

О. М. Дронова, Е. Ю. Левинская

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФТОРХИНОЛОНОВ В ОТНОШЕНИИ МИКРООРГАНИЗМОВ — ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Онкологический научный центр РАМН,  
лаборатория бактериологии и антибактериальной химиотерапии

Инфекционные осложнения, возникающие в процессе лечения больных онкологическими заболеваниями, протекающими, как правило, на фоне иммунологического неблагополучия, интоксикации, истощения, анемии [1,4,5], служат непосредственной причиной смерти в среднем у одной трети умерших больных [3]. Среди причин, объясняющих неуспехи в борьбе с внутрибольничными инфекциями в онкологическом стационаре, немаловажное значение имеет распространение в клинике множественноустойчивых госпитальных штаммов микроорганизмов. Нарастание резистентности к антибиотикам идет параллельно интенсивности применения препаратов в клинике. В связи с этим поиск и внедрение в практику новых антибактериальных средств, активных в отношении основных возбудителей внутрибольничных инфекций (ВБИ), остается постоянной проблемой.

Перспективной группой антибактериальных препаратов оказались фторхинолоны; имеются многочисленные сообщения о свойствах этих препаратов, их клинической эффективности [6,7].

В настоящем сообщении мы приводим результаты изучения антибактериальной активности трех фторхинолонов — Максаквина, офлоксацина и цiproфлоксацина — в отношении возбудителей ВБИ в онкологической клинике. Особое внимание мы уделили новому дифторированному хинолону Максаквину (фирма «Searle»), изучение чувствительности к которому свежевыделенных штаммов диско-диффузионным методом было проведено нами по заданию фирмы «Searle».

Изучена чувствительность к Максаквину 512 штаммов аэробных микроорганизмов, выделенных из патологических материалов от больных с гнойно-воспалительными и септическими осложнениями и 2314 клинических штаммов к офлоксацину и цiproфлоксацину. Исследование проводилось диско-диффузионным методом на среде АГВ с использованием фирменных дисков, содержащих по 5 мкг/диск офлоксацина и цiproфлоксацина и 10 мкг/диск Максаквина. Размеры зон угнетения роста бактерий для чувствительных штаммов составили  $\geq 20$  мм (офлоксацин),  $\geq 21$  мм (цiproфлоксацин) и  $\geq 19$  мм (Максаквин), для резистентных штаммов —  $\leq 14$  мм,  $\leq 15$  мм и  $\leq 15$  мм соответственно. При сравнительной оценке антибактериальной активности препаратов штаммы, обладавшие промежуточной (средней) чувствительностью, были отнесены к категории чувствительных. Методом серийных разведений была определена чувствительность

55 клинических штаммов анаэробных микроорганизмов к цiproфлоксацину. К чувствительным были отнесены штаммы, рост которых ингибировался при концентрации ниже 4 мкг/мл.

Исследование *in vitro* свидетельствует о достаточно высокой антибактериальной активности фторхинолонов в отношении широкого круга аэробных

Т а б л и ц а 1

Чувствительность аэробных микроорганизмов — возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных к Максаквину

Микроорганизмы	Категория чувствительности			Всего штаммов
	Устойчивые	Среднечувствительные	Чувствительные	
<i>Acinetobacter anitratus</i>	1	—	13	14
<i>lwoffii</i>	—	—	2	2
<i>Aeromonas hydrophila</i>	—	—	1	1
<i>Cedecea</i> spp.	1	—	—	1
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1	—	2	3
<i>freundii</i>	—	—	6	6
<i>diversus</i>	—	—	2	2
<i>Edwardsiella tarda</i>	—	—	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	—	—	2	2
<i>agglomerans</i>	—	—	1	1
<i>cloacae</i>	—	—	17	17
<i>Enterococcus</i> spp.	4	4	5	13
<i>Escherichia coli</i>	2	—	97	99
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	—	—	1	1
<i>Hafnia alvei</i>	—	—	1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	—	—	11	11
<i>ozaenae</i>	—	—	1	1
<i>pneumoniae</i>	4	1	35	40
<i>rhinoscleromatis</i>	—	—	1	1
<i>Morganella morganii</i>	—	—	12	12
<i>Proteus vulgaris</i>	—	—	1	1
<i>mirabilis</i>	—	—	9	9
<i>Providencia stuartii</i>	1	—	—	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	3	17	30
<i>maltophilia</i>	1	—	10	11
<i>Serratia marcescens</i>	—	—	6	6
<i>Shigella</i> spp.	—	—	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	187	190
<i>epidermidis</i>	1	—	31	32
<i>haemolyticus</i>	—	1	1	2
В с е г о . . .	28	10	474	512

Сравнительная чувствительность аэробных микроорганизмов — возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных к офлоксацину, цiproфлорксацину и Максаквину

Микроорганизмы	Офлоксацин		Цiproфлорксацин		Максаквин	
	Всего штаммов	% чувстви- тельности	Всего штаммов	% чувстви- тельности	Всего штаммов	% чувстви- тельности
<i>Acinetobacter</i> spp.	118	92,3	118	95,3	16	93,7
<i>Citrobacter</i> spp.	53	94,3	53	98,1	11	90,9
<i>Enterobacter</i> spp.	149	96,7	149	97,7	20	100,0
<i>E. coli</i>	226	98,7	226	97,5	99	98,0
<i>Enterococcus</i> spp.	210	68,4	210	74,6	13	69,2
<i>Klebsiella</i> spp.	192	98,4	192	98,9	53	92,5
<i>Proteus</i> spp.	104	92,2	104	100,0	23	95,7
<i>P.aeruginosa</i>	238	76,9	238	78,6	30	66,7
<i>Pseudomonas</i> spp.	54	94,4	54	96,2	11	90,9
<i>Serratia</i> spp.	18	94,4	18	94,4	6	6/6
<i>S. aureus</i>	377	96,8	377	97,6	190	98,9
<i>S. epidermidis</i>	246	94,7	246	95,1	32	96,9
<i>Streptococcus</i> spp.	307	83,3	307	93,3	2	2/2
Другие виды	22	95,5	22	95,5	6	83,3
Всего изучено штаммов	2314	—	2314	—	512	—
Средний % чувстви- тельных штаммов	—	90,7	—	96,3	—	94,5

грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционные осложнения у онкологических больных. В табл.1 представлены данные о чувствительности к Максаквину возбудителей, выделенных на протяжении трех месяцев из патологических материалов от больных с гнойными осложнениями. Приведенные данные свидетельствуют, что подавляющее большинство выделенных энтеробактерий, а также стафилококки чувствительны к Максаквину. Что касается неферментирующих грамотрицательных палочек, то наиболее чувствительными оказались бактерии рода *Acinetobacter*, в то же время 1/3 синегнойных палочек были устойчивы к препарату (зона задержки роста  $\leq 15$  мм) и 10% штаммов обладали средней чувствительностью. Достаточно высока также резистентность к Максаквину энтерококков — из 13 изученных штаммов 4 были абсолютно устойчивы и 4 среднечувствительны. Подобным же спектром антибактериальной активности обладают и два других изученных нами фторхинолона — офлоксацин и цiproфлорксацин — табл. 2.

Сравнительный анализ данных, полученных *in vitro*, свидетельствует о том, что средний показатель относительного количества чувствительных штаммов достаточно высок для всех трех препаратов. Тем не менее, при статистической обработке удалось выявить достоверное превосходство цiproфлорксацина и Максаквина перед офлоксацином ( $p < 0,01$ ) и незначительную разницу в показателях, полученных при сравнении цiproфлорксацина и Максаквина ( $p = 0,01$ ). Более низкие относительные показатели чувствительности к Максаквину энтерококков и псевдомонад при статистической обработке оказались недостоверными ( $p \geq 0,2-0,5$ ).

Активность фторхинолонов в отношении анаэробных микроорганизмов незначительна. При определении чувствительности анаэробов к цiproфлорксацину методом серийных разведений и при условии, что чувствительными считаются штаммы, рост которых ингибируется при концентрации ниже 4 мкг/мл, чувствительными оказались только 15,2% штаммов *Bacteroides fragilis*, 33,3% штаммов *B.melaninogenicus*, 50% грамположительных анаэробных кокков. Среди клостридий и физобактерий не оказалось ни одного штамма, рост которого угнетался бы при концентрации цiproфлорксацина ниже 4 мкг/мл.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о высокой антибактериальной активности изученных нами фторхинолонов в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов — возбудителей гнойных осложнений у онкологических больных. Антибактериальный спектр и степень активности фторхинолонов во многом превосходят показатели большинства имеющихся в настоящее время в клинике препаратов, за исключением, может быть, таких мощных антибиотиков, как цефтазидим («Фортум») и амикацин, к которым чувствительны соответственно 83,1 и 70,0 % возбудителей внутрибольничных инфекций. Исходя из имеющегося у нас положительного клинического опыта использования офлоксацина («Таривид», фирма «Hoechst») и цiproфлорксацина («Ципробай», фирма «Bayer») при лечении тяжелых гнойно-воспалительных процессов у онкологических больных [2], можно предположить, что и Максаквин, продемонстрировавший *in vitro* аналогичную высокую антибактериальную активность, найдет широкое применение в онкологической клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губина Г.И. Внутрибольничные гнойно-воспалительные осложнения после радикальных операций при раке желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1979.
2. Дмитриева Н.В., Дронова О.М., Петухова И.И. Опыт применения фторхинолонов у онкологических больных с инфекционными осложнениями. Новые подходы к оценке антибактериального эффекта // Вестн. Всесоюз. онкол. науч. центра АМН СССР.— 1991.— № 4.— С. 52—55.
3. Дронова О.И. Внутрибольничные инфекции в онкологической клинике: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1991.

4. Книш В.И., Апаньев В.С. Послеоперационные осложнения у больных раком ободочной кишки // Вопр. онкол.— 1985.— № 5.— С. 42—47.
5. Харкевич Д.Д. Хеморецепторная чувствительность лимфоцитов у онкологических больных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.
6. Достижения антибиотиковой терапии. Ципрофлоксацин.— М., 1990.
7. The Quinolones / Ed. V.T. Andriole.— London, 1988.

Поступила 14.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

Е. Н. Падейская, Т. В. Пушкина, М. В. Павлова, И. А. Гришина,  
Т. П. Радкевич, О. М. Дронова, Е. Ю. Левинская, О. Н. Аракелова,  
Т. Ю. Ершова, С. А. Фусова, И. С. Богатова

### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ К МАКСАКВИНУ

Центр по химии лекарственных средств — Всероссийский  
научно-исследовательский химико-фармацевтический институт  
(ЦХЛС—ВНИХФИ), Москва

Максаквин (лемефлоксацин гидрохлорид) — один из новых препаратов в ряду фторхинолонов представляет значительный интерес для клинической практики [7,8,11]. Большое практическое значение приобретает оценка чувствительности клинических штаммов бактерий к Максаквину. К настоящему времени в различных регионах мира накоплен по этому вопросу значительный материал. В подробном обзоре A.N. Wadworth et al. на основании мирового опыта приведены данные по чувствительности к Максаквину семнадцати различных представителей Enterobacteriaceae, восьми других видов грамотрицательных бактерий, пяти представителей грамположительной кокковой флоры и пяти видов анаэробных бактерий [11].

Изучение антибактериальной активности Максаквина фирмы «Searle» в России в эксперименте и в клинике проведено параллельно с изучением чувствительности к препарату клинических штаммов условно-патогенных аэробных бактерий и некоторых представителей анаэробов. Работа выполнена в лаборатории химиотерапии инфекционных заболеваний Всероссийского научно-исследовательского химико-фармацевтического института и в клинко-бактериологических лабораториях НИИ акушерства и гинекологии и перинатологии РАМН (НИИ ПАГ), Всероссийского онкологического научного центра (ВОНЦ) и Института хирургии им. А.В. Вишневского. Полученные данные позволяют дать характеристику чувствительности к Максаквину клинических штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий, выделенных у больных с различной локализацией гнойного процесса в условиях клинических стационаров Москвы. Оценка чувствительности выделенных штаммов аэробных бактерий проводилась на плотной агаризованной среде (агар Мюллер—Хинтона, фирма «Oxoid») с использованием дисков, содержащих 10 мкг Мак-

саквина. Методика оценки степени чувствительности была единой и соответствовала рекомендациям фирмы «Searle». К чувствительным относили штаммы, для которых зона задержки роста составляла  $\geq 19$  мм, к умеренно чувствительным (промежуточным) — 16—18 мм, к резистентным  $\leq 15$  мм. Стандартными контрольными высокочувствительными штаммами служили S.aureus ATCC 25923, E. coli ATCC 25922 и Ps.aeruginosa ATCC 27853.

Кроме того, при оценке чувствительности к Максаквину некоторых штаммов сравнительно с другими фторхинолонами (ципрофлоксацином и пефлоксацином) использован метод с применением авто-

Т а б л и ц а 1

Чувствительность клинических штаммов условно-патогенных аэробных бактерий к Максаквину

Микроорганизмы	Всего штаммов	В том числе чувствительных к Максаквину
Acinetobacter anitratus	96	40 (42%)
Citobacter spp.	16	15
Enterobacter cloacae	65	63 (97%)
Escherichia coli	290	272 (94%)
Klebsiella pneumoniae	121	115 (95%)
Klebsiella spp.	20	20
Morganella morganii	12	12
Proteus spp.	42	41
Pseudomonas aeruginosa	258	167 (65%)
Pseudomonas spp.	12	10
S. aureus	380	353 (93%)
S. epidermidis	142	131 (90%)
S. faecalis	67	5 (7%)
Другие бактерии	38	28
В с е г о . . .	1559	1272 (81,6%)