

Офлоксацин 0,3% глазные капли и мазь в современной терапии воспалительно–инфекционных заболеваний глаз (обзор литературы)

А.Е. Егоров

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Резюме

Описываются перспективы лечения различных бактериальных заболеваний глаза фторхинолонами на основе анализируемых данных доклинических и клинических исследований. Особое внимание уделено лекарственным формам офлоксацина.

Ключевые слова: фторхинолоны, офлоксацин, бактериальные инфекции глаза.

Abstract

Ofloxacin 0.3% ophthalmological solution and eye ointment in today treatment of inflammatory and infectious eye diseases. Literary review

A.E. Egorov

Russian National Research University named after N.I. Pirogov, Moscow

Author gives a description of a perspectives of a treatment of various bacterial eye diseases with fluoroquinolones and particularly ofloxacin taking into consideration a data of preclinical and clinical research.

Key words: fluoroquinolones, ofloxacin, bacterial eye infections

В настоящее время в России около 40,2% амбулаторных обращений и до 50% госпитализаций в год связано с воспалительными заболеваниями глаз. В 80% случаев эти заболевания приводят к временной нетрудоспособности, а в 10% случаев служат причиной стойкой потери зрительных функций [1].

Среди общего числа воспалительных поражений глаз конъюнктивиты составляют 66,7%, кератиты – 4,2% [2]. Бактериальная инфекция остается одной из главных причин их развития [1].

Количество резистентных к антибиотикам (например, к гентамицину) штаммов микроорганизмов растет, в связи с чем осложняется лечение бактериальных инфекций глаза. Инфекционные заболевания переднего отдела глаза часто сопровождаются синдромом сухого глаза, который обуславливает плохую переносимость местной антибактериальной терапии.

Фторхинолоны – антибактериальные препараты, применяемые в офтальмологии с начала 1990–х гг., имеют доказанную эффективность в лечении и профилактике глаз-

ных инфекций. Первым представителем хинолонов является налидиксовая кислота (1,8 нафтиридин), синтезированная в 1962 г. [4].

Позднее были разработаны (путем присоединения фтора) фторхинолоны – препараты широкого спектра действия, эффективные как против грамотрицательных, так и против грамположительных бактерий – благодаря свойству нарушать воспроизводство бактериальной ДНК. Причем эти препараты не только вызывают гибель бактерий, но и характеризуются так называемым постантибиотическим эффектом, то есть способны подавлять рост бактерий в течение 2–6 ч после первичного воздействия [35]. Выделяют монофторированные (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин) и дифторированные (ломефлоксацин) фторхинолоны [5,6].

В 1990–х гг. применение фторхинолонов ограничивалось лечением тяжелых инфекций [8,9]. Однако в настоящее время в большинстве случаев врачи выбирают именно эту группу препаратов, учитывая широкий

спектр их действия и хорошую переносимость [17,21,22,24,25].

При местном применении фторхинолонов побочное действие в основном проявляется кратковременным местным раздражением после закапывания [21,22,26].

Наряду с относительно недавно появившимися дифторированными фторхинолонами препараты из монофторированной группы, или препараты 1-го поколения, по-прежнему являются эффективными в отношении бактериальных инфекций глаза и активно назначаются офтальмологами. По данным 2011 г., в Великобритании после оценки устойчивости флоры к различным антибиотикам для эмпирической терапии микробного кератита рекомендуемыми препаратами остаются фторхинолоны именно 2-го поколения [24]. При сравнении же степени резистентности микроорганизмов к препаратам 1-го поколения фторхинолонов офлоксацин демонстрирует преимущества перед ципрофлоксацином [10–12].

В доклинических исследованиях при сравнении эффективности предоперационной профилактики и назначения в течение 2 ч после экстракции катаракты ципрофлоксацина и офлоксацина 0,3% глазных капель у собак минимальная ингибирующая концентрация офлоксацина превышала 90, также отмечалось лучшее проникновение его в роговицу [13].

Одним из факторов, обуславливающим высокую эффективность фторхинолонов при инфекционных заболеваниях глаза, является увеличение их абсорбции на фоне воспалительного процесса. Было доказано возрастание концентрации офлоксацина в стекловидном теле в эксперименте с ис-

кусственно вызванной воспалительной реакцией глаза у кролика. Данный эффект также был оценен в сравнении с аминогликозидами (гентамицин). Результаты свидетельствовали о двух- и трехкратном увеличении абсорбции офлоксацина при создании модели воспаления глаз. Концентрация гентамицина практически не изменялась [15,18].

Исследование проникающей способности офлоксацина (зона фильтрационной подушки) после проведенной операции у пациентов показало, что она превышает таковую у ципрофлоксацина в 10 раз [19]. Причем инстилляцией сочетались с пероральным приемом обоих сравниваемых препаратов, однако назначение комбинации двух лекарственных форм офлоксацина было более эффективным.

Опыт по моделированию стафилококкового кератита у кролика, однако, показал равную эффективность ципрофлоксацина и офлоксацина [14,16].

Офлоксацин обладает низкой токсичностью, что было подтверждено в доклинических исследованиях на кроликах. Исследовалось влияние на сетчатку 8 форсированных инстилляций в течение 4 ч. Несмотря на достижение значимых и эффективных концентраций офлоксацина во влаге передней камеры и стекловидном теле, проявлений ретинотоксичности препарата отмечено не было [17].

Фторхинолоны применяют для лечения бактериальных заболеваний глаза, а также трахомы и паратрахомы. Бактериальные конъюнктивиты можно отнести к наиболее часто встречающимся инфекционным заболеваниям, вызываемым грамположительными и грамотрицательными бактериями: коагулазонегативными стафилококками (*S. epidermidis* и др.), *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *Ps.*

aeruginosa. Они же выступают в качестве наиболее частых возбудителей послеоперационных эндофтальмитов [20].

Одним из преимуществ фторхинолонов является то, что назначение их в качестве монотерапии сравнимо по эффективности с комбинацией двух антимикробных препаратов. Можно привести данные двух исследований монотерапии бактериальных конъюнктивитов в сравнении с терапией комбинацией цефазолина и тобрамицина [21,22]. Наряду с равной эффективностью лечения офлоксацином и комбинацией препаратов было отмечено меньшее количество осложнений и жалоб пациентов на жжение, чувство дискомфорта при закапывании.

Однако офлоксацин может конкурировать по своим антибиотическим свойствам и с представителями более поздних поколений фторхинолонов. В мультицентровом исследовании с участием 423 пациентов с бактериальными конъюнктивитами назначение 0,3% офлоксацина и 0,5% левофлоксацина показало, что хотя левофлоксацин и характеризовался большей степенью эрадикации микроорганизмов, был достигнут сравнимый процент излечения пациентов в обеих группах. Частота же возникновения побочных эффектов была низкой при лечении обоими препаратами [23].

После выполнения хирургических вмешательств самым грозным из инфекционных осложнений является эндофтальмит. Для того чтобы добиться максимального снижения риска его возникновения в послеоперационном периоде, рекомендуется назначение противомикробной терапии как до операции, так и сразу после нее. Одним из вариантов профилактики операционных осложнений является введение ванкомицина, цефалоспоринов, аминогликозидов в переднюю камеру глаза на заключительном этапе операции. Применение этого метода остается на усмотрение врача, так как это может вызывать развитие токсического синдрома переднего сегмента глаза [28].

Фторхинолоны обладают способностью проникать во влагу передней камеры глаза в высоких концентрациях. При дооперационном применении офлоксацина 0,3% его концентрация в передней камере глаза значительно превышала таковую у аминогликозидов (тобрамицин, эритромицин) [27]. Согласно другим данным, офлоксацин проникает во влагу передней камеры лучше, чем другие фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) [31–33].

При назначении пациентам офлоксацина в виде мази или при сочетании двух лекарственных форм (мази и офтальмологического раствора) можно добиться еще более длительной экспозиции концентрации антибиотика в слезной жидкости, а следовательно, и более выраженного противомикробного эффекта [30]. Глазная мазь офлоксацина с успехом может применяться как в комбинации с глазными каплями, так и в монотерапии при лечении инфекционных заболеваний глаза, включая хламидийные. Также доказана ее эффективность в профилактике и лечении инфекций после хирургических вмешательств [34].

Для достижения профилактического эффекта общая продолжительность назначения офлоксацина с начала дооперационного периода не должна превышать 2 нед.

Применение фторхинолонов позволяет снизить частоту осложнений и госпитализаций при инфекционных заболеваниях глаза. В данной группе препаратов высокой эффективностью в отношении возбудителей бактериальных инфекций обладают не только недавно разработанные препараты, но и представители более ранних поколений фторхинолонов. Эти препараты отличает низкий уровень частоты побочных эффектов и хорошая переносимость па-

циентами. Таким образом, фторхинолоны соответствуют требованиям к современным антимикробным средствам местного применения.

Литература

1. Майчук Ю.Ф. Успехи и проблемы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз // *Рус. офтальмол. журн.* 2000. № 1. С. 13–17.
2. Майчук Ю.Ф. Глазные инфекции // *Рус. мед. журн.* 1999. Т. 7. № 1. С. 16–19.
3. Майчук Ю.Ф. Новое в эпидемиологии и фармакотерапии глазных инфекций // *Клин. офтальмол.* 2000. Т. 1. № 2. С. 48–51.
4. Leshner G.Y., Froelich E.D., Gruet M.D. et al. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents // *J. Med. Pharm. Chem.* 1962. Vol. 5. P. 1063.
5. Егоров Е.А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М.: Литтерра, 2004. 953 с.
6. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. М.: Гэотар-Мед, 2004. 463 с.
7. Pan X.S., Fisher L.M. Cloning and characterization of the *parC* and *parE* genes of *Streptococcus pneumoniae* encoding DNA topoisomerase IV: role in fluoroquinolone resistance // *J. Bacteriol.* 1996. Vol. 178. P. 4060–4069.
8. Bloom P.A., Leeming J.P., Power W. et al. Topical ciprofloxacin in the treatment of blepharitis and blepharoconjunctivitis // *Eur. J. Ophthalmol.* 1994. Vol. 4. P. 6.
9. Steinert R.F. Current therapy for bacterial keratitis and bacterial conjunctivitis // *Am. J. Ophthalmol.* 1991. Vol. 112. P. 10.
10. Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных с конъюнктивитами и послеоперационными эндофтальмитами к антибактериальным препаратам. // *Рецепт. VII съезд офтальмологов Республики Беларусь.* Минск, 23–24 ноября 2007. С. 452–457.
11. Alexandrakis G., Alfonso E.C., Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. // *Ophthalmology.* 2000. Vol. 107, № 8. P. 1497–1502.
12. Goldstein M.H., Kowalski R.P., Gordon Y.J. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. // *Ophthalmology.* 1999. Vol. 106, № 7. P. 1313–1318.
13. Yu-Speight A.W., Kern T.J., Erb H.N. Ciprofloxacin and ofloxacin aqueous humor concentrations after topical administration in dogs undergoing cataract surgery // *Vet. Ophthalmol.* 2005, May–Jun. Vol. 8. № 3. P. 181–187.
14. Dajcs J.J., Moreau J.M., Thibodeaux B.A., Traidej M., Austin M.S., Marquart M.E., Stroman D.W., O'Callaghan R.J. Effectiveness of ciprofloxacin and ofloxacin in a prophylaxis model of *Staphylococcus keratitis* // *Cornea.* 2001, Nov. Vol. 20. № 8. P. 878–880.
15. Ozt rk F., Kortunay S., Kurt E., Inan U.U., Ilker S.S., Basci N., Bozkurt A. The effect of long-term use and inflammation on the ocular penetration of topical ofloxacin // *Curr Eye Res.* 1999 Dec. Vol. 19 (6). P. 461–464.
16. Moreau J.M., Green L.C., Engel L.S., Hill J.M., O'Callaghan R.J. Effectiveness of ciprofloxacin-polystyrene sulfonate (PSS), ciprofloxacin and ofloxacin in a *Staphylococcus keratitis* model. // *Curr. Eye Res.* 1998, Aug. Vol. 17. № 8. P. 808–812.
17. Cohen R.G., Raizman M., Callina C., Lahav M. Retinal safety of oral and topical ofloxacin in rabbits // *J. Ocul Pharmacol Ther.* 1997. Aug. Vol. 13. № 4. P. 369–379.
18. Behrens-Baumann W. Absorption of topically administered ciprofloxacin, ofloxacin and gentamicin in the inflamed rabbit eye // *Ophthalmologica.* 1996. Vol. 210. – № 2. P. 119–122.
19. Cantor L.B., Donnenfeld E., Katz I.J., Gee W.L., Finley C.D., Lakhani V. K., Hoop J., Flarty K. Penetration of Ofloxacin and Ciproflo-

- xacin into the aqueous humor of eyes with functioning filtering blebs // *Arch. Ophthalmol.* 2001. Vol. 119. P. 1254–1257.
20. Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных с конъюнктивитами и послеоперационными эндофтальмитами к антибактериальным препаратам. // *Рецепт. VII съезд офтальмологов Республики Беларусь.* Минск, 23–24 ноября 2007. С. 452–457.
21. O'Brien T.P., Maguire M.G., Fink N.E. et al. Efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy of bacterial keratitis // *Arch. Ophthalmol.* 1995. Vol. 113. P. 1257.
22. Bowler K.S., Kowalski R.P., Gordon M.S., Gordon Y.J. Fluoroquinolones in the treatment of bacterial keratitis // *Am. J. Ophthalmol.* 1996. Vol. 121. P. 712.
23. Schwab I.R., Friedlaender M., McCulley J., Lichtenstein S.J., Moran C.T. The Levofloxacin bacterial conjunctivitis active control study group. 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. March. Vol. 110. № 3. P. 457–465.
24. Shalchi Z., Gurbaxani A., Baker M., Nash J. Antibiotic Resistance in Microbial Keratitis: Ten-Year Experience of Corneal Scrapes in the United Kingdom // *Ophthalmology.* 2011. Vol. 118. № 11. P. 2161–2165.
25. Егоров В.В., Савченко Н.В., Барабанова Г.И., Боровских Е.В., Смолякова Г.П. Эффективность применения глазных капель «Офтаквикс» в лечении инфекционных конъюнктивитов. // *Клиническая офтальмология.* 2008. № 2.
26. Hwang D.G., Schanzlin D.J., Rotberg M.H. et al. A phase III, placebo controlled clinical trial of 0.5% Levofloxacin Ophthalmic Solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. // *Br. J. Ophthalmol.* 2003. Vol. 87. P. 1004–1009.
27. Kirsch L.S., Jackson W.B., Goldstein D.A., Discepolo M.J. Perioperative ofloxacin vs. tobramycin: efficacy in external ocular adnexal sterilization and anterior chamber penetration // *Can. J. Ophthalmol.* 1995. Vol. 30. № 1. P. 11–20.
28. Chang D.F., Braga-Mele R., Mamalis N. et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: results of the 2007 ASCRS member survey // *J Cataract Refract Surg.* 2007. Vol. 33 (10). P. 1801–1805.
29. Lofoco G., Quercioli P., Ciucci F., Bardocci A., De Gaetano C., Steigerwalt R. Jr. Fusidic acid vs ofloxacin prophylaxis before cataract surgery // *Eur. J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 15. № 6. P. 718–721.
30. Zhou J.S. Ofloxacin content in tears following topical use of 0.3% ointment [Article in Chinese] // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 1991. Mar. 27 (2). P. 115–117.
31. Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Флоксал в терапии воспалительных заболеваний переднего отдела глаза // *Клиническая офтальмология.* 2002. Т. 3. № 3. С. 158–161.
32. Tang-Liu D.D., Schwob D.L., Comparative tear concentrations over time of ofloxacin and tobramycin in human eyes // *Clin Pharmacol Ther.* 1994. Mar. Vol. 55 (3). P. 284–292.
33. Wilhelmus K.R., Abshire R.L. Ciprofloxacin precipitation during bacterial keratitis // *Am. J. Ophthalmol.* 2003. Dec. Vol. 136 (6). P. 1032–1037.
34. Еременко А.И., Бойко А.А. Применение магнитотерапии и мази «Флоксал» при нестандартном течении послеоперационного периода после факоэмульсификации катаракты // *Клиническая офтальмология.* 2010. № 4. С. 142–143.
35. Neu H.C. Microbiologic aspects of fluoroquinolones // *Am. J. Ophthalmol.* 1991. Vol. 112 (4 Suppl.) P. 15–24.