

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ДОСТАВКИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В ПЕРЕДНЮЮ КАМЕРУ ГЛАЗА

© Э. В. Бойко, Д. В. Фокина, В. А. Рейтузов, С. И. Алекперов

ВМедА им. С.М. Кирова (С.-Петербург)

✧ Сравнивали эффективность неинвазивных методов доставки различных лекарственных форм левофлоксацина с помощью мягких контактных линз (МКЛ) и глазных капель левофлоксацина (ЛФ) и ЛФ с наличием пролонгатора — гипромеллозы. Выявлено, что МКЛ, насыщенные левофлоксацином, создают в водянистой влаге передней камеры глаза терапевтическую концентрацию. Это обусловлено постепенным высвобождением антибактериального средства из МКЛ в водянистую влагу передней камеры. Инстилляцией в каплях растворов ЛФ и ЛФ с гипромеллозой создают минимально-подавляющую концентрацию фторхинолона в водянистой влаге передней камеры глаза в течение 3 и 5 ч соответственно. Обсуждаются возможности применения каждой лекарственной формы в профилактических и лечебных целях.

✧ **Ключевые слова:** левофлоксацин; фторхинолоны; контактные линзы; внутриглазная инфекция.

В настоящее время широко обсуждаются различные способы введения антибактериальных препаратов для профилактики развития внутриглазных инфекций, в том числе, в виде глазных капель для инстилляций и лечебных мягких контактных линз [1–6].

В настоящее время широко используются в офтальмологии новые препараты, содержащие левофлоксацин (Офтаквикс, Сигницеф, Л-Оптик). В связи с появлением лекарственной формы, содержащей раствор левофлоксацина (ЛФ) на гипромеллозе, представляется целесообразным провести сравнение проникновения этого фторхинолона во внутренние структуры глаза.

ЦЕЛЬ

Сравнить эффективность методов введения (с помощью инстилляций, в т.ч. и при наличии «пролонгатора» лекарственных средств и мягких контактных линз) различных лекарственных форм левофлоксацина во влагу передней камеры глаза (ВПКГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие пациенты (всего 71 пациент (71 глаз)), оперируемые по поводу катаракты в клинике глазных болезней ВМедА методом факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы. Для насыщения применяли мягкие контактные линзы (МКЛ) 1-Day Acuvue фирмы «Johnson & Johnson» (США) — гидрогеле-

вая ионная с влагосодержанием 58%. Исследовали 0,5%-ный раствор левофлоксацина в виде раствора для инфузий — Таваник (действующее вещество левофлоксацин); 0,5%-й раствор левофлоксацина на гипромеллозе — Сигницеф (активный компонент — левофлоксацин гемигидрат, эквивалентный левофлоксацину 5 мг/мл) и МКЛ, насыщенную раствором ЛФ (Таваник) по разработанной на кафедре методике [10].

ЛФ и ЛФ на гипромеллозе (18 и 20 пациентов в каждой группе соответственно) применяли в виде инстилляций (пятикратно в течение одного часа) в конъюнктивальный свод в различные промежутки времени (от 1 до 4 ч.) до факоэмульсификации. На роговицу пациента (33 пациента) надевали МКЛ, насыщенную ЛФ в эти же промежутки времени. В самом начале операции забирали 0,1 мл ВПКГ (рис. 1 и 2). Анализ концентрации растворов ЛФ проводили методом спектрофлуориметрии на аппарате «НІТАСНІ 650–60», Япония.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования фармакокинетики в ВПКГ ЛФ из различных лекарственных форм отражены на графиках.

На рисунке 3 продемонстрирована фармакокинетика проникновения ЛФ в ВПКГ из ЛМКЛ. В ВПКГ достигается и терапевтическая концентрация препарата, она составляет $8,48 \pm 1,1$ мкг/мл и поддерживается в течение 3 часов и менее 1 часа сохраняется минимально

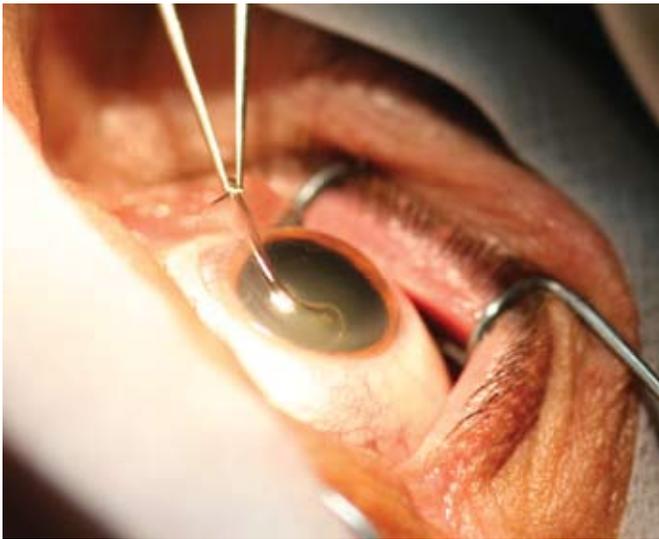


Рис. 1. Снятие линзы пинцетом перед операцией факоэмульсификации



Рис. 2. Забор ВПК глаза при помощи иглы 30 G и шприца

подавляющая концентрация (МПК) антибактериального препарата.

На рисунке 4 отражена фармакокинетика ЛФ в ВПКГ глаза после инстилляций глазных капель. Терапевтическая концентрация ЛФ в этом случае не достигается. Содержание МПК антибактериального препарата в ВПКГ после инстилляций ЛФ или ЛФ на гипромеллозе поддерживается не менее $3,0 \pm 0,4$ ч. и $5,0 \pm 0,45$ ч. соответственно. Различия между содержанием ЛФ в ВПКГ достоверны ($p < 0,05$). Содержание ЛФ и ЛФ на гипромеллозе при инстилляциях в ВПКГ составляет $1,65 \pm 0,7$ и $2,6 \pm 0,2$ мкг/мл, соответственно ($p < 0,05$).

Различия между средствами доставки антибактериального вещества при надевании на роговицу глаза ЛМКЛ и в виде инстилляций также

являются достоверными ($p < 0,05$), как по достижению терапевтической концентрации препарата, так и по временным показателям нахождения ЛФ в ВПКГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фторхинолоны широко применяются для лечения глазных инфекций [7, 8, 12, 17, 18]. ЛФ зарекомендовал себя эффективным препаратом, так как он обладает широким спектром антибактериального действия и в настоящее время к этому новому препарату резистентность микроорганизмов низкая. Кроме того, он хорошо переносится эпителием роговицы [4, 14]. Высокая концентрация препарата в глазных каплях, а также водородный показатель (рН) — 6,5 близкий к нейтральному, и незначительно отличающийся от рН слезы

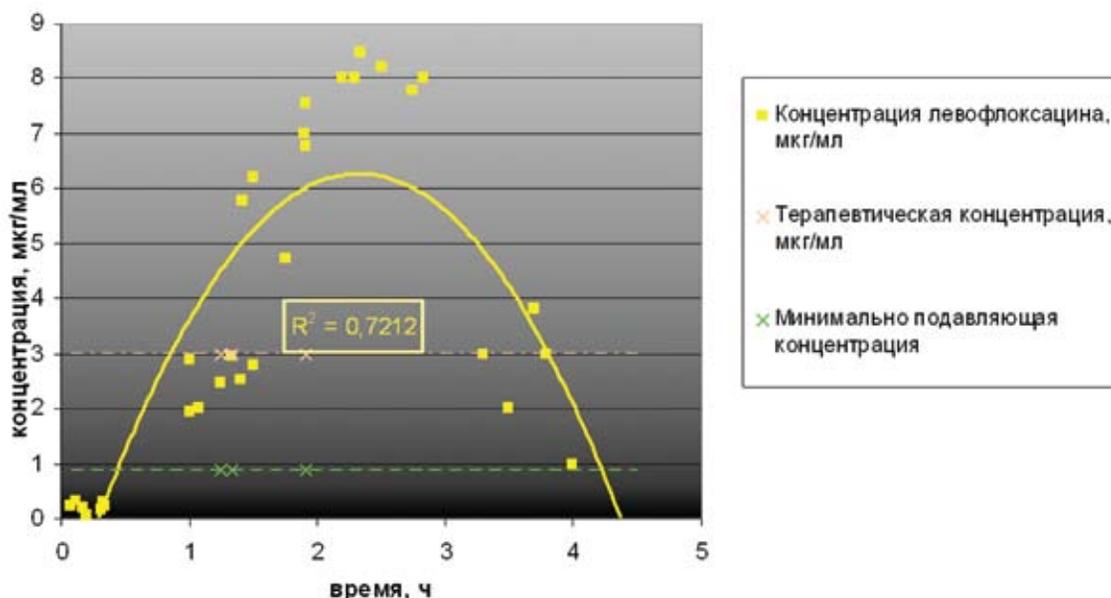


Рис. 3. Фармакокинетика проникновения ЛФ в ВПК из МКЛ-58 в зависимости от времени нахождения ее на глазу пациента

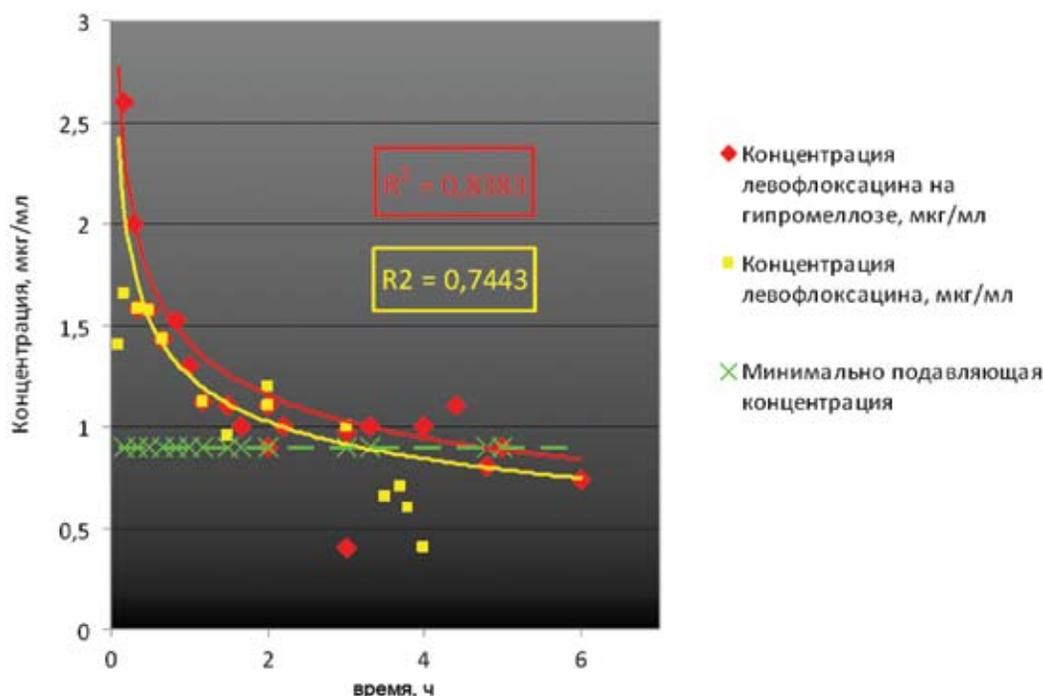


Рис. 4. Фармакокинетика ЛФ и ЛФ на гипромеллозе, введенного в ВПКГ глаза с помощью инстилляций

(7,0–7,4), определяет хорошее проникновение ЛФ через роговицу в ВПКГ. ЛФ в новой лекарственной форме содержит левофлоксацин гемигидрат, эквивалентный левофлоксацину 5 мг/мл, с рН — 7,0, совпадающим с рН слезы, и тем самым, обеспечивающий ещё более лучшее проникновение фторхинолона в ВПКГ. Кроме того, он содержит и гипромеллозу — полимерный материал из целлюлозы, который обеспечивает пролонгированное содержание препарата в слезной жидкости, омывающей глазное яблоко.

Проведенное нами сравнительное исследование различных лекарственных форм ЛФ позволяет предложить следующие рекомендации по их клиническому применению.

Надевание на роговицу ЛМКЛ обеспечивает медленное высвобождение лекарственного вещества, поступающего в ВПКГ в течение длительного времени и создает в ней терапевтическую концентрацию фторхинолона. Исследованиями, как сотрудниками кафедры [2, 3, 8, 9, 10], так и работами зарубежных авторов [13, 14, 15] показано, что ЛМКЛ целесообразно использовать в целях периоперационной антибиотикопрофилактики, особенно в случаях повышенного риска возникновения послеоперационных осложнений (увалевная катаракта, системные заболевания, единственный зрячий глаз и др.), а также на этапах медицинской эвакуации.

МКЛ, насыщенная ЛФ, обеспечивает пролонгированное выделение препарата, позволяя под-

держивать необходимую концентрацию антибиотика в лечебной зоне длительное время.

Многочисленные инстилляций этого же фторхинолона, по мнению В. Перрас, создают различные изменения (от резкого подъема концентрации в момент закапывания препарата и такого же резкого снижения) концентрации в биологических средах.

На рисунке 5 нами представлены зависимости [11].

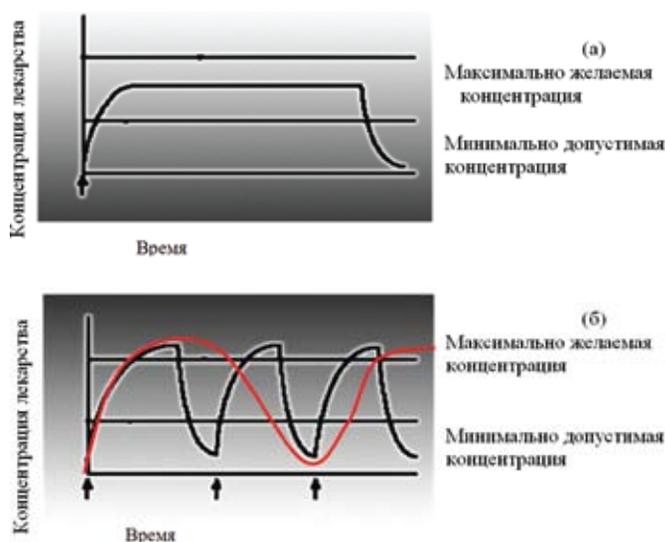


Рис. 5. Концентрация лекарства в лечебной зоне при однократном применении ЛФ, связанного с гидрогелем (а), при использовании метода многократных дозировок ЛФ и ЛФ на гипромеллозе (выделено красным) (б). Стрелками обозначен момент введения лекарства

Эффект пролонгации от использования в препарате ЛФ на гипромеллозе достигается тем, что после его инстилляций происходит постепенное снижение концентрации антибиотика, без резких подъёмов и спадов.

Инстилляцией раствора ЛФ на гипромеллозе позволяют создать МПК антибиотика в ВПКГ до 5 часов. Эта лекарственная форма за счет наличия пролонгирующей добавки и более высокого показателя рН, обеспечивает более высокую МПК антибактериального препарата в ВПКГ по сравнению с раствором для инфузий ЛФ ($p < 0,05$).

Таким образом, из результатов нашего исследования можно предложить использовать ЛФ на гипромеллозе в виде инстилляций для периоперационной профилактики, лечения кератитов и другой тяжёлой воспалительной глазной патологии, в т.ч. поражающей глубокие слои роговицы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов С.Ю. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение / С.Ю. Астахов, А.В. Вохмяков // Офтальмолог. ведомости. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 35–45.
2. Бойко Э.В., Рейтузов В.В., Чурашов С.В. Лечебные контактные линзы при повреждениях и заболеваниях глаз на этапах оказания офтальмологической помощи пораженным. // Офтальмоконтактология. — СПб., 2010. — Гл. 18. — С. 426–436.
3. Даниличев В.Ф., Иванчев С.С., Новиков С.А. Мягкая контактная линза как средство доставки лекарственных веществ в ткани глаза // Офтальмоконтактология. — СПб., 2010. — Гл. 13. — С. 263–318.
4. Иошин И.Э., Толчинская А.И. Профилактика инфекционных воспалительных осложнений при факоэмульсификации катаракты. // Eye World. — 2011. — Т. 4 — № 3. — С. 52–53, 56.
5. Майчук Ю.Ф., Позднякова В.В., Селиверстова К.Е. Левовфлоксацин в новой лекарственной форме глазных капель. // Катарактальная и рефракционная хирургия. — 2011. — № 3. — С. 54–56.
6. Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. Фармакологическое сопровождение современной хирургии катаракты. — М., 2010. — 23 с.
7. Околов И.Н., Гурченко П.А. Антибактериальные препараты в профилактике осложнений факоэмульсификации катаракты. // Роль и место фармакотерапии в современной офтальмологической практике: тез. докл. II Всерос. науч. конф. — СПб., 2009. — С. 146–147.
8. Поляк М.С., Даниличев В.Ф. Противомикробные препараты и перспектива их использования в мягких контактных линзах. // Контактные линзы. — СПб.: ООО «РА «Веко»», 2009. — Гл. 8. — С. 156–191.
9. Рейтузов В.А. Обоснование применения мягких контактных линз, насыщенных антибиотиками, в периоперационной профилактике внутриглазных инфекций: автореферат. дис... канд. мед. наук. / В.А. Рейтузов. — СПб., 2009. — 24 с.
10. Фокина Д.В. Обоснование применения мягких контактных линз, насыщенных фторхинолонами IV поколения, для профилактики внутриглазных инфекций: автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2011. — 133 с.
11. Brannon-Peppas L. Polymers in Controlled Drug Delivery. // Medical plastics and biomaterials magazine. — 1997. — Vol. 26, N 6. — P. 49–57.
12. Chawla B. P., Agarwal R., Tandon J. S., Titiyal N., Sharma T. et al. In vitro susceptibility of bacterial keratitis isolates to fourth-generation fluoroquinolones. // Eur. J. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 20, N 2. — P. 300–305.
13. Hehl E. M., Beck R., Luthard K. Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humour of patients by means of Acuvue contact lenses. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 55, N 4. — P. 317–323.
14. Koji S., Masahiko F., Shohei K., Motoki I., Masakazu Y. et al. Intraocular penetration of sequentially instilled topical moxifloxacin, gatifloxacin, and levofloxacin // Clin Ophthalmol. — 2009. — Vol 3. — P. 553–557.
15. Tian X., Iwatsu M., Sado K., Kanai A. Studies on the uptake and release of fluoroquinolones by disposable contact lenses. // CLAO J. — 2001. — Vol. 27, N 4. — P. 216–220.
16. Yamada M., Hatou S., Yoshida J. In vitro susceptibilities of bacterial isolates from conjunctival flora to gatifloxacin, levofloxacin, to sulfloxacin, and moxifloxacin. // Eye Contact Lens. — 2008. — Vol. 34, N 2. — P. 109–112.
17. Yoshiko K., Tomoko K., Shinji O., Masako H., Chiemi Ishida et al. Post-Marketing Surveillance of Levofloxacin 0.5% Ophthalmic Solution for External Ocular Infections. // Drugs R D. — 2012. — Vol. 12, N 4. — P. 177–185.
18. Zhaoxin J., Ting W., Biyan P., Zhiyong X. et al. Evaluation of the levofloxacin release characters from a rabbit foldable capsular vitreous body. // Int. J. Nanomedicine. — 2012. — Vol. 7, N 1. — P. 1–10.

THE COMPARISON OF DIFFERENT DRUG DELIVERY METHODS OF LEVOFLOXACIN IN THE ANTERIOR CHAMBER

Boйко E. V., Fokina D. V., Reytuzov V. A., Alekperov S. I.

✧ **Summary.** In this research we compare the efficiency of noninvasive intraocular-delivering methods of different dosage forms of levofloxacin (LF) with the help of soft contact lens (SCL) and eye drops of LF and LF with the presence of prolongator — hypromellose. It is revealed, that SCL saturated with levofloxacin achieve therapeutic concentration in aqueous humor. This is due to the gradual release of antibiotic from the SCL in the anterior chamber. Installations of eye drops of LF and LF with hypromellose achieve minimum inhibitory concentration of fluoroquinolone in

aqueous humor during 3 and 5 hours respectively. It is discussed the using of each dosage form in preventive and therapeutic purposes.

✧ **Key words:** levofloxacin; fluoroquinolone; soft contact lens; intraocular infection.

Сведения об авторах:

Бойко Эрнест Витальевич — д. м. н., заслуженный врач РФ, профессор, начальник кафедры. Кафедра офтальмологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. E-mail: boiko111@list.ru.

Фокина Диана Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры офтальмологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6.

Рейтузов Владимир Алексеевич — к. м. н., доцент. Кафедра офтальмологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. E-mail: varvar.61@mail.ru.

Алекперов Сергей Игоревич — заместитель начальника отдела НИИЦ (МБЗ) НИИИ (ВМ). Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6. E-mail: varvar.61@mail.ru.

Boiko Ernest Vitalievich — MD, honoured doctor of Russian Federation, doctor of medical science, professor, head of department. Department of Ophthalmology of the S. M. Kirov Military Medical Academy. 194044, Saint-Petersburg, Academika Lebedeva St., 6. E-mail: boiko111@list.ru.

Fokina Diana Vladimirovna — candidate of medical science. Department of Ophthalmology of the S. M. Kirov Military Medical Academy. 194044, Saint-Petersburg, Academika Lebedeva St., 6.

Reituzov Vladimir Alexeevich — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, teacher. Department of Ophthalmology of the S. M. Kirov Military Medical Academy. 194044, Saint-Petersburg, Academika Lebedeva St., 6. E-mail: varvar.61@mail.ru.

Alekperov Sergey Igorevich — S. M. Kirov Military Medical Academy. 194044, Saint-Petersburg, Academika Lebedeva St., 6. E-mail: varvar.61@mail.ru.