

Новый взгляд на известные антибиотики: как правильно использовать фармакодинамические параметры

С.К. Зырянов¹, Р.С. Козлов², Б.Б. Макушкин²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Эффективность антибактериальной терапии определяется, в том числе, фармакокинетическими характеристиками антимикробного препарата, достоверность прогностической значимости которых подтверждена в многочисленных экспериментах *in vivo* и при клинических наблюдениях. В данной статье уделяется большое внимание оценке фармакокинетических и фармакодинамических параметров левофлоксацина с целью прогнозирования его клинической и микробиологической эффективности, а также зависимости этих параметров от качества препара-

тов. В результате проведенного собственного исследования установлено, что назначение генерического левофлоксацина со сниженной биодоступностью может увеличить риски клинической неэффективности до 17% при тех же самых типе, этиологии и локализации инфекционного процесса по сравнению с оригинальным препаратом.

Ключевые слова: левофлоксацин, генерические препараты, фармакокинетика, фармакодинамика.

A Novel View on Common Antibiotics: How to Properly Use Pharmacodynamic Parameters

S.K. Zyryanov¹, R.S. Kozlov², B.B. Makushkin²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The efficacy of antibacterial therapy is determined by multiple factors, including *pharmacokinetic* (PK) parameters of the antimicrobial agent. The predictive value of PK parameters has been confirmed in a number of *in vivo* experiments and clinical observations. This paper is focused on the assessment of levofloxacin PK and pharmacodynamics to predict its clinical and microbiological efficacy and dependence of those parameters on the

levofloxacin drug quality. Our study was demonstrated that administration of generic levofloxacin with reduced bioavailability may increase risk of clinical failure up to 17% compared to the original drug product.

Key words: levofloxacin, generic drug, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Контактный адрес:

Сергей Кенсаринич Зырянов

Эл. почта: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Чувствительность микроорганизма к антимикробному препарату, определяемая путем измерения его *минимальной подавляющей концентрации* (МПК), является основополагающей для суждения об эффективности препарата. Однако зачастую назначение антибиотика в реальной клинической практике производится только на основании фармакодинамических характеристик лекарственного средства, без учета особенностей его распределения в различных тканях и биологических жидкостях, а также данных о создаваемой концентрации в очаге инфекции.

Основной целью исследований последних лет было выявление взаимосвязи между величиной МПК антибиотика в отношении возбудителя инфекции, с одной стороны, и его *фармакокинетикой* (ФК) и *фармакодинамикой* (ФД) с другой стороны. На сегодняшний день очевидно, что существуют определенные фармакокинетические параметры, оценка которых позволяет достоверно предсказывать бактериологическую эффективность (эрадикацию возбудителя) более чем в 80% случаев.

Несмотря на существование многих классов антибактериальных препаратов, можно выделить всего два основных типа антимикробной активности: время-зависимый и концентрационно-зависимый.

Время-зависимая бактерицидная активность характеризуется таким показателем, как время воздействия антибиотика, необходимое для гибели конкретного микроорганизма [1]. Основная цель при разработке режимов дозирования время-зависимых антимикробных препаратов заключается в достижении оптимальной длительности воздействия антибиотика на патоген. Основным ФК/ФД параметром, определяющим клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, является время, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает его МПК для конкретного возбудителя ($T > \text{МПК}$).

Так, для бета-лактамов и макролидов (кроме азитромицина) известно, что концентрация антибиотика в очаге инфекции должна превышать его МПК в отношении возбудителя в течение более 40–50% времени от интервала между введениями препарата.

К концентрационно-зависимым антимикробным препаратам относятся аминогликозиды, фторхинолоны, азалиды (азитромицин) и ванкомицин. Основными ФК/ФД параметрами, определяющими клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, являются: соотношение между *площадью под фармакокинетической кривой* (ПФК) и МПК (ПФК/МПК) и соотношение между

максимальной концентрацией препарата в сыворотке крови (C_{\max}) и МПК ($C_{\max}/\text{МПК}$) [2].

О клинической и микробиологической эффективности препарата свидетельствуют следующие значения ФК/ФД параметров: соотношение ПФК/МПК $\geq 25-30$ у пациентов с нормальным функционированием иммунной системы и $\geq 100-125$ — у иммунокомпрометированных пациентов, а также соотношение $C_{\max}/\text{МПК} \geq 10-12$.

Достоверность прогностической значимости предлагаемых параметров подтверждена в многочисленных экспериментах *in vivo* и при клинических наблюдениях [3].

В связи с вышесказанным представляет интерес работа по оценке ФК/ФД параметров левофлоксацина с целью прогнозирования его клинической и микробиологической эффективности [4].

Авторы исследования, в котором была предпринята попытка оценить данные параметры, включили в него 134 госпитализированных пациента с лабораторно подтвержденными инфекциями дыхательных путей, кожи или осложненными инфекциями мочевых путей, которые получали левофлоксацин внутривенно в дозе 0,5 г в сутки в течение 5–14 дней, и попытались установить корреляцию между клинической эффективностью терапии левофлоксацином и ФК/ФД параметрами на третьи сутки лечения, с учетом значений МПК препарата для возбудителей, выделенных у соответствующих пациентов. Оказалось, что у пациентов с соотношением ПФК/МПК > 100 или соотношением $C_{\max}/\text{МПК} > 12,2$ неудовлетворительный ответ был отмечен менее чем в 1% случаев, в то время как у пациентов с соотношением ПФК/МПК, равным 25–100, или соотношением $C_{\max}/\text{МПК}$, равным 3–12, неудовлетворительный ответ был зарегистрирован более чем у 16,7% пациентов. У пациентов с соотношением ПФК/МПК < 25 или соотношением $C_{\max}/\text{МПК} < 3$ частота неэффективности терапии левофлоксацином оказалась еще выше и достигала 43%.

Исходя из всего вышеизложенного, очевидно, что МПК при наличии корреляции с соответствующим показателем остается основным ФД критерием эффективности антибиотика. А поскольку, несмотря на все современные достижения в области лечения респираторных инфекций, летальность при внебольничной пневмонии в среднем может достигать 5%, а у некоторых категорий больных приближается к 25% [5], интересно проследить динамику уровня антибиотикорезистентности основных респираторных патогенов.

В 80-е годы прошлого столетия наметился рост резистентности среди микроорганизмов, вызывающих респираторные инфекции. Так, к концу 90-х

годов частота устойчивых к пенициллинам штаммов *Streptococcus pneumoniae* составляла в Венгрии >50%, в Испании — 17–50%, во Франции — 12–20%, в Великобритании <5%, в Западной Европе <9%. Устойчивость к макролидам в США и Великобритании составляла 5–10% и до 50% в Тайване.

Мониторинг антибиотикорезистентности пневмококков в Российской Федерации на регулярной основе проводится с 1999 г. НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России и Федеральным научно-методическим центром Минздрава России по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам и является составной частью проектов ПеГАС-I, ПеГАС-II, ПеГАС-III и ПеГАС-IV [6, 7].

В России в 1999–2005 гг. уровень нечувствительности пневмококков к пенициллину был относительно стабильным и составлял <10% (8,1–9,7%). МПК₉₀ пенициллина в отношении изученных штаммов не превышала 0,06 мг/л и находилась в чувствительном диапазоне. Однако в 2006–2009 гг. доля пенициллинорезистентных штаммов уже составляла 11,2%, а МПК₉₀ увеличилась до 0,125 мг/л, что свидетельствует о значимом повышении резистентности их к пенициллину за исследованный 10-летний период.

За 10 лет уровень нечувствительности к аминопенициллинам (амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, амоксициллину/сульбактаму) существенно не изменился и оставался стабильно низким (до 0,4%).

В 1999–2009 гг. активность цефтриаксона (цефотаксима) в отношении всех исследованных штаммов сохранялась на высоком уровне (98,2, 98,0 и 99% чувствительных соответственно).

Однако завершившееся в 2012 году исследование ПеГАС-IV демонстрирует настораживающие тенденции роста резистентности основных респираторных патогенов к антибактериальным препаратам [7]. Бета-лактамы АМП (пенициллины, цефалоспорины с антипневмококковой активностью, эртапенем) по-прежнему сохраняют высокую активность *in vitro* в отношении *S. pneumoniae*, однако необходимо отметить что чувствительными к цефтриаксону остаются лишь 91,9% исследованных штаммов. Снизилась *in vitro* активность различных представителей класса макролидов и линкозамидов: только 72,8% исследованных изолятов сохраняют чувствительность к кларитромицину, 72,6% — к азитромицину, 72,8% — к эритромицину и 81,8% изолятов чувствительны к клиндамицину.

При этом особенно важно подчеркнуть, что все исследованные пневмококки как в период 1999–

2009 гг., так и в 2012 году, были в 100% случаев чувствительны к левофлоксацину, независимо от резистентности к другим классам препаратов.

Наличие уникальных фармакодинамических и фармакокинетических характеристик респираторных фторхинолонов (например 100% биодоступность левофлоксацина при приеме внутрь), низкий уровень резистентности к ним основных респираторных патогенов, очевидное преимущество их клинического использования, подтвержденное в многочисленных клинических исследованиях [8], позволили сделать вывод о необходимости рутинного использования респираторных фторхинолонов в стартовой терапии некоторых видов респираторных инфекций наряду с комбинацией бета-лактамоного антибиотика и макролида. Такие рекомендации были даны в руководстве IDS/ATC2007 года [9], аналогичные указания появились и в российских рекомендациях 2010 года [5].

Очевидно, что величина создаваемой максимальной концентрации антибактериального препарата зависит от его биодоступности. Одновременно понятно, что такой фармакокинетический параметр левофлоксацина, как биодоступность, зависит от качества лекарственного препарата [10].

Таким образом, чрезвычайно важно учитывать при выборе антибактериального препарата, наряду с его предполагаемыми ФД и ФК характеристиками, и его качество. К сожалению, в последнее время достаточно часто в специальной литературе появляется информация о невысоком качестве воспроизведенных антимикробных препаратов, присутствующих на российском фармацевтическом рынке [11–12]. Так, доказано, что некоторые генерики азитромицина характеризуются низкой биодоступностью, что, в свою очередь, приводит к снижению клинической эффективности их применения и росту затрат при использовании данных препаратов.

В результате проведенного нами исследования было установлено, что оригинальный препарат левофлоксацина обладает стабильными параметрами биодоступности, существенно не меняющимися при различных условиях pH среды. В то же время параметры биодоступности изученных генериков левофлоксацина существенно зависели от кислотности среды высвобождения, что свидетельствует о возможной вариабельности фармакокинетических параметров данных препаратов в организме человека. При pH 1,2 генерики по параметрам биодоступности *in vitro* были сходны с оригинальным препаратом. Однако при pH 4,5 генерик № 1 высвободил к 30 мин теста только 446 мг левофлоксацина, а генерик № 2 при тех же условиях и вовсе только 367 мг. Похожие результаты были получены и при pH 6,8 [10].

Таким образом, нами было показано, что качество препарата определяется, в том числе, и его фармакокинетическими характеристиками, и ухудшение качества воспроизведенных препаратов левофлоксацина приводит к снижению их биодоступности со 100% (как заявлено в инструкции) до 73% (как это было показано в нашем исследовании).

С учетом всего вышесказанного представляет интерес изучение ФК/ФД предикторов клинической и микробиологической эффективности для оригинального и воспроизведенных препаратов левофлоксацина.

Целью нашего исследования явилась прогностическая оценка предполагаемой клинической и микробиологической эффективности препаратов левофлоксацина, присутствующих на российском фармацевтическом рынке, основанная на расчете ФК/ФД параметров.

Результаты исследования

Для расчета ФК/ФД предикторов использовалась инструкция на оригинальный левофлоксацин, в которой указано, что C_{max} составляет 5,2–6,9 мкг/мл. Проведенными ранее исследованиями было доказано, что в течение последних 10 лет чувствительность *S. pneumoniae* к левофлоксацину остается стабильно высокой, при этом МПК его в течение указанного промежутка времени не претерпела изменений и составляет 0,5 мкг/мл [6, 7].

Для прогноза клинической и микробиологической эффективности использовались результаты работы S. Preston и соавт. [4], описанные выше. Для достижения поставленной цели нами производились расчеты ФК/ФД предиктора, выраженного отношением C_{max} к МПК.

В случае использования оригинального препарата значение отношения C_{max} к МПК определялось следующим образом:

$$C_{max}/\text{МПК}_{\text{таваник}} = 6,9 \text{ мкг/мл} : 0,5 \text{ мкг/мл} = 13,8.$$

При использовании исследованного нами генерического препарата параметр C_{max} к МПК будет выглядеть следующим образом:

$$C_{max}/\text{МПК}_{\text{генерик}} = 6,9 \text{ мкг/мл} \times 73\% \text{ (доказанная биодоступность)} : 0,5 \text{ мкг/мл} = 10,074.$$

Таким образом, исходя из установленных ранее значений ФК/ФД предикторов эффективности левофлоксацина можно предположить, что использование оригинального препарата сопровождается менее чем 1% риском клинической неэффективности левофлоксацина у пациентов с инфекцией дыхательных путей, вызванной *S. pneumoniae* с МПК левофлоксацина 0,5 мкг/мл.

В то же самое время назначение генерического левофлоксацина со сниженной биодоступностью может увеличить риски клинической неэффективности до 17% при тех же самых типе, этиологии и локализации инфекционного процесса.

Таким образом, важно понимать, что изменение фармацевтических свойств препарата-генерика снижает его биодоступность и, следовательно, в конечном итоге приведет к изменению специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению химиотерапевтического эффекта. Потенциально это может приводить не только к снижению эффективности терапии у конкретного пациента, но и к более быстрому нарастанию устойчивости ко всему классу фторхинолонов, остающихся одними из важнейших антибиотиков в терапии широкого круга внебольничных и нозокомиальных инфекций.

Литература

1. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26:1-10.
2. Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6(1):22-32.
3. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25:213-7.
4. Preston S.L, Drusano G.L., Berman A.L., et al. Prospective development of pharmacodynamic relationships between measures of levofloxacin exposure and measure of patient outcome. JAMA 1998; 279:125-9.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2010. 106 с.
6. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12(4):329-41.
7. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В., Иванчик Н.В. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010-2013 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2015; 17(2), приложение 1: 31.
8. Salkind A.R., Cuddy P.G., Foxworth J.W. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2002; 36:1938-43.
9. Mandell L.A., Wunderlink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic

- Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2):S27-72.
10. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Лелищенко А.А., Зверков Ю.Б. Эффективность применения левофлоксацина - слагаемые успеха. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(1):34-7.
 11. 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.
 12. Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Цюман Ю.П., Козлов Р.С. Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его воспроизведенных препаратов. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(4):252-8.