

# ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЦЕФОТАКСИМА И КЛАРИТРОМИЦИНА У МНОГО КУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ

УДК 616.24—002+613.84:615.015

Поступила 16.02.2011 г.



**А.С. Шпрыков**, к.м.н., доцент кафедры туберкулеза<sup>1</sup>;  
**В.В. Писарев**, к.х.н., генеральный директор<sup>2</sup>;  
**Р.Ф. Мишанов**, к.м.н., ассистент кафедры туберкулеза<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

<sup>2</sup>Научно-производственный центр «Пробиотек», Москва

**Цель исследования** — изучение фармакокинетики цефотаксима и кларитромицина у много курящих больных внебольничной пневмонией.

**Материалы и методы.** В сыворотке крови 22 больных внебольничной пневмонией (14 много курящих пациентов с индексом курения  $\geq 25$  пачек/лет — основная группа и 8 некурящих пациентов — группа сравнения) определена концентрация цефотаксима (у 11 больных — 7 курящих и 4 некурящих) и кларитромицина (у 11 больных — 7 курящих и 4 некурящих).

**Результаты.** Установлено выраженное снижение концентрации препаратов у курящих пациентов: в 2,2—5,9 раза — цефотаксима ( $p > 0,05$ ) и в 1,2—2,2 раза — кларитромицина ( $p < 0,05$ ). Полученные данные позволяют говорить об осторожности в ходе применения цефотаксима в качестве стартовой эмпирической терапии пневмонии у много курящих пациентов. Если использование цефотаксима и кларитромицина необходимо, следует назначать максимально допустимые дозы.

**Ключевые слова:** пневмония, курение табака, фармакокинетика цефотаксима и кларитромицина.

## English

## Characteristics of pharmacokinetics of cefotaxime and clarithromycin in heavy smokers with pneumonia

**A.S. Shprykov**, PhD, Associate Professor, the Department of Tuberculosis<sup>1</sup>;  
**V.V. Pisarev**, PhD, Director General<sup>2</sup>;  
**R.F. Mishanov**, PhD, Tutor, the Department of Tuberculosis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Scientific and Production Center «Probiotek», Moscow

**The aim of the investigation** is to study the pharmacokinetics of cefotaxime and clarithromycin in heavy smokers with community-acquired pneumonia.

**Materials and methods.** In blood serum of 22 patients with community-acquired pneumonia (14 heavy smokers, smoking index  $\geq 25$  packs/years — the main group and 8 non-smokers — control group) there has been determined the concentration of cefotaxime (in 11 patients — 7 smokers and 4 non-smokers) and clarithromycin (in 11 patients — 7 smokers and 4 non-smokers).

**Results.** There was determined a marked decrease of preparations concentration in smokers: 2.2—5.9 times as less — in cefotaxime administration ( $p > 0.05$ ) and 1.2—2.2 times — in clarithromycin administration ( $p < 0.05$ ). According to the data obtained, cefotaxime is to be administered carefully as a starting empirical therapy of pneumonia in heavy smokers. If cefotaxime and clarithromycin administration is required, maximum permissible doses are to be used.

**Key words:** pneumonia, tobacco smoking, pharmacokinetics of cefotaxime and clarithromycin.

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

В настоящее время признано отрицательное влияние курения табака на легочную патологию, в том числе на пневмонию [1—3]. Данный факт обуславливает актуальность изучения фармакокинетики антибактериальных препаратов у курящих больных [1]. Нас заинтересовали изменения под влиянием курения фармакологических параметров двух популярных в пульмонологии препаратов: цефалоспорины III поколения — цефотаксима и 14-членного макролида — кларитромицина.

**Цель исследования** — изучение фармакокинетики цефотаксима и кларитромицина у много курящих больных внебольничной пневмонией.

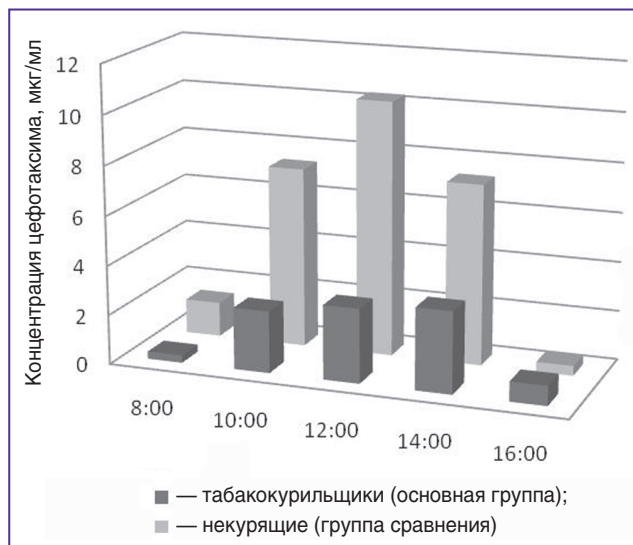
**Материалы и методы.** Фармакокинетические параметры были изучены у 22 больных внебольничной пневмонией, среди них 14 курящих больных (основная группа) и 8 некурящих (группа сравнения). Все курящие больные относились к категории много курящих: индекс курения (ИК)  $\geq 25$  пачек/лет. 7 курящих и 4 некурящих больных получали цефотаксим внутривенно или внутримышечно в суточной дозе 2,0 г, и столько же человек — кларитромицин в дозе 0,5 г 2 раза в сутки per os. **Пробы крови брались до приема (введения) препарата (8:00) и через 2, 4, 6, 8 ч после приема.** Преобладали мужчины (68%), 59% больных имели возраст от 30 до 60 лет.

Исследования осуществляли на жидкостных хроматографах со спектрофотометрическим детектированием: Knauer (Германия) с детектором K-2501 — для цефотаксима, Agilent 1100 (США) с детектором ES — для кларитромицина. Количественное определение препаратов проводили методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения ф. Knauer и Agilent. Калибровочную кривую получали обычным способом в результате анализа проб плазмы с добавками известных количеств стандартов соответствующих препаратов [4, 5].

Подготовку проб для анализа выполняли следующим образом. Для цефотаксима: к 500 мкл сыворотки крови добавляли 100 мкл 12% раствора хлорной кислоты, перемешивали на вортексе 30 с и центрифугировали при 14 000 об./мин 10 мин, затем 50 мкл надосадочной жидкости вводили в хроматограф; для кларитромицина: к 1000 мкл сыворотки крови добавляли 1000 мкл смеси «ацетонитрил+ацетон» (2:3), перемешивали на вортексе 5 мин и центрифугировали при 14 000 об./мин 10 мин, 100 мкл надосадочной жидкости вводили в хроматограф.

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

**Результаты и обсуждение.** Для определения концентрации цефотаксима у 11 больных пневмониями выполнено 55 исследований (см. рисунок). Выявлены выраженные различия значений у курящих и некурящих пациентов. Так, концентрация цефотаксима в сыворотке крови в основной группе была в 2 (через 6 ч после введения препарата) или в 3,5 раза (через 4 ч) меньше, чем в группе сравнения.



Среднее значение концентрации цефотаксима в сыворотке крови больных пневмонией в зависимости от факта курения

Минимальная разница между курящими и некурящими наблюдалась через 8 ч после введения цефотаксима, а максимальная — через 4 ч, а через 24 ч после введения препарата отмечено уменьшение его концентрации почти в 6 раз. Для курящих больных после увеличения концентрации характерна стабилизация показателей (плато) на уровне, в 3 раза меньшем, чем у некурящих, затем через 8 ч после назначения отмечается резкое снижение концентрации препарата (в 4,7 раза).

Такое поведение цефотаксима требует осторожности в применении его для лечения инфекций нижних дыхательных путей у много курящих пациентов, особенно в качестве стартовой эмпирической терапии пневмонии.

Концентрация кларитромицина определена у 7 курящих и 4 некурящих больных — 55 исследований (см. таблицу). Также отмечено уменьшение концентрации кларитромицина у лиц, подверженных хронической табачной интоксикации. Так, например, разница показателей концентрации препарата в группах составляет 55% (через 2 ч приема препарата) и 17% (через 8 ч),  $p < 0,05$ . Уровень кларитромицина у курящих больных через 2—4 ч после приема препарата меньше, чем у некурящих — через 6—8 ч.

Скорость абсорбции препарата у курящих была максимальной с 2 до 4 ч от момента поступления (рост концентрации в 1,9 раза), тогда как у некурящих — с 0 до 2 ч (рост более чем в 2 раза). Элиминация препарата в течение суток у курящих происходила быстрее, чем у некурящих, на 15—20%: в 2,3—2,4 и в 2,0—2,1 раза соответственно.

Полученные результаты четко продемонстрировали влияние интенсивного курения табака на фармакокинетику актуальных для пульмонологии препаратов (цефотаксим, кларитромицин), проявляющееся в меньшей концентрации лекарства в сыворотке крови и большей скорости биотрансформации препарата. Различия с

**Среднее значение концентрации кларитромицина в сыворотке крови больных внебольничной пневмонией в зависимости от факта табакокурения, мкг/мл**

Категории пациентов	Время взятия анализа				
	8:00	10:00	12:00	14:00	16:00
Табакокурельщики (основная группа) (n=7)	0,80±0,43	1,00±0,30*	1,90±1,20	1,60±1,01	1,50±1,10
Некурящие больные (группа сравнения) (n=4)	1,10±0,42	2,20±0,50	2,40±0,71	2,30±1,04	1,80±0,79

\* — статистически значимые различия значений с группой сравнения (p<0,05).

группой сравнения (некурящими) достигают 1,2—2,2 раза для кларитромицина и 2,2—5,9 раза для цефотаксима.

Из литературы известен список из 30 лекарственных средств, на лечебный эффект которых влияет курение табака [1, 6]. Для 12 препаратов из этого списка изменения в фармакокинетике можно считать доказанными [7]. Цефотаксим и кларитромицин в эти исследования не входили.

Установлено, что продукты табачного дыма могут менять активность лекарственных средств путем вмешательства в фармакокинетику и фармакодинамику на различных уровнях: абсорбции, диффузии, метаболизма и элиминации [8—10].

Имеются данные, что никотин и другие продукты табачного дыма усиливают (индуцируют) выработку оксигеназ печеночных цитохромов (P450 и других), что приводит к повышению печеночного метаболизма и клиренса [6, 9]. Усиливаются также почечный клиренс, выделение с желчью и калом [9, 10]. В итоге все это приводит к снижению сывороточной концентрации ряда лекарств у курящих лиц [6, 9, 10].

У исследованных нами препаратов действие продуктов курения осуществляется, вероятнее всего, комплексно: путем активации метаболизма в печени и усиления почечного клиренса [11].

**Заключение.** Установлено значительное изменение фармакокинетики цефотаксима и кларитромицина у много курящих больных внебольничной пневмонией в виде усиления клиренса и уменьшения концентрации в сыворотке крови. Необходима осто-

рожность в применении цефотаксима для лечения инфекций нижних дыхательных путей у злостных курильщиков, особенно в качестве стартовой эмпирической терапии пневмонии. Рекомендуется при использовании кларитромицина и цефотаксима у много курящих больных применять максимально допустимые дозы.

## Литература

1. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания. РМЖ 2008; 2(332): 1477—1481.
2. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette Smoking and infection. Arch Intern Med 2004; 164: 2206—2216.
3. Vineis P. Smoking and impact on health. Eur Respir Review 2008; 17: 182—186.
4. Lohitnary M., Lohitnary O., Sareekan K. et al. Average bio-equivalence study of clarithromycin tablets in healthy male volunteers. Journal of Clinical pharmacy and Therapeutics 2003; 28: 187—190.
5. Zendelovska D., Stafilov T., Milosëvski P. High-performance liquid chromatographic method for determination of cefixime and cefotaxime in human plasma. Bulletin of the Chemists and Technologists of Macedonia 2003; 22(1): 39—45.
6. Kroon L.A. Drug interactions with smoking. Am J Health Syst Pharm 2007; 64(18): 1917—1921.
7. Schein J.R. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. Ann of pharmacother 1995; 29(11): 1139—1148.
8. Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика — основа лабораторного мониторинга лекарственных средств (лекция). Клиническая диагностика 1998; 3: 25—32.
9. 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.
10. Zevin S., Benowitz N.L. Drug interactions with tobacco smoking: an update. Clin Pharmacokinet 1999; 36(6): 425—438.
11. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 16-й вып. Гл. ред. Г.Л. Вышковский. М: РЛС — 2008; 2008.