Применение левофлоксацина при бактериальных инфекционных заболеваниях органа зрения

Инфекционно-воспалительные заболевания глаз являются частым поводом для обращений за медицинской помощью. Подобные патологические состояния – причина около 80% временной нетрудоспособности, связанной с офтальмопатологиями, и более 10% слепоты (Майчук Ю.Ф., 2000).

Высокая медико-социальная значимость инфекционно-воспалительных болезней органа зрения обусловлена значительной распространенностью данной патологии, ее контагиозностью, частым вовлечением в процесс обоих глаз, нередким рецидивирующим течением, поражением пациентов всех возрастных групп: от младенческого до старческого возраста (Каменских Т.Г. и соавт., 2008).

Наиболее распространенное инфекционное заболевание глаз – острый конъюнктивит, составляющий около 2% всех амбулаторных случаев (Rietveld R.P. et al., 2004). Самая частая его причина – бактериальная флора, которую выявляют у >70% детей и у приблизительно 50% взрослых с данным заболеванием (Rietveld R.P. et al., 2003; Block S. et al., 2000). Ведущими этиологическими факторами инфекций органа зрения являются *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерии (Майчук Ю.Ф., Козлов Р.С., 2007; Sun X. et al., 2005; Bourcier T. et al., 2003; Afshari N. et al., 2008; Goldstein M. et al., 1997).

Хотя бактериальный конъюнктивит считается самоограничивающим заболеванием, действенная топическая терапия антибактериальными препаратами способна сократить длительность лечения, снизить риск развития осложнений и предотвратить эпидемическое распространение патогена (Sheikh A., Hurwitz B., 2001; Soukiasian S.H., Baum J., 1997; Gigliotti F. et al., 1984). При каких-либо инфекциях глаза бактериального генеза антибиотикотерапия, как правило, назначается эмпирически (Hwang D.G., 1996). В связи с этим вопрос выбора антибактериального препарата для наиболее быстрой эрадикации типичных патогенов приобретает ключевую важность. Первую линию лечения обычно составляют антибактериальные препараты широкого спектра действия. Фторированные карбоксихинолоны с 1990 г. одобрены Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (FDA) для лечения инфекционных заболеваний глаза бактериальной природы (Lichtenstein S.J. et al., 2003). Фторхинолоны имеют бактерицидное действие, препятствуя активности бактериальной ДНК-гиразы и топоизомеразы IV – основных ферментов, необходимых для полноценного синтеза бактериальной клетки (Ogawa G.S., Hyndiuk R.A., 1993; Drlica K., 1999). При анализе 1291 бактериального изолята, полученного от пациентов с различными инфекционными поражениями органа зрения, было установлено, что фторхинолоны демонстрируют более высокую антибактериальную активность, чем гентамицин, тобрамицин, хлорамфеникол, тетрациклин и эритромицин (Jensen H.G., Felix C., 1998).

Выбирая фторхинолон, офтальмолог должен принять ответственное решение, остановившись на одном из поколений. Позиция первичного назначения фторхинолонов II и III поколения с резервированием препаратов IV генерации для резистентных микроорганизмов с подтвержденной стойкостью имеет несколько преимуществ. Во-первых, большинство фторхинолонов II-III поколений являются высокоэффективными в лечении значительной части инфекций глаза и для профилактики при проведении хирургических вмешательств. Во-вторых, данные препараты более дешевые, чем фторхинолоны IV поколения, что повышает их доступность для всех слоев населения (Kowalski P. et al., 2003). Многие клинические исследования, на результаты которых опираются авторы работ, освещенных в данном обзоре, были проведены с применением препарата Офтаквикс («Сантэн»).

Левофлоксацин представляет собой высокорастворимый фторхинолон, L-изомер рацемата офлоксацина. Показано, что антимикробная активность L-изомера в 8-128 раз выше, чем D-изомера, что связано с более высокой аффинностью L-изомера к комплексу ДНК – ДНК-гираза (Ernst M.E. et al., 1997). Главными показаниями к назначению левофлоксацина являются бактериальные инфекции глаза различной локализации: блефарит, конъюнктивит, кератит (особенно ассоциированный с ношением контактных линз), эндофтальмит (в составе комплексного лечения). Кроме того, капли на основе левофлоксацина применяются для профилактики инфекционных осложнений после операционных вмешательств (Kresken M. et al., 2008). Левофлоксацину свойствен более широкий спектр антибактериальной активности касательно грамположительных микроорганизмов, чем ципрофлоксацину или офлоксацину (Graves A. et al., 2001). Данный факт особенно важен в офтальмологии, поскольку большинство инфекционных поражений органа зрения вызывают именно грамположительные кокки (Soukiasian S.H., Baum J., 1997).

Важный параметр любых антибактериальных средств – способность накапливаться в органах-мишенях. Левофлоксацин является как минимум в 10 раз более растворимым в воде при нейтральном pH, чем офлоксацин, и в 400 раз более растворимым, чем ципрофлоксацин (Ross D.L., Riley C.M., 1990; Mitsui Y. et al., 1995). Такая растворимость – одна из причин лучшего проникновения в водянистую влагу по сравнению с ципрофлоксацином, офлоксацином и норфлоксацином (в 3, 1,3 и 9 раз соответственно; Sasaki K. et al., 1995). Исследование M.B. Raizman и соавт. (2002), проведенное с участием 30 здоровых добровольцев, установило, что средняя концентрация левофлоксацина в слезной жидкости удерживается на уровне >2 пг/мл через 24 ч после инстилляции в 83,3% случаев. Было также подсчитано, что концентрация левофлоксацина через 4 ч после закапывания примерно втрое превышает аналогичный показатель для фторхинолонов I поколения. Авторы указывают, что четырехкратное применение капель левофлоксацина в сутки обеспечивает достаточную бактерицидную концентрацию для большинства офтальмопатогенов.

Рекомендации по топическому использованию фторхинолонов в офтальмологии утверждают, что в первые 2 дня лечения данные препараты следует применять 8 р/сут, но не каждый пациент тщательно придерживается такого режима. В связи с этим важно, что длительное действие левофлоксацина и его постантибиотический эффект способны обеспечить клинический результат даже при недостаточной приверженности к лечению (пропуск нескольких инстилляций). Кроме длительного действия, преимуществами 0,5% капель левофлоксацина являются быстрое достижение минимальной ингибирующей концентрации (на протяжении 5 мин) и относительно короткое время до достижения пиковой концентрации (15 мин) (Raizman M.B. et al., 2002).

Хотя существует вопрос эпителиотоксичности антибактериального препарата фторхинолонового ряда, в исследовании S.-Y. Kim и соавт. (2007) левофлоксацин не обладал негативным влиянием на эпителизацию раны. Более того, показано, что левофлоксацин является менее цитотоксическим относительно кератоцитов и эпителиальных клеток, чем другие фторхинолоны, в т. ч. гатифлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин и офлоксацин (Bezwada P. et al., 2008). S.-Y. Kim и соавт. (2007) выявили, что левофлоксацин и моксифлоксацин обладают одинаковым влиянием на золотистые стафилококки, в частности метициллин-резистентные, коагулазонегативные стафилококки, *P. aeruginosa*, однако моксифлоксацин демонстрирует более высокую цитотоксичность при длительном применении в высоких дозах.

Левофлоксацин широко изучен при различных офтальмоинфекциях (кератитах, конъюнктивитах, эндофтальмитах, посттравматических и послеоперационных инфекционных осложнениях со стороны глаза и др.) у разных контингентов больных.

В исследовании D.G. Hwang и соавт. (2003) было показано, что применение глазных капель левофлоксацина достоверно чаще ведет к эрадикации патогена, чем инстилляции плацебо, во всех возрастных группах. Например, среди детей в возрасте 2-11 лет полной эрадикации достигли 88% участников, использовавших топический левофлоксацин, и лишь 24% пациентов группы плацебо. Среди взрослых аналогичные показатели составили 90% и 65% соответственно. При последнем визите к врачу частота эрадикации *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в группе левофлоксацина была значительно выше (84 и 92%), чем в группе плацебо (47 и 52%). Показатели клинической эффективности также были выше в группе 0,5% капель левофлоксацина: среди детей частота излечения вследствие применения указанного средства составила 88%, на фоне плацебо – 53% (p=0,034). Детальный анализ отдельных симптомов установил, что инстилляции левофлоксацина сопровождались более быстрой ликвидацией конъюнктивальных выделений, инъекции конъюнктивы, ощущения жжения, зуда, светобоязни. Авторы утверждают, что

Продолжение на стр. 30.

Применение левофлоксацина при бактериальных инфекционных заболеваниях органа зрения

Продолжение. Начало на стр. 29.

5-дневный курс лечения левофлоксацином является более фармакоэффективным, чем 7-дневный курс терапии более старыми фторхинолонами, в частности ципрофлоксацином.

Согласно некоторым данным, около 51% всех случаев бактериального конъюнктивита наблюдаются в возрастной группе 0-9 лет (23% – среди детей 0-2 лет и 28% – 3-9 лет; National Disease and Therapeutic Index, 2000). В указанных возрастных группах наиболее частыми этиологическими факторами поражения глаза являются *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, часто вызывающие эпидемии конъюнктивита (Soukiasian S.H., Baum J., 1997; Hwang D.G., 1996). В исследовании S.J. Lichtenstein и соавт. (2003) сравнивалась эффективность и безопасность глазных капель 0,5% левофлоксацина, 0,3% офлоксацина и плацебо в лечении бактериального конъюнктивита в педиатрической популяции. После 5 дней применения капли на основе левофлоксацина продемонстрировали более высокий уровень эрадикации патогенов, чем офлоксацин или плацебо (в возрастной группе 2-11 лет 87, 62 и 24% соответственно). Как и ожидалось, наиболее частыми выделенными патогенами были *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Для обоих микроорганизмов уровень эрадикации с помощью левофлоксацина был выше, чем на фоне офлоксацина или плацебо. В частности, для *S. pneumoniae* данный показатель составил 78% в группе левофлоксацина и лишь 47% в группе офлоксацина. В конце исследования лечащие врачи установили, что конъюнктивит излечен у 99% пациентов группы левофлоксацина, 94% участников группы офлоксацина и у 85% детей, принимавших плацебо. Левофлоксацин хорошо переносился участниками исследования. Наиболее частыми побочными эффектами обоих исследуемых фторхинолонов были временное ощущение жжения (2%) и повышение температуры (3%).

Широкое использование антибактериальных препаратов привело к возникновению такой глобальной проблемы, как антибиотикорезистентность. Для оптимального выбора антибактериального средства следует ориентироваться на показатели чувствительности предполагаемого патогена. Согласно данным исследований, большинство офтальмопатогенов в наше время сохраняют чувствительность к левофлоксацину, в то время как стойкость к гентамицину уже 20 лет назад составляла 63,6% (Garg P. et al., 1999), к тобрамицину – 20,1-36% (Околов И.Н. и соавт., 2008; Milazzo G. et al., 1999). Применение фторхинолонов более старых поколений, а именно ципрофлоксацина и офлоксацина, также вызвало повышение частоты устойчивости микроорганизмов к этим препаратам. В частности, резистентность *S. aureus* к ципрофлоксацину возросла с 5,8 до 35%, к офлоксацину – с 4,7 до 35% (Goldstein M.H. et al., 1999).

В исследовании in vitro, проведенном P. Kowalski и соавт. (2003), были изучены 177 изолятов бактерий, полученных от больных кератитом. Авторы отмечают, что для большинства офтальмологических патогенов отличия в чувствительности к фторхинолонам II-III и IV поколений отсутствуют. Было установлено, что назначение фторхинолонов IV поколения (моксифлоксацина, гатифлоксацина) не демонстрирует преимуществ над левофлоксацином, офлоксацином и ципрофлоксацином в лечении инфекций глаза, вызванных грамотрицательными патогенами. Аналогичные результаты были получены R. Mather и соавт. (2002), изучавшими штаммы, выделенные у пациентов с эндофтальмитом.

Проспективное многоцентровое микробиологическое исследование Е.К. Самуйло (2013) предусматривало анализ антибиотикочувствительности штаммов микроорганизмов, выделенных у пациентов с инфекционными процессами глаз (конъюнктивит, кератит, блефарит, дакриоцистит, эндофтальмит, ячмень). В исследовании приняли участие 235 пациентов в возрасте от 0 до 98 лет (в среднем 31,8 года); наиболее частой локализацией инфекции являлась конъюнктива. Среди включенных в исследование штаммов аэробных микроорганизмов доминировали *S. aureus* (40,4%) и другие стафилококки (20,4%). Реже наблюдались *Streptococcus spp.* (7,7%), *S. pneumoniae* (6,4%), *H. influenzae* (5,6%), *P. aeruginosa* (4,3%).

Левофлоксацин оказался в числе антибактериальных средств, обладающих наибольшей активностью относительно золотистого стафилококка, в то время как, например, к тетрациклину были резистентны 17,9% выделенных штаммов данного микроорганизма. Другие стафилококки (преимущественно *S. epidermidis*) были наиболее чувствительны к левофлоксацину, гентамицину и тетрациклину, а почти половина изученных штаммов оказалась нечувствительна к оксациллину, треть – к эритромицину. Авторы также отметили высокий уровень резистентности к хлорамфениколу (39,5%) и ципрофлоксацину (29,2%). Такую тенденцию, наблюдаемую и зарубежными исследователями, можно объяснить частым назначением последнего препарата (Afshari N. et al., 2008; Knauf H. et al.,1996; Golstein M. et al., 1999).

Что касается *S. pneumoniae*, к левофлоксацину были чувствительны 100% штаммов. Наибольшая доля нечувствительных штаммов данного микроорганизма была отмечена в отношении ципрофлоксацина. Среди штаммов *H. influenzae* резистентных к протестированным антибактериальным препаратам не выявили. У 10 выделенных штаммов *P. aeruginosa* стойкость к левофлоксацину также не отмечалась, в отличие от гентамицина, резистентными к которому оказались $^1/_5$ исследованных штаммов микроорганизмов.

Авторы сделали вывод, что в качестве эмпирической терапии инфекций глаз бактериальной этиологии оптимальным выбором являются фторхинолоны III и IV поколений, а также аминогликозиды, при этом применение тетрациклина и хлорамфеникола следует ограничить в связи с высокой частотой резистентности.

Т.Н. Воронцова и соавт. (2012) обследовали 402 ребенка (421 глаз) в возрасте 1 мес – 17 лет, разделив их на 2 подгруппы в зависимости от наличия воспалительных изменений глазной поверхности. Даже у здоровых детей без симптомов воспаления переднего отдела глазного яблока посев оказался положительным в 72,9% случаев. Наиболее часто высевались *S. epidermidis*, *S. aureus*, некоторые непатогенные микроорганизмы. У детей с инфекционными заболеваниями глаз микрофлора конъюнктивальной полости была более разнообразной, хотя самыми частыми выделяемыми патогенами были те же *S. epidermidis* (42,7%) и *S. aureus* (19,9%). Определение чувствительности к топическим антибактериальным препаратам показало, что *S. epidermidis* наименее резистентен к левофлоксацину (16,1%) и ципрофлоксацину (14,2%), наиболее – к тетрациклину (75%), левомицетину (48,3%), неомицину (36,8%), тобрамицину (34,8%). В свою очередь, *S. aureus* оказался наиболее устойчив к воздействию левомицетина (24,1%), тобрамицина (13,8%), неомицина (12,5%), наиболее чувствителен – к левофлоксацину (2,3%). Авторы указывают, что в связи с высокой резистентностью основных патогенов нецелесообразно применять для лечения инфекционной офтальмопатологии тетрациклин, левомицетин, тобрамицин и неомицин.

Левофлоксацин демонстрирует отличный результат при сравнении с другими препаратами того же класса. Исследование Т.Г. Каменских и соавт. (2008) показало, что сроки исчезновения или значительного уменьшения выделений из конъюнктивальной полости у пациентов основной группы, получавших в виде монотерапии 0,5% левофлоксацин, составили 3,2±0,5 дня, исчезновение отечности – 4,2±0,6 дня, исчезновение гиперемии – 5,1±0,9 дня. У участников контрольной группы, применявших 0,3% ципрофлоксацин, данные сроки составили 6,2±0,7, 7,0±0,5, 9,3±0,8 дня соответственно, что достоверно дольше. Важно также, что в группе левофлоксацина не было отмечено ни одного случая токсической эпителиопатии в отличие от группы ципрофлоксацина. У пациентов, применявших капли левофлоксацина, воспалительный процесс купировался значительно быстрее: в среднем в течение 6,1 против 9,5 суток в группе ципрофлоксацина. Авторы сделали вывод, что левофлоксацин является препаратом выбора для лечения и профилактики инфекции в офтальмологии, поскольку обладает широким спектром действия и хорошей переносимостью, способствует быстрой ликвидации воспалительного процесса, предотвращает распространение воспаления на парный глаз и его хронизацию.

Таким образом, преимуществами левофлоксацина (Офтаквикс, «Сантэн») являются особенная химическая структура (L-энантиомер, не только оказывающий бактерицидное действие, но и подавляющий рост микроорганизмов); отличная растворимость, позволяющая применять высокую концентрацию действующего вещества; быстрое достижение высокой концентрации в слезной жидкости и водянистой влаге, а также длительная ее поддержка; возможность назначения короткого курса лечения; высокая растворимость в слезе, не вызывающая выпадения активного вещества в осадок; близкий к естественному в слезе уровень pH препарата (6,5); щадящее действие на эпителизацию; фармакоэкономическая целесообразность (Каменских Т.Г. и соавт., 2008; Hwang D.G. et al., 2003).

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

*A Clear Vision For Life®**

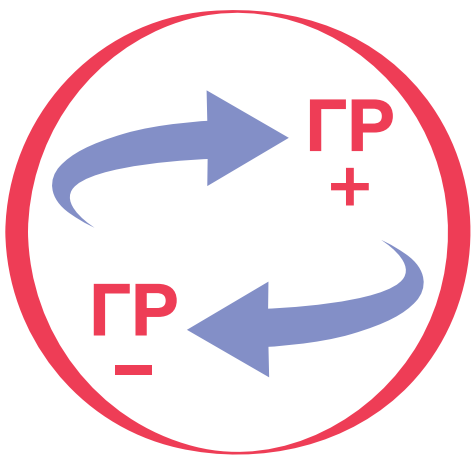
ОФТАКВИКС®

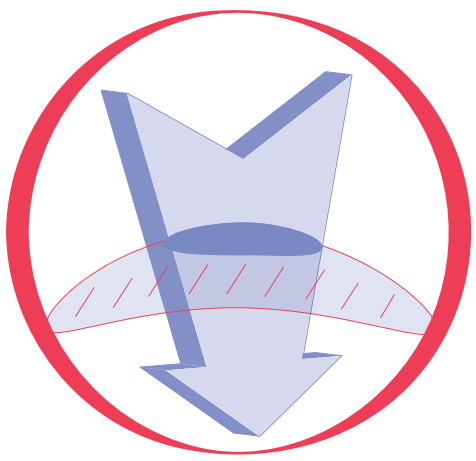
Левофлоксацин/капли глазные

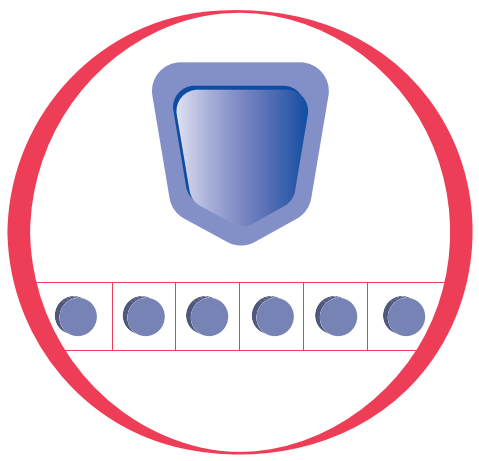
Широкий спектр действия как против грамотрицательной, так и против грамположительной микрофлоры[1]

Высокая проникающая способность в ткани глаза[2]

Минимальная кератотоксичность в классе фторхинолонов[3]







5 дней**

* Ясное зрение для жизни.
** Обычный период лечения.

1. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОФТАКВИКС®.
2. Puustjärvi T. et al., 2006.
3. Kaji Y., Oshika T. J of the Eye. 2007;24(9):1229-1232.

Склад: *діюча речовина:* Склад: діюча речовина: 1 мл крапель очних містить лево-флоксацину напівгідрат 5,12 мг еквівалентно 5 мг лево-флоксацину. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Левофлоксацин. Код АТХ S01A E05. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Левофлоксацин є L-ізомером рацемічної лікарської речовини офлоксацину. Антибактеріальну дію має переважно L-ізомер офлоксацину. Левофлоксацин – антибактеріальний засіб з групи фторохінолонів, пригнічує активність бактеріальних топоізомераз II типу – ДНК-гіраз та топоізомераз IV. Дія левофлоксацину у грамнегативних бактерій спрямована переважно на ДНК-гіразу, а у грампозитивних бактерій – на топоізомеразу IV. **Показання.** Місцеве лікування бактеріальних зовнішніх очних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до левофлоксацину. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини левофлоксацину, на інші хіноліни або до будь-якого іншого компонента препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не проводили спеціальних досліджень щодо взаємодії цього препарату з іншими ліками. При паралельному застосуванні різних місцевих очних лікарських засобів інтервал між закапуваннями має становити щонайменше 15 хвилин. **Особливості застосування.** Препарат не можна вводити під кон'юнктиву. Розчин не слід вводити безпосередньо у передній відділ ока. Контактні лінзи. Пацієнтам із бактеріальною зовнішньою очною інфекцією не слід носити контактні лінзи. *Діти.* Особливі застереження та запобіжні заходи при використанні однакові для дорослих і дітей віком від 1 року. Застосування у період вагітності або годування груддю. *Вагітність.* Відповідних даних щодо застосування левофлоксацину у період вагітності немає. Досліди на тваринах є недостатніми щодо впливу на перебіг вагітності і розвиток плода та ембріона, пологів і постнатального розвитку. Можливий ризик для людини невідомий. Препарат слід застосовувати у період вагітності лише у випадку, якщо потенційна користь для матері переважає можливий ризик для плода.**Спосіб застосування та дози.** Офтальмологічне застосування. Для одноразового використання. По 1-2 краплі в уражене око (очі) кожні 2 години до 8 разів на добу протягом перших двох днів після пробудження, а потім 4 рази на добу з 3-го по 5-й день. Тривалість лікування залежить від тяжкості гостроти розладу і від клінічного та бактеріологічного перебігу хвороби. Зазвичай термін лікування становить 5 днів. *Годування груддю.* Левофлоксацин проникає у грудне молоко. Проте у терапевтичних дозах Офтаквікс® не впливає на дитину. Очні краплі Офтаквікс® у період годування груддю слід застосовувати лише у випадку, якщо потенційна користь переважає можливий ризик для дитини. *Фертильність.* Левофлоксацин не спричиняє погіршення фертильності щурів при експозиції, що значно перевищує максимальний вплив на людину після застосування в очі. **Побічні реакції.** Ознайомтесь з переліком можливих побічних реакцій в повній інструкції для медичного застосування. **Термін придатності**. 2 роки. Після відкриття пакета з тюбик-крапельницями: краплі очні слід використати протягом 3 місяців після розкриття пакета. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 0,3 мл крапель очних у тюбик-крапельниці; по 10 тюбик-крапельниць у пакеті з фольги. По 1 пакету з фольги у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сантен АТ, Фінляндія/Santen Oy, Finland. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Ніттихаанкату, 20, 33720 Тампере, Фінляндія/Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland. Реєстраційне посвідчення № UA/11401/01/01 від 04.05.2016.

Этот материал не является рекламой лекарственного средства, содержит исключительно научную и медицинскую справочную информацию, предназначен для персонального использования и / или предоставлен по запросу. Перед назначением любого препарата, упомянутого в настоящем материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции изготовителя по применению препарата. SANTEN не рекомендует применять продукты в целях, которые отличаются от тех, которые описаны в инструкции по применению данной продукции. Настоящий материал предназначен только для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий и для печати в специализированных медицинских журналах. Изготовлен: апрель 2019. Годен до апрель 2021.

Представительство «Сантен ОЙ» в Украине: г. Киев, ул. Н. Пимоненко, 13, корпус 7-В, офис 15. Тел.: +38 044 200 68 85.

PP-OQ-UA-0001