

ЛЕВОФЛОКСАЦИН В ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ: НОВОЕ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ ПРЕПАРАТА У МНОГОКУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ

УДК 616.24—002.57+613.84:615.28

Поступила 17.01.2011 г.



А.С. Шпрыков, к.м.н., доцент кафедры туберкулеза¹;
В.В. Писарев, к.х.н., генеральный директор²

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

²Научно-производственный центр «Пробиотек», Москва

Цель исследования — изучение фармакокинетики левофлоксацина у многокурящих больных инфильтративным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Концентрация левофлоксацина определена у 14 больных инфильтративным туберкулезом легких (10 злостных курильщиков и 4 некурящих пациента) методом жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием на аппарате Agilent 1100 (США).

Результаты. Выявлено четкое воздействие злостного курения на фармакокинетику левофлоксацина в сторону уменьшения концентрации (в 1,4—1,7 раза) и увеличения клиренса препарата. Рекомендуется при лечении многокурящих больных использовать максимально допустимые дозы.

Ключевые слова: злостное курение, туберкулез легких, левофлоксацин.

English

Levofloxacin in the therapy of lung bacterial diseases: new information on pharmacokinetics of the preparation in heavy smoking patients

A.S. Shprykov, MD, Associate Professor, the Tuberculosis Department¹;
V.V. Pisarev, MD, Director General²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

²Scientific and Production Center «Probiotek», Moscow

The aim of the investigation is to study levofloxacin pharmacokinetics in heavy smoking patients with pulmonary infiltrative tuberculosis.

Materials and methods. Levofloxacin concentration has been defined in 14 patients with pulmonary infiltrative tuberculosis (10 heavy smokers and 4 non-smoking patients) using a liquid chromatography technique with a spectrophotometric detection using "Agilent 1100" (USA).

Results. An obvious effect of heavy smoking on levofloxacin pharmacokinetics towards its concentration decrease (1.4—1.7 times) and clearance increase has been revealed. The maximum permissible doses are recommended in treating heavy smoking patients.

Key words: heavy smoking, pulmonary tuberculosis, levofloxacin.

При изучении влияния курения табака на легочную патологию большое значение приобретает вопрос о возможных изменениях в фармакокинетики лекарственных препаратов у табакокурльщиков [1]. В ряде публикаций указывается на уменьшение лечебного эф-

фекта и снижение концентрации в крови под влиянием продуктов табачного дыма примерно у 30 лекарственных средств [2, 3]. В этом списке отсутствуют основные антибактериальные препараты, в том числе такие важные для фтизиопульмонологии, как фторхинолоны.

Для контактов Шпрыков Александр Сергеевич, тел. моб. +7 905-195-81-87; e-mail: olgachpr@aport.ru.

Наше внимание привлек левофлоксацин, применяемый для лечения как неспецифической легочной патологии, так и туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Цель исследования — изучение фармакокинетики левофлоксацина у многокурящих больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Исследована группа из 14 больных инфильтративным туберкулезом легких (в основном мужчины (78,6%) в возрасте от 19 до 59 лет), получавших лечение по режимам IIб и IV (согласно приказу №109 МЗ РФ от 2003 г.). В комбинацию противотуберкулезных препаратов у всех больных был включен левофлоксацин — 500 мг в сутки (в средней дозе 8,3 мг/кг массы тела), что соответствует литературным данным [4]. Основную группу составили 10 многокурящих больных (индекс курения — более 20 пачек/лет), группу сравнения — 4 некурящих пациента.

Исследования проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с диодно-матричным детектором (ф. Agilent Technologies, США). Количественное определение левофлоксацина проводили методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения ф. Agilent Technologies. Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы с добавками известных количеств стандарта левофлоксацина [5]. Плазму крови для анализа готовили следующим образом: к 1 мл плазмы добавляли 200 мкл 1,5% хлорной кислоты и 0,5 мл дихлорметана, тщательно перемешивали на вортексе и центрифугировали при 14 000 об./мин в течение 10 мин. Отбирали 0,5 мл прозрачного супернатанта, 20 мкл полученного раствора вводили в хроматограф.

Обработку материала проводили на персональном компьютере с помощью прикладных статистических программ Excel 2000, Statz. Разность показателей считалась достоверной при $t > 2$, $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Всего выполнено по 5 исследований у каждого из 14 больных. Пробы крови брали в 8:00 (до приема препарата) и через 2, 4, 6 и 8 ч после его приема. Всего проведено 70 исследований.

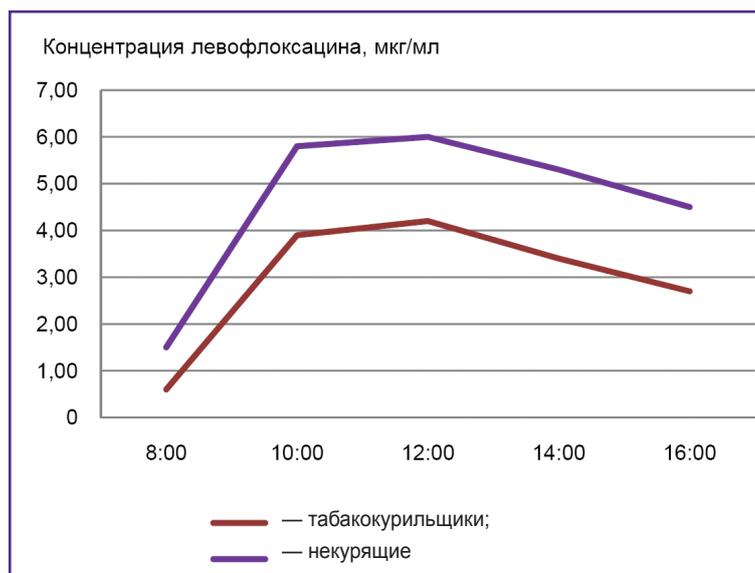
Полученные результаты (см. таблицу и рисунок) наглядно иллюстрируют, что у курящих больных происходит снижение концентрации левофлоксацина во всех измерениях, при этом она уменьшается по сравнению с данными у некурящих от 1,4 (через 4 ч после приема препарата) до 1,7 раза (через 8 ч), т.е. со временем различие нарастает. Статистически значимое различие наблюдалось через 8 ч ($p < 0,05$).

Период полувыведения составлял у курящих больных около 4 ч, а у некурящих — 6—8 ч. Поэтому уровень препарата у больных основной группы был через 2—4 ч меньше, чем в группе сравнения через 6—8 ч. Клиренс препарата у курящих был в среднем в 1,5 раза

Средние значения концентраций левофлоксацина в сыворотке крови больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от факта курения, мкг/мл

Категории пациентов	Время взятия анализа				
	8:00	10:00	12:00	14:00	16:00
Табакокурильщики (n=10)	0,63±0,02	3,95±0,14	4,19±0,09	3,41±0,06	2,69±0,06*
Некурящие (n=4)	1,50±1,47	5,78±2,36	5,98±4,30	5,29±2,59	4,51±0,90

* — различия с группой сравнения статистически значимы, $p < 0,05$.



Динамика изменения концентрации левофлоксацина в сыворотке крови больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от факта курения

больше, чем у некурящих. Через сутки концентрация левофлоксацина у некурящих была в 2,4 раза больше, чем у курящих.

Суть выявленных изменений сложна и мало изучена. По-видимому, никотин и другие продукты табачного дыма могут выступать индукторами микросомальной биотрансформации лекарственных средств в гепатоцитах (печеночный клиренс) [2, 3, 6]. В первую очередь активируется система цитохрома P450. Есть данные, что у курящих лиц замедляется всасывание лекарств и усиливается также почечный клиренс [6, 7]. Последний механизм, вероятно, играет ведущую роль для левофлоксацина, так как выделение этого препарата в 70—85% случаев осуществляется через почки [8].

Заключение. Злостное курение оказывает значительное влияние на фармакокинетику левофлоксацина в сторону увеличения клиренса и уменьшения концентрации препарата в сыворотке крови от 1,4 до 1,7 раза ($p < 0,05$). Для достижения достаточной ингибирующей концентрации препарата в крови желательнее у многокурящих больных применять максимально допустимые дозы левофлоксацина. Эта рекомендация актуальна для лечения не только туберкулеза, но также пневмонии и других заболеваний легких.

Литература

1. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания. РМЖ 2008; 22(332): 1477—1481.
2. Kroon L.A. Drug interactions with smoking. Am J Health Syst Pharm 2007; 64(18): 1917—1921.
3. Schein J.R. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. Ann of pharmacother 1995; 29(11): 1139—1148.
4. Соколова Г.Б., Куничан А.Д., Лазарева Я.В. Левофлоксацин (таваник) в комплексной терапии туберкулеза. Антибиотики и химиотерапия 2009; 54(1—2): 31—37.
5. Zhou Z.L., Yang M., Yu X.Y., Peng H.Y., Shan Z.X. et al. A rapid and simple high — performance liquid chromatography method for the determination of human plasma levofloxacin concentration and its application to bioequivalence studies. Biomed Chromatogr 2007; 21(10): 1045—1051.
6. Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика — основа лабораторного мониторинга лекарственных средств. Клин лаб диагностика 1998; 3: 25—32.
7. Smith R.G. An appraisal of Potential drug interactions in cigarette smokers and alcohol drinkers. J Am Podiatr Med Assoc 2009; 99(1): 81—88.
8. Падейская Е.Е., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М; 1998; 352 с.