

ОФТАЛЬМОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Ю. В. Ефимова, О. П. Витовская

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца МЗ Украины
– г. Киев, Украина

УДК 617.713-002-02-08:615.457

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ В ЛЕЧЕНИИ КЕРАТИТОВ

Кератиты в Украине составляют в среднем 4,2% от общей офтальмологической заболеваемости, часто они приводят к снижению зрения и в структуре первичной инвалидности патология роговицы составляет 4,4%.

Бактериальный кератит занимает 2-е место по частоте после вирусных поражений роговицы, составляя 13–47%. Заболевание является важной причиной снижения зрения, слепоты, анатомической гибели глаза (8–9%), заканчиваясь энуклеацией в 23,7%, и, таким образом, в каждом четвертом случае становится причиной инвалидизации среди всей инвалидности по зрению. Часто после длительной противовоспалительной терапии у пациентов наблюдаются клинические проявления «сухого» глаза, что может снижать качество жизни пациента. Еще одной проблемой лечения воспалительных заболеваний в последние годы становится появление микроорганизмов, устойчивых к существующим антибиотикам. Таким образом, вопросы лечения бактериальных кератитов в последние годы продолжают оставаться актуальными.

Было обследовано 30 больных (30 глаз) с кератитом. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу (14 пациентов) вошли пациенты, которым в качестве местной антибактериальной терапии назначали оригинальный левофлоксацин, во вторую (16 пациентов) – пациенты, которым в качестве местной антибактериальной терапии назначали Сигницеф. Всем пациентам были проведены стандартные офтальмологические обследования. Динамика воспалительной реакции в обеих группах достоверно не отличается. В группе пациентов, которым на фоне стандартной терапии применяли Сигницеф, показатели теста Ширмера, теста Норна достоверно были выше по сравнению с группой, применяющей оригинальный левофлоксацин.

Ключевые слова: кератит, фторхинолоны, синдром «сухого» глаза.

Проблема инфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза относится к актуальным в современной офтальмологии. Это обусловлено, прежде всего, высоким удельным весом в структуре офтальмопатологии (40% поликлинического приема), большим уровнем временной нетрудоспособности (80%) [1, 2].

По данным ряда авторов, до 50% стационарных больных – пациенты с воспалительными заболеваниями, а в 20–30% случаев воспалительные заболе-

вания переднего отрезка глаза приводят к слабовидению [1, 2].

За последнее десятилетие количество случаев болезней глаз, которое регистрируется в Украине, остается относительно стабильным и составляет 4,16 млн. в год. В структуре офтальмологической заболеваемости в Украине первое место стабильно занимают заболевания конъюнктивы (33,5%).

В 2013 году в Украине было зарегистрировано 55,8 тыс. новых случаев кератитов и другой патологии ро-

говицы. Несмотря на то, что кератиты составляют в среднем 4,2% от общей офтальмологической заболеваемости, часто они приводят к снижению зрения, и в структуре первичной инвалидности патология роговицы составляет 4,4%.

Бактериальный кератит (БК) занимает 2-е место по частоте после вирусных поражений роговицы, составляя 13–47% [3]. Заболевание является важной причиной снижения зрения, слепоты, анатомической гибели глаза (8–9%), заканчиваясь энуклеацией в 23,7%, и, таким образом, в каждом четвертом случае становится причиной инвалидизации среди всей инвалидности по зрению [4, 7, 6]. Часто после длительной противовоспалительной терапии у пациентов наблюдаются клинические проявления «сухого глаза», что может снижать качество жизни пациента. Еще одной проблемой лечения воспалительных заболеваний в последние годы становится появление микроорганизмов, устойчивых к существующим антибиотикам. Таким образом, вопросы лечения бактериальных кератитов в последние годы продолжают оставаться актуальными.

По данным литературы, наиболее частыми возбудителями инфекционных заболеваний глаз являются *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, а также представители семейства *Enterobacteriaceae* [8, 9]. Среди возбудителей кератитов выявляли *Staphylococcus epidermidis* в 50% случаев, *Staphylococcus viridians* – 10,5%, *Staphylococcus aureus* – 10,5%, *Corynebacterium species* – 5,2%, *Enterococcus faecialis* – 5,2%, *Pseudomonas put.* – 5,2%, *Streptococcus haemolyticus* – 2,6% [5].

В наше время очень большое разнообразие антибиотиков используется в офтальмологии. Самые известные среди тех, что зарегистрированы в Украине и часто применяются в виде глазных капель, это содержащие активные вещества: левофлоксацин (Signicef,

SentissPharma, Oftaquix®, SantenOy), ципрофлоксацин (Ciloxan®, Novartis;), офлоксацин (Floxal®, Valeant; Uniflox®, UnimedPharma), моксифлоксацин (Vigamox®, Novartis) и гатифлоксацин (Zymaxid®, Allergan). Антибиотики из группы фторхинолонов II и III поколений (левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин) хорошо зарекомендовали себя в лечении офтальмологических заболеваний. Они характеризуются широким спектром антибактериальной активности, включая грамположительные, грамотрицательные бактерии, в том числе с внутриклеточной локализацией.

С другой стороны, антибиотики в каплях могут быть причиной жалоб пациентов на раздражение, дискомфорт, слезоточивость, жжение, ощущение инородного тела, светобоязнь и преходящие нарушения зрения, которые чаще возникают в условиях высоких зрительных нагрузок (работа за компьютером). Эти жалобы могут быть проявлением синдрома «сухого» глаза (ССГ), который, к сожалению, очень часто возникает после лечения антибиотиками. Но чаще всего побочное действие может проявляться коротким местным раздражением после инстилляций [10, 11]. Глазные капли 0,5% левофлоксацина имеют близкий к нейтральному уровень pH, равный 6,5. Поэтому при их использовании не происходит выпадение в осадок действующего вещества на поверхности роговицы, в отличие от ципрофлоксацина [12, 13] и норфлоксацина [14]. Частота побочных эффектов при терапии левофлоксацином сравнима с плацебо [15, 16]. Также важным аспектом является оценка кератотоксичности антибиотиков. Skelnik D. L. и соавт. (2003), оценивая цитотоксичность пяти офтальмологических фторхинолонов (левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин), продемонстрировали, что наименьшая цитотоксичность – как по отношению к эндотелиоцитам, так и по отношению к кератоцитам – наблюдалась у левофлоксацина, максимальная – у ципрофлоксацина.

Таблица 1

Динамика субъективных ощущений на фоне лечения

Признак сутки	1 группа (n=14)			2 группа (n=16)		
	1	3	5	1	3	5
Ощущение инородного тела	2,51	1,64	0,85	2,32	1,07	0,40
Светобоязнь	1,92	1,18	0,54	2,07	1,0	0,46
Слезотечение	2,22	1,54	0,36	2,23	1,31	0,23

Таблица 2

Результаты пробы Норна и теста Ширмера, а также анкетирование по индексу OSDI score, полученные по окончании противовоспалительной терапии (14 сутки)

Группа	тест Норна	индекс OSDI	тест Ширмера
1 группа	6,33±2,1 сек	23,1±9,3	13,2 ± 2,1 мм
2 группа	9,88 ± 2,7 сек	12,2 ± 4,7	14,7±2,1 мм

Чем дольше применяются фторхинолоны, тем выше вероятность роста количества резистентных микроорганизмов и грибков. Резистентность бактерий к фторхинолонам развивается относительно медленно и является обратимой. Ряд авторов указывает на самый низкий уровень устойчивости микроорганизмов по отношению к левофлоксацину [17, 18, 19]. При этом левофлоксацин сохраняет благоприятный профиль чувствительности основных возбудителей глазных инфекций [20].

Цель работы – изучить переносимость и эффективность левофлоксацина (глазные капли Сигницеф компании СентиссФарма) в комплексном лечении кератитов.

Материалы и методы. Под наблюдением было 30 больных (30 глаз) с кератитом. Среди них – 7 женщин и 23 мужчин. Средний возраст составлял $34,3 \pm 2,1$ года. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу (14 пациентов) вошли пациенты, которым в качестве местной антибактериальной терапии назначали оригинальный левофлоксацин, во вторую (16 пациентов) – пациенты, которым в качестве местной антибактериальной терапии назначали Сигницеф. В состав Сигницефа входит гипромелоза, что и отличает его от оригинального левофлоксацина.

Всем пациентам проводили стандартную противовоспалительную терапию, назначали препараты, стимулирующие регенерацию роговицы, проводили традиционное офтальмологическое обследование, которое включало визиометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, флюоресциновый тест, тест Норна и Ширмера. Выраженность субъективных симптомов оценивали по бальной шкале, где 0 баллов соответствовал отсутствию признака, 3 – максимально выраженному признаку. Оценивали сроки эпителизации роговицы, исчезновение воспалительной реакции, которые определяли по шкале Nathan Efron [21]. Через 2 и 4 недели после проведенного лечения провели тест Норна и Ширмера. С целью исследования индекса OSDI провели анкетирование пациентов дважды (данные состояния до заболевания и после лечения).

Результаты и их обсуждение. По этиологии случаи кератита распределились следующим образом: посттравматические – 19 пациентов (63,3%); смешанной этиологии – 11 пациентов (36,7%). По глубине поражения: поверхностный кератит наблюдался в 83,3% случаев, глубокий – в 16,7%. В 66,7% случаев поражение локализовалось в центральной части роговицы. Распределение пациентов по этиологии и глубине поражения в исследуемых группах достоверно не отличалось.

В первой группе у одного пациента применение левофлоксацина вызвало легкое жжение. Других субъективных жалоб, связанных с применением препарата, ни в одной из групп не было.

Признаки воспаления в первой и второй группах исчезали на $3,6 \pm 0,1$ и $3,4 \pm 0,1$ дня, резорбция инфильтрата – на 9–10 день. Эпителизация роговицы наступила достоверно быстрее во второй группе. У всех пациентов отмечали постепенное восстановление остроты зрения.

Среди опрошенных пациентов у одного в первой группе и двух – во второй до начала заболевания наблюдались симптомы, свидетельствующие о легкой степени синдрома «сухого» глаза. Эти пациенты были исключены из дальнейшего исследования. По окончании противовоспалительной терапии (14 сутки) всем пациентам были проведены проба Норна и тест Ширмера, а также анкетирование по индексу OSDI score. В первой группе тест Норна составил $6,33 \pm 2,1$ сек, во второй – $9,88 \pm 2,7$ сек, индекс OSDI соответственно – $23,1 \pm 9,3$ и $12,2 \pm 4,7$, тест Ширмера – $13,2 \pm 2,1$ мм и $14,7 \pm 2,1$ мм. Через месяц показатели в обеих группах достоверно не отличались.

Выводы

Таким образом, применение глазных капель Сигницеф в комплексном лечении кератитов является патогенетически обоснованным; препарат способствует быстрому уменьшению выраженности клинических проявлений и препятствует развитию симптомов ССГ. Высокая клиническая эффективность препарата Сигницеф, отсутствие значимых побочных реакций позволяют рекомендовать его для широкого применения в офтальмологической практике.

Литература

1. *Майчук Ю. Ф.* Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности / Ю. Ф. Майчук. – [2-е изд.]. – Москва, 2010. – 114 с.
2. *Мальханов В. Б.* Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения вирусных заболеваний глаз / В. Б. Мальханов, И. А. Грипась, Э. Г. Кудоярова. – Уфа, 1987. – 147 с.
3. *Сидиков З. У.* Эффективность лечебной кератопластики при гнойных поражениях роговицы / З. У. Сидиков, О. А. Мираюбова // Вопросы клинической офтальмологии. – Куйбышев, 1980. – С. 40–42.
4. *Доценко В. Л.* Протеолитические ферменты слезной жидкости как факторы патогенеза хронических язв роговой оболочки / В. Л. Доценко, Н. И. Нахикян, Н. И. Соловьева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 3. – С. 73–76.
5. *Вітовська О. П.* Ефективність використання ципрофлоксацину, тобраміцину та диклофенаку натрію у лікуванні екзогенних кератитів / О. П. Вітовська, Т. В. Сковпень, М. В. Єльцова, О. В. Антоненко. Офтальмологічний журнал. – 2012. – № 3. – С. 15–18.

6. Михель В. Д. Применение эктерицида в сочетании с импульсным электромагнитным полем при лечении бактериальных кератитов / В. Д. Михель, Т. У. Горгиладзе // Офтальмологический журнал. – 1993. – № 3. – С. 163–165.
7. Москалев А. В. Эффективность применения Беталейкина в комплексной терапии больных с вторичными иммунодефицитными состояниями / А. В. Москалев, В. Б. Сбойчаков, В. Ю. Гаггофеевский [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 121–122.
8. Майчук Ю. Ф. Инфекции глаз / Ю. Ф. Майчук, Р. С. Козлов; под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – 2007. – С. 266–272.
9. Afshari N. Trends in resistance to ciprofloxacin, ceftazolin and gentamicin in the treatment of bacterial keratitis / N. Afshari, J. Ma, S. Duncan [et all.] // J. Ocul Pharmacol Ther. – 2008. – № 24 (2). – P. 217–223.
10. Hwang D. G. A phase III, placebo controlled clinical trial of 0,5% Levofloxacin Ophthalmic Solution for the treatment of bacterial conjunctivitis / D. G. Hwang, D. J. Schanzlin, M. H. Rotberg [et all.] // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 1004–1009.
11. Tear Concentrations of Levofloxacin Following Topical Administration of a Single Dose of 0.5% Levofloxacin Ophthalmic Solution in Healthy Volunteers / M. B. Raizman, J. M. Rubin, A. L. Graves, M. Rinehart // Clinical Therapeutics. – 2002. – Vol. 24, № 9. – P. 1439–1450.
12. Eiferman R.A. Ciprofloxacin microprecipitates and macroprecipitates in the human corneal epithelium / R. A. Eiferman, J. P. Snyder, R. E. Nordquist // J. Cataract Refract Surg. – 2001. – Vol.27 (10). – P.1701–1702.
13. Wilhelmus K. R. Corneal ciprofloxacin precipitation during bacterial keratitis / K. R. Wilhelmus, R. L. Abshire // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol.136 (6). – P.1032–1037.
14. Deposits of topical norfloxacin in the treatment of bacterial keratitis / A. Castillo, J. M. Benitez del Castillo, N. Toledano [et all.] // Cornea. – 1997. – Vol.16 (4). – P. 420–423.
15. Paediatric efficacy and safety of 0,5% levofloxacin ophthalmic solution (LVFX) for the treatment of bacterial conjunctivitis: Abstracts. Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting, (Fort Lauderdale, Fla. April 30 – May 5, 2000.) / A. L. Graves, S. J. Lichtenstein, C. T. Moran [et all.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (Abstract # 762 – B137).
16. A phase III, placebo controlled clinical trial of 0,5% Levofloxacin Ophthalmic Solution for the treatment of bacterial conjunctivitis / D. G. Hwang, D. J. Schanzlin, M. H. Rotberg [et all.] // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 1004–1009.
17. Околов И. Н. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных с конъюнктивитами и послеоперационными эндофтальмитами к антибактериальным препаратам / И. Н. Околов, П. А. Гурченко, А. В. Вохмяков // Рецепт: VII Съезд офтальмологов Республики Беларусь, 23–24 ноября 2007 г. – Минск., 2007. – С. 452–457.
18. Alexandrakis G. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones / G. Alexandrakis, E. C. Alfonso, D. Miller // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107, № 8. – P. 1497–1502.
19. Goldstein M. H. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review / M. H. Goldstein, R. P. Kowalski, Y. J. Gordon // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106, № 7. – P. 1313–1318.
20. Antimicrobial Susceptibility: Nationwide patterns in the TRUST surveillance program. Perspectives from specialists in ophthalmology, microbiology and infectious disease / M. B. McDonald, R. Quintiliani, P. A. Asbell [et all.] // Ophthalmology Times. – 2006. – № 31 (suppl 9). – S1–S12.
21. Nathan Efron. Contact lens Complications / Nathan Efron. – [2nd edition]. – Butterworth-Heinemann. – 2004. – 256 p.
22. Fujimoto T. In vitro antibacterial activity of DR-3355, the S(–)-isomer of ofloxacin / T. Fujimoto, S. Mitsuhashi // Chemotherapy. – 1990. – Vol. 36. – P. 268–276.
23. Neu H. C. In vitro activity of S-ofloxacin / H. C. Neu, N. X. Chin // Antimicrob. Agents Chemotherapy. – 1989. – Vol. 33. – P. 1105–1107.
24. Ernst M.E. Levofloxacin and trovafloxacin: the next generation of fluoroquinolones? / M. E. Ernst, E. J. Ernst, M. E. Klepser // Am. J. Health Syst. Pharm. – 1997. – Vol. 54. – P. 2569–2584.
25. AQCmax as a pharmacokinetic parameter of ophthalmic solution / Y. Mitsui, M. Ooishi, K. Sasaki, Y. Ohashi // Atarashii Ganka: Jap. J. of the Eye. – 1995. – Vol. 12, № 5. – P. 783–786.
26. Ross D. L. Aqueous solubilities of some quinoloneantimicrobials / D. L. Ross, C. M. Riley // Int. J. Pharmacol. – 1990. – Vol. 63. – P. 237–250.
27. Comparative tear concentrations of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin and norfloxacin in human eyes / A. G. Akkan, I. Mutlu, S. Ozyazgan [et all.] // International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 1997. – Vol. 35, № 5. – P. 214–217.
28. Tear Concentrations of Levofloxacin Following Topical Administration of a Single Dose of 0.5% Levofloxacin Ophthalmic Solution in Healthy Volunteers / M. B. Raizman, J. M. Rubin, A. L. Graves, M. Rinehart // Clinical Therapeutics. – 2002. – Vol. 24, № 9. – P. 1439–1450.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФТОРХІНОЛОНІВ У ЛІКУВАННІ КЕРАТИТИВ*Ю. В. Єфімова, О. П. Вітовська*

Високу перевагу в структурі офтальмопатології і великий рівень тимчасової непрацездатності обумовлюють актуальністю проблеми запальних захворювань ока. Кератити в Україні складають в середньому 4,2% від загальної офтальмологічної захворюваності, часто вони призводять до зниження зору, і в структурі первинної інвалідності патологія рогівки складає 4,4%.

Бактеріальний кератит (БК) займає 2-е місце по частоті після вірусних уражень рогівки, складаючи 13–47% від загального числа. Захворювання є важливою причиною зниження зору, сліпоті, анатомічної загибелі ока (8–9%), закінчуючись енуклеацією в 23,7%, і, таким чином, у кожному четвертому випадку стає причиною інвалідизації серед всієї інвалідності по зору.

Часто після тривалої протизапальної терапії у пацієнтів спостерігаються клінічні прояви «сухого» ока, що може знижувати якість життя пацієнта. Ще однією проблемою лікування запальних захворювань в останні роки стає поява мікроорганізмів, стійких до існуючих антибіотиків. Таким чином, питання лікування бактеріальних кератитів в останні роки продовжуються залишатися актуальними.

Було обстежено 30 хворих (30 очей) з кератитом. Пацієнти були поділені на дві групи. В першу групу (14 пацієнтів) ввійшли пацієнти, яким у якості місцевої антибактеріальної терапії призначили оригінальний левофлоксацин, у другу (16 пацієнтів) – пацієнти, яким у якості місцевої антибактеріальної терапії призначили Сігніцеф. Усім пацієнтам було проведено стандартні офтальмологічні обстеження. Динаміка запальних реакцій в обох групах достовірно не відрізняється. В групі пацієнтів, яким на фоні стандартної терапії застосовували Сігніцеф, показники теста Ширмера, теста Норна достовірно були вищі порівняно з групою, в котрій застосовували оригінальний левофлоксацин.

Ключові слова: кератит, фторхінолони, синдром «сухого ока».

EFFECIENCY OF FLUOROQUINOLONES USE IN THE TREATMENT OF KERATITIS*Y. V. Efimova, O. P. Vitovskaya*

National Medical University named after O. O. Bohomolets of the Ministry of Public Health of Ukraine
Kyiv, Ukraine

The urgency inflammatory eye diseases issue is determined by the high level in the structure of ophthalmopathology and a high level of temporary disability they cause.

In Ukraine keratitis are on average 4.2% of all ophthalmic diseases. They often lead to a decrease of vision and corneal pathology. In the structure of primary disability it forms 4.4%.

Bacterial keratitis (BK) took the 2nd place in frequency after viral corneal lesions, accounting for 13–47%. The disease is an important cause of reduced vision, blindness, eye anatomical destruction (8–9%), resulting in 23.7% enucleation and, therefore, in each case it is the fourth cause of disability among all vision disabilities. Often after a long anti-inflammatory therapy, clinical symptoms of “dry eye” still occur. It can reduce the patient’s quality of life. There is another problem of the treatment of inflammatory diseases in recent years. It is the appearance of microorganisms’ resistant to existing antibiotics. Thus, the question of treatment of bacterial keratitis remains acute in recent years.

The study involved 30 patients (30 eyes) with keratitis. Patients were divided into two groups. The first group (14 patients) included patients for whom original levofloxacin was prescribed as a local antibiotic therapy, the second (16 patients) group included patients for whom Signicef was prescribed as a local antibiotic therapy.

All patients were given standard ophthalmologic examinations. The dynamics of the inflammatory response in both groups were not significantly different. In the group of patients for whom Signicef was prescribed as a local antibiotic therapy Schirmer test parameters, test Norn were significantly higher in comparison to the group applying original levofloxacin.

Key words: keratitis, fluoroquinolones, “dry eye” syndrome.

Стаття надійшла до редакції 28.09.2015 р.