

Аминогликозиды и их рациональное использование при воспалительных заболеваниях глазного яблока

Н.А. Шульгина, Л.П. Догадова, В.Я. Мельников, В.И. Негода

ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Авторы обсуждают особенности и перспективы использования аминогликозидов в офтальмологии. Описываются данные, касающиеся эффективности и безопасности местных препаратов – офтальмологических растворов тобрамицина и гентамицина.

Ключевые слова: воспаление, глаз, тобрамицин, гентамицин, аминогликозиды.

Abstract

Aminoglycosides and their rational usage in inflammatory eye globe diseases. Literary review

**N.A. Shulgina, I.P. Dogadova,
V.Ya. Melnikov, V.I. Negoda**

Vladivostok, GBOU VPO VGMU of Minzdravsotsrazvitiya of Russia

Authors discuss the peculiarities and perspectives of aminoglycosides usage in Ophthalmology. They describe the data concerning efficiency and safety of topical drugs – tobramycin and gentamycin ophthalmic solutions.

Keywords: inflammation, eye, tobramycin, gentamycin, aminoglycosides.

Воспалительные заболевания глаз – довольно частая причина обращения пациентов к врачам-офтальмологам. Среди воспалительных заболеваний глаз конъюнктивиты составляют 66,7%, блефариты – 23,3%, кератиты – 4,2%, увеиты и др. поражения – 5,8% (Ю.Ф. Майчук, 1999).

Лечение воспалительных заболеваний глаз невозможно представить без антибактериальных препаратов, и нередко наш выбор приходится на аминогликозиды.

История антибиотиков (термин введен американским микробиологом З. Ваксманом) насчитывает чуть больше 70 лет. Первый антибиотик – пенициллин – был получен до Второй мировой войны. За его создание А. Флеминг, Г. Флори и Э. Чейн в 1945 г. были награждены Нобелевской премией. В 1942 г. З. Ваксман выделил первый аминогликозид – стрептомицин, также получив за его разработку в 1952 г. Нобелевскую премию.

Аминогликозиды обладают бактерицидным механизмом действия, основанным на ингибировании синтеза белка в бактериальной клетке и нарушении проницаемости цитоплазматической мембраны. На сегодняшний день известно три поколения аминогликозидов (табл. 1). Внедрение в практику аминогликозидов II и III поколений связано с возникновением устойчивых штаммов микроорганизмов к аминогликозидам I поколения и высокой активностью этих препаратов по отношению к синегнойной палочке [13].

Все эти препараты используются системно в инъекционной форме, кроме неомицина и мономицина, которые назначаются в таблетках. Неомицин применяют только у взрослых, в педиатрической практике данный препарат не используется из-за его выраженной ототоксичности. Не рекомендуется совместное применение нескольких аминогликозидов из-за возможного нефро- и ототоксического действия. Нежелательно назначение аминогликозидов с эритромицином и хлорамфениколом вследствие фармакологического антагонизма [11]. При комбинированном применении с фуросемидом возможно усиление ототоксиче-

ского действия, а с миорелаксантами – их мышечно-расслабляющего эффекта.

Врачей-офтальмологов в первую очередь интересуют местные, топические, глазные формы аминогликозидов [6]. Эти формы представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1. Классификация аминогликозидов

Поколение		
I	II	III
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Мономицин	Сизомицин	
Канамицин	Нетромицин	

Таблица 2. Местные глазные формы аминогликозидов

Поколение		
I	II	III
<ul style="list-style-type: none"> • Стрептомицин – 100000 ЕД/мл ванночковый электрофорез • Неомицин (макситрол) • Канамицин – парабульбарные инъекции, ГЛП 1,2 мг 	<ul style="list-style-type: none"> • Гентамицин – парабульбарные инъекции, 0,3% капли • Тобрамицин – парабульбарные инъекции, 0,3% капли и мазь • Сизомицин 1% капли, ГЛП 0,0016 г • Нетромицин – парабульбарные инъекции, 0,3% капли 	<ul style="list-style-type: none"> • Амикацин – парабульбарные инъекции

Таблица 3. Дозы субконъюнктивальных и парабульбарных инъекций аминогликозидов

Антибиотики	Дозы, мг/мл
Канамицин	50
Гентамицин	20–40
Тобрамицин	9–14
Нетромицин (нетилмицин)	50
Амикацин	20

Аминогликозиды, обладая широким антибактериальным спектром, эффективны против грамположительных и грамотрицательных бактерий: стафилококков, стрептококков, гонококков, менингококков, кишечной палочки (*E. coli*), палочки Коха–Уикса (*Haemophilus influenzae*), клебсиеллы, синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), палочки Моракса–Аксенфельда (*Moraxella lacunata*) и др. [3,10]. Воздействие на туберкулезную палочку оказывают стрептомицин, канамицин и амикацин.

Тобрамицин, являясь аминогликозидом широкого спектра действия, высокоактивен в отношении грамотрицательных, грамположительных бактерий, продуцирующих пенициллиназу, и малоактивен к *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Enterococcus spp.*).

Аминогликозиды не действуют на хламидии и анаэробы (клостридии, анаэробные кокки, бактериоиды). Эти бактерии чувствительны к фторхинолонам (ФХ), тетрациклам, макролидам, хлорамфениколу, гликопептидам (ванкомицин).

Лечение конъюнктивитов, блефаритов, кератитов и осложненных иридоциклитов офтальмологи начинают с инстилляционных (капельных) форм. Из аминогликозидов в России таковыми являются гентамицин и тобрамицин. Режим закапывания в случаях легкого или умеренно проявления заболевания – по 1–2 капли каждые 4 ч.

В клинической практике стала применяться новая форма тобрекса – Тобрекс–2Х, обладающий большими толерантностью и биодоступностью, пролонгированным действием, высокой комплаентностью. Применение этой формы препарата разрешено у детей с 1 года, что также делает данный препарат более востребованным [5].

В мировой офтальмологической практике используют сизомицин и нетилимидин в виде глазных капель и глазных лекарственных пленок, но на российском фармацевтическом рынке их пока нет.

При гнойных язвах роговицы, иридоциклитах с гипопионом и эндофтальмитах использования инстилляционных форм аминогликозидов бывает недостаточно и следует применять инъекционные формы. Инстилляции гентамицина или тобрамицина следует проводить форсированно, т.е. 1 раз/ч до улучшения состояния. Целесообразно синергидное сочетание аминогликозидов с другими антибиотиками: ФХ, пенициллинами, цефалоспоридами, но не в одном шприце [1,5].

В тяжелых случаях и при резистентности микрофлоры к возбудителям болезней следует использовать антибиотики резерва (табл. 4).

Препарат	Дозы субконъюнктивально, мг/мл
Цефазолин	50
Ванкомицин	25–50
Тобрамицин	9–14

При выборе антибиотиков для лечения всех воспалительных заболеваний глаз следует руководствоваться следующими соображениями: препарат должен быть эффективным и обеспечивать максимальную активность в очаге инфекции для ликвидации возбудителя.

Аминогликозидные антибиотики довольно хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. При их системном применении необходимая терапевтическая концентрация создается в тканях глаза примерно в течение 1–2 ч. При закапывании растворов аминогликозидов они сохраняют нужную терапевтическую концентрацию в строме роговицы, во влаге передней камеры, в стекловидном теле на протяжении 6 ч и при этом практически не всасываются в общий кровоток [11]. Способность к всасыванию определяет проникновение препарата и создание необходимой лечебной концентрации в тканях глаза (табл. 5).

Выработка резистентности бактерий к антибиотикам снижает их лечебную эффективность.

По данным Санкт–Петербургского филиала ФГУ «МНТК им. академика С.Н. Федорова», резистентность коагулазонегативных стафилококков (СНС) к тобрамицину и гентамицину в 2005 г. была относительно невысокой и составляла 10,7 и 12,7% соответственно, что связано с предпочтительным и активным использованием для лечения конъюнктивитов с 1990–х гг. ФХ [7]. Широкое и неоправданное использование ФХ привело к появлению штаммов бактерий, обладающих множественной резистентностью. В 2000 г. впервые был выделен штамм СНС, устойчивый только к 2–м ФХ: ципрофлоксацину и ломефлоксацину (СIP+ЛОМ); в 2005 г. – 39 штаммов (26,3%), обладающих множественной резистентностью к ФХ: к 2–м – 8 штаммов (5,3%), к 3–м – 6 штаммов (4%), к 4–м – 13 штаммов (8,7%), к 5–и – 9 штаммов (6%), к 6–и – 3 штамма (2%).

Высокая чувствительность возбудителей конъюнктивитов к тобрамицину и множественная резистентность к ФХ определяет целесообразность использования аминогликозида II поколения при воспалительных заболеваниях поверхности глаза [7].

Многоцентровое исследование «ВИЗа», выполненное в НИИ антимикробной химиотерапии г. Смоленска и в Смоленской государственной медицинской академии, выявило, что резистентность к аминогликозидам *S. aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* меньше, чем к хлорамфениколу и тетрациклину у пациентов с инфекцией глаз [8].

Очень важно, что в течение 11 лет тобрамицин сохраняет эффективность против синегнойной палочки на уровне 90–94%.

В детской глазной клинике у 109 детей от 6 мес. до 15 лет с кератитами, иридоциклитами, проникающими и непроникающими ранениями, в послеоперационном периоде – с катарактой, глаукомой применяли тобрекс, если ожидаемый терапевтический эффект превышал потенциальный риск развития возможных осложнений. У 76% детей положительная динамика в лечении была отмечена на

Проникновение в ткани	Аминогликозиды	Фторхинолоны
В кровь	Практически не всасываются	Частичная резорбция в системный кровоток
В строму роговицы, переднюю камеру, стекловидное тело	Хорошо проникают через неповрежденную роговицу и присутствуют в терапевтической концентрации 6 ч	Хорошо проникают через неповрежденную ткань роговицы и сохраняют терапевтическую концентрацию 4–6 ч
Особенности	Стрептомицин не проникает через интактную роговицу, но его роговичная пенетрация усиливается при введении с помощью ионофореза	Ципрофлоксацин (рН=4,5) имеет плохую растворимость в слезе (рН=7,4), что ведет к отложению осадка в строме, инаktivации антибиотика, замедлению эпителизации [Calvin W. Roberts, 2004]

3–5-й день. У 98% пациентов не было признаков кератопатии. Только 6% детей предъявили жалобы на жжение в момент инстилляций, у 2% развилась аллергическая реакция (Е.И. Сидоренко, Е.Ю. Маркова, 2008).

Послеоперационные эндофтальмиты вызываются микрофлорой, присутствующей на веках и в конъюнктивальной полости. При отсутствии профилактического использования антибактериальных препаратов потенциальные возбудители инфекции обнаруживаются на конъюнктиве в среднем в 41,8% [9]. С целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений при факэмульсификации катаракты изучена эффективность применения тобрекса, флоксала и офтаквикса с антисептиками. При использовании однодневной схемы эффективным оказался только тобрекс. В сочетании с антисептиком 5% повидоном-йодидом по однодневной схеме продемонстрировали эффективность тобрекс и флоксал. При использовании двухдневной схемы профилактики существенное уменьшение количества конъюнктивальной микрофлоры происходило во всех группах, достоверных различий между препаратами не выявлено [2].

Для профилактики и лечения воспалительных заболеваний после глазных операций и травм глаза широко используются аминогликозиды (гентамицин, неомидин, тобрамицин) в комбинации с гормонами – препараты гаразон, макситрол, тобрадекс [12,14].

Послеоперационные осложнения в виде внутриглазных инфекций – появление экссудации в передней камере или стекловидном теле с нарастанием гипопиона, фибринового выпота и развитием клиники переднего увеита или угрозы эндофтальмита требовали замены антибиотика на более эффективный – таким был нетромицин парабульбарно по 50 мг 1 раз/день, дополнительно внутримышечно по 200 мг 2 раза/день от 5 до 10 дней (Е.А. Егоров, 2009).

Показана эффективность применения тобрекса у пациентов с грубыми бельмами роговицы в сочетании со вторичной глаукомой, перенесших сквозную кератопластику с одномоментным силиконовым трубчатим микродренированием. Препарат обладал низкой токсичностью и аллергенностью, быстро купировал послеоперационное воспаление, не вызывал эпителиопатии при регенерации роговицы и способствовал качественному приживлению трансплантата [4].

Таким образом, аминогликозиды:

- имеют широкий спектр активности на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы;
- при использовании в глазных лекарственных формах токсические реакции минимальны;
- к аминогликозидам II и III поколений у многих микроорганизмов отсутствует или имеется низкий уровень резистентности;
- обладают быстрой и полной пенетрацией в ткани глаза;
- достигают достаточной концентрации и сохраняют ее весь период полувыведения;

- при назначении с фторхинолонами проявляют синергизм;
- удобны в применении;
- доступны по цене.

Литература

1. Бабушкин А.Э. Случай эпидемического кератоконъюнктивита, осложненного гонококковой инфекцией // Вестник офтальмологии. 2001. № 5. С. 52–53.
2. Гурченко П.А., Околов И.Н. Опыт применения антибактериальных глазных капель в профилактике осложнений факэмульсификации катаракты: Материалы II Всероссийской научной конференции. СПб., 2009. С. 71–72.
3. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 463 с.
4. Каспаров А.А., Полушин Г.С., Маложен С.А. и др. Применение антибиотика Тобрекс в послеоперационном лечении больных, перенесших сквозную кератопластику с одномоментным трубчатим микродренированием // Новое в офтальмологии. 2004. № 2. С. 52–54.
5. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности // Российский офтальмологический журнал. 2008. № 3. С. 18–25.
6. Майчук Ю.Ф., Южаков А.М. Оптимизация антибактериальной терапии при глазных инфекциях // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2002. Т. 2, № 2. С. 44–52.
7. Околов И.Н., Кафтырева Л.А. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных от больных с конъюнктивитами к антибактериальным препаратам // Новое в офтальмологии. 2006. № 4. С. 34–36.
8. Самуйло Е.К., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Бактериальные инфекции глаза: структура возбудителей и их резистентность к антибиотикам: Материалы II Всероссийской научной конференции. СПб., 2009. С. 163–165.
9. Сергиенко Н.М. и соавт. Профилактика послеоперационного эндофтальмита // Офтальмологический журнал. 2006. № 3 (II). С. 151–152.
10. Современные методы диагностики и лечения конъюнктивитов / под ред. Ю.С. Астахова, И.А. Рикс. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского медицинского университета, 2007. 68 с.
11. Ставицкая Т.В. Антимикробная терапия заболеваний органа зрения // Глаз. 2002. № 1. С. 12–19.
12. Ставицкая Т.В. Гаразон – комбинированный препарат для лечения воспалительных заболеваний глаз // Клиническая офтальмология. 2000. Т. 1, № 3. С. 88–89.
13. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Красноярск: ООО «Красноярское издательство «Боргес», 2002. 436 с.
14. Notivol R., Amin D., Whitting A. et al. Prophylactic effectiveness of tobramycin-dexamethasone eye drops compared with tobramycin/vehicle eye drops in controlling post-surgical inflammation in cataract patients // Clin Drug Invest. 2004. Vol. 24, N 9. P. 523–533.