

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ • ДАЙДЖЕСТ • ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Определение оптимальной дозы левофлоксацина у пациентов с ожирением

В настоящее время существуют детальные рекомендации по уменьшению дозировки левофлоксацина при сниженной функции почек. При этом возрастающая распространенность ожирения обуславливает необходимость разработки рекомендаций относительно увеличения стандартной дозировки левофлоксацина в данной группе пациентов.

Целью настоящего исследования было изучить фармакокинетику препарата и влияние изменений массы тела и функции почек на клиренс левофлоксацина (КЛ) и площадь под фармакокинетической кривой за 24 ч (AUC_{24}).

Материалы и методы. В исследовании использовались данные пациентов старше 18 лет с индексом массы тела ≥ 40 кг/м², проходивших лекарственный мониторинг. Для определения индивидуальных особенностей фармакокинетики и AUC_{24} была проведена оценка максимальной апостериорной вероятности на линейной двухкамерной фармакокинетической модели. Клиренс креатинина рассчитывался по формуле Кокрофта-Гольца.

Результаты. У 68 пациентов с массой тела 98-250 кг средняя суточная доза и AUC_{24} составили 1000 мг и 90,7 мг \cdot ч/л соответственно. КЛ демонстрировал существенную зависимость от роста пациента. Значительного влияния массы тела пациента на КЛ не отмечено. Таким образом, КЛ в наибольшей степени зависел от клиренса креатинина и идеальной массы тела, которая, по сути, является производным от роста. По предположению исследователей эмпирическое назначение 4 вариантов дозировки левофлоксацина (500, 750, 1000, 1250 мг) у пациентов с ожирением в зависимости от клиренса креатинина в 90% случаев должно приводить к показателям AUC_{24} в диапазоне 50-150 мг \cdot ч/л. В дальнейшем для индивидуализации режима назначения препарата могут использоваться лекарственный мониторинг и информация о типе возбудителя.

Выводы. Предлагаемый метод может рассматриваться в качестве альтернативы нынешней парадигме, основанной на использовании фиксированных дозировок левофлоксацина.

Pai M.P. et al. Levofloxacin Dosing Regimen in Severely Morbidly Obese Patients (BMI ≥ 40 kg/m²) Should Be Guided by Creatinine Clearance Estimates Based on Ideal Body Weight and Optimized by Therapeutic Drug Monitoring. Clin Pharmacokinet. 2014 Aug; 53 (8): 753-762.

Роль S. pneumoniae и H. influenzae в обострениях ХОЗЛ и их чувствительность к левофлоксацину

Целью настоящего исследования было выяснить распространенность обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), вызванных Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae, а также определить чувствительность указанных микроорганизмов к левофлоксацину.

Материалы и методы. Перекрестное исследование проходило на базе госпиталя г. Карачи (Пакистан) с июля 2009 г. до января 2010 г. В исследовании приняли участие 105 пациентов с ХОЗЛ (90 мужчин и 15 женщин, средний возраст $62 \pm 10,2$ года), которые были госпитализированы в связи с обострением заболевания. Образцы мокроты участников были направлены на микробиологическое исследование. Для проведения статистического анализа использовалась программное обеспечение SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Результаты. S. pneumoniae был выделен у 33 (31,4%) пациентов, H. influenzae – у 13 (12,4%). Чувствительность S. pneumoniae к левофлоксацину имела место в 97% случаев, H. influenzae – в 100% случаев.

Выводы. S. pneumoniae и H. influenzae по-прежнему являются наиболее частыми возбудителями, ответственными за развитие обострений ХОЗЛ. Левофлоксацин, в свою очередь, остается высокоэффективным антибиотиком по отношению к основным возбудителям обострений ХОЗЛ, хотя S. pneumoniae начинает развивать устойчивость к воздействию данного препарата. Результаты работы свидетельствуют о необходимости наблюдения за изменениями в моделях резистентности распространенных патогенных микроорганизмов к антибиотикам, которые наиболее широко применяются в лечении обострений ХОЗЛ.

Furqan S., Paracha S.A. Frequency of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in acute exacerbation of chronic obstructive airway disease and their sensitivity to levofloxacin. J Pak Med Assoc. 2014 Apr; 64 (4): 399-402.

Эффективность и безопасность левофлоксацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией

Левофлоксацин, представитель респираторных фторхинолонов широкого спектра действия, эффективен против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также атипичных микроорганизмов. На основании изучения фармакодинамики и фармакокинетики препарата в Японии левофлоксацин назначается внутривенно в дозировке 500 мг 1 р/сут. Однако до недавнего времени отсутствовали проспективные исследования безопасности и эффективности левофлоксацина у пациентов с внутрибольничной пневмонией, которые нуждаются в медицинском уходе.

Целью данного исследования было изучить эффективность и безопасность левофлоксацина у пациентов с внутрибольничной пневмонией категорий В и С, который назначался согласно рекомендациям Японского респираторного общества.

Материалы и методы. Левофлоксацин назначался пациентам в дозировке 500 мг 1 р/сут. Для оценки клинической эффективности и безопасности препарата использовались данные о симптоматике заболевания, результаты лабораторного исследования периферической крови пациентов и рентгенографии грудной клетки. В начале исследования для изучения безопасности препарата были зарегистрированы 62 пациента (22 женщины и 40 мужчин, средний возраст 81,2 года). На этапе изучения клинической эффективности препарата были задействованы 54 пациента, из них 96,3% – в возрасте старше 65 лет.

Результаты. Внутрибольничная пневмония категории В диагностирована у 33 пациентов, категории С – у 21 участника. Эффективность левофлоксацина составила 81,8 и 90,5% для внутрибольничной пневмонии категории В и С соответственно. Кроме того, эффективность препарата оценивалась как 100, 86,7 и 77,8% при внутрибольничной пневмонии легкой, средней и тяжелой степени тяжести по шкале A-DROP. Возможные побочные эффекты имели место у 9 пациентов, из них у 2 больных на фоне дисфункции печени, у 5 – дисфункции почек и у 1 – тромбоцитопении. У остальных пациентов с дисфункцией печени и почек после начала терапии левофлоксацином наблюдались легкие нарушения, которые разрешились вскоре после прекращения лечения. У 1 пациента с тромбоцитопенией левофлоксацин заменили другим антибиотиком, что также привело к нормализации уровня тромбоцитов.

Выводы. Как показали результаты исследования, левофлоксацин является эффективным и достаточно безопасным антибиотиком для лечения внутрибольничной пневмонии категорий В и С.

Yamasaki K. et al. Efficacy and safety of levofloxacin in patients with nursing and healthcare-associated pneumonia. Jpn J Antibiot. 2014 Feb; 67 (1): 23-32.

Клинические и бактериологические аспекты оптимизации эрадикационной терапии второй линии при инфекции H. pylori

Для фторхинолонов характерно достаточно быстрое развитие резистентности. Для достижения высокой степени эрадикации патогенных микроорганизмов данная группа препаратов должна назначаться с осторожностью.

Целью настоящего исследования было определить клинические и бактериологические аспекты оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori с использованием левофлоксацина.

Материалы и методы. В общей сложности были задействованы 158 пациентов с инфекцией H. pylori, у которых стандартная 7-дневная тройная эрадикационная терапия (ингибиторы протонной помпы 2 р/день, кларитромицин 500 мг 2 р/день, амоксициллин 1 г 2 р/день) оказалась неэффективной. Участники исследования по назначению врачей получали 10-дневную (группа А) или 14-дневную (группа В) тройную эрадикационную терапию, содержащую левофлоксацин (левофлоксацин 500 мг 1 р/день, амоксициллин 1 г 2 р/день, эзомепразол 40 мг 2 р/день). Через 8 нед была проведена оценка результатов терапии.

Результаты. ПТ-анализ продемонстрировал степень эрадикации 67,1 и 84,8% для группы А и В соответственно. При полном соблюдении протокола исследования степень эрадикации в группах А и В составила 73,6 и 90,5% соответственно. В группе А при наличии штаммов H. pylori, чувствительных к левофлоксацину, степень эрадикации составила 92,9% (13/14), тогда как в отношении резистентных штаммов степень эрадикации снижалась до 12,5% (1/8). В группе В у пациентов с чувствительными к левофлоксацину штаммами H. pylori степень эрадикации составила 100%, в то время как у участников с резистентными штаммами – 50%.

Выводы. Результаты исследования подтверждают эффективность 14-дневной эрадикационной терапии. Важно отметить, что 10-дневная терапия может быть оптимальным выбором при условии лабораторного подтверждения чувствительности возбудителя к левофлоксацину. Наиболее существенными факторами, влияющими на эффективность терапии, являются ее продолжительность и наличие резистентности. На основании этих данных можно утверждать, что оптимизированная терапия H. pylori должна назначаться только пациентам с чувствительными штаммами, уровень ее успешности в этом случае составляет более 90%.

Tai W.C. The Clinical and Bacteriological Factors for Optimal Levofloxacin-Containing Triple Therapy in Second-Line Helicobacter pylori Eradication. PLoS One. 2014 Aug 20; 9 (8).

Применение левофлоксацина при идиопатическом фиброзирующем альвеолите

У пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) наблюдается значительное нарушение диффузионной способности легких, что может повлиять на концентрации различных препаратов, в т. ч. антибиотиков.

Целью данного исследования было сравнить внутрилегочные концентрации левофлоксацина у пациентов с ИФА и лиц с нормальной функцией легких.

Материалы и методы. В экспериментальную группу вошли 10 пациентов с подтвержденным диагнозом ИФА и диффузионной функцией легких в пределах 40-70% от прогнозируемых значений. Контрольную группу составили здоровые добровольцы с нормальной диффузионной способностью легких. Забор крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа был проведен через 3-3,5 ч после начала голодания. Левофлоксацин назначался перорально в дозировке 500 мг. Для измерения концентраций левофлоксацина в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография. Между группами не было значительных отличий в таких параметрах, как возраст, масса тела, рост, клиренс креатинина и скорость получения жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Проведено также вычисление концентрации левофлоксацина в жидкости выстилающего эпителия легких.

Результаты. Концентрации левофлоксацина в сыворотке крови пациентов экспериментальной и контрольной группы составили $5,97 \pm 1,28$ и $6,84 \pm 3,43$ мкг/мл соответственно. Концентрация левофлоксацина в жидкости выстилающего эпителия легких в контрольной группе составила $27,81 \pm 21,36$ мкг/мл, в экспериментальной – $10,17 \pm 2,46$ мкг/мл.

Выводы. У пациентов с ИФА внутрилегочная концентрация левофлоксацина значительно ниже таковой у лиц с нормальной диффузионной способностью легких. Однако следует отметить, что у пациентов с ИФА при назначении левофлоксацина в дозировке 500 мг концентрация антибиотика в жидкости выстилающего эпителия легких превышала МПК₉₀ наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций. Таким образом, высокая антибактериальная эффективность левофлоксацина может обеспечивать успех лечения респираторных инфекций при ИФА.

Huang H. et al. Intrapulmonary concentration of levofloxacin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Pulm Pharmacol Ther. 2014 Jun; 28 (1): 49-52.

Сравнительное исследование эффективности парентерального введения левофлоксацина в дозировках 750 и 500 мг при внебольничной пневмонии

Целью данного рандомизированного плацебо контролируемого клинического исследования было сравнить эффективность и безопасность парентерального введения левофлоксацина в дозировках 750 мг в течение 5 дней и 500 мг в течение 7-14 дней для лечения внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. Пациентов (n=241) из 10 медицинских центров рандомизировали в 1-ю (n=121) и 2-ю (n=120) группу для парентерального введения левофлоксацина в дозировках 750 и 500 мг соответственно. Средняя общая доза препарата составила 3750 мг в 1-й и 4500 мг во 2-й группе.

Результаты. Степень эрадикации возбудителя достигла 100% в обеих группах. Общий уровень эффективности составил 86,2% (94/109) и 84,7% (94/111) для 1-й и 2-й группы соответственно. Результаты статистического анализа показали, что дозировка 500 мг не уступала по эффективности дозировке 750 мг. Наиболее распространенным побочным эффектом терапии стали реакции в месте инъекции. В обеих группах большинство побочных эффектов были слабовыраженными и легко переносились пациентами.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что внутривенное введение левофлоксацина в дозировке 750 мг в течение 5 дней как минимум так же эффективно и хорошо переносится пациентами, как и в дозировке 500 мг в течение 7-14 дней.

Zhao X. et al. A randomized controlled clinical trial of levofloxacin 750 mg versus 500 mg intravenous infusion in the treatment of community-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 Nov 15.

Подготовил Игорь Кравченко