

Офтальмологические фторхинолоны в лечении и профилактике глазных инфекций (Обзор литературы)

С.Ю. Астахов, А.В. Вохмяков

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Ophthalmologic fluoroquinolones in treatment and prevention of ophthalmic infections (review of the literature)

S.Yu. Astakhov, A.V. Vokhmyakov

Ophthalmology department of St.-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov

The authors give the review of pharmacological and microbiological properties of fluoroquinolones usually used in ophthalmology as eye drops and analyze some results of *in vitro* and *in vivo* comparative studies of these medicines (related to solubility; concentration in tear film and aqueous humour; toxicity; spectrum of activity; resistance rates; clinical efficacy in treatment of bacterial conjunctivitis and in prophylaxis of endophthalmitis following eye surgery).

Фторхинолоны – антибактериальные препараты, известные в офтальмологии с начала 1990-х годов, доказав свою эффективность в лечении и профилактике глазных инфекций, постоянно совершенствуются. В ближайшее время будут доступны препараты так называемого четвертого поколения [24]. А первым представителем антибиотиков хинолонового ряда являлась налидиксовая кислота (1,8 нафтиридин), которая была синтезирована Sterling Winthrop Laboratories в 1962 году и использовалась для лечения малярии [25]. Фторхинолоны отличаются от налидиксовой кислоты, как следует из названия, наличием фтора в молекуле. В результате различных модификаций были разработаны препараты широкого спектра действия, эффективные как против грамотрицательных, так и против грамположительных бактерий. Выделяют монофторированные (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин) и дифторированные (ломефлоксацин) фторхинолоны [1,2].

Мишенью фторхинолонов являются бактериальные ферменты ДНК-гираза – тетрамер, состоящий из двух А и двух В полипептидных субъединиц, и топоизомераза IV – тетрамер, состоящий из двух С и двух Е субъединиц. Эти ферменты отвечают за репликацию, генетическую рекомбинацию и восстановление ДНК. Фторхинолоны блокируют данные ферменты и таким образом нарушают воспроизводство бактериальной ДНК [13,33]. У грамотрицательных бактерий, таких как *Ps. aeruginosa*, *E. coli* и *N. gonorrhoeae* первой мишенью является ДНК-гираза, второй – топоизомераза IV, а у грамположительных, таких как *S. aureus* и *S. pneumoniae* – первой мишенью является топоизомераза IV, второй – ДНК-гираза [34].

Фторхинолоны, предшествующие левофлоксацину, имеют низкое сродство к топоизомеразе IV. Возможно, этим объясняется недостаточная активность цiproфлоксацина и офлоксацина в отношении стафилококков и стрептококков и относительно быстрый рост резистентности к ним [3,5,17,19].

Фторхинолоны не только убивают бактерии, но и ингибируют их рост в течение 2–6 часов после воздействия. Этот весьма полезный эффект называют постантибиотическим [28].

Для местного лечения и профилактики различных глазных инфекционных заболеваний фторхинолоны могут быть использованы в виде глазной мази (Ciprox®; Cipla Ltd.; Floxal®, Baush & Lomb), но чаще применяются в виде глазных капель, содержащих в качестве активного вещества: цiproфлоксацин (Cipromed®, Promed Exp.; Ciloxan®, Alcon; Ciprolet®, Dr. Reddy's Lab.), офлоксацин (Floxal®, Baush&Lomb; Uniflox®, Unimed Pharma; Ocuflor®, Allergan; Tarivid®, Santen Pharmaceutical Co.), норфлоксацин (Chibroxin®, MSD B.V.; Normax®, IPCA Lab.; Norflox®, Cipla), ломефлоксацин (Okacin®, Novartis Ophth.), гатифлоксацин (Zymar®, Allergan), моксифлоксацин (Vigamox®, Alcon) и левофлоксацин (Oftraquix®, Santen Oy), относящийся к фторхинолонам третьего поколения.

Левофлоксацин является левовращающим изомером рацемата офлоксацина. Антибактериальной активностью офлоксацин обязан прежде всего своему L-изомеру [16,29], который обладает большим сродством к бактериальному комплексу ДНК-ДНКгираза и ингибирует синтез бактериальной ДНК [15].

Гибель бактерий, как результат воздействия фторхинолонов, напрямую зависит от концентрации препарата. Чем выше концентрация – тем быстрее гибнут микроорганизмы [30]. Левофлоксацин обладает очень высокой растворимостью в воде при нейтральном уровне pH (в 10 раз большей, чем офлоксацин и в 400 раз большей, чем цiproфлоксацин) [27,36] и может изготавливаться в более высоких концентрациях, чем другие фторхинолоны. В сравнительных исследованиях инстилляции глазных капель левофлоксацина обеспечивали создание большей концентрации активного фторхинолона в слезе, водянистой влаге и стекловидном теле по сравнению с офлоксацином и цiproфлоксацином. Средняя концентрация левофлоксацина в слезе составляла 17,04 мкг/мл, что более чем в 3 раза превышало среднюю концентрацию офлоксацина и почти в 5 раз – среднюю концентрацию цiproфлоксацина [4,35].

Проникновение левофлоксацина в переднюю камеру глаза облегчается механизмом его активного транспорта. Это обеспечивает более высокую концентрацию левофлоксацина в водянистой влаге по сравнению с офлоксацином ($p < 0,001$) и цiproфлоксацином ($p < 0,0001$) [11]. Эти данные в сочетании с широким спектром действия левофлоксацина позволили Европейскому обществу катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS) в рамках исследования профилактики эндофтальмитов при хирургическом лечении катаракты рекомендовать глазные

капли 0,5% левофлоксацина (Oftaquin[®], Santen Oy), как препарат выбора для периоперативной профилактики инфекций [6,39].

Со времени Ж. Давиеля до начала XX века частота развития эндофтальмитов после экстракции катаракты составляла около 10%. Во второй половине прошлого века благодаря появлению операционного микроскопа, качественного шовного материала и антибиотиков ситуация радикально изменилась и частота инфекционных осложнений снизилась до тысячных долей процента. Однако переход к бесшовной факоэмульсификации, особенно с использованием роговичных разрезов, привел к существенному росту случаев эндофтальмита в послеоперационном периоде [37,21]. В качестве мер операционной профилактики было предложено вводить антибиотики ванкомицин и гентамицин в растворы для ирригации. Однако гентамицин мало эффективен в отношении стрептококков и *Propionibacterium acnes* – одной из ведущих причин развития хронического эндофтальмита, а ванкомицин разумно оставлять в качестве антибиотика резерва. По указанной выше причине сомнительно использование гентамицина в виде субконъюнктивальных инъекций в конце операции. Введение антибиотиков (цефуроксим, ванкомицин, аминогликозиды) в переднюю камеру на заключительном этапе операции разрешено не во всех странах и применяется по усмотрению врача, который берет на себя всю ответственность за возможные последствия (кератопатия, токсический синдром переднего сегмента глаза) [10].

Для максимального снижения риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде ESCRS (2007) рекомендует применять 0,5% глазные капли левофлоксацина 4 раза в день в течение 1–2 дней до операции, затем по 1 капле за 1 час и за 30 минут перед операцией, затем трижды, с интервалом в 5 минут, непосредственно после операции и далее 4 раза в день в течение двух недель. При отсутствии медицинских показаний более длительное использование антибиотиков нецелесообразно [6].

Бактерицидная активность фторхинолонов второго поколения (ципрофлоксацин и офлоксацин) сравнима с таковой у левофлоксацина [38]. Однако левофлоксацин оказался более эффективен против атипичных возбудителей бактериальных инфекций глаза и некоторых грамположительных бактерий [12,19,23,31]. Так, восприимчивость к левофлоксацину стрептококков оказалась достоверно выше, чем к офлоксацину и ципрофлоксацину ($p < 0,001$) [19].

Фторхинолоны применяют для лечения инфекционных заболеваний конъюнктивы, век и слезных органов, а также трахомы и паратрахомы. Одной из самых распространенных форм глазных инфекционных заболеваний во всем мире считаются бактериальные конъюнктивиты. Наиболее частыми возбудителями бактериальных конъюнктивитов являются грамположительные бактерии: коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis* и др.), *S. aureus*, *S. pneumoniae*, а также грамотрицательные *H. influenzae* и *Ps. aeruginosa*. Они же выступают и в качестве наиболее частых возбудителей послеоперационных эндофтальмитов [3]. В контролируемых сравнительных клинических испытаниях были получены данные, что при применении левофлоксацина достигается достоверно большая степень уничтожения микроорганизмов, вызывавших бактериальные конъюнктивиты, чем при применении офлоксацина и плацебо ($p = 0,032$ и $p < 0,001$ соответственно) [18]. Показатель эрадикации (уничтожения) *H. influenzae* составил 90% для левофлоксацина (80% для

офлоксацина и 20% для плацебо). Для *S. pneumoniae* уровни эрадикации были 78, 47 и 36% соответственно [18].

Два больших многоцентровых исследования были посвящены сравнению монотерапии бактериальных кератитов фторхинолонами и их комбинированной терапии цефазолином и тобрамицином [8,32]. Результаты показали, что монотерапия была столь же эффективна, как и лечение комбинацией антибиотиков.

В 90–е годы прошлого века многие авторы склонялись к тому, что фторхинолоны следует применять только в случаях тяжелых инфекций [7,41]. Однако известно, что несмотря на важность микробиологических исследований и целесообразность определения чувствительности микррофлоры к антибиотикам, подавляющему большинству больных с конъюнктивитами лечение в виде местных антибактериальных препаратов назначается эмпирически. Поэтому при бактериальных конъюнктивитах рационально начинать лечение именно с использования фторхинолонов, которые обладают широким спектром действия и, как правило, хорошо переносятся больными.

Сообщений о побочных эффектах фторхинолонов при местном применении немного. В основном, побочное действие проявляется коротким местным раздражением после инстилляций [20,35]. Глазные капли 0,5% левофлоксацина имеют близкий к нейтральному уровень pH, равный 6,5. Поэтому при их применении не происходит выпадения в осадок действующего вещества на поверхности роговицы, о чем сообщалось при применении ципрофлоксацина [14,43] и норфлоксацина [9]. Частота побочных эффектов при терапии левофлоксацином сравнима с плацебо [18,20].

Немаловажным аспектом является оценка кератотоксичности антибиотиков. В исследовании Skelnik D.L. и соавт. (2003) оценивалась цитотоксичность пяти офтальмологических фторхинолонов по их воздействию на эндотелиоциты роговицы человека и кератоциты. Фторхинолоны (левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин) добавлялись в различных концентрациях к культурам клеток. Жизнеспособность клеток была оценена путем измерения активности внутриклеточной эстеразы. Из пяти тестируемых фторхинолонов левофлоксацин показал наименьшую цитотоксичность как по отношению к эндотелиоцитам, так и по отношению к кератоцитам. Наиболее цитотоксичным оказался ципрофлоксацин.

Kim S.-Y. и соавт. (2007) также сравнивали токсическое воздействие левофлоксацина и моксифлоксацина на эпителиоциты роговицы человека. Кроме того, путем анализа миграционной способности эпителиальных клеток в этом исследовании оценивалось влияние данных препаратов на реэпителизацию роговицы. Моксифлоксацин показал значимо большую токсичность, чем левофлоксацин. Через 24 часа экспозиции в левофлоксацине жизнеспособность эпителиоцитов составила 64%, в то время как только 5% клеток были жизнеспособны после экспозиции в моксифлоксацине. В дополнение к этому оценка миграционной способности показала 95%–ю реэпителизацию в присутствии левофлоксацина, а в присутствии моксифлоксацина этот показатель составил лишь 60%.

Длительное применение фторхинолонов (как и всех антимикробных препаратов) может приводить к росту количества резистентных микроорганизмов и грибков. Резистентность бактерий к фторхинолонам развивается относительно медленно. После отмены препарата мутировавшие и ставшие антибиотикоустойчивыми бактерии могут вновь приобрести чувствительность к нему. При срав-

нении офтальмологических антибактериальных препаратов самый низкий уровень устойчивости микроорганизмов обнаруживается по отношению к левофлоксацину, за которым следует офлоксацин, а затем цiproфлоксацин [3,5,17]. При этом левофлоксацин сохраняет благоприятный профиль чувствительности основных возбудителей глазных инфекций на протяжении последних десяти лет [26]. Надежное и быстрое уничтожение бактерий – это лучший способ предотвратить развитие их устойчивости к антибиотикам. Чтобы избежать развития резистентной флоры, рекомендуется начинать лечение с самого эффективного препарата. Короткий пятидневный курс лечения бактериальных конъюнктивитов 0,5% глазными каплями левофлоксацина на фоне высокой концентрации антибиотика снижает риск развития устойчивых к нему микроорганизмов.

При одновременном применении антимикробных и других лекарственных препаратов возможно изменение параметров их фармакодинамики и фармакокинетики. При проведении местного лечения фторхинолонами важно помнить, что их сочетание с препаратами, содержащими соли металлов (нитрат серебра, сульфат цинка), приводит к значительному снижению проникающей способности антибиотиков. Также описано отложение депозитов

в строме роговицы при сочетанном применении глазных капель цiproфлоксацина и индометацина после фототерапевтической кератэктомии, которое существенно задерживало реэпителизацию [42]. Авторы объясняли их появление реакцией преципитации индометацина при изменении (уменьшении) уровня pH на поверхности глаза, вызванном глазными каплями цiproфлоксацина, и не рекомендовали сочетать два этих препарата. Среди антибиотиков фторхинолоны хорошо сочетаются с ванкомицином, аминогликозидами и полимиксином.

Сегодня во всех экономически развитых странах подавляющее большинство диагностических, лечебных и хирургических манипуляций в офтальмологии проводятся в амбулаторных условиях. При использовании современных койко-сберегающих технологий к лечению и профилактике бактериальных инфекций глаз предъявляются повышенные требования. Благодаря широкому спектру антимикробного действия, высокой биодоступности, хорошим фармакокинетическим свойствам, низкой токсичности фторхинолоны в значительной мере соответствуют этим требованиям.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

О дифференциальной диагностике некоторых видов оптической нейропатии

А.Ф. Бровкина¹, Г.А. Щуко²

¹РМАПО, Москва

²Филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. РАМН С.Н. Федорова, Иркутск

On differentiated diagnostics of some types of optical neuropathy

A.F. Brovkina, A.G. Schuko

(*РМАПО, Moscow, department of FGU MNTK «Eye Microsurgery» named after acad. Fedorov S.N., Irkutsk*)

Authors presented the comparative characteristic of some types of neuropathy (vascular and endocrine genesis). Treatment and prognosis depend on the etiologic and pathogenic factors.

Оптическая нейропатия (ОН) – понятие собирающее, объединяющее несколько заболеваний, при которых страдают волокна зрительного нерва от сетчатки до головного мозга [6]. С учетом этиологических моментов механизм ее развития различен.

Причинная классификация ОН может быть представлена следующим образом:

- компрессионная
- ишемическая
- воспалительная
- гипербарическая
- травматическая
- радиационная
- метаболическая
- врожденная.

В основе развития патологического процесса ОН любого типа лежат ишемия и гипоксия нервных волокон с ослаблением антиоксидантной активности, которым могут предшествовать нарушение кровообращения, компрессия

нервных волокон зрительного нерва, блокада аксонального транспорта, интоксикация, активизация перекисных процессов и нейротоксических реакций. Однако степень интенсивности этих механизмов, место их приложения и последовательность появления различны в зависимости от основного патологического процесса.

К примеру, при первичной глаукоме главными пусковыми факторами развития оптической нейропатии служат повышение офтальмотонуса или снижение ликворного давления в ретробульбарном отделе зрительного нерва. Это приводит к деформации опорных структур (особенно решетчатой пластинки склеры) с последующим ущемлением пучков нервных волокон в деформированных канальцах решетчатой пластинки склеры и/или гипоксия головки зрительного нерва [3].

Передняя ишемическая ОН развивается при остром нарушении кровообращения в переднем отрезке зрительного нерва. Понижение перфузионного давления в задних коротких цилиарных артериях и ишемия в преламинарной, ламинарной и ретроламинарной частях зрительного нерва приводит к развитию клинической картины передней ишемической нейропатии. Характерно быстрое и резкое снижение остроты зрения, быстрое развитие атрофии зрительного нерва [2].

У больных отечным экзофтальмом ОН развивается на фоне увеличения экстраокулярных мышц. Процесс происходит быстро, до нарушения аксоплазматического тока возникает нарушение кровотока, как артериального (в результате компрессии увеличенными мышцами магистральных артериальных сосудов), так и венозного [1,4,7].