

## РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

*Завгородняя Н. Г., Криворучко А. А., Мартовицкая Ю. В.*

*Запорожский государственный медицинский университет,*

*Центр восстановления зрения «Визус»*

Рациональная антибактериальная терапия одна из основных проблем современной медицинской практики. Современные топические фторхинолоны наиболее часто используются в офтальмологической практике. Локальное применение препаратов в конъюнктивальную полость будет оказывая влияние на скорость репарации тканей. Причем изменения эпителия конъюнктивы проявляются раньше, чем изменения эпителия роговицы. Цель: изучить влияние современных топических ФХ с консервантом и без на эпителий конъюнктивы. Обследовано 41 пациент (64 глаза). Выполнялось цитологическое исследование конъюнктивы методом импрессионной цитоскопии. Выводы: использование топической безконсервантной формы 0,5% моксифлоксацина наиболее безопасно для эпителия конъюнктивы.

**Ключевые слова:** антибиотикотерапия, фторхинолоны, консервант, бензалкония хлорид.

В 2011 году темой всемирного дня здоровья в Европейском регионе ВОЗ была выбрана растущая резистентность к антибактериальным препаратам. Устойчивость возбудителей ставит под угрозу завоевания здравоохранения для общества. Большую медицинскую проблему составляет выработка резистентности непатогенной микрофлоры, обитающей в почве, воде, организме животных и человека, которые в настоящее время стали одними из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций, оказывающих влияние на летальность и потребление ресурсов. По мнению экспертов ВОЗ появление метицилин и ванкомицин резистентных штаммов *S. aureus*, а так же устойчивых к карбапенемам и бета-лактамам штаммов *E. coli* может вернуть современную медицинскую практику в «доантибактериальную эру» [3, 5].

Выбор антибактериального препарата в терапии инфекционных заболеваний в большинстве случаев основывается на клинической картине заболевания без дальнейшей микробиологической верификации. При этом спектр действия выбранного антибактериального препарата обязательно должен быть более широким, чем в том случае, когда имеются какие либо данные о возбудителе [5].

В офтальмологической практике топические антибактериальные препараты активно используются в терапии «красного глаза», а так же широко применяются в офтальмохирургии [2, 4]. Применение антибактериальных глазных капель перед операцией признанно рациональным методом для сокращения рисков послеоперационных эндофтальмитов. В таких случаях инстилляции препаратов проводятся на конъюнктиву без признаков воспаления [1]. Исследова-

ние микрофлоры клинически здоровой конъюнктивы показало высеваемость в 80% случаев монокультур сапрофитной грамположительной микрофлоры – эпидермального и золотистого стафилококка, реже встречается грамотрицательная флора – кишечная палочка, протей [2, 4]. Наибольшее применение в офтальмологии получили топические антибактериальные препараты группы фторхинолонов (ФХ) последних поколений. Данные препараты отвечают всем требованиям рациональной терапии. Широкий спектр антибактериальной активности против грамположительной и грамотрицательной флоры обеспечивается уникальными свойствами современных ФХ. Ингибирование ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы-IV вызывает блокировку генетического аппарата бактериальной клетки, что практически полностью исключает риск появления резистентных форм микроорганизмов [6, 8]. Молекулы данных веществ имеют липофильные и гидрофильные свойства, благодаря чему свободно накапливаются в конъюнктиве, а так же проникают во влагу передней камеры, где создают ингибирующие концентрации. Как известно из общей клинической практики любые антибактериальные препараты кроме своих основных эффектов способны оказывать повреждающее действие. В офтальмологии этот вопрос требует особого изучения т. к. локальное применение препаратов в конъюнктивальную полость безусловно будет воздействовать на эпителий конъюнктивы и роговицы, оказывая влияние на скорость репарации тканей. Причем изменения эпителия конъюнктивы проявляются раньше, чем изменения эпителия роговицы [1]. В оценке повреждающих эффектов любого комплексного препарата, которыми являются глазные капли,

необходимо учитывать и возможные эффекты других составляющих препарата, в частности консервантов. Наиболее часто используемый консервант глазных капель – бензалкония хлорид (БАХ). БАХ относится к группе четвертичных аммониев, обладает поверхностно активными свойствами, способен эмульгировать липидный слой перикорнеальной слезной пленки, повреждает микроворсинки эпителия, способствует разрушению муцинового слоя. В экспериментах *in vitro* показана низкая выживаемость культуры клеток эпителия и эндотелия роговицы в присутствии минимальных концентраций бензалкония хлорида [6, 7].

На фармацевтическом рынке Украины представлены препараты ФХ III поколения 0,5% левофлоксацин (Офтаквикс, Santen) содержащий консервант бензалкония хлорид, и ФХ IV поколения 0,5% моксифлоксацин (Вигамокс, Alcon) самоконсервирующий раствор. Антибактериальные эффекты данных препаратов не подвергаются сомнениям, многочисленные мультицентровые исследования в Европейских странах и США достоверно показывают максимальную эффективность до 98% против агрессивных резистентных штаммов *St. aureus* [8]. Вопрос токсичности ФХ в офтальмологической практике – актуальная тема для дискуссий. Множество проведенных исследований *in vitro* на культурах клеток и *in vivo* на животных дают абсолютно противоречивые сведения.

**Целью** нашего исследования стало изучение влияния фторхинолона IV поколения без консерванта - 0,5% моксифлоксацина (Вигамокс, Alcon) и фторхинолона III поколения с консервантом бензалкония хлоридом - 0,5% левофлоксацина (Офтаквикс, Santen) на эпителий конъюнктивы.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Запорожской клиники современной офтальмологии «Визус». Под нашим наблюдением находилось 41 пациент (64 глаз) в возрасте 49–86 лет из них 15 мужчин, 26 женщин. Пациенты готовились к операции факоэмульсификации катаракты, критерий включения – отсутствие каких либо инстилляций в течении 1 месяца.

Разделение на группы: 1-я группа 22 человек (34 глаз) получали 0,5% моксифлоксацин (Вигамокс, Alcon), 2-я группа 19 человек (30 глаз) получали 0,5% левофлоксацин (Офтаквикс, Santen). Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, а так же выполнялось цитологическое исследование методом импрессионной цитологии. Исследование выполнялось при первичном обращении пациента в клинику, затем определялась дата операции и за 4–5 дней до операции назначались инстилляционные антибактериальных препаратов. Повтор-

но обследование выполнялось непосредственно перед операцией.

### Результаты

Исходная цитологическая картина эпителия конъюнктивы имела нормальный вид в 10% случаев преимущественно у пациентов в возрасте 36–50 лет. В этих случаях мы видим формирование плотного эпителиального пласта с прочными межклеточными взаимосвязями, большое количество бокаловидных клеток, признаки пролиферации (рис. 1 А).

Инстилляцией 0,5% моксифлоксацина и 0,5% левофлоксацина в таких случаях не вызывают значимых изменений в цитологической картине конъюнктивы, сохраняется нормальной структура эпителиального пласта и морфология клеток (рис. 2-А, рис. 3-А)

В 56% случаев выявлялись умеренно выраженные дегенеративные изменения, а именно – десквамация эпителия, ослабление межклеточных взаимосвязей, разрозненность клеток (рис. 1-В). В этих случаях инстилляцией 0,5% моксифлоксацина приводят к ослаблению межклеточных взаимосвязей: явно расширяются межклеточные щели, появляется разрозненность клеток, увеличение объема цитоплазмы, визуализируются кариопикноз (рис. 2-В). В то же время инстилляцией 0,5% левофлоксацина формируют явные дегенеративные изменения ядерного аппарата эпителиальных клеток конъюнктивы, в значительной мере происходит увеличение объема цитоплазмы (рис. 3-В).

В 34% случаев, преимущественно пациенты старшей возрастной группы (65 и более лет) выявлялись выраженные дегенеративные изменения (рис. 1-С), что проявляется в изменениях ядра: веретенообразные ядра, неомогенная его окраска, формирование глыбок хроматина, нечеткие контуры ядра, увеличение объема цитоплазмы, разрыв цитоплазмы. После инстилляцией 0,5% моксифлоксацина в цитологической картине видны изменения в виде увеличения объема цитоплазмы, так же явления кариопикноза, кариорексиса (рис. 2-С). Инстилляцией 0,5% левофлоксацина формируют усиление явлений некробиоза эпителиальных клеток практически в каждом препарате встречается кариолизис, клетки со значительно увеличенной цитоплазмой (рис. 3-С).

### Обсуждение

Наше исследование показывает отсутствие значимых изменений конъюнктивы при инстилляциях топических ФХ без консерванта у пациентов с исходно здоровой конъюнктивой. В случаях с дегенеративными изменениями эпителия конъюнктивы, у пациентов старшей возрастной

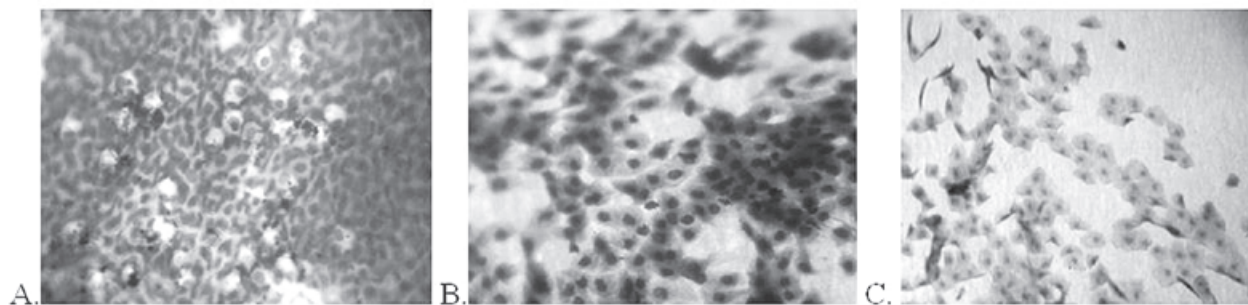


Рис. 1. Исходное цитологическое состояние эпителия конъюнктивы

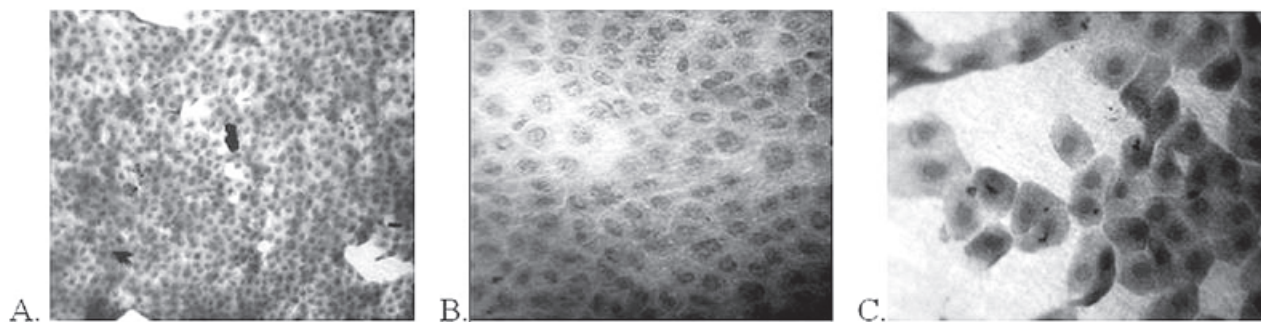


Рис. 2. Изменения эпителия конъюнктивы после инстилляций 0,5% моксифлоксацина

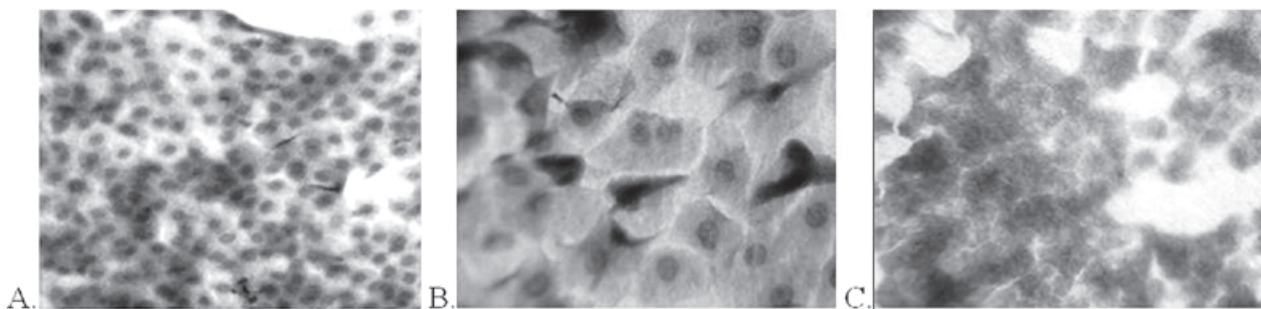


Рис. 3. Изменения эпителия конъюнктивы после инстилляций 0,5% левофлоксацина

группы, присутствие консерванта БАХ снижает выживаемость эпителиальных клеток конъюнктивы, что проявляется в активации процессов некробиоза клетки. Вероятно, повреждающие эффекты любого токсического агента на фоне исходной дегенерации клеток эпителия конъюнктивы проявляются более выражено, что связано и истощением метаболических резервов клетки.

### Выводы

На современном этапе топические фторхинолоны последних поколений являются препа-

ратами первого выбора в офтальмологической практике. Проведенное нами исследование показывает явное преимущество безконсервантных форм топических фторхинолонов. Применение 0,5% моксифлоксацина (Вигамокс, Alcon) не формирует выраженных морфологических изменений эпителия конъюнктивы. Присутствие в препарате 0,5% левофлоксацина (Офтаквикс, Santen) консерванта бензалкония хлорид способно оказывать повреждающее действие на эпителий конъюнктивы – провоцирует активацию процессов некробиоза эпителиальных клеток конъюнктивы.

### Литература

1. Вит В.В. Строение зрительной системы человека: монография/ В.В.Вит.- Одесса.2003.- С.650.
2. Ватченко А.А. Микрофлора конъюнктивальной полости здорового глаза и возбудители бактериальных инфекций роговицы./ Ватченко А.А., Сакович В.Н., Максименко О.Н.//Офтальмологический журнал.- 2002.- №3.- С.53-56
3. Голубовская О.А. Резистентность к лекарственным средствам - проблема XXI века./ Голубовская О.А.// Новости медицины и фармации.-2011.-№355.-С.5-8.

4. Шаимова В.А. Клинико-этиологические особенности различных типов течения гнойной язвы роговицы./ Шаимова В.А.//Вестник офтальмологии.-2002.-№1.-С.-39-41.
5. Ходош Э.М. Клинико - микробиологические аспекты антибиотикотерапии./ Ходош Э.М.// Новости медицины и фармации.-2011.-№355.-С.9-12.
6. Ryou Watanabe. Fluoroquinolone antibacterial eye drops: effects on normal human corneal epithelium, stroma, and endothelium. / Ryou Watanabe ,Toru Nakazawa, Shunji Yokokura. // Clinical Ophthalmology.- 2010. - vol. 4 - P.1181-1187.
7. Masahiko Ayaki. Toxicity of antiglaucoma drugs with and without benzalkonium chloride to cultured human corneal endothelial cells/ Masahiko Ayaki , Atsuo Iwasawa.// Clinical Ophthalmology. 2010.- vol. 4 - P. 1217 - 1222.
8. Rookaya Mather. Fourth generation fluoroquinolones new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics./ Rookaya Mather, Lisa M. Kerenchak.// American journal of Ophthalmology.- 2002. -vol.133. - P. 463 - 466.

## РАЦІОНАЛЬНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

*Завгородня Н. Г., Криворучко А. О., Мартовицький Ю. В.*

*Запорізький державний медичний університет,  
Центр відновлення зору «Візуз»*

Раціональна антибактеріальна терапія одне з ключових питань сучасної медичної практики. Сучасні топічні фторхінолони найбільше використовуються в офтальмологічній практиці. Використовування лікарських засобів у кон'юнктивальну порожнину впливатиме на стан репарації тканин. Зазначено, що зміні епітелію кон'юнктиви з'являються раніше, ніж зміни епітелію рогівки. Мета: вивчити вплив сучасних топічних ФХ з консервантом та без на епітелій кон'юнктиви. Обстежено 41 пацієнт (64 ока). Виконувалось цитологічне дослідження кон'юнктиви методом імпресійної цитоскопії. Висновки: використання топічної безконсервантної форми 0,5% моксіфлоксацина найбільш безпечно для епітелію кон'юнктиви.

**Ключові слова:** антибіотикотерапія, фторхінолони, консервант, бензалконію хлорид.

## RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY IN OPHTHALMOLOGY

*Zavgorodnyaya N. G., Krivoruchko A. A., Martovitsky Y.*

*Zaporozhye State Medical University,  
Recovery Ophthalmology Center "Vizus"*

Rational antibiotic therapy is one of major challenges of modern medical practice/ modern topical fluorquinolones are most commonly used in ophthalmic practice. Local application of drugs in conjunctival cavity will be influencing the rate of repaire of tissues. Moreover, changes in the epithelium of the conjunctiva occur earlier then changes in the corneal epithelium. Objective: To study the influence of contemporary topical fluoroquinolones with and without preservative on the epithelium of the conjunctiva. A total of 41 patient (64 eyes). Processed by conjunctiva cytology impression cytology. Conclusions: The use of topical preservative- free drugs of 0,5% moxifloxacin are most saful for conjunctive epithelium.

**Keywords:** antibiotic therapy, fluoroquinolones, preservative, benzalconium chloride.