

Персоналізована терапія левофлоксацином: фокус на фармакокінетику

В останній редакції Стандартів акредитації Об'єднаної міжнародної комісії (Joint Commission International – JCI) лікарі та фармацевти, відповідально призначаючи або відпускаючи той чи інший препарат, повинні мати повну інформацію про найкраще лікарське засіб (доза, шлях введення, міждозовий інтервал, одобрені показання та ін.) та оцінювати ключові характеристики пацієнта (стать, вік, масу та площу поверхні тіла, поточний діагноз, алергологічний анамнез, статус харчування, клініко-лабораторні показники, такі як функції нирок та печінки, міжнародне нормалізоване відношення (МНО), рутинні аналізи крові, рівні препарату в сироватці та ін.). Цей підхід відображає сучасний тренд медицини до більш персоналізованої терапії.

Левофлоксацин – антибіотик широкого спектра дії класу фторхінолонів. Після перорального прийому він всасується швидко і практично повністю (біодоступність $\geq 99\%$), при цьому пікова концентрація в плазмі (C_{max}) досягається зазвичай через 1–2 години. Профіль концентрації левофлоксацина в плазмі при внутрішньому введенні по показателю AUC (площа під кривою «концентрація – час») порівняємо з таким самим для перорального прийому при використанні еквівалентних доз. З організму левофлоксацин виводиться переважно (87%) в незміненому вигляді нирками. Середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить 6–8 годин.

Левофлоксацин повинен призначатися відповідно до вказівок, наведених в інструкції застосування. Тем не менше, недавній моніторинг адекватності медичних призначень показав повне відсутня індивідуалізованого підходу при лікуванні левофлоксацином – всім пацієнтам незалежно від їх характеристик препарат призначався в однаковій дозі 500 мг. Prajapati та Ganguly вивчали точність підбору дози та міждозового інтервалу у пацієнтів з нирковою дисфункцією та встановили, що з 1388 препаратів, застосованих у пацієнтів, доза 180 (13,45%) повинна була коректуватися в залежності від кліренсу креатиніну. З цих 180 препаратів призначення 146 (81,11%) лікарських засобів здійснювалося без урахування ниркової функції та було розцінено як невідповідне, і перше місце серед таких призначень займав левофлоксацин.

В останні роки з'явилися нові дані щодо фармакокінетики та терапевтичних ефектів левофлоксацина. Мета цього огляду – на основі цих даних надати актуальну інформацію, яка допоможе лікарям персоналізувати дозування левофлоксацина та раціонально використовувати цей ефективний та безпечний антибіотик в рутинній клінічній практиці.

Предотвращение селекции резистентных штаммов

Фторхінолоны обладают концентрационно-зависимым бактерицидным и постантибиотическим эффектами. По сравнению с широко применяемым режимом терапии левофлоксацином 500 мг 1 р/сут 10 дней у пациентов с внебольничной пневмонией, острым бактериальным синуситом, осложненными инфекциями мочевыводящих путей и острым пиелонефритом высокодозовый короткий курс (750 мг 1 р/сут 5 дней) позволяет максимизировать бактерицидный эффект препарата и снизить потенциал появления антибиотикорезистентности. Кроме того, этот режим обеспечивает лучший комплаенс благодаря меньшей длительности лечения и удобной периодичности приема 1 р/сут.

Изменения фармакокинетического профиля и подбор дозировки левофлоксацина в отдельных популяциях пациентов представлены в таблице.

Внутривенное vs пероральное назначение

В рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что пероральный и внутривенный пути введения левофлоксацина являются взаимозаменяемыми.

Междозовый интервал

При изучении фармакокинетики левофлоксацина 500 мг 1 р/сут, 100 мг 3 р/сут, 200 мг 2 р/сут и 200 мг 3 р/сут у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящего тракта было установлено, что более высокие показатели AUC₀₋₂₄ и C_{max} достигаются при назначении препарата 500 мг 1 р/сут. Следовательно, именно эта дозировка рекомендуется для снижения селекции резистентных штаммов и эффективности эрадикации уропатогенов.

Взаимодействие с пищей

Общая биодоступность левофлоксацина при пероральном применении после употребления жирной пищи в целом не изменяется, несмотря на некоторое замедление абсорбции. В то же время апельсиновый сок (обычный или обогащенный кальцием) снижает значения C_{max} левофлоксацина на 14–18% и удлиняет T_{max} примерно на 50%. Предполагаемым механизмом взаимодействия левофлоксацина и компонентов апельсинового сока является конкуренция за транспортеры тонкого кишечника, такие как Р-гликопротеин и органические анион-транспортные полипептиды.

Лекарственные взаимодействия

Тамсулозин изменяет фармакокинетику левофлоксацина в ткани предстательной железы (повышает C_{max}, удлиняет t_{1/2} и снижает клиренс), не влияя на концентрацию антибиотика в плазме, печени и почках. Это обуславливает более высокую клиническую и бактериологическую эффективность комбинированной терапии этими препаратами у пациентов с хроническим воспалительным простатитом.

Одновременный пероральный прием препаратов, содержащих би- или тривалентные катионы, может снижать абсорбцию фторхинолонов и способствовать появлению резистентных штаммов.

Левофлоксацин (как и амоксициллин, азитромицин, ципрофлоксацин и моксифлоксацин) может значительно потенцировать антикоагулянтный эффект варфарина и таким образом повышать риск развития кровотечений. Если левофлоксацин показан пациенту, принимающему варфарин, нет необходимости заменять его другим

антибиотиком, однако следует тщательно контролировать МНО и при необходимости снижать дозу варфарина.

Левофлоксацин существенно не изменяет фармакокинетику циклоспорина (в отличие от ципрофлоксацина и моксифлоксацина, которые значительно повышают концентрацию циклоспорина в крови).

Персонализированное назначение левофлоксацина позволяет обеспечить лучшую безопасность и эффективность лечения и минимизировать вероятность селекции резистентных штаммов. Представленные данные относительно фармакокинетики и индивидуального дозирования левофлоксацина открывают новые горизонты для его применения в клинической практике.

Статья печатается в сокращении.

Источник: Gao C.H., Yu L.S., Zeng S. et al. Personalized therapeutics for levofloxacin: a focus on pharmacokinetic concerns. Ther Clin Risk Manag. 2014 Mar 27; 10: 217-227.

Подготовил Алексей Терещенко

Персонализированное лечение не обязательно должно быть дорогостоящим, но всегда должно быть качественным. Этому принципу соответствует отечественный препарат левофлоксацина Лефлоцин («Юрия-Фарм»), представленный в лекарственной форме для внутривенного введения (раствор для инфузий 5 мг/мл в бутылке или контейнере 100 или 150 мл). При доказанной клинической эффективности и высоком качестве Лефлоцин обладает демократичной ценой, что делает современную персонализированную антибиотикотерапию доступной для всех пациентов. – Прим. ред.

Таблица. Изменения фармакокинетического профиля и подбор дозировки левофлоксацина в отдельных популяциях пациентов

Пациенты	Изменения фармакокинетики	Рекомендации
Пациенты с ожирением	Значительные колебания клиренса левофлоксацина. У пациентов с ожирением и нормальной функцией почек левофлоксацин может выводиться быстрее, чем у лиц с нормальной массой тела	Необходимо учитывать возможность недостаточной дозировки. Альтернативной левофлоксацину может быть моксифлоксацин (если он показан)
Пациенты с муковисцидозом	Стандартного 2-часового интервала между приемом препаратов кальция и левофлоксацина недостаточно для предотвращения хелатирующего взаимодействия. Замедлена абсорбция при пероральном приеме по сравнению с пациентами без муковисцидоза	Следует максимально разделить по времени прием поливалентных катионов и левофлоксацина
Мужчины vs женщины	В инструкции гендерные различия в фармакокинетике не указаны. В одном небольшом исследовании (G.L. Drusano et al., 2011) показатель V _{ss} при внутривенном введении был значительно ниже у женщин, чем у мужчин (с поправкой на массу тела)	Потенциальные гендерные различия в фармакокинетике, эффективности и токсичности левофлоксацина необходимо изучить в более крупных исследованиях
Дети vs взрослые	У детей в возрасте <5 лет клиренс левофлоксацина происходит почти в 2 раза быстрее, чем у взрослых. В результате общая системная экспозиция (AUC) составляет примерно 50% от таковой у взрослых	У детей в возрасте ≥ 5 лет суточная доза левофлоксацина составляет 10 мг/кг; дети в возрасте от 6 мес до 5 лет должны получать препарат в дозе 10 мг/кг каждые 12 ч
Пациенты пожилого возраста	Вероятность достижения AUC ₀₋₂₄ /МПК 30 при терапии левофлоксацином 500 мг 1 р/сут составляет 95,7% у больных пожилого возраста (≥ 65 лет) по сравнению с пациентами в возрасте <65 лет. Фармакокинетика левофлоксацина у больных пожилого возраста с внебольничной пневмонией значительно отличается от таковой у пациентов более молодого возраста	Левофлоксацин, назначаемый в дозе 750 мг 1 р/сут, обеспечивает высокую вероятность достижения целевых концентраций и улучшенную бактериологическую эффективность в отношении S. pneumoniae у пациентов с внебольничной пневмонией
Пациенты ОИТ	Значительные различия в фармакокинетике по сравнению со здоровыми лицами. Средняя общая экспозиция левофлоксацина при достижении равновесной концентрации в плазме у пациентов ОИТ с ранней вентилятор-ассоциированной пневмонией при дозировке препарата каждые 12 с примерно на 30–40% ниже, чем у здоровых добровольцев	У пациентов ОИТ с нормальной почечной функцией для лечения ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии можно использовать левофлоксацин внутривенно 500 мг 2 р/сут
Пациенты с клиренсом креатинина <50 мл/мин	Различия в клиренсе креатинина объясняют подавляющее большинство случаев популяционной вариабельности плазменного клиренса левофлоксацина	Доза левофлоксацина должна быть индивидуализирована на основании клиренса креатинина, особенно если последний составляет <50 мл/мин

Примечания: V_{ss} – объем распределения при достижении равновесного состояния; МПК – минимальная подавляющая концентрация; ОИТ – отделение интенсивной терапии.