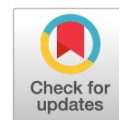


DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-4-355-364>

Научная статья



# Сравнительная фармакокинетика левофлоксацина в слюне и плазме крови у пациентов с пневмонией

Л.М. Красных<sup>1</sup>, О.А. Горошко<sup>1</sup>, Д.В. Цыганко<sup>2, 3</sup>, Н.Г. Бердникова<sup>2, 3</sup>,  
В.Г. Краснянская<sup>1</sup>, О.А. Чеча<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Концентрации левофлоксацина не всегда достигают желаемых показателей при введении в стандартной дозе, поэтому измерение содержания левофлоксацина в плазме или других альтернативных матрицах, таких как слюна, может помочь клиницистам принимать обоснованные решения о дозировке, режиме введения. Слюна как объект исследования представляет особый интерес в связи с простотой и неинвазивностью отбора проб для анализа.

**Цель исследования:** изучение сравнительной фармакокинетики левофлоксацина в плазме и слюне пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) и оценка возможности использования слюны в качестве альтернативной матрицы для отбора проб при проведении фармакокинетических исследований.

**Материалы и методы.** Концентрацию левофлоксацина в плазме крови и слюне пациентов с ВП и добровольцев определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (Agilent, США) с ультрафиолетовым детектором. Пробоподготовку биопроб осуществляли методом осаждения белков. Пациенты и добровольцы принимали 1 таблетку (доза 500 мг) левофлоксацина внутрь утром, натощак. Отбор образцов крови и слюны осуществляли до (исходная проба крови) и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10 и 24 ч после приема препарата. Определялись следующие фармакокинетические параметры:  $C_{\max}$  — максимальная концентрация препарата;  $T_{\max}$  — время достижения максимальной концентрации;  $AUC_{0-t}$  — площадь под фармакокинетической кривой в диапазоне от 0 до последней экспериментальной точки на кривой;  $AUC_{0-\infty}$  — общая площадь под фармакокинетической кривой от нулевой точки до бесконечности;  $t_{1/2}$  — период полувыведения,  $MRT$  — среднее время удержания лекарственного средства в крови (ч);  $Cl/F$  — клиренс;  $V_{ss}/F$  — общий объем распределения.

**Результаты.** Максимальная концентрация в плазме крови и слюне пациентов достигалась через 1 ч после приема препарата и составляла  $C_{\max}=5,98\pm2,89$  мкг/мл и  $C_{\max}=4,41\pm3,83$  мкг/мл соответственно. И также у добровольцев максимальные концентрации в плазме крови и слюне наблюдалось через 1 ч после приема препарата:  $5,52\pm3,07$  мкг/мл и  $3,25\pm0,85$  мкг/мл соответственно. Коэффициент корреляции ( $r$ ) между средними значениями концентраций левофлоксацина в плазме крови и в слюне пациентов с ВП составил 0,953, добровольцев — 0,977.

**Обсуждение.** По данным концентраций в плазме крови и слюне рассчитаны фармакокинетические параметры. При их сравнительном анализе наблюдается практически одинаковая скорость всасывания из желудочно-кишечного тракта у пациентов и здоровых добровольцев. При корреляционно-регрессионном анализе наблюдается высокая корреляционная зависимость между средними значениями  $C_{\max}$  в слюне и плазме как у пациентов ( $r=0,96$ ), так и в группе добровольцев ( $r=0,98$ ).

**Выводы.** При статистически значимых различиях в площадях под фармакокинетическими кривыми в плазме крови и слюне, остальные фармакокинетические параметры слюны и плазмы крови достоверно не различаются у пациентов с внебольничной пневмонией и добровольцев. Обнаружена значительная прямая корреляция между средними концентрациями и фармакокинетическими параметрами в слюне и плазме крови как в группе добровольцев, так и в группе пациентов с ВП. Показана возможность использования слюны в качестве биоматериала при изучении фармакокинетики левофлоксацина.

**Ключевые слова:** левофлоксацин; количественное определение; плазма крови; слюна; фармакокинетика; корреляция.

## Как цитировать:

Красных Л.М., Горошко О.А., Цыганко Д.В., Бердникова Н.Г., Краснянская В.Г., Чеча О.А. Сравнительная фармакокинетика левофлоксацина в слюне и плазме крови у пациентов с пневмонией // Российский медицинский журнал. 2021. Т. 27, № 4. С. 355–364.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-4-355-364>

Рукопись поступила: 27.07.2021

Рукопись одобрена: 10.08.2021

Опубликована: 10.01.2022

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-4-355-364>

Science article

# Comparative pharmacokinetics of levofloxacin in the saliva and blood plasma of patients with pneumonia

Lyudmila M. Krasnykh<sup>1</sup>, Olga A. Goroshko<sup>1</sup>, Dmitriy V. Tsyganko<sup>2, 3</sup>, Nadezhda G. Berdnikova<sup>2, 3</sup>,  
Victoria G. Krasnyanskaya<sup>1</sup>, Olga A. Checha<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> I.V. Davydovsky State Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Levofloxacin concentrations do not always reach desired levels when administered at a standard dose; therefore, measuring levofloxacin levels in the blood plasma or other alternative matrices, such as the saliva, can help clinicians make informed decisions concerning the dosage and mode of administration. Saliva, as an object of research, is of particular interest due to the simplicity and non-invasiveness of sampling for analysis.

**AIM:** This study aimed to determine the comparative pharmacokinetics of levofloxacin in the blood plasma and saliva of patients with community-acquired pneumonia (CAP) and assess the possibility of using saliva as an alternative sampling matrix in pharmacokinetic studies.

**MATERIALS AND METHODS:** Levofloxacin concentration in the blood plasma and saliva of patients with CAP and volunteers was determined using high-performance liquid chromatography on an Agilent 1200 liquid chromatography (Agilent, USA) with an ultraviolet detector. Sample preparation of bioassays was performed using protein precipitation. Patients and volunteers took 1 tablet (500 mg dose) of levofloxacin *per os* in the morning, on an empty stomach. Blood and saliva samples were taken at the initial blood sample and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 24 h after taking the drug. The pharmacokinetic parameters were determined, namely  $C_{\max}$  as the peak concentration of the drug;  $T_{\max}$  as the time-to-peak concentration;  $AUC_{0-t}$  as the area under the pharmacokinetic curve in the range from 0 to the last experimental point on the curve;  $AUC_{0-\infty}$  as the total area under the pharmacokinetic curve from zero to infinity;  $t_{1/2}$  as half-life period;  $MRT$  as mean residence time of the drug in the blood (h);  $Cl/F$  as clearance; and  $V_{ss}/F$  as the total distribution volume.

**RESULTS:** The maximum blood plasma and saliva concentration of patients was reached 1 h after taking the drug and amounted to  $C_{\max}=5.98\pm2.89$   $\mu\text{g/ml}$  and  $C_{\max}=4.41\pm3.83$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively. Additionally, the maximum concentrations in blood plasma and saliva were recorded 1 h after taking the drug as  $5.52\pm3.07$   $\mu\text{g/ml}$  and  $3.25\pm0.85$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively, in healthy volunteers. The correlation coefficient ( $r$ ) between the mean values of the levofloxacin concentrations in the blood plasma and the saliva of patients with CAP was 0.953 and that of healthy volunteers was 0.977.

**DISCUSSION:** Pharmacokinetic parameters were calculated based on blood plasma and saliva concentrations. Their comparative analysis revealed almost the same absorption rate from the gastrointestinal tract in patients and healthy volunteers. Correlation-regression analysis revealed a high correlation between the average values of  $C_{\max}$  in saliva and plasma both in the patient ( $r=0.96$ ) and healthy volunteer group ( $r=0.98$ ).

**CONCLUSIONS:** With statistically significant differences in the areas under pharmacokinetic curves in blood plasma and saliva, the remaining pharmacokinetic parameters of saliva and blood plasma did not significantly differ between patients with CAP and healthy volunteers. A significant direct correlation was revealed between the mean concentration and pharmacokinetic parameters in saliva and blood plasma in both groups. The study demonstrated the possibility of using saliva as a biomaterial in the study of levofloxacin pharmacokinetics.

**Keywords:** levofloxacin; quantitation; blood plasma; saliva, pharmacokinetics; correlation.

## To cite this article:

Krasnykh LM, Goroshko OA, Tsyganko DV, Berdnikova NG, Krasnyanskaya VG, Checha OA. Comparative pharmacokinetics of levofloxacin in the saliva and blood plasma of patients with pneumonia. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2021;27(4):355–364. DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-4-355-364>

Received: 27.07.2021

Accepted: 10.08.2021

Published: 10.01.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Левифлоксацин относится к группе фторхинолонов III поколения и на сегодняшний день представляет собой один из ведущих антибиотиков с широким спектром антибактериальной активности. Его высокая эффективность, безопасность и экономическая доступность способствовали широкому применению в пульмонологии, оториноларингологии, хирургии, нефрологии, урологии, фтизиатрии, а также использованию при лечении особо опасных инфекций [1]. К действию препарата высокочувствительны грамположительные микроорганизмы (включая лекарственно устойчивые пневмококки), грамотрицательные бактерии и внутриклеточные возбудители. Левифлоксацин обладает оптимальными фармакокинетическими характеристиками, что является предиктором его успешного клинического применения. Удобство приема (1 р/сут) препарата также обуславливает его привлекательность для практического применения. Существенным преимуществом левифлоксацина следует считать его доступность как в парентеральной, так и в пероральной форме, что определяет возможность использования антибиотика в рамках ступенчатой терапии [2]. Эффективность терапии зависит от ряда параметров: выбора адекватной дозировки антибиотика, приверженности пациента к терапии и др. Коррекция дозы может потребоваться при возникновении неблагоприятных эффектов, особенно у лиц с почечной недостаточностью (клиренс креатинина меньше 50 мл/мин), при возникновении резистентности патогена к левифлоксацину в диапазоне терапевтически эффективных концентраций и проч. [3, 4].

Не менее важно учитывать комплаентность пациентов и вовремя выявлять отклонения от назначенной схемы приема антибиотика. Разработка рациональных схем лечения и дозирования препарата требует проведения мониторинга концентрации антибактериальных препаратов и фармакокинетических исследований с целью прогнозирования его клинической и микробиологической эффективности [5]. Левифлоксацин все чаще используется для лечения внебольничной пневмонии (ВП) из-за его мощного бактерицидного действия [6], более высокой концентрации препарата в крови, обширного тканевого распределения и более высокой биодоступности [7]. Фармакокинетические/фармакодинамические исследования последних лет доказали, что бактерицидная активность левифлоксацина зависит от его концентрации в плазме крови и тканях [8], и этот показатель возрастает с увеличением концентрации препарата в определенном диапазоне [9].

Доказательства клинической и микробиологической эффективности, а также хорошей переносимости левифлоксацина получены в ходе многочисленных клинических исследований; об этом же свидетельствует и многолетний опыт его применения. Неслучайно левифлоксацин занимает уникальное место в современных

схемах антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей у взрослых [1].

На сегодняшний день установлена взаимосвязь между величиной минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика в отношении возбудителя инфекции и его фармакокинетикой. Существуют определенные фармакокинетические параметры, оценка которых позволяет достоверно предсказывать бактериологическую эффективность более чем в 80% случаев. Основным параметром — время, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает его минимальную подавляющую концентрацию для конкретного возбудителя ( $t > \text{МПК}$ ) [10]. Эффективность левифлоксацина также может прогнозироваться с помощью площади под фармакокинетической кривой ( $AUC_{0-24}$ ) [11].

Концентрации левифлоксацина не всегда достигает желаемого уровня при введении в стандартной дозе, поэтому измерение концентраций левифлоксацина в плазме или других альтернативных матрицах (слюна и др.) может помочь клиницистам принимать обоснованные решения о дозировке, режиме введения и т. д. Терапевтический лекарственный мониторинг с использованием отбора проб слюны имеет ряд преимуществ перед забором образцов плазмы [12]. Слюна как объект исследования представляет особый интерес для фармакокинетиков в связи с простотой и неинвазивностью отбора проб для анализа и может рассматриваться как альтернатива плазме крови при изучении фармакокинетических параметров [13, 14].

Обнаруженная для некоторых препаратов прямая зависимость между их содержанием в слюне и плазме позволяет использовать слюну для фармакокинетических и биофармацевтических исследований [15, 16].

**Цель исследования** — изучение сравнительной фармакокинетики левифлоксацина в плазме и слюне пациентов с внебольничной пневмонией и оценка возможности использования слюны в качестве альтернативной матрицы для отбора проб при проведении фармакокинетических исследований.

Научно-исследовательская работа была одобрена локальным этическим комитетом при ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы». Все участники подписали информированное согласие на проведение клинического исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проб с целью определения левифлоксацина в плазме крови и слюне проводили на системе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) Agilent 1200 (Agilent, США), включающей бинарный насос, автосамплер, термостат колонок, спектрофотометрический детектор (ультрафиолетовый (УФ) детектор) с переменной длиной волны в диапазоне 190–600 нм. Обработку данных проводили при помощи программного

обеспечения ChemStation (Agilent, США). Для хроматографического разделения использовали хроматографическую колонку Eclipse-XD8 C18 (150×4,6 мм; 5 мкм) (Agilent, США). Анализ проводили с использованием УФ-детектирования при длине волны  $\lambda=285$  нм. Элюирование осуществляли смесью ацетонитрил/вода в соотношении 30:70 с добавлением 0,1% муравьиной кислоты в изократическом режиме. Скорость потока — 0,8 мл/мин; объем пробы вводимой в аналитическую систему — 50 мкл; температура термостата колонки — 23 °С. Время удерживания левофлоксацина в этих условиях составило  $4,85 \pm 0,11$  мин. Для количественного определения левофлоксацина использовали метод абсолютной калибровки. Для оценки линейности методики осуществляли построение калибровочной кривой и для извлечения левофлоксацина из плазмы и/или слюны готовили его концентрированный (маточный) раствор в этиловом спирте с концентрацией 1 мг/мл. Методом последовательных разведений получили серию стандартных растворов в диапазоне концентраций 0,2–10 мкг/мл. Калибровочные модельные смеси готовили внесением в интактную плазму крови и/или слюну соответствующих стандартных растворов левофлоксацина. Диапазон концентраций выбирали на основании интервала концентраций, ожидаемого в данном исследовании.

Пробоподготовку биопроб осуществляли методом осаждения белков. Во все образцы плазмы крови и/или слюны объемом 200 мкл добавляли по 600 мкл 50% трифторуксусной кислоты, интенсивно встряхивали на Vortex 2 IKA в течение 1 мин. Затем пробы центрифугировали 10 мин при 4500 об/мин. Верхний слой супернатанта переносили в хроматографические флаконы и анализировали на ВЭЖХ.

Валидацию методики проводили согласно требованиям Руководства по экспертизе лекарственных средств [17] и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) [18]. Предел обнаружения левофлоксацина в слюне и плазме крови составил 0,2 мкг/мл. Метод сохранял линейность в диапазоне концентрации от 0,2 до 8 мкг/мл, с коэффициентом регрессии  $R^2=0,995$  для плазмы крови и  $R^2=0,991$  — для слюны. Степень извлечения левофлоксацина составляла 87%. Прецизионность и точность характеризовалась коэффициентом вариации менее 5%, что соответствует валидационным требованиям для методов определения препаратов в биожидкостях.

В фармакокинетическом исследовании принимали участие 10 здоровых добровольцев (6 мужчин, 4 женщины) от 30 до 45 лет и 10 пациентов с ВП нетяжелого течения, возраст  $42 \pm 10,3$  лет, 5 мужчин и 5 женщин с клинически и лабораторно-инструментально подтвержденным диагнозом ВП. Масса тела испытуемых составляла от 54 до 92 кг.

Пациенты и добровольцы принимали 1 таблетку (доза 500 мг) левофлоксацина внутрь утром, натощак. Отбор

образцов крови и слюны осуществляли до (исходная проба крови) и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10 и 24 ч после приема препарата. Отобранную кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин для отделения плазмы. Отделенную плазму хранили при температуре  $-35$  °С до проведения анализа. Отобранную слюну фильтровали, полученные фильтраты хранились в морозильнике при температуре  $-35$  °С до момента проведения анализов.

Расчет фармакокинетических параметров исследуемых препаратов был проведен с помощью фармакокинетической программы Kinetica 4.4.1 (2004, Termo Corporation, США). Определялись следующие фармакокинетические параметры:  $C_{\max}$  — максимальная концентрация препарата (мкг/мл);  $T_{\max}$  — время достижения максимальной концентрации (ч);  $AUC_{0-t}$  — площадь под фармакокинетической кривой в диапазоне от 0 до последней экспериментальной точки на кривой (мкг×час/мл);  $AUC_{0-\infty}$  — общая площадь под фармакокинетической кривой с нулевой точки до бесконечности (мкг×ч/мл);  $t_{1/2}$  — период полувыведения (ч),  $MRT$  — среднее время удержания лекарственного средства в крови (ч);  $Cl/F$  — клиренс (л/час);  $V_{ss}/F$  — общий объем распределения (л).

Статистический анализ был выполнен при помощи компьютерной программы Statistica 6.0 (Dell, США). Все статистические расчеты проводились для 95% доверительного интервала. Полученные результаты анализировались методами описательной статистики, с расчетом значений среднего ( $M$ ), среднего геометрического ( $G_{\text{mean}}$ ), стандартного отклонения ( $SD$ ), медианы ( $M \pm m$ ) и коэффициента вариации ( $CV$ , %).

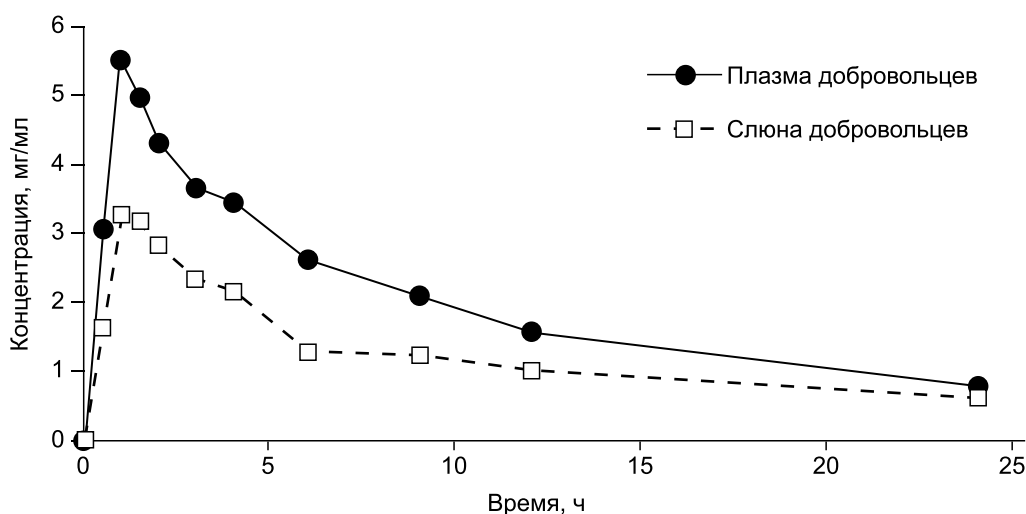
Оценка достоверности различий между парными выборками значений концентраций препаратов в плазме крови и слюне; а также фармакокинетических параметров, рассчитанных по данным в плазме и слюне, проведена с использованием критерия Манна–Уитни и корреляционно-регрессионного анализа. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании были определены концентрации левофлоксацина в плазме крови и слюне после 1-кратного перорального приема в дозе 500 мг пациентами с ВП и добровольцами. Усредненные фармакокинетические кривые представлены на рис. 1 и 2, где анализируемое вещество определялось в течение 24 ч.

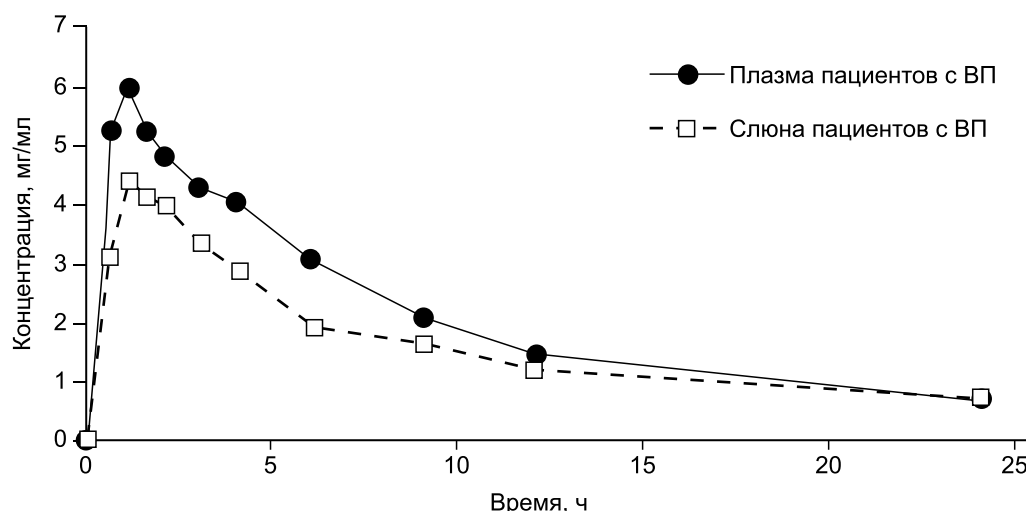
Максимальная концентрация в плазме крови и слюне пациентов с ВП достигалась через 1 ч после приема препарата и составляла  $C_{\max}=5,98 \pm 2,89$  мкг/мл и  $C_{\max}=4,41 \pm 3,83$  мкг/мл соответственно. Затем концентрация левофлоксацина начинала экспоненциально снижаться в обеих биожидкостях и уже через 9 ч уменьшалась более чем на 60% от  $C_{\max}$ .

Достижение максимальной концентрации в плазме крови и слюне наблюдалось также через 1 ч после приема



**Рис. 1.** Фармакокинетические профили левофлоксацина в плазме крови и слюне пациентов с внебольничной пневмонией после 1-кратного перорального приема в дозе 500 мг.

**Fig. 1.** Pharmacokinetic profiles after a single oral dose of 500 mg of levofloxacin in the blood plasma and saliva of patients with community-acquired pneumonia.



**Рис. 2.** Фармакокинетические профили левофлоксацина в плазме крови и слюне добровольцев после 1-кратного перорального приема в дозе 500 мг.

**Fig. 2.** Pharmacokinetic profiles after a single oral dose of 500 mg of levofloxacin in the blood plasma and saliva of volunteers.

изучаемого препарата добровольцами:  $5,52 \pm 3,07$  мкг/мл для плазмы крови,  $3,25 \pm 0,85$  мкг/мл. К 24 ч в среднем обнаруживалось в плазме крови  $0,79 \pm 0,4$  мкг/мл, в слюне —  $0,63 \pm 0,34$  мкг/мл.

Параметры описательной статистики индивидуальных значений концентрации левофлоксацина в плазме и слюне испытуемых приведены в табл. 1 и 2.

Наблюдается значительная индивидуальная вариабельность концентраций внутри группы в плазме крови (25,3–52,7%) и слюне (10,7–68,9%) пациентов с ВП согласно данным табл. 1.

Среди статистических параметров, приведенных в табл. 2, наблюдается значительная индивидуальная вариабельность концентраций внутри группы в плазме крови (9,7–60,3%) и слюне (16,4–54,8%) добровольцев. При этом имеются достоверные различия ( $p \leq 0,05$ )

между средними концентрациями левофлоксацина в слюне и плазме в обеих группах.

По полученным усредненным данным был проведен корреляционно-регрессионный анализ между средними значениями концентраций левофлоксацина в плазме крови и в слюне добровольцев и пациентов с ВП (рис. 3, 4).

Между исследуемыми признаками и в пробах пациентов с ВП и в пробах добровольцев выявлена высокая степень линейной корреляции, сила связи признаков по шкале Чеддока весьма высокая. Коэффициент корреляции ( $r$ ) между средними значениями концентраций левофлоксацина в плазме крови и в слюне пациентов с ВП составил 0,953, добровольцев — 0,977. Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) уравнения парной линейной регрессии в плазме крови и в слюне пациентов с ВП и добровольцев



равен 0,913 и 0,96 соответственно. Средняя ошибка аппроксимации не превышает 10%.

Полученные экспериментальные данные концентрации левофлоксацина обрабатывали с использованием метода математического моделирования, что позволило рассчитать параметры фармакокинетики. Значения

усредненных фармакокинетических параметров левофлоксацина после однократного приема внутрь пациентами с ВП и добровольцами представлены в табл. 3 и 4.

Сравнительный анализ фармакокинетических параметров (табл. 3) показал, что у пациентов с ВП  $AUC_{0-\infty}$  в плазме крови ( $61,36 \pm 10,08$  мкг $\times$ ч/мл) больше  $AUC_{0-\infty}$  в слюне

**Таблица 1.** Статистические параметры индивидуальных уровней концентраций левофлоксацина в плазме крови и слюне пациентов с внебольничной пневмонией после приема внутрь препарата в дозировке 500 мг ( $n=10$ )

**Table 1.** Statistical parameters of individual concentration levels after the oral administration at 500 mg of levofloxacin in the blood plasma and saliva of patients with community-acquired pneumonia ( $n=10$ )

Показатели	Время, ч										
	0	0,5	1	1,5	2	3	4	6	9	12	24
Концентрация левофлоксацина (мкг/мл) в плазме											
Mean	0	5,25	5,98	5,23	4,85	4,25	3,97	3,07	2,08	1,49	0,71
$G_{mean}$	0	4,01	5,19	5,07	4,72	4,01	3,81	2,92	2,00	1,39	0,64
SD	0	2,77	2,89	1,45	1,23	1,44	1,21	1,12	0,6	0,62	0,3
CV, %	0	52,7	48,3	27,8	25,3	33,8	30,3	36,5	28,8	41,9	42,3
Median	0	5,71	7,65	5,61	5,06	4,25	4,03	2,77	2,17	1,23	0,75
Концентрация левофлоксацина (мкг/мл) в слюне											
Mean	0	3,12	4,41	4,14	3,99	3,37	2,91	1,94	1,65	1,23	0,73
$G_{mean}$	0	2,04	3,83	3,64	3,68	3,16	2,74	1,81	1,53	1,12	0,72
SD	0	2,15	2,22	2,05	1,73	1,28	1,13	0,79	0,78	0,63	0,08
CV, %	0	68,9	50,5	49,5	43,5	37,8	38,7	40,9	47,7	50,8	10,7
Median	0	3,91	3,94	3,91	3,28	3,16	2,87	2,07	1,49	1,11	0,69

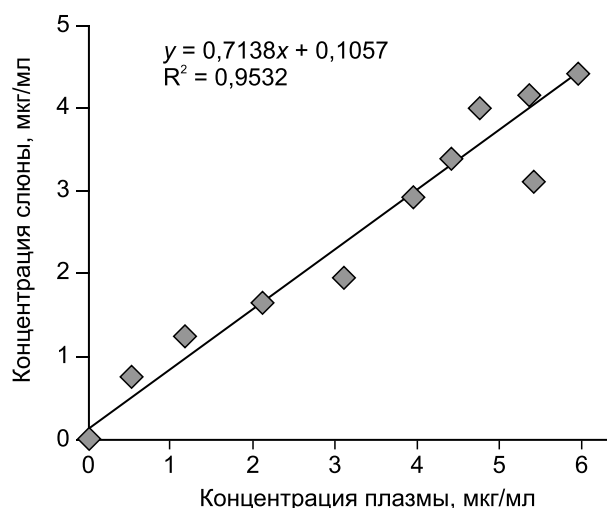
Примечание: ВП — внебольничная пневмония; Mean — среднее;  $G_{mean}$  — среднее геометрическое; SD — стандартное отклонение; Median — медиана; CV — коэффициент вариации.

**Таблица 2.** Статистические параметры индивидуальных уровней концентраций левофлоксацина в плазме крови и слюне добровольцев после приема внутрь препарата в дозировке 500 мг ( $n=10$ )

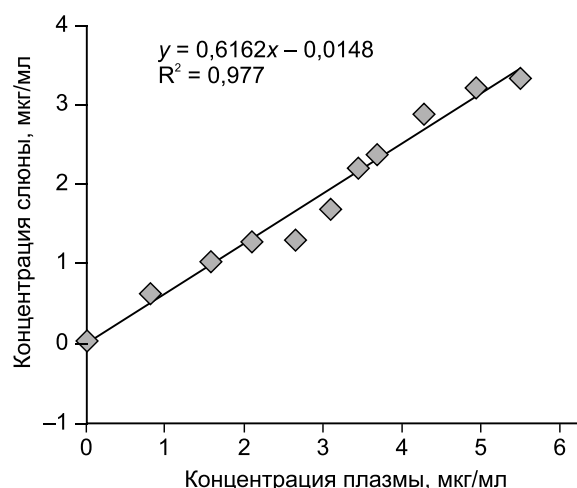
**Table 2.** Statistical parameters of individual concentration levels after the oral administration of the drug at 500 mg of levofloxacin in the blood plasma and saliva of volunteers ( $n=10$ )

Показатели	Время, ч										
	0	0,5	1	1,5	2	3	4	6	9	12	24
Концентрация левофлоксацина (мкг/мл) в плазме											
Mean	0	3,08	5,52	4,98	4,31	3,68	3,44	2,64	2,09	1,59	0,79
$G_{mean}$	0	2,38	4,16	4,9	4,29	3,64	3,77	2,61	2,07	1,57	0,71
SD	0	1,85	3,07	1,01	0,42	0,56	0,74	0,49	0,31	0,27	0,41
CV, %	0	60,3	55,7	20,0	9,7	15,3	21,5	18,6	14,6	16,7	51,1
Median	0	2,94	5,71	4,78	4,32	3,61	3,29	2,62	2,06	1,56	0,66
Концентрация левофлоксацина (мкг/мл) в слюне											
Mean	0	1,65	3,29	3,17	2,84	2,34	2,17	1,29	1,03	1,02	0,63
$G_{mean}$	0	1,43	3,18	2,96	2,78	2,31	2,08	1,28	1,21	0,98	0,57
SD	0	0,91	0,85	1,16	0,59	0,44	0,72	0,21	0,27	0,32	0,34
CV, %	0	54,8	25,9	36,5	20,8	18,9	33,0	16,4	22,1	30,9	54,4
Median	0	1,38	3,47	3,26	2,81	2,41	2,16	1,22	1,12	1,01	0,51

Примечание: Mean — среднее;  $G_{mean}$  — среднее геометрическое; SD — стандартное отклонение; Median — медиана; CV — коэффициент вариации.



**Рис. 3.** Регрессионный анализ усредненных концентраций в плазме и слюне пациентов с внебольничной пневмонией.  
**Fig. 3.** Regression analysis of mean plasma and saliva concentrations in patients with community-acquired pneumonia.



**Рис. 4.** Регрессионный анализ усредненных концентраций в плазме и слюне добровольцев.  
**Fig. 4.** Regression analysis of mean concentrations in plasma and saliva of volunteers.

(50,48±8,82 мкг×ч/мл). Период полувыведения и время удерживания левофлоксацина в слюне имеет тенденцию к увеличению. Левофлоксацин достаточно долго удерживается в организме и составляет 12,36±5,68 ч в плазме крови и 14,08±3,91 ч — в слюне пациентов с ВП.

При анализе представленных данных видно, что в плазме крови добровольцев площадь под фармакокинетической кривой составила 50,97±6,90 мкг×ч/мл, период полувыведения — 7,38±1,37 ч и время удерживания 9,70±1,56 ч, причем была меньше (28,83±3,88 мкг×ч/мл)

и обнаруживалась тенденция к уменьшению периода полувыведения (6,02±2,06 ч) и времени удерживания (8,69±3,23 ч) по сравнению со слюной.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из полученных данных, средние концентрации левофлоксацина в слюне достоверно ниже, чем в плазме крови в обеих группах. Соответственно значения площадей под кривой ( $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$ ) при сравнении

**Таблица 3.** Значение фармакокинетических параметров левофлоксацина после однократного приема внутрь пациентами с внебольничной пневмонией в дозе 500 мг

**Table 3.** The value of the pharmacokinetic parameters of levofloxacin after a single oral administration at 500 mg in patients with community-acquired pneumonia

	$AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл	$AUC_{0-\infty}$ , мкг×ч/мл	$C_{max}$ , мкг/мл	$T_{max}$ , ч	$t_{1/2}$ , ч	MRT, ч	Cl/F, л/ч	Vss/F, л
Плазма (пациенты с ВП)								
Mean	51,34	61,36	7,11	1,10	8,92	12,36	8,32	101,8
$G_{mean}$	50,41	60,67	7,00	1,00	8,28	11,43	8,22	94,14
SD	11,04	10,06	1,32	0,55	4,04	5,68	1,48	48,64
CV, %	21,5	16,4	18,5	49,8	45,2	45,9	17,8	47,8
Median	51,10	59,40	7,65	1,00	7,80	10,80	8,40	91,00
Слюна (пациенты с ВП)								
Mean	39,96	50,48	5,55	1,30	9,96	14,08	10,12	147,22
$G_{mean}$	38,92	49,86	5,45	1,08	9,82	13,65	10,00	137,15
SD	10,19	8,82	1,13	0,97	1,89	3,91	1,78	61,02
CV, %	25,5	17,5	20,4	64,9	19,0	27,8	17,6	41,4
Median	38,60	48,90	5,67	1,00	8,90	12,10	10,20	128,40

Примечание: ВП — внебольничная пневмония; Mean — среднее;  $G_{mean}$  — среднее геометрическое; SD — стандартное отклонение; Median — медиана; CV — коэффициент вариации.

**Таблица 4.** Значение фармакокинетических параметров левофлоксацина после однократного приема внутрь пациентами с внебольничной пневмонией в дозе 500 мг

**Table 4.** The value of the pharmacokinetic parameters of levofloxacin after a single oral administration at 500 mg in patients with community-acquired pneumonia Показатели

	$AUC_{0-t}$ , мкг×ч/мл	$AUC_{0-\infty}$ , мкг×ч/мл	$C_{max}$ , мкг/мл	$T_{max}$ , ч	$t_{1/2}$ , ч	MRT, ч	Cl/F, л/ч	Vss/F, л
Плазма (добровольцы)								
Mean	36,40	50,97	6,26	1,08	7,38	9,70	9,93	98,43
$G_{mean}$	35,27	50,58	6,03	1,00	7,28	9,60	9,86	96,50
SD	10,52	6,90	2,00	0,49	1,37	1,56	1,30	20,68
CV, %	28,9	13,5	31,9	45,4	18,6	16,1	13,1	21,0
Median	33,75	49,40	5,83	1,00	6,95	9,30	10,15	101,9
Слюна (добровольцы)								
Mean	20,57	28,83	4,08	1,58	6,02	8,69	17,55	147,83
$G_{mean}$	20,48	28,62	3,95	1,47	5,73	8,19	17,42	143,00
SD	2,06	3,88	0,74	0,74	2,06	3,23	2,32	38,54
CV, %	10,0	13,5	18,5	46,5	34,2	37,2	13,2	26,1
Median	20,20	28,40	4,08	1,50	5,55	8,11	17,55	147,55

Примечание: Mean — среднее;  $G_{mean}$  — среднее геометрическое; SD — стандартное отклонение; Median — медиана; CV — коэффициент вариации;  $C_{max}$  — максимальная концентрация препарата;  $T_{max}$  — время достижения максимальной концентрации;  $AUC_{0-t}$  — площадь под фармакокинетической кривой в диапазоне от 0 до последней экспериментальной точки на кривой;  $AUC_{0-\infty}$  — общая площадь под фармакокинетической кривой с нулевой точки до бесконечности;  $t_{1/2}$  — период полувыведения; MRT — среднее время удержания лекарственного средства в крови (час); Cl/F — клиренс; Vss/F — общий объем распределения.

слюны и плазмы крови в этих группах также достоверно различаются. Для  $AUC_{0-t}$  в группе пациентов с ВП  $p=0,028$ , в группе добровольцев  $p=0,038$ . Для  $AUC_{0-\infty}$  в группе пациентов с ВП  $p=0,044$ , в группе добровольцев  $p=0,0012$ . При сравнительном анализе фармакокинетических параметров наблюдается практически одинаковая скорость всасывания из желудочно-кишечного тракта у пациентов с ВП и здоровых добровольцев. Остальные фармакокинетические параметры левофлоксацина, рассчитанные по его концентрациям в плазме крови и слюне добровольцев и пациентов с ВП статистически достоверно не различаются. Однако при корреляционно-регрессионном анализе наблюдается высокая корреляционная зависимость между средними концентрациями в слюне и плазме как у пациентов с ВП ( $r=0,96$ ), так и в группе добровольцев ( $r=0,98$ ). Полученные данные свидетельствуют о возможности использования слюны в качестве альтернативы плазме крови. Использование слюны вызывает интерес еще и потому, что концентрация лекарственных веществ в слюне характеризует уровень несвязанного с белками фракции лекарственного средства в плазме крови. Это особенно важно для веществ, имеющих высокий коэффициент связывания с белками крови.

Также было выполнено сравнение фармакокинетических параметров по концентрации левофлоксацина в плазме крови и слюне между пациентами с ВП и добровольцами. Достоверных различий между этими группами

не наблюдалось. Это дает возможность использовать слюну как для терапевтического лекарственного мониторинга, так и для других фармакокинетических исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Фармакокинетические параметры слюны и плазмы крови достоверно не различаются у пациентов с ВП и добровольцев.
2. Обнаружена значительная прямая корреляция между средними концентрациями и фармакокинетическими параметрами в слюне и плазме крови как в группе добровольцев, так и в группе пациентов с ВП.
3. Показана возможность использования слюны в качестве биоматериала при изучении фармакокинетики левофлоксацина.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

**Funding source.** The work was carried out within the framework of the state assignment of the Scientific Centre for Expert



Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia No. 056-00005-21-00 for conducting applied scientific research (state registration number NIR 121022000154-2).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.М. Красных — проведение эксперимента, анализ полученных данных и расчет фармакокинетических параметров; О.А. Горошко — расчет статистических параметров и написание статьи; Н.Г. Бердникова — дизайн эксперимента и отбор биологических образцов;

Д.В. Цыганко — разработка концепции и отбор исследуемых групп пациентов и добровольцев; В.Г. Краснянская — пробоподготовка биобразцов для проведения эксперимента; О.А. Чеча — работа с литературными источниками для подготовки статьи.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Author contributions: L.M. Krasnykh conducted the experiment, analyzed the data obtained, and calculated the pharmacokinetic parameters; O.A. Goroshko calculated the statistical parameters and wrote the article; N.G. Berdnikova created the experiment design and selected the biological samples; D.V. Tsyganko developed the concept and selected the study groups of patients and volunteers; V.G. Krasnyanskaya prepared the biosamples for the experiment; O.A. Checha worked with literary sources to prepare the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д., Олефир Ю.В., и др. Критерии взаимозаменяемости медицинских препаратов левофлоксацина в Российской Федерации // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50, № 10. С. 41–46.
2. Синопальников А.И. Левофлоксацин: роль и место в лечении инфекций нижних дыхательных путей // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, № 11. С. 851–860.
3. Сокова Е.А., Архипов В.В., Мазеркина И.А., Муслимова О.В. Некоторые аспекты оценки лекарственного поражения почек // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. Т. 8, № 3. С. 123–133. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-123-133
4. Мазеркина И.А., Евтеев В.А., Прокофьев А.Б., и др. β-лактамы антибиотики – межлекарственное взаимодействие на уровне транспортеров органических анионов OAT1 и OAT3 // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020. Т. 10, № 3. С. 177–183. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-3-177-183
5. Падейская Е.Н. Фармакокинетика левофлоксацина как основа режима дозирования и оптимизация схем лечения // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2005. № 2. С. 58–71.
6. Кречиков В.А. Левофлоксацин при внебольничной пневмонии: настоящее и перспективы // Практическая пульмонология. 2016. № 1. С. 30–33.
7. Friedman H., Song X., Crespi S., Navaratnam P. Comparative analysis of length of stay, total costs, and treatment success between intravenous moxifloxacin 400 mg and levofloxacin 750 mg among hospitalized patients with community-acquired pneumonia // Value Health. 2009. Vol. 12, N 8. P. 1135–1143. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00576.x
8. Cao G., Zhu Y., Xie X., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in bronchial mucosa and lung tissue of patients undergoing pulmonary operation // Exp Ther Med. 2020. Vol. 20, N 1. P. 607–616. doi: 10.3892/etm.2020.8715
9. Cao G., Zhang J., Wu X., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin injection in healthy Chinese volunteers

and dosing regimen optimization // J Clin Pharm Ther. 2013. Vol. 38, N 5. P. 394–400. doi: 10.1111/jcpt.12074

10. Зырянов С.К., Козлов Р.С., Макушкин Б.Б. Новый взгляд на известные антибиотики: как правильно использовать фармакодинамические параметры // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 2. С. 125–129.

11. Ghimire S., Maharjan B., Jongedijk E.M., et al. Evaluation of Saliva as a Potential Alternative Sampling Matrix for Therapeutic Drug Monitoring of Levofloxacin in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis // Antimicrob Agents Chemother. 2019. Vol. 63, N 5. P. doi: 10.1128/AAC.02379-18

12. Кочурова Е.В. Диагностические возможности слюны // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59, № 1. С. 13–15.

13. Абаимов Д.А., Сариев А.К., Носкова Т.Ю., и др. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т. 5, № 2. С. 31–41.

14. Madhavi M., Mary Priyanka U. Influence of follicular and luteal phase on levofloxacin pharmacokinetics in female volunteers // Int J Pharm Bio Sci. 2014. Vol. 5, N 1. P. 305–312.

15. Стародубцев А.К., Золкина И.В., Кондратенко С.Н., Беязкова Г.А. Изучение фармакокинетики пентоксифиллина по динамике его распределения в крови и слюне здоровых добровольцев // Химико-фармацевтический журнал. 2008. Т. 42, № 1. С. 3–5. doi: 10.30906/0023-1134-2008-42-1-3-5

16. Mohamed S., Mvungi H.C., Sariko M., et al. Levofloxacin pharmacokinetics in saliva as measured by a mobile microvolume UV spectrophotometer among people treated for rifampicin-resistant TB in Tanzania // J Antimicrob Chemother. 2021. Vol. 76, N 6. P. 1547–1552. doi: 10.1093/jac/dkab057

17. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1 / под ред. А.Н. Миронова. Москва: Гриф и К., 2013

18. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. Biopharmaceutics, 2018.

## REFERENCES

1. Kocherovets VI, Bunyatyan ND, Olefir YV, et al. Criteria for interchangeability of levofloxacin based medicinal products in the Russian

Federation. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2016;50(10):41–46. (In Russ).

2. Sinopal'nikov AI. Levofloxacin: role and place in the treatment of infections of the lower respiratory tracts. *Klinicheskaya medicina*. 2016;94(11):851–860. (In Russ).
3. Sokova EA, Arkhipov VV, Mazerkina IA, Muslimova OV. Some Aspects of Drug Induced Nephrotoxicity Assessment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):123–133. (In Russ). doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-123-133
4. Mazerkina IA, Evteev VA, Prokofiev AB, et al.  $\beta$ -Lactam Antibiotics – Drug-Drug Interaction Mediated by Organic Anion Transporters OAT1 and OAT3. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):177–183. (In Russ). doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-3-177-183
5. Padejskaya EN. Farmakokinetika levofloksatsina kak osnova rezhima dozirovaniya i optimizatsii skhem lecheniya. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2005;(2):58–71. (In Russ).
6. Krechikov VA. Levofloksatsin pri vnebol'nicnoi pnevmonii: nastoyashchee i perspektivy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016;(1):30–33. (In Russ).
7. Friedman H, Song X, Crespi S, Navaratnam P. Comparative analysis of length of stay, total costs, and treatment success between intravenous moxifloxacin 400 mg and levofloxacin 750 mg among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Value Health*. 2009;12(8):1135–1143. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00576.x
8. Cao G, Zhu Y, Xie X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in bronchial mucosa and lung tissue of patients undergoing pulmonary operation. *Exp Ther Med*. 2020;20(1):607–616. doi: 10.3892/etm.2020.8715
9. Cao G, Zhang J, Wu X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin injection in healthy Chinese volunteers and dosing regimen optimization. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):394–400. doi: 10.1111/jcpt.12074
10. Zyryanov SK, Kozlov RS, Makushkin BB. A Novel View on Common Antibiotics: How to Properly Use Pharmacodynamic Parameters. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(2):125–129.
11. Ghimire S, Maharjan B, Jongedijk EM, et al. Evaluation of Saliva as a Potential Alternative Sampling Matrix for Therapeutic Drug Monitoring of Levofloxacin in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(5). doi: 10.1128/AAC.02379-18
12. Kochurova EV. The diagnostic possibilities of saliva. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;59(1):13–15.
13. Abaimov DA, Sariev AK, Noskova TY et al. Modern technologies in therapeutic drug monitoring (review). *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013;5(2):31–41.
14. Madhavi M, Mary Priyanka U. Influence of follicular and luteal phase on levofloxacin pharmacokinetics in female volunteers. *Int J Pharm Bio Sci*. 2014;5(1):305–312.
15. Starodubcev AK, Zolkina IV, Kondratenko SN, Belyakova GA. Pharmacokinetics of pentoxifylline studied using the dynamics of drug distribution in the blood and saliva of healthy volunteers. *Khimikofarmatsevticheskii zhurnal*. 2008;42(1):3–5. (In Russ). doi: 10.30906/0023-1134-2008-42-1-3-5
16. Mohamed S, Mvungi HC, Sariko M, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in saliva as measured by a mobile microvolume UV spectrophotometer among people treated for rifampicin-resistant TB in Tanzania. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(6):1547–1552. doi: 10.1093/jac/dkab057
17. Mironov AN. *Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv*. Tom 1. Moscow: Grif i K; 2013.
18. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. *Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry*. Biopharmaceutics; 2018.

## ОБ АВТОРАХ

**\*Красных Людмила Михайловна**, к.б.н.;

адрес: Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>,  
e-mail: krasnyh@expmed.ru

**Горошко Ольга Александровна**, к.фарм.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0448-3612>,  
e-mail: goroshko@expmed.ru

**Цыганко Дмитрий Викторович**; e-mail: riverdrinkins@mail.ru

**Бердникова Надежда Георгиевна**, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>,  
e-mail: berdnad@mail.ru

**Краснянская Виктория Григорьевна**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7604-8172>,  
e-mail: krasnyanskaya65@mail.ru

**Чеча Ольга Александровна**, к.б.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7900-1078>,  
e-mail: checha@expmed.ru

## AUTHORS INFO

**\*Liudmila M. Krasnykh**, MD, Cand. Sci. (Biol.);

address: 8–2 Petrovskiy bulvar, 127051, Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>,  
e-mail: krasnyh@expmed.ru

**Olga A. Goroshko**, MD, Cand. Sci. (Pharm.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0448-3612>,  
e-mail: goroshko@expmed.ru

**Dmitry V. Tsyganko**; e-mail: riverdrinkins@mail.ru

**Nadezhda G. Berdnicova**, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2036-7403>,  
e-mail: berdnad@mail.ru

**Viktoria G. Krasnyanskaya**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7604-8172>,  
e-mail: krasnyanskaya65@mail.ru

**Olga A. Checha**, MD, Cand. Sci. (Biol.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7900-1078>,  
e-mail: checha@expmed.ru