

РАЗНОЕ

М.Т. АЗНАБАЕВ, Г.А. АЗАМАТОВА

УДК 617.741-004.1-089.168.1:615.33

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

К вопросу выбора эффективного антибиотика для профилактики послеоперационного инфекционного воспаления

Азаматова Гульнара Азаматовна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии с курсом ИПО

450001, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, д. 11/2, кв. 22, тел. 8-917-476-55-10, e-mail: azamatova_g@mail.ru

Статья посвящена проблеме послеоперационного инфекционного воспаления в хирургии катаракты. Изложены современные представления о выборе антибиотика для эффективной профилактики данных осложнений.

Ключевые слова: послеоперационное инфекционное воспаление, антибиотикопрофилактика, левофлоксацин.

M.T. AZNABAYEV, G.A. AZAMATOVA

Bashkir State Medical University, Ufa

To the question on the choice of effective antibiotic for prevention of postoperative infectious inflammation

The article is devoted to the problem of postoperative infectious inflammation in cataract surgery. The authors present modern concepts in the choice of antibiotic for effective prevention of these complications.

Keywords: postoperative infectious inflammation, antibiotic prophylaxis, levofloxacin.

В современной хирургии катаракты одной из основных причин, оказывающих серьезное неблагоприятное влияние на течение послеоперационного периода и исход операции, является внутриглазная инфекция. Любое хирургическое вмешательство на глазу сопровождается реактивным воспалением [1]. Если процесс приобретает инфекционный характер, он может привести к серьезным последствиям, вплоть до гибели глаза.

Со времени Ж. Давиеля до начала XX века частота развития самого грозного инфекционного воспаления — эндофтальмита — после экстракции катаракты составляла около 10%. Во второй половине прошлого века благодаря появлению операционного микроскопа, качественного шовного материала и антибиотиков ситуация изменилась и частота инфекционных осложнений снизилась. Но тем не менее инфекционные осложнения после экстракции катаракты с имплантацией интраокулярной линзы до настоящего времени остаются актуальной проблемой в офтальмологии. Данные осложнения после операций на глазном яблоке наблюдаются до 4,8% случаев [2].

Необходимо отметить, что переход к бесшовной факоэмульсификации привел к существенному росту случаев эндофтальмита в послеоперационном периоде [3]. Многие исследователи связывают это с использованием роговичных тоннельных разрезов [4]. Крупные исследования, проведенные западными коллегами, также демонстрируют возросшую частоту эндофтальмитов. В своем систематическом обзоре и экспертной оценке англоязычной литературы, опубликованной в период с 1963 по 2003 г., Табан и его коллеги выявили, что частота эндофтальмитов после катарактальной хирургии увеличилась с 1992 года по сравнению с уровнем данного осложнения за три предыдущих десятилетия. Стоит отметить, что число эндофтальмитов за период 2000-2003 гг. в 2,5 раза больше, чем количество эндофтальмитов за 1963-2000 годы. В масштабном исследовании по эндофтальмиту Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов, в котором обследовали 160 000 прооперированных пациентов, показано, что у больных с чисто роговичным разрезом риск развития эндофтальмита повышался в 6 раз по сравнению с теми, у кого выполнялся



склеральный разрез; что связано с тем, что стромальная гидратация краев разреза эффективна только 10-15 минут, потом по мере снижения внутриглазного давления в послеоперационном периоде нарушается герметичность и в переднюю камеру проникают микроорганизмы, что и вызывает воспаление [5]. Также факторами риска развития данного осложнения являются: просачивание влаги из тоннельного разреза в первый день после операции, интраоперационные осложнения и позднее применение антибиотиков [6-8]. Дополнительным фактором увеличившегося количества послеоперационных инфекционных осложнений является возросшая лекарственная устойчивость микроорганизмов.

Выбор антибиотика для профилактики послеоперационного инфекционного воспаления должен проводиться с учетом чувствительности микрофлоры глаза. Однако чувствительность микроорганизмов меняется и, как следствие, в последнее время отмечается стойкая тенденция к появлению штаммов, устойчивых к большинству антибиотиков, применяющихся в офтальмологической практике (например, неоспорино, норфлоксацину, тобрамицину) [9]. Вследствие этого при выборе препарата необходимо учитывать резистентность возбудителей инфекционных заболеваний глаз к антибиотикам.

При изучении чувствительности бактериальных штаммов, выделенных из конъюнктивального мешка, установлено, что резистентность за последние 10 лет существенно выросла к хлорамфениколу — от 30 до 61,1%, тетрациклину — 31,7%, эритромицину — 24,8%, гентамицину — от 14,8 до 30%, тобрамицину — от 10,7 до 32,8%, норфлоксацину — 26,8%, ломефлоксацину — 18%, ципрофлоксацину — 37%, офлоксацину — 7,9%, левофлоксацину — 7,6% [10].

В исследованиях был определен суммарный профиль чувствительности возбудителей инфекции глаз к антибиотикам за 2004-2007 гг.: левофлоксацин > гентамицин > тобракс > офлоксацин > ципрофлоксацин > норфлоксацин > ломефлоксацин > тетрациклин > левомицетин > эритромицин [11]. Многие авторы приходят к выводу, что наиболее активными антибиотиками в отношении возбудителей внутриглазной инфекции являются фторхинолоны [12]. При сравнении офтальмологических антибактериальных препаратов самый низкий уровень устойчивости микроорганизмов обнаруживается по отношению к левофлоксацину, за которым следует офлоксацин, а затем ципрофлоксацин [14, 15]. При этом левофлоксацин сохраняет благоприятный профиль чувствительности основных возбудителей глазных инфекций на протяжении последних десяти лет [16].

Фторхинолоны — антибактериальные препараты, известные в офтальмологии с начала 1990-х годов, доказав свою эффективность в лечении и профилактике глазных инфекций, постоянно совершенствуются. Мишенью фторхинолонов являются бактериальные ферменты: ДНК-гираза — тетрамер, состоящий из двух А и двух В полипептидных субъединиц, и топоизомераза IV — тетрамер, состоящий из двух С и двух Е субъединиц. Эти ферменты отвечают за репликацию, генетическую рекомбинацию и восстановление ДНК. Фторхинолоны блокируют данные ферменты и таким образом нарушают воспроизводство бактериальной ДНК [17]. У грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *N. Gonorrhoeae*, первой мишенью является ДНК-гираза, второй — топоизомераза IV, а у грамположительных, таких как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* — первой мишенью является топоизомераза IV, второй — ДНК-гираза [18]. Фторхинолоны не только убивают бактерии, но и ингибируют их рост в течение 2-6 часов после воздействия; этот весьма полезный эффект называют постантибиотическим [19]. На сегодняшний день среди известных антибактериальных препаратов, применяемых при глазных инфекциях, наиболее положительно зарекомендо-

вали себя глазные капли ломефлоксацина, ципрофлоксацина, офлоксацина (антибиотиков из группы фторхинолонов II поколения). Однако далеко не всегда с помощью указанных глазных капель достигается полный лечебный эффект. К основным причинам отсутствия лечебного эффекта следует отнести появление резистентности конъюнктивальной микрофлоры к тем фторхинолонам, которые наиболее широко используются в клинической офтальмологии в течение последних 2-3 лет, а также развитие местных и общих токсико-аллергических реакций [20]. Известно, в последнее время стали появляться штаммы микроорганизмов, резистентные к ципрофлоксацину и норфлоксацину [21]. Данные фторхинолоны имеют низкое сродство к топоизомеразе IV и, возможно, этим объясняется недостаточная активность их в отношении стафилококков и стрептококков [22, 23].

Левофлоксацин — это L-изомер рацемической лекарственной субстанции офлоксацина. Антибактериальной активностью офлоксацина обязан, прежде всего своему L-изомеру [24], который обладает большим сродством к бактериальному комплексу ДНК-ДНК-гираза и ингибирует синтез бактериальной ДНК [25]. Левофлоксацин блокирует ДНК-гирazu и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий. Фармакологическое действие — антибактериальное широкого спектра, бактерицидное. В концентрациях, эквивалентных или несколько превышающих подавляющие концентрации, чаще всего он оказывает бактерицидное действие. In vitro резистентность к левофлоксацину, возникающая в результате спонтанных мутаций, формируется редко. Несмотря на то, что между левофлоксацином и другими фторхинолонами наблюдалась перекрестная резистентность, некоторые устойчивые к другим фторхинолонам микроорганизмы могут быть чувствительны к левофлоксацину. Установлена in vitro и подтверждена в клинических исследованиях эффективность данного антибиотика в отношении грамположительных аэробов — *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (в т.ч. пенициллиноустойчивые штаммы), *Streptococcus pyogenes*, грамотрицательных аэробов — *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и других микроорганизмов — *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* [26]. Также левофлоксацин эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к аминогликозидам, макролидам и бета-лактамам антибиотикам (в т.ч. к пенициллину). Бактерицидная активность фторхинолонов второго поколения (ципрофлоксацин и офлоксацин) сравнима с таковой у левофлоксацина [27]. Однако левофлоксацин оказался более эффективен против атипичных возбудителей бактериальных инфекций глаза и некоторых грамположительных бактерий [28]. Так, восприимчивость к левофлоксацину стрептококков оказалась достоверно выше, чем к офлоксацину и ципрофлоксацину ($p < 0,001$) [29]. Левофлоксацин обладает очень высокой растворимостью в воде при нейтральном уровне pH (в 10 раз большей, чем офлоксацин, и в 400 раз большей, чем ципрофлоксацин) [30] и может изготавливаться в более высоких концентрациях, чем другие фторхинолоны. Гибель бактерий, как результат воздействия фторхинолонов, напрямую зависит от концентрации препарата. Чем выше концентрация, тем быстрее гибнут микроорганизмы [31]. В сравнительных исследованиях инстилляций глазных капель левофлоксацина обеспечивали создание большей концентрации активного фторхинолона в слезе, водянистой влаге и стекловидном теле

по сравнению с офлоксацином и цiproфлорксацином. Средняя концентрация левофлорксацина в слезе составляла 17,04 мкг/мл, что более чем в 3 раза превышало среднюю концентрацию офлоксацина и почти в 5 раз — среднюю концентрацию цiproфлорксацина [32]. Сообщений о побочных эффектах фторхинолонов при местном применении немного. Они хорошо переносятся больными. Глазные капли 0,5%-ного раствора левофлорксацина имеют близкий к нейтральному уровню pH, равный 6,5. Немаловажным аспектом является оценка кератотоксичности антибиотиков. В исследовании D.L. Skelnik и соавт. (2003) оценивалась цитотоксичность пяти офтальмологических фторхинолонов по их воздействию на эндотелиоциты и кератоциты роговицы человека. Фторхинолоны (левофлорксацин, офлоксацин, цiproфлорксацин, гатифлорксацин и моксифлорксацин) добавлялись в различных концентрациях к культурам клеток. Жизнеспособность клеток была оценена путем измерения активности внутриклеточной эстеразы. Из пяти тестируемых фторхинолонов левофлорксацин показал наименьшую цитотоксичность как по отношению к эндотелиоцитам, так и по отношению к кератоцитам. Наиболее цитотоксичным оказался цiproфлорксацин. S.Y. Kim и соавт. (2007) также сравнивали токсическое воздействие левофлорксацина и моксифлорксацина на эпителиоциты роговицы человека. Кроме того, путем анализа миграционной способности эпителиальных клеток в этом исследовании оценивалось влияние данных препаратов на реэпителизацию роговицы. Моксифлорксацин показал значимо большую токсичность, чем левофлорксацин. Через 24 часа экспозиции в левофлорксацине жизнеспособность эпителиоцитов составила 64%, в то же время только 5% клеток были жизнеспособны после экспозиции в моксифлорксацине. В дополнение к этому оценка миграционной способности показала 95%-ную реэпителизацию в присутствии левофлорксацина, а в присутствии моксифлорксацина этот показатель составил лишь 60%. Корейскими учеными в ходе исследований не выявлено различий в антибактериальной активности между левофлорксацином и моксифлорксацином в отношении большинства бактериальных штаммов; при этом левофлорксацин по сравнению с моксифлорксацином обладает меньшей токсичностью в отношении эпителия роговицы, что имеет важное значение для офтальмологии [33]. Длительное применение всех антимикробных препаратов может приводить к росту количества резистентных микроорганизмов и грибков. Резистентность бактерий к фторхинолонам развивается относительно медленно. После отмены препарата мутировавшие и ставшие антибиотикоустойчивыми бактерии могут вновь приобрести чувствительность к нему. Чтобы избежать развития резистентной флоры, рекомендуется начинать лечение с самого эффективного препарата. Короткий пятидневный курс лечения бактериальных конъюнктивитов 0,5%-ного раствором левофлорксацина в каплях на фоне высокой концентрации антибиотика снижает риск развития устойчивых к нему микроорганизмов. Надежное и быстрое уничтожение бактерий — это лучший способ предотвратить развитие их устойчивости к антибиотикам.

Эти данные в сочетании с широким спектром действия левофлорксацина позволили Европейскому обществу катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS) в рамках исследования профилактики эндофтальмитов при хирургическом лечении катаракты рекомендовать глазные капли 0,5%-ного левофлорксацина, как препарат выбора для предоперационной профилактики инфекций [34]. Для максимального снижения риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде ESCRS (2007) рекомендует применять 0,5%-ный раствор левофлорксацина в виде капель 4 раза в день в течение 1-2 дней до операции, затем по 1 капле за 1 час и за 30 минут перед операцией, затем трижды, с интервалом в 5

минут, непосредственно после операции и далее 4 раза в день в течение двух недель [35]. По мнению многих ученых, основными критериями выбора эффективного антибиотика являются следующие: широкий спектр действия, возможность бактерицидного эффекта, низкая устойчивость микробов к антибиотикам, концентрационный вариант действия, внутриклеточное проникновение, низкая токсичность и аллергенность, высокая растворимость и биологическая совместимость, pH, сходная с pH слезы, высокая тканевая проницаемость, липофильность, гидрофильность, фармацевтические характеристики. Благодаря широкому спектру антимикробного действия, высокой биодоступности, хорошим фармакокинетическим свойствам, низкой токсичности левофлорксацин в значительной мере соответствует этим требованиям.

Таким образом, можно сделать вывод, что для эффективной антибиотикопрофилактики целесообразно использовать фторхинолоны, в частности левофлорксацин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев М.Т., Гизатуллина М.А., Оренбуркина О.И. Лечение послеоперационной экссудативно-воспалительной реакции в хирургии осложненных катаракт // Клиническая офтальмология. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 113-115.
2. Лапина И.М. Применение озона для профилактики и лечения внутриглазной бактериальной инфекции: автореф. ... канд. мед. наук. — Москва, 1996. — 24 с.
3. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение // Офтальмол. ведомости. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 35-45.
4. Робертс К.В. Антибактериальная терапия и внутриглазная хирургия: проблемы и решения // Новое в офтальмологии. — 2004. — № 2. — С. 44-49.
5. Чанг Д.Ф., Олсон Р.Ж. Роль роговичных тоннельных разрезов в развитии эндофтальмита // Новое в офтальмологии. — 2008. — № 1. — С. 55-56.
6. Hwang D.G. Endophthalmitis higher with CCI than sclera tunnel // Ophthalmology Times. — 2005. — Vol. 30, № 8. — P. 40.
7. Taban M., Behrens A., Newcomb R.L. Acute endophthalmitis following cataract surgery; a systematic review of the literature // Arch. Ophthalmology. — 2005. — Vol. 123, № 4. — P. 613-620.
8. Thoms S.S., Musch D.C., Soong H.K. Post-operative endophthalmitis associated with sutured versus unsutured clear corneal cataract incisions // Br. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 91, № 4. — P. 728-730.
9. Seppala H., Al-Juhaish M., Jarvinen H. Effect of prophylactic antibiotics on antimicrobial resistance of viridans streptococci in the normal flora of cataract surgery patients // J. Cataract. Refract. Surg. — 2004. — Vol. 30, № 2. — P. 307-315.
10. Recchia F.M., Busbee B.G., Pearlman R.B. et al. Changing trends in the microbiologic aspects of postcataract endophthalmitis // Arch. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 123, № 3. — P. 341-346.
11. Околов И.Н., Вохмяков А.В., Гурченко П.А. Резистентность возбудителей бактериальных конъюнктивитов к антибиотикам // Поражения органа зрения: материалы юбил. науч.-прак. конф., посвящ. 190-летию юбилею основания кафедры офтальмологии Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. — Санкт-Петербург, 2008. — С. 137.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru