

Обзор топических форм антимикробных препаратов, применяемых в офтальмологии



Е. В. Довгань

АНО Институт клинической фармакологии, ул. Новокиевская, д. 9, оф. 2, г. Смоленск, 214000, Россия
ОГБУЗ Смоленская областная клиническая больница, проспект Гагарина, 27, корпус 7, 2 этаж, отделение
клинической фармакокинетики, г. Смоленск, 214000, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, №2. — С. 10–18

Обзор представляет сведения о различных группах антимикробных препаратов – фторхинолонов, аминогликозидов, макролидов, фузидовой кислоты, хлорамфеникола – их эффективности в отношении разнообразных микроорганизмов. Проанализированы данные, полученные различными исследователями. Особое внимание уделено вопросу антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в офтальмологии, подробно описана фармакокинетика топических антимикробных препаратов, применяемых в офтальмологии, их безопасность, переносимость. Представлены одобренные в РФ показания к применению топических АМП в офтальмологии. Сделан вывод о том, что с учетом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, благоприятного профиля безопасности и хорошей переносимости, следует признать, что именно фторхинолоны являются препаратами выбора для эмпирической антимикробной терапии инфекций в офтальмологии.

Ключевые слова: антимикробные препараты в офтальмологии, антибиотикорезистентность, показания, фторхинолоны.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Topical antimicrobial agents in ophthalmology. A review

E. V. Dovgan'

Institute of clinical pharmacology, Novokiyevskaya St., 9, of. 2, Smolensk, 214000, Russia; Smolensk regional clinical hospital, Gagarin Avenue, 27, case 7, 2 floor, office of clinical pharmacokinetics, Smolensk, 214000, Russia

SUMMARY

The data on different antimicrobial agents (fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides, fusidic acid, chloramphenicol) and their activity against various microorganisms are reviewed. The findings from different researchers are analyzed. Considerable attention is devoted to the problem of antimicrobial resistance in ophthalmology. Pharmacokinetics of topical antimicrobial agents applied in ophthalmology, their safety and tolerability are described. The indications for topical antimicrobial agents use in ophthalmology approved in Russian Federation are presented. With regard for pharmacokinetics and pharmacodynamics, safety profile and good tolerability, it is concluded that fluoroquinolones are medication of choice for empirical antimicrobial treatment in ophthalmology.

Keywords: antimicrobial medications in ophthalmology, antimicrobial resistance, indications, fluoroquinolones.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article.

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 10–18

Инфекции в офтальмологии представляют серьезную проблему, прежде всего, в связи с тем, что отсутствие адекватной терапии может приводить к ухудшению зрения или даже слепоте [1].

На поверхности глаза здорового человека существует целый ряд микроорганизмов-комменсалов, таких как *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Propionibacterium spp.*, которые формируют резидентную фло-

ру, при этом, транзиторную микрофлору поверхности глаза могут формировать практически любые микроорганизмы, обитающие во внешней среде [2]. В отсутствие предрасполагающих факторов данные микроорганизмы находятся на поверхности глаза, не вызывая инфицирования. Однако наличие травмы глаза, наряду со снижением местного или общего иммунитета, может предрасполагать к развитию бактериальной инфекции глаз, в которой важную роль играет как вирулентность микроорганизма, так и его количество [3].

По данным многочисленных исследований наиболее часто поверхностные инфекции глаз вызывают *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, реже — *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella spp.* (более характерно для детей и подростков), *Proteus mirabilis* [4, 5]. Более тяжелые инфекции, приводящие, например, к эндофтальмиту, могут вызывать коагулазонегативные стафилококки (CoNS) и *Bacillus spp.* [6].

В отличие от тяжелых инфекций, легкие поверхностные инфекции глаз склонны к саморазрешению, при этом, применение топических антимикробных препаратов (АМП) способно уменьшить выраженность симптомов, риск распространения инфекции, а также минимизировать вероятность осложнений и частоту реинфицирования [7].

ФТОРХИНОЛОНЫ

Фторхинолоны являются фторированными производными налидиксовой кислоты, которая была открыта в 1962 г. и впоследствии стала прародителем целого класса антимикробных препаратов.

Представители данного класса обладают бактерицидным действием, ингибируя бактериальные ферменты — топоизомеразы II и IV, участвующие в репликации, транскрипции и репарации микробной ДНК, что приводит к нарушению этих процессов и гибели микроорганизма [8].

Спектр антимикробной активности у хинолонов/фторхинолонов зависит от поколения. Так, у представителей I поколения (нефторированные хинолоны: налидиксовая, пипемидовая кислоты) имеется узкий спектр антимикробной активности, включающий в себя грам(-) микроорганизмы, относящиеся преимущественно к семейству *Enterobacteriaceae*, в связи с этим, данные препараты использовались для лечения неосложненной инфекции мочевых путей. У хинолонов II поколения (фторхинолоны: цiproфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин) более высокая активность против грам(-) микроорганизмов (например, цiproфлоксацин наиболее активный *in vitro* фторхинолон в отношении *P. aeruginosa*), а также клинически значимая активность против грам(+) микроорганизмов (например, *S. aureus*) [9]. Следует отметить, что офлоксацин обладает высокой активностью против *Chlamydia trachomatis* [10].

Для представителей III поколения (левофлоксацин, спарфлоксацин) характерна высокая активность против грам(-) и грам(+) микроорганизмов, включая стафилококки и пневмококки. Следует отметить, что данные препараты обладают высокой активностью против «атипичных» возбудителей — хламидий, микоплазм и легионелл [11]. Представители IV поколения (моксифлоксацин, гатифлоксацин) характеризуются высокой активностью против грам(+), грам(-) микроорганизмов, анаэробов и атипичных возбудителей [12]. Несмотря на более широкий спектр антимикробной активности по сравнению с фторхинолонами II поколения, эти препараты менее активны против представителей *Pseudomonas spp.* относительно цiproфлоксацина.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

История применения аминогликозидов насчитывает 70 лет и ведет свой отсчет с 1944 г., когда был открыт первый представитель этого класса АМП — стрептомицин, позднее — препараты, которые широко применяются в клинической практике и по сей день — гентамицин (1963 г.), тобрамицин (1967 г.), амикацин (1972 г.) и нетилмицин (1976 г.) [13].

Препараты, относящиеся к классу аминогликозидов, ингибируют синтез белка, связываясь с 30S и 50S субъединицами рРНК бактериальных рибосом, оказывая бактерицидный эффект. Спектр антимикробной активности включает в себя грам(+) и грам(-) микроорганизмы. Например, аминогликозиды обладают высокой активностью против стафилококков (за исключением MRSA — метициллин-резистентный золотистый стафилококк), представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, и др.), грам(-) палочек (*Pseudomonas aeruginosa*), но при этом, не активны в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, хламидий, микоплазм и анаэробных микроорганизмов [14].

МАКРОЛИДЫ

Макролиды используются в клинической практике более 50 лет, первым представителем данного класса был эритромицин, открытый в 1952 г. [15]. Традиционно макролиды, в зависимости от химической структуры, подразделяются на 14-членные (эритромицин, кларитромицин), 15-членные или азалиды (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, спирамицин).

Макролиды обладают бактериостатическим эффектом (в ряде случаев могут оказывать бактерицидный эффект), реализующимся за счет ингибирования рибосомальных субъединиц бактерий, что сопровождается нарушением синтеза белка. На сегодняшний день в России из макролидов для местного применения в офтальмологии доступен только азитромицин. Результаты первых клинических исследований применения азитромицина в форме глазных капель были

опубликованы в 2007 г. [16-18].

Следует отметить, что препарат обладает более узким спектром активности по сравнению с «новыми» фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин). Так, азитромицин высокоактивен против грам(+) кокков — пневмококков, стафилококков (за исключением MRSA), стрептококков, хламидий, микоплазм и легионелл, при этом активность препарата в отношении *H. influenzae* является невысокой [19], а представители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* обладают природной устойчивостью к азитромицину [20].

ФУЗИДОВАЯ КИСЛОТА

Фузидовая кислота была открыта в 1962 г. и в течение длительного времени использовалась как альтернатива пенициллину при лечении стафилококковых инфекций [21]. Препарат является ингибитором синтеза белка и обладает бактериостатическим действием [21]. Спектр антимикробной активности узкий и включает в себя грам(+) микроорганизмы — *Staphylococcus spp.* (включая MRSA), *Streptococcus spp.* и *Corynebacterium spp.*, но большинство грам(-) микроорганизмов устойчивы к препарату [22]. Кроме того, препарат не обладает активностью против «атипичных» микроорганизмов.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Первые публикации в медицинской литературе, посвященные применению хлорамфеникола в клинической практике, относятся к концу 40-х годов XX века [23], а спустя десятилетие, топические формы препарата стали активно применять в офтальмологии для лечения поверхностных инфекций глаз [24].

Хлорамфеникол обладает бактериостатическим действием за счет ингибирования пептидилтрансферазы бактериальных рибосом, что приводит к нарушению синтеза белка [14]. Препарат обладает широким спектром антимикробной активности, включающим грам(+), грам(-) и ряд анаэробных микроорганизмов, однако в связи с ростом антибиотикорезистентности и неблагоприятным профилем безопасности [25], в развитых странах препарат в настоящее время используется редко [14].

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Уровень устойчивости микроорганизмов к АМП является одним из факторов, ограничивающих их применение для лечения инфекционных заболеваний. Данные различных микробиологических исследований свидетельствуют о том, что рост устойчивости к АМП характерен для большого числа различных патогенов [6]. Например, во многих странах мира отмечается рост уровня резистентности к АМП различ-

ных классов возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей (*S. pneumoniae* и *H. influenzae*), инфекций мочевыводящих путей (уропатогенная *Escherichia coli*) и т.д. Рост уровня антибиотикорезистентности возбудителей инфекций глаз идет параллельно с ростом устойчивости к АМП в популяции в целом, что приводит к уменьшению количества препаратов, которые могут быть использованы для лечения инфекций в офтальмологии [26].

Необходимо отметить, что применительно к антибиотикорезистентности возбудителей инфекций глаз есть определенные особенности. Так, критерии интерпретации чувствительности, разработанные CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов, США), базируются на концентрациях АМП в плазме крови, спинномозговой жидкости, и их использование для топических АМП является не совсем оправданным [6]. Наряду с этим, у топических АМП есть и ряд других особенностей. С одной стороны, они создают высокие концентрации на поверхности глаза, превышающие величину минимальной подавляющей концентрации (МПК) многих патогенов, а с другой, эти высокие концентрации могут быстро уменьшаться за счет разбавления АМП слезой, что затрудняет проведение фармакокинетических исследований [27]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для решения вопроса о клинической значимости феномена антибиотикорезистентности, выявляемого *in vitro*, для топических АМП. Следует отметить, что работа в данном направлении ведется, и в марте 2014 г. Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) опубликованы критерии интерпретации чувствительности для топических АМП [28].

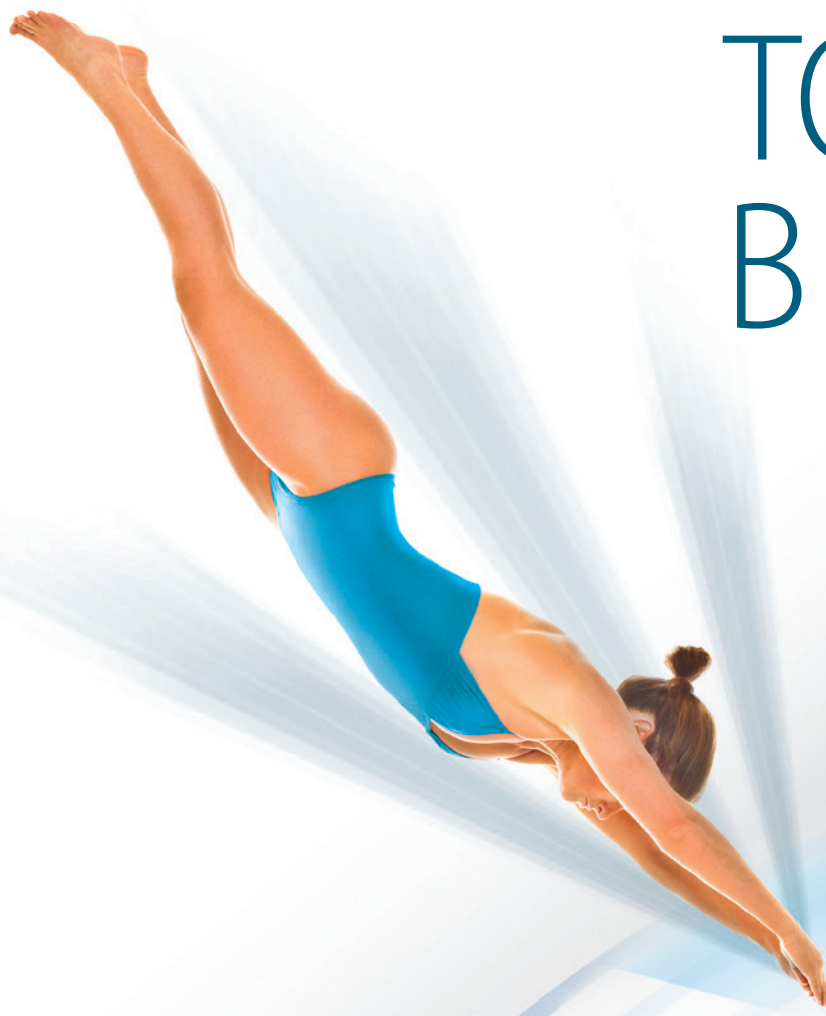
Несмотря на несовершенство существующих критериев CLSI, накоплено большое число данных о клинической неэффективности терапии при наличии у штамма устойчивости к АМП, определяемой *in vitro*. В связи с этим, чувствительность патогенов *in vitro* к топическим АМП большинством экспертов рассматривается в качестве важного предиктора эффективности терапии [29].

К сожалению, в литературе опубликовано небольшое количество работ, посвященных изучению антибиотикорезистентности патогенов в офтальмологии. В таблице 1 представлены сводные данные по чувствительности к АМП грам(+) и грам(-) микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными заболеваниями глаз.

В отношении грам(+) микроорганизмов *in vitro* наиболее активными препаратами являются левофлоксацин, моксифлоксацин, гентамицин и хлорамфеникол. Против грам(-) патогенов высокую активность сохраняют левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин (табл. 1). Следует отметить высокий уровень устойчиво-

СИГНИЦЕФ®
левофлоксацин 0,5%

ТОЧНО
В ЦЕЛЬ



КУРС ЛЕЧЕНИЯ 5 ДНЕЙ

**СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ**


SENTISS
Ясный взгляд на будущее

Таблица 1. Чувствительность грам (+) и грам (-) микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными заболеваниями глаз, %

Автор, год	Ципро		Лево		Офло		Мокси		Тобр		Гент		Хлорам		Ссылка
	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	
Abdulla, 2013	76,8	-	-	-	-	-	86,3	100	84,5	100	86,7	80	81,7	75	[30]
Orlans, 2011	85,4	99	-	-	-	-	-	-	-	-	87,2	100	92,7	38,6	[31]
Zhang, 2008	55,6	73,9	78,6	93,3	71	89,8	-	-	58,1	80,7	-	-	-	-	[32]
Graves, 2001	82	95	98	99	92	96	-	-	-	-	-	-	-	-	[33]

сти грам(-) микроорганизмов к хлорамфениколу, который по данным ряда исследований превышает 25%.

По данным исследования, в котором изучали чувствительность стрептококков, выделенных в 1990-2001 гг. у пациентов с кератитом и эндофтальмитом, величина МПК90 (минимальная подавляющая концентрация для 90% штаммов) для *S. pneumoniae* у левофлоксацина, офлоксацина и цiproфлоксацина составляла 1, 5 и 3 мкг/мл, соответственно. Следует отметить, что к левофлоксацину сохраняли чувствительность 100% нечувствительных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* [34]. Наряду с этим, левофлоксацин был наиболее активным препаратом в отношении *S. viridians* [34].

В крупномасштабном исследовании (1230 штаммов) сравнивали активность левофлоксацина и цiproфлоксацина в отношении *S. aureus*, выделенного от пациентов с кератитом и конъюнктивитом. Установлено, что среди штаммов *S. aureus*, чувствительных к метициллину (MSSA), уровень резистентности к цiproфлоксацину и левофлоксацину составлял 11,9% и 4,7%, соответственно ($P = 0,05$). При этом, 95,7% штаммов MRSA были резистентны к цiproфлоксацину, а 82,1% — к левофлоксацину ($P = 0,04$) [26].

В ходе исследования, проведенного учеными из Австрии, оценивали активность АМП в отношении микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными заболеваниями глаз ($n = 454$) [35]. Фторхинолоны были высокоактивны против грам(-) микроорганизмов, однако в отношении грам(+) микроорганизмов (включая коагулазонегативные стафилококки и *S. viridans*) их активность была несколько ниже. Напротив, бацитрацин и хлорамфеникол продемонстрировали более высокую активность в отношении грам(+) микроорганизмов. По активности *in vitro* относительно всех выделенных микроорганизмов АМП расположились следующим образом (по убыванию активности): хлорамфеникол, цiproфлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, бацитрацин, тетрациклин, неомицин, эритромицин, тобрамицин и гентамицин, при этом, ни один из протестированных препаратов не был активен в отношении 100% выделенных микроорганизмов [35].

Обращают на себя внимание результаты крупномасштабной проспективной программы TRUST, проводившейся в США. Было показано, что наиболее активными АМП против MSSA были аминогликозиды и фторхинолоны. Так, к тобрамицину оказались чувствительны 92,7% штаммов, 81,1% штаммов сохраняли чувствительность к левофлоксацину, моксифлоксацину и гатифлоксацину, а к цiproфлоксацину были чувствительны 79,9% штаммов [36]. При этом наименее активным препаратом против MSSA оказался азитромицин, к которому оказались резистентны 45,7% выделенных штаммов. Было показано, что 100% выделенных штаммов *S. pneumoniae* сохраняли чувствительность к левофлоксацину, моксифлоксацину и гатифлоксацину, а к цiproфлоксацину были чувствительны 89,8% штаммов. Наиболее высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* выявлен у тобрамицина (65,3%) и азитромицина (22,4%) [36]. В ходе данной программы также установлено, что 100% и 99,7% штаммов *H. influenzae* чувствительны к тобрамицину и, соответственно, к вышеперечисленным фторхинолонам [36].

По данным исследования, проведенного в 10 европейских клиниках в 2001-2002 гг., среди таких возбудителей как *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, MSSA и представителей семейства *Enterobacteriaceae* уровень устойчивости к АМП был относительно невысоким. Напротив, коагулазонегативные стафилококки, MRSA и *P. aeruginosa* оказались наиболее проблемными возбудителями с высоким уровнем резистентности к АМП (табл. 2).

В работе Duggirala и соавт. было показано, что гатифлоксацин и моксифлоксацин сохраняли более высокую активность против грам(+) возбудителей при кератите и эндофтальмите, устойчивых к цiproфлоксацину по сравнению с фторхинолонами II и III поколений [38]. Однако следует отметить, что по активности *in vitro* против грам(-) микроорганизмов, резистентных к цiproфлоксацину, гатифлоксацин и моксифлоксацин не отличались от фторхинолонов II и III поколений [38]. Авторы данной работы делают вывод о том, что фторхинолоны IV поколения могут иметь преимущества перед представителями II и III поколений лишь при лечении инфекционных заболеваний, вызванных грам(+) микроорганизмами, а для лечения

заболеваний, вызванных грам(-) возбудителями, препаратом выбора остается ципрофлоксацин.

Данные о высокой активности фторхинолонов в отношении *S.aureus* подтверждены также в исследовании отечественных ученых [39]. Оказалось, что 100% выделенных штаммов чувствительны к левофлоксацину, ципрофлоксацину, азитромицину и гентамицину, при этом среди топических АМП наиболее высокий уровень устойчивости был выявлен у хлорамфеникола (16,7% резистентных штаммов *S.aureus*) [39].

ФАРМАКОКИНЕТИКА ТОПИЧЕСКИХ АМП, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Наряду с фармакодинамическими характеристиками, важно учитывать и фармакокинетические особенности АМП, ведь именно от них зависит режим дозирования препарата и возможность его применения для лечения той или иной инфекции [6].

В исследовании с участием 52 пациентов, которым проводили удаление катаракты, изучали концентрации АМП в водянистой влаге после использования капель гатифлоксацина (0,3% раствор), моксифлоксацина (0,5%) и ципрофлоксацина (0,3%) [40]. Препараты инстиллировали 4 раза в сутки в течение 3 дней перед операцией. В день операции капли использовали 3 раза с интервалом 15 минут, последнее введение было за 1 час до операции. Во время операции средние концентрации АМП составляли 0,63 мкг/мл для гатифлоксацина, 1,31 мкг/мл для моксифлоксацина и 0,15 мкг/мл — ципрофлоксацина [40].

В исследовании Koch и соавт. с аналогичным дизайном было выявлено, что после четырехкратного использования капель с левофлоксацином (0,5%) и офлоксацином (0,3%) (за 60, 45, 30 и 15 минут до операции) средние концентрации АМП в водянистой влаге в начале операции составляли 1,14 мкг/мл и 0,62 мкг/мл, соответственно ($p = 0,0008$) [41].

В рандомизированном двойном-слепом исследовании принимали участие 27 пациентов, которым планировали проведение витрэктомии. Пациенты получали офлоксацин (0,3%) или моксифлоксацин (0,5%) каждые 10 минут в течение 1 часа перед операцией [42]. Было показано, что концентрации моксифлоксацина в водянистой влаге и стекловидном теле составляли 1,58 мкг/мл и 0,23 мкг/мл, соответственно, при этом концентрация офлоксацина была достоверно ниже — 0,82 мкг/мл и 0,18 мкг/мл, соответственно [42].

Представляет интерес исследование Holland и соавт., в котором оценивали концентрации левофлоксацина и гатифлоксацина в тканях роговицы и водянистой влаге [43]. Оказалось, что левофлоксацин создает более высокие концентрации (разница статистически достоверна) в тканях роговицы ($64,8 \pm 123,4$ мкг/г) и водянистой влаге ($0,976 \pm 2,215$ мкг/мл) по сравнению с гатифлоксацином ($7,0 \pm 9,3$ мкг/г и $0,0523 \pm 0,143$).

Таблица 2. Резистентность к АМП микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными заболеваниями глаз, % [37]

Микроорганизм	Гати	Ципро	Офло	Гент	Хлор
<i>H. influenzae</i>	0	0	0	0	1,2
<i>S. pneumoniae</i>	0	1,4	0	94,3	7,1
MSSA	0,8	2,4	1,6	1,6	1,6
<i>Enterobacteriaceae</i>	3,4	5,1	5,1	8,5	18,6
<i>P. aeruginosa</i>	13,2	10,5	13,2	10,5	100
CoNS	2,1	31,3	31,3	18,8	20,8
MRSA	57,1	91,4	91,4	37,1	2,9

В двойном-слепом проспективном исследовании изучали концентрации фторхинолонов II поколения — ципрофлоксацина и норфлоксацина в водянистой влаге после однократного местного применения [44]. Было показано, что средняя концентрация ципрофлоксацина составляла 220 нг/мл, а норфлоксацина — 140 нг/мл ($p = 0,112$).

Исследование Diamond и соавт. посвящено изучению способности ципрофлоксацина, норфлоксацина и офлоксацина (0,3% растворы) проникать в роговицу [45]. В данной работе принимали участие 12 пациентов, которым проводили пересадку роговицы. Перед операцией им закапывали по 4 капли АМП. Было показано, что офлоксацин создает достоверно более высокие концентрации в роговице (среднее геометрическое 0,81 мг/кг), чем ципрофлоксацин (0,6 мг/кг) и норфлоксацин (0,54 мг/кг).

В крупномасштабном исследовании с участием 122 пациентов показано, что после однократного применения хлорамфеникол в виде геля и суспензии в жидкости передней камеры глаза создает концентрации, равные $0,13 \pm 0,14$ мкг/мл и $0,23 \pm 0,21$ мкг/мл, соответственно [46], что значительно меньше, по сравнению с концентрациями, создаваемыми большинством фторхинолонов при местном применении.

Представляют интерес результаты исследования Torkildsen и соавт., в котором после однократного применения глазных капель азитромицина (1% раствор) и моксифлоксацина (0,5% раствор) изучали их концентрации в конъюнктиве здоровых добровольцев [47]. Оказалось, что средние концентрации азитромицина через 30 минут, 2, 12 и 24 часа составляли 131, 59, 48 и 32 мкг/г, соответственно. При этом средние концентрации моксифлоксацина в конъюнктиве, измеренные в аналогичные промежутки времени, были значительно меньше и составляли 1,92, 3,77, 0,02 и 0,01 мкг/г [47].

Таким образом, данные опубликованных исследований свидетельствуют о том, что фторхинолоны III, IV поколений и азитромицин создают наиболее высокие концентрации в структурах глаза по сравнению с АМП других классов, и с этой точки зрения их применение является более предпочтительным.

Таблица 3. Одобренные в РФ показания к применению топических АМП в офтальмологии (по данным инструкций по медицинскому применению ЛС, размещенных на сайте Государственного реестра лекарственных средств)

МНН	Торговое название	Показания	Возрастные ограничения
Фторхинолоны			
Норфлоксацин	Нормакс	Конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, корнеальная язва, блефарит, блефароконъюнктивит, трахома, профилактика глазных инфекций после удаления инородного тела из роговицы или конъюнктивы, после повреждения химическими или физическими средствами, до и после хирургических вмешательств	С 18 лет
Ципрофлоксацин	Ципромед	Острый и подострый конъюнктивит, кератит, передний увеит, блефарит и другие воспалительные заболевания век, дакриоцистит, профилактика и лечение инфекционных осложнений после ранения глаза и его придатков и при операциях на глазном яблоке	С 1 года
	Ципролет	Острый и подострый конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, бактериальная язва роговицы, бактериальный кератит и кератоконъюнктивит, хронический дакриоцистит и мейбومیит, предоперационная профилактика в офтальмохирургии, лечение послеоперационных инфекционных осложнений, лечение и профилактика инфекционных осложнений глаз после травм и попадания инородных тел	С 1 года
	Цилоксан	Бактериальная язва роговицы, конъюнктивит, пред- и послеоперационная профилактика инфекционных осложнений в офтальмохирургии	С 1 года
Ломефлоксацин	Лофокс	Бактериальные инфекции переднего отдела глаза (конъюнктивит, блефарит, блефароконъюнктивит, в т. ч. хламидийной этиологии)	С 18 лет
Офлоксацин	Данцил	Инфекционные заболевания придаточного аппарата глаза и переднего отрезка глаза, вызванные чувствительными к офлоксацину микроорганизмами, профилактика инфекций в офтальмохирургии	С 1 года
	Унифлокс	Бактериальная язва роговицы, конъюнктивит, блефарит, дакриоцистит, кератит, хламидийные инфекции глаз, профилактика инфекционных осложнений в послеоперационном периоде после хирургических вмешательств по поводу удаления инородного тела и травмы глаз	С 18 лет
Левифлоксацин	Сигницеф	Лечение инфекций придаточного аппарата глаза и переднего отрезка глаза, вызванных чувствительной к левифлоксацину флорой, профилактика осложнений после хирургических и лазерных операций на глазу	С 1 года
Моксифлоксацин	Вигамокс	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами	С 1 года
Гатифлоксацин	Зимар	Лечение бактериальных конъюнктивитов, вызванных чувствительными к препарату возбудителями	С 1 года
Аминогликозиды			
Гентамицин	Гентамицин-Ферейн	Блефарит, блефароконъюнктивит, дакриоцистит, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, мейбومیит	С 1 года
Тобрамицин	Тобрекс 2X	Блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, иридоциклит, профилактика послеоперационных инфекций	С 1 года
	Тобропт	Блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, эндофтальмит, дакриоцистит, мейбومیит (ячмень), профилактика послеоперационных инфекционных осложнений в офтальмологии	С 18 лет
	Дилатерол	Блефарит, блефароконъюнктивит, дакриоцистит, мейбومیит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, кератит, эндофтальмит, иридоциклит, профилактика инфекционных осложнений после офтальмологических оперативных вмешательств	С 2 месяцев
Макролиды			
Азитромицин	Азидроп	Конъюнктивит, вызванный чувствительными к препарату возбудителями, в том числе, <i>Chlamydia trachomatis</i>	С 1 года
Препараты других групп			
Фузидовая кислота	Фуциталмик	Конъюнктивит, блефарит, кератит, дакриоцистит	С рождения
Хлорамфеникол	Левомецетин	Профилактика и лечение инфекционных заболеваний глаз: конъюнктивит, блефарит, кератит	С 1 месяца

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТОПИЧЕСКИХ АМП

Не менее важной характеристикой любого лекарственного средства является его переносимость и безопасность. Как правило, большинство топических АМП, применяемых в офтальмологии, хорошо переносятся, а нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при их использовании носят местный характер и не представляют угрозы для жизни и здоровья [14]. Однако при использовании топических форм хлорамфеникола крайне редко возможно развитие тяжелых НЛР, таких как апластическая анемия, приводящая к легальному исходу [48, 49]. В ряде случаев могут возникать аллергические реакции, проявляющиеся гиперемией, зудом и отеком конъюнктивы. Тяжелые аллергические реакции, включая анафилактический шок, при применении топических АМП возникают крайне редко [50]. Помимо этого, в редких случаях при использовании фторхинолонов может возникать головная боль и изменение вкуса.

Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин) могут вызывать местные токсические и аллергические реакции, зуд и гиперемия век, отек конъюнктивы, грибковые язвы роговицы, неспецифические конъюнктивиты.

Следует отметить, что в последнее время опубликован ряд работ, посвященных изучению цитотоксичности различных АМП, которая может предопределять развитие ряда НЛР. Так, в исследовании Tsai (2010) с использованием культуры клеток эпителия роговицы человека продемонстрировано, что левофлоксацин и офлоксацин обладают наименьшей цитотоксичностью по сравнению с ципрофлоксацином, гентамицином, гатифлоксацином и моксифлоксацином [51]. Аналогичные данные получены Аюаки и соавт. (2012) [52]. С использованием культуры клеток эпителия роговицы кролика установлено, что наиболее токсичными из топических АМП, не содержащих в своем составе бензалкония хлорид, являются моксифлоксацин и тосуфлоксацин, при этом по степени уменьшения токсичности изученные препараты расположились в следующем порядке: моксифлоксацин = тосуфлоксацин > левофлоксацин = норфлоксацин = дибекацин > цефменоксим [52]. Таким образом, по данным ряда недавно опубликованных исследований фторхинолоны обладают различной цитотоксичностью, при этом минимальными негативными эффектами обладают ле-

вофлоксацин и офлоксацин, а наибольшей — моксифлоксацин и тосуфлоксацин. Однако для выявления клинической значимости данного лабораторного феномена требуется проведение дополнительных исследований.

С точки зрения практикующего врача, необходимо учитывать различия в зарегистрированных показаниях к применению различных топических АМП, при этом следует ориентироваться на инструкцию по медицинскому применению препарата. В настоящее время инструкции большинства зарегистрированных в РФ лекарственных средств доступны на сайте Государственного реестра лекарственных средств (в сети Интернет по адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

У различных представителей одного класса АМП показания могут значительно различаться. Так у фторхинолонов II и III поколений круг зарегистрированных в РФ показаний является довольно широким и включает в себя лечение поверхностных и глубоких инфекционных заболеваний глаза, периоперационную антибиотикопрофилактику и т.д. Напротив, у таких препаратов как моксифлоксацин (Вигамокс) и гатифлоксацин (Зимар) на сегодняшний день зарегистрировано единственное показание к применению — лечение бактериальных конъюнктивитов, вызванных чувствительными к препарату возбудителями (табл. 3). Также в РФ зарегистрировано большое количество дженериков топических АМП, при этом их инструкции довольно часто отличаются от инструкций оригинальных препаратов (табл. 3). Например, у препарата тобрамицин, в зависимости от торгового названия, отличаются спектр показаний для применения и возрастные ограничения, так, препарат с торговым названием Тобрекс 2X можно применять у детей с 1 года, а Тобропт — лишь с 18 лет. Все это необходимо учитывать, выбирая АМП для лечения какой-либо инфекции в офтальмологии.

В настоящее время в Российской Федерации доступно большое количество антимикробных препаратов для местного применения в офтальмологии, которые составляют основу эмпирической терапии инфекционной патологии глаз. Учитывая фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость, следует признать, что именно фторхинолоны являются препаратами выбора для эмпирической антимикробной терапии инфекций в офтальмологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Snyder RW, Glasser DB. Antibiotic therapy for ocular infection. *West J Med* 1994; 161:579-584.
2. Sharma S. Diagnosis of infectious diseases of the eye. *Eye (Lond)* 2012; 26:177-184.
3. Pearlman E, Sun Y, Roy S, Karmakar M, Hise AG, Szczotka-Flynn L, et al. Host defense at the ocular surface. *Int Rev Immunol* 2013; 32:4-18.
4. Bremond-Gignac D, Mariani-Kurkdjian P, Beresniak A, El Fekih L, Bhagat Y, Poulliquen P, et al. Efficacy and safety of azithromycin 1.5% eye drops for purulent bacterial conjunctivitis in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*; 2010; 29:222-226.
5. Schwab IR, Friedlaender M, McCulley J, Lichtenstein SJ, Moran CT. A phase III clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0.3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110:457-465.
6. Bertino JS, Jr. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics. *Clin Ophthalmol* 2009; 3:507-521.

7. Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis update. *Br J Gen Pract* 2005; 55:962-964.
8. Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm* 2009; 66:587-604.
9. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2:378-424.
10. Nicolau D, Quintiliani R, Nightingale CH. Ofloxacin vs ciprofloxacin: a comparison. *Conn Med* 1992; 56:261-263.
11. Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1996; 23 Suppl 1: S19-24.
12. Krasemann C, Meyer J, Tillotson G. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2001; 32 Suppl 1: S51-63.
13. Begg EJ, Barclay ML. Aminoglycosides--50 years on. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:597-603.
14. Bremond-Gignac D, Chiambaretta F, Milazzo S. A European perspective on topical ophthalmic antibiotics: current and evolving options. *Ophthalmol Eye Dis*, 2011; 3:29-43.
15. Lode H, Borner K, Koeppel P, Schaberg T. Azithromycin--review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl:1-8.
16. Cochereau I, Meddeb-Ouertani A, Khairallah M, Amraoui A, Zaghloul K, Pop M, et al. 3-day treatment with azithromycin 1.5% eye drops versus 7-day treatment with tobramycin 0.3% for purulent bacterial conjunctivitis: multicentre, randomised and controlled trial in adults and children. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:465-469.
17. Cochereau I, Goldschmidt P, Goepogui A, Afghani T, Delval L, Pouliquen P, et al. Efficacy and safety of short duration azithromycin eye drops versus azithromycin single oral dose for the treatment of trachoma in children: a randomised, controlled, double-masked clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:667-672.
18. Protzko E, Bowman L, Abelson M, Shapiro A. Phase 3 safety comparisons for 1.0% azithromycin in polymeric mucoadhesive eye drops versus 0.3% tobramycin eye drops for bacterial conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3425-3429.
19. EUCAST. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. In; 2014.
20. Williams JD. Spectrum of activity of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:813-820.
21. McIntosh HW, Seraglia M. Clinical Experience with Fusidic Acid. *Can Med Assoc J* 1963; 89:1245-1246.
22. Leclercq R, Bismuth R, Casin I, Cavallo JD, Croize J, Felten A, et al. In vitro activity of fusidic acid against streptococci isolated from skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:27-29.
23. Smadel JE, Leon AP, et al. Chloramphenicol in the treatment of patients with typhus fever. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948; 68:12-19.
24. Sorsby A, Ungar J, Crick RP. Aureomycin, chloramphenicol, and terramycin in ophthalmology. *Br Med J* 1953; 2:301-304.
25. Phillips CI. Systematic risks from chloramphenicol eye drops. *Br J Gen Pract*, 2010; 60:134.
26. Marangon FB, Miller D, Muallem MS, Romano AC, Alfonso EC. Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from keratitis and conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:453-458.
27. Varaldo PE. Antimicrobial resistance and susceptibility testing: an evergreen topic. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:1-4.
28. EUCAST. Breakpoints for topical use of antimicrobial agents: EUCAST Guidance Document In; 2014.
29. Sharma S. Antibiotic resistance in ocular bacterial pathogens. *Indian J Med Microbiol* 2011; 29:218-222.
30. Essa Abdullah F, Irfan Khan M, Waheed S. Current pattern of antibiotic resistance of clinical isolates among conjunctival swabs. *Pak J Med Sci*; 2013; 29:81-84.
31. Orlans HO, Hornby SJ, Bowler IC. In vitro antibiotic susceptibility patterns of bacterial keratitis isolates in Oxford, UK: a 10-year review. *Eye (Lond)*, 2011; 25:489-493.
32. Zhang C, Liang Y, Deng S, Wang Z, Li R, Sun X. Distribution of bacterial keratitis and emerging resistance to antibiotics in China from 2001 to 2004. *Clin Ophthalmol* 2008; 2:575-579.
33. Graves A, Henry M, O'Brien TP, Hwang DG, Van Buskirk A, Trousdale MD. In vitro susceptibilities of bacterial ocular isolates to fluoroquinolones. *Cornea* 2001; 20:301-305.
34. Miller D, Alfonso EC. Comparative in vitro activity of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin against ocular streptococcal isolates. *Cornea* 2004; 23:289-293.
35. Egger SF, Ruckhofer J, Alzner E, Hell M, Hitzl W, Huber-Spitzky V, Grabner G. In vitro susceptibilities to topical antibiotics of bacteria isolated from the surface of clinically symptomatic eyes. *Ophthalmic Res* 2001; 33:117-120.
36. Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meister DM, Raizman MB, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:951-958.
37. Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, Robbins M. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004; 49:109-114.
38. Duggirala A, Joseph J, Sharma S, Nutheti R, Garg P, Das T. Activity of newer fluoroquinolones against gram-positive and gram-negative bacteria isolated from ocular infections: an in vitro comparison. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55:15-19.
39. T.N. Vorontsova, V.V. Brzheskii, E.L. Efimova, L.P. Prozornaya, M.V. Mikhailova, Krepkikh EM. [Microflora of a conjunctival cavity and its sensitivity to antibacterial preparations at children in normal and at some inflammatory diseases of eyes]. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. [Ophthalmologic sheets]. 2010; 2:61-65. (in Russ.).
40. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, Snyder RW, Nedrud C, Stein J, Bloom A. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology* 2005; 112:466-469.
41. Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:1377-1385.
42. Lai WW, Chu KO, Chan KP, Choy KW, Wang CC, Tsang CW, Pang CP. Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:315-318.
43. Holland EJ, McCarthy M, Holland S. The ocular penetration of levofloxacin 1.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions in subjects undergoing corneal transplant surgery. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2955-2960.
44. Leeming JP, Diamond JP, Trigg R, White L, Hoh HB, Easty DL. Ocular penetration of topical ciprofloxacin and norfloxacin drops and their effect upon eyelid flora. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:546-548.
45. Diamond JP, White L, Leeming JP, Bing Hoh H, Easty DL. Topical 0.3% ciprofloxacin, norfloxacin, and ofloxacin in treatment of bacterial keratitis: a new method for comparative evaluation of ocular drug penetration. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:606-609.
46. Cagini C, Piccinelli F, Lupidi M, Messina M, Cerqualgia A, Manes S, et al. Ocular penetration of topical antibiotics: study on the penetration of chloramphenicol, tobramycin and netilmicin into the anterior chamber after topical administration. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2013; 41:644-647.
47. Torkildsen G, O'Brien TP. Conjunctival tissue pharmacokinetic properties of topical azithromycin 1% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions: a single-dose, randomized, open-label, active-controlled trial in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2008; 30:2005-2014.
48. Fraunfelder FT, Bagby GC, Jr., Kelly DJ. Fatal aplastic anemia following topical administration of ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:356-360.
49. McWhae JA, Chang J, Lipton JH. Drug-induced fatal aplastic anemia following cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 1992; 27:313-315.
50. Eedy DJ, McMillan JC, Bingham EA. Anaphylactic reactions to topical antibiotic combinations. *Postgrad Med J* 1990; 66:858-859.
51. Tsai TH, Chen WL, Hu FR. Comparison of fluoroquinolones: cytotoxicity on human corneal epithelial cells. *Eye (Lond)* 2010; 24:909-917.
52. Ayaki M, Iwasawa A, Niwano Y. In vitro assessment of the cytotoxicity of six topical antibiotics to four cultured ocular surface cell lines. *Biocontrol Sci*, 2012; 17:93-99.