

Эффективность применения левофлоксацина – слагаемые успеха

С.К. Зырянов¹, Ю.Б. Белоусов¹, А.В. Камаев²,
А.А. Лелишенцев², Ю.Б. Зверков²

¹ Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия

² Национальное агентство клинической фармакологии и фармации, Москва, Россия

Цель исследования. Изучение сопоставимости показателей теста растворимости оригинального левофлоксацина (Таваник, Санофи, Франция) и его генерических аналогов.

Материалы и методы. Исследование кинетики растворения трех перечисленных лекарственных препаратов левофлоксацина проводили при различных значениях pH среды. Выбор значений pH среды основывался на рекомендациях Американской фармакопеи.

Результаты. Оригинальный левофлоксацин обладает стабильными параметрами биодоступности, существенно не меняющимися при различных условиях pH среды. В то же время параметры биодоступности изученных генери-

ческих аналогов левофлоксацина существенно зависели от кислотности среды высвобождения, что свидетельствует о возможной вариабельности фармакокинетических параметров данных препаратов в организме человека.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что применение изученных генерических аналогов левофлоксацина, в отличие от оригинального препарата, может сопровождаться повышением риска клинических неудач и ростом резистентности микроорганизмов к данному препарату.

Ключевые слова: левофлоксацин, фторхинолоны, генерики, качество, биодоступность.

Levofloxacin Efficacy – the Success Predictors

S.K. Ziryaynov¹, Yu.B. Belousov¹, A.V. Kamaev²,
A.A. Lelishentcev², Yu.B. Zverkov²

¹ Russian State Medical University, Moscow, Russia

² National Agency for Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the comparable solubility of original levofloxacin (Tavanic, Sanofi–Aventis, France) and its generics.

Materials and methods. The resolution kinetics of the original drug and two generics was studied in different pH levels. The choice of pH levels was done according to the US pharmacopeia.

Results. The original levofloxacin has shown

the stable parameters important for bioavailability independently from pH level. At the same time resolution kinetics of two generic products significantly varied depending on pH.

Conclusion. Study results make us to presume that the use of levofloxacin generics could be associated with lower concentrations of this antibiotic in different tissues and body fluids that possibly can lead to insufficient efficacy and selection of fluoroquinolone resistance.

Key words: levofloxacin, fluoroquinolones, generics, quality, bioavailability.

Контактный адрес:

Сергей Константинович Зырянов

Эл. почта: serguei_kensarin@hotmail.ru

Введение

Успех в лечении инфекционного процесса во многом зависит от адекватного выбора антибактериального препарата. Однако, как показывает практика, несмотря на наличие большого количества рекомендаций и руководств, регламентирующих рациональную антибиотикотерапию, она далеко не во всех случаях назначается грамотно.

Каковы же критерии оценки качества антимикробной терапии?

Прежде чем назначить антимикробный препарат, врач должен ясно представлять себе ответы на нижеследующие вопросы [1–4].

- Есть ли показания для антибактериальной терапии/антибиотикопрофилактики (оправдано ли вообще назначение антибиотиков)?

- Адекватен ли выбор антибиотика?

- Есть ли альтернативные препараты, учитывая эффективность (чувствительность возбудителя, антимикробная активность), токсичность, аллергические реакции, стоимость препарата, спектр (слишком широкий)?

- Адекватна ли продолжительность лечения (слишком короткая, слишком большая)?

- Адекватны ли фармакокинетические характеристики препаратов, учитывая дозу, кратность, путь введения?

- Адекватны ли сроки назначения антибиотиков?

Сложность проблемы антимикробной терапии больных с инфекционным процессом состоит в том, что она почти всегда начинается, когда возбудитель неизвестен или не определена его чувствительность к антибиотикам. В этих условиях большое значение приобретает знание наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций, т.е. проведение микробиологического мониторинга [5].

Выбирая антибиотики для лечения конкретного больного, необходимо помнить о том, что при массовом применении эти препараты становятся значимыми экологическими факторами, способствующими селекции устойчивости среди микроорганизмов, циркулирующих в популяции человека.

Эффективность проводимой антибактериальной терапии во многом зависит от дозы назначенного препарата. Доза антибиотика должна быть подобрана таким образом, чтобы его концентрация в плазме превышала *минимальную подавляющую концентрацию* (МПК) для предполагаемого возбудителя [6]. Однако само по себе значение концентрации в очаге инфекции не определяет полностью фармакологические эффекты препарата, так как *in vivo* бактерии подвергаются воздействию постоянно меняющихся концентраций антибиотика: после

приема она выше, а затем постепенно снижается. Поэтому, более точными показателями, которые могут использоваться в качестве предикторов эффективности терапии фторхинолонами, являются отношение *максимальной концентрации* препарата (C_{max}) к МПК ($C_{max}/\text{МПК}$) и отношение площади под фармакокинетической кривой в течение 24 ч (AUC_{0-24}) к МПК ($AUC_{0-24}/\text{МПК}$). Считается, что предикторами эффективности у фторхинолонов являются показатели $AUC_{0-24}/\text{МПК}$ более 125 и $C_{max}/\text{МПК}$ более 10 в плазме крови [7].

В соответствии с фармакодинамическими моделями, построенными на основе результатов исследования нозокомиальных пневмоний, формирование антибиотикорезистентности оказалось тесно связанным с субоптимальной экспозицией, определявшейся по соотношению $AUC_{0-24}/\text{МПК}$ менее 100 [8]. Из этого следует, что назначение низких доз антибактериальных препаратов не только снижает эффективность лечения, но и способствует развитию резистентности.

Имеются сообщения о высокой вариабельности назначаемых доз и длительности курса лечения при одних и тех же состояниях [9]. По данным исследования, проведенного во Франции, низкие дозы и длительные курсы лечения β -лактамами антибиотиками у детей оказались основными факторами риска колонизации пенициллинорезистентными штаммами пневмококка [10]. Назначение не обосновано малых доз отмечалось и при проведении аудитов в Великобритании [11] и Нидерландах [2].

Чрезвычайно важно учитывать при выборе антибактериального препарата и его качество. К сожалению, в последнее время достаточно часто в специальной литературе появляется информация о невысоком качестве воспроизведенных антимикробных лекарственных средств, присутствующих на российском фармацевтическом рынке [12–16]. И в этой связи чрезвычайно важным, на наш взгляд, является поиск и разработка простых и объективных методов оценки свойств антимикробных лекарственных средств *in vitro*, позволяющих на основании полученных данных спрогнозировать фармакокинетику лекарственного препарата в организме человека, а соответственно и его клиническую эффективность.

Для твердых пероральных лекарственных форм (таблетки, драже, капсулы, гранулы) тест кинетики растворения (скорость и степень высвобождения *in vitro* активного компонента – биодоступность *in vitro*) является одним из важнейших критериев оценки качества. Фактически его использование при анализе лекарственного препарата и есть испытание, которое наряду с оценкой фармацевтической

эквивалентности позволяло бы проводить предварительную оценку биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного средства.

Простота этого теста позволяет рассматривать его как альтернативу сложным, дорогостоящим и не всегда этически безупречным исследованиям по изучению биодоступности препарата *in vivo*.

Не вызывает сомнений утверждение, что на сегодняшний день фторхинолоны – это уникальный класс антимикробных препаратов, нашедших свое применение при лечении как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций вследствие уникального спектра активности, удобного режима применения и благоприятного профиля безопасности.

Цель нашего исследования – изучение сопоставимости показателей теста растворимости оригинального левофлоксацина (Таваник, «Санофи», Франция) и его генерических аналогов (Г1 и Г2) для прогнозирования сходства их клинических свойств.

Материал и методы

Исследование кинетики растворения трех перечисленных лекарственных препаратов левофлоксацина проводили при различных значениях рН среды. Выбор значений рН среды основывался на рекомендациях Американской фармакопеи. Согласно этим рекомендациям, используемые в таких исследованиях значения рН сред составляют 1,2 и 6,8 для моделирования условий среды кишечного и желудочного соков и 4,5 как промежуточное.

Исследования проводились на тестере биодоступности «Biodis» фирмы «Varian», модель VK750D.

В емкости тестера биодоступности заливали соответствующую среду с выбранным значением рН и термостатировали при 37 °С. В 7 корзинок тестера помещали по одной таблетке, содержащей 500 мг каждого препарата и начинали растворение. При этом каждая корзинка совершала возвратно-поступательное движения (т.н. циклы). Через заданные моменты времени (5, 10, 20, 30 мин) отбирали пипеткой по 1 мл пробы. Отобранные пробы центрифугировали при 5 000 об/мин, затем пробу разбавляли в 200 раз и определяли оптическую плотность на спектрофотометре «Cary 100» в 10 мм кварцевой кювете в максимуме поглощения. Предварительно, для каждого значения рН среды определяли максимум поглощения левофлоксацина. Для рН 1,2 максимум составил 293,0 нм, для рН 4,5 – 290,7 нм, для рН 6,8 – 288,0 нм. Продолжительность проведения теста кинетики растворения составила 30 мин.

Результаты исследования

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1–3.

Данные современной литературы свидетельствуют о том, что чрезвычайно важным фактором, влияющим на эффективность применения фторхинолонов, является показатель их биодоступности. Установлено, что для данного класса антимикробных препаратов отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК (AUC/МПК) при тяжелых инфекциях должно превышать 125. Соответственно, даже незначительное снижение дозы активного вещества, попадающей в системный кровоток, неминуемо скажется на клинической эффективности применяемого препарата. Кроме того, снижение дозы антибиотика, попадающей в системный кровоток, способствует селекции устойчивости среди микроорганизмов [17].

В результате проведенного исследования установлено, что оригинальный левофлоксацин обладает стабильными параметрами биодоступности, существенно не меняющимися при различных условиях рН среды. В то же время параметры биодоступности изученных генерических аналогов левофлоксацина существенно зависели от кислотности среды высвобождения, что свидетельствует о

Таблица 1. Кинетика растворения препаратов левофлоксацина при рН 1,2

Препарат	Степень высвобождения, %			
	время отбора пробы, мин			
	5	10	20	30
Г1	98,3	99,2	99,2	99,3
Г2	78,4	99,3	99,5	99,5
Таваник	11,3	44,7	98,4	99,8

Таблица 2. Кинетика растворения препаратов левофлоксацина при рН 4,5

Препарат	Степень высвобождения, %			
	время отбора пробы, мин			
	5	10	20	30
Г1	59,4	78,8	86,3	89,2
Г2	54,0	64,5	70,3	73,3
Таваник	5,1	30,5	72,8	98,2

Таблица 3. Кинетика растворения препаратов левофлоксацина при рН 6,8

Препарат	Степень высвобождения, %			
	время отбора пробы, мин			
	5	10	20	30
Г1	76,8	79,4	90,8	93,9
Г2	70,1	77,0	80,5	80,5
Таваник	8,3	34,2	77,8	94,4

возможной вариабельности фармакокинетических параметров данных препаратов в организме человека. При рН 1,2 генерические аналоги по параметрам биодоступности *in vitro* были сходны с оригинальным препаратом. Однако при рН 4,5 Г1 высвободил к 30 мин теста только 446 мг левофлоксацина, а Г2 при тех же условиях и вовсе только 367 мг. Похожие результаты были получены и при рН 6,8. Очевидно, что создание субтерапевтических концентраций антибактериального препарата в организме человека вследствие низкой биодоступности используемого воспроизведенного аналога в конечном итоге приведет к необходимости смены препарата из-за его неэффективности, а также к риску селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

При тех же условиях растворения из лекарственной формы оригинального препарата к окончанию теста высвободилось 491 мг и 474 мг соответственно. Следовательно, использование клиницистом

оригинального препарата позволяет быть ему уверенным в предсказуемости фармакокинетических и фармакодинамических свойств назначенного лекарственного средства.

К сожалению, подобные проблемы, связанные с низкой биодоступностью генерических аналогов антибиотиков, выявляются не впервые. Так, доказано, что низко биодоступны генерики азитромицина [18], что, в свою очередь, приводит к снижению клинической эффективности их применения и росту затрат при использовании данных препаратов [19].

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что применение изученных генерических аналогов левофлоксацина может сопровождаться повышением риска клинических неудач и ростом резистентности микроорганизмов к данному препарату.

Литература

1. Гиссенс И.К. Оценка качества антимикробной химиотерапии. Клин микробиол антимикроб химиотер 2001; 3(2):133-47.
2. Gyssens I.C., Blok W.L., Van den Broek P.J., et al. Implementation of an educational program and an antibiotic order from to optimize quality of antimicrobial drug use in a department of internal medicine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16:904-12.
3. Gyssens I.C., Geerligs I.E.J., Dony J.M.J., et al. Optimising antimicrobial drug use in surgery: an intervention study in a Dutch university hospital. J Antimicrob Chemother 1996; 38:1001-12.
4. Gyssens I.C., Van den Broek P.J., Kullberg B.J., et al. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug evaluation. J Antimicrob Chemother 1992; 30:724-7.
5. Ноников В.Е. Пневмонии: антибактериальная терапия. В мире лекарств 1998; (1):9-12.
6. Bergogne-Berezin E. Pharmacokinetics of antibiotics in the respiratory tract: clinical significance. Clin Pulm Med 1998; 5(4):211-20.
7. Cazzola M., Matera M., Donnarumma G., et al. Pharmacodynamics of levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Chest 2005; 128:2093-8.
8. Thomas J.K., Forrest A., Bhavnani S.M. et al. Pharmacodynamic evaluations of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob Agents Chemother 1998; 24:521-7.
9. Van Houten M.A., Luinge K., Laseur M., Kimpfen J.L. Antibiotic utilization for hospitalised paediatric patients. Int J Antimicrob Agents 1998; 10:161-4.
10. Guillemot D., Carbon C., Balkau B., et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam. Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. J Am Med Assoc 1996; 279:365-70.
11. Nathwani D., Davey P., France A.J., et al. Impact of an infection consultation service for bacteraemia on clinical management and use of resources. Q J Med 1996; 89:789-97.
12. Ламберт П.А., Конвей Б.Р. Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и роцефина. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6(3):260-72.
13. Васильева Н.В., Блинов Н.П., Выборнова И.В. Чувствительность *Candida* species к флуконазолу и некоторым его дженерикам в испытаниях *in vitro*. Проблемы медицинской микологии 2002; 4(2):43-4.
14. Яковлева Т.А., Климова Е.А., Климова А.А. Определение активности дифлюкана и его аналогов в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Успехи медицинской микологии, 2003, т. II, с. 195-7.
15. Самсыгина Г.А. Эффективность различных препаратов флуконазола при лечении кожно-слизистого кандидоза у детей первых недель жизни. Детский доктор 2001; (3):40-1.
16. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12(1):31-40.
17. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Consilium medicum. Инфекции и антимикробная терапия 1999; 1:3-7.
18. Панюшин Р. Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? Фарм вестник 2003; (16):23.
19. Смоленов И.В., Красильникова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничной пневмонии у взрослых. Фарматека 2003; (13):78-87.