

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ФТОРХИНОЛОНОВОГО РЯДА И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА БИОДОСТУПНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ

© Т.С. Хинтуба³, Ю.В. Тахтаев¹, И.Н. Околов², В.А. Мотылева³, Р.Б. Шлякман¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 1. — С. 77–86

Дата поступления: 10.02.2017

Статья принята к печати: 10.03.2017

✧ Помимо широты спектра активности антибактериальных препаратов (АБП), а также их фармакодинамических и фармакокинетических особенностей, важным аспектом является безопасность лекарственного средства и его биодоступность. В настоящее время нет единого мнения о токсичности фторхинолонов. Цель данного исследования состояла в сравнении общего цитотоксического действия на эпителий роговой оболочки и биодоступности трёх антибактериальных глазных капель фторхинолонового ряда, зарегистрированных в Российской Федерации: 1) ОфтаквиксTM (левофлоксацин 5 мг/мл; консервант бензалкония хлорид (БАХ) 0,05 мг/мл; производитель: АО «Сантэн», Финляндия), далее — «левофлоксацин (оригинальный)»; 2) Сигницеф[®] (левофлоксацин 5 мг/мл; консервант БАХ 0,1 мг/мл; производитель: «Сентисс Фарма Pvt. Ltd.», Индия), далее — «левофлоксацин (дженерик)»; 3) Вигамокс[®] (моксифлоксацин 5 мг/мл; без консервантов; производитель: «Алкон Лабораториз, Инк.», США), далее — «моксифлоксацин» с использованием методов *in vivo* и определением возможного влияния наличия консерванта (в различной концентрации) или его отсутствия на достижение минимальных пороговых концентраций (МПК) антибиотика во влаге передней камеры глаза (ВПКГ), с использованием методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием (МС). Исследование показало, что протестированные АБП могут оказывать цитостатический эффект в условиях *in vivo* на эпителий роговицы и отличаются по своему цитотоксическому потенциалу. Присутствие бензалкония хлорида в препарате Сигницеф в концентрации, превышающей в два раза концентрацию консерванта основного препарата (Офтаквикс), оказывает воздействие на эпителиальный слой роговицы, что подтверждается данными конфокальной микроскопии, и способно повлиять на биологическую доступность лекарственного средства.

✧ **Ключевые слова:** цитотоксичность; фторхинолоны; глазные капли; биодоступность.

COMPARISON OF CYTOTOXICITY OF FLUOROQUINOLONE ANTIMICROBIAL EYE DROPS AND ITS EFFECT ON THEIR BIOAVAILABILITY

© T.S. Khintuba³, Yu.V. Takhtayev¹, I.N. Okolov², V.A. Motyleva³, R.B. Shlyakman¹

¹FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

²Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint Petersburg department, Russia;

³North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

For citation: Ophthalmology Journal, 2017;10(1):77-86

Received: 10.02.2017

Accepted: 10.03.2017

✧ In addition to the breadth of activity of antibacterial medications as well as to their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, their safety and bioavailability represent an important aspect. Currently, there

is no consensus on fluoroquinolone toxicity. The aim of the present study was to compare the total cytotoxic effect on corneal epithelium and bioavailability of three antibacterial fluoroquinolone eye drops, registered in the Russian Federation: 1) Oftaquix™ (levofloxacin 5 mg/ml; preservative benzalkonium chloride (BAC) 0.05 mg/ml; produced by Santen Oy, Finland), hereafter “levofloxacin (original)”; 2) Signicef® (levofloxacin 5 mg/ml; preservative BAC 0.1 mg/ml; produced by Sentiss Pharma Pvt. Ltd., India), hereafter “levofloxacin (generic)”; 3) Vigamox® (moxifloxacin® 5 mg/ml; preservative-free; produced by Alcon Laboratories, Inc., USA) hereafter “moxifloxacin” - using in vivo methods and determining the possible effect of preservative presence (in different concentration) or of its absence on reaching the minimal threshold concentrations of the antibiotic in the anterior chamber fluid, using the high-yield liquid chromatography combined with mass-spectrometric detection. The study showed that tested antibacterial medications could exert a cytostatic effect on the corneal epithelium at in vivo conditions and differ in their cytotoxic potential. Benzalkonium chloride presence in Signicef in a concentration twice as high than that of the main medication (Oftaquix) causes a proven by confocal microscopy effect on the corneal epithelium, and this may influence the bioavailability of the medication.

✧ **Keywords:** cytotoxicity; fluoroquinolones; eye drops; bioavailability.

Выбор антибактериальных глазных капель является важным этапом профилактики послеоперационных инфекционных осложнений. Фторхинолоны различных поколений занимали и продолжают занимать существенное место в профилактике эндофтальмитов после проведения офтальмохирургических операций. Глазные капли, содержащие в качестве международного непатентованного названия (МНН) цiproфлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин, достаточно давно используются в офтальмологии. В последние годы из-за развития резистентности микроорганизмов к фторхинолонам «ранних» поколений во многих клиниках мира офтальмохирурги стали использовать в своей практике фторхинолоны IV поколения — моксифлоксацин и гатифлоксацин, а также безифлоксацин, который в настоящее время имеет ограниченное применение пока только в Североамериканском регионе [4]. Помимо широты спектра и активности антибактериальных препаратов (АБП), а также их фармакодинамических и фармакокинетических особенностей важным аспектом для их выбора является наличие или отсутствие консерванта в его составе. Выбирая антибактериальные глазные капли для профилактики послеоперационных осложнений после офтальмохирургических операций, необходимо учитывать скорость достижения минимальных пороговых концентраций (МПК) во влаге передней камеры, которая может зависеть от цитотоксического действия консерванта на эпителиальные клетки роговицы. Оценка цитотоксичности лекарственных препаратов в рамках стандартов Надлежащей лабораторной практики (GLP) является необходимым доклиническим этапом их исследования [19]. Под цитотоксичностью понимают

появление патологических изменений в клетках при действии физических, химических и биологических агентов. В зависимости от силы воздействия возможна широкая гамма изменений, ограниченная, с одной стороны, цитостатическим эффектом, а с другой — цитоцидным эффектом, ведущим клетку к гибели [18, 20].

Анализ научных публикаций, в которых приводятся сравнительные данные по оценке токсического воздействия офтальмологических фторхинолонов на различные клеточные структуры глаза, показал, что в настоящее время нет единого мнения по данному вопросу [8]. В отдельных работах цитотоксичность антибактериальных глазных капель связывают с наличием в их составе бензалкония хлорида (БАХ). Данный консервант, как известно, может оказывать цитотоксическое воздействие на эпителий роговицы [13, 17]. Другие авторы считают, что сама молекула АБП может оказывать цитотоксическое действие [6].

Цель данного исследования состояла в сравнении общего цитотоксического действия на эпителий роговой оболочки и биодоступности трёх антибактериальных глазных капель фторхинолонового ряда, зарегистрированных в Российской Федерации: 1) Офтаквикс™ (левофлоксацин 5 мг/мл; консервант БАХ 0,05 мг/мл; производитель «АО Сантэн», Финляндия), далее — «левофлоксацин (оригинальный)»; 2) Сигницеф® (левофлоксацин 5 мг/мл; консервант БАХ 0,1 мг/мл; производитель «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия), далее — «левофлоксацин (дженерик)»; 3) Вигамокс® (моксифлоксацин 5 мг/мл; без консервантов; производитель «Алкон Лабораториз Инк.», США), далее — «моксифлоксацин» — и определении возможного влияния на

личия консерванта (в различной концентрации) или его отсутствия на достижение МПК антибиотика во влаге передней камеры глаза (ВПКГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время не существует стандартных методик по определению цитотоксичности глазных капель, в том числе антибактериальных. Исторически сложилось, что токсикологическая экспертиза проводится на основании данных острых, подострых, хронических и других специальных исследований на теплокровных животных [3]. До недавнего времени токсикологические исследования на животных считались «золотым стандартом», однако эти исследования являются трудоёмкими и дорогостоящими, они травмируют подопытных животных и приводят к их гибели. Поэтому в последние годы всё чаще обосновываются предложения о разумном сочетании экспериментов *in vivo*, *in vitro* и *in silico* (компьютерное моделирование) для оптимизации оценки цитотоксичности лекарственных препаратов и биологически активных веществ [2]. Интерес к исследованиям *in silico* постоянно повышается с этической точки зрения, так как это позволяет уменьшить количество используемых животных для биологического тестирования. Преимущество *метода компьютерного моделирования* состоит в том, что он является достаточно информативным для оценки общей цитотоксичности лекарственных препаратов, позволяет проводить количественную оценку их цитотоксичности и имеет практическое значение при выборе и обосновании применения лекарственных препаратов, хотя и осложняется наличием структурной и функциональной гетерогенности клеток и не может быть использован для раскрытия точных молекулярных механизмов действия лекарственных препаратов.

Методы оценки воздействия тестируемых антибактериальных препаратов на клетки

Для определения цитотоксичности АБП на эпителиальный клеточный пласт использовали количественные и качественные методы оценки:

- 1) количественная оценка — метод конфокальной микроскопии, исследование проводилось с помощью конфокального микроскопа Confoscan-4;
- 2) качественная оценка — определение плеоморфизма и плеомегатизма под конфокальным микроскопом Confoscan-4 с фотофиксацией изображения одной точки объекта и последующим построением изображения путём сканирования.

Конфокальная микроскопия роговицы была проведена 30 пациентам до и после закапывания антибактериального препарата в конъюнктивальную полость. Было сформировано три группы по 10 человек. Пациентам первой группы закапывали 0,5 % раствор моксифлоксацина (Вигамокс), пациентам второй и третьей групп 0,5 % раствор левофлоксацина (Офтаквикс и Сигницеф соответственно). Первое исследование проводилось до закапывания глазных капель, повторное исследование после инстилляции глазных капель фторхинолонового ряда по схеме. Определяли количественное состояние клеток эпителия роговицы, их плеоморфизм и плеомегатизм. Демографические данные исследуемых пациентов по группам представлены в табл. 1.

Метод определения минимальных пороговых концентраций тестируемых антибактериальных препаратов во влаге передней камеры

Для определения МПК исследуемых АБП во влаге передней камеры применялись методы

Таблица 1

Распределение пациентов, участвующих в исследовании по возрасту и полу

Table 1

Distribution of examined patients according to age and sex

Пациенты	Антибактериальные препараты		
	Группа 1 Вигамокс (моксифлоксацин 0,5 %)	Группа 2 Офтаквикс (левофлоксацин 0,5 %)	Группа 3 Сигницеф (левофлоксацин 0,5 %)
Средний возраст (max/min)	68,1 (43/85)	60,3 (39/73)	68,2 (40/89)
Женщины, n (%)	22 (73,3)	14 (46,7)	12 (40)
Мужчины, n (%)	8 (26,7)	16 (53,3)	18 (60)

высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием (МС).

Особенностью анализа проб содержимого влаги передней камеры является необходимость обнаружения малых концентраций целевых веществ, что при традиционных подходах затруднительно ввиду малого количества анализируемого образца и вследствие этого невозможности проведения процедур концентрирования. Для этого была использована эффективная методика количественного анализа, позволяющая работать с малым объемом биоматериала [4]. Биодоступность исследуемых АБП оценивали на основании сравнения концентраций, определяемых в ВПКГ.

В исследование было включено 90 пациентов, которые были распределены на три группы по 30 человек. Пациентам первой группы закапывали 0,5 % раствор моксифлоксацина (Вигамокс), пациентам второй и третьей групп 0,5 % раствор левофлоксацина (Офтаквикс и Сигницеф соответственно). Пациентам всех трёх групп антибактериальные капли закапывали в день операции, за один час до начала операции, четырёхкратно по 1 капле с интервалом 15 минут. Пе-

ред началом фактоэмульсификации (ФЭК) с помощью инсулинового шприца отбирали 0,1 мл ВПКГ для дальнейшего исследования концентрации АБП. Использовали метод ВЭЖХ-МС/МС, который проводили на жидкостном хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010EV (ESI-ионизация в электроспрее) на колонке для жидкостной хроматографии Agilent Extend C-18.

Условия хроматографического разделения: объёмная скорость подвижной фазы через колонку — 0,25 см³/мин; объём вводимой пробы — 0,005 см³; температура термостата колонки — 40 °С; состав подвижной фазы: компонент А — 0,2 % раствор муравьиной кислоты в дистиллированной воде и компонент Б — ацетонитрил.

Условия работы масс-селективного детектора: давление газа-осушителя — 0,1 МПа, скорость газа-распылителя — 1,5 л/мин, температура нагревателя — 200 °С, температура CDL — 200 °С, напряжение на электроспрее — 4000 В, напряжение на электронном умножителе — 1500 В, детектирование по отдельным ионам (SIM) в положительной ионизации.

Материалы обработаны статистически с помощью программы Statistica 6,0.

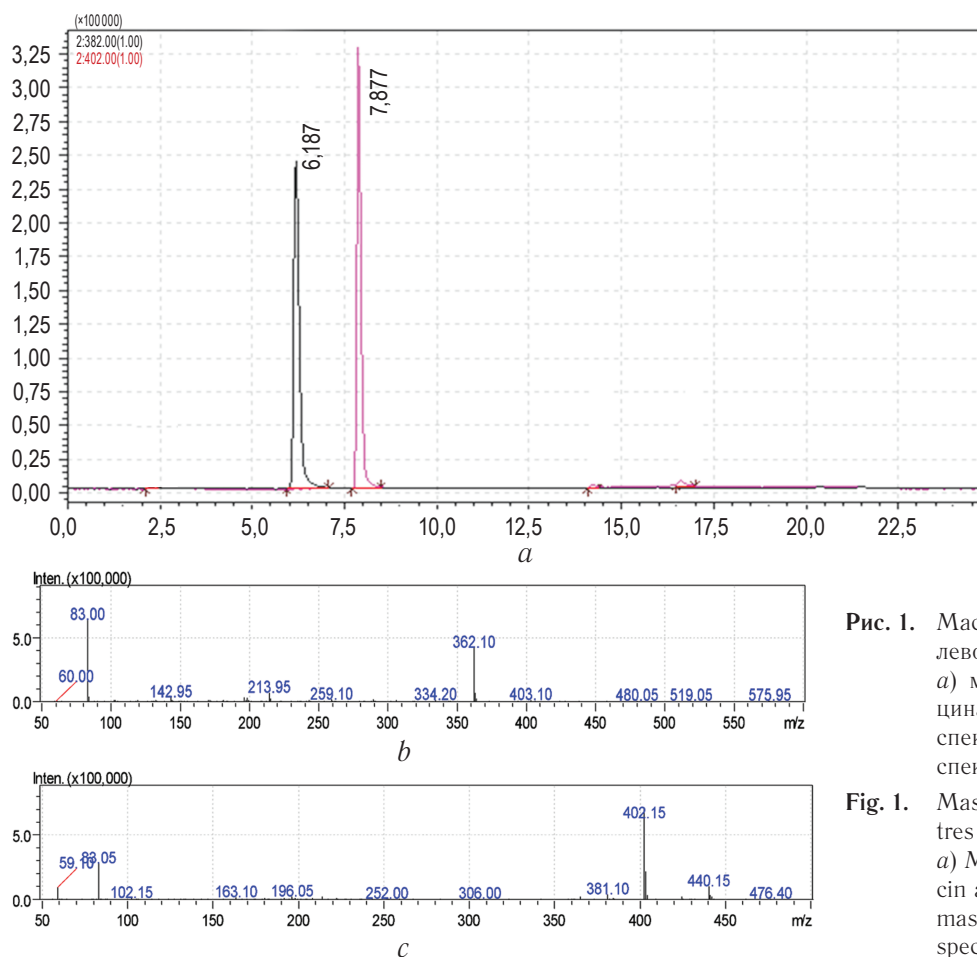


Рис. 1. Масс-хроматограмма и масс-спектры левофлоксацина и моксифлоксацина: а) масс-хроматограмма левофлоксацина и моксифлоксацина; б) масс-спектр левофлоксацина; в) масс-спектр моксифлоксацина

Fig. 1. Mass-chromatogram and mass-spectres of levofloxacin and moxifloxacin. а) Mass-chromatogram of levofloxacin and moxifloxacin, б) Levofloxacin mass-spectrum, в) Moxifloxacin mass-spectrum

РЕЗУЛЬТАТЫ

Масс-хроматограмма и масс-спектры левофлоксацина и моксифлоксацина приведены на рис. 1.

Сравнение концентраций трёх антибактериальных препаратов в ВПКГ показало, что в группе пациентов, которым закапывали левофлоксацин (Сигницеф), средняя концентрация антибиотика в ВПКГ составила 1,5 мкг/мл. В группе пациентов, которым закапывали левофлоксацин (Офтаквикс), средняя концентрация равнялась 0,9 мкг/мл (рис. 2), средняя концентрация моксифлоксацина (Вигамокса) в ВПКГ у пациентов перед ФЭК составила 1,0 мкг/мл (см. рис. 1). Максимальная концентрация антибиотика Сигницеф в ВПКГ составляла $1,55 \pm 0,86$ мкг/мл через 30–60 мин и $1,29 \pm 1,08$ мкг/мл через 60–120 мин после закапывания препарата. Профилактическое закапывание антибактериальных капель до 30 мин

перед ФЭК, а также за 120–240 мин до начала проведения операции позволило обнаружить более низкие концентрации АБП в ВПКГ — $0,96 \pm 0,81$ и $0,99 \pm 0,72$ мкг/мл соответственно.

Данные количественной оценки состояния клеток эпителия роговицы у пациентов 1-й группы (Моксифлоксацин) по данным конфокальной микроскопии представлены на рис. 2.

Данные количественной оценки состояния клеток эпителия роговицы у пациентов 2-й группы (Левофлоксацин оригинальный) по данным конфокальной микроскопии представлены на рис. 3.

Данные количественной оценки состояния клеток эпителия роговицы у пациентов 3-й группы (Левофлоксацин дженерик) по данным конфокальной микроскопии представлены на рис. 4.

Полученные результаты цитотоксического действия АБП на клетки эпителия роговицы по

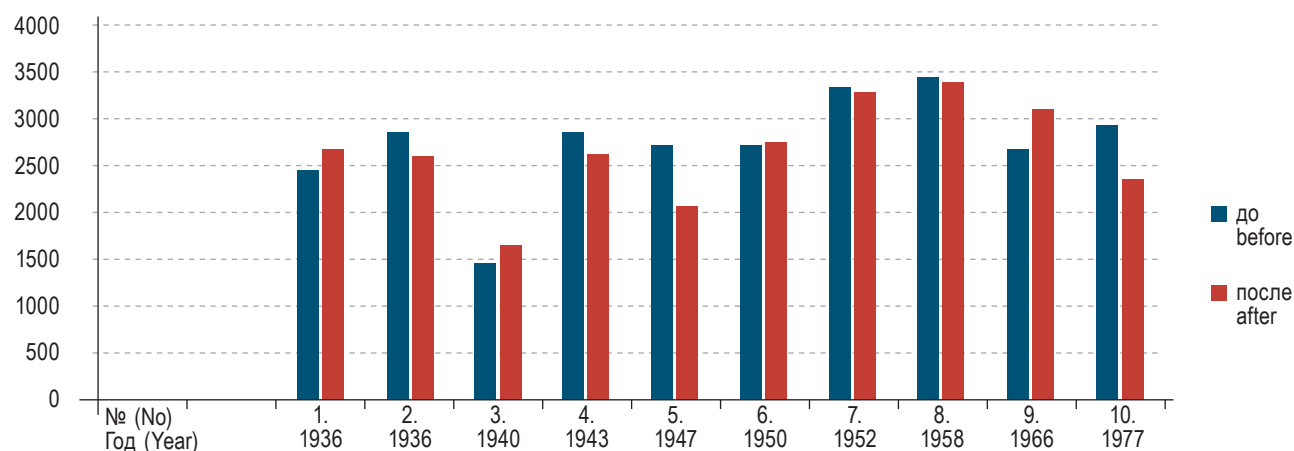


Рис. 2. Данные количественной оценки состояния клеток эпителия роговицы до и после закапывания антибактериального препарата (Моксифлоксацин) у пациентов 1-й группы по данным конфокальной микроскопии

Fig. 2. Quantitative assessment of corneal epithelial cells before and after antibiotic drop (Moxifloxacin) instillation in 1st group patients according to confocal microscopy data

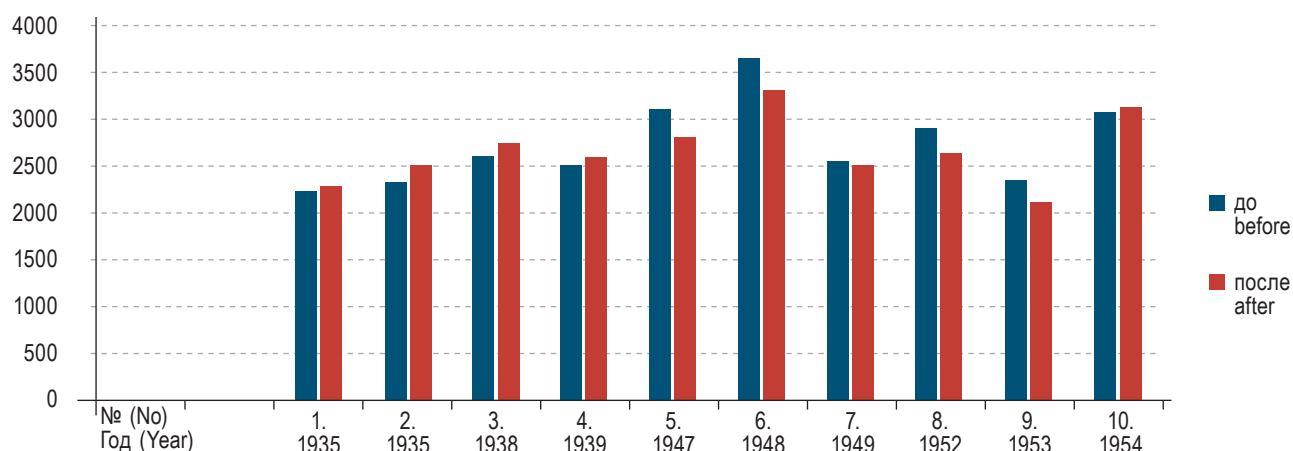


Рис. 3. Данные количественной оценки состояния клеток эпителия роговицы до и после закапывания антибактериального препарата (Левофлоксацин оригинальный) у пациентов 2-й группы по данным конфокальной микроскопии

Fig. 3. Quantitative evaluation (by confocal microscopy) of the corneal epithelium cells state of health before and after antibacterial medication instillation (branded levofloxacin) in patients of the 2nd group

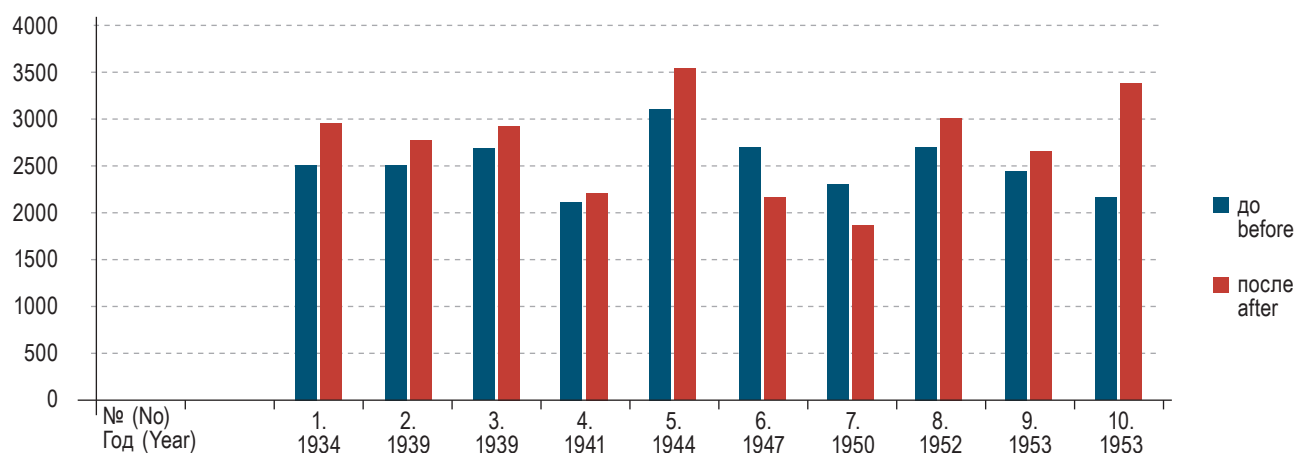


Рис. 4. Данные количественной оценки состояния клеток эпителия роговицы до и после закапывания антибактериального препарата (Левифлоксацин дженерик) у пациентов 3-й группы по данным конфокальной микроскопии

Fig. 4. Quantitative assessment of corneal epithelial cells before and after antibiotic drop (Levofloxacin generic preparation) instillation in 3rd group patients according to confocal microscopy data

убыванию токсичности представлены следующим образом: левифлоксацин (дженерик) > моксифлоксацин > левифлоксацин (оригинальный).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки цитотоксичности антибактериальных глазных капель фторхинолонового ряда, полученные в данном исследовании, показали, что антибактериальные глазные капли имеют различную степень цитотоксичности. Все протестированные препараты обладали цитотоксическим действием на клетки эпителия роговицы. Нами были установлены различия в дости-

жении минимальных пороговых концентраций, которые коррелировали с данными конфокальной микроскопии о степени цитотоксичности.

Проникновение антибиотиков в ВПКГ определяется рядом факторов. Эпителий роговицы содержит прочные межклеточные соединения. Таким образом, чтобы проникнуть в переднюю камеру глаза, антибиотик должен обладать способностью проникать непосредственно через гидрофобный эпителий, поэтому жирорастворимые препараты обладают преимуществом. Когда эпителий роговицы поврежден или глаз воспален, проникновение препарата значительно ускоряется.

Таблица 2

Данные качественной оценки состояния клеток эпителия роговицы у пациентов 3-й группы (Левифлоксацин дженерик) по данным конфокальной микроскопии

Table 2

Quantitative assessment of corneal epithelial cells before and after antibiotic drop instillation in 3rd (Levofloxacin generic preparation) group patients according to confocal microscopy data

Пациент	Полимеганизм		Плеоморфизм	
	до а/б, %	после а/б, %	до а/б, %	после а/б, %
1	34,3	47,1	44,6	43,0
2	29,5	24,7	53,5	76,7
3	50,2	63,2	34,7	48,9
4	34,0	32,6	54,2	57,0
5	51,3	35,9	28,6	56,4
6	49,7	51,6	35,1	42,2
7	33,0	26,5	55,2	62,3
8	37,2	29,7	56,3	53,3
9	35,5	28,8	59,2	71,2
10	45,8	76,8	43,2	20,3

Количество клеток: в норме 1650–3200 (кл/мм²). Полимеганизм: в норме больше 30 %. Плеоморфизм: в норме меньше 59,6 %

Таблица 3

Данные качественной оценки состояния клеток эпителия роговицы у пациентов 2-й группы (Левифлоксацин оригинальный) по данным конфокальной микроскопии

Table 3

Quantitative assessment of corneal epithelial cells before and after antibiotic drop instillation in 2nd (Levofloxacin original preparation) group patients according to confocal microscopy data

Пациент	Полимегатизм		Плеоморфизм	
	до а/б, %	после а/б, %	до а/б, %	после а/б, %
1	33,4	47,8	59,3	34,3
2	41,5	35,0	52,5	53,4
3	35,2	37,1	48,1	53,3
4	39,6	46,4	53,5	41,4
5	32,8	28,6	59,7	43,1
6	49,0	32,9	37,7	53,9
7	56,5	37,0	31,5	55,1
8	38,8	34,8	47,8	65,2
9	37,5	40,6	52,6	39,7
10	45,8	39,4	49,3	45,3

Таблица 4

Данные качественной оценки состояния клеток эпителия роговицы у пациентов 2-й группы (Моксифлоксацин) по данным конфокальной микроскопии

Table 4

Quantitative assessment of corneal epithelial cells before and after antibiotic drop instillation in 2nd (Moxifloxacin) group patients according to confocal microscopy data

Пациент	Полимегатизм		Плеоморфизм	
	до а/б, %	после а/б, %	до а/б, %	после а/б, %
1	38,3	45,5	56,1	35,1
2	39,2	48,4	47,5	47,0
3	35,0	42,0	46,2	38,1
4	32,9	38,7	57,3	38,7
5	43,4	63,4	48,1	20,5
6	33,3	49,9	63,4	47,5
7	46,4	42,8	50,7	43,6
8	38,1	28,5	57,5	56,3
9	36,6	31,6	56,2	53,1
10.	49,1	42,8	36,0	37,9

Если антибиотик или консервант, входящий в состав капель, обладает токсичностью по отношению к эпителию роговицы, проницаемость также может повышаться [12].

Сравнение концентраций трёх АБП (Офтаквикс и Сигницефа с действующим веществом левофлоксацином и Вигамокса с действующим веществом моксифлоксацином) в ВПКГ пациентов показало, что при использовании левофлоксацина (Сигницеф) достигается более высокая средняя концентрация АБП в ВПКГ — 1,5 мкг/мл, чем при использовании других препаратов. Повидимому, это связано с наличием в составе капель Сигницефа гипромеллозы, которая обладает

высокой вязкостью, что увеличивает продолжительность контакта АБП с поверхностью конъюнктивы и роговицы. Присутствие бензалкония хлорида в Сигницефе в концентрации, превышающей в два раза концентрацию консерванта основного препарата (Офтаквикс), оказывает воздействие на эпителиальный слой роговицы, что подтверждается данными конфокальной микроскопии и способно повлиять на биологическую доступность лекарственного средства.

По оценке цитотоксичности антибактериальных глазных капель наши данные во многом совпадают с результатами, опубликованными в зарубежной научной литературе. Проведённые

ранее зарубежные исследования показали, что фторхинолоны в различной степени способны подавлять пролиферацию кератоцитов [14] и при высоких концентрациях оказывать цитотоксический эффект на эпителий и эндотелий роговицы [12]. В ранних работах по оценке цитотоксичности фторхинолонов было установлено, что ципрофлоксацин обладал наименьшей цитотоксичностью по отношению к роговичному эпителию в сравнении с норфлоксацином и офлоксацином, а также гентамицином и тобрамицином [9]. В последние годы в научной литературе появились публикации, в которых оценивалась цитотоксичность фторхинолонов III–IV поколений. В экспериментальных исследованиях было установлено, что левофлоксацин является менее токсичным фторхинолоном, чем моксифлоксацин или гатифлоксацин [7]. По данным других авторов, из пяти офтальмологических фторхинолонов левофлоксацин также показал наименьшую цитотоксичность по отношению к клеткам эндотелия роговицы человека и к кератоцитам, а ципрофлоксацин оказался наиболее цитотоксичным [8]. S. Kim et al. (2007) установили, что жизнеспособность эпителиоцитов роговицы человека через 24 часа экспозиции культуры клеток в присутствии левофлоксацина составила 64 %, в то время как только 5 % клеток были жизнеспособными после экспозиции в присутствии моксифлоксацина. Кроме того, оценка миграционной способности клеток показала, что в течение 24 часов в присутствии левофлоксацина реэпителизация проходила на 95 %, что существенно не отличалось от контроля, а для моксифлоксацина этот показатель составил 60 %. Этот факт имеет большое значение, поскольку быстрая реэпителизация роговицы помогает предотвратить вторичное инфицирование глазной поверхности и другие возможные осложнения [11]. Несмотря на опубликованные результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о потенциальной цитотоксичности офтальмологических фторхинолонов IV поколения, в последнее время появляются сообщения, в которых данная информация подвергается сомнению. Так, по данным R. Watanabe et al. (2010), не было установлено статистически достоверных различий между токсичностью левофлоксацина и моксифлоксацина и неблагоприятным воздействием этих АБП на эпителий и эндотелий роговицы здоровых добровольцев. Оба препарата хорошо переносились и были безопасными при инстилляциях. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, в котором также не

было выявлено достоверных различий в скорости заживления роговицы среди двух групп пациентов, которые в послеоперационном периоде после факоэмульсификации катаракты получали инстилляции глазных капель моксифлоксацина и левофлоксацина, хотя и наблюдалась тенденция к более быстрому темпу эпителизации в группе левофлоксацина [11]. Авторы сделали вывод, что профилактическое применение фторхинолонов IV поколения в форме антибактериальных глазных капель пациентам в послеоперационном периоде не должно вызывать серьезных опасений по поводу кератотоксичности этих АБП.

ВЫВОДЫ

Представленные в работе результаты исследований по оценке цитотоксичности антибактериальных глазных капель из группы фторхинолонов III–IV поколений демонстрируют, что данные АБП могут оказывать цитостатический эффект в условиях *in vivo* и отличаются по своему цитотоксическому потенциалу. Анализ и оценку полученных результатов следует экстраполировать на клинические признаки, которые, как правило, являются неспецифическими. Отмена лекарственного средства или его замена на менее токсичный препарат может решить проблему устранения нежелательных реакций, возникающих при использовании глазных капель.

Средняя концентрация фторхинолонов III и IV поколений в ВПКГ у пациентов с катарактой, которым закапывали Офтаквикс и Вигамокс, была одинаковой и составляла соответственно 0,9 и 1,0 мкг/мл. В группе пациентов, которым в качестве профилактики послеоперационных осложнений назначали Сигницеф, средняя концентрация АБП в ВПКГ равнялась 1,5 мкг/мл. Оптимальным временем для профилактического использования АБП при назначении капельных форм непосредственно перед ФЭК для создания терапевтической концентрации АБП в ВПКГ следует считать 30–120 минут до начала проведения операции. Широкое внедрение методики по определению АБП в содержимом влаги передней камеры глаза с помощью метода ВЭЖХ-МС позволит повысить эффективность и безопасность при назначении АБП фторхинолонового ряда. Следует отметить, что у всех исследуемых препаратов, которые принадлежат к фторхинолонам III–IV поколений, средняя концентрация АБП в ВПКГ была в несколько раз выше, чем средняя МПК 90 для штаммов, выделенных от больных, что должно способствовать безопасно-

му течению послеоперационного периода и профилактики инфекционных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Офтальмологические фторхинолоны в лечении и профилактике глазных инфекций // Клиническая офтальмология. — 2008. — Т. 9. — № 1. — С. 28–30. [Astakhov SYu, Vokhmyakov AV. Oftal'mologicheskie ftorkhinolony v lechenii i profilaktike glaznykh infektsiy. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2008;9(1):28-30. (In Russ.)]
2. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Эндодальмит: профилактика, диагностика, лечение // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1. — № 1. — С. 35–45. [Astakhov SYu, Vokhmyakov AV. Endoftal'mit: profilaktika, diagnostika, lechenie. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008;1(1):35-45. (In Russ.)]
3. Вохмяков А.В., Околов И.Н., Гурченко П.А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии // Клиническая офтальмология. — 2007. — Т. 8. — № 1. — С. 37–40. [Vokhmyakov AV, Okolov IN, Gurchenok PA. Vybora optimal'nogo antibiotika dlya profilaktiki infektsionnykh oslozhneniy v oftal'mokhirurgii. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2007;8(1):37-40. (In Russ.)]
4. Морозова Т.Е., Криворотова Н.В., Каракашев Г.В., и др. Качественное и количественное определение антибиотиков фторхинолонового ряда в содержимом передней камеры глаза методом ВЭЖХ — МС. Всероссийский симпозиум «Кинетика и динамика обменных процессов». Краснодарский край. 2012. — С. 51–52. [Morozova TE, Krivorotova NV, Karakashev GV, et al. Kachestvennoe i kolichestvennoe opredelenie antibiotikov ftorkhinolonovogo ryada v sodержimom peredney kamery glaza metodom VEZhKh—MS. (Conference proceedings) Vserossiyskiy simpozium "Kinetika i dinamika obmennyykh protsessov". Krasnodarskiy kray. 2012. P. 51-52. (In Russ.)]
5. Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. Нормальная микрофлора конъюнктивы у офтальмохирургических пациентов // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1. — № 3. — С. 18–21. [Okolov IN, Gurchenok PA, Vokhmyakov AV. Normal'naya mikroflora kon'yunktivy u oftal'mokhirurgicheskikh patsientov. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008;1(3):18-21. (In Russ.)]
6. Околов И.Н., Поляк М.С. Моксифлоксацин как средство профилактики и лечения инфекции глаз // Новое в офтальмологии. — 2011. — № 3. — С. 64–71. [Okolov IN, Polyak MS. Moksifloksatsin kak sredstvo profilaktiki i lecheniya infektsii glaz. *Novoe v oftal'mologii*. 2011;(3):64-71. (In Russ.)]
7. Arantes T, Cavalcanti R, Diniz M, et al. Conjunctival bacterial flora and antibiotic resistance pattern in patient undergoing cataract surgery. *Arq Bras Ophthalmol*. 2006;69(1):33-36. doi: 10.1590/S0004-27492006000100007.
8. Chang D, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery ASCRS Cataract Clinical Committee. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(10):1801-1805. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.07.009.
9. ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of postoperative endophthalmitis. Version 2 / Editors: P. Barry, W. Behrens-Baumann, U. Pleyer, D. Seal. ESCRS. 2007. 37 p.
10. Hehl E, Beck R, Luthard K, et al. Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humour of patients by means of Acuvue contact lenses. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(4):317-323. doi: 10.1007/s002280050635.
11. Koch R, Kulus S, Roessler M, et al. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(7):1377-1385. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.12.063.
12. Koo T, Kim A, McCulley J. Evaluation of corneal effects of topical ophthalmic fluoroquinolones using *in vivo* confocal microscopy. *Eye Contact Lens*. 2004;20:90-94. doi: 10.1097/01.ICL.00000117255.97190.98
13. Mino de Kaspar H, Kreutzer TC, Aguirre-Romo I. A prospective randomized study to determine the efficacy of preoperative topical levofloxacin in reducing conjunctival bacterial flora. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(1):136-142. doi: 10.1016/j.ajo.2007.08.031.
14. Sandvig KU, Dannevig L. Postoperative endophthalmitis: Establishment and results of a national registry. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(7):1273-1280. doi: 10.1016/S0886-3350(02)02048-5.
15. Tan C, Wong H, Yang F. Epidemiology of postoperative endophthalmitis in an Asian population: 11-year incidence and effect of intracameral antibiotic agents. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(3):425-30. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.09.040.

Сведения об авторах

Тамара Славиковна Хинтуба — аспирант кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Санкт-Петербург. E-mail: khintubatamara@gmail.com

Юрий Викторович Тахтаев — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: ytakhtaev@gmail.com.

Information about the authors

Tamara S. Hintuba — ophthalmologist, research resident, Department of Ophthalmology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: khintubatamara@gmail.com.

Yuri V. Takhtaev — MD, Prof. of the Ophthalmology department. Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ytakhtaev@gmail.com.

Сведения об авторах

Игорь Николаевич Околов — канд. мед. наук, заведующий клинико-бактериологической лабораторией. Санкт-Петербургский филиал ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова.

Вера Александровна Мотылева — врач-офтальмолог, аспирант кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Роман Борисович Шлякман — врач-офтальмолог, аспирант кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Information about the authors

Igor N. Okolov — PhD, Head of the Clinical Bacteriological Laboratory. S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint Petersburg, Russia.

Vera A. Motyleva — ophthalmologist, research resident, Department of Ophthalmology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.

Roman B. Shlyakman — ophthalmologist, research resident, Department of Ophthalmology. Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Saint Petersburg, Russia.