ZU_2014_Hirurg_3.qxd 04.11.2014 12:42 Page 37

Персонализированная терапия левофлоксацином в хирургической практике: фокус на фармакокинетику

В последней редакции Стандартов аккредитации Объединенной международной комиссии (Joint Commission International) врач и фармацевт, соответственно назначающий или отпускающий тот или иной препарат, должны обладать полной информацией о самом лекарственном средстве (доза, пути введения, междозовый интервал, одобренные показания и др.) и оценивать ключевые характеристики пациента (пол, возраст, масса и площадь поверхности тела, текущий диагноз, аллергологический анамнез, статус питания, результаты клинико-лабораторных исследований, таких как определение почечной и печеночной функции, международного нормализованного отношения, рутинные анализы крови, измерение уровня препарата в сыворотке и др.). Этот подход отражает современный тренд медицины к более персонализированному лечению.

Левофлоксацин – антибиотик широкого спектра действия класса фторхинолонов. После перорального приема он всасывается быстро и практически полностью (биодоступность ≥99%), при этом пиковая концентрация в плазме (C_{max}) достигается обычно через 1-2 ч. Профиль концентрации левофлоксацина в плазме при внутривенном введении по показателю AUC (площадь под кривой «концентрация-время») сопоставим с таковым таблеток для перорального приема при использовании эквивалентных доз. Из организма левофлоксацин выводится преимущественно (87%) в неизмененном виде почками. Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 6-8 ч.

Левофлоксацин необходимо назначать в соответствии с указаниями, приведенными в инструкции по применению. Тем не менее недавно проведенный мониторинг адекватности врачебных назначений показал полное отсутствие индивидуализированного подхода при лечении левофлоксацином – всем пациентам независимо от их характеристик препарат назначался в одинаковой дозе 500 мг. Prajapati и Ganguly изучали точность подбора дозы и междозового интервала у пациентов с почечной дисфункцией и установили, что для 180 (13,45%) из 1388 препаратов, назначенных больным, потребовалась коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина. Из этих 180 препаратов назначение 146 лекарственных средств (81,11%) осуществлялось без учета почечной функции и было расценено как несоответствующее, и первое место среди таких назначений занял левофлоксацин.

В последние годы появились новые данные относительно фармакокинетики и терапевтических эффектов левофлоксацина. Цель настоящего обзора – на основании этих данных предоставить актуальную информацию, которая поможет врачам персонализировать дозировку левофлоксацина и рационально использовать этот эффективный и безопасный антибиотик в рутинной хирургической практике.

Предотвращение селекции резистентных штаммов

Фторхинолоны обладают концентрационно-зависимым бактерицидным и постантибиотическим эффектом. Для определения оптимальной дозировки фторхинолонов и оценки ответа на лечение широко используются два ФК/ФД-показателя – отношение площади под кривой «концентрация-время» за 24 ч (AUC24) к минимальной подавляющей концентрации (МПК) (AUC24/МПК) и отношение пиковой концентрации (C_{max}) к МПК (C_{max}/МПК). У пациентов, получающих левофлоксацин, AUC24/МПК позволяет прогнозировать микробиологические исходы, а C_{max}/МПК является индикатором селекции резистентности.

При изучении фармакокинетического профиля левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки, 100 мг 3 раза в сутки, 200 мг 2 раза в сутки и 200 мг 3 раза в сутки у пациентов с осложненными инфекциями было установлено, что более высокие показатели AUC_{0-24} и C_{max} достигаются при назначении препарата в дозе 500 мг 1 раз в сутки (Deguchi et al., 2011). Следовательно, именно эта дозировка рекомендуется дня снижения селекции резистентных штаммов и эффективной эрадикации патогенов.

По сравнению с традиционным режимом применения левофлоксацина (500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней) у пациентов с осложненными инфекциями рациональной альтернативой является высокодозовый (750 мг 1 раз в сутки) краткосрочный (5 дней) курс лечения, позволяющий максимизировать концентрационно-зависимый бактерицидный эффект левофлоксацина и снизить потенциал селекции резистентных штаммов. Кроме того, этот режим обеспечивает лучший комплайенс благодаря меньшей продолжительности лечения и удобному применению 1 раз в сутки (Anderson, Perry, 2008; Noreddin et al., 2011).

Изменения фармакокинетики и подбор дозы левофлоксацина в отдельных популяциях больных

Пациенты с ожирением. Ожирение (индекс массы тела – ИМТ – >30 кг/м²) обусловливает ряд изменений фармакокинетики, в том числе повышает объем распределения, изменяет печеночный метаболизм и почечную экскрецию. Cook и соавт. (2011) изучали влияние ожирения на фармакокинетические параметры левофлоксацина при однократном внутривенном введении 750 мг пациентам с ИМТ, приближающимся к 50 кг/м². Показатель C_{max} у этих больных практически не отличался от такового у пациентов с нормальным весом, однако в популяции с ожирением наблюдалась выраженная вариабельность клиренса левофлоксацина. У больных с ожирением и нормальной почечной функцией клиренс препарата существенно повышался, что приводило к значительному уменьшению AUC.

Luque и соавт. (2011) оценивали фармакокинетический профиль левофлоксацина у пациента с морбидным ожирением (вес 179 кг, ИМТ 56,2 кг/м²). Больной получал препарат в дозе 750 мг (4 мг/кг) внутривенно каждые 12 ч. В результате была достигнута экспозиция, в 2 раза превышающая соответствующий показатель при использовании стандартной дозы 750 мг 1 раз в сутки у здоровых пациентов без ожирения. Кроме того, у больного отмечен более длительный период полувыведения вследствие повышения объема распределения после достижения равновесного состояния (Vss). В целом эти данные свидетельствуют о том, что лечение левофлоксацином больных с ожирением целесообразно назначать с нагрузочной дозы препарата для быстрого достижения равновесного состояния, после чего переходить на менее частое введение (реже 1 раза в 12 ч) для предотвращения возможной кумуляции препарата.

Пожилые пациенты. В популяционном исследовании с участием 522 человек, в том числе здоровых добровольцев и больных с различными инфекциями, было установлено, что у пожилых лиц (в возрасте ≥65 лет) наблюдается снижение клиренса на 32% и увеличение объема распределения на 6% (Tanigawara et al., 1995). Используя моделирование по методу Монте-Карло, Noreddin и соавт. (2005) определили, что вероятность достижения AUC_{0-24}/МПК 30 на фоне терапии левофлоксацином 500 мг 1 раз в сутки составляет 95,7% у пожилых больных (≥65 лет) по сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, при использовании доз 750 и 1000 мг 1 раз в сутки – 98,1 vs 90,1% и 99,2 vs 95,2%. В целом более высокий показатель AUC и пролонгированный период полувыведения у пожилых пациентов свидетельствуют о более высокой вероятности достижения целевого отношения AUC/МПК и улучшенной бактериологической эффективности.

Мужчины vs женщины. Overholster и соавт. сравнивали фармакокинетические характеристики левофлоксацина (500 мг внутривенно однократно) у мужчин и женщин и установили, что у женщин экспозиция препарата (AUC) на 24% выше при значительно меньшем Vss ($p<0,01$) и более медленном клиренсе ($p<0,01$). При поправке на тощую и общую массу тела различия в клиренсе уменьшились, однако Vss остался достоверно более низким у женщин. Авторы пришли к выводу, что подбор дозы левофлоксацина в зависимости от пола является рациональным, при этом женщины могут иметь более высокий риск токсичности, чем мужчины, а у последних могут требоваться более высокие дозы для достижения оптимальной эффективности. В другом исследовании Bailey и соавт. продемонстрировали, что мужской пол является независимым предиктором резистентности к левофлоксацину ($p<0,05$). Следует отметить, что актуальная инструкция для применения левофлоксацина, одобренная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), не содержит указаний на наличие гендерных различий в фармакокинетике.

Пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии (ОИТ). У пациентов ОИТ фармакокинетика антибактериальных препаратов в целом отличается от таковой у здоровых лиц. Tayab и соавт. изучали взаимосвязь между характеристиками госпитализированных в ОИТ больных и фармакокинетическими параметрами левофлоксацина и установили, что клиренс креатинина является статистически значимым предиктором вариабельности общего клиренса левофлоксацина (Tayab et al,. 2006).

У пациентов ОИТ, находящихся на терапии левофлоксацином, наблюдаются значительные различия в фармакокинетике по сравнению со здоровыми лицами. В частности, у больных с высоким почечным клиренсом, получающих стандартную дозу левофлоксацина (500 мг), может не достигаться необходимое соотношение AUC/МПК, результатом чего может быть сниженный антибиотический эффект. И наоборот, пациенты со сниженным почечным клиренсом могут подвергаться большей экспозиции левофлоксацина вследствие более высокого показателя AUC/МПК (Rebuck et al., 2002). Таким образом, у больных, госпитализированных в ОИТ, в особенности у пациентов со сниженной почечной функцией, необходимо определять оптимальные режимы дозировки для предотвращения значимой аккумуляции препарата и профилактики побочных эффектов.

Sanchez Navarro и соавт. оценивали влияние клинических факторов в ОИТ на фармакокинетический профиль левофлоксацина в дозе 500 мг/сут (Sanchez Navarro et al., 2005). Множественный регрессионный анализ показал, что единственным независимым фактором был клиренс креатинина, ответственный более чем за 85% вариабельности AUC. Объем распределения препарата статистически значимо коррелировал с тяжестью состояния, оцененной по Упрощенной шкале острой физиологии II (SAPS II). Авторы рекомендуют учитывать клиренс креатинина, а также общую массу тела и тяжесть заболевания при выборе оптимальной дозировки левофлоксацина для достижения значений AUC/МПК и C_{max}/ПМК, ассоциирующихся с высокой вероятностью клинического успеха.

Pea и соавт. (2006) изучали фармакокинетику и фармакодинамику левофлоксацина у пациентов ОИТ, получавших препарат внутривенно в дозе 500 мг 2 раза в сутки по поводу ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии. Средняя общая экспозиция левофлоксацина по достижению равновесного состояния на протяжении 12-часового междозового интервала у этих пациентов была на 30-40% ниже, чем у здоровых добровольцев. Такое снижение экспозиции может быть обусловлено значительно более высоким средним клиренсом креатинина у пациентов ОИТ по сравнению со здоровыми лицами (3,40 vs 2,42 мл/мин/кг соответственно) и, как следствие, более коротким $t_{1/2}$ (5,2 vs 7,6 ч). Кроме того, у пациентов ОИТ 76% левофлоксацина экскретировалось с почками в неизмененном виде (у здоровых лиц – 68%). Ускоренная элиминация левофлоксацина у пациентов ОИТ частично может объясняться одновременным назначением препаратов для лечения сопутствующих заболеваний (допамина, фуросемида, маннитола и др.).

Пациенты с клиренсом креатинина <50 мл/мин. Preston и соавт. разработали популяционную модель распределения левофлоксацина и установили, что клиренс креатинина является главным фактором, отвечающим за вариабельность плазменного клиренса препарата. Следовательно, дозу левофлоксацина необходимо подбирать с учетом клиренса креатинина, особенно если последний составляет менее 50 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина 20-49 мл/мин рекомендуется стартовая доза 500 мг с последующим назначением 250 мг каждые 24 ч или стартовая доза 750 мг и затем 750 мг каждые 48 ч. При клиренсе креатинина <20 мл/мин, включая пациентов на гемодиализе или перитонеальном диализе, после применения стартовой дозы 500 или 750 мг лечение продолжают в дозе 250 или 500 мг каждые 48 ч.

Благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики, высокая эффективность и хороший профиль безопасности левофлоксацина обосновывают его широкое применение при инфекциях различной локализации и степени тяжести у больных хирургического профиля. Персонализированное лечение левофлоксацином с учетом различий в фармакокинетике в различных популяциях пациентов позволит получить оптимальные клинические и бактериологические результаты. Во многих клинических ситуациях более высокая эффективность и минимизация селекции резистентных штаммов достигаются при использовании левофлоксацина в повышенной дозе – 750 мг. В этом отношении заслуживает внимания отечественный препарат Лефлоцин («Юрия-Фарм») – единственный на фармацевтическом рынке инфузионный левофлоксацин в дозе 750 мг в одном флаконе.

По материалам статьи:
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: 217-27.

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.