

М. М. Кужко¹, Л. М. Процик¹, Н. М. Гульчук¹, М. І. Гуменюк¹, О. В. Аврамчук¹, Л. І. Гречаник²

¹ ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

² Головний військовий клінічний госпіталь департаменту охорони здоров'я Міністерства оборони України, м. Київ

ПОРІВНЯННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК МОКСИФЛОКСАЦИНУ ТА ЛЕВОФЛОКСАЦИНУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СПОСОБУ ЇХ ВВЕДЕННЯ

У дослідження увійшли 20 пацієнтів: 10 осіб отримували левофлоксацин у дозі 1000 мг та 10 – моксифлоксацин у дозі 400 мг. Для формування однорідних груп кожен пацієнт виступав суб'єктом дослідження як в основній так і в контрольній групах. Концентрацію фторхінолонів у сироватці крові визначали 6 разів на добу: до застосування, через 1, 2, 4, 8, 24 години після застосування препарату.

На протязі перших 2-х годин після застосування левофлоксацину в сироватці крові створюються високі концентрації препарату: при per os – до $(15,2 \pm 1,2)$ мкг/мл, при в/в введенні – до $(14,0 \pm 1,1)$ мкг/мл. Відповідна картина спостерігається і при застосуванні моксифлоксацину: при per os – до $(4,9 \pm 0,3)$ мкг/мл, при в/в введенні – до $(5,1 \pm 0,3)$ мкг/мл, $p > 0,05$, що свідчить про високу біодоступність зазначених фторхінолонів незалежно від способу їх введення. Період напіввиведення левофлоксацину становить 8 годин незалежно від способу введення, що значно менше ніж моксифлоксацину. Через 24 години концентрація моксифлоксацину в сироватці крові становить $(0,8 \pm 0,1)$ мкг/мл та $(0,6 \pm 0,1)$ мкг/мл при per os та в/в введенні відповідно, що вище від мінімальної інгібуючої концентрації препарату – 0,12 мкг/мл, на відміну від левофлоксацину, який через добу вже не створює бактерицидних концентрацій.

Ключові слова: левофлоксацин, моксифлоксацин, фармакокінетика.

Туберкульоз продовжує займати чільні позиції серед поширених інфекцій, представляючи загрозу для населення більшості країн, в тому числі економічно розвинених. Незважаючи на зменшення зростання загальної захворюваності, поширеності й смертності від туберкульозу за останні 5 років, вони залишаються високими і перевищують епідемічний поріг в 2–3 рази [2].

Найвидатніші досягнення фтизіатрії пов'язані з розвитком антимікобактеріальної терапії. Сучасна методика контрольованої терапії являє собою програмоване лікування [1]. Закордонний та вітчизняний досвід з впровадження програми DOTS показав, що стандартизація лікування та процедури контролю його ефективності виправдовують себе далеко не в усіх випадках, тому виникає необхідність у виникає необхідність в подальшому її удосконаленні [3, 14].

Відсутність терапевтичного ефекту може бути обумовленою розвитком медикаментозної стійкості, неможливістю створення в крові та тканинах оптимальної концентрації ліків в наслідок недостатнього їх всмоктування у шлунково-кишковому тракті, або швидкою інактивацією препаратів [10, 11].

В ході клінічних та експериментальних до-

сліджень було встановлено, що лікувальна дія антимікобактеріальних препаратів знаходиться у прямій залежності від рівня концентрації препаратів в крові, а відтак і у вогнищі специфічного запалення [13]. За даними рандомізованих контрольованих досліджень серед нових протитуберкульозних препаратів фторхінолони є найбільш перспективними препаратами для посилення режиму хіміотерапії [4, 12, 17]. Багато фторхінолонів мають високу активність in vitro щодо *M. tuberculosis* [5]. Ципрофлоксацин і офлоксацин були вивчені у лікуванні туберкульозу, як препарати першої лінії, але вони показали меншу ефективність у порівнянні із стандартним режимом. Спарфлоксацин і левофлоксацин мали вищу ефективність, але докладно не вивчені [7]. Із фторхінолонів, моксифлоксацин проявив найбільшу ефективність і продемонстрував високу бактерицидну активність проти мікобактерій туберкульозу як in vitro, так і на моделях із тваринами, з мінімумом інгібуючої концентрації у 1,5–2,3 рази нижче, ніж всі інші фторхінолони [6, 8].

Для оцінки очікуваної клінічної ефективності антибактеріального препарату дуже важливим є співвідношення величини між мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) препарату та

концентрацією препарату в крові і величиною площі під кривою «концентрація-час» (AUC) [16]. Чим вища величина показника AUC, тим вища клінічна ефективність препарату. Дослідження встановили, що для фторхінолонів бактериостатична дія проти МБТ залежить від концентрації та тривалості цього контакту з МБТ [9, 15]. Тому для розробки нових короткострокових режимів протитуберкульозної терапії, спочатку необхідно визначення найбільш активних за бактерицидною дією препаратів та встановити їх фармакокінетичні характеристики.

Мета роботи. Визначення фармакокінетичних характеристик фторхінолонів III–IV покоління в залежності від способу їх введення у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень для обґрунтування та розробки нових інтенсивних короткострокових режимів специфічної хіміотерапії.

Матеріали та методи

У дослідження увійшли 20 пацієнтів: 10 осіб отримували левофлоксацин та 10 – моксифлоксацин. Серед хворих, які одержували левофлоксацин переважали чоловіки – 7 осіб, середній вік – (43,0±2,4) роки, середня вага – (68,8±3,2) кг, середня доза левофлоксацину – (4,5±1,2) мг/кг. Серед хворих, які одержували моксифлоксацин переважали чоловіки – 8 осіб, середній вік – (37,8±3,5) роки, середня вага – (65,0±3,1) кг, середня доза левофлоксацину – (6,2±0,4) мг/кг. За клінічними формами, категорією, супутніми захворюваннями – групи пацієнтів були ідентичними. Для формування однорідних груп кожен пацієнт виступав суб'єктом дослідження як в основній так і в контрольній групах, які відрізнялись лише за характеристикою досліджуваного препарату. Пацієнти отримували левофлоксацин у дозі 1000 мг внутрішньовенно («Лефлоцин», Юрія-Фарм, Україна) та 1000 мг per os («Левовлокс», Белко-Фарма, Індія), моксифлоксацин – 400 мг внутрішньовенно («Максидин» Юрія-Фарм, Україна) і 400 мг per os («Моксин», Белко-Фарма, Індія). Робота виконана за кошти держбюджету.

Концентрацію досліджуваних препаратів у сироватці крові, визначали згідно протоколу досліджень 6 разів на добу: до застосування, через 1, 2, 4, 8, 24 години після застосування препарату. Зразки сироватки (плазми) крові після центрифугування, заморожували і зберігали при температурі –70°C.

Хроматографували досліджуваний розчин і розчин порівняння не менше трьох разів у наступних умовах: а) колонка Reprosil ODS-A, розміром 150x4,6 мм з розміром частинок 5 мкм; б) рухома фаза: ацетонітрил – 0,1 М розчин натрію ацетату, доведений до рН 7,0 оцтовою кислотою (38:62), дегазована будь-яким методом; в) швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв; г) детекту-

вання при довжині хвилі 224 нм; д) температура колонки – 20,0°C.

Вміст препарату (X) в 1 мл сироватки в мг вираховували за наступною формулою:

$$(x = (S_1 m_0 A (100 - W) 5) : S_0 100 1000)),$$

де: S_1 – середнє значення площ піків досліджуваного препарату, вираховане з хроматограм досліджуваного розчину; S_0 – середнє значення площ піків досліджуваного препарату, вираховане з хроматограм розчину СЗ досліджуваного препарату; m_0 – вага навпажки СЗ досліджуваного препарату, в міліграмах; A – вміст основної речовини у СЗ досліджуваного препарату у процентах; W – вологість СЗ досліджуваного препарату у процентах.

Результати та обговорення

Індивідуальні показники концентрації левофлоксацину у сироватці крові пацієнтів після прийому per os наведені у таблиці 1.

Як свідчать дані таблиці 1, вже протягом першої години після перорального прийому, левофлоксацин створює досить високі концентрації в сироватці крові, які у 8-ми із 10 пацієнтів були більшими 10 мкг/мл. Через 2 години після прийому препарату у більшості пацієнтів (у 7 із 10) продовжувала наростати концентрація левофлоксацину у сироватці крові, досягнувши свого максимуму. Висока концентрація левофлоксацину, досягнута протягом перших двох годин після прийому, свідчить про його високу біодоступність.

При подальших спостереженнях відмічали зниження концентрації левофлоксацину у всіх хворих. За добу після прийому per os, у майже всіх осіб концентрація левофлоксацину в сироватці крові була меншою за 1,0 мкг/мл.

Внутрішньовенне введення (в/в) левофлоксацину (табл. 2) у всіх хворих створювало високі концентрації препарату у сироватці крові. Як і очікувалося, найвищі концентрації препарату були відмічені на 1-й годині спостереження: від 13,4 мкг/мл у пацієнта L-VV-6 до 26,1 мкг/мл у – L-VV-2. На 2-й та на 4-й годині дослідження відмічалось поступове зниження концентрації препарату у сироватці крові. При подальшому спостереженні (на 8-й годині) у всіх хворих також наступило зниження концентрації левофлоксацину більш ніж у 2 рази у порівнянні із початковими показниками.

За наведеними вище результатами індивідуальних значень було обчислено середні концентрації левофлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення препарату, дані представлені в таблиці 3.

Внутрішньовенне введення левофлоксацину (табл. 3), призводило до очікуваної вищої його концентрації в сироватці крові на 1-й годині спо-

стереження, у порівнянні із пероральним застосуванням – (17,8±1,2) мкг/мл та (13,7±1,5) мкг/мл відповідно, $p < 0,05$. Через 2 години найвища концентрація левофлоксацину вже відмічалася при застосуванні per os – (15,2±1,2) мкг/мл, ніж при введенні внутрішньовенному – (14,0±1,1) мкг/мл,

$p > 0,05$. Високі концентрації левофлоксацину, при пероральному застосуванні на 1-й і 2-й годинах спостереження, свідчать про високу біодоступність препарату незалежно від способу введення.

У подальшому ми провели порівняння значень пікової концентрації препаратів кожного

Таблиця 1

Індивідуальні показники концентрації левофлоксацину у сироватці крові пацієнтів після прийому per os, мкг/мл

Код пацієнта	Концентрація препарату в сироватці, мкг/мл					
	до застосування	через 1 годину	через 2 години	через 4 години	через 8 годин	через 24 години
L-PR-1	0	11,5	15,3	14,3	8,8	0,3
L-PR-2	0	23,3	18,8	15,5	10,2	0,6
L-PR-3	0	14,7	11,3	9,7	9,1	0,5
L-PR-4	0	12,5	15,8	14,1	11,3	0,7
L-PR-5	0	10,3	11,5	7,7	6,2	0,9
L-PR-6	0	16,4	14,4	11,3	7,1	0,2
L-PR-7	0	8,3	9,1	13,6	6,2	0,4
L-PR-8	0	17,6	20,9	15,6	7,4	1,1
L-PR-9	0	13,4	18,1	10,4	6,2	0,4
L-PR-10	0	9,1	17,1	7,5	4,9	0,2

Таблиця 2

Індивідуальні показники концентрації левофлоксацину у сироватці крові пацієнтів після внутрішньовенного введення, мкг/мл

Код пацієнта	Концентрація препарату в сироватці, мкг/мл					
	до застосування	через 1 годину	через 2 години	через 4 години	через 8 годин	через 24 години
L-VV-1	0	15,9	10,4	8,7	6,3	0,5
L-VV-2	0	26,1	21,3	16,1	8,8	0,4
L-VV-3	0	15,1	11,9	9,2	5,8	0,6
L-VV-4	0	16,6	13,7	10,5	8,6	0,2
L-VV-5	0	13,4	10,9	8,01	6,1	0,6
L-VV-6	0	15,8	13,3	10,6	7,7	0,2
L-VV-7	0	19,4	14,1	8,9	5,5	0,2
L-VV-8	0	21,7	18,6	13,5	9,2	0,8
L-VV-9	0	17,8	12,3	9,3	6,0	0,6
L-VV-10	0	15,9	13,1	10,3	7,2	0,3

Таблиця 3

Середні концентрації левофлоксацину в сироватці крові пацієнтів у залежності від способу введення, (M±m)

Час	Концентрація препаратів левофлоксацину, мкг/мл	
	застосування per os	внутрішньовенне введення
до застосування	0,00	0,00
через 1 годину	13,7±1,5*	17,8±1,2
через 2 години	15,2±1,2	14,0±1,1
через 4 години	12,0±1,0	10,5±0,8
через 8 годин	7,7±0,7	7,1±0,5
через 24 годин	0,5±0,1	0,4±0,1

Примітка: * – відмінність між показниками достовірна ($p < 0,05$)

пацієнта з середніми внутрішньогруповими значеннями. Дані представлені на рисунку 1.

У пацієнтів визначали як однонаправлені так і різнонаправлені відхилення максимальних концентрацій препаратів від середніх внутрішньогрупових (рис. 1). Найбільші відхилення пікових концентрацій левофлоксацину були відмічені як при внутрішньовенному його введенні, так і при застосуванні per os. Так, у пацієнта 2 (L-VV-2, L-PR-2) були відмічені найвищі пікові концентрації левофлоксацину у сироватці крові, які переважали середній внутрішньогруповий показник на 8,1 мкг/мл і 8,3 мкг/мл відповідно при застосуванні per os та внутрішньовенному введенні. Найнижчі показники на 4,1 мкг/мл і 4,4 мкг/мл у порівнянні із середнім внутрішньогруповим показником виявленні у хворого 5 (L-VV-5, L-PR-5). При ретельному обстеженні даних пацієнтів, супутніх захворювань, які б впливали на фармакокінетику левофлоксацину, виявлено не було.

Визначення індивідуальних показників концентрації моксифлоксацину у сироватці крові пацієнтів після прийому per os наведені у таблиці 4.

Через 1 годину після прийому моксифлоксацину його концентрація у сироватці крові пацієнтів становила від 1,4 мкг/мл до 3,6 мкг/мл у хворих M-PR-6 та M-PR-4 відповідно. Максимальні концентрації моксифлоксацину, майже у всіх пацієнтів, були виявлені через 2 години після прийому per os. Найбільш високою виявилася концентрація у 6,2 мкг/мл у пацієнта M-PR-4 та 6,1 мкг/мл – у M-PR-10. В єдиному випадку (M-PR-5) на 2-й годині не було виявлено максимальної концентрації моксифлоксацину – 4,8 мкг/мл. У даного хворого пікова концентрація препарату була досягнута на 4-й годині – 5,4 мкг/мл. У всіх інших пацієнтів на даному проміжку часу спостерігали зменшення концентрації моксифлоксацину у сироватці крові.

Через 8 годин тільки в 1-му випадку відбулося зниження концентрації моксифлоксацину у 2 рази і більше від його пікової значень: із 3,9 мкг/мл до 1,8 мкг/мл у пацієнта M-PR-3. У всіх інших хворих зниження концентрації моксифлоксацину у сироватці крові у 2 і більше разів після 8 годин спостереження не наступило.

Через 1 годину після внутрішньовенного вве-

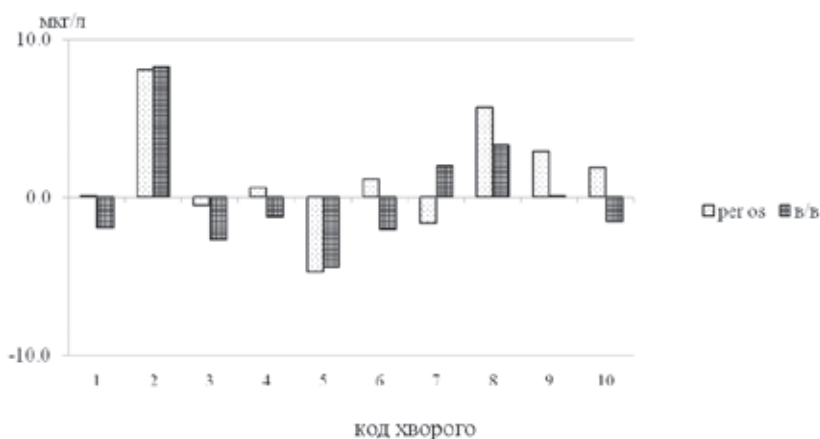


Рис. 1. Відхилення пікових концентрацій левофлоксацину від середнього внутрішньогрупового показника, в залежності від способу введення

Таблиця 4

Індивідуальні показники концентрації моксифлоксацину у сироватці крові пацієнтів після прийому per os, мкг/мл

Код пацієнта	Концентрація препарату в сироватці, мкг/мл					
	до застосування	через 1 годину	через 2 години	через 4 години	через 8 годин	через 24 години
M-PR-1	0	2,5	4,8	4,4	3,1	1,1
M-PR-2	0	1,7	3,1	3,6	3,1	0,5
M-PR-3	0	2,4	3,9	3,3	1,8	0,9
M-PR-4	0	3,6	6,2	5,2	3,9	0,8
M-PR-5	0	1,9	4,8	5,4	4,1	0,7
M-PR-6	0	1,4	3,8	3,5	2,2	0,8
M-PR-7	0	3,1	5,1	4,3	2,6	1,1
M-PR-8	0	2,2	5,6	5,3	4,2	0,6
M-PR-9	0	2,7	5,5	4,2	3,3	0,6
M-PR-10	0	3,3	6,1	5,5	3,9	1,0

дення моксифлоксацину (табл. 5), як і левофлоксацину, у сироватці крові відзначалися максимальні концентрації препарату. Максимальну концентрацію відмічали на рівні 7,4–7,8 мкг/мл у пацієнтів М-VV-5 та М-VV-10. На протязі наступної години відмічалася поступове зменшення концентрації моксифлоксацину, але в 6-ти випадках (М-VV-2, М-VV-3, М-VV-5, М-VV-6, М-VV-9, М-VV-10) вона залишалася вищою, ніж при прийомі per os.

Через 4 години продовжувалося зниження концентрації моксифлоксацину у сироватці крові на 0,5–1,0 мкг/мл. На 8-й годині після внутрішньовенного введення, концентрація моксифлоксацину у сироватці крові зберігалася відносно високою, зниження концентрації препарату більш ніж у 2 рази спостерігалася лише в одного пацієнта (М-VV-5) – із 5,5 мкг/мл до 2,5 мкг/мл.

Через добу концентрація моксифлоксацину залишалася у більшості випадків достатньо високою – 0,7–1,0 мкг/мл.

У подальшому були визначені середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення (табл. 6).

Внутрішньовенне введення моксифлоксацину (табл. 6) створює в крові достовірно вищі концентрації препарату на протязі 1-ї години, ніж застосування per os – (5,8±0,3) мкг/мл і (2,5±0,2) мкг/мл відповідно, $p < 0,05$. На протязі 2-ї години після інфузії продовжували зберігатися високі середні концентрації моксифлоксацину – (5,1±0,3) мкг/мл, які були вищі ніж при пероральному застосуванні – (4,9±0,3) мкг/мл, $p < 0,05$. Тільки після 4-ої години після внутрішньовенного введення відбулося зниження середньої концентрації препарату на 1,5 мкг/мл до (4,3±0,3) мкг/мл, яка стала нижчою, ніж при застосуванні per os – (4,5±0,3) мкг/мл, $p > 0,05$.

Після 8-ої години зниження концентрації препарату більше, ніж у 2 рази після 8 години не наступило, тобто період напіввиведення моксифлоксацину значно більший незалежно від способу введення, у порівнянні із левофлоксацином.

Як і у попередньому випадку, при застосуванні моксифлоксацину в однакової кількості пацієнтів визначали як однонаправлені так і різноспрямовані відхилення визначених концентрацій препаратів від середніх внутрішньогрупових

Таблиця 5

Індивідуальні показники концентрації моксифлоксацину у сироватці крові пацієнтів після внутрішньовенного введення, мкг/мл

Код пацієнта	Концентрація препарату в сироватці, мкг/мл					
	до застосування	через 1 годину	через 2 години	через 4 години	через 8 годин	через 24 години
М-VV-1	0	4,9	4,3	4,0	3,4	0,9
М-VV-2	0	3,9	3,4	3,2	2,7	0,8
М-VV-3	0	5,5	4,8	3,9	2,5	0,5
М-VV-4	0	5,8	5,8	5,4	4,4	0,7
М-VV-5	0	7,4	5,9	5,5	3,8	0,7
М-VV-6	0	4,8	3,9	3,8	3,1	0,6
М-VV-7	0	5,2	4,7	4,6	2,9	0,6
М-VV-8	0	5,9	5,5	4,1	3,3	0,5
М-VV-9	0	6,7	5,8	3,6	3,3	0,4
М-VV-10	0	7,8	6,6	4,7	4,1	0,7

Таблиця 6

Середні концентрації моксифлоксацину в сироватці крові пацієнтів в залежності від способу введення, (M±m)

Час	Концентрація препаратів моксифлоксацину, мкг/мл	
	застосування per os	внутрішньовенне введення
до застосування	0,00	0,00
через 1 годину	2,5±0,2*	5,8±0,3
через 2 години	4,9±0,3	5,1±0,3
через 4 години	4,5±0,3	4,3±0,3
через 8 годин	3,2±0,3	3,4±0,2
через 24 годин	0,8±0,1	0,6±0,1

Примітка: * – відмінність між показниками достовірна ($p < 0,05$)

(рис. 2). Найнижчі максимальні концентрації препаратів серед всіх хворих мав пацієнт «2» (M-PR-2, M-VV-2) у якого концентрація моксифлоксацину по відношенню до середнього значення внутрішньогрупового показника була нижчою на 1,3 мкг/мл при застосуванні per os та 1,9 мкг/мл при парантеральному введенні. У пацієнта «10» (M-PR-10, M-VV-10) спостерігалась протилежна динаміка – визначались вищі концентрації препаратів, що становили +1,3 мкг/мл при пероральному застосуванні та +1,8 мкг/мл при внутрішньовенному введенні. При додатковому обстеженні кожного із зазначених пацієнтів не було виявлено особливостей, що могли б вплинути на вказані зміни.

Пікові концентрації в сироватці крові фторхінолонів III–IV покоління препаратів відображені на рисунку 3.

Однією із важливих характеристик фармакокінетики препарату є біодоступність – максимальна концентрація у сироватці крові та час її досягнення. При попередніх дослідженнях було з'ясовано, що пікові концентрації після внутрішньовенного введення визначались на 1-й годині після проведення інфузії. При застосуванні фторхінолонів перорально у частини хворих пікові концентрації визначали на 1 годині після застосування препарату, а в іншій частині хворих на 2 години, тому при обчисленні середніх значень показника, що вивчався, у розрахунки брали максимальні концентрації препарату, які було досягнуто у кожного хворого поза залежності від часу. Як свідчить рисунок 2, при застосуванні левофлоксацину пікові концентрації становили $(16,7 \pm 1,1)$ мкг/мл при per os та $(17,8 \pm 1,2)$ мкг/мл при парантеральному введенні, $p > 0,05$. Відповідна закономірність спостерігалася і при застосуванні моксифлоксацину: $(5,0 \pm 0,3)$ мкг/мл при per os та $(5,8 \pm 0,4)$ мкг/мл при парантеральному введенні, $p > 0,05$. Це свідчить про високу біодоступність зазначених препаратів при пероральному застосуванні.

У подальшому було проведено дослідження по вивченню співвідношення МІК до середнього значення концентрації препаратів фторхінолонового ряду, в залежності від способу введення. Зазначене співвідношення препаратів левофлоксацину наведено на рисунку 4.

Виходячи із рисунку 4, до 8 години спостереження після застосування левофлоксацину, у крові пацієнтів створювалися концентрації препаратів, які у десятки разів перевищували МІК. Достовірної різниці між внутрішньовенним та пероральним застосуванням препарату виявлено не було, що пояснюється високою біодоступністю препарату.

Через 24 години після парантерального та перорального застосування левофлоксацину середня концентрація становила $(0,4 \pm 0,1)$ мкг/мл та $(0,5 \pm 0,1)$ мкг/мл відповідно, що менше ніж МІК препарату – 0,6 мкг/мл, $p > 0,05$. Тобто, по завер-

шенню доби левофлоксацин не створює бактерицидних концентрацій у крові пацієнтів.

При дослідженні МІК моксифлоксацину, було встановлено, що для парантеральних та пероральних форм він відрізняється і становить – 0,12 мкг/мл і 0,03 мкг/мл відповідно. Тому проводили аналіз співвідношення МІК в залежності від способу введення препарату до відповідного середнього значення його концентрації. Як інші фторхінолони, моксифлоксацин створює в крові високі концентрації препаратів, які у багато разів перевищують його МІК. Високі концентрації моксифлоксацину не залежать від його способу введення та утримуються на високому рівні протягом всієї доби (рис. 5). Через добу концентрація моксифлоксацину в сироватці крові становить $(0,8 \pm 0,1)$ мкг/мл та $(0,6 \pm 0,1)$ мкг/мл при пероральному та парантеральному введеннях відповідно, що вище від мінімальної інгібуючої концентрації препарату.

Висновки

1. Внутрішньовенне введення левофлоксацину та моксифлоксацину протягом 1-ї години створює в сироватці крові достовірно вищу концентрацію – $(17,8 \pm 1,2)$ мкг/мл й $(5,8 \pm 0,3)$ мкг/мл у порівнянні із пероральним застосуванням – $(2,5 \pm 0,2)$ мкг/мл й $(13,7 \pm 1,5)$ мкг/мл відповідно, $p < 0,05$.
2. На протязі 2-ї години після застосування левофлоксацину в сироватці крові зберігаються високі концентрації препарату: при per os – $(15,2 \pm 1,2)$ мкг/мл, при в/в введенні – $(14,0 \pm 1,1)$ мкг/мл, $p > 0,05$. Відповідна картина спостерігається і при застосуванні моксифлоксацину: при per os – $(4,9 \pm 0,3)$ мкг/мл, при в/в введенні – $(5,1 \pm 0,3)$ мкг/мл, $p > 0,05$, що свідчить про високу біодоступність зазначених фторхінолонів незалежно від способу їх введення.
3. Період напіввиведення левофлоксацину становить 8 годин незалежно від способу введення; при застосуванні моксифлоксацину протягом 8 годин в сироватці крові зберігаються високі концентрації: при прийомі per os – до $(3,2 \pm 0,2)$ мкг/мл, при парантеральному введенні – до $(3,4 \pm 0,2)$ мкг/мл.
4. Через 24 години після в/в та перорального застосування левофлоксацину середня концентрація становила $(0,4 \pm 0,1)$ мкг/мл та $(0,5 \pm 0,1)$ мкг/мл відповідно, що менше ніж МІК препарату – 0,6 мкг/мл, $p > 0,05$. Тобто, по завершенню доби левофлоксацин не створює бактерицидних концентрацій у крові пацієнтів.
5. Через добу концентрація моксифлоксацину в сироватці крові становить $(0,8 \pm 0,1)$ мкг/мл та $(0,6 \pm 0,1)$ мкг/мл при застосуванні per os та парантеральному введеннях відповідно, що вище від мінімальної інгібуючої концентрації препарату – 0,12 мкг/мл.

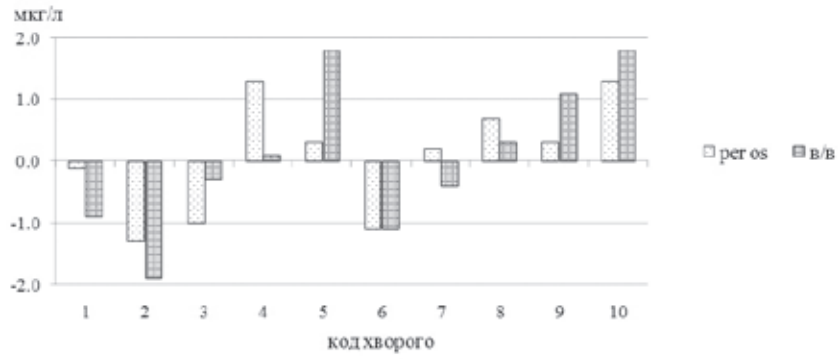


Рис. 2. Відхилення пікових концентрацій моксифлоксацину від середнього внутрішньогрупового показника, в залежності від способу введення

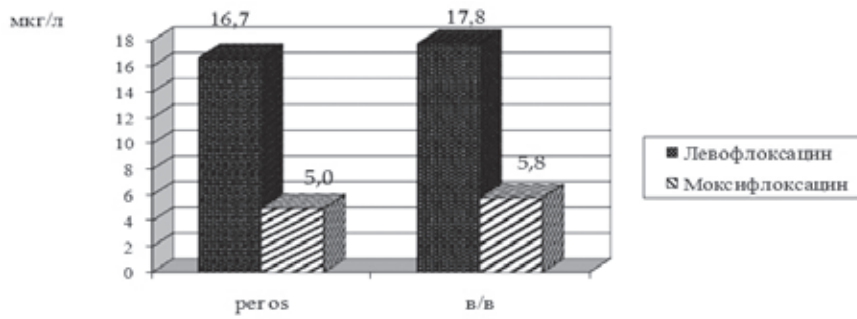


Рис. 3. Пікові концентрації в сироватці крові левофлоксацину та моксифлоксацину

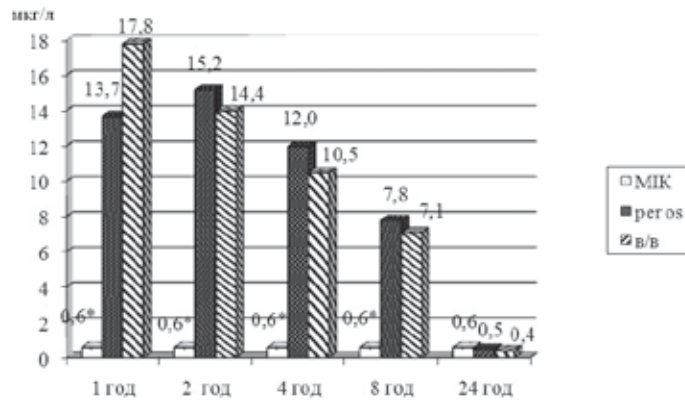


Рис. 4. Співвідношення МІК до середнього значення концентрації препаратів левофлоксацину, в залежності від способу введення препарату

Примітка: * – відмінність між показниками достовірна ($p < 0,05$)

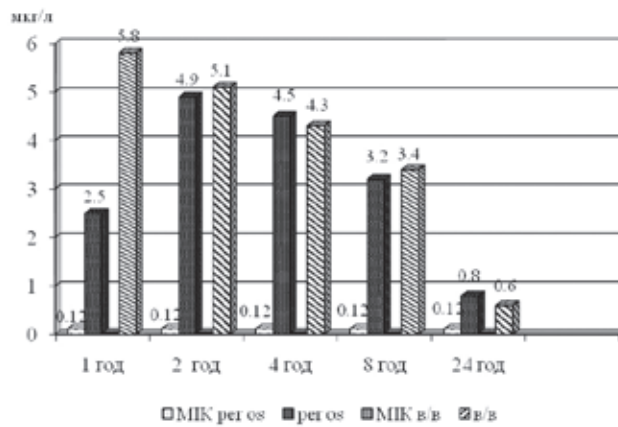


Рис. 5. Співвідношення МІК до середнього значення концентрації препаратів моксифлоксацину, в залежності від способу введення препарату

Список літератури

1. Підходи до організації лікування хворих на туберкульоз легень в сучасних умовах [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 4. – С. 5–7.
2. Туберкульоз в Україні [Текст]: аналітично-статистичний довідник за 2001–2011 роки / МОЗ України. – Київ: МОЗ України, 2012. – 98 с.
3. Феценко, Ю. І. Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої ДОТС-стратегії [Текст] / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник. – К.: Медицина, 2007. – 480 с.
4. Berning, S. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today [Text] / S. Berning // Drugs. – 2001. – Vol. 61, № 1. – P. 9–18.
5. Fluoroquinolone susceptibility among Mycobacterium tuberculosis isolates from the United States and Canada [Text] / L. Bozeman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 386–391.
6. Gillespie, S. H. Activity of moxifloxacin against mycobacteria [Text] / S. H. Gillespie, O. Billington // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. – Vol. 44. – P. 393–395.
7. Ginsburg, A. S. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance [Text] / A. S. Ginsburg, J. H. Grosset, W. R. Bishai // Lancet Infect. Dis. – 2003. – № 3. – P. 432–442.
8. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against Mycobacterium tuberculosis [Text] / B. Ji [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1998. – Vol. 42. – P. 2066–2069.
9. Isoniazid or moxifloxacin in rifapentine-based regimens for experimental tuberculosis [Text] / I. M. Rosenthal [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 989–993.
10. Lienhardt, C. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes [Text] // C. Lienhardt, A. Vernon, M. C. Raviglione // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2010. – Vol. 61, № 3. – P. 186–193.
11. Mitnick, C. D. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care [Text] / C. D. Mitnick, B. McGee, C. A. Peloquin // Expert Opin. Pharmacother. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 381–401.
12. New drugs against tuberculosis: problems, progress, and evaluation of agents in clinical development [Text] / J. Boogaard [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 849–862.
13. Nuermberger, E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in treatment of Mycobacterium tuberculosis infection [Text] / E. Nuermberger, J. Grosset // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 243–255.
14. Rusen, I. D. Cochrane systematic review of directly observed therapy for treating tuberculosis: good analysis of the wrong outcome [Text] / I. D. Rusen // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – Vol. 11. – P. 120–121.
15. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / R. D. Gosling [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168, № 11. – P. 1342–1345.
16. Stass, H. Pharmacokinetics, safety and tolerability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, after repeated oral administration [Text] / H. Stass, D. Kubitza, U. Schuhly // Clin. Pharmacokin. – 2001. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 1–19.
17. Woodcock, J. Development of novel combination therapies [Text] / J. Woodcock [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364:– P. 985–987.

Стаття надійшла до редакції 26.01.2014 р.

М. М. Кужко¹, Л. М. Процик¹, Н. М. Гульчук¹, Н. И. Гуменюк¹, О. В. Аврамчук¹, Л. И. Гречаник²

¹ ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

² Главный военный клинический госпиталь департамента охраны здоровья министерства обороны Украины, г. Киев

СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК МОКСИФЛОКСАЦИНА И ЛЕВОФЛОКСАЦИНА У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ИХ ВВЕДЕНИЯ

В исследование вошли 20 пациентов: 10 человек получали левофлоксацин в дозе 1000 мг и 10 – моксифлоксацин в дозе 400 мг. Для формирования однородных групп каждый пациент выступал субъектом исследования, как в основной, так и в контрольной группах. Концентрацию фторхинолонов в сыворотке крови определяли 6 раз в сутки: до применения, через 1, 2, 4, 8, 24 часа после применения препарата.

В течение первых 2-х часов после применения левофлоксацина в сыворотке крови создаются высокие концентрации: при per os – до (15,2±1,2) мкг/мл, при в/в – до (14,0±1,1) мкг/мл. Соответствующая картина наблюдается и при применении моксифлоксацина: при per os – до (4,9±0,3) мкг/мл, при в/в – до (5,1±0,3) мкг/мл, $p > 0,05$, что свидетельствует о высокой биодоступности указанных фторхинолонов независимо от способа их введения. Период полувыведения левофлоксацина составляет 8 часов независимо от способа введения, что значительно меньше, чем моксифлоксацина. Через 24 часа концентрация моксифлоксацина в плазме крови составляет (0,8±0,1) мкг/мл и (0,6±0,1) мкг/мл при per os и в/в соответственно, что выше минимально ингибирующей концентрации – 0,12 мкг/мл, в отличие от левофлоксацина, который через сутки уже не создает бактерицидных концентраций.

Ключевые слова: левофлоксацин, моксифлоксацин, фармакокинетика.

M. M. Kuzhko¹, L. M. Protsyk¹, N. M. Gulchuk¹, M. I. Gumenyuk¹, O. V. Avramchuk¹, L. I. Grechanyk²

¹ *State organization "National Institute of Phthiology and Pulmonology named by F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine, Kyiv*

² *Main Military Clinical Hospital Department of Health Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv*

COMPARE PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF MOXIFLOXACIN AND LEVOFLOXACIN IN PATIENTS WITH FIRST DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE METHOD OF THEIR INTRODUCTION

The study included 20 patients: 10 patients treated with levofloxacin 1000 mg and 10 – moxifloxacin 400 mg. For the formation of homogeneous groups, each patient served as a research subject in the main and control groups. Fluoroquinolones concentration in blood serum 6 times a day: up to application, and 1, 2, 4, 8, 24 hours after drug application.

During the first 2 hours after application of levofloxacin in the blood serum are created by high concentrations of the drug: after per os – to $(15,2 \pm 1,2)$ $\mu\text{g/ml}$, after intravenously – to $(14,0 \pm 1,1)$ $\mu\text{g/ml}$. Corresponding pattern is observed in the application of moxifloxacin: after per os – to $(4,9 \pm 0,3)$ $\mu\text{g/ml}$, after intravenously – to $(5,1 \pm 0,3)$ $\mu\text{g/ml}$, $p > 0,05$, indicating that the high bioavailability of fluoroquinolones indicated regardless of the method of administration. The half-life levofloxacin is 8 hours regardless of the route of administration, which is significantly less than moxifloxacin. After 24 hours the concentration in the blood plasma of moxifloxacin – $(0,8 \pm 0,1)$ $\mu\text{g/ml}$ and $(0,6 \pm 0,1)$ $\mu\text{g/ml}$ after per os and intravenously, respectively, above the minimum inhibitory concentration drug – 0.12 $\mu\text{g/ml}$, as opposed to levofloxacin, which through the day will not create bactericidal concentrations.

Keywords: levofloxacin, moxifloxacin pharmacokinetics.