

# ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΟΞΙΦΛΟΞΑΣΙΝΗΣ ΣΕ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Κ. Χατζίκα, Π. Κοντού, Κ. Μανίκα, Μ. Σιωνίδου,  
Μ. Παπαϊωάννου, Κ. Ζαρογουλίδης, Ι. Κιουμής

Μονάδα Αναπνευστικών Λοιμώξεων  
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ  
ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»

# Αναπνευστικές κινολόνες

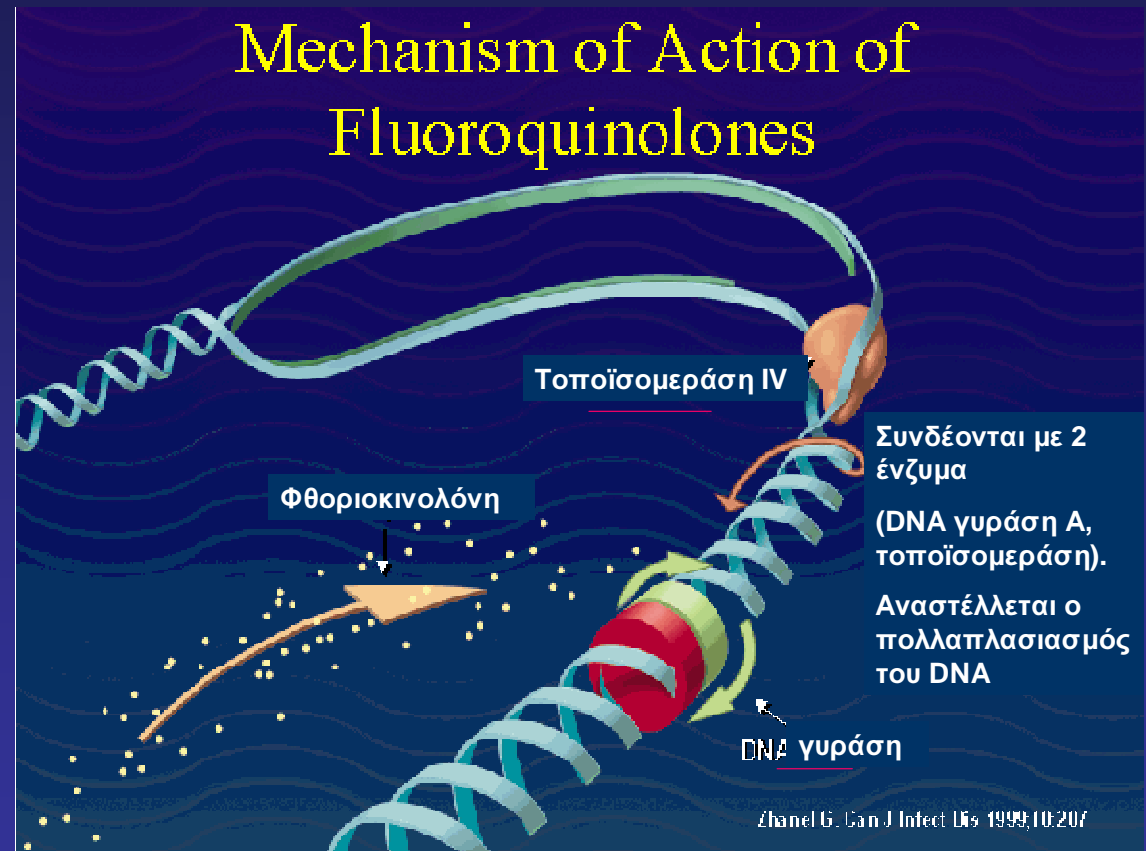
## Λεβοφλοξασίνη-Μοξιφλοξασίνη

---

- Άριστη φαρμακοκινητική
- Άριστη βιοδιαθεσιμότητα
- Καλή κατανομή σε ιστούς του αναπνευστικού (βρογχικός βλεννογόνος, ELF, μακροφάγα, υπεζωκοτικό υγρό)
- Ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα-κάλυψη αναεροβίων και ατύπων
- Δοσο-εξαρτώμενες

# Χαρακτηριστικά

- Βακτηριοκτόνος δράση
- Αναστολή
  - DNA-gyrase
  - Topoisomerase IV
- Δραστικές
  - = Gram (+) και (-)
  - = αναερόβια
  - = άτυπα



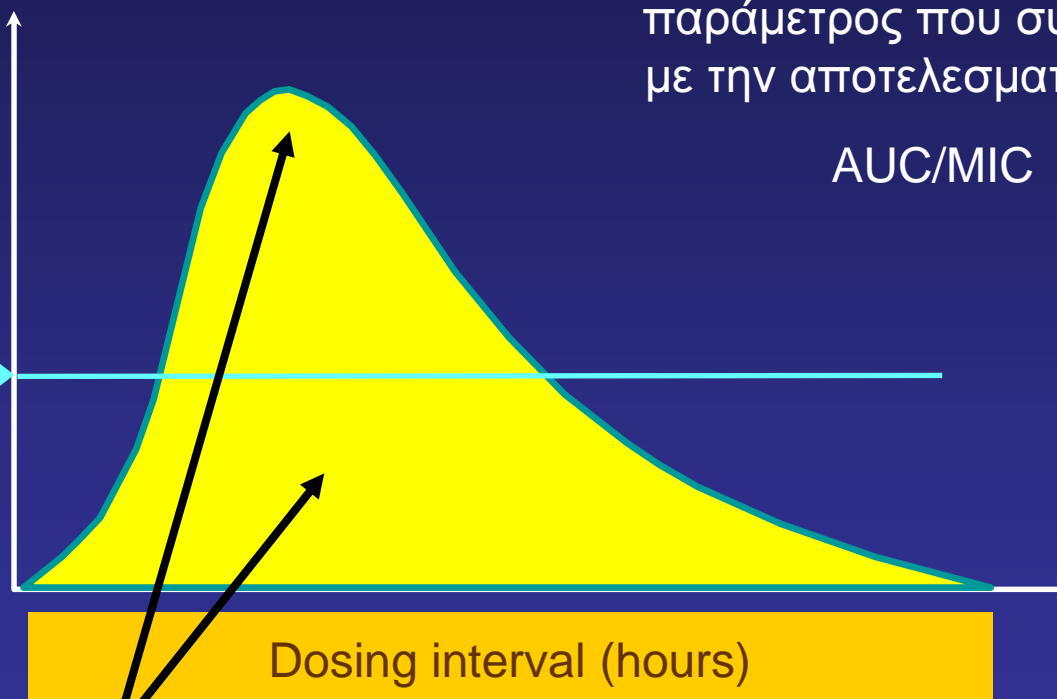
# Φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές ιδιότητες κινολονών

Serum concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )

Φαρμακοδυναμική παράμετρος που συνδέεται με την αποτελεσματικότητα

$AUC/MIC$

MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )



Dosing interval (hours)

Άριστη δράση :

$C_{\max}/MIC > 12.2$

$AUC_{24h}/MIC > 100-125$  για Gram (-)

$AUC_{24h}/MIC > 30 - 40$  για Gram (+)

# Σκοπός της μελέτης

---

- Μελέτη φαρμακοκινητικών παραμέτρων λεβοφλοξασίνης και μοξιφλοξασίνης στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγησή τους
- Ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (παρόξυνση ΧΑΠ ή πνευμονία κοινότητας)

# Κριτήρια αποκλεισμού

---

- Γνωστή αλλεργία στις φθοριοκινολόνες
- Κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 30$  ml/min
- Ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score B ή C )
- Ιστορικό σπασμών
- Θεραπεία με θεοφυλλίνη

# Πληθυσμός της μελέτης

---

- Δύο ομάδες των 6 ασθενών
- Ηλικία  $67,5 \pm 9,4$  και  $78,7 \pm 6,6$  έτη
- Φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία
- Λήψη: λεβοφλοξασίνης 500 mg X 2 IV ή  
μοξιφλοξασίνης 400 mg X 1 IV

# Μέθοδοι I

---

- Φαρμακοκινητική μελέτη σε σταθερή κατάσταση – steady state (3<sup>η</sup>-4<sup>η</sup> μέρα θεραπείας)
- Έγχυση λεβοφλοξασίνης ή μοξιφλοξασίνης από περιφερική φλέβα, διάρκειας 1h
- Λήψη αλληλουχίας δειγμάτων αίματος
  - 0-12 ώρες μετά τη λήψη λεβοφλοξασίνης
  - 0-24 ώρες μετά τη λήψη μοξιφλοξασίνης
- Προσδιορισμός των συγκεντρώσεων των κινολονών στο αίμα με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC) και ανιχνευτή φθορισμού

# Steady-state

---

- Η ποσότητα του αντιβιοτικού που χορηγείται εξισώνεται με την ποσότητα που απομακρύνεται κατά τη διάρκεια ενός μεσοδιαστήματος χορήγησης
- Επιτυγχάνεται σε 4-5 ημιπεριόδους ζωής
- Ημιπερίοδος ζωής: ο χρόνος που απαιτείται για να μειωθεί η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο πλάσμα κατά 50%.

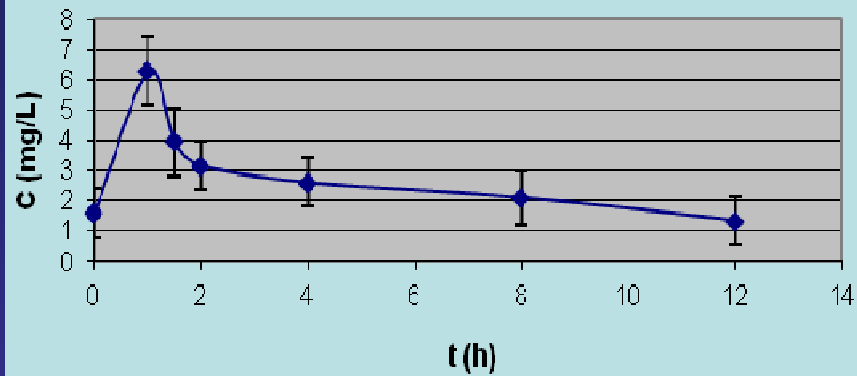
## Μέθοδοι II

---

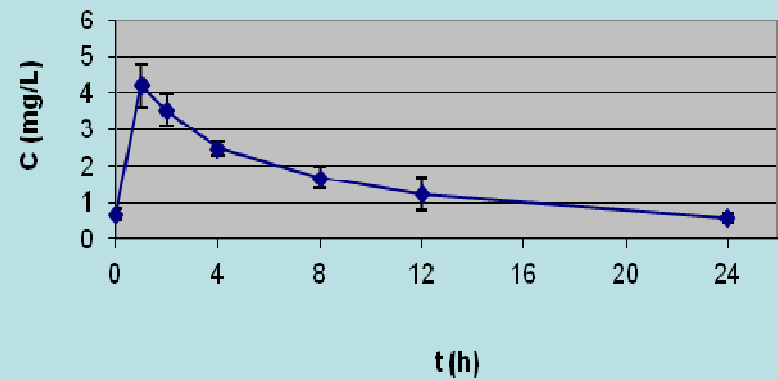
- Κατασκευή καμπύλης συγκέντρωσης-χρόνου και απ' ευθείας εκτίμηση της  $C_{max}$
- Υπολογισμός περιοχής κάτω από την καμπύλη (area under curve-AUC) με τον τραπεζοειδή κανόνα
- Υπολογισμός λοιπών φαρμακοκινητικών παραμέτρων (clearance,  $T_{1/2}$ , όγκος κατανομής) με το λογισμικό WinNonlin
- Μοντέλο δύο διαμερισμάτων με απομάκρυνση πρώτης τάξης
- unpaired t-test.

# Αποτελέσματα

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ



ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΜΟΞΙΦΛΟΞΑΣΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ



# Αποτελέσματα

	<b>AUC<sub>24</sub></b> (hr* $\mu$ g/mL)	<b>C<sub>max</sub></b> ( $\mu$ g/mL)	<b>CL</b> (L/hr)	<b>T<sub>1/2</sub></b> (h)	<b>Vd</b> (L)
<b>Λεβοφλοξασίνη</b> <b>500 mg X 2 IV</b>	60,59 $\pm$ 19,06	6,31 $\pm$ 1,14	12,45 $\pm$ 6,40	11,18 $\pm$ 7,04	189,00 $\pm$ 135,9
<b>Μοξιφλοξασίνη</b> <b>400 mg X 1 IV</b>	37,49 $\pm$ 4,94	4,20 $\pm$ 0,59	10,84 $\pm$ 1,11	17,75 $\pm$ 6,26	205,24 $\pm$ 56,06
<b>p</b>	0,017	0,002	0,052	ns	ns

# Συμπεράσματα

---

- Η λεβοφλοξασίνη υπερέχει της μοξιφλοξασίνης σε ό,τι αφορά την επιτευχθείσα περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου και τη μέγιστη συγκέντρωση, γεγονός που συνεπάγεται μεγαλύτερη συνολική έκθεση
- Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο κινολονών σε ό,τι αφορά το χρόνο ημίσειας ζωής και τον όγκο κατανομής
- Η φαρμακοκινητική υπεροχή της λεβοφλοξασίνης δεν μεταφράζεται απαραίτητα σε καλύτερο φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα.

# Φαρμακοδυναμική μελέτη

---

- Υπολογισμός  $AUC_{24}/MIC$  με βάση την MIC90 των κυριότερων παθογόνων αυτών των λοιμώξεων:  
*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*
- Φαρμακοδυναμικός στόχος για καλή κλινική και μικροβιολογική απόκριση  
 $AUC_{24}/MIC > 125$  για τα gram (-)  
 $AUC_{24}/MIC > 30$  για τα gram (+) μικρόβια

# Φαρμακοδυναμική μελέτη

	AUC24 (mg*h/l)	AUC/MIC <i>S. pneumoniae</i>	AUC/MIC <i>H. influenzae</i>	AUC/MIC <i>M. catarrhalis</i>
Λεβοφλοξασίνη 500 mg X 2 IV (n=6)		MIC 0.5	MIC 0.03	MIC 0.06
	60,59±19,06	121,18±38,12	2019,69±635,33	1009,84±317.67
Μοξιφλοξασίνη 400 mg X 1 IV (n=6)		MIC 0.25	MIC 0.06	MIC 0.06
	37,49±4,94	149,94±19,75	624,77±82,30	624,77±82,30

Η λεβοφλοξασίνη και η μοξιφλοξασίνη αποδείχθηκαν ιδιαίτερα δραστικές έναντι του *H. influenzae*, της *M. catarrhalis* και του *S. pneumoniae*



*Ευχαριστώ*