам амбулаторного хирурга будут относиться субъекты с минимальным риском присутствия резистентных возбудителей (1-й тип) со следующей совокупностью характеристик:

- пациенты молодого возраста без сопутствующих заболеваний;
- отсутствие предшествующей АБТ;
- не было предшествующего контакта с системой здравоохранения.

К пациентам 2-го типа (с вероятным наличием резистентных возбудителей) можно отнести пациентов со следующими характеристиками:

- пожилой возраст (старше 65 лет) и сопутствующая (в т. ч. множественная) патология;
- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- наличие контакта с системой здравоохранения в анамнезе (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ), но без инвазивных процедур.

Принадлежность пациентов к 1-й группе означает наличие метициллиночувствительного стафилококка или пиогенного стрептококка в качестве этиологического агента и отсутствие проблем в выборе АМП для терапии. В качестве адекватных препаратов здесь могут быть предложены пенициллины, включая ингибиторозащищеные (ИЗП), цефалоспорины I и II поколений, а также ФХ.

Для пациентов 2-й группы с первичными ИКМТ выбор АМП осложняется присутствием определенного риска наличия MRSA в этиологической структуре. Именно поэтому у данной категории пациентов следует рассмотреть возможность назначения антиMRSA-препарата (линезолид) *в случае неблагоприятной картины локальной эпидемиологии данного возбудителя*. Кроме того, у пациентов *со вторичными, долго существующими и многократно пролеченными АМП инфекциями* вероятно наличие грамотрицательных патогенов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Адекватным выбором в таком случае будет считаться назначе-

ние карбапенемов, лишенных антисинегнойной активности (эртапенем) [11].

Исторически эволюция хинолонов вначале инспирировалась задачей усиления их активности и расширения спектра по отношению к грамотрицательным возбудителям (в первую очередь к энтеробактериям и неферментерам), результатом чего является синтезирование ФХ вообще и ципрофлоксацина в частности как наиболее яркого и изученного представителя последних. Утверждение о невысокой активности ципрофлоксацина к грамположительным возбудителям справедливо лишь отчасти в отношении стрептококков, в частности пневмококков, в силу чего показания к назначению препарата при инфекциях дыхательных путей (ИДП) ограничены определенными клиническими ситуациями. $МПК_{90}$ ципрофлоксацина в отношении стафилококков как основных грамположительных возбудителей хирургических ИКМТ составляет сегодня в России 0,5 мг/л [7, 9].

Дальнейшая эволюция этого класса антибиотиков сопровождалась восполнением пробела их невысокой активности в отношении пневмококков, что сделало новые препараты по-настоящему обладающими широким спектром и дало название целому поколению препаратов — респираторные ФХ. В свою очередь, это вовсе не означает, что левофлоксацин или моксифлоксацин имеют узкие показания к применению только при ИДП. Имеются соответствующие показания к применению указанных препаратов и при хирургических ИКМТ.

Считаем необходимым еще раз подчеркнуть здесь немаловажную проблему качества лекарственных препаратов, а также их доступности (в аспекте не только наличия в продаже, но и их стоимости). В этом свете присутствие на рынке качественных и недорогих брендированных генериков является безусловным благом для пациентов [12].

При проведении АБТ в амбулаторных условиях необходимо уделить особое внимание также следующим вопросам [11]:

1. Назначение антибиотика следует произвести неотложно при диагностированной ИКМТ и показанной в данном случае системной АБТ. Клинический материал для исследования в случае необходимости нужно взять до приема первой дозы препарата.
2. Для терапии инфекций в амбулаторных условиях адекватным является пероральный путь назначения.
3. Первоначальная клиническая оценка эффективности АБТ должна осуществляться в течение первых 48—72 ч по уменьшению симптомов интоксикации, облегчению состояния пациента, стиханию местных признаков воспаления.
4. Длительность АБТ определяется индивидуально. Как правило, при адекватной хирургической санации очага инфекции терапия не должна превышать 5—7 дней. Исчезновение некоторых клинических симптомов ИКМТ (лихорадка, лейкоцитоз) может являться обоснованием к отмене системной АБТ. Персистенция симптомов на фоне «адекватного» выбора АМП свидетельствует либо о наличии устойчивого возбудителя, либо, что более вероятно, предполагает диагностический поиск и возможную дополнительную хирургическую санацию очага инфекции.
5. Назначение АМП следует проводить в строгом соответствии с инструкцией в полной терапевтической дозировке и с соблюдением рекомендованных путей введения.

Этиологические особенности частных нозологических форм амбулаторных хирургических ИКМТ и место ФХ в их лечении [1, 13]

Рожа (поверхностный целлюлит). Типичная моноинфекция, фактически единственным возбудителем которой является *S. pyogenes*. Системная антибактериальная терапия абсолютно показана. Интересен феномен сохранения 100%-ной активности пенициллинов в отношении пиогенного стрептококка.

При невозможности использования бета-лактамов (пенициллины, ИЗП, цефалоспорины I-II поколения) из-за анамнеза развития нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ) у пациентов старше 14 лет возможно назначение ФХ (левофлоксацина). Здесь и далее под причиной «невозможности использования» следует также понимать описанные выше аспекты доступности АМП.

Целлюлит. Наряду с золотистым стафилококком, бета-гемолитические стрептококки групп A и B (реже групп C и G) являются доминирующими возбудителями. Однако другие возбудители могут быть специфичными для определенного патогенетического фактора заболевания. Например, при контакте раны с соленой водой возбудителями могут являться вибрионы (*V. vulnificus*) и микобактерии (*M. marinun*). Аэромонады и псевдомонады (*A. hydrophila, P. aeruginosa*) могут быть этиологически значимыми после иммерсии раны в пресной воде. В случае развития целлюлита после разделки мяса или рыбы *Erysipelothrix rushiopathiae* является наиболее вероятным специфическим возбудителем эризипелоида.

В случае развития целлюлита без определенных патогенетических факторов ФХ (ципрофлоксацин, левофлоксацин) являются препаратами второго ряда и могут быть назначены в случае невозможности применения бета-лактамов. В некоторых других ситуациях (целлюлит после иммерсии раны в морской воде) вышеназванные антибиотики являются уже препаратами выбора.

Фурункул, карбункул и гидраденит. Основная этиологическая роль принадлежит золотистому стафилококку. Ципрофлоксацин или левофлоксацин могут быть назначены

в случае невозможности использования бета-лактамов.

Неосложненные абсцессы. Относительно часто вызываются ассоциациями микроорганизмов кожи — стафило- и стрептококками, которые попадают в глубокие ткани гематогенным путем или через случайные повреждения, в т. ч. ятрогенного характера.

В частных случаях развития абсцесса особой локализации (паховая или перианальная области), у инъекционных наркоманов, иммунокомпрометированных пациентов или при ятрогении круг возбудителей не столь предсказуем и может включать ассоциации энтеробактерий, анаэробов, синегнойную палочку.

В случае развития абсцесса без патогенетических и анатомических особенностей ФХ (ципрофлоксацин, левофлоксацин) могут быть назначены в случае невозможности использования бета-лактамов. При указанных выше особенностях ФХ могут являться препаратами выбора. При подозрении на анаэробную этиологию возможна комбинация ФХ с метро- или тинидазолом (в России доступен комбинированный препарат ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг). Моксифлоксацин может быть использован в режиме монотерапии.

Инфекции диабетической стопы. Основными микроорганизмами, вначале колонизирующими, а затем и инфицирующими поврежденные кожные покровы, являются золотистый стафилококк и бета-гемолитические стрептококки. Именно они выделяются при «свежих» поверхностных язвах стопы.

При хронической рецидивирующей язве с историей лечения антибиотиками выделяют уже полимикробную флору, включая грамположительных кокков, энтеробактерий, облигатных анаэробов. У пациентов с длительно не заживающей язвой на фоне лечения антибиотиками этиологическую важность имеют приобретшие резистентность грамположительные кокки (в т. ч. MRSA, коагулазонегативные стафилококки, энтерококки), энтеробактерии (в т. ч. БЛРС-продуценты), неферментирующие возбудители (синегнойная палочка, ацинетобактер) и анаэробы [5, 14]. Амбулаторное лечение пациентов с инфекцией диабетической стопы возможно только при легкой степени тяжести процесса по классификации PEDIS у компенсированных пациентов и при отсутствии системных признаков инфекции.

Применение ципрофлоксацина или левофлоксацина этиологически оправданно при невозможности использования бета-лактамов, а также у пациентов с подозрением (или установлением) этиологической роли грамотрицательных возбудителей (в т. ч. синегнойной палочки).

Укусы. Многообразие видов аэробных и анаэробных микроорганизмов, населяющих ротовую полость, глотку и желудочный тракт животных и человека, обуславливает такое же этиологическое многообразие укушенных ран, способных затрагивать любые анатомические структуры мягких тканей [15].

Помимо полноценной АБТ в случае развившейся инфекции, профилактический курс антибиотиков (3—5 дней) может быть рекомендован пациенту в случае наличия иммунодефицита или тяжелых заболеваний печени, локализации повреждений в области лица или верхних конечностей, глубоких укусов с подозрением на пенетрацию в полость сустава или затрагивающих надкостницу [1].

Ципрофлоксацин и левофлоксацин в комбинации с метро-/тинидазолом могут быть назначены при невозможности использования ИЗП при укусах человеком (в т. ч. при т. н. «ранах кулака»), собакой, свиньей и змеей. Допускается монотерапия моксифлоксацином.

Пролежни. Как правило, для пролежней характерно инфицирование различными вариантами ассоциаций энтеробактерий, псевдомонад, стрептококков, *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов.

Сочетания ФХ с метро-/тинидазолом являются абсолютно этиологически оправданным решением.

Трофические язвы. Ассоциации различных микроорганизмов (*S. aureus*, энтеробактерии, синегнойная палочка, грибы) могут контаминировать дефект кожи и глубжележащих тканей, не вызывая ярких местных и системных симптомов инфекции. Показания для системной АБТ в таких случаях сомнительны.

Тем не менее иногда хирург имеет дело с осложненным течением венозной трофической язвы (стадии C_4-C_6 по CEAP) и развитием индуративного целлюлита, сопровождающегося местными и системными проявлениями воспалительной реакции. В этом случае системная АБТ абсолютно необходима.

Применение ФХ показано при невозможности использования ИЗП.

Инфицированные ожоги. Возбудителем инфекций ожоговых ран чаще всего является золотистый стафилококк. Вероятность выделения MRSA в амбулаторных условиях невелика. Ципрофлоксацин и левофлоксацин являются препаратами второго ряда для лечения в данной клинической ситуации.

Инфицированные раны. Этиология полимикробная, включающая ассоциации стафило- и стрептококков с энтеробактериями, а в некоторых случаях и с анаэробами. В случае нетяжелого течения и возможности амбулаторного лечения комбинации ципрофлоксацина или левофлоксацина с метро-/тинидазолом являются альтернативой ИЗП. Моксифлоксацин может быть назначен в режиме монотерапии.

Мастит. Наиболее частым возбудителем лактационного мастита является золотистый стафилококк. Нелактационный мастит после травмы или укуса, как правило, сопровождается лимфангитом и вызывается другими грамположительными кокками, энтеробактериями, неспорообразующими анаэробами.

Назначение ФХ в сочетании с антианаэробным препаратом оправданно в случае развития нелактационного мастита и невозможности использования ИЗП.

Заключение

С учетом этиологической картины подавляющего большинства хирургических ИКМТ выбор антибиотика из представителей бета-лактамов для их лечения является обоснованным. Тем не менее ситуации невозможности назначения пенициллинов, цефалоспоринов или ИЗП являются далеко не редкостью во врачебной практике. В процессе принятия решения в каждом конкретном случае необходимо учитывать аллергологический анамнез и/или историю развития НЛЯ, послуживших когда-либо поводом к отмене того или иного препарата. Современные реалии доступности и качества лекарственных средств здесь также не должны являться последними доводами, и выбор брендированного генерика от известного производителя может быть залогом оптимального соотношения *цена/качество* [12]. Именно поэтому ФХ при хирургических ИКМТ могут быть широко использованы в качестве как препаратов выбора, так и справедливой альтернативы. Дополнительное преимущество назначения ФХ может быть также обусловлено их уникальными фармакокинетическими свойствами (заключающимися в т. ч. и в практически полной биодоступности при приеме внутрь), а также высокой комплаентностью терапии, связанной с двукратным (для ципрофлоксацина) или однократным (для лево- и моксифлоксацина) приемом АМП, что немаловажно для амбулаторной практики [16].

В извечном же споре о преимуществах в эффективности двух классов АМП может поставить точку последний метаанализ 20 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4 817 пациентов с ИКМТ. Показана практически равная эффективность ФХ и бета-лактамов, составившая 90,4 и 88,2% соответственно (ОШ — 1,29, 95% ДИ — 1,00—1,66), причем эффективность лечения у пациентов в подгруппе ципрофлоксацина была достоверно выше (ОШ — 2,49, 95% ДИ — 1,45—4,26) [17].

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть необходимость назначения ФХ в строгом соответствии с инструкцией и в полной терапевтической дозировке, составляющей 1,0 г/сут в два приема для ципрофлоксацина, 0,5 г в 1 или 2 приема для левофлоксацина и 0,4 г в один прием для моксифлоксацина [4, 12].

ИСТОЧНИКИ

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М., 2015. 109 с.
2. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structure infections: When infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother*., 2004, 53: 37-50.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. ULR: http://www.idsociety.org/
4. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер,* 2011, 13: 322-34.
5. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia BP et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis,* 2012, 54: e132-e173.
6. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*, 2011, 52: 1-38.
7. Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Эффективность и безопасность местного использования комбинации бацитрацина и неомицина в сравнении с хлорамфениколом в терапии неосложнённых хирургических инфекций кожи и мягких тканей у взрослых амбулаторных пациентов. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2013, 15: 131-142.
8. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2005, 7: 154-66.
9. 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.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
11. Голуб А.В., Привольнев В.В. Системная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: что должен знать каждый хирург? *Амбулаторная хирургия*, 2014, 3-4: 48-55.
12. Голуб А.В. Особенности фармацевтического рынка генериков в XXI веке: единство непохожих и что мы выбираем. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2009, 11: 335-40.
13. Справочник по антимикробной терапии. Под ред. Козлова Р.С., Дехнича А.В. Смоленск: 2013. 480 с.
14. Привольнев В.В., Гусева Е.А., Каракулина Е.В. Обзор рекомендаций Американского общества по инфекционным заболеваниям по ведению пациентов с инфекциями диабетической стопы. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2013, 15: 14-23.
15. Goldstein EJC, Citron DM, Hudspeth M et al. *In vitro* activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone, compared to the activities of 11 other oral antimicrobial agents against 390 aerobic and anaerobic bacteria isolated from human and animal bite wound skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother,* 1997, 41: 1552-7.
16. Hooper DC, Rubinstein E editors. Quinolone antimicrobial agents. 3rd edition. Washington DC: ASM Press, 2003.
17. Falagas ME, Matthaiou DK, Vardakas KZ. Fluoroquinolones vs –lactams for empirical treatment of immunocompetent patients with skin and soft tissue infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc,* 2006, 81: 1553-66.