

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Πετρίκκος

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ
ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

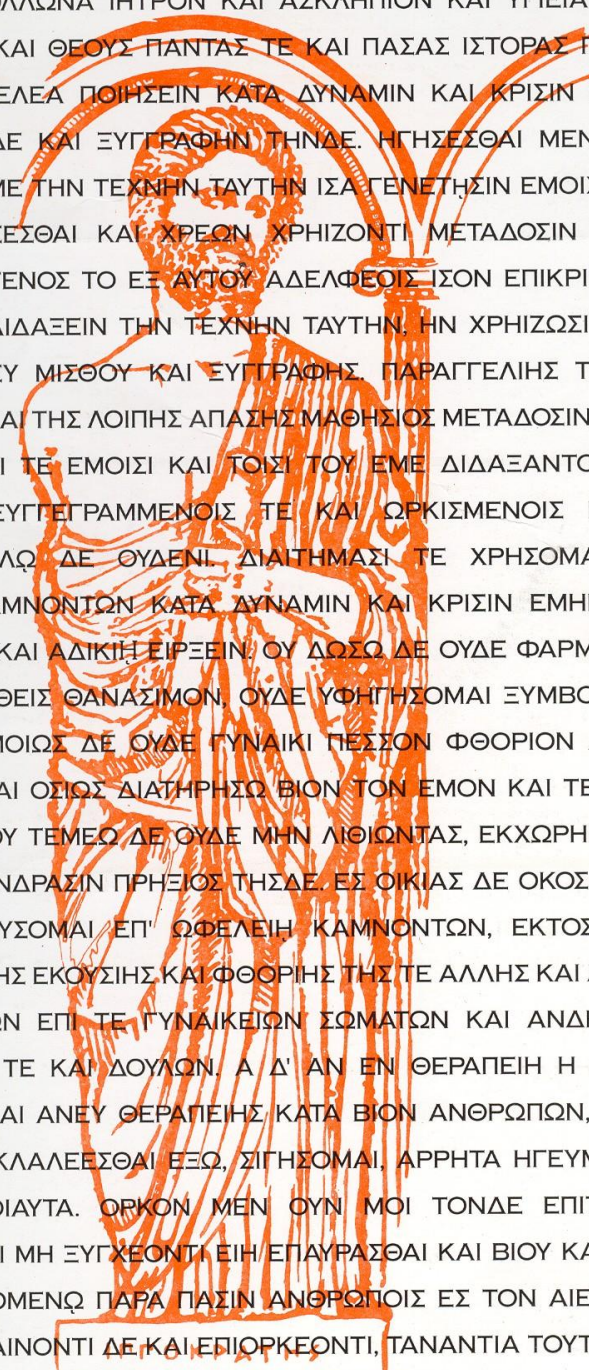
ΚΟΥΚΗ ΠΗΝΕΛΟΠΗ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2013

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ- ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ- ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΥΣΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ. ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝ- ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ- ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ- ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ- ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ- ΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Ημερομηνία αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής:	08-11-1999
Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:	18-01-2000
Ημερομηνίας Κατάθεσης Θέματος και Πρωτοκόλλου:	26-02-2000
Ημερομηνία Κατάθεσης Πρώτης Έκθεσης Προόδου:	26-11-2003
Ημερομηνία Κατάθεσης Δεύτερης Έκθεσης Προόδου:	15-04-2005
Ημερομηνία Κατάθεσης Τρίτης Έκθεσης Προόδου:	09-01-2013
Ημερομηνία Κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής:	09-01-2013

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Γ. Πετρίκκος	Καθηγητής (Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)
Κ. Κανελλακοπούλου	Καθηγήτρια
Ε. Γιαμαρέλλου	Καθηγήτρια

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Καθηγητής Γ.Πετρίκκος, Επιβλέπον Μέλος ΔΕΠ
Καθηγήτρια Ε.Γιαμαρέλλου
Καθηγήτρια Κ.Κανελλακοπούλου
Αναπλ.Καθηγητής Ε.Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Αναπλ.Καθηγήτρια Ε.Μπουτάτη
Επικ.Καθηγητής Α.Παπαδόπουλος
Επικ.Καθηγήτρια Μ.Σουλή

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΡΙΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 26-02-2013

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Μ. Α. Δημόπουλος

ΣΤΗΝ ΑΓΛΑΙΑ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η λεβοφλοξασίνη αποτελεί την ενεργό L-μορφή της φθοριοκινολόνης οφλοξασίνης. Το αντιμικροβιακό της φάσμα καλύπτει Gram-θετικούς, Gram-αρνητικούς καθώς και ορισμένους αναερόβιους οργανισμούς.

Οι λοιμώξεις που παρουσιάζονται στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, συνήθως απαιτούν παρατεταμένη περίοδο αντιβίωσης. Η πλειονότητα των λοιμώξεων αυτών οφείλεται σε μικροοργανισμούς που καλύπτονται από το ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα τη λεβοφλοξασίνης. Λόγω της εξαιρετικής από του στόματος βιοδιαθεσιμότητας που τη χαρακτηρίζει, η λεβοφλοξασίνη θεωρείται κατάλληλη ουσία για την αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων.

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι ο προσδιορισμός της επίδρασης τρισεβδομαδιαίου προγράμματος 4h αιμοκάθαρσης, στη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης, κατόπιν της από του στόματος χορήγησης.

Θέλω να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια κυρία Ελένη Γιαμαρέλλου για την εμπιστοσύνη που με περιέβαλε με την ανάθεση της διδακτορικής διατριβής και την ιδιαίτερη συμβολή της μέσω αυτού στην επαγγελματική και επιστημονική μου εξέλιξη. Επίσης το Διευθυντή του Νεφρολογικού τμήματος στο Νοσοκομείο «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ» κύριο Παναγιώτη Διγενή για τη συνολική και συνεχή υποστήριξη που μου παρείχε, παράλληλα με τη προσφορά αξιολογώτατων γνώσεων του πεδίου της Νεφρολογίας.

Ο ρόλος του Επίκουρου καθηγητή κυρίου Ευάγγελου Ι. Γιαμαρέλλου– Μπουρμπούλη υπήρξε σημαντικότατος. Η συμβολή του στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής υπήρξε καθοριστικότατη. Του οφείλω τις θερμότερες

ευχαριστίες μου για τη συνεχή, ακούραστη και πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση, ουσιαστική επιτήρηση, και αμέριστη συμπαράσταση .

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά το Καθηγητή κύριο Γεώργιο Πετρίκκο και τη Καθηγήτρια κυρία Κυριακή Κανελλακοπούλου για την επιτήρηση της προόδου της διδακτορικής διατριβής.

Επίσης ευχαριστώ για τη συμπαράσταση και συνεργασία τους, το επιστημονικό προσωπικό της Δ' Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, καθώς και το επιστημονικό και νοσηλευτικό προσωπικό του Νεφρολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου « ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	:	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	:	13
1) Εισαγωγή	:	14
2) Φαρμακοδυναμική της λεβοφλοξασίνης	:	15
3) Φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης	:	30
4) Ενδείξεις χορήγησης λεβοφλοξασίνης	:	39
5) Ανεπιθύμητες ενέργειες	:	50
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	:	55
1) Ασθενείς και μέθοδοι	:	56
2) Αποτελέσματα	:	61
3) Συζήτηση	:	65
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	:	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	:	72

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Επώνυμο : Κούκη
Όνομα : Πηνελόπη
Πατρώνυμο : Χριστόφίλος
Ημ. Γέννησης : 2/10/1963
Τόπος Γέννησης : Ψάρι Μεσσηνίας
Διεύθυνση : Παναγιωταρά 15, Αθήνα 11475
Ειδικότητα : Νεφρολογία
Ημ.λήψης πτυχίου : 2/12/1989
Ημ.Αδειας Ασκήσης Επαγγέλματος: 2/12/1989
Ημ.λήψης Τίτλου Ειδικότητας : 27/1/1998

ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

5/2/1990-7/6/1990: Περ.Γεν.Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
Ειδικευόμενη Παθολογοανατομίας

28/8/1990-1/9/1992 : Νομαρχ.Γεν.Νοσοκομείο Πατησίων
Ειδικευόμενη Παθολογίας

4/11/1992-3/11/1993: Γεν.Περ.Νοσοκομείο «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ»
Ειδικευόμενη Νεφρολογίας

1/1/1994-1/04/1994 : Department of Nephrology and
Hypertension –University of Antwerp –σε
θέμα που αφορά την υπέρταση και τη κύηση

2/8/1994-9/9/1997 : Περ.Γεν.Νοσοκομείο «Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»
Ειδικευόμενη Νεφρολογίας

27/1/1998 : Λήψη Ειδικότητας Νεφρολογίας

1/2/1998-15/09/1999 : «ΑΘΗΝΑΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ»

16/9/1999-6/10/2000: «ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ ΚΥΨΕΛΗΣ»

6/11/2000-6/03/2000 : Department of Nephrology and
Transplantation-Guy's Hospital-London
με υποτροφία της Ελληνικής
Νεφρολογικής Εταιρείας σε θέμα που
αφορά τα αυτοάνοσα νοσήματα και
την έλλειψη συμπληρώματος

22/7/2002- 28/12/2003 : 3^ο Νοσοκομείο ΙΚΑ

29/12/2003-29/12/2010: Επιμελήτρια Β' Νεφρολογικού

Τμήματος « ΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» ΓΝΑ
29/12/2010-σήμερα : Επιμελήτρια Α' Νεφρολογικού
Τμήματος « ΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» ΓΝΑ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

1. Ν.Η.Ταμβάκης-Ε.Λεμονιάτου-Γ.Μπέρσος-Π.Κούκη-Π.Διγενής.
Παρατήρηση 66 περιπτώσεων νεφρικής οστεοδυστροφίας.
Ιστολογική και Βιοχημική μελέτη.
30ο Συνεδριο EDTA 3-6 Ιουλίου, Βιέννη-Αυστρία.
2. Ν.Η.Ταμβάκης-Ε.Λεμονιάτου-Γ.Μπέρσος-Μ.Μόσχος-
Π.Κούκη-Π.Διγενής.
Παρατήρηση 66 περιπτώσεων νεφρικής οστεοδυστροφίας.
Ιστολογική και Βιοχημική μελέτη.
4^ο Ελληνικό Συνέδριο Παθολογοανατομίας
14-17 Απριλίου, Ηράκλειο-Κρήτης
3. Χρ.Ιατρού-Α.Ζουριδάκης-Χρ.Ντίνου- Γ.Μουστάκας
Π.Κούκη.
Παίζει κάποιο ρόλο το “membrane attack complex-MAC”
στη περιτονίτιδα των ασθενων υπό περιτοναϊκή κάθαρση;
12^ο Παγκόσμιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 25-29 Μαΐου, Αυστραλία.
4. Β.Γρηγοράκη-Α.Λέπουρας-Α.Ζουριδάκης-Π.Κούκη-
Π.Κουτσογιάννη-Π.Ζηρογιάννης-Ν.Αναγνωστόπουλος.
Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα: 12 περιπτώσεις από το Περιφερ. Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς»
23^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 13-17 Μαΐου 1997
5. Ιατρού Χρ.-Κούκη Π.
Υπερομοκυστεϊναιμία
Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2000-Αύγουστος-Τόμος 17-Τεύχος 4 - Δημοσίευση
6. Ο ρόλος του συμπληρώματος στη νεφρική βλάβη
Σεμιν.Νεφρ.Τμήμ. ΕΡΥΘΡΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ 7-8/2/2003- Ομιλία
7. Κούκη Π.,Γιαμαρέλλος –Μπουρμπούλης Ε.,Γιαμαρέλλου Ε, Διγενής Π.
Φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης σε ασθενείς με χρόνια
νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση
29^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 20-24 Μαΐου 2003.

8. Kouki P., Makris F., Bosiolis V., Paikopoulou A.,
Kossyvakis Ch., Poyrazlar E., Orthopoulos V.
Atypical mycobacterial lymphadenitis in a hemodialysis patient.
Sixth(6th) Congress of BANTAO- Varna October 2003

9. Kouki P, Marsh JE, Sacks SH, Sheerin NS
Autoimmune renal injury in C3- and C4-deficient mice: a histological and
functional study
Nephron Exp Nephrol 2004; 96(1):e 14-22 –Δημοσίευση

10. Kouki P, Tsaganos T, Raftogiannis M, Digenis P, Giamarellou H, Giamarellos-
Bourboulis E.J
An oral regimen to achieve steady serum levels of levofloxacin in patients
undergoing haemofiltration
14th European Congress of Clinical Microbiology and
Infectious Diseases-Prague, Czech Republic 1-4 May 2004

11. I. Kakavas, G. Tsouka, P. Kouki, G. Bougatsos, D.Petras, I.T. Papadakis
“Chronic peritoneal dialysis in the elderly. The role ofNAPD”
8th International Conference on Geriatric Nephrology and Urology.
Thessaloniki , May 5-8

12. P.Kouki, G.Tsouka, A.Stavroulopoulos, G.Chatzivasilou, G.Bougatsos,
I.T.Papakakis
“Audit of the renal osteodystrophy management in patients on hemo-and
peritoneal dialysis”
7th European Peritoneal Dialysis Meeting, Prague, 15-18
Οκτωβρίου, 2005

13. Γ.Μπουγάτσος, Α. Παναγιώτου, Π. Κούκη, Π.Λιαβέρη, Α.Νακοπούλου,
Ι.Τ.Παπαδάκης
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά από λήψη ορλιστάτης’
70^η Επιστημονική Συνάντηση ΕΝΕ
Θεσσαλονίκη 17-18 Νοεμβρίου 2005

14. 70^η Επιστημονική Συνάντηση ΕΝΕ
Θεσσαλονίκη 17-18 Νοεμβρίου 2005
Λιακόπουλος Β, Κούκη Π
Προεδρείο σε ελεύθερες ανακοινώσεις

15. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο : Πειραματονεφρίτιδες : Από το εργαστήριο στη
κλινική πράξη
Λάρισα, 16-18 Φεβρουαρίου 2006

«Σπειραματικές βλάβες στις δυσπρωτεϊναιμίες- Θεραπεία»
Ομιλία

16. Εκπαιδευτικά Σεμινάρια : Χρόνια νεφρική νόσος /χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
Τι θα πρέπει να γνωρίζει ο γιατρός της ΠΟΥ
Μύκονος 22-24 Σεπτεμβρίου 2006
«Κλινική εκτίμηση της ΧΝΝ με τη χρήση εργαστηριακών δεικτών και
απεικονιστικών μεθόδων- Άλλοι εργαστηριακοί δείκτες»
Ομιλία
17. Εκπαιδευτικά μαθήματα Νεφρολογικού Τμήματος
Γ.Νοσοκ Νίκαιας, 9 Νοεμβρίου 2006
« Θεραπεία παραπρωτεϊναιμικών νεφρικών νόσων»
Ομιλία
18. Ι.Τ.Παπαδάκης, Α.Παναγιώτου, Χ.Γιαννόπουλος,
Π.Κούκη, Μ.Πουγιούκα, Α.Σπυροπούλου
« Η επίδραση μεμβρανών αιμοκάθαρσης με
επιστρωμάτωση βιταμίνης Ε στην ηωσινοφιλία χρονίως
αιμοκαθαιρόμενων ασθενών»»
72^η Επιστημονική Συνάντηση ΕΝΕ, Θεσ/κη 23-24
Νοεμβρίου 2006
19. 73^η Επιστημονική Συνάντηση ΕΝΕ
Αθήνα 8-9Μαρτίου 2007
«Παραπρωτεϊναιμίες- Νεφρικές εκδηλώσεις- Ομιλία
20. 1^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο Νεφρολογίας-
Αθήνα 4-8 Μαρτίου 2007
«Παραπρωτεϊναιμίες- Αμυλοείδωση» Ομιλία
21. 2^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο Νεφρολογίας-
Θεσσαλονίκη 18-22 Μαρτίου 2008
« Χρόνια νεφρική νόσος στην αμυλοείδωση, στις
αγγειίτιδες και στις νόσους του συνδετικού ιστού»-
Ομιλία
22. Το mycophanolate mofetil ως εναλλακτική θεραπεία σε οξεία
υποτροπιάζουσα διάμεση νεφροπάθεια
Δ.Πετράς, Κ. Παντελιάς, Ανθή Παναγιώτου, Πηνελόπη Κούκη, Λυδία
Νακοπούλου, Ι.Τ.Παπαδάκης
74^η Επιστημονική Συνάντηση ΕΝΕ
Θεσσαλονίκη,22-23 Νοεμβρίου 2007

23. Pharmacokinetics of levofloxacin after single and multiple doses in pateints undergoing intermittent haemodialysis
Tsaganos T, Kouki P, Digenis P, Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis E
Kanellakopoulou K.
Int.J.Antimicrob. Agents 2008 Jul: 32(1):46-9
Δημοσίευση

24. 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 18-21 /6/ 08
Αθήνα
Προεδρείο Αναρτημένων Ανακοινώσεων
Φ.Χρηστίδου, Α. Λαγγουράνης, Π.Κούκη

25. 3^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο Νεφρολογίας-
Αθήνα 18-22 Ιανουαρίου 2009
«Παραπρωτεϊναιμίες- Αμυλοείδωση» - Ομιλία

26. 78^η Επιστημονική Συνάντηση ΕΝΕ-Θεσσαλονίκη
11/2009
Διαβητική Νεφροπάθεια-Επιδημιολογία-Παθογένεια -
Ομιλία

27. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοχημείας-
26-29/3/09-Αθήνα
Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης σε
ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο - Ομιλία

28. 4^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο Νεφρολογίας
Θεσσαλονίκη 17-21 Ιανουαρίου 2010
Χρόνια νεφρική νόσος στις αγγειίτιδες και στις νόσους
του συνδετικού ιστού – Ομιλία

29. 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 2-5 Ιουνίου
2010- Κως
Προεδρείο-Ελεύθερες ανακοινώσεις –Διάφορα,
Υπέρταση
Κ.Μαυροματίδης, Π.Κούκη

30. 5^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο Νεφρολογίας-
Αθήνα 19-23 Ιανουαρίου 2011
«Παραπρωτεϊναιμίες- Αμυλοείδωση» - Ομιλία

31. Εκπαιδευτικά μαθήματα Νεφρολογικού Τμήματος Γ.Νοσοκ Νίκαιας,
3 Νοεμβρίου 2011
«Πολλαπλούν μυέλωμα- Αμυλοείδωση» Ομιλία
32. «Ειδική ημερίδα Περιτοναϊκής Κάθαρσης»- 12/1/2012
«Ειδική αντιμετώπιση Περιτονίτιδας- Οδηγίες ISPD-
Ομιλία
33. 6^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο Νεφρολογίας
Θεσσαλονίκη 22-25 Ιανουαρίου 2012
Χρόνια νεφρική νόσος στις αγγειίτιδες και στις νόσους
του συνδετικού ιστού – Ομιλία
34. Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών,
Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας-6ο
Σεμινάριο-28-29/09/2012
Στρογγυλό τραπέζι: Υπονατριαιμία
Ν. Αφεντάκης, Π.Κούκη- Προεδρείο

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΤΕΣΣΕΡΕΙΣ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟΥ
ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ Γ.Ν.Α «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λεβοφλοξασίνη είναι ένα αντιβιοτικό που ανήκει στη κατηγορία των φθοριοκινολονών και αποτελεί το οπτικό S-(-) ισομερές της ρακεμικής φαρμακευτικής ουσίας οφλοξασίνης. Παρουσιάζει ένα ευρύτερο φάσμα δραστηριότητας συγκριτικά με τις φθοριοκινολόνες παλαιότερης γενιάς, επιδεικνύοντας εξαιρετική δραστηριότητα κατά των Gram-αρνητικών βακτηρίων και των άτυπων οργανισμών και βελτιωμένη δραστηριότητα κατά των Gram-θετικών βακτηρίων και των αναερόβιων οργανισμών.

Η λεβοφλοξασίνη είναι μία φθοριωμένη καρβοξυλική κινολόνη, που η δομή της παρουσιάζει ομοιότητες με αυτή του ναλιδιξικού οξέος και των νεώτερων φθοριωμένων κινολονών. Η πατρική ουσία οφλοξασίνη είναι ένα ρακεμικό μείγμα των S-(-) και R-(+) ισομερών, που προκύπτει από τη παρουσία μίας μεθυλομάδας στη θέση τρία(3) του δακτυλίου οξαζίνης. Η λεβοφλοξασίνη διακρίνεται από την οφλοξασίνη διότι αποτελεί το αμιγές S-(-) ισομερές της οφλοξασίνης.

Η λεβοφλοξασίνη αναφέρεται ότι είναι 8-128 φορές πιο δραστική εναντίον gram-θετικών και gram-αρνητικών βακτηρίων από την R-(+) οφλοξασίνη, και συνεπώς είναι υπεύθυνη για τη πλειονότητα των αντιβακτηριακών δράσεων της οφλοξασίνης(1,2). Το προϊόν που διατίθεται εμπορικά είναι η ημιάνυδρη λεβοφλοξασίνη με φαρμακευτική σύνθεση $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$ και μοριακό βάρος 370,38D. Σε ένα εύρος τιμών pH από 0,6-5,8 η διαλυτότητα της λεβοφλοξασίνης είναι σχεδόν σταθερή. Αυξανόμενης της τιμής του pH πάνω από 5,8, η διαλυτότητα του φαρμάκου αυξάνει γρήγορα και φθάνει στο υψηλότερο σημείο της, σε τιμή του pH 6,7, όπου η λεβοφλοξασίνη είναι ελεύθερα διαλυτή. Καθώς συνεχίζεται να αυξάνεται το pH, η διαλυτότητα της λεβοφλοξασίνης μειώνεται και καταλήγει στο χαμηλότερο σημείο της όταν το pH είναι 6,9. Η λεβοφλοξασίνη είναι ελεύθερα διαλυτή στο κρυσταλλικό οξικό οξύ και στο χλωροφόρμιο

και με φειδώ διαλυτή στο νερό. Το μοριό της υφίσταται σαν ιόν με περιοχές τόσο αρνητικού όσο και θετικού φορτίου στις συνθήκες που διαμορφώνονται από το pH του λεπτού εντέρου(3). Η λεβοφλοξασίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει τη δυνατότητα να σχηματίζει σταθερά σύμπλοκα με διάφορα ιόντα μετάλλων, κυρίως με αυτά του αργιλίου, το χαλκού, του ψευδαργύρου, του μαγνησίου, του ασβεστίου και του σιδήρου.

ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΗΣ ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗΣ

Όπως και οι άλλες φθοριοκινολόνες, η λεβοφλοξασίνη ασκεί τις αντιμικροβιακές της ιδιότητες μέσω αναστολής της DNA γυράσης (τοποϊσομεράσης II) και της τοποϊσομεράσης IV των βακτηρίων. Οι DNA τοποϊσομεράσες είναι μία κατηγορία ενζύμων που μεταβάλλουν την τοπολογία του DNA καταλύοντας αντιδράσεις που αποκαλούνται υπερελίκωση, χαλάρωση, σύνδεση και αποκατάσταση της συνέχειας των αλυσίδων. Η DNA γυράση αποτελείται από δύο α-υπομονάδες και δύο β-υπομονάδες. Οι α-υπομονάδες που κωδικοποιούνται από το γονίδιο *gyrA* έχουν δύο κύριες δραστηριότητες: διασπούν το δίκλωνο DNA στο βακτηριακό χρωμόσωμα και επανασυγκολλούν τις αλυσίδες των χρωμοσωμάτων μετά την υπερελίκωση. Οι δύο β-υπομονάδες που κωδικοποιούνται από το γονίδιο *gyrB*, εξαρτώνται για τη λειτουργία τους από την υδρόλυση του ATP και εισάγουν μετά από τις αρχικές τομές στις αλυσίδες των α-υπομονάδων αρνητικές υπερελικώσεις στην αλυσίδα του DNA. Οι φθοριοκινολόνες αναστέλλουν τις α-υπομονάδες της DNA-γυράσης, με συνέπεια την παρεμπόδιση της βακτηριακής αντιγραφής και μεταγραφής του DNA(4,5,6,7). Η τοποϊσομεράση IV αποτελείται από δύο υπομονάδες που κωδικοποιούνται από το γονίδιο *parC* και δύο υπομονάδες που κωδικοποιούνται από το γονίδιο *parE*.(8). Το ένζυμο που αποτελεί τον εκάστοτε πρωταρχικό στόχο της λεβοφλοξασίνης εξαρτάται

από το βακτήριο που προσβάλλεται. Οι κυριώτερες βακτηριοκτόνες ιδιότητες των φθοριοκινολονών οφείλονται στην αναστολή δράσης των α-υπομονάδων της DNA γυράσης. Παρ'όλα αυτά από μελέτες που αφορούν την αντοχή των μικροβίων προκύπτει ότι σε gram-θετικά βακτήρια όπως ο *Streptococcus pneumoniae* κύριος στόχος είναι η τοποϊσομεράση IV(9,10). Εξ'άλλου υπάρχουν ενδείξεις ότι η δράση των φθοριοκινολονών, συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης οφείλεται εκτός από την αναστολή κυρίως της DNA γυράσης και σε άλλους όχι πλήρως διευκρινισμένους μηχανισμούς, που δεν απαιτούν σύνθεση πρωτεϊνών ή RNA (11,12).

Η αντιμικροβιακή δράση της λεβοφλοξασίνης έχει μελετηθεί διεξοδικά. Αξίζει να τονισθεί ότι η in vitro δραστηριότητα του φαρμάκου, στην οποία αναφέρονται πολλές εργασίες, δεν είναι πάντα σε απόλυτη συμφωνία με την in vivo δραστηριότητα ή την κλινική του αποτελεσματικότητα στα οποία σημαντικό ρόλο παίζουν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι. Η in vitro αντιμικροβιακή δραστηριότητα εκτιμάται κυρίως από τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (minimum inhibitory concentrations MICs). Η MIC₉₀ ορίζεται ως η ελάχιστη συγκέντρωση του φαρμάκου που απαιτείται για την αναστολή της ανάπτυξης του 90% των στελεχών του μικροβίου. Προσδιορίζεται με τεχνικές αραίωσης σε άγαρ ή ζωμό κρέατος, εκτός εάν μελετάται η δράση του φαρμάκου εναντίον ενδοκυττάρων βακτηρίων όπως τα χλαμύδια οπότε χρησιμοποιούνται καλλιέργειες κυττάρων. Σύμφωνα με τις οδηγίες του US National Committee for Clinical Laboratory Standards τα in vitro MIC₉₀ σημεία ρήξης που προτείνονται και δηλώνουν ευαισθησία, ενδιάμεση ευαισθησία ή αντοχή στη λεβοφλοξασίνη είναι αντίστοιχα < ή = με 2mg/L(ζώνη αναστολής >ή=με 17mm), 4mg/L(ζώνη αναστολής 14-16mm) και > ή = με 8mg/L(ζώνη αναστολής < ή = με 13mm)(13).

Η λεβοξλοξασίνη είναι δραστική έναντι ενός ευρέος φάσματος Gram-θετικών βακτηρίων. Η λεβοφλοξασίνη έχει αποδειχθεί δραστικότερη της οφλοξασίνης, της

σιπροφλοξασίνης, της νορφλοξασίνης και της γκεμιφλοξασίνης έναντι στελεχών *Staphylococcus aureus* ανθεκτικών στη μεθικιλίνη(14), ενώ σε πρόσφατη μελέτη η ευαισθησία στελεχών *Streptococcus pneumoniae* είναι 99%(15). Η λεβοφλοξασίνη έχει, όπως και οι άλλες φθοριοκινολόνες, μέτρια δραστηριότητα έναντι στελεχών εντεροκόκκων η οποία εξαρτάται από τα είδη και τα στελέχη που ελέγχονται. Έχει πάντως αποδειχθεί ότι τα στελέχη του βακτηρίου που είναι ανθεκτικά στην αμπικιλίνη ή τη βανκομυκίνη είναι συνήθως ανθεκτικά και στη λεβοφλοξασίνη με τιμές MIC₉₀ που κυμαίνονται από 0.5 έως >128mg/L(16,17). Η λεβοφλοξασίνη έχει εξαιρετική δραστηριότητα έναντι στελεχών του *Mycobacterium tuberculosis* (18).

Κατά την εφαρμογή του προγράμματος παρακολούθησης SENTRY μελετήθηκε η ευαισθησία απομονωθέντων στελεχών *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* και *Acinetobacter spp.* στην λεβοφλοξασίνη, η οποία και συγκρίθηκε με την ευαισθησία που επέδειξαν τα ίδια στελέχη στη σιπροφλοξασίνη, στη γκατιφλοξασίνη και στη τροβαφλοξασίνη(19). Εξετάστηκαν 5034 στελέχη *Enterobacteriaceae*, εκ των οποίων το 96,1% ήταν ευαίσθητα στη λεβοφλοξασίνη με μέσες τιμές MIC₉₀ από < ή = 0,5 έως 2,0mg/L, ενώ τα ανάλογα ποσοστά για τη γκατιφλοξασίνη και τη τροβαφλοξασίνη ήταν αντίστοιχα 94,8% και 91,5%. Σχετικά με τα στελέχη *Haemophilus influenzae* και *Moraxella catarrhalis*, όλα ήταν ευαίσθητα στη λεβοφλοξασίνη με μέσες τιμές MIC₉₀ < ή = 0,5mg/L. Αναφορικά με τα στελέχη της *Pseudomonas aeruginosa*, 79,8% ήταν ευαίσθητα στη σιπροφλοξασίνη, 74,4% στη λεβοφλοξασίνη, 68,5% στη γκατιφλοξασίνη και 65,9% στη τροβαφλοξασίνη. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και άλλων μελετών από τις οποίες προέκυψαν ποσοστά ευαισθησίας στη λεβοφλοξασίνη 73%, 66,3%(29) και 57,6% (20). Παρόμοια αποτελέσματα με τα προηγούμενα συνήχθησαν όταν μελετήθηκε η *in vitro* δραστηριότητα της λεβοφλοξασίνης και οκτώ άλλων αντιμικροβιακών ουσιών,

έναντι εξήντα κλινικών στελεχών *Stenotrophomonas maltophilia*. Η λεβοφλοξασίνη αποδείχθηκε να είναι δραστική ακόμη και έναντι στελεχών ανθεκτικών στην οφλοξασίνη και στη σιπροφλοξασίνη. Είναι πιθανό ότι η περισσότερο λιποφιλική φύση της λεβοφλοξασίνης και της οφλοξασίνης σε σύγκριση με αυτή της σιπροφλοξασίνης ευνοεί τη διεισδυτικότητα τους δια μέσου του εξωτερικού τμήματος της μεμβράνης των βακτηρίων(21).

Σε μία μελέτη συνεκρίθησαν η αντιβακτηριακή δραστηριότητα της λεβοφλοξασίνης με αυτή της σιπροφλοξασίνης έναντι παθογόνων των ουροφόρων οδών. Εξετάστηκαν συνολικά 200 κλινικά στελέχη συμπεριλαμβανομένων στελεχών *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus epidermidis*. Όλα τα στελέχη *E.coli* ήταν ευαίσθητα στη λεβοφλοξασίνη, μόνο ένα ήταν ανθεκτικό στη σιπροφλοξασίνη και δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ στελεχών που ήταν θετικά ή αρνητικά για β-λακταμάση. Τα στελέχη *Klebsiella pneumoniae* ήταν ανθεκτικά τόσο στη λεβοφλοξασίνη όσο και στη σιπροφλοξασίνη. Από τα στελέχη του *Staphylococcus aureus*, αυτά που ήταν ανθεκτικά στη μεθικιλίνη, ήταν λιγότερο ευαίσθητα στα δύο αντιβιοτικά, από αυτά που ήταν ευαίσθητα στη μεθικιλίνη. Όλα τα στελέχη του *Staphylococcus epidermidis*, με εξαίρεση δύο ήταν ευαίσθητα και στις δύο ουσίες. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι όσον αφορά τις λοιμώξεις των ουροφόρων οδών, η λεβοφλοξασίνη είναι μία αποτελεσματική εναλλακτική λύση της σιπροφλοξασίνης. Κατά τη παραπάνω μελέτη παρατηρήθηκε ότι και τα δύο μείωσαν σημαντικά τη προσκόλληση στελεχών *Escherichia coli* και *Staphylococcus aureus*, που αναπτύχθηκαν σε συγκεντρώσεις λεβοφλοξασίνης και σιπροφλοξασίνης κατώτερες των ανασταλτικών συγκεντρώσεων στα ουροεπιθηλιακά κύτταρα. Η επίδραση αυτή έχει περιγραφεί και από άλλους ερευνητές για παλαιότερες και

νεώτερες κινολόνες. Οι μηχανισμοί που ενέχονται περιλαμβάνουν αναστολή της σύνθεσης ή της έκφρασης προσκόλλητικών ουσιών, τη σύνθεση ή την απελευθέρωση δομικών στοιχείων της κυτταρικής μεμβράνης, μεταβολή των χαρακτηριστικών των περιοχών προσκόλλησης και αλλαγή του σχήματος του βακτηρίου. Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η λεβοφλοξασίνη επηρεάζει τη προσκόλληση των βακτηρίων δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των συγκεντρώσεων του φαρμάκου που είναι μικρότερες των ανασταλτικών, όσον αφορά τη διάμορφωση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ ξενιστή και παθογόνου οργανισμού(22).

Αναφέρεται ότι η λεβοφλοξασίνη είναι δραστική *in vitro* και έναντι αναερόβιων οργανισμών. Όταν δοκιμάστηκε η δραστικότητα της λεβοφλοξασίνης κατά δώδεκα αναερόβιων στελεχών, διαπιστώθηκε ότι η συνέργεια της σε συγκεντρώσεις κατώτερες των ανασταλτικών με την κλινδαμυκίνη ή/και τη μετρονιδαζόλη μπορεί δυνητικά να επεκτείνει το εύρος της δράσης της κατά αναερόβιων οργανισμών(23).

Επίσης όπως προκύπτει από τη μελέτη της *in vitro* δραστικότητας της λεβοφλοξασίνης έναντι στελεχών *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumonia* και *Chlamydia pneumonia*, η δραστικότητα της λεβοφλοξασίνης έναντι άτυπων μικροβίων του αναπνευστικού, είναι συγκρίσιμη με αυτή της ερυθρομυκίνης, της κλαριθρομυκίνης, της αζιθρομυκίνης και της δοξυκυκλίνης(24).

Όπως προαναφέρθηκε η *in vitro* δραστικότητα ενός φαρμάκου δε συσχετίζεται πάντα απόλυτα με την *in vivo* δραστικότητα του και την κλινική του αποτελεσματικότητα, λόγω της συμβολής στο αποτέλεσμα και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Οι συσχετίσεις μεταξύ φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών παραμέτρων προλέγουν σε σημαντικό βαθμό τη αντιβακτηριακή δραστικότητα μιάς ουσίας και το κλινικό της αποτέλεσμα. Ευρέως χρησιμοποιείται ο λόγος της επιφάνειας κάτω από τη καμπύλη συγκέντρωσης στο

πλάσμα της ουσίας- χρόνου(AUC) προς τη MIC, ο λόγος της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα μιάς ουσίας(C_{max}) προς τη MIC(25) καθώς και ο χρόνος έκθεσης του παθογόνου μικροβίου σε συγκεντρώσεις φαρμάκου που υπερβαίνουν την MIC της ουσίας για το συγκεκριμένο μικρόβιο. Η τιμή του λόγου AUC/MIC θεωρείται ότι είναι απαραίτητο να είναι μεγαλύτερη από 100 για να επιτευχθεί η πλήρης εκκρίζωση gram-θετικών οργανισμών, αν και έχει αποδειχθεί ότι αποτελεσματικότητα που πλησιάζει το 100% του επιθυμητού αποτελέσματος επιτυγχάνεται και με μικρότερες τιμές του λόγου AUC/MIC. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι όσον αφορά το *Streptococcus pneumoniae* και την αποτελεσματικότητα των φθοριοκινολονών, όταν ο λόγος AUC/MIC είναι $> ή = 30$ επιτυγχάνεται σχεδόν πλήρης εκκρίζωση σε διάστημα 12h έως 24h(26).

Κατά τη σύγκριση της φαρμακοδυναμικής της από του στόματος χορήγησης 400mg μοξιφλοξασίνης, 500mg λεβοφλοξασίνης και 200mg σπαρφλοξασίνης κατά 10 στελεχών *Streptococcus pneumoniae* στα πλαίσια in vitro φαρμακοκινητικού μοντέλου(IVPM), η μοξιφλοξασίνη επέτυχε τη μεγαλύτερη ικανότητα βακτηριοκτόνου δράσης. Συγκρινόμενη με τη μοξιφλοξασίνη η λεβοφλοξασίνη παρουσίασε παρόμοιους ρυθμούς βακτηριοκτόνου δράσης έναντι 5 στελεχών και χαμηλότερους ρυθμούς έναντι των υπολοίπων στελεχών. Οι μεγαλύτερες διαφορές παρατηρήθηκαν έναντι των δύο στελεχών με τιμές MIC για τη λεβοφλοξασίνη 4mg/L. Έναντι των στελεχών αυτών η λεβοφλοξασίνη απαιτούσε επιπλέον 4-5h για να επιτευχθεί η βακτηριοκτόνος δράση έναντι του 99,9% των στελεχών σε σύγκριση με τη μοξιφλοξασίνη. Επιπλέον στην εργασία αυτή επιβεβαιώνεται το εύρημα της προηγούμενης μελέτης σχετικά με την απαιτούμενη χαμηλότερη τιμή AUIC για την επίτευξη της βακτηριοκτόνου δράσης(27).

Σε μία μελέτη συνεκρίθησαν η αντιμικροβιακή δραστηριότητα της λεβοφλοξασίνης με αυτήν της σιπροφλοξασίνης έναντι ανθεκτικών και μή ανθεκτικών στη πενικιλλίνη στελεχών. Χρησιμοποιήθηκαν τα συνήθη δοσολογικά σχήματα των 500mg άπαξ

ημερησίως και για τις δύο ουσίες και ένα δοσολογικό σχήμα 750mg άπαξ ημερησίως για τη λεβοφλοξασίνη. Και τα δύο δοσολογικά σχήματα της λεβοφλοξασίνης, των 500mg άπαξ ημερησίως και των 750mg άπαξ ημερησίως αποδείχθηκαν περισσότερο δραστικά από αυτό της σιπροφλοξασίνης, με το δοσολογικό σχήμα των 750mg άπαξ ημερησίως να επιτυγχάνει πιο ευνοϊκό αποτέλεσμα. Οι αντίστοιχες τιμές του λόγου AUC/MIC που παρατηρήθηκαν ήταν αντίστοιχα 44-89, 63-126 και $< ή = 13$. Επομένως τα συμπεράσματα της παρούσας έρευνας υποστηρίζουν την άποψη ότι ο λόγος AUC/MIC πρέπει να διατηρείται ίσος ή μεγαλύτερος του 30 για την επίτευξη της εκκρίωσης του *Streptococcus pneumoniae*(28).

Τη τελευταία δεκαετία αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο λόγος AUC/MIC είναι η φαρμακοδυναμική παράμετρος που προσδιορίζει ακριβέστερα την αποτελεσματικότητα των κινολονών, ενώ υπάρχουν μελέτες υπερ της προγνωστικής αξίας του λόγου C_{max}/MIC . Ένα μοντέλο πνευμονίας σε ουδετεροπενικά ποντίκια, χρησιμοποιήθηκε ώστε ένα στέλεχος *Streptococcus pneumoniae* να εκτεθεί σε λεβοφλοξασίνη και σιπροφλοξασίνη σε ένα φάσμα του λόγου AUC/MIC χωρίς ταυτόχρονα να μεταβάλλεται ο λόγος C_{max}/MIC και αντίστροφα. Τα αποτελέσματα της έρευνας ήταν ότι όσον αφορά τις κινολόνες ο λόγος AUC/MIC σχετίζεται καλλίτερα με την αποτελεσματικότητά τους έναντι του *Streptococcus pneumoniae* από ότι ο λόγος C_{max}/MIC .

Εφαρμόστηκαν τρία δοσολογικά σχήματα και υπολογίσθηκε το ποσοστό της δέσμευσης των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Διαπιστώθηκε ότι το μη συνδεδεμένο κλάσμα του φαρμάκου και για τις δύο ουσίες ήταν σε εξάρτηση με τη συγκέντρωσή τους και κυμαινόταν από 0,67-0,88 για συγκεντρώσεις των φαρμάκων από 0,5-80mg/L. Για να διερευνηθεί περαιτέρω αυτή η συσχέτιση αναλύθηκαν τα αποτελέσματα αναφορικά και με την ολική συγκέντρωση και με το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου. Παρατηρήθηκε ότι υπήρχε μία πιο σημαντική επίδραση του λόγου C_{max}/MIC ,

όταν χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα για την ολική συγκέντρωση της ουσίας. Αυτό μπορεί να συμβαίνει διότι όταν επιτυγχάνονται οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου το ελεύθερο κλάσμα του είναι μεγαλύτερο από ότι στις μικρότερες συγκεντρώσεις. Επομένως δεν είναι η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου αυτή καθ'εαυτή που οδηγεί σε καλλίτερο αποτέλεσμα, αλλά το γεγονός ότι η AUC του ελεύθερου κλάσματος είναι μεγαλύτερη εάν η μέγιστη συγκέντρωση είναι υψηλότερη(29).

Άλλες φαρμακοδυναμικές παράμετροι που ερευνώνται ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια κυρίως για να ορισθούν με ακρίβεια τα κατάλληλα δοσολογικά σχήματα των αντιμικροβιακών ουσιών είναι η επίδραση μετά την αντιβιοτική αγωγή(PAE), η υποελάχιστη ανασταλτική επίδραση(SME), και η υποελάχιστη ανασταλτική επίδραση της συγκέντρωσης μετά την αντιβιοτική αγωγή(PA SME). Η PAE χαρακτηρίζεται ως η περίοδος που απαιτείται από ένα μικροοργανισμό για να επανακτήσει φυσιολογική ανάπτυξη, μετά τη άρση της επίδρασης της εκάστοτε υπό έρευνα ουσίας. Οι SMEs αντιστοιχούν στα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό μεταξύ δύο δόσεων και για το λόγο αυτό αντανakλούν ακριβέστερα την in vivo κατάσταση. Έχει παρατηρηθεί ότι στελέχη *Streptococcus pneumoniae* τα οποία εκτέθηκαν σε μία αντιβακτηριακή ουσία για μικρό χρονικό διάστημα, όταν στη συνέχεια εκτέθηκαν σε άλλες αντιβιοτικές ουσίες σε συγκεντρώσεις μικρότερες της MIC επέδειξαν ευαισθησία. Όταν συνεκρίθησαν οι PAE και PAE SMEs που αφορούν τη λεβοφλοξασίνη και σιπροφλοξασίνη έναντι στελεχών *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus pneumoniae*, οι PAE SMEs που παρατηρήθηκαν απέδειξαν την μεγαλύτερη δραστηριότητα της λεβοφλοξασίνης έναντι των ανθεκτικών και των ευαίσθητων στη μεθικιλίνη στελεχών *Staphylococcus aureus*. Οι PAEs ήταν παρόμοιες για τα στελέχη *Streptococcus pneumoniae* που ήταν ευαίσθητα και ανθεκτικά στη πενικιλίνη. Όταν όμως τα στελέχη του ανθεκτικού στη πενικιλίνη *Streptococcus pneumoniae*, μετά την αρχική τους έκθεση σε συγκεντρώσεις διπλάσιες της MIC και για

τις δύο ουσίες εκτέθηκαν σε συγκεντρώσεις που ισοδυναμούσαν με με το 1/16, 1/8 και 1/4 της MIC για αμφότερα τα φάρμακα , οι PA SMEs ήταν 0,6h, 1,1h και 2,9h για τη λεβοφλοξασίνη και 0,6h, 1,1h και 1,5h για τη σιπροφλοξασίνη αντίστοιχα(30). Κατά τη σύγκριση όμως της δραστηριότητας της λεβοφλοξασίνης με τη σιπροφλοξασίνη και τη νέα ουσία PGE-9509924 έναντι στελεχών gram-θετικών και gram-αρνητικών βακτηρίων, οι τιμές PAE που παρατηρήθηκαν για τις τρεις ουσίες ήταν παραπλήσιες, με εξαίρεση μεγαλύτερες τιμές PAE για την ουσία PGE-9509924 έναντι των ευαίσθητων και των ανθεκτικών στη πενικιλίνη στελεχών του *Streptococcus pneumoniae*. Και οι τρεις κινολόνες επέδειξαν μικρή η καθόλου PAE έναντι της *Pseudomonas aeruginosa*(31).

Η λεβοφλοξασίνη έχει αποδειχθεί ότι ασκεί βακτηριοκτόνο δράση στον ορό. Η δοκιμασία βακτηριοκτόνου δράσης του ορού προσφέρει πλεονεκτήματα στη κλινική αξιολόγηση της δράσης των αντιβιοτικών καθώς συνδυάζει πληροφορίες που αφορούν τα επίπεδα της ενεργού ουσίας στο αίμα και την in vitro ευαισθησία του οργανισμού.. Μελέτες in vitro απέδειξαν ότι η λεβοφλοξασίνη είναι βακτηριοκτόνος έναντι στελεχών του *Streptococcus pneumoniae* ανεξάρτητα της ευαισθησίας τους στη πενικιλίνη. Επιτυγχάνοντας συγκεντρώσεις 2 με 8 φορές πολλαπλάσιες της MIC απαιτήθηκαν για την εκκρίωση του 99% των στελεχών 0,9 έως 6h(32). Με την από του στόματος χορήγηση 500mg άπαξ ημερησίως λεβοφλοξασίνης , επετεύχθησαν στον ορό βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις έναντι στελεχών *Streptococcus pneumoniae* ανθεκτικών στη πενικιλίνη, για μία μέση χρονική περίοδο 3,85h(33). Όταν το φάρμακο χορηγήθηκε με το ίδιο δοσολογικό σχήμα, έναντι 9 στελεχών *Streptococcus pneumoniae*, το αποτέλεσμα ήταν εκκρίωση των βακτηριδίων σε ποσοστό 99% σε ένα χρονικό διάστημα από 0,9h έως 3,1h. Οι τιμές όσον αφορά τη MIC και την MBC για όλα τα εξετασθέντα στελέχη ήταν $< ή = 1,0\text{mg/L}$ και $< ή = 2,0\text{mg/L}$ αντίστοιχα(32). Επίσης η αποτελεσματικότητα της λεβοφλοξασίνης απεδείχθη ανώτερη, σύμφωνα με τα

αποτελέσματα μελέτης που συνέκρινε τη βακτηριοκτόνο δραστηριότητα της στον ορό (SBA) με αυτή της οφλοξασίνης έναντι στελεχών *Staphylococcus aureus* ανθεκτικού στη μεθικιλίνη(34). Όταν η βακτηριοκτόνος δραστηριότητα της λεβοφλοξασίνης συνεκρίθη με αυτή τεσσάρων άλλων κινολονών και της κεφοταξίμης, εναντίον τεσσάρων στελεχών *Streptococcus pneumoniae* με διάφορους βαθμούς ευαισθησίας απέναντι στη πενικιλίνη, διαπιστώθηκε ότι η λεβοφλοξασίνη ήταν η περισσότερο βακτηριοκτόνος ακολουθούμενη από την οφλοξασίνη, την σιπροξλοξασίνη, τη σπαρφλοξασίνη και την D-οφλοξασίνη με την προαναφερθείσα σειρά. Δεν υπήρχε καμμία συσχέτιση μεταξύ ευαισθησίας στις κινολόνες καθώς και ευαισθησίας στη πενικιλίνη για καμμία από τις κινολόνες που δοκιμάστηκαν(35).

Για την αντίσταση των βακτηρίων στη λεβοφλοξασίνη είναι υπεύθυνοι μηχανισμοί που είναι παρόμοιοι με αυτούς που ευθύνονται και για την αντίσταση των βακτηρίων στις άλλες φθοριοκινολόνες. Περιλαμβάνουν μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν στόχους δράσης των φαρμάκων, όπως η DNA γυράση(*gyrA* ή *gyrB*) και η τοποϊσομεράση IV(*parC* ή *parE*), μειωμένη διαπερατότητα δια μέσου των μεμβρανών των βακτηρίων και μηχανισμό ενεργού εκροής(36, 37).

Για να μελετηθεί η ανθεκτικότητα που παρουσιάζουν στελέχη *Streptococcus pneumoniae* στις μακρολίδες και τις φθοριοκινολόνες, εκπονήθηκε μία μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες και το Καναδά τα έτη 1997 έως και 1999(38). Είναι γνωστό ότι ο *Streptococcus pneumoniae* αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία πνευμονίας της κοινότητας, βακτηριακής μηνιγγίτιδας και οξείας μέσης ωτίτιδας. Αρχικά όλα τα στελέχη ήταν ευαίσθητα στη πενικιλίνη και στις β-λακτάμες. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1960 άρχισαν να αναφέρονται περιπτώσεις ανθεκτικότητας στη πενικιλίνη, αλλά και σε άλλες ουσίες. Συνολικά στη προαναφερθείσα μελέτη απομονώθηκαν 5.055 στελέχη.

Παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό ανθεκτικών στελεχών στις μακρολίδες και στις φθοριοκινολόνες. Όσον αφορά τη λεβοφλοξασίνη ο αριθμός των ανθεκτικών έναντι της ουσίας στελεχών τριπλασιάστηκε από 0,2% -0,3% σε 0,9%. Μία πρόσφατη εργασία, η Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study έλαβε χώρα από τον Οκτώβριο του 1997 έως τον Ιούνιο του 2002(39). Εξετάστηκαν συνολικά 6991 στελέχη *Streptococcus pneumoniae*. Παρατηρήθηκε ταχεία αύξηση του αριθμού των στελεχών που παρουσιάζουν υψηλό βαθμό ανθεκτικότητας στη πενικιλίνη από 2,4% σε 13,8%, των στελεχών με πολυφαρμακευτική αντοχή από 2,7% σε 13,8% και των ανθεκτικών στις μακρολίδες στελεχών από 7,9% σε 11,1%. Το ποσοστό των ανθεκτικών στις νεώτερες φθοριοκινολόνες στελεχών κυμάνθηκε από 0,5-1%. Η εκτίμηση της *in vitro* ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών *Streptococcus pneumoniae* στο Βέλγιο κατά το διάστημα 2004-2009 κατέδειξε ότι τα επίπεδα ανθεκτικότητας στη λεβοφλοξασίνη και τη μοξιφλοξασίνη είναι χαμηλά(<1%), καθώς και ότι η κατανομή των MIC για τα δύο προαναφερθέντα αντιβιοτικά παραμένει σταθερή την εν λόγω πενταετία(40) Κατά τις μελέτες TRUST των ετών 2000-2001 και 2001-2002 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής(41) απομονώθηκαν από παιδιατρικούς αρρώστους στελέχη *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* και *Moraxella catarrhalis*. Τα δύο τελευταία βακτήρια είναι συνήθη παθογόνα του αναπνευστικού συστήματος και απομονώνονται συχνά από παιδιά με ιγμορίτιδα και μέση ωτίτιδα καθώς και από ενήλικες με οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας. Το 99% των 2834 στελεχών *Streptococcus pneumoniae* ήταν ευαίσθητα στη λεβοφλοξασίνη και όλα από τα 629 εξετασθέντα στελέχη *Haemophilus influenzae*.

Ο λόγος C_{max} του φαρμάκου /MIC καθώς και ο λόγος AUC₀₋₂₄/MIC θεωρούνται οι φαρμακοδυναμικές παράμετροι που σχετίζονται στενότερα με τη θεραπευτική επίδραση των φθοριοκινολονών(42). Σε μία μελέτη(43) εκτιμήθηκαν οι σχέσεις αυτές κατά τη σύγκριση της δραστηρότητας νεώτερων φθοριοκινολονών με αυτή της σιπροφλοξασίνης

έναντι των ανθεκτικών στη σιπροφλοξασίνη στελεχών του *Streptococcus pneumoniae* R919 και R921. Η ανθεκτικότητα των στελεχών αυτών στη σιπροφλοξασίνη οφειλόταν στη δράση αντλίας εκροής για διάφορα φάρμακα. Ειδικότερα για το στέλεχος R919 υπεύθυνη θεωρήθηκε μετάλλαξη που κατέληξε στη αντικατάσταση αμινοξέος στο γονίδιο *gyrA*. Οι φθοριοκινολόνες που μελετήθηκαν δηλαδή η γκατιφλοξασίνη, η γκρεπαφλοξασίνη, η μοξιξλοξασίνη, η τρεβοφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη επέτυχαν το θάνατο του 99,9% των στελεχών σε διάστημα 28h. Μετά τη χορήγηση της λεβοφλοξασίνης όμως παρατηρήθηκε εκ νέου ανάπτυξη των στελεχών στις 48h. Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση των παραμέτρων AUC_{0-24}/MIC και C_{max}/MIC με την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών και την ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε αυτά. Σημαντική εκ νέου ανάπτυξη βακτηρίων και ανθεκτικότητα στις φθοριοκινολόνες παρουσιάστηκαν με τιμές των λόγων $AUC_{0-24}/MIC < \eta = 31,7$ και $C_{max}/MIC < \eta = 3,1$. Είναι ευνόητο ότι για να διαπιστωθεί κατά πόσον τα συμπεράσματα αυτά ισχύουν και σε κλινικές καταστάσεις απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Η συγκέντρωση που προλαμβάνει τις μεταλλάξεις(MPC) έχει προταθεί ως παράμετρος από την οποία μπορεί να εκτιμηθεί το σχετικό δυναμικό για την επιλογή ανθεκτικών μεταλλαγμένων στελεχών από τις φθοριοκινολόνες. Η ιδέα της συγκέντρωσης που προλαμβάνει τις μεταλλάξεις(MPC) συνδέεται επίσης με την ιδέα του μετρητή επιλογής μεταλλαγμένων στελεχών, που ορίζεται ως το εύρος των συγκεντρώσεων μεταξύ της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης(MIC) και της συγκέντρωσης που προλαμβάνει τις μεταλλάξεις. Οι Allen et al(44) συνέκριναν τις *in vitro* δραστηριότητες της μοξιφλοξασίνης και της λεβοφλοξασίνης έναντι wild-type στελεχών *Streptococcus pneumoniae* ή στελεχών που παρουσίαζαν μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την DNA γυράση ή την τοποϊσομεράση IV. Διερευνήθηκε επίσης η πιθανή χρήση του MPC στις διάφορες φαρμακοδυναμικές μελέτες. Η μοξιφλοξασίνη και η γκατιφλοξασίνη είναι

νεώτερες φθοριοκινολόνες οι οποίες σε αντίθεση με παλαιότερες όπως η λεβοφλοξασίνη έχουν στη δομή τους μία μεθοξυ-C8 θέση(C-8-OMe). Έχει αποδειχθεί από διάφορες εργασίες ότι οι ουσίες με αυτό το δομικό χαρακτηριστικό έχουν σα στόχους κατά τη δράση τους και την τοποϊσομεράση IV και τη DNA γυράση, ενώ αυτές οι οποίες φέρουν στη θέση C8 άλλα υποκατάστατα στοχεύουν μόνο εναντίον του ενός ενζύμου ή του άλλου. Σαν παράδειγμα αναφέρεται η λεβοφλοξασίνη η οποία φέρεται ότι δρά κατά της τοποϊσομεράσης IV του *Streptococcus pneumoniae*. Οι C-8-OMe ουσίες παρουσιάζουν σε ορισμένες περιπτώσεις ένα στενότερο mutant selection window απ'ότι οι άλλες φθοριοκινολόνες. Σύμφωνα με άλλες μελέτες έχει προταθεί ότι μία αντιβακτηριακή ουσία που κατά τη διάρκεια της θεραπείας επιτυγχάνει συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν την MPC δεν ευνοεί την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η λεβοφλοξασίνη ευνοεί παρυσσότερο από τη μοξιφλοξασίνη την ανάπτυξη περαιτέρω ανθεκτικών στελεχών. Αυτή η διαφορά αφορούσε σε μεγαλύτερο βαθμό στελέχη ευαίσθητα στις φθοριοκινολόνες ή αυτά που παρουσίαζαν μετάλλαξη στο *parC* γονίδιο απ'ότι στελέχη με μετάλλαξη στο *gyrA* γονίδιο. Η αύξηση των συγκεντρώσεων των ουσιών ώστε να υπερβούν την MPC μπορεί να εμποδίσει την εμφάνιση μεταλλάξεων στα ευαίσθητα στις φθοριοκινολόνες στελέχη. Ωστόσο αυτή η στρατηγική δεν εμπόδισε την επιλογή δευτερευόντων μεταλλαγμένων στελεχών σε στελέχη με προϋπάρχουσες μεταλλάξεις. Η περαιτέρω μελέτη της ιδέας της συγκέντρωσης που προλαμβάνει τις μεταλλάξεις είναι δικαιολογημένη προκειμένου να αξιολογηθούν αυτές οι σχέσεις.

Η αιτιολογία της ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών *Streptococcus pneumoniae* στις φθοριοκινολόνες είναι πιθανότατα πολυπαραγοντική. Παίζουν ρόλο η συχνή χρήση των φαρμάκων, η ακατάλληλη χρήση τους ή η χρήση ακατάλληλων δοσολογικών σχημάτων, η χρήση παραγώγων της ίδιας κατηγορίας με διαφορετικές φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

και μερικές φορές ο ελλειπής έλεγχος κατά τη παραγωγή τους και κατά συνέπεια η κακή ποιότητα του προϊόντος(45). Έχει προταθεί ότι η ανθεκτικότητα των στελεχών του *Streptococcus pneumoniae* στις κινολόνες αναπτύσσεται συνήθως βαθμιαία. Όταν επισυμβούν μεταλλάξεις στα γονίδια *gyrA* και *parC* οι MICs περίπου τετραπλασιάζονται. Για την αποφυγή εκδήλωσης περαιτέρω μεταλλάξεων και επομένως σημαντικής ανθεκτικότητας έχει προταθεί η κάλυψη των βακτηρίων όταν παρουσιάζουν μία πρώτη μετάλλαξη. Συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της γκατιφλοξασίνης με αυτή της λεβοφλοξασίνης έναντι 10.978 στελεχών *Streptococcus pneumoniae*, που συγκεντρώθηκαν από το 1997 έως και το 2000. Διαπιστώθηκε ότι η πιθανότητα να επιτευχθεί τιμή του λόγου AUC₂₄/MIC τουλάχιστον 120 για το μη συνδεδεμένο κλάσμα του φαρμάκου(fu) για τη μεν γκατιφλοξασίνη ήταν 67,2%, για τη δε λεβοφλοξασίνη 14,6%. Επειδή με τη γκατιφλοξασίνη είναι περισσότερο πιθανό να επιτευχθεί τετραπλάσια τιμή από την οριζόμενη ως στόχο για τον λόγο fuAUC₂₄/MIC απ'ότι με τη λεβοφλοξασίνη, συνάγεται ότι με τη χρήση τη γκατιφλοξασίνης είναι πιθανότερο να αποφευχθεί η ανάπτυξη πολλαπλών μεταλλάξεων.

Οι φθοριοκινολόνες χρησιμοποιούνται κατά την θεραπευτική αντιμετώπιση λοιμώξεων του ουροποιητικού. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού είναι οι συχνότερες εξω- και ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις. Οι συνηθέστεροι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι η *Escherichia coli* και άλλα στελέχη της ομάδας *Enterobacteriaceae*, καθώς και στελέχη *Enterococcus spp.* Το φάρμακο εκλογής για τις μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού, ήταν η τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη. Δυστυχώς λόγω του του υψηλού ποσοστού (>20%) ανθεκτικότητας ουροπαθογόνων στελεχών *Escherichia coli*, δεν αποτελεί την ενδεδειγμένη εμπειρική θεραπεία(46). Αυξημένα ποσοστά ανθεκτικότητας ουροπαθογόνων παρατηρούνται και έναντι φθοριοκινολονών. Προοδευτική αύξηση της ανθεκτικότητας στελεχών *Escherichia coli* στη λεβοφλοξασίνη καταγράφηκε αναδρομικά

τη χρονική περίοδο 2005-2009, επί 509 αξωτερικών ασθενών νοσηλευτικού ιδρύματος. Τα ποσοστά ανθεκτικότητας ήταν αντίστοιχα το 2005,2006,2007,2008 και 2009:29.49%,26.51%,40.21%,43.20% και 31.75%. Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρήθηκαν : νευρογενής κύστη, ουρολιθίαση, προχωρημένη ηλικία και ιστορικό χορήγησης σιπροφλοξασίνης ή λεβοφλοξασίνης τουλάχιστον για διάστημα 48h κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους(47). Μία επίσης αναδρομική μελέτη επί 337 ασθενών, έλαβε χώρα από τον Αύγουστο 2008 έως το Μάρτιο 2009. Οι κυριότεροι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν ήταν *Esherichia coli* (71%) και *Klebsiella spp*(9%). Ο ολικός βαθμός ανθεκτικότητας στη λεβοφλοξασίνη ήταν 17%. Προδιαθεσικοί παράγοντες ήταν συνυπάρχουσα μακροχρόνια διαφόρων αιτίων νοσηρότητα και προηγηθείσα χορήγηση φθοριοκινολονών το προηγθέν διάστημα 4 εβδομάδων(48). Η in vitro συχνότητα των μεταλλάξεων για 20 στελέχη *Esherichia coli* και *Klebsiella spp*, όσον αφορά τη μέγιστη συγκέντρωση λεβοφλοξασίνης και σιπροφλοξασίνης ήταν $< 10^{-11}$. Η μικρότερη συχνότητα μεταλλάξεων υπεύθυνων γαι ανθεκτικότητα, παρατηρήθηκε για τη λεβοφλοξασίνη σε σύγκριση με τη σιπροφλοξασίνη και τη προυλιφοξασίνη. Οσον αφορά τις δύο τελευταίες ουσίες οι μεταλλάξεις παρατηρήθηκαν στα γονίδια *gyrA* και *parC* , ενώ για τη λεβοφλοξασίνη μόνο στο γονίδιο *gyrA*(49). Πιθανή συμβολή στη παρατηρούμενη διαφορά στην ανθεκτικότητα, έχει η μεγαλύτερη επίδραση των αντλιών εκροής *AcrAB*, *MdfA* και *NorE* στη σιπροφλοξασίνη σε σύγκριση με τη λεβοφλοξασίνη, όσον αφορά τα στελέχη *Esherichia coli* (50).

Λόγω της αυξανόμενης ανθεκτικότητας των ουροπαθογόνων στις φθοριοκινολόνες, το ερώτημα που τίθεται είναι, εάν η χορήγηση υψηλότερων δόσεων λεβοφλοξασίνης έχει κλινικό αποτέλεσμα. Σε μία μελέτη αναλύθηκε η βακτηριοκτόνος δραστηριότητα στα ούρα (UBA urinary bactericidal activity) της λεβοφλοξασίνης έναντι στελεχών *Esherichia coli*, ανθεκτικών στις φθοριοκινολόνες. Ελαβαν μέρος 10 υγιείς ενήλικες. Χορηγήθηκε

μία δόση λεβοφλοξασίνης 250mg, 500mg, 750mg και 1000mg. Ελήφθησαν δείγματα αίματος και ούρων σε διάφορα χρονικά διαστήματα. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στα ούρα (0-1.5h) ήταν 210μg/mL, 347μg/mL, 620μg/mL και 536μg/mL για τα 250mg, 500mg, 750mg και 1000mg αντίστοιχα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις των 750mg και 1000mg, παρουσίασαν βακτηριοκτόνο δράση στα ούρα για σύντομο (0-1.5h) και παρατεταμένο διάστημα (8-12 h). Αυτό συνέβη έναντι των ανθεκτικών στελεχών *Esherichia coli* (MIC 4-32μg/mL) σε δείγματα 9/10-από τους εθελοντές. Οι συγγραφείς κρίνουν ότι χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση της συμπεριφοράς της λεβοφλοξασίνης στη κλινική πράξη(51). Ενδιαφέρουσα είναι μία πρόσφατη μελέτη. Διεξήχθη μεταξύ Ιανουαρίου 2004 και Δεκεμβρίου 2010. Διερεύνησε τη σχέση μεταξύ ανθεκτικών στις φθοριοκινολόνες στελεχών *Esherichia coli*, υπεύθυνων για ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις και της ενδονοσοκομειακής κατανάλωσης αντιβιοτικών. Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων, όσον αφορά τις φθοριοκινολόνες, συμπεριλαμβανομένης της λεβοφλοξασίνης (ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση όσον αφορά τη χρήση καρβαπενεμών, τρίτης ή τέταρτης γενιάς κεφαλοσπορινών ή της πιπερακιλίνης-ταζομπακτάμης. Η συχνότητα λοιμώξεων οφειλόμενων σε ανθεκτικά στις φθοριοκινολόνες στελεχη *Esherichia coli*, μειώθηκε, όταν μειώθηκε η χρήση λεβοφλοξασίνης(52).

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗΣ

Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης έχει μελετηθεί με ένα μεγάλο αριθμό εργασιών. Έχει αποδειχθεί ότι είναι σχεδόν παρόμοια με αυτή της ρακεμικής ουσίας οφλοξασίνης. Η λεβοφλοξασίνη είναι στερεοχημικά σταθερή στα υγρά του σώματος και δεν μεταβολίζεται στη D-οφλοξασίνη.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης λεβοφλοξασίνης είναι περίπου 99%. Η λεβοφλοξασίνη απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα και ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (t_{max}) μετά από τη χορήγηση 50-1000mg κυμαίνεται από 0,8-2,4h.

Η χορήγηση της λεβοφλοξασίνης μαζί με το φαγητό έχει μικρή επίδραση στην απορρόφηση της. Οι διαφορές που παρατηρούνται δεν είναι κλινικά σημαντικές, οπότε το φάρμακο μπορεί να χορηγείται από του στόματος χωρίς να λαμβάνεται υπ'όψιν η χρονική συσχέτιση με τη λήψη τροφής(53).

Οι θεραπευτικές δόσεις της λεβοφλοξασίνης(100-1000mg άπαξ ημερησίως –μία η πολλαπλές δόσεις) χαρακτηρίζονται από γραμμική φαρμακοκινητική(5). Μετά από τη χορήγηση εφ'άπαξ δόσης 500mg (από του στόματος ή ενδοφλέβια) σε υγιείς εθελοντές οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις κυμάνθηκαν από 4,5 έως 7,6mg/L. Σε μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη συμμετείχαν 10 υγιείς εθελοντές οι οποίοι ελάμβαναν 500mg άπαξ ημερησίως λεβοφλοξασίνης επί 7ημέρες. Η μέση τιμή C_{max} σε steady state ήταν 5,7mg/L και η μέση τιμή AUC ήταν 47,5mgxh/L. Οι τιμές αυτές είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της ίδιας δόσης του φαρμάκου (steady state C_{max} : 6,4mg/L και AUC : 54,6mgxh/L)(54). Η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας και από του στόματος χορήγησης 750mg λεβοφλοξασίνης, μελετήθηκε επί 7ημέρες σε δύο τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες σε υγιείς εθελοντές. Σε steady state οι μέσες C_{max} τιμές ήταν αντίστοιχα 12,4mg/L και 8,6mg/L και οι μέσες AUC τιμές 103mg x h/L και 91mg x h/L(55,56). Στη μελέτη(56) που αξιολογήθηκε η εφ'άπαξ και συνεχής από του στόματος χορήγηση 1gr άπαξ ημερησίως λεβοφλοξασίνης και συνεκρίθη με αυτή των 750mg, οι μέσες τιμές C_{max} και AUC σε steady state ήταν 11,8mg/L και 118mg x h/L, καταδεικνύοντας παρόμοιο βαθμό συσσώρευσης του φαρμάκου κατά τη συνεχή χορήγηση των δύο δοσολογικών σχημάτων.

Η λεβοφλοξασίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του ορού, κυρίως τις αλβουμίνες, σε ποσοστό 24-38%. Το ποσοστό της σύνδεσης δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση της ουσίας. Ο μέσος όγκος κατανομής του φαρμάκου κυμαίνεται από 1,09L/kg-1,26L/kg. Η υψηλή αυτή τιμή αποδίδεται στην παρατηρούμενη ευρεία κατανομή του φαρμάκου στους ιστούς. Οι συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης στους διάφορους ιστούς και υγρά του σώματος, μετά από την από του στόματος χορήγηση της, είναι ισοδύναμες ή και ελαφρά υψηλότερες από αυτές που παρατηρούνται στο πλάσμα(5,43). Μερικές φορές οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται είναι αρκετές φορές μεγαλύτερες από τις MICs βακτηρίων που συνήθως συναντώνται σε αυτές τις θέσεις. Η λεβοφλοξασίνη διεισδύει αποτελεσματικά στο μητρικό γάλα και διαπερνά το πλακούντα. Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης στο φλεγμονώδες υγρό φουσαλίδων του δέρματος προσδιορίστηκε σε 20 εθελοντές μετά από εφ'άπαξ χορήγηση 500mg του φαρμάκου. Η διείσδυση του φαρμάκου ήταν εξαιρετική , σε ποσοστό 124%(57). Η από του στόματος(58,59) χορήγηση λεβοφλοξασίνης σε υγιείς εθελοντές ενήλικες κατέδειξε την διεισδυτικότητα του φαρμάκου στο πνευμονικό παρέγχυμα. Οι συγκεντρώσεις της ουσίας στο ELF (epithelial lining fluid) και στα μακροφάγα των κυψελίδων ήταν υψηλότερες από τις MIC των περισσότερων συνήθων παθογόνων του αναπνευστικού συστήματος(58,60). Κατά την από του στόματος χορήγηση 500mg ή 750mg άπαξ ημερησίως λεβοφλοξασίνης για 5ημέρες , ή 500mg δύο φορές την ημέρα σιπροφλοξασίνης για 9 δόσεις σε 36 υγιείς μη καπνίζοντες εθελοντές, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των φαρμάκων στο πλάσμα, το ELF και τα μακροφάγα των κυψελίδων(AM). Διαπιστώθηκε ότι η λεβοφλοξασίνη κατανέμεται ευρύτερα από τη σιπροφλοξασίνη στο πνευμονικό παρέγχυμα και η χορήγησή της επιτυγχάνει υψηλότερες συγκεντρώσεις και στο πλάσμα και στο ELF κατά τη διάρκεια των 24ωρών που έπονται της χορήγησης του φαρμάκου(58).

Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μελέτη χορήγησης από του στόματος λεβοφλοξασίνης ,750 mg άπαξ ημερησίως για 5ημέρες , σε ασθενείς με οξεία επιδείνωση χρόνιας βρογχίτιδας. Σημαντική ειδοποιός διαφορά αυτής της μελέτης είναι η από του στόματος χορήγηση λεβοφλοξασίνης σε ασθενείς. Η διεισδυτικότητα της ουσίας (ELF/plasma ratio) στη περιοχή της φλεγμονής ήταν 113% και η μέση συγκέντρωση στα μακροφάγα των κυψελίδων ικανοποιητική για τα συνήθη παθογόνα(61).

Σε λοιμώξεις του ουροποιητικού με τους μικροοργανισμούς *Escherichia coli* και *Pseudomonas aeruginosa* η λεβοφλοξασίνη έχει θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται είναι 500 mg άπαξ ημερησίως. Έχει σαν αποτέλεσμα υψηλότερες τιμές C_{max}/MIC και AUC 0-24/MIC. Επομένως με βάση τις μετρήσεις των διαφόρων παραμέτρων υφίστανται ενδείξεις δραστικής εκρίζωσης των παθογόνων και μειωμένης πιθανότητας ανάπτυξης δραστικών στελεχών(62).

Η λεβοφλοξασίνη παρουσιάζει επίσης εξαιρετική διεισδυτικότητα στο προστατικό ιστό συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων που δεν παρατηρείται φλεγμονή(63). Επιτυγχάνει σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις από τη σιπροφλοξασίνη στο προστατικό υγρό, στις κολπικές εκκρίσεις , και στο σπέρμα(64). Επίσης έχει επιβεβαιωθεί η χρησιμότητα του φαρμάκου στη περιεγχειρητική αγωγή ασθενών που αποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις(65) και επεμβάσεις στα χοληφόρα(66).

Αξιοσημείωτη εξαίρεση αποτελεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό με αποτέλεσμα το περιορισμένο ρόλο της λεβοφλοξασίνης καθώς και των άλλων φθοριοκινολονών στη θεραπεία λοιμώξεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οσον αφορά το υδατοειδές υγρό, οι παρατηρήσεις είναι αντικρουόμενες. Ενδεικτικά η από του στόματος χορήγηση 500mg εφ'άπαξ λεβοφλοξασίνης δεν επιτυγχάνει επίπεδα πλησίον του MIC₉₀ για τους συνηθέστερους παθογόνους μικροοργανισμούς(67). Η από του στόματος χορήγηση όμως

600mg λεβοφλοξασίνης ακολουθούμενη από ενστάλλαξη οφθαλμικών σταγόνων ανά 30min επί 2h έχει σαν αποτέλεσμα την επίτευξη επιπέδων του φαρμάκου στο υδατοειδές υγρό που είναι υψηλότερα του MIC για τα βακτηριακά στελέχη που συνήθως προκαλούν ενδοφθάλμιες λοιμώξεις(68).

Αποδεικνύεται *in vitro* ότι η λεβοφλοξασίνη συσσωρεύεται παθητικά στα φαγοκύτταρα. Τα εξωκυττάρια ιόντα του ασβεστίου και του μαγνησίου αναστέλλουν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο τη διεισδυτικότητα του φαρμάκου επηρεάζοντας πιθανά την δομή της λεβοφλοξασίνης και την λιποφιλικότητα των μεμβρανών των πολυμορφοπυρήνων(79).

Η λεβοφλοξασίνη υφίσταται περιορισμένο μεταβολισμό και απεκκρίνεται κυρίως ως αυτούσια ουσία μέσω των ούρων. Έχουν αναγνωρισθεί τρεις μεταβολίτες του φαρμάκου. Οι ουσίες αυτές είναι : η λεβοφλοξασίνη β - D- γλυκουρονίδιο(M1), η δεσμεθυλ-λεβοφλοξασίνη(M2) και η λεβοφλοξασίνη -N-οξείδιο(M3). Μόνο οι μεταβολίτες M2 και M3 έχουν αναγνωρισθεί στους ανθρώπους. Έχει παρατηρηθεί ότι μετά τη χορήγηση μιας εφ'άπαξ από του στόματος δόσης του φαρμάκου, το ποσοστό της λεβοφλοξασίνης που εκκρίνεται στα ούρα μετά διάστημα 24ωρών υπό τη μορφή μεταβολιτών, των οποίων η φαρμακολογική δραστηριότητα είναι αμελητέα, δεν υπερβαίνει το 5%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις ουσίες M2 και M3 είναι 1,75% και 1,63% της δόσης. Το 79,6% της δόσης ανιχνεύεται αυτούσιο στα ούρα . Το αντίστοιχο ποσοστό που ανιχνεύεται 48h μετά την από του στόματος χορήγηση 500mg λεβοφλοξασίνης είναι 64% έως 102%. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου ($t_{1/2}$) κυμαίνεται από 6h έως 8h, ανεξάρτητα από το θεραπευτικό σχήμα και την οδό χορήγησης. Η μέση συνολική κάθαρση (CL/F) κυμαίνεται από 8,64L/h έως 13,56L/h και η νεφρική κάθαρση από 5,76L/h έως 8,52L/h, μετρήσεις που καταδεικνύουν ότι υφίσταται ένα μικρό ποσοστό μη νεφρικής κάθαρσης.

Η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας έχει σαν αποτέλεσμα μεταβολές στη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης. Η ουσία είναι γνωστό ότι απομακρύνεται κατά 80-86% αυτούσια από τους νεφρούς και όπως προαναφέρθηκε δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες σε ποσοστό 24-38%.

Όσον αφορά τη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, οι υπάρχουσες μελέτες αφορούν κυρίως ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, πάσχουν από οξεία νεφρική ανεπάρκεια και υποβάλλονται σε συνεχείς μεθόδους κάθαρσης. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες στις περιπτώσεις αυτές μέθοδοι είναι η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση(CVVH) και η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση(CVVHDF)

Τα συναγόμενα συμπεράσματα αυτών των μελετών δε θεωρούνται ενδεικτικά των μεταβολών της φαρμακοκινητικής της ουσίας κατά τη συνήθη μέθοδο διαλείπουσας αιμοκάθαρσης. Οι κυριότερες διαφορές αφορούν το τύπο των χρησιμοποιούμενων μεμβρανών, τους ρυθμούς ροής του αίματος και του διαλύματος και κυρίως τη διάρκεια της διαδικασίας της εξωνεφρικής κάθαρσης. Σε μία μελέτη χορηγήθηκε ενδοφλέβια μία δόση 500mg λεβοφλοξασίνης σε 12 ασθενείς που νοσηλεύονταν σε μονάδα εντατικής θεραπείας και υποβάλλονταν σε συνεχή CVVH . Η μέση υψηλότερη συγκέντρωση λεβοφλοξασίνης ήταν 1,9+/-1,0mg/L. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 8,3+/-2,6h, ενώ στους υγιείς εθελοντές είναι 6-8h. Με τη συνεχή αιμοδιήθηση απομακρύνθηκε το 56%-19% της εφ'άπαξ δόσης των 500mg(70). Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης μελετήθηκε επίσης σε 6 ασθενείς μονάδας εντατικής θεραπείας υπό συνεχή postdilution CVVH. Οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια μία αρχική δόση 500mg λεβοφλοξασίνης και στη συνέχεια 250mg άπαξ ημερησίως. Αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα των μετρήσεων της 1^{ης} και της 4^{ης}-6^{ης} ημέρας. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου μετά την χορήγηση των 500mg ήταν 6,4mg/L(2,7mg/L-9,4mg/L) και μετά τη χορήγηση 250mg

άπαξ ημερησίως η αντίστοιχη ήταν 8,2mg/L(4,7mg/L-10,3mg/L). Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά την εφ'άπαξ δόση ήταν 28h(19h-38h) και μετά τις πολλαπλές δόσεις 22h(17h-31h). Οι συγγραφείς κατέληξαν στην εκτίμηση ότι το εφαρμοσθέν δοσολογικό σχήμα που συνίστατο από μία αρχική δόση 500mg ακολουθούμενη από δόσεις των 250mg άπαξ ημερησίως είναι κατάλληλο για ανουρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε postdilution CVVHF(71). Τα εξαγόμενα συμπεράσματα σχετικά με το αρμόζον δοσολογικό σχήμα είναι παρεμφερή σε μία εργασία κατά την οποία εξετάστηκε η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης σε 4 ασθενείς που υποβάλλονταν σε CVVH και 6 ασθενείς υπό CVVHDF. Ο μέσος $t_{1/2}$ στη πρώτη ομάδα ήταν 27h και στη δεύτερη 19h. Η δοσολογία των 250mg άπαξ ημερησίως θεωρείται ότι επιτυγχάνει αποτελεσματικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα(72). Σε παραπλήσιο αποτέλεσμα καταλήγουν οι ερευνητές που μελέτησαν την φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης σε 6 ασθενείς εντατικής μονάδας παρ'ότι όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε predilution CVVHDF τη 1^η ημέρα και σε predilution CVVH τη 2^η ημέρα. Οι 5 έλαβαν 500mg άπαξ ημερησίως και ο ένας 125mg άπαξ ημερησίως λεβοφλοξασίνη. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη η ημερήσια δόση για ασθενείς υπό predilution CVVHDF είναι 245mg άπαξ ημερησίως και για όσους υποβάλλονται σε predilution CVVH 197mg άπαξ ημερησίως(73).

Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης και της μοξιφλοξασίνης μελετήθηκαν και κατά την εφαρμογή καθημερινής πολύωρης αιμοκάθαρσης διάρκειας 8h (EDD:Extended daily dialysis), σε ασθενείς με οξεία ανουρική νεφρική ανεπάρκεια σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Η χορηγούμενη δόση για τη μοξιφλοξασίνη ήταν i.v 400mg 8h προ της κάθαρσης και εδόθη σε 10 ασθενείς. Όσον αφορά τη λεβοφλοξασίνη ήταν i.v 500mg 12h προ της κάθαρσης και εδόθη σε 5 ασθενείς. Συνεπέραναν ότι δε χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας τη μοξιφλοξασίνης. Η δοσολογία της λεβοφλοξασίνης όμως οφείλει να τροποποιείται ανάλογα με τη συχνότητα και τη διάρκεια της κάθαρσης.

Η ουσία απομακρύνθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη σε ποσοστό 20-30% κατά τη διάρκεια της συνεδρίας των 8h. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής εκτός κάθαρσης ήταν 34.5h (21.2-47.7h), ενώ κατά τη διάρκεια της κάθαρσης μειώθηκε στις 10.3h (10.0-10.6h)(74).

Όπως επισημάνθηκε τα δεδομένα για τη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είναι λίαν περιορισμένα. Πρόσφατα διεξήχθη μελέτη στην Ιαπωνία, σε 7 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, πάσχοντες από πυελονεφρίτιδα. Οι ασθενείς έλαβαν την αντιβίωση από το στόματος. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της λεβοφλοξασίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος μετά τη 4h κάθαρση παρά κατά τη διάρκεια της. Η υπολογιζόμενη απομάκρυνση της ουσίας, υπό τις συνθήκες αιμοκάθαρσης της παρούσας μελέτης και δοσολογίας του φαρμάκου, είναι $78.4 \pm 26.4\text{mg}$. Οι συγγραφείς συμπερασματικά δε καθορίζουν δοσολογικό σχήμα, συστήνουν όμως τη μετά κάθαρση χορήγηση της λεβοφλοξασίνης(75).

Οι φθοριοκινολόνες αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα άλλων ουσιών. Η απορρόφηση όλων των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας μειώνεται με τη σύγχρονη χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν αργίλιο, ασβέστιο, σίδηρο ή ψευδάργυρο. Ορισμένες φθοριοκινολόνες όπως η σιπροφλοξασίνη και η γκρεπαφλοξασίνη αναστέλλουν το μεταβολισμό των μεθυλξανθινών που εξαρτάται από το κυτόχρωμα P450 με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις των ουσιών στον ορό και δυνατότητα πρόκλησης τοξικότητας. Όσον αφορά την ταυτόχρονη χορήγηση λεβοφλοξασίνης και από του στόματος βαρφαρίνης αρχικές παρατηρήσεις σε υγιείς εθελοντές καταδεικνύουν έλλειψη φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων(76). Στη μετέπειτα βιβλιογραφία όμως συναντώνται αναφορές περιπτώσεων που οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι θεράποντες ιατροί οφείλουν να είναι προσεκτικοί όταν συστήνουν θεραπεία με λεβοφλοξασίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη. Σε μία γυναίκα 78ετών με χρόνια κολπικό πτερυγισμό, υπερθυρεοειδισμό και αρτηριακή υπέρταση και σε έναν άνδρα

75ετών με ιδιοπαθή καρδιομυοπάθεια η συγχορήγηση των δύο φαρμάκων οδήγησε σε παράταση του INR (international normalized ratio), χωρίς όμως να σημειωθεί αιμορραγικό επεισόδιο(77). Επίσης σε 4 ασθενείς ηλικίας 34-81ετών συνταγογραφήθηκε λεβοφλοξασίνη ενώ ευρίσκονταν σε θεραπεία συντήρησης με βαρφαρίνη. Στους 3 από τους 4 ασθενείς η τιμή στόχος του INR ήταν 2,0-3,0. Παρουσίασαν αύξηση των τιμών του INR σε 3,5, 8,12 και 11,5 κατά την 1^η, τη 5^η και τη 4^η ημέρα δεκαήμερου σχήματος θεραπείας με λεβοφλοξασίνη. Η τέταρτη ασθενής τη δεύτερη ημέρα θεραπείας παρουσίασε επεισόδιο επίσταξης με τιμή INR 3,0(78). Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός. Η συγχορήγηση λεβοφλοξασίνης με από του στόματος οξυκωδεΐνη δεν επιφέρει στατιστικά σημαντικές μεταβολές σχετικά με τις παραμέτρους AUC, C_{max} και t_{max} της λεβοφλοξασίνης(79).

Κατά την αξιολόγηση σε υγιείς εθελοντές της ταυτόχρονης χορήγησης λεβοφλοξασίνης με ένα επίσης ευρέως χρησιμοποιούμενο ανοσοκατασταλτικό, τη κυκλοσπορίνη, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση(80). Μία κατηγορία που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής είναι οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί με τον ιό HIV. Σε μία μελέτη έλαβαν μέρος 30 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν για 14ημέρες είτε 750mg λεβοφλοξασίνης, είτε placebo. Στη συνέχεια ελάμβαναν 3φορές εβδομαδιαίως για ένα επιπλέον διάστημα 14ημερών, είτε λεβοφλοξασίνη(750mg η 1000mg) είτε placebo. Η υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου παρατηρήθηκε 1,5h μετά τη χορήγηση και ο χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνονταν από 7,2h έως 9,4h. Τα αποτελέσματα συνέκλιναν στο συμπέρασμα ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της λεβοφλοξασίνης όταν το φάρμακο χορηγείται στη κατηγορία αυτή των ασθενών είναι παρόμοιες με τις παρατηρούμενες κατά τη χορηγησή του σε υγιείς εθελοντές(81).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗΣ

Η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με λεβοφλοξασίνη έχει εκτιμηθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών με πληθυσμό ενήλικες ασθενείς που έπασχαν από ευρύ φάσμα λοιμώξεων, προεξάρχοντων αυτών του αναπνευστικού συστήματος, του ουροποιητικού συστήματος, του δέρματος και των μαλακών μορίων. Οι δύο κύριες παράμετροι που καθορίζουν την αποτελεσματικότητα είναι οι βαθμοί της κλινικής και βακτηριολογικής ανταπόκρισης. Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως ικανοποιητική όταν υπάρχει πλήρης υποχώρηση ή βελτίωση των συμπτωμάτων και η βακτηριολογική ανταπόκριση καθορίζεται από το βαθμό εκρίζωσης των παθογόνων μικροοργανισμών.

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Περιλαμβάνουν τις οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (AERB), τη πνευμονία της κοινότητας (CAP) και τις περιπτώσεις νοσοκομειακής πνευμονίας (HAP).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ενδοφλέβιας ή της από του στόματος χορήγησης λεβοφλοξασίνης συνεκρίθησαν με αυτές της παρεντερικώς χορηγούμενης κεφτριαξόνης ή της από του στόματος κεφουροξίμης αξετίλης για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας. Επρόκειτο για μία προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 590 ασθενείς. Τα κριτήρια που πληρούσαν για να ενταχθούν ήταν ηλικία άνω των δεκαοκτώ ετών και αρχική διάγνωση πνευμονίας της κοινότητας βασισμένη σε πνευμονικά διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακα. Στους ασθενείς χορηγήθηκε για διάστημα επτά έως δεκατεσσάρων ημερών ενδοφλέβια ή από του στόματος λεβοφλοξασίνη (500mg άπαξ ημερησίως) ή παρεντερικά χορηγούμενη κεφτριαξόνη(1-2gr άπαξ ημερησίως ή δύο φορές την ημέρα) ή από του στόματος χορηγούμενη κεφουροξίμη αξετίλη (500mg δύο φορές την ημέρα). Οι ερευνητές ήταν αυτοί που αποφάσισαν για την ενδοφλέβια ή την από του στόματος οδό χορήγησης των υπό σύγκριση ουσιών. Επίσης είχαν το δικαίωμα να προσθέσουν στην θεραπευτική αγωγή

των υπό κεφτριαζόνη ή κεξουροξίμη ασθενών ενδοφλέβια ή από του στόματος χορηγούμενη ερυθρομυκίνη ή δοξυκυκλίνη εάν υποπεύονταν ως αιτιολογικό παράγοντα της λοίμωξης άτυπους παθογόνους μικροοργανισμούς. Εκτιμήθηκαν αναφορικά με την κλινική αποτελεσματικότητα 456 ασθενείς(στους 226 χορηγήθηκε λεβοφλοξασίνη και στους 230 κεφτριαζόνη ή κεφουροξίμη). Στο 15% και 12% αντίστοιχα των ανωτέρω ασθενών απομονώθηκαν *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae*. Ταυτοποιήθηκαν 150 άτυποι παθογόνοι μικροοργανισμοί εκ των οποίων 101 ήταν *Clamidia pneumoniae*, 41 *Mycoplasma pneumoniae* και οκτώ *Legionella pneumophila*. Κατά την αξιολόγηση 5-7ημέρες μετά τη θεραπεία, η αγωγή με λεβοφλοξασίνη είχε σαν αποτέλεσμα ίαση ή βελτίωση στο 96% των ασθενών . Το αντίστοιχο ποσοστό μετά τη χορήγηση κεφτριαζόνης ή κεφουροξίμης ήταν 90%. Το ποσοστό εκρίζωσης των βακτηρίων ήταν 98% για την ομάδα που έλαβε λεβοφλοξασίνη ενώ για την συγκρινόμενη ομάδα της κεφτριαζόνης και της κεφουροξίμης αζετίλης ήταν 85%. Η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη επέφερε την εκρίζωση του 100% των στελεχών των συνηθέστερων παθογόνων του αναπνευστικού(*H. Influenzae* και *S.pneumoniae*). Οι δύο συγκρινόμενες θεραπευτικές αγωγές πέτυχαν την εκρίζωση του 100% των στελεχών *S.pneumoniae* που ανιχνεύθηκαν σε καλλιέργειες αίματος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χορήγηση των φαρμάκων παρουσιάστηκαν στο 5,8% των ασθενών που έλαβαν λεβοφλοξασίνη με συνηθέστερες τη ναυτία(1,7%), τη διάρροια(1,4%) και άλγος στο σημείο έγχυσης της ουσίας(1,0%). Το αντίστοιχο ποσοστό στη δεύτερη ομάδα ήταν 8,5%. Η παρούσα μελέτη οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη υπερτερεί αυτής με κεφτριαζόνη ή/και κεφουροξίμη στην αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας(82,83).

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη αποδείχθηκε ότι η χορήγηση 750mg λεβοφλοξασίνης άπαξ ημερησίως για διάστημα 5ημερών είναι εξ'ίσου

αποτελεσματική με την χορήγηση 500mg λεβοφλοξασίνης άπαξ ημερησίως για το διπλάσιο διάστημα των 10ημερών κατά τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας(84,85).

Αναδρομική μελέτη που αφορά ασθενείς που νοσηλεύονταν λόγω πνευμονίας της κοινότητας στις Η.Π.Α, καταδεικνύει ότι η θεραπεία με 750mg I.V. λεβοφλοξασίνης συγκρινόμενη με αυτή των 400mg I.V. μοξιφλοξασίνης επιτυγχάνει μικρότερο χρονικό διάστημα νοσηλείας, μειωμένου συνολικού κόστους(86). Πρόσφατη μελέτη, ερευνά το κόστος της εξωνοσοκομειακής από του στόματος χορήγησης λεβοφλοξασίνης ή μοξιφλοξασίνης, σε 15.472 ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας (CAP).

Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης, ήταν σημαντικά ελαττωμένο κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος των 30ημερών που καταγράφησαν οι διάφοροι παράμετροι. Κύριες αιτίες ήταν η μειωμένη ανάγκη νοσηλείας και ο μειωμένος αριθμός επισκέψεων στο νοσοκομείο των ασθενών που έλαβαν λεβοφλοξασίνη(87).

Δύο ιδιαίτερες περιπτώσεις αιτίων πνευμονίας της κοινότητας αποοτελούν οι *άτυποι παθογόνοι μικροοργανισμοί* και η *Pseudomonas aeruginosa*.

Σε μία πολυκεντρική μελέτη στις Η.Π.Α εκτιμήθηκε η πορεία 528ασθενών. Στους 149 από αυτούς διαγνώσθηκε πνευμονία της κοινότητας που οφείλετο σε *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* και *Mycoplasma pneumoniae*. Στους ασθενείς εδόθησαν δύο θεραπευτικά σχήματα λεβοφλοξασίνης. 57 ασθενείς έλαβαν από του στόματος 500mg άπαξ ημερησίως για διάστημα 10ημερών και 66 ασθενείς 750mg άπαξ ημερησίως για διάστημα 5ημερών. Ο βαθμός κλινικής επιτυχίας για την πρώτη ομάδα ήταν 96.5% και για τη δεύτερη 95.5%. Ο βαθμός υποτροπής για αμφοτέρους κυμάνθηκε σε επίπεδα μικρότερα < 2%. Το σημαντικό συμπέρασμα είναι ότι οι ασθενείς που έλαβαν το πενθήμερο σχήμα των 750mg ημερησίως, παρουσίασαν ταχύτερη κλινική βελτίωση

και μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών αυτών ήταν απύρετοι τη τρίτη ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας(88).

Όσον αφορά το ρόλο της λεβοφλοξασίνης στη θεραπεία πνευμονίας της κοινότητας και νοσοκομειακής πνευμονίας (HAP) από *Pseudomonas aeruginosa*, συνεκεντρώθηκαν στοιχεία από εννέα κλινικές μελέτες. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών ήταν 36. Στη περίπτωση της νοσοκομειακής πνευμονίας (HAP), ο βαθμός κλινικής ανταπόκρισης ήταν 64,7%, και το ποσοστό εκρίζωσης του μικροοργανισμού 58,8%. Τα ποσοστά των δύο αυτών παραμέτρων ήταν υψηλότερα αυτών που επετεύχθησαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιμιπενέμη/κιλαστατίνη ακολουθούμενη από σιπροφλοξασίνη. Επίσης στη περίπτωση της πνευμονίας της κοινότητας επετεύχθη κλινική ανταπόκριση σε ποσοστό 89.5% και εκρίζωση του μικροοργανισμού σε ποσοστό 78.9%(89).

Ενδιαφέρον κεφάλαιο αποτελεί η αναγνώριση στελεχών *Streptococcus pneumoniae* ανθεκτικών στη λεβοφλοξασίνη. Είναι γνωστό ότι οι β-λακτάμες και οι μακρολίδες χρησιμοποιούνται εμπειρικά για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας. Η ανάδυση στελεχών *Streptococcus pneumoniae* ανθεκτικών στις ουσίες αυτές θέτει προϋποθέσεις για τη χορηγησή τους. Για το λόγο αυτό, όταν τίθεται η υπόνοια ότι υπεύθυνα για τη πρόκληση της πνευμονίας είναι στελέχη ανθεκτικά σε διάφορα αντιβιοτικά, συνιστάται η χορήγηση φθοριοκινολονών που παρουσιάζουν ιδιαίτερη δραστικότητα κατά του *Streptococcus pneumoniae* όπως η γκατιφλοξασίνη, η μοξιφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη. Η αποκτηθείσα εμπειρία από τη χρήση τους είναι σημαντικά μικρότερη από την υπάρχουσα που αφορά τις β-λακτάμες και τις μακρολίδες. Σε άρθρο ιατρικής ομάδας από το Καναδά αναφέρονται οι περιπτώσεις τεσσάρων ασθενών με πνευμοκκοκική πνευμονία στους οποίους απέτυχε η εμπειρικά τεθείσα αγωγή με από του στόματος λεβοφλοξασίνη. Σε δύο από τις περιπτώσεις, τα στελέχη *Streptococcus pneumoniae* που απομονώθηκαν, κατέστησαν ανθεκτικά στη λεβοφλοξασίνη κατά τη

διάρκεια της θεραπείας. Στις άλλες δύο περιπτώσεις, στις οποίες σημειωτέον είχε προηγηθεί αγωγή με φθοριοκινολόνες, τα απομονωθέντα στελέχη *Streptococcus pneumoniae* διαπιστώθηκε ότι ήταν εξ'αρχής ανθεκτικά στη λεβοφλοξασίνη(90). Αναφέρεται επίσης η περίπτωση ασθενούς με πνευμοκοκκική πνευμονία και βακτηραιμία, ο οποίος παρουσίασε μηνιγγίτιδα και σήψη από ανθεκτικό στη λεβοφλοξασίνη στέλεχος *Streptococcus pneumoniae*, κατόπιν επιτυχούς αρχικής ανταπόκρισης στο φάρμακο(91).

Η μειωμένη ευαισθησία διαφόρων στελεχών στις φθοριοκινολόνες αναπτύσσεται λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια *parC* και *gyrA*, τα οποία κωδικοποιούν τα ένζυμα στόχους της δράσης τους.τις τοποϊσομεράσες. Οι Endimiani et al. δημοσίευσαν 2005 την πρώτη, στην Ιταλία, περίπτωση πνευμονίας της κοινότητας από στέλεχος *Streptococcus pneumoniae* ανθεκτικό στις φθοριοκινολόνες. Οι μεταλλάξεις που παρατηρήθηκαν αφορούσαν τα γονίδια *gyrA*, *parC* και *parE* . Παρόμοιες μεταλλάξεις αναφέρονται μόνο σε δύο προηγούμενες περιπτώσεις από την Ευρώπη(92). Όλες αυτές οι αυτόματες μεταλλάξεις παρουσιάζονται με συχνότητα 1 ανά 10^6 έως 1 ανά 10^9 . Σε ασθενείς με πνευμονία υπολογίζεται ότι στο πνευμονικό παρέγχυμα ευρίσκονται περισσότεροι από 10^{19} μικροοργανισμοί. Το γεγονός αυτό εξηγεί την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεβοφλοξασίνη και κατόπιν προηγηθείσης αγωγής με φθοριοκινολόνες. Οι Ho et al σε μία εργασία τους διαπίστωσαν ότι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αποίκηση με στελέχη *Streptococcus pneumoniae* ανθεκτικών στη λεβοφλοξασίνη είναι η ύπαρξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, η νοσοκομειακή προέλευση των μικροοργανισμών, η παραμονή σε οίκους ευγηρίας και προηγηθείσα αγωγή με φθοριοκινολόνες(93). Το πρώτο συμπέρασμα που εξάγεται είναι ότι οι θεράποντες ιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν αντικαθιστούν λόγω αποτυχίας της αρχικής επιλογής μία φθοριοκινολόνη με άλλη . Το δεύτερο συμπέρασμα στο οποίο

κατέληξε η μελέτη είναι η ανάγκη να διενεργούνται test ευαισθησίας στη λεβοφλοξασίνη για τα στελέχη *Streptococcus pneumoniae* που είναι υπεύθυνα για τις λοιμώξεις(90).

Η λεβοφλοξασίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτική αγωγή στις εξάρσεις της χρόνιας βρογχίτιδας. Σε μία εργασία που αφορούσε τη φαρμακοδυναμική της ουσίας, 30 ασθενείς έλαβαν από του στόματος 500mg λεβοφλοξασίνη άπαξ ημερησίως για 7ημέρες. Ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος και πτυέλων σε διάφορες χρονικές στιγμές. Η μέση υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό(6,5mg/L) και στα πτύελα(5,1mg/L), παρατηρήθηκαν 1h και 4h μετά τη χορηγήσή του. Η θεραπεία ήταν επιτυχής στο 90% των ασθενών όταν μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης ο λόγος AUC(0-24)/MIC ήταν > 125 για τον ορό και > 100 για τα πτύελα καθώς και όταν ο λόγος C_{max}/MIC ήταν > 10,01 για τον ορό και > 8,01για τα πτύελα(94).

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη συνεκρίθησαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δύο δοσολογικών σχημάτων λεβοφλοξασίνης με αυτή ενός της κεφουροξίμης . Εξετάσθηκαν 832 ασθενείς. Οι συχνότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν ήταν οι *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* και *Moraxella catarrhalis*. 281 ασθενείς έλαβαν λεβοφλοξασίνη σε δόση 250 mg άπαξ ημερησίως, 280 έλαβαν επίσης λεβοφλοξασίνη σε δόση όμως 500mg άπαξ ημερησίως και σε 271 χορηγήθηκε κεφουροξίμη, 250mg δύο φορές την ημέρα. Και οι τρεις ομάδες ευρίσκονταν υπό αγωγή για 7-10ημέρες. Κατά τη κλινική ανταπόκριση που αξιολογήθηκε 5-14ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας, τα ποσοστά θεραπείας με το πρώτο σχήμα λεβοφλοξασίνης ήταν 78%, με το δεύτερο 79% και με τη κεφουροξίμη 66%. Το ίδιο χρονικό διάστημα η βακτηριολογική ανταπόκριση τις δύο πρώτες ομάδες ήταν 69% και 82%, ενώ στη τρίτη ομάδα 60%. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 50%, 47% και 42% των ασθενών αντίστοιχα(95). Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής συμφωνούν με αυτά προηγούμενης μελέτης όπου επίσης χρησιμοποιήθηκαν παρόμοια

δοσολογικά σχήματα των ίδιων φαρμάκων για χρονικό διάστημα 7ημερών. Το ποσοστό εκρίζωσης της λοίμωξης ήταν 68% στην ομάδα που έλαβε 500mg λεβοφλοξασίνης, 63% σε αυτήν που έλαβε 250mg και 48% στην ομάδα της κεφουροξίμης αζετίλης(96).

Η λεβοφλοξασίνη συνεκρίθη επίσης με τη κεφταζιδίμη όσον αφορά τη θεραπεία των εξάρσεων βρογχεκτασίας. Συμπεριελήφθησαν στη μελέτη 35 ασθενείς. Οι συχνότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν από τα πτύελα κατά την έναρξη της μελέτης ήταν οι *Pseudomonas aeruginosa* και *Haemophilus influenzae*. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορούσε τις κλινικές παραμέτρους. Η θεραπεία διήρκεσε 10ημέρες. 17 ασθενείς έλαβαν από του στόματος λεβοφλοξασίνη σε δόση 300mg δύο φορές την ημέρα και οι υπόλοιποι ενδοφλέβια κεφταζιδίμη σε δόση 1gr τρεις φορές την ημέρα. Εκρίζωση των παθογόνων μικροοργανισμών από τα πτύελα επετεύχθη σε ποσοστό 69% των ασθενών που έλαβαν κεφταζιδίμη και 57% αυτών που έλαβαν λεβοφλοξασίνη(97).

Λαμβανομένων υπ'όψιν, αφ'ενός της αναπτυσσόμενης αντίστασης των παθογόνων έναντι των μακρολιδών και αφ'ετέρου της αυξανόμενης συχνότητας των λοιμώξεων από Gram-αρνητικά βακτήρια, σε μία μελέτη συνεκρίθη η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης λεβοφλοξασίνης με αυτών της χορήγησης αζιθρομυκίνης σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με οξείες, μικροβιακής αιτιολογίας, εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας. Η μελέτη ήταν πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη και διπλή τυφλή. Ελαβαν μέρος 235 ασθενείς. Το πρώτο θεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν 500mg από του στόματος αζιθρομυκίνης την πρώτη ημέρα και κατόπιν για τις υπόλοιπες 4 ημέρες 250mg άπαξ ημερησίως. Το δεύτερο σχήμα συνίστατο από 500mg άπαξ ημερησίως από του στόματος λεβοφλοξασίνη για διάστημα 7ημερών. Την 24^η ημέρα από την έναρξη της θεραπείας, ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε ποσοστό 82% των ασθενών που έλαβαν αζιθρομυκίνη και 86% αυτών που έλαβαν λεβοφλοξασίνη. Τα

ποσοστά εκρίζωσης των παθογόνων μικροοργανισμών που αναπνευστικού στην μεν πρώτη ομάδα ήταν 96%, στη δε δεύτερη 85%. Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγει η εργασία είναι ότι τα δύο συγκρινόμενα θεραπευτικά σχήματα είναι ισοδύναμα ως προς τις διαπιστωθείσες κλινική και βακτηριολογική ανταπόκριση(98). Οι Urueta-Roblero et al. σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μοξιφλοξασίνης με αυτή της λεβοφλοξασίνης στη θεραπεία των εξάρσεων της χρόνιας βρογχίτιδας. Ελαβαν μέρος 563 ασθενείς από χώρες της Νοτίου Αμερικής. Τα δύο θεραπευτικά σχήματα που συνεκρίθησαν και αποδείχθηκαν ισοδύναμα ήταν ή χορήγηση 400mg άπαξ ημερησίως μοξιφλοξασίνης για 5ημέρες και 500mg άπαξ ημερησίως λεβοφλοξασίνης για 7ημέρες(99).

Πρόσφατα εκτιμήθηκε η επίδραση πέντε αντιβιοτικών στη βιομεμβράνη που παράγεται σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια από τρεις μικροοργανισμούς: *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* και *Streptococcus pneumoniae*. Τα αντιβιοτικά που μελετήθηκαν ήταν η λεβοφλοξασίνη, η μοξιφλοξασίνη, η σιπροφλοξασίνη, η αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ και η κεφτριαξόνη. Η λεβοφλοξασίνη απεδείχθη η πλέον δραστική ουσία. Αλληλεπιδρά με τη βιομεμβράνη κατά τη διάρκεια της παραγωγής της καθώς και όταν έχει λάβει τη τελική της μορφή. Η δράση της είναι ανάλογη της συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται στο ELP(Epithelial lining fluid)(100).

Η χορήγηση λεβοφλοξασίνης για τη θεραπεία μη επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων αποδείχθηκε από δύο πολυκεντρικές μελέτες εξ'ίσου αποτελεσματική και ασφαλής με αυτή της σιπροφλοξασίνης και της γκατιφλοξασίνης(101,102). Οσον αφορά τις επιπλεγμένες μορφές αυτών των λοιμώξεων σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη εξετάστηκαν τριακόσιοι ενενήντα εννέα ασθενείς. Συνεκρίθη η από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση λεβοφλοξασίνης σε δόση 750mg

άπαξ ημερησίως με την ενδοφλέβια χορήγηση τικαρκιλίνης-κλαβουλανικού σε δόση 3,1gr τέσσερεις φορές την ημέρα ακολουθούμενη κατά τη κρίση των ερευνητών από την από του στόματος χορήγηση αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού σε δόση 875mg δύο φορές την ημέρα. Η συνολική διάρκεια θεραπείας ήταν 7-14ημέρες, με δυνατότητα παράτασης ανάλογα με τη κατάσταση των ασθενών. Οι δοσολογίες των φαρμάκων τροποποιήθηκαν ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία των ασθενών. Στην πρώτη ομάδα το ποσοστό κλινικής επιτυχίας ήταν 84,1% και στη δεύτερη 80,3%. Τα ποσοστά εκρίζωσης των παθογόνων μικροοργανισμών ήταν αντίστοιχα 83,7% και 71,4%. Τα δύο θεραπευτικά σχήματα ήταν εξ'ίσου καλά ανεκτά(103).

Μία άλλη κατηγορία ασθενών στην οποία έχει μελετηθεί η θεραπευτική ικανότητα της λεβοφλοξασίνης, είναι αυτών με λοιμώξεις του ουροποιητικού. Σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης λεβοφλοξασίνης και λομεφλοξασίνης σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 336 ασθενείς που έλαβαν ή λεβοφλοξασίνη (250mg άπαξ ημερησίως για 7-10ημέρες) ή λομεφλοξασίνη (400mg άπαξ ημερησίως για 14ημέρες). Το ποσοστό εκρίζωσης των παθογόνων μικροοργανισμών στην πρώτη ομάδα ήταν 95,5% και στην δεύτερη 92,1%. Κατά την αξιολόγηση των ασθενών 5-9ημέρες μετά το πέρας της θεραπείας, πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε στο 84,8% και στο 82,4% αντίστοιχα. Η χορήγηση της λεβοφλοξασίνης χαρακτηρίστηκε από καλύτερη ανεκτικότητα. Η ομάδα που έλαβε λομεφλοξασίνη παρουσίασε μεγαλύτερο ποσοστό παρενεργειών και μεγαλύτερο αριθμό ατόμων που λόγω αυτών διέκοψαν τη θεραπεία(104). Επίσης σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έλαβαν μέρος 506 ασθενείς με επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού και οξεία πυελονεφρίτιδα. Συνεκρίθησαν δύο θεραπευτικά σχήματα: Η λήψη ενδοφλεβια (I.V) ή από του στόματος (per os) 750mg λεβοφλοξασίνης άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες και 2)

Η λήψη ενδοφλέβια (I.V) 400mg ή από του στόματος (per os) 500mg σιπροφλοξασίνης δύο φορές την ημέρα για 10ημέρες. Τα δύο σχήματα απεδείχθησαν ασφαλή και αποτελεσματικά με ποσοστό εκρίζωσης των μικροοργανισμών στην ομάδα της λεβοφλοξασίνης 88.3%, και 86.7% στην ομάδα της σιπροφλοξασίνης(105). Οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές παράμετροι του ανωτέρω πενθήμερου δοσολογικού σχήματος, προτείνονται για την θεραπευτική αντιμετώπιση νεαρών γυναικών με οξεία μη επιπλεγμένη πυελονεφρίτιδα(106).

Όσον αφορά όμως τη θεραπεία της χρόνιας προστατίτιδας και του χρόνιου ουρηθρικού συνδρόμου, η επί έξι εβδομάδες θεραπεία με λεβοφλοξασίνη συγκρινόμενη με αυτή με placebo επέφερε μη σημαντική στατιστικά ή κλινικά βελτίωση των συμπτωμάτων(107).

Σχετικά με τη θεραπεία οξείας βακτηριακής παραρρινοκολπίτιδας , η χορήγηση από του στόματος 500mg λεβοφλοξασίνης άπαξ ημερησίως αποδείχθηκε εξ΄ίσου αποτελεσματική και ασφαλής με τη χορήγηση 500mg δύο φορές την ημέρα κλαριθρομυκίνης, (108), καθώς και η θεραπευτική αγωγή με από του στόματος 500mg λεβοφλοξασίνης άπαξ ημερησίως αποδείχθηκε ικανή στην αντιμετώπιση της οστεομυελίτιδας με ποσοστά βακτηριολογικής ανταπόκρισης 75%-100% (109).

Η λεβοφλοξασίνη έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία βακτηριαμίας(110), καθώς και λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας οφειλόμενης σε *Haemophilus aphrophilus*, σε ασθενή με δυσανεξία στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς(111).

Πρόσφατα δίδεται ιδιαίτερη σημασία στη χρήση της λεβοφλοξασίνης ως θεραπευτική αγωγή στην εκρίζωση *Helicobacter pylori*, και στην αντιμετώπιση ανθεκτικής στη θεραπεία φυματίωσης. Σε μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη στην Ισπανία, έλαβαν μέρος 1000 ασθενείς. Η αρχική θεραπεία με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη, είχε αποτύχει. Ως δεύτερης γραμμής θεραπεία

χρησιμοποιείται τετραπλό σχήμα που περιλαμβάνει αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, βισμούθιο, τετρακυκλίνη και μετρονιδαζόλη. Ο βαθμός εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* με το παρόν σχήμα είναι 70-80%. Βασικά μειονεκτήματα αποτελούν η ανά 6ωρο χορήγηση τετρακυκλίνης και ανά 8ωρο μετρονιδαζόλης, η μη κυκλοφορία του βισμούθιου σε διάφορες χώρες, και κυρίως οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντ' αυτού χρησιμοποιήθηκε τριπλό 10ήμερο σχήμα λεβοφλοξασίνης (500mg δύο φορές την ημέρα), αμοξικιλίνης (1g δύο φορές την ημέρα) και ομεπραζόλης (20mg δύο φορές την ημέρα). Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 19.7% των ασθενών. Οι συνηθέστερες ήταν ναυτία (7.9%), μεταλλική γεύση (3.9%), μυαλγίες (3.1%) και κοιλιακό άλγος (2.9%). Η συμμόρφωση των ασθενών με το ανωτέρω σχήμα ήταν εξαιρετική (97%). Ο βαθμός εκρίζωσης του *Helicobacter pylori*, ήταν σημαντικός: 76%, 68%, 70% , 76%,74% και 81% αντίστοιχα τα έτη 2006, 2007, 2008, 2009, 2010 και 2011(112). Τετραπλό θεραπευτικό σχήμα 5ήμερης διάρκειας , ως θεραπεία πρώτης γραμμής αποδείχθηκε αποτελεσματικό με βαθμό εκρίζωσης του μικροβίου 96%. Στη παρούσα προοπτική μελέτη το 5ήμερης διάρκειας σχήμα (λεβοφλοξασίνη- 500mg δύο φορές την ημέρα, αμοξικιλίνης -1g δύο φορές την ημέρα, εσομεπραζόλης 40mg δύο φορές την ημέρα και τινινταζόλη - 500mg δύο φορές την ημέρα) συνεκρίθη με 10ημερης διάρκειας (εσομεπραζόλης 40mg δύο φορές την ημέρα, αμοξικιλίνης -1g δύο φορές την ημέρα για 5ημέρες και εν συνεχεία εσομεπραζόλης 40mg δύο φορές την ημέρα, λεβοφλοξασίνη- 500mg δύο φορές την ημέρα και τινινταζόλη - 500mg δύο φορές την ημέρα). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των δύο σχημάτων ήταν παραπλήσια, με το 5ημερο σχήμα να υπερτερεί όσον αφορά το κόστος(113).

Υφίστανται δεδομένα σχετικά με τη δράση της λεβοφλοξασίνης σε περιπτώσεις πολυανθεκτικής φυματίωσης(multidrug- resistant tuberculosis-MDR-TB). Ο ορισμός αυτός δίδεται για in vitro ανθεκτικότητα των στελεχών, τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και

τη ριφαμπικίνη. Αφορά σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία το 3.6% των περιπτώσεων. Σε μία αναδρομική μελέτη έλαβαν μέρος 171 ασθενείς με πολυανθεκτική φυματίωση. Συνολικά 123 ασθενείς έλαβαν λεβοφλοξασίνη για μέσο διάστημα 594 ημερών. 48 ασθενείς έλαβαν μοξιφλοξασίνη για μέσο διάστημα 673 ημερών. Μέσος όρος πέντε φαρμάκων χρησιμοποιήθηκε και στις δύο ομάδες. Ως επιτυχία θεραπείας, ορίστηκε η ίαση και η συμπλήρωση της θεραπείας. Ως αποτυχία θεραπείας ορίστηκε η μη επίτευξη ίασης, η υποτροπή και ο θάνατος. Το ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας , για την ομάδα της λεβοφλοξασίνης ήταν 78.9%, και για αυτήν της μοξιφλοξασίνης 83.3%. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την τεκμηρίωση του αποτελέσματος(114).

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη θεραπεία με φθοριοκινολόνες εξαρτάται από την ουσία που χορηγήθηκε. Οι κυριώτερες που αναφέρονται είναι : 1) τενοντίτιδα με ή χωρίς ρήξη τενόντων, 2) κεφαλαλγία, 3) ζάλη, 4) σπασμοί, 5) παράταση του διαστήματος QT, 6) δυσγλυκεμία, 7) αναφυλαξία και 8) ηπατική ανεπάρκεια. Η συνολική επίπτωση των παρενεργειών που θεωρούνται ότι σχετίζονται με τη χρήση λεβοφλοξασίνης είναι 3-9.9%. (115). Αναφέρονται ναυτία(7%), διάρροια(5%), δυσκοιλιότητα (3%), κοιλιακό άλγος(2%), ίλιγγος(3%), κεφαλαλγία (6%), εξάνθημα(2%), κνησμός(1%) και αναφυλακτοειδής αντίδραση (0.2%).

Εχουν αναφερθεί περιπτώσεις τενοντίτιδας χωρίς(116,117) ή με ρήξη των τενόντων(118,119,120,121) σε ασθενείς υπό αγωγή με λεβοφλοξασίνη. Μετά από χρήση φθοριοκινολονών η επίπτωση τενοντίτιδας είναι 0,1-0,01% και της ρήξης τενόντων <0,01. Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται η προχωρημένη ηλικία (>50ετών), το ανδρικό φύλλο, η νεφρική ανεπάρκεια, η περιφερική αγγειοπάθεια, η ύπαρξη ρευματολογικής νόσου, η ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών, και η εντατική άσκηση(121,122). Η

παθογένεια είναι άγνωστη, αλλά έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις. Οι κυριότερες είναι: 1) ο ανοσολογικός μηχανισμός μέσω κυτοκινών, 2) η τοξική απ'ευθείας επίδραση στους τένοντες, 3) η ισχαιμία λόγω εμφράκτου και 4) η μηχανική επιβάρυνση που εξηγεί τη προσβολή του Αχιλλείου τένοντα στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η δευτεροπαθής λόγω φθοριοκινολονών τενοντίτιδα είναι μία ταχέως εξελισσόμενη κατάσταση, η οποία συνήθως υποχωρεί μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Σχετικά με τις παρενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα, η παράταση του διαστήματος QT έχει περιγραφεί σε περιπτώσεις χορήγησης φθοριοκινολονών. Παρουσιάζονται σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων ουσιών της κατηγορίας αυτής, όσον αφορά την αρρυθμογόνο δράση τους.. Έχει επίσης ανακοινωθεί η πρόκληση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας. Η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία είναι ένας τύπος κοιλιακής ταχυκαρδίας που χαρακτηρίζεται από εναλλαγή στη διεύθυνση των συμπλεγμάτων QRS. Όταν συνοδεύεται από αύξηση του διαστήματος QT ονομάζεται torsades de pointes.

Οι φθοριοκινολόνες παρατείνουν το διάστημα QT, δρώντας ανταγωνιστικά στο δίαυλο καλίου I_{Kr} , που κωδικοποιείται από το γονίδιο HERG. Η δράση τους είναι δοσοεξαρτώμενη. Σημαντικός παράγων που καθορίζει τις αλληλεπιδράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η στερεοδομή των φθοριοκινολονών. Ειδική σημασία έχει η θέση C5 του δακτυλίου του πυρήνα. Έχει παρατηρηθεί ότι φθοριοκινολόνες, που δεν φέρουν υποκατάστατο στην ανωτέρω θέση(λεβοφλοξασίνη, οφλοξασίνη, σιπροφλοξασίνη) δεν ανταγωνίζονται ισχυρά το γονίδιο HERG, σε αντίθεση με αυτές που φέρουν.

Προδιαθεσικοί παράγοντες για επιμήκυνση του διαστήματος QT, μετά από χορήγηση φθοριοκινολονών είναι : 1) το γυναικείο φύλο, 2) συγχορήγηση φαρμάκων, που

επιμηκύνουν το διάστημα QT, 3) μειωμένη αποβολή του φαρμάκου, 4) ηλεκτρολυτικές διαταραχές και 5) προϋπάρχουσα επιμήκυνση του QT(123).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν συνολικά περιγραφεί συνολικά 13 περιπτώσεις torsades de pointes σε ασθενείς υπό λεβοφλοξασίνη.

Κατά τη προοπτική εκτίμηση 38 ασθενών διαπιστώθηκε ότι η λήψη σιπροφλοξασίνης και λεβοφλοξασίνης δεν προκαλεί σημαντική παράταση του διαστήματος QT, εφόσον δεν συνυπήρχαν άλλοι παράγοντες κινδύνου(124). Σε μία κλινική μελέτη έλαβαν μέρος 47 υγιείς ενήλικες εθελοντές. Συνεκρίθη σε σχέση με τη χορήγηση placebo, η επίδραση στο διάστημα QT, υψηλών δόσεων άπαξ μοξιφλοξασίνης (800mg), λεβοφλοξασίνης (1000mg) και σιπροφλοξασίνης (1500mg). Κατά το ΗΚΓ που έγινε 24h μετά την λήψη των φθοριοκινολονών και του placebo, διαπιστώθηκε η σαφώς μεγαλύτερη επίδραση της μοξιφλοξασίνης, από αυτή της σιπροφλοξασίνης και της λεβοφλοξασίνης ενώ όπως ανεμένετο δεν παρατηρήθηκε καμμία αλλαγή με τη χρήση placebo(125).

Σε μία τρίτη μελέτη έλαβαν επίσης μέρος 48 υγιείς εθελοντές. Συνεκρίθη σε σχέση με τη χορήγηση placebo, η επίδραση στο διάστημα QT και στο καρδιακό ρυθμό, τριών δοσολογικών σχημάτων λεβοφλοξασίνης-500mg, 1000mg και 1500mg-σε άπαξ χορήγηση. Οι εθελοντές που συμμετείχαν είχαν φυσιολογικό ΗΚΓ πριν την έναρξη της μελέτης, καρδιακό ρυθμό 50-100/min, δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, δεν είχαν ιστορικό καρδιακής νόσου και η clearance κρεατινίνης ήταν > 50ml/min. Δεν επηρεάστηκε το διάστημα QT, 4h μετά τη λήψη της ουσίας. Παρατηρήθηκε όμως επιμήκυνση του διαστήματος 24h μετά την λήψη της εφ'άπαξ δόσης των 1500mg. Επίσης παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση του καρδιακού ρυθμού(126).

Παρ'ότι η λεβοφλοξασίνη δε σχετίζεται, όπως κατεδείχθη με σημαντική επίδραση στο διάστημα QT συνιστάται η επαγρύπνηση των θεραπόντων ιατρών.

Σημαντικής κλινικής σημασίας είναι η διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης, που είναι δυνατόν να παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία με φθοριοκινολόνες. Είναι δυνατόν να εμφανιστεί υπό τη μορφή είτε υπογλυκαιμίας, είτε υπεργλυκαιμίας. Σε *in vitro* πείραμα, εξετάστηκε η συμπεριφορά σιπροφλοξασίνης και λεβοφλοξασίνης σε κύτταρα HepG2. Πιστοποιήθηκε διαταραχή της διακυτταρικής μεταφοράς της γλυκόζης, οφειλόμενη σε αναστολή της λειτουργίας του υποδοχέα τύπου1 της γλυκόζης (GLUT1)(127). Ειδικά κατά τη πρόσφατη περιγραφή δύο περιπτώσεων υπογλυκαιμίας, οφειλόμενων στη χορήγηση λεβοφλοξασίνης, θεωρήθηκε ότι σημαντικό ρόλο παίζει η συγχορήγηση αντιδιαβητικών δισκίων, ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους και οπιοειδών αναλγητικών(128).

Το συνολικό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ για τις φθοριοκινολόνες, ανέρχεται στο ποσοστό 1-3%. Σύμφωνα με *in vitro* ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε υπόκαμπο ποντικού, ο υποδοχέας του N-μεθυλ-ο-ασπαρτικού οξέος είναι η πιθανή θέση δράσης τους (129).Ειδικά για τη λεβοφλοξασίνη αναφέρονται ποσοστά ζάλης 3% και σπασμών 0.1-1%

Σύμφωνα με τα στοιχεία της ως τώρα βιβλιογραφίας, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας οφειλόμενης στη χορήγηση λεβοφλοξασίνης(130,131,132), εκ των οποίων οι τρεις θανατηφόρες. Όπως προέκυψε όμως από τα στοιχεία μίας μελέτης που συμπεριέλαβε 40 ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, που έλαβαν θεραπεία με λεβοφλοξασίνη σε διάφορα δοσολογικά σχήματα λόγω βακτηριακών λοιμώξεων, η λεβοφλοξασίνη στις περιπτώσεις αυτές ήταν αποτελεσματική και ασφαλής(133).

Επίσης κατά τη χορήγηση λεβοφλοξασίνης έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας(134), δια βιοψίας νεφρού αποδεδειγμένης κοκκιωματώδους διάμεσης νεφρίτιδας(135), θανατηφόρας ραβδομύωσης(136) και σοβαρού βαθμού θρομβοπενίας, με πιθανό παθογενετικός

μηχανισμό αντισώματα κατά γλυκοπρωτεϊνών της επιφάνειας των αιμοπεταλίων(137,138).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ασθενείς και μέθοδοι

1 Σχεδιασμός μελέτης

Στη μελέτη έλαβαν μέρος δέκα (10) άρρενες ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα 4h αιμοκάθαρσης. Η μέση $\pm$ SD (σταθερή απόκλιση ηλικία -standard deviation-) ηλικία τους, ήταν 57 ± 13 έτη, το μέσο $\pm$ SD σωματικό βάρος τους 74.2 ± 6.79 kg και η μέση $\pm$ SD τιμή της κρεατινίνης του ορού 959.1 ± 140.8 $\mu\text{mol/L}$.

Όλοι οι ασθενείς έδωσαν την έγγραφη συγκαταθέσή τους για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Κριτήρια μη συμμετοχής στη μελέτη ήταν : 1) Λήψη φθοριοκινολόνης τους 3 τελευταίους μήνες πριν την έναρξη της μελέτης, 2) ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε φθοριοκινολόνη, 3) ιστορικό λοίμωξης το τελευταίο μήνα πριν την έναρξη της μελέτης και 4) ύπαρξη HIV (Human immunodeficiency virus) λοίμωξης

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μέρος στις δύο φάσεις της μελέτης. Φάση A και φάση B.

Στη φάση A, χορηγήθηκε από του στόματος στους μετέχοντες μία δόση 500mg λεβοφλοξασίνης 90min πριν την έναρξη της διάρκειας 4h συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Στη φάση B, μετά τη παρέλευση 2 εβδομάδων, χορηγήθηκε από του στόματος στους μετέχοντες μία δόση 500mg λεβοφλοξασίνης για τρεις συνεχόμενες ημέρες. Τα ζωτικά σημεία κατεγράφησαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. ΗΚΓ πραγματοποιήθηκε, κατά τη φάση A, πριν την έναρξη της συνεδρίας αιμοκάθαρσης και κατά τη φάση B, τη πρώτη και τη πέμπτη ημέρα.

Η φάση A πραγματοποιήθηκε με γνώμονα την εγγύηση της ασφάλειας των αιμοκαθαιρόμενων, καθ'ότι υπήρχε η πιθανότητα η νεφρική ανεπάρκεια να οδηγήσει σε εκσεσημασμένη συσσώρευση του φαρμάκου στον οργανισμό και ως εκ τούτου σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Κατά τη φάση Α, η πρώτη συνεδρία αιμοκάθαρσης, άρχισε 90min μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου και η δεύτερη συνεδρία κατόπιν 48h. Κατά τη φάση Β, οι διάρκειες 4h συνεδρίες αιμοκάθαρσης άρχισαν 1)η πρώτη αμέσως, 2)η δεύτερη μετά παρέλευση 48h και 3)η τρίτη μετά παρέλευση 96h από την από του στόματος χορήγηση της λεβοφλοξασίνης. Χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα κουπροφάνης (Travenol Laboratories) και οι αιμοκαθαιρόμενοι έφεραν ως αγγειακή προσπέλαση αρτηριοφλεβική αναστόμωση.

Στη φάση Α δείγματα φλεβικού αίματος των 5ml, ελήφθησαν πριν τη χορήγηση του φαρμάκου (0h), αμέσως μετά τη χορήγηση και κατά τα χρονικά διαστήματα των 15min, 30min, 45min, 60min, 90min, 24h, 48h και 52h. Επιπρόσθετα ελήφθησαν δείγματα από το αρτηριακό και φλεβικό σκέλος και από το υπερδιήθημα της αιμοκάθαρσης, την πρώτη, τη δεύτερη και τη τέταρτη ώρα κατά τη διάρκεια της πρώτης συνεδρίας αιμοκάθαρσης.

Στη φάση Β δείγματα φλεβικού αίματος των 5ml, ελήφθησαν πριν τη χορήγηση του φαρμάκου (0h), αμέσως μετά τη χορήγηση, μετά παρέλευση 4h(τέλος της πρώτης συνεδρίας αιμοκάθαρσης), μετά παρέλευση 24h, μετά παρέλευση 48h, μετά παρέλευση 52h(τέλος της δεύτερης συνεδρίας αιμοκάθαρσης), μετά παρέλευση 72h, μετά παρέλευση 96h (αρχή της τρίτης συνεδρίας αιμοκάθαρσης) και μετά παρέλευση 100h (τέλος της τρίτης συνεδρίας αιμοκάθαρσης)

Τα δείγματα του αίματος και του υπερδιηθήματος της αιμοκάθαρσης φυγοκεντρήθηκαν. Το πλάσμα καθώς και τα δείγματα των υπερκείμενων υγρών φυλάσσονταν στους -70° C.

2.2. Προσδιορισμός επιπέδων Λεβοφλοξασίνης στο πλάσμα και σε διαλύματα αιμοκάθαρσης

Καθορίστηκαν τα επίπεδα λεβοφλοξασίνης μέσω υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) με την προπεριγραφείσα τροποποίηση της μεθόδου (139) σε ένα σύστημα σειράς Agilent 1100 (Waldbronn, Γερμανία). Εν συντομία, 0,5 mL αποψυγμένου πλάσματος ή υπερδιηθήματος αιμοκάθαρσης αναμείχθηκαν με 0,5 mL αντικαθιστούντος αντιδραστήριου. Το αντικαθιστόν αντιδραστήριο αποτελούνταν από ακετονιτρίλιο αναμειγμένο σε αναλογία 1:4 με 75 mM ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικού νατρίου ρυθμισμένου σε 7,5 pH, με προσθήκη 0,5% (mg/mL) δωδεκυλο-θειικού νατρίου (SDS) στο διάλυμα. Μετά από μηχανική ανάδευση επί 30 δευτ., τα δείγματα με το αντικαθιστόν αντιδραστήριο υπεβλήθησαν σε φυγοκέντριση στις 2700 xg για 5 λεπτά. Ένας όγκος των 0,5 ml υπερκείμενου αναμείχθηκε με ίσο όγκο τριχλωροξικού οξέος 5% (v/v). Έγινε μια δεύτερη φυγοκέντριση στις 10 000 xg σε 4° C για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, 300 µL από το υπερκείμενο μεταφέρθηκαν σε ένα φιαλίδιο για ανάλυση υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης. Ο αυτόματος δειγματολήπτης ενέχυσε 10 µl δείγματος στο σύστημα χρησιμοποιώντας ένα Nucleosil 100-5 C18 (4,6 x 250 mm, 5 µm) (Agilent Technologies) που χωρίζει τη στήλη που θερμαίνεται στους 37° C. Η κινητή φάση αποτελείτο από 25 mM ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικού νατρίου (pH 3,0), 10 mM δωδεκυλο-θειικού νατρίου και ακετονιτρίλιου σε αναλογία 35:65, με ταχύτητα ροής 0,8 ml/λεπτό. Ο ανιχνευτής φθορισμού ορίστηκε σε μήκος κύματος διέγερσης 293 nm και μήκος κύματος εκπομπής 500 nm. Ο χρόνος κατακράτησης της λεβοφλοξασίνης ήταν 2,9 λεπτά. Η πρότυπη καμπύλη για την εκτίμηση της συγκέντρωσης λεβοφλοξασίνης κυμαινόταν μεταξύ 0,39 mg/L και 5 mg/L, και όλες οι δοκιμές έγιναν εις διπλούν. Η διακύμανση της ανάλυσης κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν 2,3%.

1.3. Φαρμακοκινητική μελέτη

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι υπολογίστηκαν με τη χρήση τυποποιημένων μη διαμερισματικών μεθόδων. Το ποσοστό απορρόφησης της λεβοφλοξασίνης μετά την από του στόματος χορήγηση θεωρήθηκε ότι είναι μηδενικής τάξης και η αποβολή της ήταν γραμμική και πρώτης τάξης. Το μοντέλο αυτό έχει εφαρμοστεί με επιτυχία για να περιγράψει τη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές(56,140).

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν ως εξής: η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και ο χρόνος επίτευξης της C_{max} (T_{max}), καθορίστηκαν άμεσα με βάση τα επιμέρους προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ($AUC_{0 \rightarrow 24}$) σε σταθερή κατάσταση (πολλαπλές δόσεις) και με αναγωγή στο άπειρο ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) για εφάπαξ δόσεις με τη χρήση του γραμμικού τραπεζοειδή κανόνα. Ο χρόνος ημιζωής αποβολής ($t_{1/2}$) από την εξίσωση $\ln 2/k$ (όπου k είναι η κλίση της καμπύλης συγκέντρωσης-χρόνου στην τερματική-γραμμική φάση καταγραφής). Η συνολική κάθαρση του φαρμάκου (CL) από την εξίσωση δόση/ $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (μετά από μία μόνο δόση) ή δόση/ $AUC_{0 \rightarrow 24}$ (μετά από πολλαπλές δόσεις). Ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V_d) από τη μη διαμερισματική εξίσωση CL/k και ο όγκος κατανομής (V_{ss}) σε σταθερή κατάσταση με τη χρήση τυποποιημένων εξισώσεων, όπως περιγράφεται παραπάνω(141).

1.4. Στατιστική ανάλυση

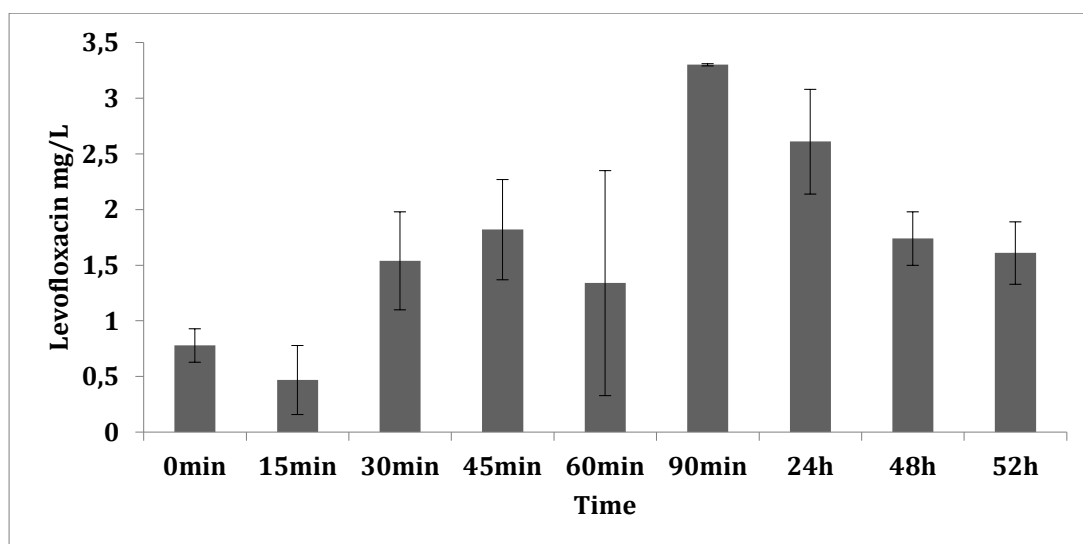
Οι συγκεντρώσεις εκφράστηκαν ως η μέση τιμή τους ($\pm$ τυπικό σφάλμα (ΤΣ)), καθώς δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Οι διαφορές μεταξύ των αρτηριακών και

φλεβικών γραμμών της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης και του υπερδιηθήματος αιμοκάθαρσης αξιολογήθηκαν με βάση τη δοκιμή Wilcoxon signed rank-test. Η ίδια δοκιμή εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση τυχόν διαφορών στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις. Οποιαδήποτε τιμή $P < 0,05$ θεωρήθηκε σημαντική.

2. Αποτελέσματα

Δεν κατεγράφησαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στην Α Φάση της μελέτης, η μέση τιμή $\pm$ ΤΣ των εκτιμηθέντων συγκεντρώσεων λεβοφλοξασίνης στο πλάσμα ήταν $0,78 \pm 0,15$ mg/L αμέσως μετά τη λήψη του φαρμάκου, $0,47 \pm 0,31$, $1,54 \pm 0,44$, $1,82 \pm 0,45$, $1,34 \pm 1,01$ και $3,30 \pm 0,01$ mg/L στα 15, 30, 45, 60 και 90 λεπτά, αντίστοιχα, και $2,61 \pm 0,47$, $1,74 \pm 0,24$ και $1,61 \pm 0,28$ mg/L στις 24, 48 και 52 ώρες μετά από λήψη από του στόματος, αντίστοιχα.



Οι μέσες συγκεντρώσεις λεβοφλοξασίνης στις αρτηριακές και φλεβικές γραμμές της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης και στο υπερδιήθημα αιμοκάθαρσης και οι αντίστοιχες συγκρίσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι ανιχνευθείσες συγκεντρώσεις στην φλεβική γραμμή της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης μειώθηκαν σημαντικά μετά από 2 ώρες και 4 ώρες συνεδρίας αιμοκάθαρσης σε σύγκριση με την αρτηριακή γραμμή.

Πίνακας 1

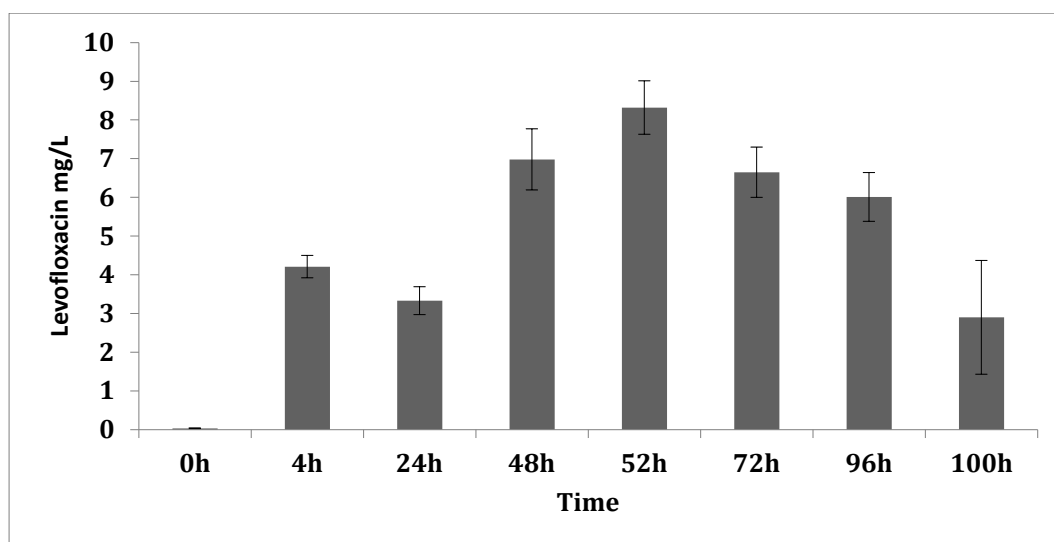
Συγκεντρώσεις της Λεβοφλοξασίνης στις αρτηριακές και φλεβικές γραμμές της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης και στο υπερδιήθημα αιμοκάθαρσης μετά από μια εφάπαξ δόση 500 mg από του στόματος σε δέκα ασθενείς που υποβάλλονται σε τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα 4h αιμοκάθαρσης.

Χρόνος μετά την έναρξη της ΔΑ (4h)	Μέση τιμή ± ΤΣ (mg/L)			P-value ^a	
	Αρτηριακή γραμμή	Φλεβική γραμμή	Υπερδιήθημα Αιμοκάθαρσης	Αρτηριακή Φλεβική έναντι	Αρτηριακή Υπερδιήθημα Αιμοκάθαρσης έναντι
1	3.47 ± 0.85	1.34 ± 0.37	0.76 ± 0.35	M.Σ.	0.005
2	3.43 ± 0.67	2.36 ± 0.34	0.69 ± 0.57	0.043	M.Σ.
4	3.45 ± 0.44	1.60 ± 0.30	0.74 ± 0.52	0.012	0.015

ΤΣ, τυπικό σφάλμα - ΜΣ, μη σημαντικό

^a Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του φλεβικού σκέλους της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης και του υπερδιηθήματος της κάθαρσης.

Στη Β Φάση της μελέτης, η μέση τιμή $\pm$ ΤΣ των εκτιμηθέντων συγκεντρώσεων λεβοφλοξασίνης στο πλάσμα ήταν $0,03 \pm 0,01$ mg/L αμέσως μετά την πρώτη λήψη του φαρμάκου και $4,21 \pm 0,29$, $3,33 \pm 0,36$, $6,98 \pm 0,79$, $8,32 \pm 0,69$, $6,65 \pm 0,65$, $6,01 \pm 0,63$ και $2,90 \pm 0,47$ mg/L στις 4, 24, 48, 52, 72, 96 και 100 ώρες αντίστοιχα.



Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της λεβοφλοξασίνης στις Φάσεις Α και Β δίνονται στον Πίνακα 2. Οι τιμές $C_{\max}$, $T_{\max}$ και AUC ήταν υψηλότερες μετά τη Φάση Β. Οι τιμές κάθαρσης και όγκου κατανομής δεν διέφεραν μεταξύ των δύο φάσεων της μελέτης.

Πίνακας 2

Φαρμακοκινητικές παράμετροι της Λεβοφλοξασίνης μετά από μία εφάπαξ δόση 500 mg από το στόμα και πολλαπλών δόσεων 500 mg από του στόματος χορηγούμενων για τρεις συνεχόμενες ημέρες σε δέκα ασθενείς σε τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα 4h αιμοκάθαρσης.

Παράμετρος	Μέση τιμή $\pm$ ΤΣ		
	Μονή δόση 500 mg	500 mg ημερησίως για τρεις συνεχόμενες ημέρες	P-value
$C_{\max}$ (mg/L)	5.04 ± 0.87	8.32 ± 0.64	0.028
$T_{\max}$ (h)	1.50 ± 6.21	52.00 ± 0.40	0.005
$AUC_{0 \rightarrow 24}$ (mgh/L) ^a	77.52 ± 14.42	157.43 ± 14.50	0.017
$AUC_{0 \rightarrow t}$ (mgh/L) ^b	144.96 ± 20.00	542.26 ± 44.73	0.005
$AUC_{0 \rightarrow \text{Inf}}$ (mgh/L)	190.24 ± 29.23	720.79 ± 75.57	0.005
$t_{1/2}$ (h)	22.84 ± 5.56	38.05 ± 4.14	Μ.Σ.
CL(L/h)	2.67 ± 0.39	2.10 ± 0.21	Μ.Σ.
V_a (L)	84.59 ± 25.24	112.14 ± 7.57	Μ.Σ.
V_{ss} (L)	109.47 ± 26.88	131.19 ± 12.35	Μ.Σ.

ΤΣ = τυπικό σφάλμα, $C_{\max}$ = μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος, $T_{\max}$ = χρόνος επίτευξης της $C_{\max}$,

$AUC_{0 \rightarrow 24}$ = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου σε σταθερή κατάσταση, $AUC_{0 \rightarrow \text{Inf}}$

= περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου με προέκταση στο άπειρο, $t_{1/2}$ = χρόνος

ημιζωής αποβολής, CL = συνολική κάθαρση του φαρμάκου, V_a = φαινομενικός όγκος κατανομής, V_{ss} = όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση, ΜΣ = μη σημαντικό.

^a Αναφέρεται σε 0-24 ώρες της μελέτης για μια εφάπαξ δόση και 72-96 ώρες της μελέτης για

πολλαπλές δόσεις. ^b το t ισούται με 52 ώρες για μία μόνο δόση και 100 ώρες για πολλαπλές δόσεις.

3. Συζήτηση

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα 4h αιμοκάθαρσης είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις τόσο από Gram-θετικά όσο και από Gram-αρνητικά βακτήρια που συχνά απαιτούν μακροχρόνια αντιμικροβιακή θεραπεία. Η λεβοφλοξασίνη, η οποία παρουσιάζει ικανοποιητική *in vitro* δραστηριότητα έναντι αυτών των παθογόνων όπως επίσης εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα, μπορεί να αποτελέσει έναν κατάλληλο υποψήφιο για τη θεραπεία αυτών των λοιμώξεων. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για τη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης σε ασθενείς σε τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης (142,143) τα οποία όμως είναι απαραίτητα, εφόσον μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η παρούσα εργασία σχεδιάστηκε για να μελετήσει αυτά τα ζητήματα.

Τα αποτελέσματα μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 500 mg αποκάλυψε ότι το $t_{1/2}$ παρατάθηκε και η κάθαρση μειώθηκε σε σύγκριση με τη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης σε υγιείς εθελοντές(56,54,55,144). Αυτή η διαφορά μπορεί να εξηγηθεί από τη νεφρική ανεπάρκεια των συμμετεχόντων στη μελέτη, που εμποδίζει την κάθαρση του φαρμάκου σε σύγκριση με τη μη προβληματική νεφρική απέκκριση της λεβοφλοξασίνης σε υγιή άτομα. Στο ίδιο πλαίσιο, η AUC και V_{ss} ήταν υψηλότερες από αυτές που περιγράφονται σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 500 mg (54,144). Οι φαρμακοκινητικές αυτές παράμετροι των ασθενών που υποβάλλονται σε τρισεβδομαδιαία 4ωρη αιμοκάθαρση μετά από μια εφάπαξ δόση 500 mg ήταν

παρόμοιες με αυτές σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις μεταξύ 750 mg και 1000 mg(56,55).

Οι AUC και C_{max} μετά από πολλαπλές δόσεις αυξήθηκαν κατά 2-4 - φορές σε σύγκριση με εκείνες μετά από εφάπαξ δόση (Πίνακας 2). Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με τη γραμμική φαρμακοκινητική και την περιορισμένη εξωνεφρική κάθαρσης της λεβοφλοξασίνης μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 500 mg σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τρισεβδομαδιαία 4ωρη αιμοκάθαρση(142).

Σε σύγκριση με μελέτες σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 500 mg, η C_{max} της λεβοφλοξασίνης στο περιγραφόμενο περιβάλλον ήταν παρόμοια(54,144).

Εξ' όσων γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εκτιμά την αποβολή της από του στόματος χορηγούμενης λεβοφλοξασίνης κατά τη διάρκεια της 4ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης με απευθείας μέτρηση της συγκέντρωσης της στις γραμμές της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης και στο υπερδιήθημα της αιμοκάθαρσης. Η λεβοφλοξασίνη αφαιρείται εύκολα κατά τη διάρκεια της 4ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης και η συγκέντρωση στην αρτηριακή γραμμή της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης ήταν σημαντικά υψηλότερη από ότι στην φλεβική γραμμή και στο υπερδιήθημα (Πίνακας 1). Σε σύγκριση με βαρέως πάσχοντες ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας (CRRT)(145,70) ή εκτεταμένη καθημερινή αιμοκάθαρση(74), κατά την 4ωρη συνεδρία αιμοκάθαρσης αποβάλλονται παρόμοια ποσοστά λεβοφλοξασίνης από το πλάσμα. Η AUC και η C_{max} στην παρούσα μελέτη ήταν υψηλότερες από ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας. Στο ίδιο πλαίσιο, η $t_{1/2}$ ήταν παρατεταμένη σε σύγκριση με υγιή άτομα, αλλά ήταν εντός των τιμών που εξάγονται από ασθενείς υπό συνεχή φλεβοφλεβική

αιμοδιαδιήθηση(146). Αντίθετα, η κάθαρση της ουσίας ήταν χαμηλότερη, σε σύγκριση με αυτή που επιτυγχάνεται κατά τη συνεχή θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με εκείνα των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα, στους οποίους χορηγήθηκαν 250 mg λεβοφλοξασίνης ενδοφλέβια μετά από προγραμματισμένες συνεδρίες (147) δημιουργώντας την υπόθεση ότι η απομάκρυνση της λεβοφλοξασίνης κατά το τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα 4h αιμοκάθαρσης είναι πιο εκτεταμένη κατά την από του στόματος χορήγηση και όταν πρόσληψη γίνεται πριν από την προγραμματισμένη συνεδρία.

Οι καλύτεροι δείκτες πρόβλεψης της κλινικής αποτελεσματικότητας και της βακτηριακής καταπολέμησης μετά τη χορήγηση κινολόνης είναι ο λόγος $AUC_0 \rightarrow 24/MIC > 100$ και η $C_{max}/MIC > 10$ (όπου MIC είναι η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του παθογόνου(148). Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, το πρώτο κριτήριο επιτεύχθηκε για όλους τους παθογόνους παράγοντες με $MIC < 0,77$ mg/L μετά από εφάπαξ δόση και $MIC < 1,57$ mg/L μετά από πολλαπλές δόσεις. Το δεύτερο κριτήριο επιτεύχθηκε για τους παθογόνους παράγοντες με $MIC < 0,5$ mg/L μετά από εφάπαξ δόση και $MIC < 0,83$ mg/L μετά από πολλαπλές δόσεις. Αυτές οι τιμές είναι εντός του MIC_{90} (MIC για το 90% των οργανισμών) της λεβοφλοξασίνης για τα *S. aureus* (0,4 mg/L) και *E. coli* (0,1 mg/L), φτάνοντας οριακά το MIC_{90} για το *S. pneumoniae* (1,56 mg/L) και είναι κάτω από το MIC_{90} για το *P. aeruginosa* (3,13 mg/L)(149).

Τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λεβοφλοξασίνη, σε δοσολογικό σχήμα των 500 mg σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα 4h αιμοκάθαρσης, αποβάλλονταν

εύκολα με την αιμοκάθαρση. Η χορήγηση της μία φορά την ημέρα για τρεις συνεχόμενες ημέρες δεν επηρέασε την κάθαρση του φαρμάκου, αλλά επέτυχε επαρκή φαρμακοκινητική ορού για θεραπευτικούς σκοπούς. Το μελετούμενο δοσολογικό σχήμα θα μπορούσε να θεωρηθεί ως υποψήφιο για τη διαχείριση των λοιμώξεων στους ασθενείς αυτούς.

.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίδραση του τρισεβδομαδιαίου προγράμματος 4h αιμοκάθαρσης στη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης μετά από εφάπαξ και πολλαπλές από του στόματος δόσεις των 500 mg εκτιμήθηκε σε 10 ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα 4h αιμοκάθαρσης. Στη πρώτη φάση της μελέτης, όπου χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση, η συνεδρία αιμοκάθαρσης 4h ξεκίνησε 90 λεπτά μετά την λήψη του φαρμάκου. Στη δεύτερη φάση της μελέτης, όπου το φάρμακο χορηγήθηκε ημερησίως για τρεις συνεχόμενες ημέρες, η συνεδρία αιμοκάθαρσης 4h ξεκίνησε ακριβώς μετά την πρώτη δόση. Δείγματα φλεβικού αίματος ελήφθησαν σε τακτά χρονικά διαστήματα. Πρόσθετα δείγματα από την αρτηριακή και φλεβική γραμμή της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης και από το υπερδιήθημα ελήφθησαν στην πρώτη, δεύτερη και τη τέταρτη ώρα της πρώτης συνεδρίας. Οι συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης εκτιμήθηκαν μέσω ανάλυσης υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης, χρησιμοποιώντας την ανίχνευση φθορισμού. Οι μέσοι ($\pm$ τυπικό σφάλμα) φαρμακοκινητικές παράμετροι μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις, αντιστοίχως, ήταν: μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ($C_{\max}$) $5,04 \pm 0,87$ mg/L και $8,32 \pm 0,64$ mg/L, περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου με αναγωγή προς το άπειρο ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) $190,24 \pm 29,23$ mg ώρα/L και $720,79 \pm 75,57$ mg ώρα/L, χρόνος ημιζωής αποβολής (t_m) $22,84 \pm 5,56$ ώρες και $38,05 \pm 4,14$ ώρες, και ρυθμός κάθαρσης $2,67 \pm 0,39$ L/ώρα και $2,10 \pm 0,21$ L/ώρα. Η απομάκρυνση της λεβοφλοξασίνης μέσω του τρισεβδομαδιαίου προγράμματος 4h αιμοκάθαρσης κατεδεικνύεται από μία σημαντική μείωση στην συγκέντρωση από την αρτηριακή γραμμή στην φλεβική γραμμή της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης. Οι αναλογίες $C_{\max}/MIC$ και $AUC_{0 \rightarrow 24}/MIC$ (όπου MIC είναι η

ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του παθογόνου) παρέμειναν πάνω από > 100 και > 10 αντίστοιχα, καθιστώντας τη λεβοφλοξασίνη μία υποψήφια επιλογή για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς.

.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

The impact of intermittent haemodialysis (IHD) on the pharmacokinetics of levofloxacin after single and multiple oral doses of 500 mg was assessed in 10 patients with end-stage renal failure on IHD. In the first phase of the study where a single dose was administered, IHD was initiated 90 min after drug intake. In the second phase of the study where drug was administered daily for three consecutive days, IHD was started exactly after the first dose. Venous blood samples were collected at standard time intervals. Additional samples from the arterial and venous line of the fistula and from the dialysate were drawn at the first, second and fourth hour of the first IHD session. Levofloxacin concentrations were estimated by high performance liquid chromatography analysis using fluorescence detection. Median ($\pm$ standard error) pharmacokinetic parameters after single and multiple dosing, respectively, were: maximum plasma concentration ($C_{\max}$) 5.04 ± 0.87 mg/L and 8.32 ± 0.64 mg/L; area under the concentration-time curve with extrapolation to infinity ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) 190.24 ± 29.23 mg h/L and 720.79 ± 75.57 mg h/L; elimination half-time (t_m) 22.84 ± 5.56 h and 38.05 ± 4.14 h; and clearance rate 2.67 ± 0.39 L/h and 2.10 ± 0.21 L/h. Removal of levofloxacin by IHD was indicated by a significant decrease in concentration from the arterial line to the venous line of the fistula. The $C_{\max}/MIC$ and $AUC_{0 \rightarrow 24}/MIC$ ratios (where MIC is the minimum inhibitory concentration of the pathogen) remained above >100 and >10 , respectively, rendering levofloxacin a candidate for infections in these patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, Furukawa M. Synthesis and antimicrobial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1986; 29(1): 163-164
- 2 Fu KP, Lafredo SC, Foleno B, Isaacson DM, Barrett JF, Tobia AJ, Rosenthale ME. In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin, an optically active ofloxacin. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1992; 36(4): 860-866
- 3 Orrho-McNeil. Pharmaceuticals. Levaquin(levofloxacin) package insert. Raritan, NJ; December 1996
- 4 Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin.Microbiol.Rev.*1989; 2(4): 378-424
- 5 Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin.Pharmacokinet.* 1997; 32(2): 101-119
- 6 Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47(4): 677-700
- 7 Imamura M, Shibamura S, Haykawa I, Osada Y. Inhibition of DNA gyrase by optically active ofloxacin. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1987; 31(2): 325-327
- 8 Hooper DC: Mode of action of fluroquinolones. *Drugs* 1999; 58 Suppl. 2: 6-10
- 9 Morrissey I, George JT. Purification of pneumococcal type II topoisomerases and inhibition by gemifloxacin and other quinolones. *J.Antimicrob.Chemother.* 2000; 45 Suppl. S1: 101-106

- 10 Fukuda H, Hiramutsu K. Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43(2): 410-412
- 11 Johnson RW. Pharmaceutical Research Institute. Data on file. Raritan, NJ: 1997
- 12 Lewin DS, Morrissey I, Smith JT. The mode of action of quinolones: The paradox in activity of low and high concentration and activity in the anaerobic environment. *Eur. J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 1991; 10(4): 240-248
- 13 National Committee Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twelfth informational supplement v.22. Wayne(PA): 2002 NCCLS document M100-S12
- 14 Conullu N, Aktas Z, Salcioglu M, Bal C, Ang O. Comparative in vitro activities of five quinolone antibiotics, including gemifloxacin, against clinical isolates. *Clin.Microb.Infect.* 2001; 7(9): 499-503
- 15 Gesu GP, Marchetti F, Piccoli L, Cavallero A. Levofloxacin and ciprofloxacin in vitro activities against 4.003 clinical bacterial isolates collected in 24 Italian laboratories. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47(2): 816-819
- 16 Eliopoulos GM, Wennersten CB, Moellering RC. Comparative in vitro activity of levofloxacin and ofloxacin against Gram-positive bacteria. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 1996; 25(1): 35-41
- 17 Heyden MK, Matushek MG, Trenholme GM. Comparison of the in vitro activity of levofloxacin and other antimicrobial agents against vancomycin-

- susceptible and vancomycin-resistant *Enterococcus* species.
Diagn.Microbiol.Infect.Dis. 1995; 22(4): 349-352
- 18 Rastogi N, Goh KS, Bryskier A, Devallois A. Spectrum of activity of levofloxacin against nontuberculous mycobacteria and its activity against the *Mycobacteriu avium* complex in combination with ethambutol, rifampin, roxithromycin, amikacin and clofazimine. Antimicrob.Agents Chemother. 1996; 40(11): 2483-2487
 - 19 Jones RN, Croco MA, Pfaller MA, Beach ML, Kugler KC. Antimicrobial activity evaluation of gatifloxacin, a new fluoroquinolone: contemporary pathogen results from a global antimicrobial resistance surveillance program (SENTRY 1997). Clin.Microbiol.Infect. 1999; 5(9): 540-546
 - 20 Jones RN, Beach ML, Pfaller MA. Spectrum and activity of three contemporary fluoroquinolones tested against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from urinary tract infections in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program(Europe and the Americas;2000): more alike than different! Drugs Microbil.Infect.Dis. 2001; 41(3): 161-163
 - 21 Bonfiglio G, Casone C, Azzarelli C, Cafiso V, Marchetti F, Stefani S. Levofloxacin in vitro activity and time-kill evaluation of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. J.Antimicrob.Chemother. 2000; 45(1): 115-117
 - 22 Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. J.Antimicrob.Chemother. 2001; 48(1): 37-45
 - 23 Credito KL, Jacobs MR, Appelbaum PC. Anti-anaerobic activity of levofloxacin alone and combined with clindamycin and metronidazole. Diagnost.Microbiol.Infectious Dis. 2000; 38(3): 181-183

- 24 Critchley IA, Jones ME, Heinze PD, Hubbard D, Engler HD, Evangelista AT, Tharnsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolats of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumonia* and *Chlamydia pneumonia* from North America and Euroope. Clin Microb Infect 2002; 8(4): 214-221
- 25 Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. Drugs 1999; 58 Suppl.2: 29-36
- 26 Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. Chemotherapy 2000; 46 Suppl.1: 6-14
- 27 Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. J.Antimicrob.Chemother. 2001; 47(6): 811-818
- 28 Garrison MW. Comparative antimicrobial activity of levofloxacin and ciprofloxacin agains *Streptococcus pneumoniae*. J.Antimicrb.Chemother. 2003; 52(3): 503-506
- 29 Scaglione F, Mouton J.M, Mattina R, Fraschini F. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin in a murine pneumonia model: concentration/MIC versus Area under the Curve/MIC Ratios. Antimicrob.Agents Chemother. 2003; 47(9): 2749-2755
- 30 Licata L, Smith CE, Gokdschmidt RM, Barrett JF, Frosco M. Comparison of the postantibiotic and postantibiotic sub-MIC effects of levofloxacin and ciprofloxacin on *Staphylococcus aureus* and *Streptococccus peumoniae*. Antimicrob.Agents Chemother. 1997; 41(5): 950-955

- 31 Odenholt I, Lowdin E, Cars O. Postantibiotic, postantibiotic sub-MIC, and subinhibitory effects of PGE-9509924, ciprofloxacin and levofloxacin. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2003; 47(10): 3352-3356
- 32 Shah PM, Schwarzel R. Bactericidal activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro mode simulating serum pharmacokinetic parameters. *J.Antimicrob.Chemother.* 1999; 43 Suppl.C: 71-75
- 33 Shah PM. Serum bactericidal activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J.Antimicrob.Chemother.* 1999; 43, Suppl. C: 61-65
- 34 Muller-Serieys C, Decre D, Benoit C, Bigot C, Maubert B, Carbon C. Levofloxacin: serum bactericidal activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *J.Antimicrob.Chemother.* 1999; 43 Suppl. C: 67-70
- 35 George J, Morrissey I. The bactericidal activity of levofloxacin compared with ofloxacin, D-ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin and cefotaxime against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.*1997; 39(6): 719-723
- 36 Pollecchi L, Riccobono E, Montagnagni F, Di Maggio T, Mantengoli E, Pollini S, Rossolini GM. Antipneumococcal activity of ulifloxacin compared to levofloxacin and ciprofloxacin. *J Chemother* 2011; 23(5): 308-309
- 37 Tunitskaya VL, Khomutov AR, Kochetkov SN, Kotovskaya SK, Charusin VN. Inhibition of DNA gyrase by levofloxacin and related fluorine-containing heterocyclic compounds. *Acta Naturale* 2011; 3(4): 94-99
- 38 Jones RN, Pfaller MA. Macrolide and fluoroquinolone (levofloxacin) resistances among *Streptococcus pneumoniae* strains: Significant trends

- from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1997-1999). J.Clin.Microbiol. 2000; 38(11): 4298-4299
- 39 Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA, Bellyou T, Low DE, Hoban DJ. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates: Results FO the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. Antimicrob.Agents Chemother. 2003; 47(8): 1867-1874
 - 40 Simoons S, Verhaegen J, Van Blayenbergh P, Peetermans WE, Decramer M. Consumption patterns and in vitro resistance of Streptococcus pneumonia to fluoroquinolones. Antim Agents Chemother 2011; 55(6): 3051-3053
 - 41 Karlowsky JA, Thornsberry C, Critchley IA, Jones ME, Evangelista AT, Noel GT, Sahm AF. Susceptibilities to levofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. Clinical isolates from children: Results from 2000-2001 and 2001-2002 TRUST Studies in the United States. Antimicrob.Agents Chemother. 2003; 47(6): 1790-1797
 - 42 Madaras-Kelly KJ, Demasters TA. In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. Diagn.Microbiol.Infectious Dis. 2000; 37(4): 253-260
 - 43 Coyle EA, Kaatz GW, Rybak MJ. Activities of newer fluoroquinolones against ciprofloxacin resistant *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob.Agents Chemother. 2001; 45(6): 1654-1659

- 44 Allen GP, Kaatz GW, Rybak MJ. Activities of mutant prevention concentration-targeted moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in and in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47(8): 2606-2614
- 45 Jones RN, Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG. Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: Report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47(1): 292-296
- 46 Chen Y-H, Ko WC and Hsueh PR. The role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections in areas with high rates of fluoroquinolone-resistant uropathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; Nov 4 [Epub ahead of print]
- 47 Jang HW, Yoo HD and Park SW. Prevalence of and risk factors for levofloxacin – resistant *E.coli* isolated from outpatients with urinary tract infection. *Korean J Urol* 2011; 52(8): 554-559
- 48 Khawcharoenporn T, Vasoo S, Ward S and Singh K. High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30(1): 68-74
- 49 Drago L, Nicola L, Mattina R and De Vecchi E. In vitro selection of resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* At in vivo fluoroquinolone concentrations. *BMC Microb* 2010; 10:119
- 50 Hsueh PR, Lau YJ, Ko WC, Liu CY, Huang CT, Yen MY, Liu YC, Lee WS, Liao CH, Peng MY, Chen CM, Chen Y. Consensus statement on the role of

- fluoroquinolones in the management of urinary tract infection. *J Microb Immunol Infection* 2011; 44(2): 79-82
- 51 Stein G, Schooley Sh, Nicolau D. Urinary bactericidal activity of single doses (250,500,750,1000mg) of levofloxacin against fluoroquinolone-resistant strains of *Escherichia coli*. *Internat J Antimicrob Agents* 2008; 32(40):320-325
- 52 Wu HH, Liu HY, Lin YC, Hsueh PR, Lee YJ et al. Correlation between levofloxacin consumption and the incidence of nosocomial infections due to fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *J Microb Immunol and Infection* 2012; May 4[Epub ahead of print]
- 53 Lee LJ, Hafkin B, Lee ID, Hoh J, Dix R. Effects of food and sucralfate on a single oral dose of 500 milligrams of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1997; 41(10): 2196
- 54 Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J, Williams RR, Fowler CL, Cheung WK, Chow AT et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1997; 41(10): 2256-2260
- 55 Chow AT, Fowler C, Williams RR, Morgan N, Kaminski S, Natarayan J. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2001; 45(7): 2122-2125
- 56 Chien SC, Wong FA, Fowler CL, Callery-d'Amico SV, Williams RR, Nayak R, Chow AT. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram

- doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1998; 42(4): 885-888
- 57 Trampuz A, Wenk M, Rajacic Z and Zimmerli W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in human skin blister fluid. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000; 44(5): 1352-1355
- 58 Gotfried MH, Danzinger LH and Rodvild KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest* 2001; 119(4): 1114-1122
- 59 Drusano GL, Preston SL, Gotfried MH, Darziger LH, Rodvold KA. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo Simulation. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2002; 46(2): 586-589
- 60 Andrews JM, Honeybourne D, Jevons G, Brenwald NP, Cunningham B, Wise R. Concentrations of levofloxacin (HR 355) in the respiratory tract following a single oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J.Antimicrob.Chemother.* 1997; 40(4): 573-577
- 61 Nicolau D, Sutherland Chr, Winget D and Baughman RP. Bronchopulmonary pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles of levofloxacin 750mg once daily in adults' undergoing treatment for acute exacerbation of chronic bronchitis. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 25(1): 94-98
- 62 Deguchi T, Seike K, Yasuda M and Matsumoto T. Evaluation by Monte Carlo simulation of levofloxacin dosing for complicated urinary tract

infections caused by *Escherichia coli* or *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Chemother 2011; 17(5): 726-730

- 63** Drusano GL, Preston SL, Van Guilder M, North D, Gombert M, Oefelein M, Boccumini L, Weisinger B, Corrado M, Kahn J. A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. Antimicrob.Agents Chemother. 2000; 44(8): 2046-2051
- 64** Bylitta J , Kinzig M, Naber C, Wagenlehner F, Sauber C, Landersdorfer CB, Sörgel F, Naber KG. Population Pharmacokinetics and Penetration into prostatic, seminal and vaginal fluid for ciprofloxacin, levofloxacin and their combination. Chemotherapy 2011; 57(5): 402-416
- 65** V.Baum H, Bottcher S, Abel R, Gerner HJ, Sonntag HG. Tissue and serum concentrations of levofloxacin in orthopaedic patients. Int.J.Antimicrob.Agents. 2001, 18(4): 335-340
- 66** Swoboda S, Oberdorfer K, Klee F, Hoppe-Tichy T, Von Baum H, Geiss HK. Tissue and serum concentrations of levofloxacin 500 mg administered intravenously or orally for antibiotic prophylaxis in biliary surgery. J.Antimicrob.Chemother. 2003; 51(2): 459-462
- 67** Herbert EN, Pearce IA, McGalliard J, Wong D, Groenewald C. Vitreous penetration of levofloxacin in the uninflamed phakic human eye. Br.J.Ophthalmol. 2002; 86(4): 387-389
- 68** Kobayakawa S, Tochikubo T and Tsuji A. Penetration of levofloxacin into human aqueous humor. Ophthalmic Res. 2003; 35(2): 97-101
- 69** Vazifeh D, Bryskier A and Labro MT. Mechanism underlying levofloxacin uptake by human polymorphonuclear neutrophils. Antimicrob.Agents Chemother. 1999; 43(2): 246-252

- 70 Traunmuller F, Thalhammer-Scherrer R, Locker G.J, Losert H, Schmid R, Staudinger T, Thalhammer F. Single-dose pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. *J.Antimicrob.Chemother.* 2001; 47(2): 229-2
- 71 Hansen E, Bucher M, Jacob W, Lemberger P, Kees F. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med.* 2001; 27(2): 371-375
- 72 Malone R.S, Fish DN, Abraham E and Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob.Agents Chemother.*2001; 45(10): 2949-2954
- 73 Guenter S, Iven H, Boos C, Brush HP, Muhi E. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous venovenous hemodiafiltration and continuous nenovenous hemofiltration in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22(2): 175-183
- 74 Czock D, Husig-Linde C, Langhoff A, Schöpke T, Hafer C, De Groot K, Swoboda S, Kuse E, Haller H, Filser D, Keller F, Kielstein JT. Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6): 1263-1268
- 75 Tsuruoka S, Yokota N, Hayasaka T and Saito T. Pharmacokinetics of multiple dose levofloxacin in hemodialysis patients. *Am J Kid Diseases* 2011; 58(3): 492-499

- 76 Liao S, Palmer M, Fowler C and Nayak RK. Absence of an effect of levofloxacin on warfarin pharmacokinetics and anticoagulation in male volunteers. *J.Clin. Pharmacol.* 1996; 36(11): 1072-1077
- 77 Gheno G, Cinetto L. Levofloxacin-warfarin interaction. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2001; 57(5): 427
- 78 Jones C, Fugate S. Levofloxacin and warfarin interaction. *Ann.Pharmacother.* 2002; 36(9): 1554-1557
- 79 Grant EM, Zhong M, Fitzgerald J, Nicolau D, Nightingale C, Quintilliani R. Lack of interaction between levofloxacin and oxycodone: pharmacokinetics and drug disposition. *J.Clin.Pharmacol.* 2001; 41(2): 206-209
- 80 Doose DR, Walker BS, Chien SC, Williams RR, Nayak RK. Levofloxacin does not alter cyclosporine disposition. *J.Clin.Pharmacol.* 1998; 38(1): 90-93
- 81 Piscitelli S, Spooner K, Baird B, Chow A, Fowler CL, Williams RR, Natarajan J, Kasur H, Walker RE. Pharmacokinetics and safety of high-dose and extended-interval regimens of levofloxacin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1999; 43(9): 2323-2327
- 82 File T, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, Kojak C, Rubin A. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1997; 41(9): 1965-1972
- 83 File T. Levofloxacin in the treatment of community acquired pneumonia. *Can.Respir.* 1999; 6 Suppl A: 35-39

- 84** Dunbar L, Wunderink R, Habib P, Smith L, Tennenberg AM, Khashab MM, Wiesinger BA, Xiang JX, Zadeikis N, Kahn JB. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin.Infect.Dis.* 2003; 37(6): 752-760
- 85** Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, Tennenberg AM, Kahn JB. Levofloxacin 750mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir.Med.* 2006; 10(12): 2129-36
- 86** Schein J, Janagap-Penson C, Grant R, Sikirica V, Doshi D, Olson W. A comparison of levofloxacin and moxifloxacin use in hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) patients in the US: focus on length of stay. *Curr Med Research and Opinions* 2008; 24(3): 895-908
- 87** Signorovitch J, Sheng Dug M, Sengupta A and Gu A, Gant R, Rant M, Mody SH, Schein J, Fisher AC, Ng D. Hospital visits and costs following outpatient treatment of CAP with levofloxacin or moxifloxacin. *Curr Med Res Opin* 2011; 26(2): 355-363
- 88** Dunbar L, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community – acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Research and Opinions* 2004; 20(4): 555-563
- 89** Tennenberg A, Davis N, Wu SC and Kahn J. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: the levofloxacin clinical trials experience. *Curr Med Research and Opinions* 2006; 22(5): 843-850

- 90 Davidson R, Cavalcanti R, Brunton J, Bast D, Azavedo JC, Kibsey P, Fleming C, Low DE. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N.Engl.J. Med.* 2002; 346(10): 747-750
- 91 Ross JJ, Worthington M and Gorbach SL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N.Engl.J.Med.* 2002; 347(1): 65-67
- 92 Endimiani A, Brigante G, Bettaccini AA, Luzzaro F, Crossi P, Toniolo AQ. Failure of levofloxacin treatment in community acquired pneumococcal pneumonia. *BMC Infect.Dis.* 2005; 5: 106
- 93 Ho PL, Tse WS, Tsang K, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, Chan RM. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin.Infect.Dis.* 2001; 32(5): 701-707
- 94 Cazzola M, Matera MG, Donnarumma G, Tufano MA, Sanduzzi A, Marhetti F, Blasi F. Pharmacodynamics of levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* 2005; 128(4): 2093-2094
- 95 Shah PM, Maesen FP, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized double-blind study. *J.Antimicrob. Chemother.* 1999; 43(4): 529-539
- 96 Davies BI, Maesen FP. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-vitro activity. *J.Antimicrob.Chemother.* 1999; 43, Suppl.C: 83-90
- 97 Tsang K, Chan W, Ho PL, Chan K, Lam WK, Ip MS. A comparative study on the efficacy of levofloxacin and ceftazidime in acute exacerbation of bronchiectasis. *Eur. Resper. J.* 1999; 14(5): 1206-1209

- 98** Amsden GW, Baird IM, Simon Sand Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003; 123(3): 772-777
- 99** Urueta-Roblero J, Ariza H, Jardim J.R, Caballero A, Garcia-Calderon A, Amábile-Cuevas CF, Hernández-Oliva G, Vivar-Orozco R. the MOX-CB study group: Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: The Latin American Cohort. *Respir.Med.* 2006; 100(9): 1504-11
- 100** Drago L, Mattina R, Legnani D, Romano CL, Vianello E, Ricci C, De Vecchi E. Modulation of biofilm of strains isolated from patients with chronic obstructive pulmonary disease by levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and ceftriaxone. *Int J Immunophol Pharmacol* 2011; 24(4): 1027-1035
- 101** Nichols R, Smith J, Centry LO, Gezon J, Campbell T, Sokol P, Williams R. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *Southern Med.J.*1997; 90(12): 1193-1200
- 102** Tarshis G, Miskin B, Jones T, Champlin J, Wingert K, Breen J, Brown M. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: Double-blind, multicenter, randomized study. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2001; 45(8): 2358-2362
- 103** Graham D, Talan D, Nichols R, Lucasti C, Corrado M, Morgan N, Fowler CL. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-

structure infections: a randomized, open- label trial. Clin.Infect.Dis. 2002; 35(4): 381-389)

- 104** Klimberg I, W Cox C, Fowler CL, King W, Kim SS, Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. Urology 1998; 51(4): 610-615
- 105** Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 dayw for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology 2008; 71(1):17-22
- 106** Nicolle L, Duckworth H, Sitar D, Bryski L, Harding G, Zhanel G. Pharmacokinetics/pharmdodynamic of levofloxacin 750mg once daily in young women with acute uncomplicated pyelonephritis. Internat J Antimicrob Agents 2008; 31(3): 287-289
- 107** Nickel JC, Downey J, Clark J, Casey R, Pommeroille PJ, Barkin J, Steinhoff G, Brock G, Patrick AB, Flax S, Goldfarb B, Palmer BN, Zadra J. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. Urology 2003; 62(4): 614-617
- 108** Adelglaas J, Jones T, Ruoff G, Kahn J, Wiesinger BA, Rielly-Ganuvin K, Siu CO. A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of oral levofloxacin and oral clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. Pharmacother. 1998; 18(6): 1255-1263

- 109** Greenberg RN, Newman MT, Shariaty S and Pectol RW: Ciprofloxacin, lomefloxacin or levofloxacin as treatment for chronic osteomyelitis. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000; 44(1): 161-166
- 110** Geddes A, Thaler M, Schonwald S, Harkonen M, Jacobs F, Nowotny I. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *J.Antimicrob.Chemother* 1999; 44(6): 799-810
- 111** Almeda FQ, Tenorio AR, Barkatullah S, Parillo J+E, Simon D+M. Infective endocarditis due to *Haemophilus aphrophilus* treated with levofloxacin. *Am. J. Med* 2002; 113(8): 702-704
- 112** Gisbert J, Perez-Aisa A, Barnejo F, Castro-Fernandez M, Almera P, Barrio J, Cosme A, Modolell I, Bory F, Fernàndez-Bermejo M, Rodrigo L, Ortuño J, Sánchez-Pobre P, Khorrami S, Franco A, Tomas A, Guerra I, Lamas E, Ponce J, Calvet X; on behalf of the H.pylori Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* Infection: Time trends in a Spanish multicenter study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol* 2012;0(0): 1-6
- 113** Federico A, Nardone G, Gravina A, Iovene MR, Miranda A, Compare D, Pillani PA, Rocco A, Ricciardiello L, Marmo R, Loguercio C, Romano M. Efficacy of 5-day levofloxacin –based concomitant therapy in eradication of *helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012; 143(1): 55-61
- 114** Lee J, Lee Chang-Hoon Kin DK, Yoon HI, Kim JV, Lee SM, Yang SC, Lee JH, Yoo CG, Lee CT, Chang HS, Kim YW, Han SK, Yim JJ. Retrospective

- comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *K J Internal Med* 2011; 26(2): 153-159
- 115** Hans H Liu. Safety profile of the fluoroquinolones. Focus on levofloxacin. *Drug Saf* 2010; 33(5): 353-369
- 116** Lewis JR, Gums JG, Dickensheets D. Levofloxacin- induced bilateral Achilles tendonitis. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33(7-8): 792-795
- 117** Ganske CM, Horning KK. Levofloxacin – induced tendinopathy of the hip. *Ann Pharmacother* 2012 May; 46(5): e13
- 118** Haddow LJ, Chandra Sekhar M, Hajela V and Gopal Rao G. Spontaneous Achilles tendon rupture in patients treated with levofloxacin. *J.Antimicrob.Chemother.*2003; 51(3): 747-748
- 119** Mathis A.S, Chan V, Gryszkiewicz M, Adamson RT Friedman GS. Levofloxacin-associated Achilles tendon rupture. *Ann.Pharmacother.* 2003; 37(7-8): 1014-1017
- 120** De la Red G, Mejia JC, Cervera R and Lladó, Mensa J, Font J. Bilateral Achilles tendonitis with spontaneous rupture induced by levofloxacin in a patient with systemic sclerosis. *Clin.Rheumatol.* 2003; 22(4-5): 367-368
- 121** Cebrian P, Manjon P and Caba P. Ultrasonography of non-traumatic rupture of the Achilles tendon secondary to levofloxacin. *Foot Ankle Int.* 2003; 24(2): 122-124
- 122** Fleisch F, Hartmann K and Kuhn M. Fluoroquinolone-induced tendinopathy; also occurring with levofloxacin *Infection* 2000; 28(4): 256-257

- 123** Briasoulis A, Agarwal V and Pierce W. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology* 2011; 120(2):103-110
- 124** Makaryus AN, Byrns K, Makaryus MN, Natarajan U, Singer C, Goldner B. Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on the QT interval: is this a significant “clinical” event? *South.Med.J.* 2006, 99(1): 52-56
- 125** Noel GJ, Natarayan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DD, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(4): 292-303
- 126** Noel GJ, Goodman DB, Chien S, Solanki B, Padmanabhan M, Natarajan J. Measuring the effects of supratherapeutic doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings. *J Clin Pharmacol* 2004; 44(5): 464-473
- 127** Ge D, Law PY, Kong SK and Ho YY. Disturbance of cellular glucose transport by two prevalently used fluorquinolone antibiotics ciprofloxacin and levofloxacin involves glucose transporter type 1. *Toxicology Letters* 2009; 184(2): 81-84
- 128** Micheli L, Sbrilli M and Nencini C. Severe hypoglycemia associated with levofloxacin in type2 diabetic patients receiving polytherapy: two case reports. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50(4): 302-306
- 129** Schmuck G, Shünmann A and Schlüler G. Determination of the Excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(7): 1831-1836

- 130** Coban S, Ceydilek B, Ekiz F, Erden E, Soykan J. Levofloxacin-induced acute fulminant hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B infection. *Ann.Pharmacother.* 2005; 39(10): 1737-1740
- 131** Spahr L, Rubbia-Brandt L, Marinescu O, Armenian B, Hadengue A. Acute fatal hepatitis related to levofloxacin. *J.Hepatol.* 2001; 35(2): 308-309
- 132** Figueira-Coelho J, Pereira O, Picado B, Mandonça P, Neves-Costa J, Neta J. Acute hepatitis associated with the use of levofloxacin. *Clinical Therapeutics* 2010; 32(10): 1733-1737
- 133** Esposito S, Noviello S, Leone S, Ianniello F, Ascione T, Gaeta GB. Clinical efficacy and tolerability of levofloxacin in patients with liver disease: a prospective, non-comparative, observational study. *J.Chemother.* 2006; 18(1): 33-37
- 134** Oh YR, Carr-Lopez SM, Probasco J and Crawley PG. Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. *Ann.Pharmacother.* 2003; 37(7-8): 1010-1013
- 135** Ramalakshmi S, Bastacky S and Johnson J. Levofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis. *Am.J.KidneyDis.* 2003; 41(2): 1-5
- 136** Petitjeans F, Nadaud J, Perez JP, Debien B, Olive F, Villevielle T, Pats B. A case of rhabdomyolysis with fatal outcome after a treatment with levofloxacin. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2003; 59(10): 779-780
- 137** Polprasert C. and Prayongratana K. Levofloxacin- induced severe thrombocytopenia. *J Med Assoc Thai* 2009; 92(Suppl 3): S69-71
- 138** Sallcum R, Liu CY and Weise AM. Possible case of levofloxacin – induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Phadrm* 2011 Jan 1; 68(1): 43-6

- 139** Liang H, Kays MB and Sowinski KM. Separation of levofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, trovafloxacin and cinoxacin by high-performance liquid chromatography: application to levofloxacin determination in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 772(1): 53-63.
- 140** Child J, Mortiboy D, Andrews JM, Chow AT, Wise R. Open-label crossover study to determine pharmacokinetics and penetration of two dose regimens of levofloxacin into inflammatory fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(12): 2749-51.
- 141** Smith IL, Schentag JJ. Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution during multiple dosing. *J Pharm Sci* 1984; 73(2): 281-2.
- 142** Rodvold KA, Neuhauser M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 2001; 21:233S-52S
- 143** Fillastre JP, Leroy A, Moulin B, Dhib M, Borsa-Lebas F, Humbert G. Pharmacokinetics of quinolones in renal insufficiency. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl B): 51-60.
- 144** Lubasch A, Keller I, Borner K, Koeppe P, Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(10): 2600-3.
- 145** Hansen E, Bucher M, Jakob W, Lemberger P, Kess F. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 2001; 27(2): 371-5.
- 146** Guenter SG, Iven H, Boos C, Bruch HP, Muhl E. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous venovenous hemodiafiltration and continuous

venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22(2): 175-83.

147 Sowinski KM, Lucksiri A, Kays MB, Scott MK, Mueller BA, Hamburger RJ.

Levofloxacin pharmacokinetics in ESRD and removal by the cellulose acetate high performance-210hemodialyzer. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(2): 342-9.

148 Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones.

Drugs 1999; 58(Suppl 2): 29-36

149 Wakebe H, Mitsunashi S. Comparative in vitro activities of a new quinolone,

OPC-17116, possessing potent activity against gram-positive bacteria.

Antimicrob Agents Chemother 1992; 36(10): 2185-91.