

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕФЛОЦИНА В ХИРУРГИИ АОРТЫ И МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

В. А. Черняк

Национальный медицинский университет им. акад. А. А. Богомольца, Киев

Резюме. В статье проанализированы результаты применения 94 больным с критической ишемией нижних конечностей и сопутствующими гнойно-воспалительными процессами мягких тканей и внутренних органов в качестве антибактериальной терапии отечественного препарата Лефлоцин, выпускаемого фармацевтической компанией «Юрия-Фарм». Препарат применяли как системно, так и для обработки сосудистых протезов перед их имплантацией в аортальную позицию по технологии, разработанной в клинике и примененной в эксперименте на группе животных. Доказано, что обработка Лефлоцином синтетических аортальных протезов непосредственно перед их имплантацией защищает ткани протеза, анастомоз и окружающие ткани от прогрессирования инфекционного процесса даже в условиях критической ишемии конечностей, осложненной гнойной инфекцией. На основании суммарных данных Лефлоцин рекомендуется к медицинскому применению у больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей в условиях критической ишемии конечности.

Ключевые слова: левофлоксацин, Лефлоцин, хирургия аорты и магистральных сосудов, критическая ишемия конечности, антибактериальная терапия, синтетические аортальные протезы, гнойно-воспалительные процессы.

ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕФЛОЦИНУ В ХІРУРГІЇ АОРТИ ТА МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ

В. А. Черняк

Резюме. У статті проаналізовані результати застосування 94 хворим із критичною ішемією нижніх кінцівок і супутніми гнійно-запальними процесами м'яких тканин і внутрішніх органів в якості антибактеріальної терапії вітчизняного препарату Лефлоцин, що випускається фармацевтичною компанією «Юрія-Фарм». Препарат застосовували як системно, так і для обробки судинних протезів перед їх імплантацією в аортальну позицію за технологією, розробленою в клініці й застосованою в експерименті на групі тварин. Доведено, що обробка Лефлоцином синтетичних аортальних протезів безпосередньо перед їх імплантацією захищає тканини протезу, анастомоз і навколишні тканини від прогресування інфекційного процесу навіть в умовах критичної ішемії кінцівок, ускладненою гнійною інфекцією. На підставі сумарних даних Лефлоцин рекомендується до медичного застосування у хворих із гнійно-запальними процесами м'яких тканин в умовах критичної ішемії кінцівки.

Ключові слова: левофлоксацин, Лефлоцин, хірургія аорти й магистральних судин, критична ішемія кінцівки, антибактеріальна терапія, синтетичні аортальні протези, гнійно-запальні процеси.

USE OF LEFLOXIN IN AORTA AND GREAT ARTERIES SURGERY

V. A. Chernyak

Summary. The paper analyzes the results of treatment by antibiotics Leflocin domestic product, manufactured by the pharmaceutical company «Yuria Farm», of 94 patients with critical ischemia of the lower limbs and associated inflammatory processes of soft tissue and internal organs. The drug is used as a system, and for the treatment of vascular grafts prior to implantation in the aortic position on the technology developed in the clinic and used in the experiment on a group of animals. Demonstrated that treatment with synthetic aortic prosthesis Leflocin immediately before implantation protects tissue graft, anastomosis and surrounding tissues of the progression of infection even in critical limb ischemia complicated by purulent infection. Based on aggregate data Leflocin recommended for medical use in patients with chronic inflammatory processes of soft tissue in critical limb ischemia.

Keywords: levofloxacin, Leflocin, surgery of the aorta and great vessels, critical limb ischemia, antibiotic therapy, synthetic aortic prosthesis, purulent inflammatory processes.

Адрес для переписки:

Черняк Виктор Анатольевич
НМУ им. акад. А. А. Богомольца
кафедра хирургии №4
Киев, ул. Шовковичная, 39/1

ВСТУПЛЕНИЕ

Роль антибактериальных препаратов в лечении больных с гнойно-воспалительными процессами в мягких тканях в условиях ишемии конечности не подлежит сомнению. Однако выбор средств и методов стартовой и основной терапии влияет на то, удастся ли остановить инфекционный процесс на

начальной фазе его развития или же допустить его прогрессирование с угрозой инфицирования сосудистых трансплантатов. В реальности организм агрессивно влияет на инородное тело в условиях сопутствующего и активного инфекционного процесса.

В 2005 г. в нашей клинике начали применять отечественный препарат левофлоксацина — Леф-

лоцин раствор для инфузий, 5 мг/мл, по 100 мл (500 мг), производства компании «Юрия-Фарм», Украина. Преимущества данного препарата очевидны — одно- или двукратное введение, возможность монотерапии, активность в отношении большинства микроорганизмов, высеваемых при перитоните. Мы провели монотерапию Лефлоцином 94 больным с синдромом Лериша в условиях сопутствующего активного бактериального процесса и необходимости выполнения аорто-бедренного бифуркационного шунтирования синтетическими протезами и оценили способность препарата подавлять инфекционный процесс в протезе путем его использования *in situ* в условиях эксперимента на подопытных животных.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе мы впервые исследовали изменение морфологии, бактериальной обсемененности и химического состава поверхности и пор имплантата после его нахождения в организме оперированных пациентов и экспериментальных животных.

Эксперимент проводили на кроликах, самцах, весом 2,5–3 кг. Животным под общей анестезией (кетанол — 0,2 мл/кг) через забрюшинный доступ в абдоминальную аорту устанавливали синтетические протезы из различных материалов: политетрафторэтилена, дакрона и 5-фторлена. Протезы перед их использованием стерилизовывали путем контакта с содержимым полости рта кролика. Пятнадцати животным вшивался заведомо инфицированный протез и 15-ти — выдержанный в растворе Лефлоцина в течении 20 минут после искусственного инфицирования. Через 8 недель после операции животных выводили из эксперимента, иссекали участки аорты в месте установки протеза для дальнейшего проведения гистологических, микробиологических исследований тканей сосуда, а также для их изучения физическими методами. Исследования поверхности протезов проводили на JEOL/EO-JSM-6490.

На протяжении 2005–2012 гг. в хирургической клинике сосудистой хирургии Александровской клинической больницы г. Киева 94 больным с критической ишемией нижних конечностей и сопутствующими гнойно-воспалительными процессами мягких тканей и внутренних органов применен для антибактериальной терапии Лефлоцин. Препарат использовали как системно, так и для обработки сосудистых протезов перед их имплантацией в аортальную позицию по технологии, разработанной в клинике и примененной в группе эксперимента на животных. До операции крупные абсцессы мягких тканей наблюдались у 18 пациентов, флегмоны мягких тканей — у 26, гнойно-воспалительные процессы стопы — у 4, парапроктит — у 6, трофические язвы и некрозы пальцев стоп — у 40. Все операции выполняли по жизненным показаниям в условиях ограниченного времени на их подготовку.

Все приведенные гнойно-воспалительные процессы подвергнуты стандартной дооперационной хирургической обработке. Всем 94 больным проводилась антибактериальная монотерапия Лефлоцином: в дозе 500 мг/сутки — 86 пациентам и в дозе 1000 мг/сут — 8 (3 — с парапроктитом и 1 — с обширной флегмоной). Контроль лечения осуществлялся по результатам посевов из раны, изменению характера раневого отделяемого и отделяемого по дренажам, оценке длительности антибиотикотерапии и лечения. Ретроспективно результаты лечения сравнили с аналогичной по патологии группе больных, которым имплантировали сосудистые синтетические протезы без их обработки Лефлоцином, а терапия проводилась либо только цефалоспорином, либо сочетанием цефалоспорины с метронидазолом. Таким образом, было сформировано 2 группы — основная и контрольная (по 94 пациентов в каждой), отбор проводился с помощью метода прямой слепой рандомизации. Пациентам основной группы внутривенно капельно вводили Лефлоцин периоперационно (т.е. первая доза антибиотика вводилась не более чем за 1 час до разреза кожи) и в зависимости от объема и тяжести операции — в течение 2–3 дней, а в отдельных случаях — 5–7 дней после вмешательства. Пациенты контрольной группы получали такие препараты, как: цефтазидим, цефоперазон, ципрофлоксацин, офлоксацин, цефепим и метронидазол.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование материала эксперимента. При макроанализе препаратов выявлено незначительное сужение просвета сосуда в месте установки протезов по сравнению с интактным участком аорты. При гистологическом исследовании препаратов также выявили образование неointимы и значительное увеличение стенки сосуда в месте сшитого анастомоза. Результаты иммуногистохимического исследования четко указывают, что в месте нахождения элементов протеза наблюдается скопление лимфоцитов с вкраплениями эритроцитов.

Физическое исследование материала эксперимента. Результаты изучения поверхности протеза до и после нахождения в организме показали, что, несмотря на то, что элементы протеза были окружены фиброзно-соединительной капсулой, на поверхности протеза обнаружено большое количество форменных элементов крови — эритроциты, лимфоциты и в небольшом количестве тромбоциты. Результаты дальнейшего анализа состава поверхности позволяют сделать предположение, что в условиях активного инфекционного процесса в организме происходит селективное растворение материала на границе его контакта с тканями. Так состав поверхности протеза из дакрона с желатиновой пропиткой после нахождения в теле животного к концу эксперимента практически полностью состоял из дакрона в одном случае. В другом,

изначальное незначительное содержание желатина в результате привело к тому, что поверхность протеза содержала бактерии. При этом состав желатина на срезе оставался исходным и отвечал составу протеза согласно паспортным данным.

Бактериологическое исследование материала эксперимента. Отобранные для бактериологического анализа участки синтетических протезов, сосудистых анастомозов из аортальной позиции и участки прилегающих к ним мягких тканей в условиях асептики переносились на питательные среды. Из всех 15 образцов животных контрольной группы получен обильный рост микрофлоры: из 8 — *E. coli*, 4 — *Klebsiella spp.* и из 3 — *Proteus spp.* Напротив, образцы животных основной группы во всех случаях были стерильны.

Результаты клинического исследования. Нужно отметить высокую эффективность антибактериальной терапии Лефлоцином в сравнении принятыми до сих пор схемами антибиотикотерапии при комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей. Кроме того, чрезвычайно перспективным является проведение монотерапии, при которой препарат вводится 1–2 раза в сутки в сравнении с 5–6 введениями при других схемах лечения. Очень удобен внутривенный путь введения препарата, на данном этапе в большинстве развитых стран практически не используется внутримышечное введение антибиотиков.

При довольно разнообразной бактериальной обсемененности ран к Лефлоцину были чувствительны все микроорганизмы, в то время как к цефтриаксону, как наиболее используемому на данном этапе, многие представители флоры устойчивы.

Данные бактериологических исследований подтверждены клиническими данными — более быстрое очищение и заживление ран, что выразилось в сокращении сроков лечения в среднем на 2–4 суток, отсутствием необходимости в продолжительной антибактериальной терапии. При применении Лефлоцина большинству больных было достаточно 5-дневного курса антибиотикотерапии, в то время как антибиотик цефалоспоринового ряда приходилось вводить в течение 7–10 суток, нередко в сочетании с метронидазолом.

У больных, которым проводилась антибиотикотерапия Лефлоцином, не отмечено послеоперационных осложнений и побочных действий препарата.

Обсуждение. Проблема борьбы с инфекционными болезнями усложняется тем, что антимикробные лекарственные средства быстро теряют эффективность, что обусловлено, прежде всего, появлением резистентных к антибиотикам штаммов возбудителей. Гнойно-воспалительные процессы мягких тканей, ввиду распространенности их локализации, имеют полимикробную этиологию, включающую ассоциации грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов [1,

2]. В последние годы с целью лечения больных с нагноительными процессами используются различные антибактериальные препараты, однако в большинстве рекомендаций обычно приводятся антибиотики двух групп — цефалоспорины и полусинтетические пенициллины, причем последние — обязательно в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз [3]. В настоящее время для лечения пациентов с тяжелыми гнойно-септическими процессами в хирургических стационарах применяются антибактериальные лекарственные средства группы фторхинолонов, что обусловлено их широким спектром антимикробной активности, хорошей переносимостью, относительно низкой токсичностью, а также возможностью воздействовать одновременно на несколько очагов инфекции различной локализации. Длительное время наиболее используемым из них являлся офлоксацин [4]. Однако среди возбудителей кожных инфекций преобладают грамположительные микроорганизмы, устойчивые к офлоксацину. В отличие от других новых фторхинолонов, которые были получены путем химического синтеза, левофлоксацин, являясь левовращающим оптическим изомером офлоксацина, был выделен из рацемической формы последнего (офлоксацин является рацематом, состоящим из правовращающего микробиологически неактивного изомера и левовращающего изомера, обладающего высокой антимикробной активностью, который и определял свойства офлоксацина как противомикробного препарата). Выделенный левовращающий изомер — левофлоксацин — оказался более активным соединением, имеющим более широкий антимикробный спектр, чем офлоксацин [5].

Другой важной проблемой является постоянный рост резистентности возбудителей к широко применяемым антибактериальным средствам, что заставляет клиницистов искать новые антибиотики, активные в отношении устойчивых микроорганизмов.

Механизм действия левофлоксацина подобен таковому других фторхинолонов. Он подавляет активность ДНК-гиразы, катализирует определенные этапы синтеза ДНК. Уникальность действия левофлоксацина обеспечивает его активность в отношении штаммов возбудителей, устойчивых к действию других групп антибактериальных препаратов.

В последние годы для лечения ряда инфекций стали использовать короткие курсы лечения левофлоксацином в высокой дозе. Они были предложены для повышения бактерицидной активности антибиотика, которая зависит от его концентрации, и снижения риска возникновения резистентности. В США такие курсы (прием левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р/сут на протяжении 5 дней) официально одобрены для лечения больных старше 18 лет с внебольничной пневмонией, острым бактериальным синуситом, а также с осложненными инфекциями мочевыводящих путей и ост-

рым пиелонефритом у людей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина больше 50 мл/мин).

Левифлоксацин обладает улучшенной фармакокинетикой (в связи с чем эффективен при назначении 1 раз в сутки) и практически 100 % биодоступностью при приеме внутрь (это позволяет проводить ступенчатую терапию — переводить больного с инъекционной формы антибиотика на пероральную без какой-либо корректировки дозы). Наконец, левифлоксацин, по-видимому, самый безопасный из фторхинолонов.

Левифлоксацин почти не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизменном виде. У больных со сниженной функцией почек необходима корректировка дозы. У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Возрастные, половые и расовые различия, тяжелые внебольничные бактериальные инфекции не влияют на фармакокинетику левифлоксацина.

Биодоступность левифлоксацина в таблетках по 500 и 750 мг составляет более 99 %, при внутривенной инфузии — 100 %. В условиях стационара на начальном этапе лечения предпочтение обычно отдается внутривенному введению антибиотиков. Это правило становится обязательным, если речь идет о больных с тяжелыми и крайне тяжелыми инфекциями.

Внутривенно левифлоксацин вводится путем медленной инфузии длительностью не менее 60–90 мин (в зависимости от дозы). Таблетки антибиотика можно применять вне зависимости от приема пищи.

Независимо от пути введения препарата для предупреждения образования высококонцентрированной мочи следует обеспечить адекватную гидратацию организма.

У больных с нарушенной функцией почек, получающих левифлоксацин в дозе 750 мг, дозирование корректируется следующим образом. При клиренсе креатинина 20–49 мл/мин препарат вводится по 750 мг каждые 48 час; при клиренсе креатинина 10–19 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе или хроническом амбулаторном перитонеальном диализе, сначала вводится доза 750 мг, затем — по 500 мг каждые 48 час.

Внебольничные интраабдоминальные инфекции рассматриваются как весьма серьезные заболевания, до сих пор характеризующиеся вариабельной, но высокой летальностью (3–30 %). Анализ эффективности различных схем антибиотикотерапии показывает, что при эмпирическом подходе успех стартовой терапии достигается не более чем в 65 % случаев [4, 6]. В остальных случаях необходимо назначение антибактериальных препаратов второй линии, иногда — повторное оперативное вмешательство, а часть больных погибает. При неуспехе стартовой терапии значительно удлиняются сроки госпитализации

и существенно — в 3–10 раз — возрастает стоимость излечения одного больного (затраты на дополнительные парентеральные антибиотики + новая операция + дополнительные дни пребывания в стационаре). Поэтому интерес представляют новые антибактериальные средства, к которым относятся фторхинолоны, являющиеся препаратами с повышенной активностью против грамположительных микроорганизмов и анаэробов. По сумме фармакодинамических и фармакокинетических характеристик указанные препараты вполне отвечают критериям, предъявляемым к средствам стартовой эмпирической терапии внебольничных интраабдоминальных инфекций, причем могут назначаться в режиме монотерапии. Из них левифлоксацин активен против как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, вводится один раз в сутки и характеризуется хорошей переносимостью [5, 6].

ВЫВОДЫ

1. В организме инородные материалы в условиях инфицирования подвергаются агрессивному воздействию.
2. Фиброзно-соединительная капсула синтетического протеза в аортальной позиции является проницаемой для лимфоцитов и процесс воздействия организма на инородное тело продолжается до тех пор, пока на поверхности искусственных материалов остаются центры распознавания.
3. Вид деструкции материалов является индивидуальным и зависит от состояния иммунной системы реципиента и в первую очередь от присутствия или отсутствия в составе синтетического протеза Лефлоцина.
4. Фторхинолоны нового поколения оказывают выраженный клинический эффект у больных с окклюзией абдоминальной аорты и сопутствующей инфекцией при поражениях различного генеза.
5. Лефлоцин хорошо переносится больными.
6. Лефлоцин при большинстве операций на аорте с применением синтетических сосудистых протезов может применяться в виде монотерапии.
7. Лефлоцин рекомендуется к медицинскому применению для лечения больных с окклюзией абдоминальной аорты и сопутствующей инфекцией различного генеза.
8. Лефлоцин оказывает выраженный клинический эффект у больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей в условиях критической ишемии конечности.
9. Лефлоцин при большинстве случаев гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в условиях критической ишемии конечности может применяться в виде монотерапии.
10. Лефлоцин рекомендуется к медицинскому применению у больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей в условиях критической ишемии конечности.

11. Обработка Лефлоцином синтетических аортальных протезов непосредственно перед их имплантацией защищает ткани протеза, анастомоз и окружающие ткани от прогрессирования инфекционного процесса даже в условиях критической ишемии конечностей, осложненной гнойной инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомоллова Н. С., Орешкина Т. Д., Большаков Л. И. Профилактика инфекций в хирургии: опыт применения амоксициллин/клавуланата // Клинический опыт, 2002. — Том 4, — № 2, С. 3–7.
2. Яковлев В. П., Блатун Л. А., Митиш В. А. и др. Ступенчатое применение левофлоксацина при лечении больных с раневой инфекцией // Инфекция и антимикробная терапия, 2004, Том 06, — № 1, С. 23–28.
3. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Изучение левофлоксацина в России // Инфекция и антимикробная терапия, 2004. — Том 06, — № 1, С. 41–45.
4. Мостовой Ю. М. Некоторые аспекты антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии и место в ней «респираторного» фторхинолона левофлоксацина // Украинский химиотерапевтический журнал. — 2001. — № 3. — С. 3–7.
5. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горовенко Н. Г. «Респираторный» фторхинолон левофлоксацин (Таваник®), представитель новых фторхинолонов в лечении инфекционных заболеваний дыхательных путей // Укр. химиотерапевтич. журн. — 2001. — № 2. — С. 7–12.
6. Яковлев С. В., Мохов О. И., Суворова М. П. Моксифлоксацин: антимикробная активность, фармакокинетика и клиническое применение при внебольничных респираторных инфекциях. // Клин. фармакол. тер., — 2001. — № 2, — С. 51–56.
7. Praise A. P., Bass S., Cunningham B. et al. An outbreak of enterococcal infection controlled by encouraging quinolone usage // Clin Microbiol Infect, — 1999. — N 5 (3). — С. 309.