МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «**Менеджмент ризиків застосування левофлоксацину у пацієнтів з політравмою**»

Виконала:
здобувач вищої освіти 6 курсу, групи 981-А
226 «Фармація. Промислова фармація»
Освітньої програми «Фармація»
Бевзюк Вікторія Андріївна
Науковий керівник:
к. біол. н., доцент Темірова О. А.
Рецензент:
к.фарм.н., доцент Костюк І.А.

Київ - 2025

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень……...3

Вступ…….....4

РОЗДІЛ 1. Фармакотерапія політравми: роль левофлоксацину……7

1.1. Політравма: визначення, патогенез та клінічні прояви……7

1.2. Інфекційні ускладнення у пацієнтів з політравмою…….……...……11

1.3. Левофлоксацин: фармакологічні властивості, механізм дії та особливості застосування при політравмі……...……..14

1.4. Застосування левофлоксацину при інфекційних ускладненнях у пацієнтів політравмою..……...……...……..17

РОЗДІЛ 2. Менеджмент ризиків застосування левофлоксацину…….…..20

2.1. Оцінка ризиків і небажаних ефектів при застосуванні левофлоксацину у пацієнтів з політравмою…….……...20

2.2. Взаємодія левофлоксацину з іншими лікарськими засобами у пацієнтів з політравмою……...…..21

РОЗДІЛ 3. Матеріали та методи дослідження…….……...23

3.1 Вибір об'єктів та методів дослідження…….…23

3.2 Методика дослідження……..…..23

РОЗДІЛ 4. Дослідження застосування левофлоксацину у пацієнтів з політравмою……..……..27

4.1. Аналіз призначення левофлоксацину пацієнтам із політравмою……..27

4.2 Попередження ризиків застосування левофлоксацину……...…39

Висновки…….……...……42

Практична рекомендація…….…….……43

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…….……44

SUMMARY…….47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЧМТ — черепно-мозкова травма

ГДН — гостра дихальна недостатність

ГСН — гостра серцева недостатність

ГРДС — гострий респіраторний дистрес-синдром

ТГВ — тромбоз глибоких вен

ГНН — гостра ниркова недостатність

ПХІ — поверхнева хірургічна інфекція

ВАП — вентиляційно-асоційована пневмонія

ШВЛ — штучна вентиляція легень

ЦНС — центральна нервова система

ГАМК — гамма-аміномасляна кислота

ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота

НПЗЗ — нестероїдні протизапальні препарати

ЦОГ — циклооксигеназа

ЕКГ — електрокардіографія

МНС — міжнародне нормалізаційне співвідношення

ВСТУП

Актуальність. Сьогодні, на жаль, війна в нашій країні залишає невиліковні рани на суспільстві, включаючи фізичні та психологічні травми, які негативно впливають на життя тисячі людей. Серед цих травм особливе місце займає політравма – тяжкий стан постраждалого, який супроводжується порушенням життєво важливих функцій і потребує реанімаційних, хірургічних заходів інтенсивної терапії і, звичайно, фармакологічного забезпечення. У наслідок травм у світі щороку помирає більше 6 млн осіб [27].

Актуальність проблеми політравми під час війни важко переоцінити, оскільки вона вимагає невідкладної уваги та комплексного підходу до лікування й реабілітації. Ми маємо сотні військовослужбовців, які захищають країну та потребують медичної допомоги вже зараз. Окрім того, сотні людей цивільного населення, які постраждали від ракетних обстрілів, багато з них – діти також мають загрозливі для життя травматичні стани

Політравми під час війни можуть бути дуже різноманітними та серйозними, включаючи поранення від вогнепальної зброї, вибухових пристроїв, опіків, травми черепа та спинного мозку, а також інші види травм, які можуть призвести до пошкоджень органів та систем організму. Поранення, отримані в зоні бойових дій, завжди є первинно мікробнозабрудненими, що вимагає вчасного й раціонального призначення постраждалим антибактеріальної терапії, зокрема левофлоксацину, який часто використовується для профілактики або лікування інфекційних ускладнень. Зокрема, профілактичний прийом левофлоксацину 500 мг одноразово перорально рекомендовано при пораненнях у випадку затримки хірургічної допомоги більш ніж 3 години [28].

Левофлоксацин належить до групи фторхінолонів, які мають широкий спектр дії та високу біодоступність. Проте, разом з його ефективністю, існує ризик виникнення серйозних небажаних реакцій, які можуть значно ускладнити лікування пацієнтів з політравмою. Однією з найбільш серйозних небажаних реакцій левофлоксацину є тендиніт або розрив сухожилля. У політравмованих пацієнтів, особливо при наявності пошкоджень та розтягнень

сухожиль та м'язів, ризик таких ускладнень може бути значно підвищений. Тендиніт та розрив сухожилля можуть призвести до значного зниження фізичної активності та продовження періоду реабілітації пацієнта, що негативно впливає на його загальний стан та якість життя [29].

Крім того, застосування левофлоксацину може призвести до розвитку інших серйозних ускладнень, наприклад, неврологічні порушення та алергічні реакції, також він є кардіотоксичним [30]. У пацієнтів з політравмою, які вже знаходяться в стані стресу та мають порушення функції різних органів та систем, такі ускладнення можуть бути особливо небезпечними та важкими для лікування.

Іншою важливою проблемою є зростання антимікробної резистентності до фторхінолонів. Для оптимізації використання левофлоксацин було віднесено до антибіотиків групи резерву (відповідно класифікації ВООЗ AWaRe). Призначення левофлоксацину лікарем можливе після погодження з клінічним фармацевтом, шляхом преавторизації та з обов'язковим проспективним аудитом зі зворотнім зв'язком [31].

Однак, незважаючи на ці ризики, левофлоксацин залишається важливим інструментом у лікуванні інфекційних ускладнень пацієнтів з політравмою. Тому важливо вжити заходів для мінімізації ризиків, пов'язаних з його застосуванням.

Мета та завдання дослідження. *Мета роботи* – визначити та зменшити потенційну небезпеку й ускладнення, які можуть виникнути в результаті застосування левофлоксацину для профілактики або лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів з політравмою. Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі *завдання* :

1. Встановити частоту та характер небажаних реакцій при використанні левофлоксацину у пацієнтів, які отримали політравму.
2. Дослідити причини небажаних реакцій при використанні левофлоксацину у пацієнтів з політравмою.

3. Розробити та впровадити стратегії моніторингу та управління ризиками для мінімізації виникнення небажаних реакцій при застосуванні левофлоксацину у пацієнтів з політравмою.

Об´єкт дослідження: застосування левофлоксацину для лікування пацієнтів із політравмою.

Предмет дослідження: менеджмент ризиків застосування левофлоксацину.

Методи дослідження: систематичний огляд літератури; ретроспективний аналіз медичних карток пацієнтів з політравмою; комп'ютеризований аналіз лікарських взаємодій левофоксацину; статистичні методи опрацювання отриманих результатів.

Наукова новизна та значення одержаних результатів. Отримано нові дані щодо клінічних особливостей використання левофлоксацину у пацієнтів з політравмою. Встановлено високий ризик розвитку небажаних реакцій у даної категорії пацієнтів, зокрема нефротоксичності (70%), судом (70%) та кардіотоксичності (30%), що асоціюється з можливими лікарськими взаємодіями. Окрім того, дослідження виявило значущі фактори ризику неефективності лікування, зокрема відсутність мікробіологічних досліджень, недостатнє дозування та некоректну тривалість терапії. Розроблено рекомендації щодо оптимізації лікування левофлоксацином, які включають корекцію дозування та тривалості терапії, проведення мікробіологічних досліджень перед призначенням антибіотика, контроль функцій нирок і серцево-судинної системи, а також уникання небезпечних лікарських взаємодій.

Результати дослідження можуть бути використані для розробки рекомендацій для лікарів щодо безпечного застосування левофлоксацину у пацієнтів з політравмою.

Апробація результатів випускної кваліфікаційної роботи. Результити дослідження було представлено на Всеукраїнській конференції «Сучасні проблеми клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії».

Публікації. За результатами роботи опубліковано тези в збірнику ІІІ міжнародної наукової конференції «Технології та суспільство: взаємодія, вплив, трансформація».

Структура роботи.

Загальна кількість сторінок: 49

Кількість розділів: 4

Кількість додатків: 1

Кількість використаних джерел: 31

РОЗДІЛ 1. ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПОЛІТРАВМИ: РОЛЬ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ

1.1 Політравма: визначення, патогенез та клінічні прояви

Політравма – це важкий або вкрай важкий стан потерпілого, що характеризується порушенням основних життєвих функцій, таких як травматичний шок, кома, гостра дихальна або серцева недостатність, або ж термінальний стан. Такий стан вимагає негайної реанімаційної допомоги та проведення хірургічних втручань для стабілізації пацієнта. Оцінка стану, лікування та прогноз пацієнтів з політравмами мають суттєві відмінності порівняно з ізольованими травмами, оскільки вимагають комплексного підходу до діагностики, реанімаційної допомоги та подальшого ведення пацієнта, з урахуванням множинних ушкоджень органів і систем [32].

Множинними вважаються ушкодження двох і більше внутрішніх органів у межах однієї порожнини (наприклад, розриви печінки і селезінки), а також травми, що вражають два і більше анатомо-функціональні утворення опорно-рухової системи (наприклад, перелом стегна і гомілки). Множинні ушкодження можуть включати пошкодження основних судин і нервів у різних частинах кінцівок або декількох кінцівок одночасно. Всі травми у складі множинних ушкоджень можуть бути або монофокальними, або поліфокальними.

Монофокальні ушкодження – це травматичні пошкодження в межах одного анатомо-функціонального утворення (наприклад, перелом стегна або гомілки). Тоді як поліфокальні ушкодження – це пошкодження одного анатомо-функціонального утворення в кількох місцях (наприклад, перелом гомілки на двох рівнях або кілька розривів тонкої кишки). Поєднані ушкодження розглядаються як травми, які охоплюють внутрішні органи в різних порожнинах (наприклад, пошкодження легенів і печінки, або забій головного мозку та розрив сечового міхура), а також одночасне ураження опорно-рухового апарату, основних судин і нервів. Найбільш поширеними є поєднані травми внутрішніх органів та опорно-рухової системи, такі як розрив печінки

разом із переломом тазових кісток або перелом ребер із пошкодженням поперекових хребців [1, 33].

Комбіновані ураження виникають, коли пацієнт одночасно отримує пошкодження через різні причини, наприклад, опік і перелом гомілки або обмороження та травма стопи. Політравма – це комплексний патологічний процес, який у гострій фазі спричиняє порушення життєво важливих функцій, що становлять загрозу для життя. Клінічним проявом політравми є травматична хвороба, яка представляє собою сукупність патологічних реакцій організму у відповідь на отримані травми та розвиток подальших ускладнень травматичного процесу. Вона є клініко-патогенетичним станом, а не самостійною нозологічною одиницею. Перебіг травматичної хвороби має 4 періоди [1, 34]:

І-й період (гострий) — це фаза гострого порушення життєво важливих функцій організму (шоковий стан). Шок розвивається в залежності від сили травми, масштабів ушкоджень і ступеня ураження систем, що підтримують життєдіяльність. Цей період розпочинається безпосередньо після травми та триває до трьох діб, залежно від тяжкості стану та ефективності проведеного лікування.

У більшості випадків порушення життєво важливих функцій організму проявляється у вигляді травматичного шоку або термінального стану (майже у 65% постраждалих). Приблизно у 17% випадків спостерігається коматозний стан через важкі черепно-мозкові травми (ЧМТ), у 13% виникає гостра дихальна недостатність (ГДН) через серйозні ушкодження грудної клітки, а близько 5% пацієнтів страждають від гострої серцевої недостатності (ГСН) через травми серця. Дані представлені на рисунку 1.1.

Клінічна картина гострої фази травматичної хвороби представлена набором симптомів, що включають травматичний шок, крововтрату, гостру дихальну недостатність, а також ознаки ураження внутрішніх органів (особливо головного мозку) і опорно-рухової системи.

ІІ-й період (нестійкої адаптації) — цей період триває до п'яти діб, протягом яких основні показники життєво важливих функцій нормалізуються. Створюються умови для попередження небезпечних для життя ускладнень, переважно за допомогою хірургічних втручань, таких як операції на довгих кістках, тазових кістках та магістральних судинах. У цей час летальність серед постраждалих сягає до 5 %.

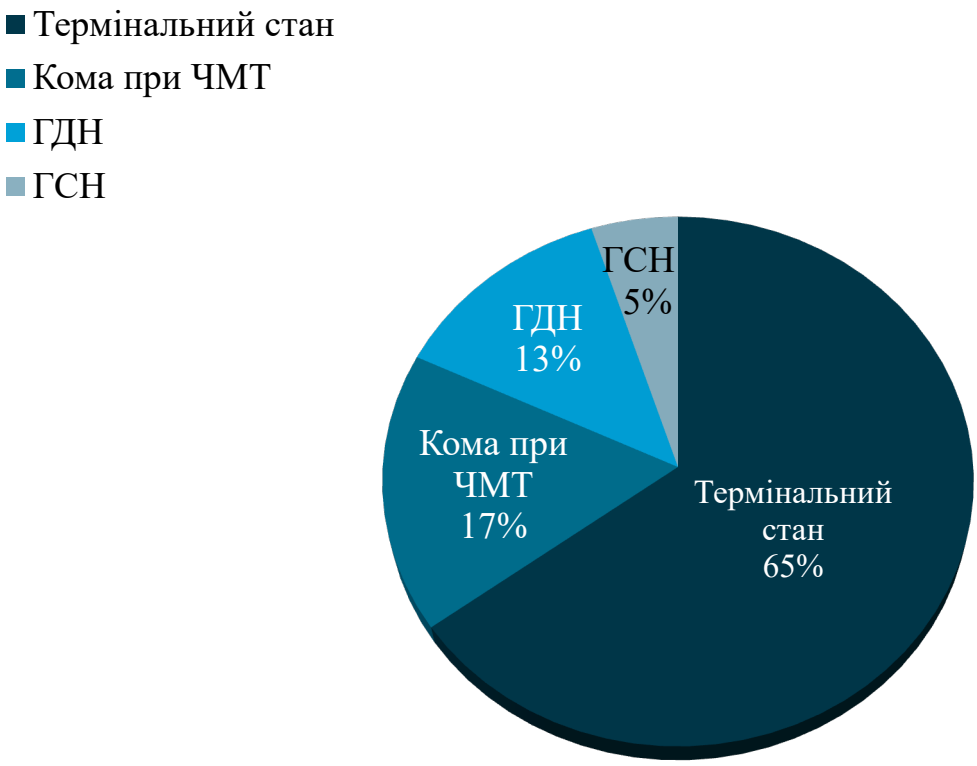

Рис. 1.1 - Прояви порушення життєво важливих функцій в І періоді травматичної хвороби

ІІІ-й період (високий ризик розвитку ускладнень) — цей період триває з 5 по 10 добу. У цей час створюються найбільш сприятливі умови для розвитку ускладнень. Через значну крововтрату, ендотоксикоз, ДВЗ-синдром та системне запалення у внутрішніх органах з'являються численні осередки мікротромбозів, які стають мішенню для мікроорганізмів. Через високу ймовірність тяжких ускладнень у легенях можуть розвинутися такі стани, як жирова або тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії, гострий респіраторний дистрес-синдром і вогнищева пневмонія, що може призвести

до формування "шокової" легені. Летальність при таких ускладненнях може досягати 50–90 %.

Утворення мікротромбів у системі внутрішніх органів і тканинах опорно-рухового апарату створює умови для розвитку локальних, вісцеральних та системних інфекційних ускладнень. Основними етіологічними чинниками, що викликають ці ускладнення, є ендогенна мікрофлора, стан уражених ділянок (рани, переломи тощо) та мікробна інвазія, зокрема небезпечна інвазія нозокоміальної (госпітальної) інфекції.

Починаючи з п'ятої доби після травми, спостерігається максимальний рівень вісцеральних інфекційних ускладнень, серед яких найбільш поширеними є пневмонії. Тоді як з 6-ї до 10-ї доби спостерігається найбільша кількість місцевих і генералізованих інфекційних ускладнень, включаючи гнійний трахеобронхіт, перитоніти, різні форми гнійних інфекцій (абсцеси, флегмони) та сепсис.

IV-й період (повна стабілізація життєво важливих функцій) розпочинається з 10-ї доби після травми і може тривати протягом кількох місяців. У цей період пацієнтам проводяться планові хірургічні оперативні втручання, переважно на опорно-руховому апараті, спрямовані на відновлення структури та функцій пошкодджених тканин, органів і систем. Паралельно проводиться медична реабілітація. Середній показник летальності серед постраждалих із важкими комбінованими травмами сягає 30% (рис. 1.2). Тривалість лікування може затягнутися на кілька місяців [1].

Отже, фармацевту необхідно знати про травматичну хворобу, її перебіг, стадії та летальність, оскільки це знання відіграє критичну роль у забезпеченні якісної фармацевтичної допомоги пацієнтам, які зазнали травм. Розуміння етапів травматичної хвороби дозволяє фармацевту ефективно підбирати лікарські засоби відповідно до зміни клінічного стану пацієнта, що забезпечує більш точне та безпечне лікування. Наприклад, на гострому етапі, коли пацієнт може перебувати в шоковому стані, важливо правильно коригувати медикаментозну терапію для стабілізації життєвих функцій.

Також знання про можливі ускладнення та їх ризик у різних стадіях дозволяє фармацевту своєчасно виявляти потенційні проблеми, які можуть виникнути внаслідок лікування, і вносити корективи, щоб уникнути негативних наслідків. Летальність, пов'язана з травматичною хворобою, підкреслює важливість своєчасного та адекватного медичного втручання, і фармацевти, які розуміють ці аспекти, можуть краще співпрацювати з лікарями та іншими медичними працівниками для оптимізації лікування.

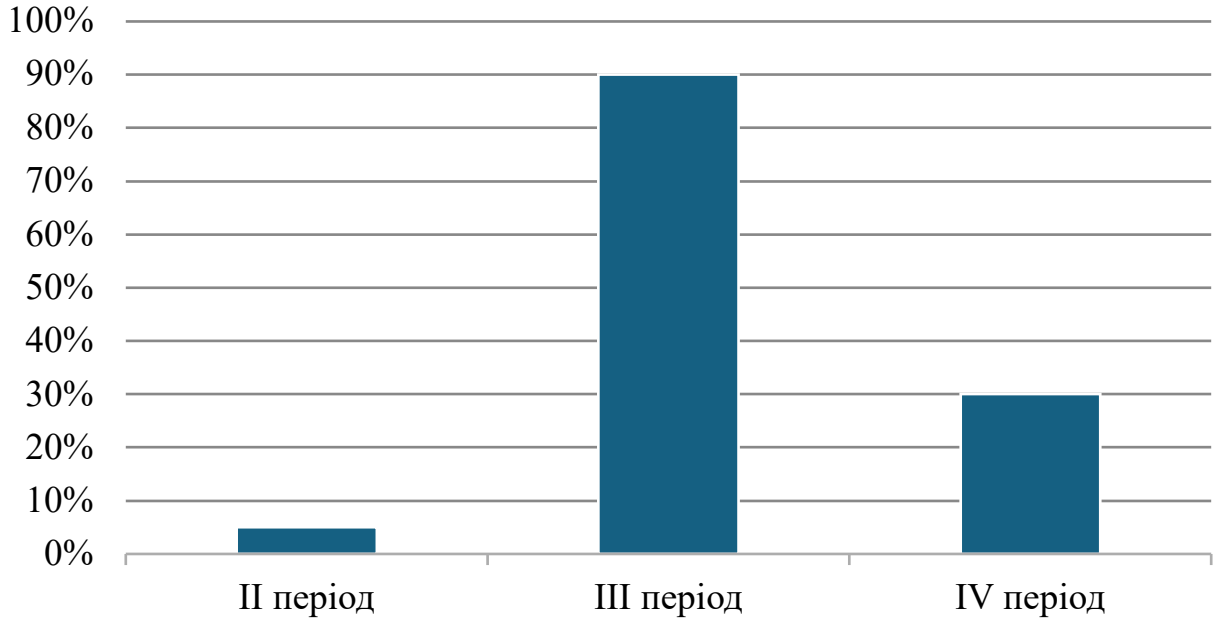

Рис. 1.2 - Діапазон летальності пацієнтів в залежності від періоду травматичної хвороби

Таким чином, знання про травматичну хворобу сприяє підвищенню якості медичної допомоги, покращенню результатів лікування та загальному благополуччю пацієнтів.

1.2 Інфекційні ускладнення у пацієнтів з політравмою

Політравма супроводжується значним порушенням фізіологічних процесів в організмі, що створює сприятливі умови для розвитку інфекційних ускладнень. Пацієнти з політравмою перебувають у стані тяжкого стресу, який послаблює їх імунну систему, що призводить до підвищеного ризику інфекційних захворювань.

При оцінці показників захворюваності найпоширенішим ускладненням протягом усіх років була пневмонія з частотою 2,1% у 2007 році та вже 1,5% у 2015 році (рисунок 1.3). Частота гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) також знизилася з 1,2% до 0,3%, тромбозу глибоких вен (ТГВ)/тромбофлебіту з 0,7% до 0,5%, гострої ниркової недостатності (ГНН) з 0,7% до 0,4%, зупинки серця без змін — 0,6%, поверхнева хірургічна інфекція (ПХІ) від 0,2% до 0,1%, а сепсис від 0,7% до 0,3%. Навпаки, захворюваність на інсульт за весь період зросла з 0,1% у 2007 році до 0,2% у 2017 році [2].

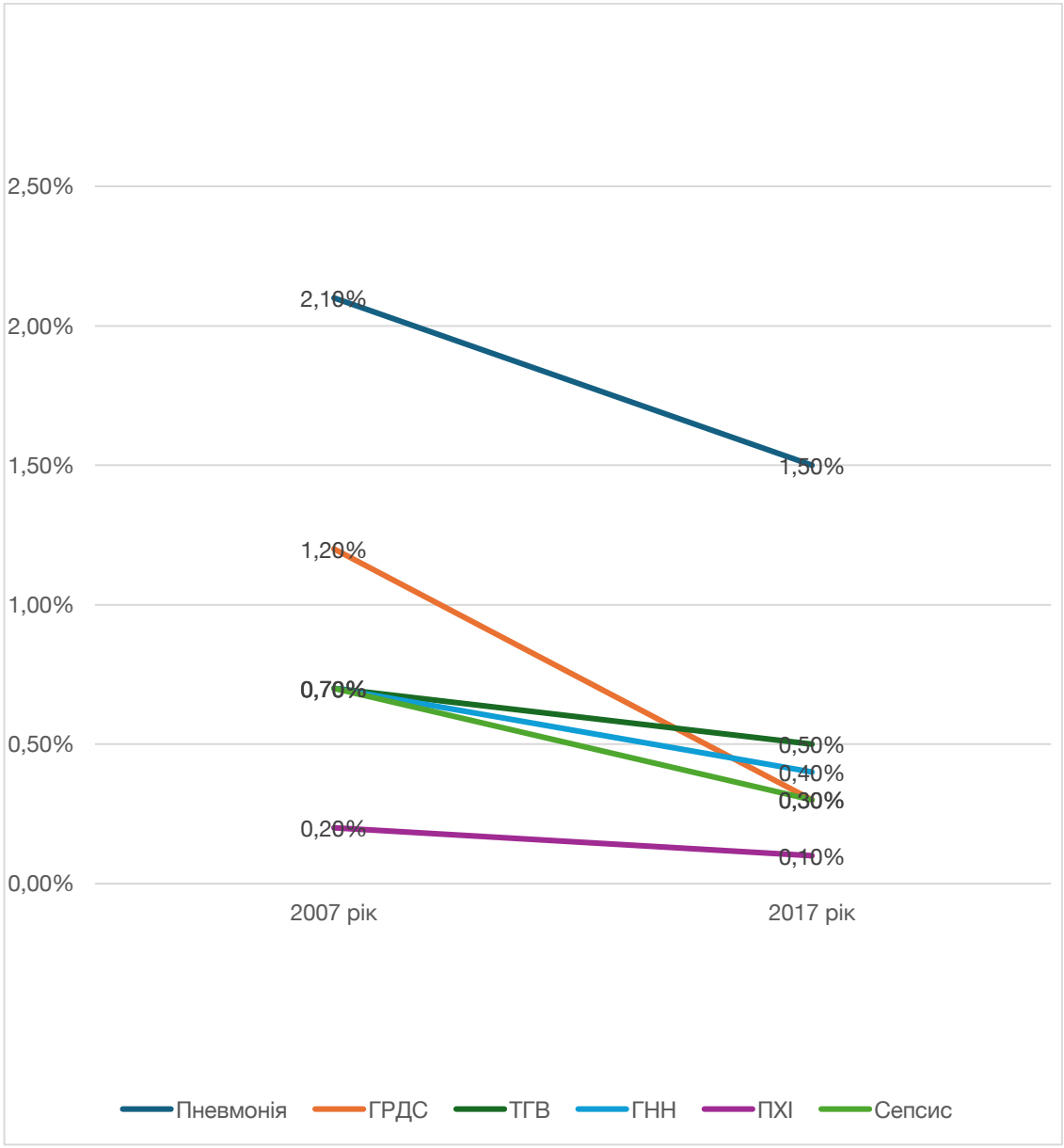

Рис. 1.3 - Графічний огляд розвитку посттравматичних ускладнень з 2007 по 2017 рр.

Найпоширеніше інфекційне ускладненням у пацієнтів з політравмою — це пневмонія, особливо вентиляторноасоційована пневмонія (ВАП). Вона виникає внаслідок тривалого використання штучної вентиляції легень (ШВЛ), яка сприяє колонізації дихальних шляхів патогенними мікроорганізмами. Також поширеною є госпітальна пневмонія. Інфекційним ускладненням сприяє тривале перебування в реанімації і тяжкість травм [3].

Ще одне розповсюджене ускладнення політравми — це сепсис. Найпоширенішим його джерелом є пневмонія, про яку ми згадували в попередньому абзаці, але інфекції можуть призводити до сепсису і з інших джерел: органи черевної порожнини або шкіра. Сепсис є головною причиною смертності у пацієнтів з політравмою, особливо після першого тижня, і його лікування є життєво важливим для зменшення поліорганної недостатності та рівня смертності. Сприйнятливість до септичних ускладнень зумовлена синдромом компенсаторної протизапальної реакції (CARS), який характеризується імунологічним виснаженням після травматичного впливу. Виникнення сепсису послаблює імунну систему пацієнта, вражає органи, а також центральну та периферичну нервову системи [4].

Після пневмонії за частотою ускладнень політравми знаходиться гострий респіраторний дистрес-синдром. ГРДС - це гостра дифузна травма легень, що характеризується гіпоксемією. Цей стан проявляється запаленням легень і порушенням газообміну, що, як наслідок, може призвести до дихальної недостатності. До факторів ризику належать важкі ЧМТ, тривала інтубація та механічна вентиляція [5]. Пацієнти з травмами грудної клітки, включаючи забої легень, особливо мають високий ризик розвитку ГРДС, що зустрічається у 10%-25% цих пацієнтів [6].

Менш поширеною є проблема ТГВ. Через обмеження рухливості, травматичні ушкодження, а також наслідок хірургічних процедур зростає ризик тромбозу вен, а саме у нижніх кінцівках. Симптомами ускладення включають біль, набряк та гіперемію в ураженій ділянці. У вигляді

профілактика ТГВ використовують медикаментозну терапію, також назначають фізичну активність та використання компресійних панчох [7].

Далі можна розглянути ГНН, що врозвивається у пацієнтів з політравмою через шок, гіпотензію та ураження нирок. Ниркова недостатність може проявлятися зниженням діурезу, підвищенням рівня креатиніну та інших біохімічних маркерів. Дуже важливо моніторити функції нирок, забезпечувати адекватну гідратацію, корекцію електролітних порушень та, за необхідності, діаліз [8].

Можна підсумувати, що розуміння ускладнень допомагає фармацевтам надати належну профілактику. Наприклад, доцільним є впровадження профілактичних заходів для зниження ризику тромбоутворення, зокрема застосування антикоагулянтної терапії. Крім того, необхідно забезпечити готовність до корекції фармакотерапії у разі ГНН. Це особливо важливо, оскільки нераціональне застосування лікарських засобів може призвести до погіршення стану пацієнта. Фармацевт може допомогти лікарям у прийнятті рішень щодо лікування, а також у формуванні рекомендацій для пацієнтів. Таким чином, розуміння ускладнень не лише покращує якість наданої медичної допомоги, але й сприяє підвищенню безпеки лікування пацієнтів, оптимізації використання ресурсів та покращенню загальних результатів терапії.

1.3 Левофлоксацин: фармакологічні властивості, механізм дії та особливості застосування при політравмі

Левофлоксацин (Levofloxacinum) — це антибіотик групи фторхінолонів III покоління широкого спектру дії, який широко використовується для лікування та профілактики бактеріальних інфекцій [9]. Левофлоксацин діє шляхом інгібування ДНК-гірази та топоізомерази IV, основних ферментів бактерій, відповідальних за розмноження та реплікацію ДНК. Руйнування структури ДНК призводить до загибелі бактерій, тому даний антимікробний

препарат є ефективним проти широкого спектра бактерій [10]. Так, за даними літератури, левофлоксацин ефективний при лікуванні бактеріальних інфекцій дихальних шляхів, сечовивідної системи, шкірних та м'яких тканин, а також у випадках сепсису та важких бактеріальних інфекцій [11].

На фармацевтичному ринку України левофлоксацин доступний у формі таблеток та розчинів для перорального застосування, а також у вигляді ін'єкційних форм. Пероральні лікарські форми левофлоксацину доступні в дозах 250 мг, 500 мг та 750 мг. Однак, відсутній левофлоксацин для введення внутрішньом'язовими, інтратекальними або підшкірними шляхами [9].

Фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості роблять левофлоксацин ефективним засобом для лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів з політравмою. Спочатку розглянемо фармакокінетику левофлоксацину. Абсорбується левофлоксацин достатньо швидко, всмоктується і широко розподіляється в організмі. Біодоступність левофлоксацину становить 99%, тому внутрішньовенні та пероральні препарати левофлоксацину взаємозамінні. Час до пікової концентрації в плазмі (Tmax) становить приблизно 1,5 години (табл 1.1.) [9].

Таблиця 1.1

Клініко-фармакологічна характеристика левофлоксацину [12-16]

Параметри	Левофлоксацин
Біодоступність, %	99 %
$C_{макс}$(мг/л/70 кг)	5,4±0,7
$T_{макс}$ (год)	1,5 год
AUC (мг/л/год)	48,0
Зв'язок із білками плазми крові, %	24% -38%
T1/2 (год)	6-8 год
Виведення через нирки у незміненому вигляді, %	87 %

$C_{макс}$/MIK	6,2
24AUC/MIK	40

З приводу розподілу. Об'єм розподілу левофлоксацину, як правило, варіюється від 74 до 112 л (разові та багаторазові дози 500 або 750 мг), демонструючи широке поширення в тканинах організму. Результати дослідження свідчать про те, що левофлоксацин добре проникає у шкіру, м'язи, печінку, нирки та селезінку та інші органи. Концентрації лікарського засобу у тканинах та рідинах, як правило, вищі, ніж у плазмі. Левофлоксацин зв'язується з білками плазми від 24% до 38% і зв'язується в першу чергу з альбуміном [9].

Розглянемо метаболізм левофлоксацину, основний шлях якого відбувається в печінці, де він підлягає частковому метаболізму через глюкуронізацію та інші реакції, однак близько 87% антимікробного препарату екскретується у незміненому вигляді нирками [12]. Це означає, що функціонування нирок значно впливає на фармакокінетику левофлоксацину, тому у пацієнтів з порушенням функції нирок може знадобитися корекція дози [13]. Середній період напіввиведення левофлоксацину в плазмі становить приблизно від 6 до 8 годин після одноразових або багаторазових доз левофлоксацину [9].

Тепер доцільно розглянути фармакодинаміку. Як було зазначено вище, левофлоксацин — це фторхінолон, який діє шляхом інгібування бактеріальних топоізомераз II і IV (ДНК-гіраза та топоізомераза IV). Через це відбувається порушення синтезу ДНК у чутливих бактерій, що, в свою чергу, гальмує їх ріст та реплікацію [14]. З класу фторхінолонів левофлоксацин має найбільш посилену активність проти грампозитивних пеніцилін-чутливих і стійких організмів, зокрема *Streptococcus pneumoniae* та меншу активність проти грам-негативних бацил, зокрема Pseudomonas aeruginosa, порівняно з ципрофлоксацином. Левофлоксацин має ефективність проти інших поширених респіраторних організмів, зокрема *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*

catarrhalis, *Legionella spp*, *Mycoplasma spp* та *Chlamydia pneumoniae*. Левофлоксацин також має вищу активність in vitro проти *Mycobacterium* та вважається більш ефективним порівняно з іншими фторхінолонами, що обґрунтовує його використання як препарату другого ряду в лікуванні туберкульозу. У світі існує зростаюче занепокоєння щодо лікарської стійкості до фторхінолонів, яка може відбуватися через хромосомно-кодовані або плазмідо-опосередковані механізми. [9].

Відомо, що левофлоксацин має концентраційно-залежний ефект, тобто чим вища концентрація препарату в крові, тим більш вираженим є його антибактеріальний ефект. Визначальним показником для ефективності фторхінолонів є відношення пікової концентрації препарату у плазмі до мінімальної інгібуючої концентрації (Cmax/MIC), яку я навела у таблиці 1.1. Завдяки цьому лікування є більш ефективним при досягненні достатніх рівнів препарату у місцях інфекції [15].

Отже, розуміння фармакодинаміки та фармакокінети допомагає фармацевтам передбачити, що буде найбільш ефективними для лікування конкретних захворювань. Фармацевт може підібрати дозування в залежності від індивідуальних особливостей пацієнта, щоб забезпечити максимальний терапевтичний ефект при мінімальних небажаних ефектах.

1.4 Застосування левофлоксацину при інфекційних ускладненнях у пацієнтів з політравмою

Політравма часто супроводжується важкими інфекціями через складні травматичні ушкодження, які можуть створювати сприятливе середовище для патогенів. Левофлоксацин ефективний проти широкого спектру бактерій. Доцільним є детальний аналіз застосування левофлоксацину у терапії найбільш поширених інфекційних ускладнень у пацієнтів із політравмою.

Пневмонія займає перше місце серед ускладнень, що виникають у пацієнтів із політравмою [2]. Загальне дозування левофлоксацину для

лікування пневмонії зазвичай становить 500–750 мг один раз на добу, тривалість лікування становить 7–14 днів [17].

На другому місці знаходиться ГРДС [2]. Стандартне дозування левофлоксацину для пацієнтів із ГРДС варіює від 500 до 750 мг на добу [18]. У випадку ГРДС у пацієнтів із політравмою зазвичай перевагу надають внутрішньовенному введенню [19]. Тривалість терапії зазвичай становить від 7 до 14 днів, залежно від клінічної відповіді та результатів мікробіологічних досліджень [20].

Також до поширених ускладнень політравми відносять інфекції шкіри та м'яких тканин. Добова доза – 500 мг, кількість прийомів на добу варіюється від 1 до 2, застосовуємо протягом 7-14 діб [21].

Частим ускладненням політравми є сепсис. При даному стані левофлоксацин застосовують у дозі ≤500 мг інфузійно протягом 60 хвилин, або 750 мг інфузії протягом 90 хвилин. Разом з тим, швидка інфузія може призвести до різкого зниження артеріального тиску. Термін лікування становить від 7 до 14 діб з можливим коригуванням на основі клінічного стану пацієнта, результатів аналізів та мікробіологічних досліджень. Важливо, щоб терапія починалася якомога швидше, краще протягом години після підтвердження діагнозу сепсису [22].

Необхідно розуміти, що наведене лікування стосується пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну >50 мл/хв). Для пацієнтів із порушенням функції нирок режим дозування назначається залежно від кліренсу креатиніну, тяжкості інфекційного процесу та нозологічної форми. Приклад дозування наведено у таблиці 1.2 [21].

Таблиця 1.2

Дозування для пацієнтів з порушеною функцією нирок, у яких кліренс креатиніну менше 50 мл/хв.

Кліренс	Режим дозування (залежно від тяжкості інфекції)		
50-20 мл/хв	перша доза - 250 мг наступні - 125 мг/24 год	перша доза - 500 мг наступні 250 мг/24 год	перша доза - 500 мг наступні 250 мг/12 год
19-10 мл/хв	перша доза - 250 мг наступні 125 мг/48 год	перша доза - 500 мг наступні 125 мг/24 год	перша доза - 500 мг наступні 125 мг/12 год
<10 мл/хв	перша доза - 250 мг наступні 125 мг/48 год	перша доза - 500 мг наступні 125 мг/24 год	перша доза - 500 мг наступні 125 мг/24 год

У наступному розділі роботи проведено аналіз ризиків виникнення небажаних реакцій та клінічно значущих лікарських взаємодій, що можуть виникнути при застосуванні левофлоксацину.

РОЗДІЛ 2. МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ

2.1. Оцінка ризиків і небажаних ефектів при застосуванні левофлоксацину у пацієнтів з політравмою

Левофлоксацин є одним із представників класу фторхінолонів, який часто застосовується для лікування бактеріальних інфекцій, включаючи ускладнення після політравм. Як було зазначено в попередньому розділі, політравма, що є поєднанням кількох травм або поранень, зазвичай супроводжується високим ризиком інфекційних ускладнень, що зумовлює необхідність в ефективних антимікробних препаратах. Однак використання левофлоксацину у таких випадках має свої особливості та ризики, які вимагають детального аналізу.

За даними літератури, основні небажані ефекти левофлоксацину включають нудоту, фотосенсибілізацію, діарею, головний біль, тендиніт, розрив сухожилля, гіпергіпоглікемію, судоми, подовжений інтервал QT та периферичну невропатію. Клініцисти повинні ретельно призначати левофлоксацин пацієнтам з тривалими подовженнями інтервалу QT в анамнезі. Необхідно уникати або мінімізувати вплив природного або штучного сонячного світла під час прийому левофлоксацину, щоб зменшити виникнення фототоксичності. Тривале використання левофлоксацину пов'язано з більш високим ризиком грибкової та бактеріальної суперінфекції (наприклад, псевдомембранозного коліту).

Левофлоксацин є гепатотоксичним антимікробним препаратом. Механізм підвищення рівня ферментів у печінці може бути гепатоцелюлярним, холестатичним або змішаним. Описані випадки розвитку жовтяниці у пацієнтів, які застосовували антибіотик. Гепатотоксичність може бути спричинена імуноалергічними реакціями, що проявляються такими симптомами, як лихоманка, висип та еозинофілія. Зазвичай затримка до розвитку симптомів є короткою (від 1 до 3 тижнів). Початок порушень є різким і супроводжується підвищенням рівня печінкових ферментів, розвитком

жовтяниці, а в окремих випадках — печінковою недостатністю. Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, підвищують ризик аневризми аорти та розтину аорти. Необхідно уникати призначення левофлоксацину літнім пацієнтам та хворим з синдромом Марфана або синдромом Елерса-Данлоса в анамнезі [9].

Левофлоксацин пов'язаний з реакціями гіперчутливості, включаючи рідкісні випадки синдрому Стівенса Джонсона та токсичного епідермального некролізу [23]

Отже, фармацевту необхідно пам’ятати про ризики та небажані реакції левофлоксацину, аби покращити якість медичної допомоги та надати необхідну інформацію за потреби.

2.2. Взаємодія левофлоксацину з іншими лікарськими засобами у пацієнтів з політравмою

Важливо знати, з якими препаратами не слід застосовувати левофлоксацин, аби уникнути небажаних реакцій та підвищити якість лікування пацієнта.

Всмоктування левофлоксацину зменшиться, якщо одночасно з ним пацієнт буде приймати солі заліза та антациди, які містять магній або алюміній. Таблетки слід приймати через 2 години (не раніше) після застосування препаратів, які містять двовалентні чи тривалентні катіони, наприклад, солі заліза або антациди, які містять магній та алюміній. Окрім того, біодоступність левофлоксацину зменшиться, якщо одночасно застосовувати антибіотик із сукральфатом. Якщо пацієнту потрібно приймати як сукральфат, так і левофлоксацин, необхідно почекати дві години після прийому левофлоксацину [24, 35].

При одночасному прийомі левофлоксацину із теофіліном, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами та іншими агентами можливе зниження судомного порогу. В присутності фенбуфену концентрація левофлоксацину приблизно на 13% вища, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

У присутності циметидину нирковий кліренс левофлоксацину знижується на 24%, пробенециду — на 34%. Цей ефект обумовлений тим, що обидва препарати інгібують канальцеву секрецію левофлоксацину. Отже, одночасне використання левофлоксацину з препаратами, що впливають на канальцеву секрецію необхідно обережно застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок. Тоді як період напіввиведення циклоспорину збільшиться на 33%, якщо одночасно застосовувати з левофлоксацином.

Якщо одночасно застосовувати левофлоксацин з антагоністами вітаміну К, наприклад, варфарином, можливе підвищення міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС) або виражені кровотечі. Тому важливим є контроль показників коагуляції для пацієнтів, які одночасно приймають антагоністи вітаміну К [36].

У розділі 2.1 сказано про можливе подовження інтервалу QT на ЕКГ, тому левофлоксацин необхідно застосовувати під наглядом, якщо пацієнт отримує інші лікарські препарати, які також подовжують цей інтервал, прикладом можуть слугувати антиаритмічні засоби, макроліди або деякі антидепресанти [24].

Отже, слід пам’ятати про взаємодію левофлоксацину із цими препаратами та нагадувати пацієнтам про можливі наслідки. Водночас, наявні дані щодо особливостей та ризиків застосування левофлоксацину у пацієнтів з політравмою є обмеженими.

РОЗДІЛ 3. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Вибір об’єктів та методів дослідження

В данному розділі представлено характеристику матеріалу дослідження та опис методів, які було використано.

Об’єкт дослідження: історії хвороби призначення лікування пацієнтам у відділенні політравми.

Предмет дослідження: правильність призначення левофлоксацину, його дозування, тривалості лікування та виявлення можливих ризиків застосування даного фторхінолону.

Матеріалами дослідження були виписки з медичних карток пацієнтів, які перебували у відділенні політравми.

Для досягнення цілей, які були наведені на початку роботи, та завдань дослідження були проведені такі методи:

1. Систематичний огляд літератури — з метою аналізу наукових баз даних та інтернет-ресурсів проблеми фармакотерапії політравми.
2. Ретроспективний аналіз медичних карток — для вивчення та аналізу призначення левофлоксацину пацієнтам, що знаходились у відділенні політравми.
3. Комп’ютеризований аналіз лікарських взаємодій левофлоксацину — для зменшення ризиків можливих ускладнень та підвищення ефективності лікування.
4. Статистичні методи опрацювання отриманих результатів — для аналізу, інтерпретації та висновків дослідження.

3.2 Методика дослідження

Для досягнення цілей, які були наведені на початку роботи, завдань дослідження та визначення дії левофлоксацину, який є одним із найпоширеніших препаратів вибору лікарів України для лікування поранених внаслідок бойових дій у 2023-2024 роках (рис. 3.1)

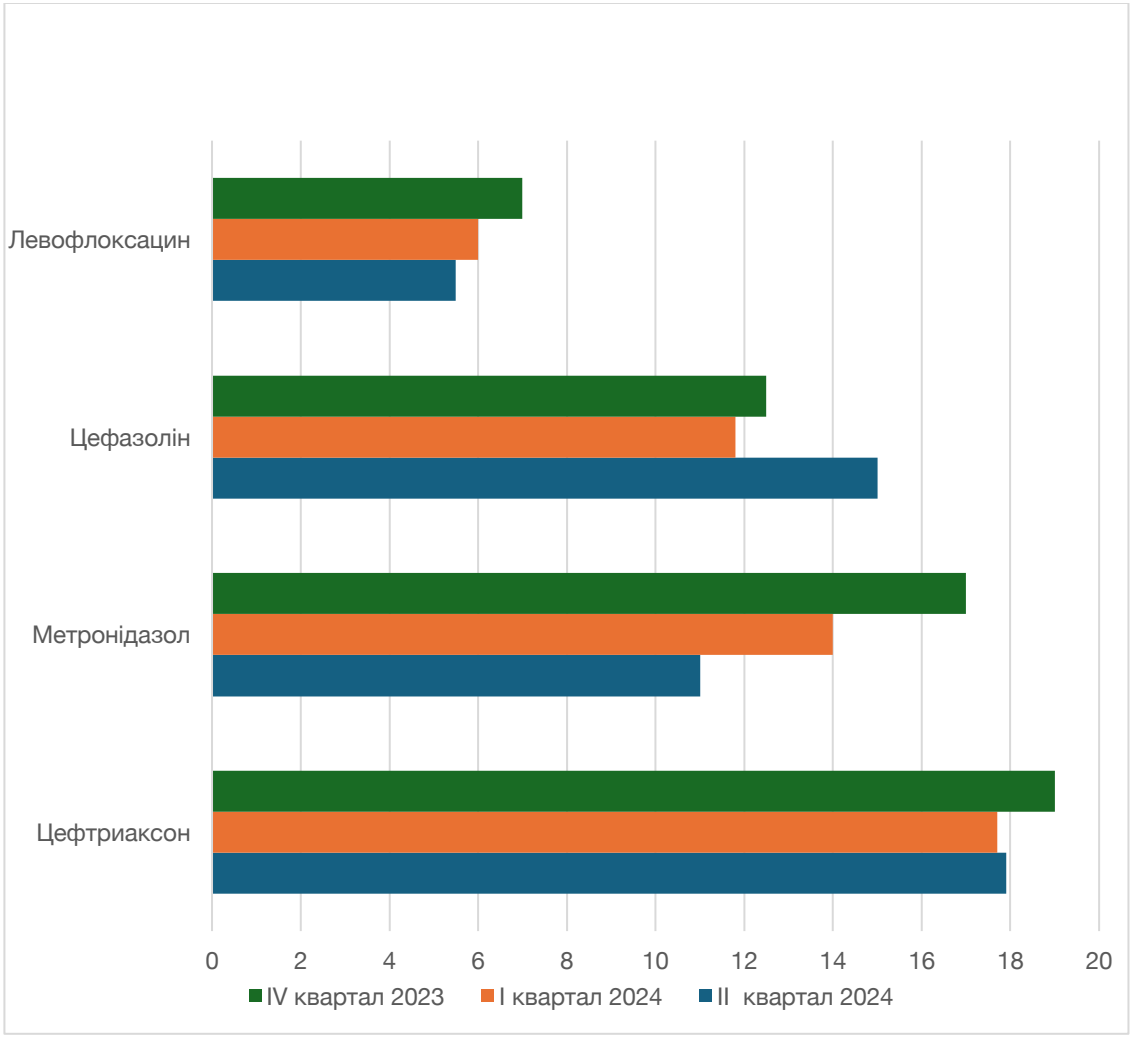

Рис. 3.1 Препарати вибору в України для лікування поранених внаслідок бойових дій у 2023–2024 роках

Було використано певний алгоритм, наведений на рис. 3.2

Рис. 3.2

I етап

Вивчити призначення левофлоксацину, які були прописані лікарями, пацієнтам, що лікувалися у відділенні політравми

Продовження рис. 3.2

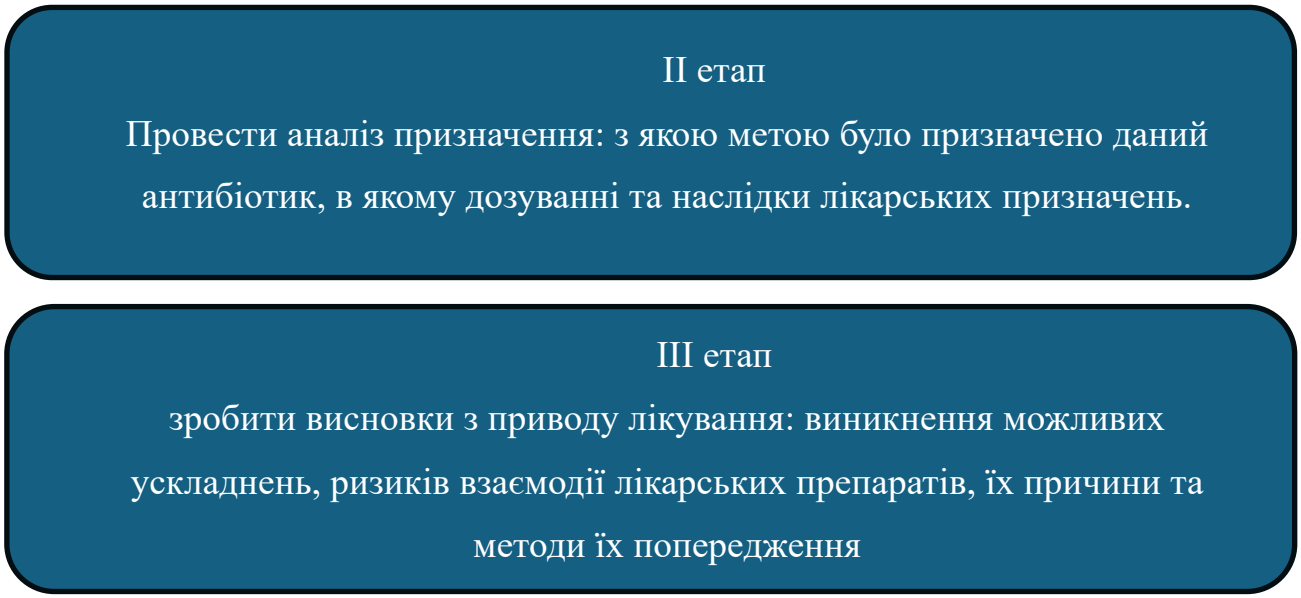

Рис. 3.2 Алгоритм дослідження

Дослідженням включало аналіз історій хвороб: призначення лікування пацієнтам (дані мікробіологічного дослідження, дозування левофлоксацину, тривалість терапії та ризики взаємодій лікарських засобів) у відділенні політравми. При вивченні історій хвороб було приділено особливу увагу можливим ризикам через взаємодію певних лікарських засобів і способи, які можуть допомогти їх уникнути. Проаналізовано 25 історій хвороб та відібрано 10. Критеріями виключення були:

- пацієнти молодше 18 років або старше 55 років;
- пацієнти у яких було діагностовано алергію на фторхінолони;
- наявність в анамнезі хронічних захворювань, що ускладнюють оцінку ефективності левофлоксацину (наприклад, важкий імунодефіцит, декомпенсований цукровий діабет);
- пацієнти які перебували в інших відділеннях лікарні (не політравми);
- неповні або неточні дані в історії хвороби.

Об′єктом дослідження стали 10 пацієнтів чоловічої статі віком 22 - 47 років (середній вік 33,6±7,3 роки), які знаходились у відділенні політравми із призначенням левофлоксацину.

РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКІВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ

4.1. Аналіз призначення левофлоксацину пацієнтам із політравмою

На першому етапі дослідження розглядаємо виписки з медичних карток десяти пацієнтів віком 22 - 47 років, які знаходились у відділенні політравми із призначенням левофлоксацину. Необхідно з′ясувати наявність мікробіологічного дослідження, правильність призначеної дози левофлоксацину, шлях його введення та ризик лікарських взаємодій.

Пацієнт №1

ПІБ: П.У.О.

Вік: 32 роки

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.1

Дані мікробіологічного дослідження	Відсутні
Засіб 1	Левофлоксацин
Дозування	100 мг в/в 2 рази на добу
Тривалість, діб	8 діб

Дані мікробіологічного дослідження відсутні. В першу чергу необхідно було зробити мікробіологічне дослідження для розуміння доцільності призначення левофлоксацину. Є ризики неефективності терапії. Стандартна доза левофлоксацину повинна становити 500 мг на добу, даному пацієнту було призначено — по 100 мг 2 рази на добу, що є недостатньо, якщо цей випадок не має обґрунтування для зниження дози (наприклад, порушення функції нирок). Тривалість лікування є обґрунтованою при призначенні правильного

дозування та залежно від відповіді на лікування. Шлях введення — внутрішньовенний, що є доцільним [21]. Ризики лікарських взаємодій відсутні.

Пацієнт №2

ПІБ: Б. Д.В.

Вік: 32 роки

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.2

Дані мікробіологічного дослідження	St. aureus
Засіб 1	Ванкоміцин
Дозування	250 мг 1 раз на добу
Тривалість, діб	6
Засіб 2	Левофлоксацин
Дозування	100 мг 2 рази на добу
Тривалість, діб	7
Засіб 3	Метронідазол
Дозування	200 мг 3 рази на добу
Тривалість, діб	7
Інші лікарські засоби	Дротаверин, декскетопрофен, еноксапарин, диклофенак, налбуфін

Дані мікробіологічного дослідження є обґрунтованими для використання даних антибіотиків. Доза левофлоксацину (100 мг 2 рази на добу) є недостатньою для отримання бажаного результату. Стандартна доза в цьому випадку повинна становити 500-750 мг на добу. Шлях введення не вказано, доцільно- внутрішньовенний [21]. Тривалість лікування є обґрунтованою при призначенні правильного дозування та залежно від відповіді на лікування. Ризики лікарських взаємодій: ванкоміцин і левофлоксацин можуть мати ризик нефротоксичності або ототоксичності [25].

НПЗП (диклофенак, декскетопрофен) і левофлоксацин можуть знизити поріг судомної готовності [21]. Взаємодія левофлоксацину і метронідазолу можуть подовжувати інтервал QT [26].

Пацієнт №3

ПІБ: В. Б.О.

Вік: 24 роки

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.3

Дані мікробіологічного дослідження	Ac. Baumanii
Засіб 1	Цефепім
Дозування	2 г в/в 2 рази на добу
Тривалість, діб	5
Засіб 2	Левофлоксацин
Дозування	100 мг 2 рази на добу
Тривалість, діб	8
Інші лікарські засоби	Дротаверин, парацетамол, амброксол, декскетопрофен, еноксапарин, метоклопрамід, диклофенак

Дані мікробіологічного дослідження — Ac. Baumanii - це вид, для якого набута (вторинна) резистентність, вимагає проведення антибіотикограми та специфічного лікування. Доза левофлоксацину занизька. Стандартна доза в цьому випадку повинна становити 500-750 мг на добу. Шлях введення не вказано, доцільно - внутрішньовенний. Тривалість лікування є обґрунтованою при призначенні правильного дозування та залежно від відповіді на лікування. Ризики лікарських взаємодій: одночасне використання диклофенаку та декскетопрофен (НПЗП) із левофлоксацином може підвищувати ризик судом

[21]. Взаємодія левофлоксацину із цефепімом та парацетмалом призводить до зменшення виведення левофлоксацину, що призводить до підвищення фторхінолону в сироватці крові, тим самим може сприяти порушенню функції нирок. При взаємодії з метоклопрамідом підвищується ризик подовження інтервалу PQ [26].

Пацієнт №4

ПІБ: П. Л. О.

Вік: 43 роки

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.4

Дані мікробіологічного дослідження	Cyanobacteria
Засіб 1	Левофлоксацин
Дозування	100мг 2 рази на добу
Тривалість, діб	14
Засіб 2	Цефепім
Дозування	1г 2 рази на добу
Тривалість, діб	4
Інші лікарські засоби	Диклофенак, декскетопрофен, еноксапарин, церукал, дротаверин

Дані мікробіологічного дослідження — Cyanobacteria. Ці мікроорганізми не є збудниками інфекцій у людей. Це дослідження - хибно-позитивне. Необхідно було звернути увагу на неможливість даного результату і повторно зробити мікробіологічне дослідження. Доза левофлоксацину занизька. Стандартна доза в цьому випадку повинна становити 500-750 мг на добу. Шлях введення не вказано, доцільно - внутрішньовенний. Тривалість лікування 14 діб — це тривала терапія, яка виправдана у випадку серйозної інфекції, проте

доза повинна бути вищою. Ризики лікарських взаємодій: левофлоксацин і НПЗП (диклофенак, декскетопрофен) можуть підвищити ризик судом при їх одночасному застосуванні [21]. При взаємодії з церукалом підвищується ризик подовження інтервалу PQ. Цефепім може зменшувати швидкість виведення левофлоксацину, що призводить до підвищення другого в сироватці крові, тим самим може сприяти порушеній функції нирок [26].

Пацієнт №5

ПІБ: Ч. Я. В.

Вік: 30 років

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.5

Дані мікробіологічного дослідження	Ac.Baumanii
Засіб 1	Цефтріаксон
Дозування	2.0г в/в 2 рази на добу
Тривалість, діб	9
Засіб 2	Левофлоксацин
Дозування	100мг 2 рази на добу
Тривалість, діб	6
Інші лікарські засоби	L-лізин, пентоксифилін, амброксол, еноксапарин натрію, пантопрозол, дифосфоцин, диклофенак

Дані мікробіологічного дослідження — Ac. Baumanii - це вид, для якого набута (вторинна) резистентність, вимагає проведення антибіотикограми та специфічного лікування. Представлені антибіотики не є препаратами вибору. Доза левофлоксацину занизька. Рекомендована доза — 500–750 мг 1 раз на добу для інфекцій, чутливими штамами. Шлях введення не вказано, доцільно

– внутрішньовенний. Тривалість лікування 6 діб – недостатня. Ризики лікарських взаємодій: левофлоксацин разом із НПЗП (диклофенак) підвищують ризик нейротоксичності та судом [21]. Взаємодія левофлоксацину із пентоксифіліном сприяє зниженню метаболізму другого, що підвищує ризик розвитку побічних реакцій ЦНС. Цефтріаксон, пантопразол можуть зменшувати швидкість виведення левофлоксацину, що призводить до підвищення другого в сироватці крові, тим самим може сприяти порушеній функції нирок [26].

Пацієнт №6

ПІБ: П. М.Ф.

Вік: 47 років

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.6

Дані мікробіологічного дослідження	Відсутні
Засіб 1	Левофлоксацин
Дозування	100.0 в/в 2 рази на добу
Тривалість, діб	8

Дані мікробіологічного дослідження відсутні. В першу чергу необхідно було зробити мікробіологічне дослідження для розуміння доцільності призначення левофлоксацину. Є ризики неефективності терапії. Доза левофлоксацину недостатня для досягнення терапевтичного ефекту. Стандартна мінімальна доза – 500 мг на добу. Шлях введення – внутрішньовенний, що є доцільним. Тривалість лікування – 8 діб, що є достатнім терміном для лікування, але за умови ефективної концентрації препарату [21]. Ризики лікарських взаємодій: відсутні

Пацієнт №7

ПІБ: Ч. В. І.

Вік: 37 років

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.7

Дані мікробіологічного дослідження	Ac.Baumanii
Засіб 1	Цефтріаксон
Дозування	2.0г в/в 2 рази на добу
Тривалість, діб	8
Засіб 2	Левофлоксацин
Дозування	100мг 2 рази на добу
Тривалість, діб	8
Інші лікарські засоби	Еноксапарин натрію, карсил, плазмовен, пентоксифилін

Дані мікробіологічного дослідження – чутливість A. baumannii до цефтріаксону та левофлоксацину низька. Необхідно було зробити антибіотикограму. Доза левофлоксацину занизька. Шлях введення не вказано, доцільно – внутрішньовенний. Тривалість лікування 8 діб, що є достатнім терміном для лікування, але за умови ефективної концентрації препарату. Ризики лікарських взаємодій: цефтріаксон, карсил можуть зменшувати швидкість виведення левофлоксацину, що призводить до підвищення другого в сироватці крові, тим самим може сприяти порушеній функції нирок. Взаємодія левофлоксацину із пентоксифіліном сприяє зниженню метаболізму другого, що підвищує ризик розвитку побічних реакцій ЦНС. Використання левофлоксацину із плазмовеном недоцільне через зниження абсорбції першого [26].

Пацієнт №8

ПІБ: М. Д.П.

Вік: 37 років

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.8

Дані мікробіологічного дослідження	Ac.Baumanii
Засіб 1	Левофлоксацин
Дозування	100мг 2 рази на добу
Тривалість, діб	14
Засіб 2	Цефтазидим
Дозування	1г 2 рази на добу
Тривалість, діб	14
Інші лікарські засоби	Диклофенак, декскетопрофен, дротаверин

Дані мікробіологічного дослідження – чутливість A. baumannii до даних антибіотиків низька. Необхідно було зробити антибіотикограму. Доза левофлоксацину занизька. Шлях введення -внутрішньовенний є доцільним. Тривалість лікування 14 діб більша за необхідне, зазвичай лікування становить 7-10 діб, звертаючи увагу на прогрес лікування. Ризики лікарських взаємодій: левофлоксацин разом із диклофенаком підвищують ризик нейротоксичності та судом [21]. Цефтазидим може зменшувати швидкість виведення левофлоксацину, що призводить до підвищення другого в сироватці крові, тим самим може сприяти порушеній функції нирок [26].

Пацієнт №9

ПІБ: Б. М.С

Вік: 22 роки

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.9

Дані мікробіологічного дослідження	Pr.Mirabilis, Ac.Baumanii
Засіб 1	Левофлоксацин
Дозування	100мг 2 рази на добу
Тривалість, діб	12
Засіб 2	Метронідазол
Дозування	500мг 1 раз на добу
Тривалість, діб	10
Засіб 3	Цефтазидим
Дозування	1г 2 рази на добу
Тривалість, діб	5
Інші лікарські засоби	Диклофенак, плазмовен

Дані мікробіологічного дослідження – P. mirabilis, A. baumannii мають високу резистентність. Доза левофлоксацину недостатня, рекомендована доза - 500-750 мг. Шлях введення не вказано, доцільно – внутрішньовенний. Тривалість лікування 12 діб – завелика для стандартної терапії, повинна становити 7–10 діб. Ризики лікарських взаємодій: левофлоксацин разом із диклофенаком підвищують ризик нейротоксичності та судом [21]. Цефтазидим може зменшувати швидкість виведення левофлоксацину, що призводить до підвищення другого в сироватці крові, тим самим може сприяти порушеній функції нирок. Взаємодія левофлоксацину і метронідазолу можуть подовжувати інтервал QT. Використання левофлоксацину із плазмовеном недоцільне через зниження абсорбції першого [26].

Пацієнт №10

ПІБ: С. А. М

Вік: 32 роки

Стать: чоловіча

Діагноз: політравма

Таб. 4.10

Дані мікробіологічного дослідження	Відсутні
Засіб 1	Цефтріаксон
Дозування	2г в/в 2 рази на добу
Тривалість, діб	8
Засіб 2	Флуконазол
Дозування	150мг
Тривалість, діб	4
Засіб 3	Левофлоксацин
Дозування	100мг 2 рази на добу
Тривалість, діб	10
Інші лікарські засоби	Диклофенак, лоратадин, дексаметазон, гепарин, мелоксикам, бісопролол

Дані мікробіологічного дослідження відсутні. В першу чергу необхідно було зробити мікробіологічне дослідження для розуміння доцільності призначення антибіотиків. Є ризики неефективності терапії. Доза левофлоксацину занизька. Рекомендована доза повинна становити 500-750 мг на добу. Шлях введення не вказано, доцільно – внутрішньовенний. Тривалість лікування 10 діб буде достатньою при доцільному призначенні антибіотика і його дозуванні. Ризики лікарських взаємодій: левофлоксацин разом із НПЗП підвищують ризик нейротоксичності та судом. Застосування левофлоксацину з дексаметазоном, який є глюкокортикостероїдом, підвищує ризик виникнення тендиніту або розриву сухожиль [21]. Цефтріаксон та бісопролол можуть зменшувати швидкість виведення левофлоксацину, що призводить до підвищення другого в сироватці крові, тим самим може сприяти порушеній

функції нирок. Флуконазол та доратадин можуть подовжувати інтервал QT у взаємодії з левофлоксацином. Мелоксикам сприяє ризику метгемоглобінемії при одночасному використанні з левофлоксацином [26].

Отже, маємо такі результати. З десяти людей мікробіологічне дослідження зробили семи з них, тобто 70 % (рис. 4.1). З семи пацієнтів

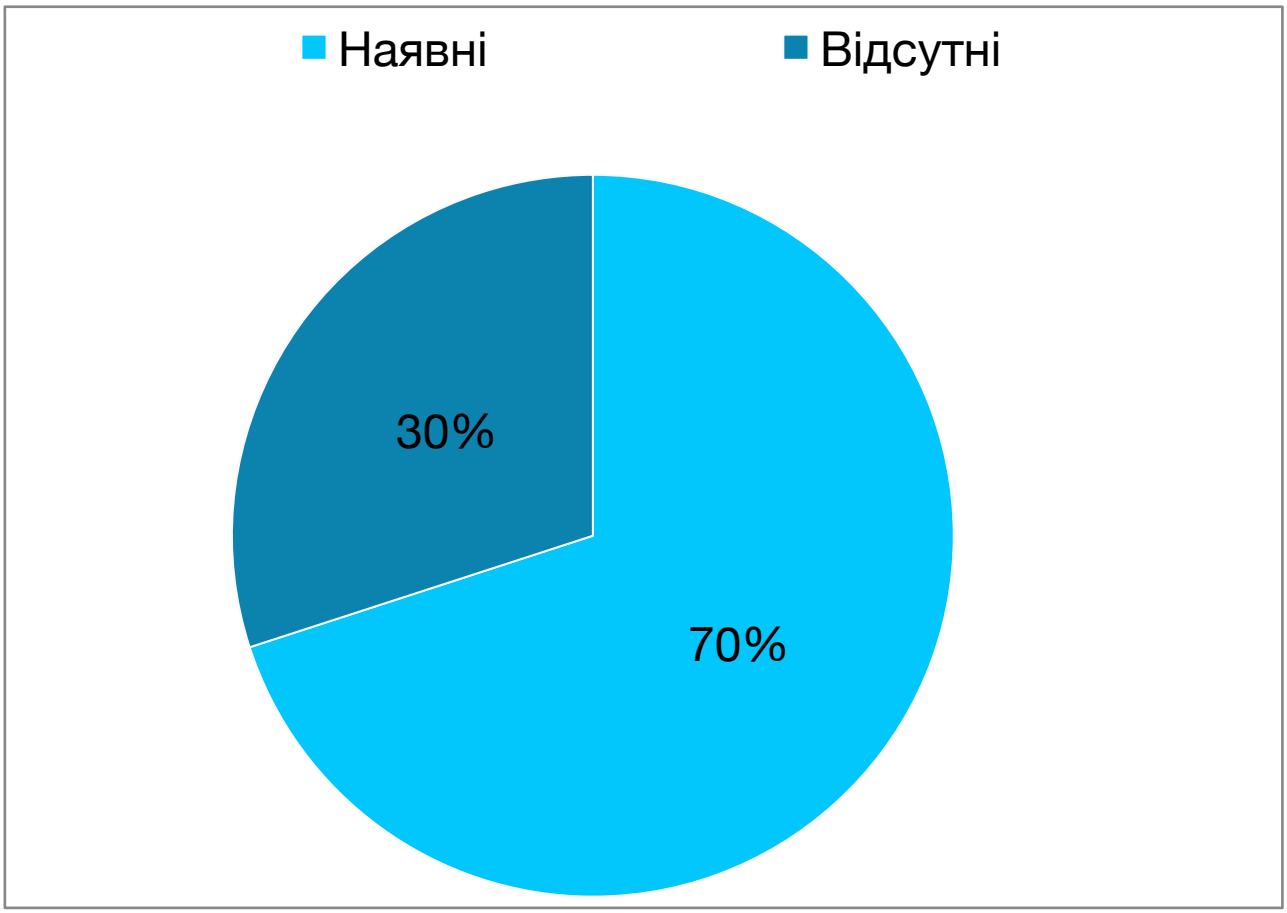

Рис. 4.1 Наявність результатів мікробіологічних досліджень у пацієнтів

левофлоксацин доцільно було призначено одному. Достатнє дозування левофлоксацину не призначили жодному пацієнту. Достатня тривалість терапії була проведена шести пацієнтам, трьом пацієнтам був призначений левофлоксацин довше за необхідний термін, одному – менше за необхідну тривалість (рис. 4.2). Ризики взаємодій левофлоксацину з іншими лікарськими засобами були присутні у восьми пацієнтів, серед них наявний ризик зниження порогу судомної готовності у семи пацієнтів, ризик порушення функції нирок наявний також у семи пацієнтів, подовження

Рис. 4.2. Оцінка тривалості лікування

інтервалу QT можливе у трьох пацієнтів, подовження інтервалу PQ – у двох пацієнтів, можливі побічні реакції з боку ЦНС наявні також у двох хворих, ризик нефро- або ототоксичності – у одного, ризик виникнення тендиніту або розриву сухожиль – у одного пацієнта, можлива метгемоглобінемія – також у одного пацієнта. Ризики ускладнень представлені на рисунку 4.3.

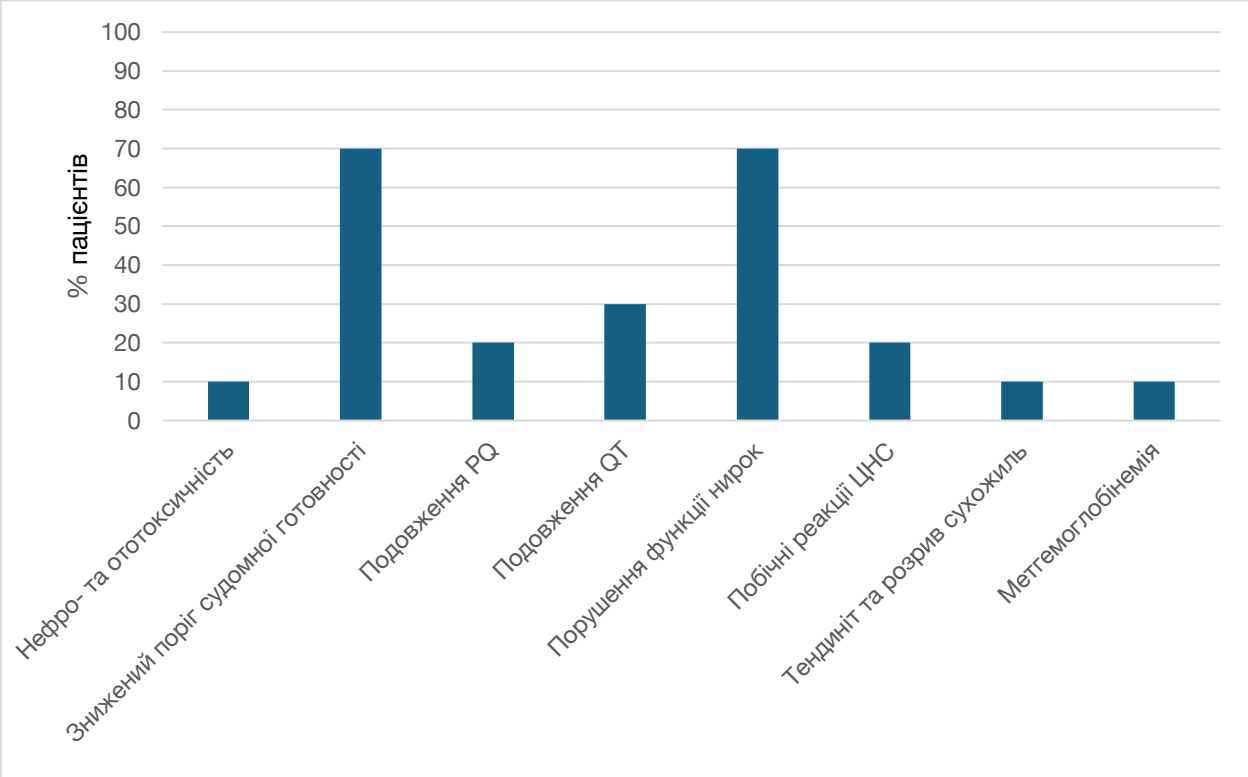

Рис.4.3. Ризики ускладнень фармакотерапії

4.2 Попередження ризиків застосування левофлоксацину

По-перше, значущою проблемою виникнення ризиків при застосуванні левофлоксацину є відсутність виділеного збудника та призначення правильного антибактеріального препарату. Аби це попередити необхідно знати антибактеріальний спектр Левофлоксацину (табл. 4.1) [21].

Табл. 4.11 [21]

Види, для яких набута резистентність	Зазвичай чутливі види
<u>Аеробні грампозитивні бактерії:</u> Enterococcus faecalis Staphylococcus aureus метицилінрезистентний Staphylococcus coagulase spp.	<u>Аеробні грампозитивні бактерії:</u> Bacillus anthracis Staphylococcus aureusметицилінчутливий Staphylococcus saprophyticus Streptococci, група C і G Streptococcus agalactiae Streptococcus pneumonia Streptococcus pyogenes
<u>Аеробні грамнегативні бактерії:</u> Acinetobacter baumannii Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Escherichia coli Klebsiella pneumonia Morganella morganii Proteus mirabilis Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens	<u>Аеробні грамнегативні бактерії:</u> Eikenella corrodens Haemophilus influenza Haemophilus para-influenzae Klebsiella oxytoca Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida Proteus vulgaris Providencia rettgeri
<u>Анаеробні бактерії:</u> Bacteroides fragilis	<u>Анаеробні бактерії:</u> Peptostreptococcus

Аеробні грампозитивні бактерії: Enterococcus faecium	Інші: Chlamydophila pneumoniae Chlamydophila psittaci Chlamydia trachomatis Legionella pneumophila Mycoplasma pneumoniae Mycoplasma hominis Ureaplasma urealyticum
Природньо резистентні штами	

По-друге, ще однією проблемою є призначення недостатнього дозування препарату, треба звертати увагу на етіологію захворювання, про це викладено в розділі 1.5.

По-третє, щоб зменшити ризики лікарських взаємодій та ускладнень, які пов´язані із застосуванням левофлоксацину, дуже важливо дотримуватися комплексного підходу до моніторингу стану пацієнта, корекції дозування і обирати адекватну супутню терапію. Для того, щоб уникнути зниження порогу судомної готовності, необхідно уникати застосування НПЗП разом із левофлоксацином; якщо уникнути дану взаємодію неможливо, необхідно забезпечити наявність протисудомних препаратів (діазепам). Для зменшення ризиків порушення функції нирок необхідно регулярно контролювати рівень та кліренс креатиніну, коригувати дозування фторхінолону відповідно до ниркової функції, про що вказано в розділі 1.5, а також уникати одночасного застосування нефротоксичних препаратів. При ризику подовження інтервалу QT або PQ необхідно провести ЕКГ перед початком лікування, уникати призначення інших препаратів, які можуть подовжувати інтервали QT або PQ; для людей, які вже мають порушення провідності серця можливо розглянути альтернативу левофлоксацину. Якщо пацієнт має побічні реакції з боку ЦНС необхідно спостерігати за появою симптомів (тривога, безсоння, галюцинації і т.д.), у разі прояву побічних ефектів необхідно припинити прийом лікарського препарату. Для запобігання ризику нефро- та ототоксичності – уникати

комбінації з ототоксичними лікарськими засобами (ванкоміцин, фуросемід), а також проводити моніторинг слуху і функції нирок у пацієнтів групи ризику. При ризику тендиніту або розриву сухожиль уникати фізичних навантажень, а при перших ознаках болю – припинення застосування левофлоксацину. Для зменшення ризику метгемоглобінемії – контроль насичення киснем і рівень гемоглобіну, а також уникнення використання мелоксикаму.

ВИСНОВКИ

1. Застосування левофлоксацину у пацієнтів з політравмою асоціюється з високим ризиком небажаних реакцій, зокрема нефротоксичності (70%), судом (70%) та кардіотоксичності (30%) через можливі лікарські взаємодії.

2. Фактори ризику неефективності лікування та розвитку небажаних реакцій при застосуванні левофлоксацину включають відсутність мікробіологічних досліджень у 30% пацієнтів з політравмою, недостатню добову дозу у 100% випадків, а також некоректну тривалість терапії (надмірну без перегляду у 30% пацієнтів та недостатню у 10%).

3. Для попередження небажаних реакцій при застосуванні левофлоксацину у пацієнтів з політравмою необхідно ретельно коригувати дозування та тривалість терапії, проводити мікробіологічні дослідження перед призначенням антибіотика, контролювати функції нирок і серцево-судинної системи (інтервалу Q-T), а також уникати небезпечних лікарських взаємодій.

ПРАКТИЧНА РЕКОМЕНДАЦІЯ

Лікарським установам звернути увагу на:

- Частоту виконання мікробіологічного дослідження, антибіотикограми та корекцію лікування після отриманих результатів.

- Проведення конференцій з приводу антибактеріального спектру левофлоксацину та інших антибактеріальних препаратів.

- Ретельний моніторинг стану пацієнтів для попередження появи ризиків ускладнення та побічних ефектів.

- Наявність альтернативного лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Травматологія та ортопедія : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / Видання 2-ге / за ред.: Голки Г. Г., Бур'янова О. А., Климовицького В. Г. – Вінниця : Нова Книга, 2019. — 432 с.
2. Assessment of post-trauma complications in eight million trauma cases over a decade in the USA. Jakobsen RK, et al. Trauma Surg Acute Care Open 2021; 6:e000667. doi:10.1136/tsaco-2020-000667
3. Kuo, T.-C., Chen, C.-Y., & Yang, K.-C. (2021). Pneumonia in trauma patients: incidence, risk factors, and outcomes. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 29(1), 50
4. Niggli, C., Vetter, P., Hambrecht, J., Pape, H.-C., & Mica, L. (2024). The Road to Sepsis in Geriatric Polytrauma Patients—Can We Forecast Sepsis in Trauma Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 13(6), 1570
5. Zhang, H., Qiu, Y., Zhang, W., Wang, J., & Yang, Q. (2023). Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with Trauma: Incidence and Risk Factors. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 94(1), 124-131
6. Ramin S, Charbit J, Jaber S, Capdevila X. Acute respiratory distress syndrome after chest trauma: epidemiology, specific physiopathology and ventilation strategies. Anaesth Crit Care Pain Med. 2019;38(3):265–276
7. Kessels, A. G., Punter, M. M., & Ten Cate-Hoek, A. J. (2020). Deep Venous Thrombosis in Trauma Patients: Prevalence and Associated Risk Factors. *Thrombosis Research*, 195, 16-21.
8. Alavi, S. R., Berenji, M., & Gholamzadeh, M. (2021). Acute Kidney Injury Following Trauma: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Journal of Nephrology*, 34(3), 511-519.
9. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Levofloxacin. StatPearls. Updated 2023
10. Martin, C. A., et al. (2020). "Levofloxacin: Pharmacology, Clinical Use, and Emerging Resistance Patterns." *Current Opinion in Infectious Diseases*, 33(4), 297-304.

11. Kocsis, B., Szabó, D. (2020). "Levofloxacin and Other Fluoroquinolones – Mechanisms of Action and Resistance." *Infectious Disorders - Drug Targets*, 20(3), 154-167.
12. Pharmacokinetics of Levofloxacin in Patients with Renal Insufficiency." Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2020
13. Levofloxacin Pharmacokinetics." National Center for Biotechnology Information, 2021
14. Levofloxacin Pharmacodynamics." Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2020
15. Pharmacodynamics of Fluoroquinolones." Clinical Microbiology Reviews, 2021
16. K. D. Dyer, et al., "Levofloxacin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics," Clinical Pharmacokinetics, 2020
17. Ahn, J. et al. (2020). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in patients with pneumonia." Antibiotics
18. Kumar, R., et al. (2021). "Dosing guidelines of antibiotics in ARDS."
19. Smith, J., et al. (2020). "Intravenous administration of levofloxacin in trauma patients."
20. Patel, N., et al. (2019). "Duration of antibiotic therapy in ARDS."
21. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЛЕВОФЛОКСАЦИН, likicontrol.com.ua, – 2021.
22. Considerations for Empiric Antimicrobial Therapy in Sepsis and Septic Shock in an Era of Antimicrobial Resistance. The Journal of Infectious Diseases, Volume 222, Issue Supplement_2, 15 August 2020, Pages S119–S13.
23. Levofloxacin and its use in patients with liver impairment." PubMed, 2020.
24. Compendium. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Levofloxacin-Astrapharm. — 2023 рік.
25. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ВАНКОМІЦИН, likicontrol.com.ua, – 2020 р.

26. DrugBank Drug Interaction Checker, https://dev.drugbank.com/demo/ddi_checker — 2024 p.
27. Vyshynska, M. (2023). Features of coagulation hemostasis in patients with polytrauma. *EMERGENCY MEDICINE*, *19*(1), 38–41. https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.1.2023.1553.
28. Наказ МОЗ України від 01.06.2023 № 1004 "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Профілактика інфекційних ускладнень бойових поранень антибактеріальними лікарськими засобами на догоспітальному етапі»"
29. Baggio, D., & Ananda-Rajah, M. R. (2021). Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. Australian prescriber, 44(5), 161.
30. Majalekar, P. P., & Shirote, P. J. (2020). Fluoroquinolones: Blessings Or Curses. *Current drug targets*, *21*(13), 1354–1370. https://doi.org/10.2174/1389450121666200621193355.

31. Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513 "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою»".
32. Marsden NJ, Tuma F. Polytraumatized Patient. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554426/.
33. Van Yperen, D. T., Van Lieshout, E. M. M., Dijkshoorn, J. N., Van der Vlies, C. H., & Verhofstad, M. H. J. (2021). Injuries, treatment, and impairment caused by different types of fireworks; results of a 10 year multicenter retrospective cohort study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, *29*(1), 11. https://doi.org/10.1186/s13049-020-00811-z
34. Політравма. Множинні ушкодження, поєднані та комбіновані травми. Травматичний шок. Синдром тривалого стиснення: патогенез, клініка, діагностика. Перша медична допомога. Принципи лікування : метод. вказ. до практ. занять та самост. роботи студентів 3-го курсу II та IV мед. фак-тів з дисципліни "Загальна хірургія" / упоряд. В. О. Сипливий, В. В. Доценко, Г. Д. Петренко та ін. – Харків : ХНМУ, 2020. – 32 с
35. Podder, V., Patel, P., & Sadiq, N. M. (2024). Levofloxacin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
36. Jones, C. B., & Fugate, S. E. (2002). Levofloxacin and warfarin interaction. *The Annals of pharmacotherapy*, *36*(10), 1554–1557. https://doi.org/10.1345/aph.1C074

SUMMARY

Department of clinical pharmacology and clinical pharmacy

Scientific supervisor: candidate of biological sciences, Associate Professor Olena Temirova

Keywords: polytrauma, antimicrobial drugs, levofloxacin, microbiological research, adverse reactions.

Introduction. During the war, polytrauma is a topical issue, as more than 6 million people die from trauma each year. In war, thousands of victims, including children, require urgent care. Timely administration of antimicrobials is critical, but the rise in antimicrobial resistance, particularly to levofloxacin, a reserve antibiotic, must be taken into account.

Materials and methods. The study materials are 10 extracts from medical records of patients in the polytrauma department. Among the research methods used were a systematic review of the literature, analysis of medical records, computerized analysis of drug interactions of Levofloxacin, and statistical methods for processing the obtained results.

The results. Out of ten people, seven of them (70%), underwent microbiological examination. Out of seven patients, levofloxacin was appropriately prescribed to one. A sufficient dosage of levofloxacin was not prescribed to any patient. Sufficient duration of therapy was carried out in six patients, three patients were prescribed levofloxacin for longer than the required period, and one - for less than the required duration. Risks of interactions of levofloxacin with other drugs were present for eight patients (80%), among them there is a risk of lowering the threshold of convulsive readiness for seven patients, the risk of impaired renal function is also present for seven patients, prolongation of the QT interval is possible for three patients, prolongation of the PQ interval - two patients, possible adverse reactions from the CNS are also present for two patients, risk of nephro- or ototoxicity - for one, risk of tendinitis or tendon rupture - for one patient, possible methemoglobinemia - also one patient has.

Conclusion. The results show a high risk of interaction of levofloxacin with other drugs and the need for careful monitoring of patients with concomitant diseases, dosage adjustment depending on the state of renal function and cardiovascular system.