

УДК [616.37-002.2-06:616.37-003.4]-085.33

## Исследование фармакокинетики моксифлоксацина у больных хроническим панкреатитом, осложнённым кистами поджелудочной железы

А.В. Овсянкин<sup>1</sup>, А.А. Мартинович<sup>2</sup>, С.А. Герасимов<sup>1</sup>, П.В. Резник<sup>1</sup><sup>1</sup> Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инфекционные осложнения, связанные с кистами поджелудочной железы, представляют серьёзную проблему из-за отсутствия единых стандартов антибактериальной терапии и профилактики с учётом фармакокинетических особенностей применяемых антибиотиков. Одним из потенциально перспективных препаратов для терапии инфекции кист поджелудочной железы (КПЖ) является моксифлоксацин. В то же время в литературе отсутствуют данные о его фармакокинетике в КПЖ.

В исследование было включено 27 пациентов с КПЖ, от которых получено 28 образцов содержимого кист и 27 образцов плазмы крови. Клинический материал получали через три часа после однократного внутривенного введения 400 мг оригинального препарата моксифлоксацина. Концентрации препарата устанавливались методом обращёно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для расчёта концентрации использовали невзвешенную линейную регрессию для площади хроматографических пиков по отношению к теоретической концентрации моксифлоксацина в калибровочных уровнях. Все расчёты

проводились с использованием программного обеспечения Millennium v2.1. Концентрация моксифлоксацина в содержимом КПЖ составила 0,04–1,98 мг/л (mean ± SD=0,57±0,41). Соответствующие концентрации в плазме крови составили 0,86–2,45 мг/л (mean±SD=1,67±0,39). Концентрация в содержимом КПЖ через 3 часа после внутривенного введения 400 мг препарата была, как правило, ниже таковой в плазме крови, однако выше минимальной подавляющей концентрации большинства бактериальных патогенов. При культуральном исследовании содержимого КПЖ, роста патогенной микрофлоры выявлено не было. Кроме того, у всех оперированных пациентов, получавших МОКС, отсутствовали признаки инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. С учётом того, что концентрация препарата в содержимом КПЖ превышает показатели МПК большинства потенциальных возбудителей, моксифлоксацин может быть эффективен при проведении периоперационной профилактики и терапии у пациентов с кистами поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** моксифлоксацин, киста, концентрация, панкреатит, фармакокинетика

Контактный адрес:

Алексей Александрович Мартинович

Эл. почта: Alex.Martynovich@antibiotic.ru

## Pharmacokinetic Study of Moxifloxacin in Chronic Pancreatitis Complicated with Pancreatic Cysts

A.V. Ovsyankin<sup>1</sup>, A.A. Martinovitch<sup>2</sup>, S.A. Gerasimov<sup>1</sup>, P.V. Reznik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Infectious complications of *pancreatic cysts* (PC) is one of the problem of modern medicine due to insufficient data on pharmacokinetic of majority of antimicrobials resulting to the lack of standards for antimicrobial therapy and prophylaxis of this disorder. One of the promising options for the treatment and prophylaxis of PC-associated infections is moxifloxacin, but there is no data available on its pharmacokinetic in PC.

Twenty eight PK samples and 27 serum samples from 27 patients with PK cysts were included in the study. Samples were obtained 3 hours after 400 mg IV dose of moxifloxacin. Drug concentrations were measured using reversed-phase high performance liquid chromatography. All calculations were done using Millennium

v2.1 software. Moxifloxacin concentrations in PCs were 0.04–1.98 mg/l (mean±SD = 0.57±0.41). Corresponding serum concentrations were 0.86–2.45 mg/l (mean ± SD = 1.67±0.39). In general, PC concentrations of moxifloxacin were lower than serum concentrations, but still higher than MICs for majority of bacterial pathogens. Moreover, no bacterial growth was detected in all PC samples and no clinical signs of infections were registered. Thus, it can be concluded that moxifloxacin may be an interesting option for the therapy and prophylaxis of PC-associated infections.

**Key words:** moxifloxacin, cyst, concentration, pancreatitis, pharmacokinetic.

### Введение

*Кисты поджелудочной железы* (КПЖ) являются поздними осложнениями острого или хронического панкреатита, влияющими на тяжесть состояния пациентов, увеличивающими продолжительность госпитализации больных в связи с возможным развитием осложнений и необходимостью хирургического лечения. В результате хронического панкреатита КПЖ развиваются у 20–40% больных [1, 2], а при остром панкреатите – в 5,1% случаев [3, 4].

Инфицированные КПЖ, абсцессы поджелудочной железы и инфицированный панкреонекроз – разные по тяжести, течению, исходу и тактике лечения поздние инфекционные осложнения панкреатита, развивающиеся со 2–3-й недели заболевания [5–8].

От 15 до 50% всех КПЖ, развившихся в результате острого и хронического панкреатита, являются инфицированными [9–16]. Пациенты с инфицированными КПЖ обычно не предъявляют жалоб, указывающих на септический характер заболевания, в то время как больные с инфицированными некрозами и панкреатогенными абсцессами находятся в тяжёлом состоянии, требующим немедленной коррекции. Летальность у больных с инфицированными КПЖ составляет 6–9%, при панкреатогенных абсцессах – 18–25%, а у пациентов с инфицированными панкреонекрозами достигает 48% [9, 10].

Инфекционные осложнения КПЖ в структуре всех осложнений, связанных с КПЖ, являются наиболее частыми, инфицирование может произойти

спонтанно или в результате диагностических манипуляций. К факторам инфицирования КПЖ относятся инвазивные методы диагностики и лечения, среди которых такие распространённые манипуляции, как ретроградная холангиопанкреатография [16–19] и пункция под ультразвуковым контролем с аспирацией содержимого или последующим дренированием, причём в ряде случаев происходит суперинфицирование КПЖ [7, 8, 16, 19–21].

По данным литературы, микробиологическая картина всех видов инфекционных осложнений острого и хронического панкреатита достаточно сходна и представлена преимущественно грамотрицательной кишечной микрофлорой, наиболее часто – *Escherichia coli* [5, 8, 17, 22–25]. Однако из инфицированных КПЖ достаточно часто могут выделяться и другие представители семейства, такие как *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. и др., а также грам(–) и грам(+) анаэробы, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* [22, 23]. Более 50% КПЖ инфицированы смешанной флорой [26]. В литературе встречаются единичные сообщения о выделении MRSA из панкреатических абсцессов [27], микобактерий туберкулёза [28] и ассоциации *Haemophilus influenzae* и *Eikenella corrodens* [29, 30].

Инфекционные осложнения, связанные с КПЖ, представляют серьёзную проблему из-за отсутствия единых стандартов антибактериальной терапии и профилактики с учётом фармакокинетических особенностей применяемых антибиотиков. Для проведения адекватной, комбинированной с

Таблица 1. Измеренная концентрация МОКС в приготовленных контролях качества

День	Измеренная концентрация, мкг/мл	
	контроль 1	контроль 2
1-й	4,135	0,140
2-й	4,091	0,144
Теоретическая концентрация	4,036	0,134
Макс. отклонение, %	2,453	7,138

Таблица 2. Концентрация аналитических стандартов в калибровочных уровнях

Калибраторы	Концентрация моксифлоксацина,	Концентрация гемифлоксацина,
	мкг/мл	мкг/мл
Уровень 1	4	11
Уровень 2	2	11
Уровень 3	1	11
Уровень 4	0,5	11
Уровень 5	0,25	11
Уровень 6	0,125	11

хирургическим вмешательством, антибактериальной терапии инфицированных КПЖ и профилактики инфицирования КПЖ при хирургических вмешательствах недостаточно руководствоваться чувствительностью выделенного или предполагаемого микроорганизма к антибиотикам. И естественно, при этом назначаемый антибактериальный препарат должен создавать в ткани, секрете и содержимом КПЖ эффективные подавляющие концентрации [31]. Имипенем, меропенем и *фторхинолоны* (ФХ) II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин), наиболее часто используемые для профилактики инфекционных осложнений в лечении острого панкреатита, имеют одни из самых высоких показателей проникновения в ткань поджелудочной железы [31, 32]. В целом, карбапенемы потенциально перекрывают весь спектр наиболее вероятных возбудителей инфекций КПЖ, но ФХ имеют перед ними такие преимущества, как более низкая стоимость и возможность перорального приема. Однако ранние ФХ значительно уступают по широте спектра активности в отношении ряда потенциальных возбудителей (грамположительной флоры и анаэробов) фторхинолонам IV поколения (моксифлоксацин) [33, 34]. Кроме того, *моксифлоксацин* (МОКС) имеет более удобную кратность дозирования; кроме того, есть данные о хорошем проникновении препарата в ткань поджелудочной железы животных и человека [35–37]. Что касается фармакокинетики МОКС в КПЖ, то в литературе подобные данные отсутствуют.

Целью данного исследования явилась оценка концентрации МОКС после однократного внутри-

венного введения в плазме крови и содержимом КПЖ у пациентов с *хроническим панкреатитом* (ХП), полученных при операционном вмешательстве или инвазивных диагностических процедурах.

### Материал и методы

В исследование было включено 27 пациентов с хроническим панкреатитом, осложнённым КПЖ, от которых получено 28 образцов содержимого кист и 27 образцов плазмы крови. Клинический материал получали через три часа после однократного внутривенного введения 400 мг оригинального препарата МОКС. Взятие крови проводилось из вены. Аспират содержимого КПЖ получали путём чрезкожной пункции под контролем УЗИ (10 пациентов), во время операции внутреннего дренирования (11 пациентов) и операции цистэктомии плазменным скальпелем (6 пациентов).

Концентрации МОКС устанавливались методом обращёно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для разделения анализируемых компонентов применялась хроматографическая колонка Symmetry C18 (3,9×150 мм) и подвижная фаза, состоящая из 15% ацетонитрила, 85% 50 мМ хлорида аммония, 7 мМ тетрабутиламмония гидроксида (рН 3,0 с помощью лимонной кислоты). Использовался изократический режим со скоростью потока 1 мл/мин. Флуоресцентная детекция проводилась с активизацией при 287 нм и эмиссией при 465 нм, в качестве внутреннего стандарта использовался гемифлоксацин. Клинические образцы приготавливались путём разведения плазмы крови или жидкости КПЖ равным количеством ацетонитрила,

Таблица 3. Параметры линейной регрессии и процентные отклонения для индивидуальных калибровочных точек, использованных для оценки концентрации МОКС

День	Показатели линейной регрессии*			Реальная концентрация моксифлоксацина (в мкг/мл)/% отклонения калибровочных точек от теоретической концентрации					
	$R^2$	<i>Slope</i>	<i>Intercept</i>	уровень 1	уровень 2	уровень 3	уровень 4	уровень 5	уровень 6
1-й	0,999637	1,959287	-0,021912	3,990	2,011	1,004	0,488	0,255	0,124
2-й	0,998796	1,946248	-0,015045	4,011	2,067	0,996	0,493	0,239	0,128
Теоретическая концентрация				4,036	2,018	1,009	0,505	0,252	0,126
Макс. отклонение, %				1,145	2,423	1,288	3,366	5,159	1,587

**Примечание.** \* Уравнение линейной регрессии: отклик детектора = *Slope* × конц. (мкг/мл) + *Intercept*;  $R^2$  – коэффициент детерминации.

Таблица 4. Концентрации моксифлоксацина в биологических образцах

Моксифлоксацин		Моксифлоксацин	
№ образца	мкг/мл	№ образца	мкг/мл
Moxi_1a	0,618	Moxi_14b	2,019
Moxi_1b	1,478	Moxi_15a	0,299
Moxi_2a	0,625	Moxi_15b	1,718
Moxi_2b	1,985	Moxi_16a	0,286
Moxi_3a	0,594	Moxi_16b	1,297
Moxi_3b	1,491	Moxi_17a	0,417
Moxi_4a	0,718	Moxi_17b	1,704
Moxi_4a	1,3	Moxi_18a	0,548
Moxi_4b	0,339	Moxi_18b	0,864
Moxi_5a	0,17	Moxi_19a	0,489
Moxi_5b	1,488	Moxi_19b	2,448
Moxi_6a	0,265	Moxi_20a	1,981
Moxi_6b	1,536	Moxi_20b	1,783
Moxi_7a	0,339	Moxi_21a	0,517
Moxi_7b	0,86	Moxi_21b	1,799
Moxi_8a	0,483	Moxi_22a	0,692
Moxi_8b	1,508	Moxi_22b	1,102
Moxi_9a	0,163	Moxi_23a	0,036
Moxi_9b	0,878	Moxi_23b	2,025
Moxi_10a	0,381	Moxi_24a	0,979
Moxi_10b	1,831	Moxi_24b	2,189
Moxi_11a	0,714	Moxi_25a	1,146
Moxi_11b	1,583	Moxi_25b	1,417
Moxi_12a	0,549	Moxi_26a	1,086
Moxi_12b	2,444	Moxi_26b	1,67
Moxi_13a	0,127	Moxi_27a	0,082
Moxi_13b	1,634	Moxi_27b	1,807
Moxi_14a	0,726		

**Примечание.** «a» – результат исследования концентрации МОКС в аспирате КПЖ, «b» – результат исследования концентрации МОКС в КПЖ.

полученный после центрифугирования супернатант разводился двойным объёмом воды.

Достоверность метода была подтверждена добавлением контролей качества, анализ которых выявил аккуратность и точность приготовления образцов с погрешностью не более 3%. Для каждого сета независимо готовились два контроля качества с концентрацией моксифлоксацина 4 мкг/мл (SQC1) и 0,125 мкг/мл (SQC2). Они включались в анализ в произвольном порядке наряду с калибраторами и опытными образцами. Для получения SQC1 30 мкл исходного раствора моксифлоксацина добавляли в 970 мкл воды, 10 мкл полученного раствора добавляли к 110 мкл «чистой» плазмы. Для получения SQC2 1 мкл исходного раствора моксифлоксацина добавляли в 1000 мкл воды, 10 мкл полученного раствора добавляли к 110 мкл «чистой» плазмы. Далее 89 мкл исходного раствора гемифлоксацина добавляли в 910 мкл воды, по 10 мкл данного раствора добавляли к каждому контролю качества (итоговая концентрация гемифлоксацина – 11 мкг/мл). Полученные образцы подвергались пробоподготовке. Выявленные значения концентраций сравнивались с теоретическими (табл. 1).

Для определения концентрации моксифлоксацина в образцах использовались серии из 6 калибровочных уровней, полученных методом двойных разведений. Для их приготовления 55 мкл исходного раствора аналитического стандарта разводили в 945 мкл воды. 10 мкл данного раствора добавляли в пробирку с 210 мкл плазмы крови и перемешивали (калибровочный уровень 1). 110 мкл полученного калибровочного уровня переносили в следующую пробирку со 110 мкл плазмы (калибровочный уровень 2) и т.д. до 6-й пробирки. Из последней пробирки 110 мкл раствора удалялись. Для учёта потерь моксифлоксацина в результате связывания с белками крови и осаждения в процессе пробоподготовки в каждый калибровочный уровень был добавлен внутренний стандарт качества – гемифлоксацин. Он был получен разведением 89 мкл исходного раствора аналитического стандарта в 910 мкл воды. 10 мкл данного раствора было добавлено к каждому калибровочному уровню. Полученные образцы подвергали пробоподготовке. Расчет потерь моксифлоксацина производился пропорционально потерям внутреннего стандарта. Таким образом, были получены калибровочные

уровни с известной концентрацией моксифлоксацина и гемифлоксацина (табл. 2). Калибровка была линейна в диапазоне концентраций 0,125–4 мг/л, при коэффициенте корреляции  $\geq 0,9998$ .

### Результаты и обсуждение

Для расчёта концентрации моксифлоксацина использовали невзвешенную линейную регрессию для площади хроматографических пиков по отношению к теоретической концентрации моксифлоксацина в калибровочных уровнях. Все расчёты проводились с использованием программного обеспечения Millennium v2.1. Анализ калибровочных стандартов проводился ежедневно для каждой группы образцов. Отклонение полученной концентрации от теоретической (в %) регистрировалось для всех калибровочных точек (табл. 3).

Концентрация МОКС в содержимом КПЖ больных ХП составила 0,04–1,98 мг/л (mean  $\pm$  SD = 0,57  $\pm$  0,41) (табл. 4). Соответствующие концентрации МОКС в плазме крови составили 0,86–2,45 мг/л (mean  $\pm$  SD = 1,67  $\pm$  0,39). Концентрация моксифлоксацина в содержимом КПЖ через 3 часа после внутривенного введения 400 мг препарата была, как правило, ниже таковой в плазме крови, однако выше *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) для большинства бактериальных патогенов, установленной Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST). При культуральном исследовании содержимого КПЖ роста патогенной микрофлоры выявлено не было. Кроме того, у всех оперированных пациентов, получавших МОКС, отсутствовали признаки инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

С учётом того, что концентрация МОКС в содержимом КПЖ превышает показатели МПК для большинства возбудителей инфекционных осложнений, связанных с КПЖ, МОКС потенциально может быть эффективен при проведении периоперационной профилактики и терапии у пациентов с хроническим панкреатитом, осложнённым кистообразованием. Причем в отличие от офлоксацина и ципрофлоксацина введение МОКС не нужно сочетать с введением метронидазола, так как препарат обладает собственным выраженным антианаэробным эффектом.

### Литература

1. Borman P.C., Beckingham I.J., Chronic pancreatitis. BMJ 2001; 322:660-3.

2. Dunkin B.J., Ponsky J.L., Hale J.C. Ultrasound-direct percutaneous endoscopic cyst-gastrostomy for the treatment of a pancreatic pseudocyst. Surg Endosc 1998; 12:1426-9.
3. Maringhini A., Uomo R., Patti R., Rabitty P., Termini A.,

- Cavallera A., et al. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis - Incidence and natural history. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1669-73.
4. Lumsden A., Bradley E.L. 3d. Secondary pancreatic infection. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:459-67.
  5. Berger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21:130-5.
  6. Trinidad E.E., Ramirez-Ronda C.H., [Pancreatic abscess and infected pseudocyst] Article in Spanish. *Bol Asoc Med P R* 1994; 86:68-70.
  7. Kothaj P., Melus P., Marco L., Pelikan A. [Pancreatic abscesses] Article in Czech. *Bratisl Lek Listy* 1995; 96:250-3.
  8. Fedorac I.J., Ko T.C., Djuricin G., McMahan M., Thompson K., Prinz R.A. Secondary pancreatic infections: are they distinct clinical entities? *Surgery* 1992; 112:824-30.
  9. Delcenserie R., Dellion-Lozinguez M.P., Yzet T., et al. Pancreatic concentration of cefepime. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:711-13.
  10. O'Malley V.P., Cannon J.P., Postier R.G. Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results. *Am J Surg* 1985; 150:680-2.
  11. Isenmann R., Beger H.G. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. *Bailliere's best practice & research* 1999; 13:291-301.
  12. Baron T.H., Morgan D.E. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340:1412-7.
  13. Runzi M., Layer P., Buchler M.W., et al. [The therapy of acute pancreatitis. General guidelines]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2000; 38:571-81.
  14. Uhl W., Isenmann R., Buchler M.W. Infections complicating pancreatitis: diagnosing, treating, preventing. *New horizons (Baltimore, Md)* 1998; 6 (2 Suppl):S72-9.
  15. Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenter* 2006; 101:2379-400.
  16. VanSonnenberg E., Wittich G.R., Casola G., et al. Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: experience in 101 cases. *Radiology* 1989; 170 (3 Pt 1):757-61.
  17. Frommeyer L., Bihl P., Schmidt-Wilcke H.A. [Iatrogenic Candida infection in pancreatic pseudocyst] Article in German. *Gastroenterol* 1991 Aug; 29(8):392-4.
  18. Boerman D., van Gulic T.M., Obertop H., Gouma D.J. Internal drainage of infected pancreatic pseudocysts: safe or sorry? *Dig Surg* 1999; 16(6):501-5.
  19. Kolvenbach H., Hirner A. Infected pancreatic necrosis possibly due to combined percutaneous aspiration, cystogastric pseudocyst drainage and injection of a sclerosant. *Endoscopy* 1991; 2:102-105.
  20. Criano E., De Stefano A.A., Weiner T.M., Jaques P.f. Long term results of percutaneous catheter drainage of pancreatic pseudocysts. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 4:293-298.
  21. Malecka-Panas E., Juszyński A., Chrzastek J., Nowacka B., Jarkowska J., Studniarek M. Pancreatic fluid collections: diagnostic and therapeutic implications of percutaneous drainage guided by ultrasound. *Hepatogastroenter* 1998; 45:873-8.
  22. Yung-Fang Chen, Hsein-Jar Chiang, Jeng-Her Chang. Abdominal fluid collection secondary to acute pancreatitis: treated with percutaneous catheter drainage. *Chin Med J* 1997; 60:265-72.
  23. Delcenserie R., Dellion-Lozinguez M.P., Yzet T., Lepointe B., Hary L., Badoui R., et al. Pancreatic concentration of cefepime. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:711-3.
  24. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. USA: Churchill Livingstone; 2010:1045-54.
  25. Singer M.V., Forssmann K. [Non-surgical therapy of pancreatitis complications (pseudocyst, abscesses, stenoses)] *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83:865-9.
  26. Gerzof S.G., Johnson W.C., Robbins A.H., Spechler S.J., Nabseth D.C. *Arch Surg* 1984; 119:888-93.
  27. G. Gopal Rao, A. Steiger. Linesolid levels in pancreatic abscess. *Clin Microbiol Infection*, Vol.7, Suppl.1, 2001, 269.
  28. Takhtani D., Gupta S., Suman K., Kakkar N., Challa S., Wig J.D., Suri S. Radiology of pancreatic tuberculosis: a report of three cases. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1832-4.
  29. Lutwick L.I. Pancreatic abscess with *Haemophilus influenzae* and *Eikenella corrodens*. *JAMA* 1976; 236:2091-2.
  30. Ljubicic N., Bilic A. Inflamed pancreatic pseudocysts: optimization of pseudocysts fluid culture technique. *Z Gastroenterol* 1993; 3:198-200.
  31. Büchler M., Malfertheiner P., Friess H., et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992; 103:1902-8.
  32. Adam U., Herms S., Werner U., et al. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis. *Infection* 2001; 29:326-31.
  33. Gloor B., Müller C.A., Worni M., et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multi-resistant organisms. *Arch Surg* 2001; 136:592-6.
  34. Beger H.G., Rau B., Isenmann R., et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5:10-9.
  35. Siefert H.M., Kohlsdorfer C., Steinke W., et al. Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: tissue distribution in male rats. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(Suppl B):61-7.
  36. Wacke R., Park S., Mundkowski R.G., et al. The penetration of moxifloxacin into the pancreas of male rats in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Chemotherapy* 2003; 49: 167-71.
  37. Wacke R., Förster S., Adam U., et al. Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:994-9.