



Анализ возможных причин

Т.И. Полтанова
Н. Новгород

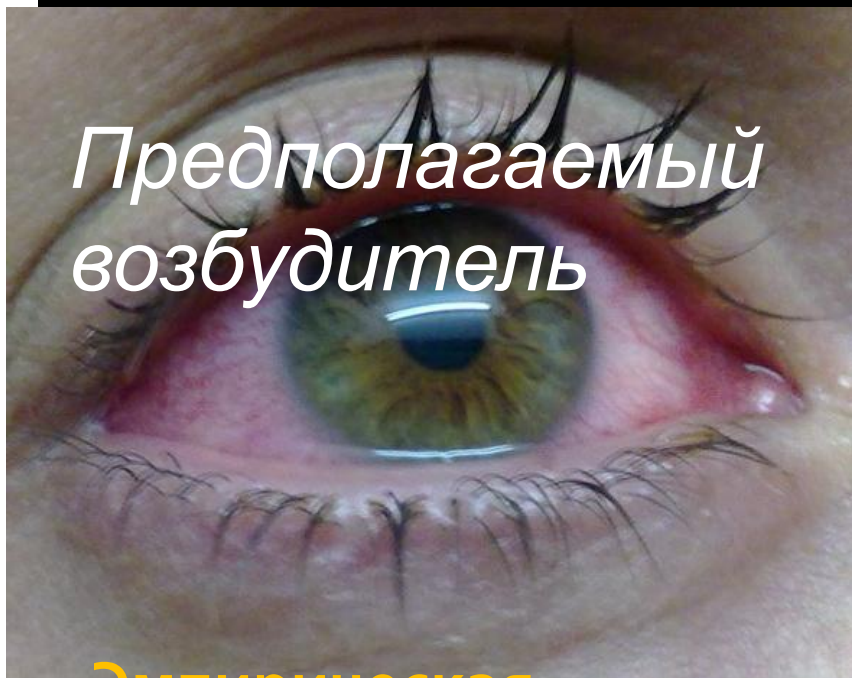
ХРОНИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Возможные причины

- Почему неэффективны антибиотики
 - Самолечение
 - Доступность ЛС
- Назначение «на всякий случай»
- Стартовый АМП узкого профиля
- Позднее обращение к специалисту
- Слишком короткий курс
- Неоправданно длительная монотерапия
- Возбудитель устойчив к АБ

Выбор терапии

! Инфекции бактериальной
этиологии



*Предполагаемый
возбудитель*

**Эмпирическая
терапия**

Этиотропная

терапия



**Установленный
возбудитель**

Основные возбудители бактериального конъюнктивита

Грам + кокки: 73,4%

- Staphylococcus epidermidis,
- Staphylococcus aureus
- Streptococcus pneumoniae
- Staphylococcus saprophyticus
- Staphylococcus haemolyticus

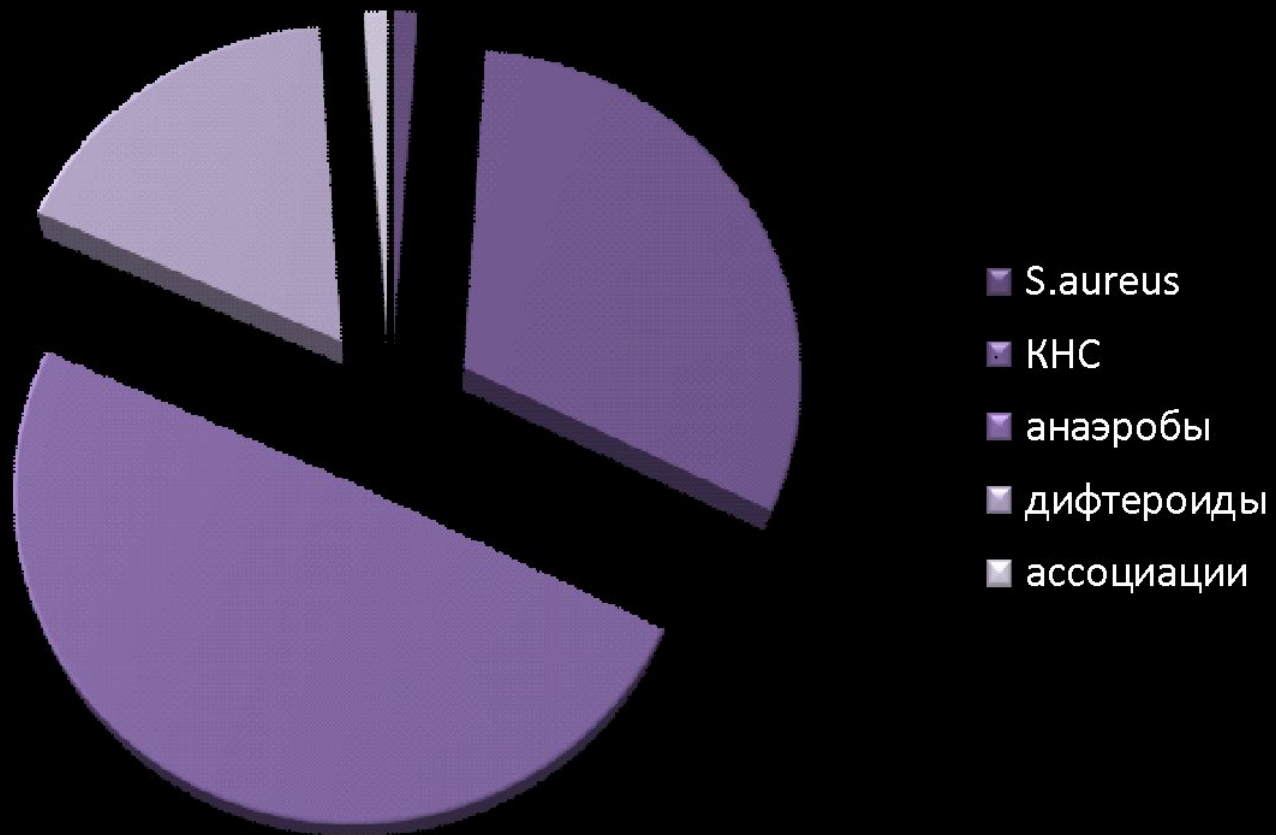
Грам - палочки: 9,5%

- Pseudomonas aeruginosa
- Haemophilus influenzae
- Escherichia coli

**Вохмяков А.В., Околов И.Н., Гурченко П.А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии, Клиническая офтальмология 2007, Т.8., №1*

Возбудители

- Околов И.Н. Санкт-Петербургский филиал «МНТК «Микрохирургии глаза» 2011.



Причина инфекции в офтальмохирургии

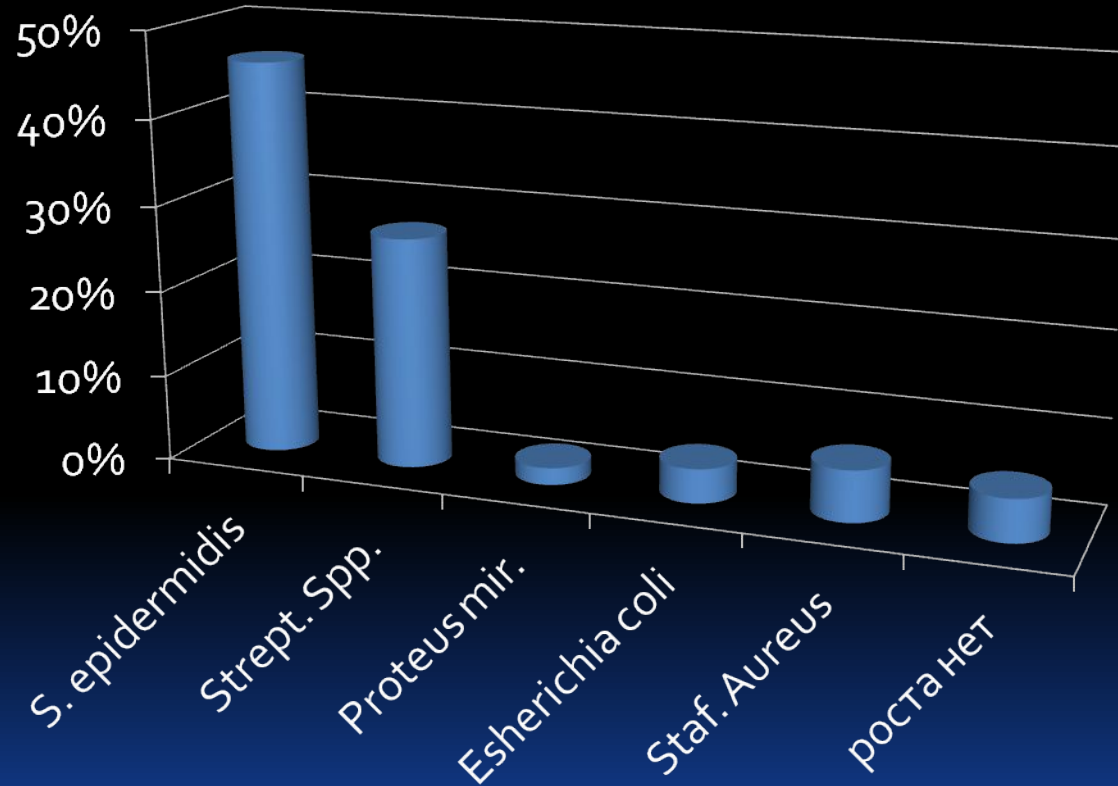
- При отсутствии санации – возбудители высеваются в **41.8%**

- *S.epidermidis* (75,0%),
- *S.aureus* (14,1%),
- *Streptococcus spp.* (6,2%),
- *Micrococcus spp.* (1,6%)
- *Enterococcus spp.* (3,1%)

Сергиенко Н.М. Профилактика послеоперационного эндофтальмита.
Офтальмологический журнал. – 2006

Han D.P., Wisniewski S.R., Wilson L.A. et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. // Am. J. Ophthalmol. 1996;122:1-17.

Собственные результаты



Предшествующая АБ терапия

Что назначают	Как назначают	Длительность применения	Как комбинируют
Хлорамфеникол	Часто	От 2-3 дней до 1 года	Сульфацил натрия НПВС
Ципрофлоксацин	Часто	От 2-3 дней до 2-3 мес	ФТХ 3 поколения АМГ НПВС
Гентамицин	не часто	От 2-3 дней до 2-3 мес	АМГ 3 поколения ГКС
Левифлоксацин	редко	От 2-3 дней до 1 мес	ФТХ 4 поколения НПВС, ГКС
Моксифлоксацин	редко	От 2-3 дней до 3-4 нед	ГКС, АМГ

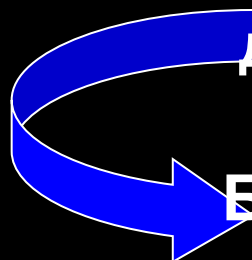
Ошибки комбинированного назначения или смены АМП

*«старые» и «новые» фторхинолоны
обладают разной активностью
к топоизомеразе IV*



Длительность терапии

Короткий курс и
субоптимальные
дозы АМП



Бактерии остаются
жизнеспособными



Селекция
устойчивости



Развитие
резистентной
микрофлоры

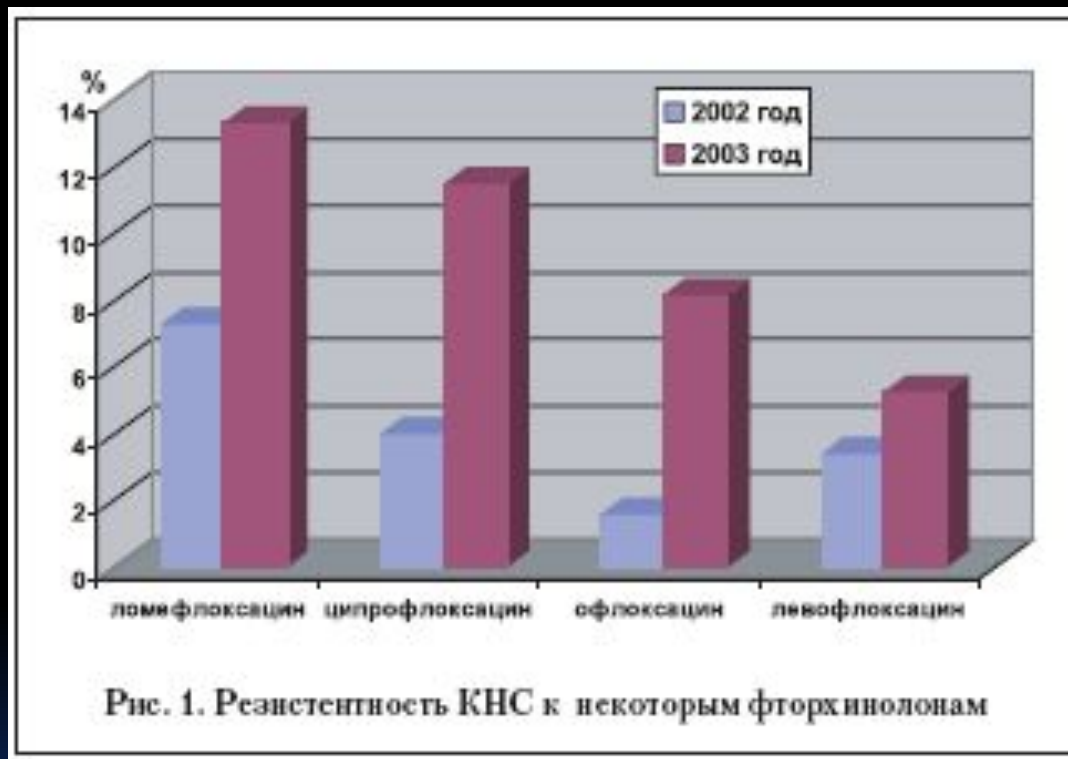
Продолжительное
использование
ограниченного
перечня препаратов



Проявления АБ
токсичности и/или
побочного действия

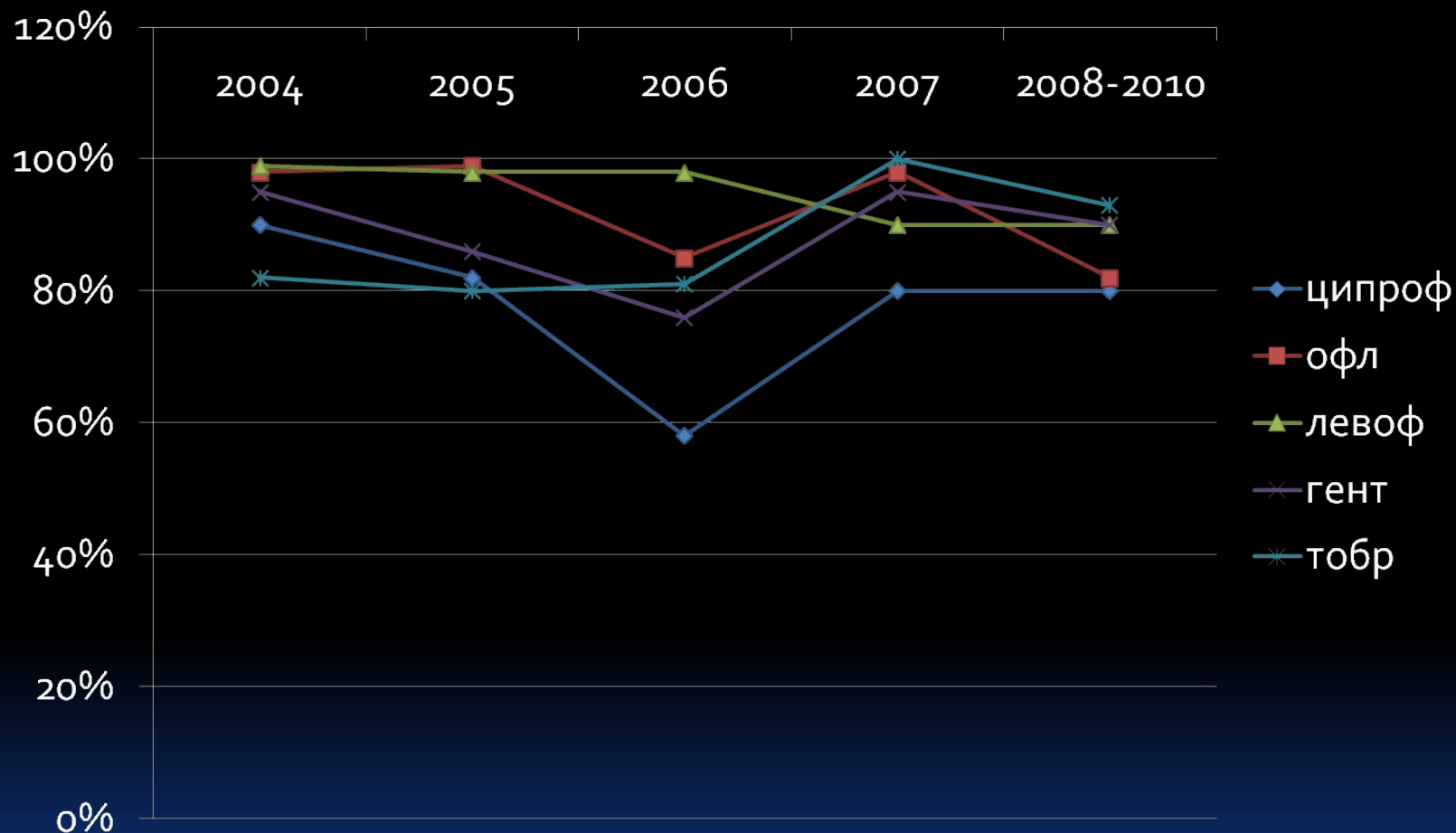


Резистентность к ФТХ



Околов И.Н., Кафтырева Л.А., Каргальцева Н.М.
Резистентность к фтохинолонам микроорганизмов,
выделенных от больных с конъюнктивитами.
// **Офтальмохирургия** и терапия. -2004.-№4.-Т.-4.-С.21-24.

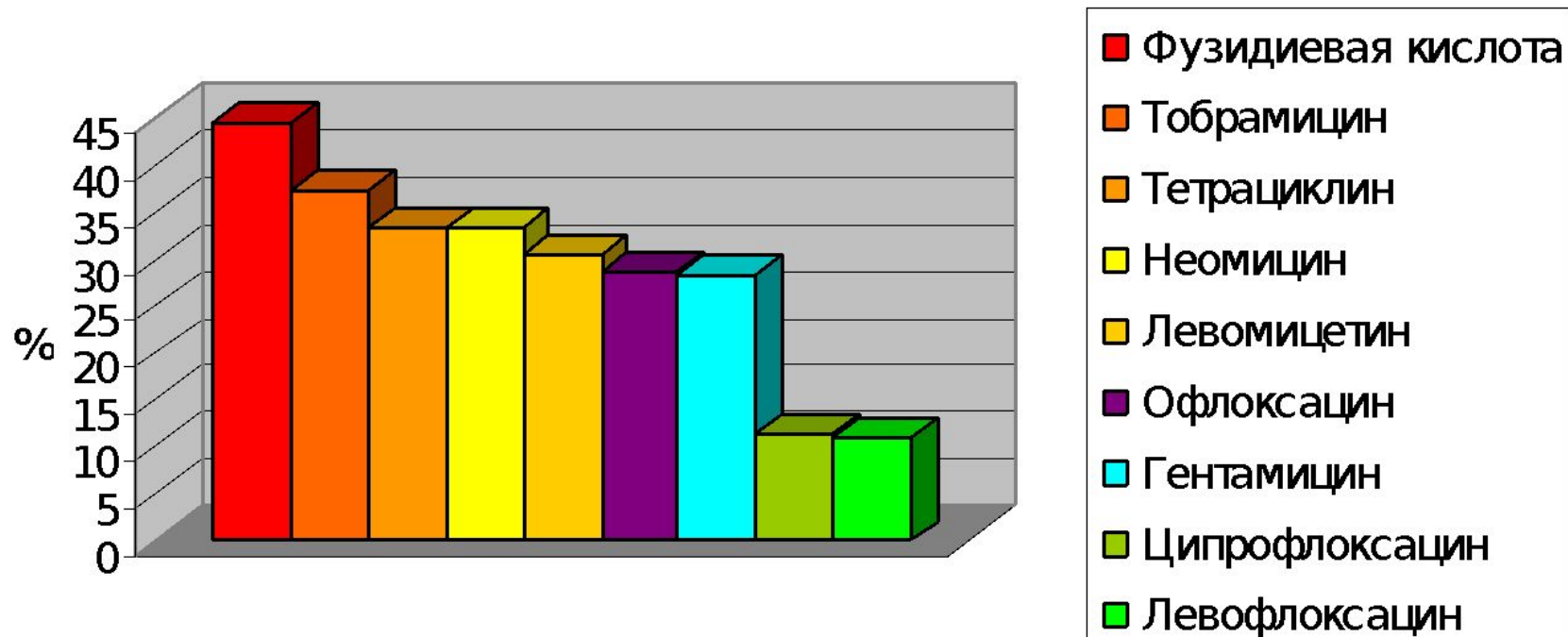
Чувствительность *S. aureus* к АМП



Околов И.Н. Микробиологическая диагностика бактериальных конъюнктивитов и мониторинг антибиотикорезистентности 2011г.

Резистентность всей микрофлоры к АБ препаратам, используемым в виде глазных капель

Резистентность всей микрофлоры к антибактериальным препаратам, используемым в виде глазных капель



Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Прозорная Л.П., Михайлова М.В.
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая
медицинская академия, 2011

Левофлоксацин 0,5% (Сигницеф)

Медленное развитие и низкий уровень резистентности к левофлоксацину



McDonald M. B., Quintiliani R., Asbell P. A. et al. Antimicrobial Susceptibility: Nationwide patterns in the TRUST surveillance program. Perspectives from specialists in ophthalmology, microbiology, and infectious disease. *Ophthalmology Times* 2006;31 (suppl 9):S1–S12.
KIM et al., Comparison of antibiotic effect and cornea epithelial toxicity between levofloxacin and moxifloxacin in vitro. *Cornea* 2007, 26:720-725

Фторхинолоны незаменимы в борьбе с неизвестным возбудителем.

1 поколение Налидиксовая кислота	2 поколение офлоксацин норфлоксацин цiproфлоксацин ломефлоксацин	3 поколение левофлоксацин	4 поколение моксифлоксацин
	грам- бактерии, стафилококки	Грам - бактерии, Грам+, пневмококки, внутриклеточные	Грам – и Грам+ бактерии, пневмококки, внутриклеточные, анаэробы
Офтальмологических растворов нет	Флоксал 0.3% Данцил 0.3% Унифлокс 0.3% Нормакс 0.3% Ципролет 0.3% Ципромед 0.3%	Офтаквикс 0.5% Сигницеф 0.5%	Вигамокс 0.5%

Концентрация и резистентность

Mutation PC (гибнут все)

МПК

МПК чувствительные
погибают
Селекция
устойчивости

МПК

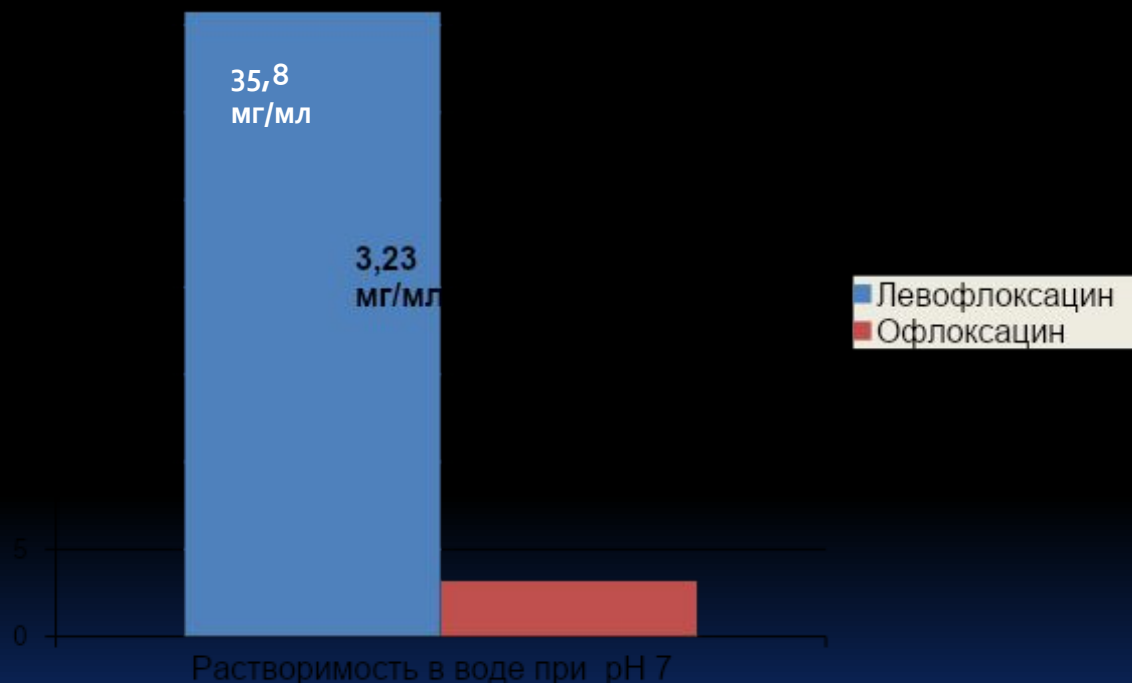
Подавляются
устойчивые
штаммы.
«Дикие»
побеждают.

Левофлоксацин

увеличивая концентрацию
с 0,3% до 0,5% уменьшают
риск развития
резистентности

Доза!

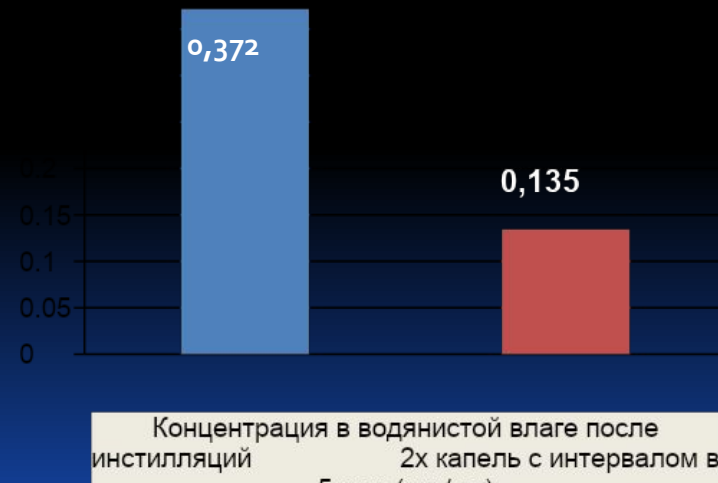
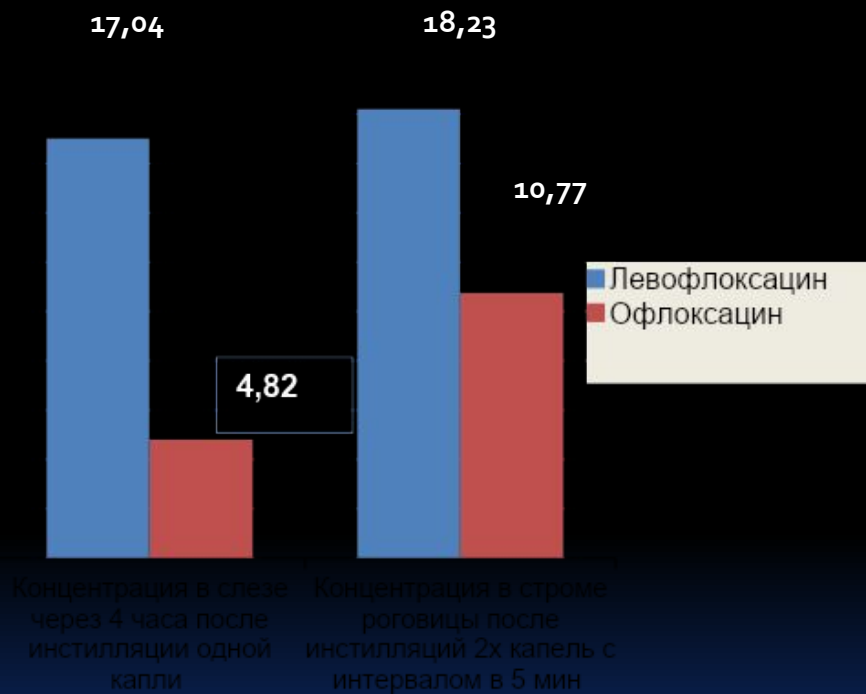
Гибель бактерий, как результат воздействия фторхинолонов, напрямую зависит от концентрации препарата. **ЛЕВОФЛОКСАЦИН (Сигницеф) 0.5 %**



Akkan A.G., Mutlu. I., Ozyazgan S. et al. Comparative tear concentrations of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin and norfloxacin in human eyes. // International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 1997. – Vol. 35, № 5. – P. 214–217.

Rajzman M.B., Rubin J.M., Graves A.L., Rinehart M. Tear Concentrations of Levofloxacin Following Topical Administration of a Single Dose of 0.5% Levofloxacin Ophthalmic Solution in Healthy Volunteers. // Clinical Therapeutics. – 2002. – Vol. 24, № 9. – P. 1439–1450.

Высокие концентрации левофлоксацина в различных средах глаза.

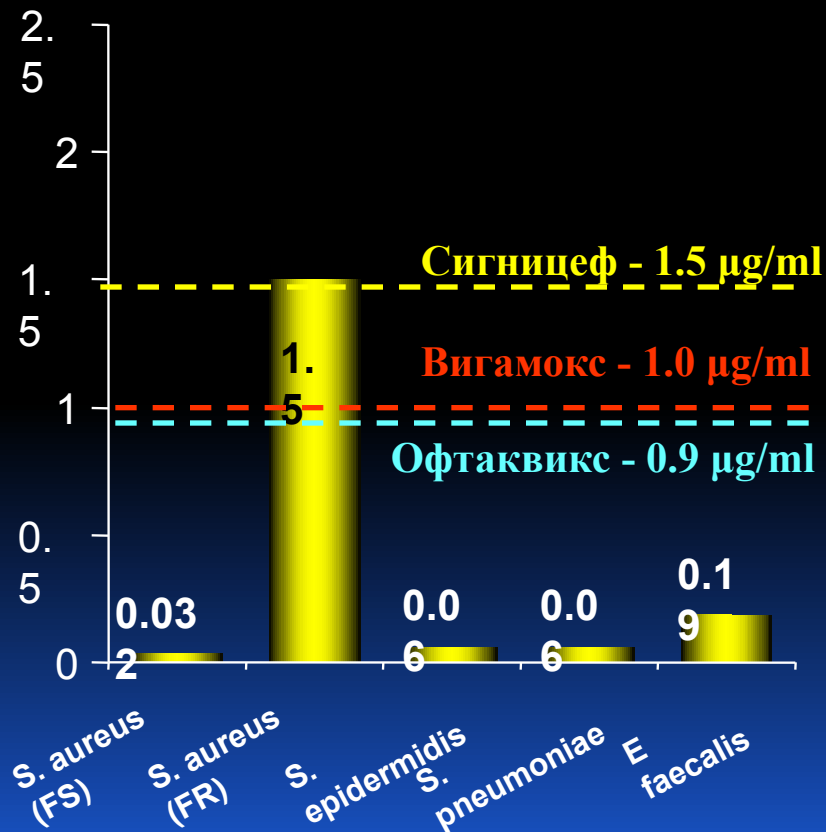


Holland E.J. *New Options for Preventing Infection.* // *Ocular Surgery News.* – Sept., 2002. – P. 5-6.
Goldstein M.H., Kowalski R.P., Gordon Y.J. *Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review.* // *Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 106, № 7. – P.1313–1318.

Средняя MIC90 (мкг/мл) штаммов, выделенных от больных с эндофтальмитами*

Средняя концентрация
Вигамокса 0,5%, Офтаквикса 0,5% , Сигницефа 0,5%

в водянистой влаге передней камеры глаза (ВЭЖХ-МС)**



* Lai W. et. al. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;144:315-318.

** Околов И.Н. и др. 2012.

Состав 1 мл. капель Сигницеф и Офтаквикс в мг.

	<i>Сигницеф*</i>	<i>Офтаквикс**</i>
Активное вещество		
Левифлоксацин гемигидрат, эквивалентно левифлоксацину	5,0	5,0
Вспомогательные вещества		
Бензалкония хлорид	0,1 (0.01%)	0,05 (0.005%)
Гипромеллоза (вязкость, контакт с роговицей, усиление действия ГК)	2,0	Отсутствует
Натрия хлорид	+	+
Натрия гидроксид	+	+
Хлористоводородная кислота	+	+
Вода для инъекций	+	+

* Спецификация. Сигницеф, капли глазные 0,5% «Промед Экспортс Пвт.Лтд.».Индия

** Public assessment report. Mutual recognition procedure.

UK/H/0464/002/MR UK licence no PL16058/0007. Applicant: Santen Oy

Условия применения: учет локализации возбудителя и среды, в которой он находится:

- *Аминогликозиды неэффективны в кислой среде и в анаэробных условиях.*
- *Сочетание фторхинолонов с препаратами, содержащими соли металлов (нитрат серебра, сульфат цинка), приводит к значительному снижению проникающей способности антибиотиков.*
- *Антибактериальная активность сульфаниламидов резко снижается в присутствии высоких концентраций парааминобензойной кислоты (ПАБК), т.е. при большом количестве гнойного отделяемого.*

Т.О.

- Активное и нерациональное использование АМП в клинической практике приводит к повышению резистентности микроорганизмов*
- Способность микроорганизмов формировать резистентность порождает высокую вероятность неудачи эмпирической терапии
- Нельзя рассматривать АМП одной группы или поколения как взаимозаменяемые.
- Практика продолжительного использования ограниченного перечня препаратов создает «селективный прессинг антибиотиков», что способствует глобализации проблемы антибиотикорезистентности.

* (Егоров Е.А., 2008, 2010; Майчук Ю.Ф., 2008; Околов И.Н., 2008; J.D.Sheppard, 2002)

ВЫВОДЫ

1. При **эмпирическом выборе** АМП оправдано применение **новейших ЛС** широкого спектра действия с низким риском развития устойчивости.

*2. При необходимости **комбинированного** применения антибиотиков следует исходить из **механизма действия** препаратов.*

3. Рациональная АМТ предполагает **учет локализации возбудителя и среды**, в которой он преимущественно находится.

*4. Аксиомой АМТ должно быть **строгое соблюдение временных интервалов** введения антибиотика.*

5. При отсутствии медицинских показаний **длительное использование** АМП нецелесообразно.



Спасибо за внимание