



Сигницеф

Левовфлоксацин 0,5%

АКТУАЛЬНОСТЬ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

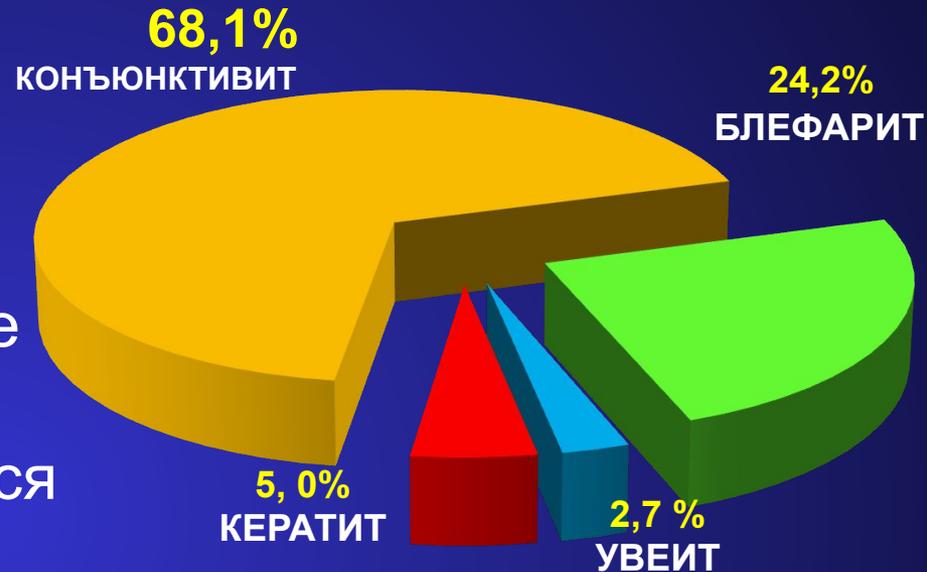
- **18 млн** обращений в год
- **40%** амбулаторных больных на приеме у офтальмолога – это больные с инфекционно –воспалительными заболеваниями глаз
- **50%** госпитальных больных в офтальмоотделениях – это больные с инфекционно –воспалительными заболеваниями глаз
- Воспалительные заболевания глаз остаются серьезной социальной проблемой как причина временной нетрудоспособности (**80%**) и как причина слепоты (**10-30%**).

АКТУАЛЬНОСТЬ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

✓ Болезни конъюнктивы в структуре глазной заболеваемости занимают первое место, достигая более 60% по удельному весу.

✓ Эта патология нередко является причиной временной утраты трудоспособности.

✓ Инфекционные конъюнктивиты являются источником заражения значительного числа окружающих лиц



РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОНЪЮНКТИВИТОВ К АБ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ*

● Альбуцид	до 80%	Старые антибиотики с высокой резистентностью
● Тетрациклин	до 80%	
● Хлорамфеникол	до 50%	
● Эритромицин	до 35%	
● Гентамицину	до 30%	
● Тобрамицину	до 32,8%	
● Норфлоксацину	18%	
● Офлоксацин	20%	
● Ципрофлоксацин	от 8 до 15%	
● Левофлоксацин	от 4 до 7%	

* Годовой отчет Главного внештатного офтальмолога РФ МЗ России за 2011г, Данные МИАЦ МЗ России, Исследование ВИЗА, Статьи Околов, Вохмяков, Гурченков

Современные отрицательные эпидемиологические тенденции

- Рост резистентных штаммов возбудителей к некоторым антибиотикам до 70%, полирезистентность к нескольким препаратам одновременно
- Сдвиг в сторону грамотрицательных возбудителей, так, например, более часто выявляется синегнойная палочка и гемофильная палочка

Основные возбудители бактериальных конъюнктивитов

Возбудители	%	Аминогликозиды	II поколение фторхинолонов	Левифлоксацин	IV поколение фторхинолонов
Грамположительные	75%				
<i>Staphylococcus aureus</i>	40,4%	++	++	+++	+ ++
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,4%	R	++	++	+++
<i>Staphylococcus spp</i>	20,4%	++	++	+ ++	+++
<i>Streptococcus spp</i>	7,7%	R	++	+ ++	+ ++
Грамотрицательные	25%				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,3%	++	+++	+++	R
<i>Haemophilus influenzae</i>	5,6%	++	+++	+++	++
Энтеробактерии	9,8%	++	+++	++	+

Левифлоксацин- усиление активности против грам-положительной флоры, сохранение активности против грам-отрицательной флоры, плюс активность против атипичных возбудителей



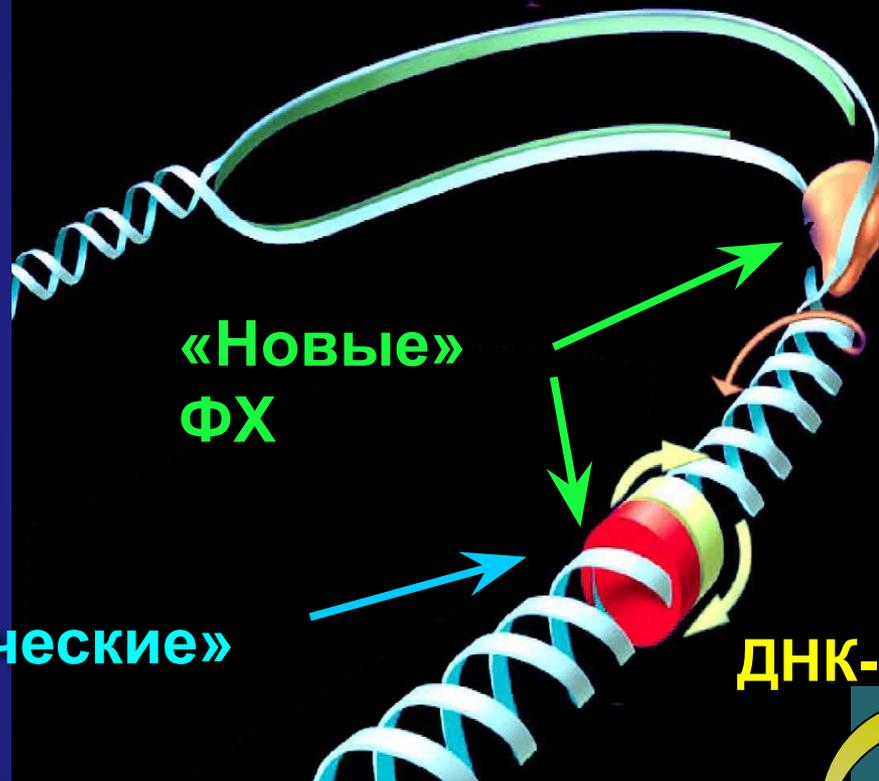
СИГНИЦЕФ

(Левифлоксацин 0,5%)

СИГНИЦЕФ

- ФТОРХИНОЛОН 3 ПОКОЛЕНИЯ
- 100% АКТИВНЫЙ L-ИЗОМЕР
- 0,5% РАСТВОР (КОНЦЕНТРАЦИЯ ВО ФЛАКОНЕ В ДВА РАЗА ВЫШЕ, ЧЕМ У ДРУГИХ ФТОРХИНОЛОНОВ)
- МОЩНОЕ БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ФТОРХИНОЛОНЫ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



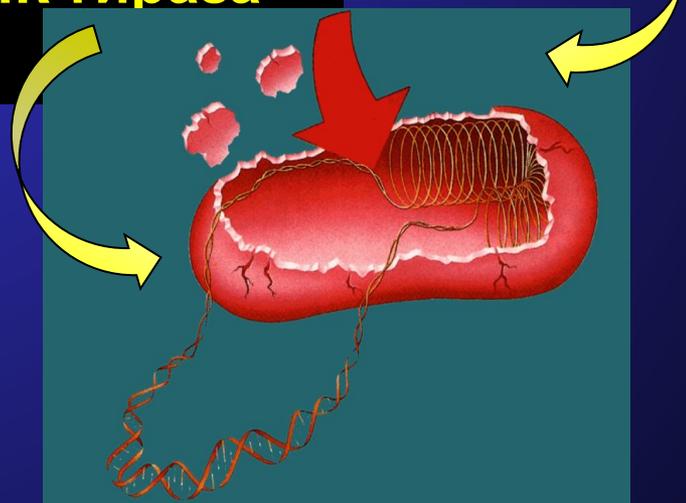
«Новые»
ФХ

Топоизомераза
IV

Новые ФХ: выше
активность,
меньше потенциал
селекции
резистентности [2]

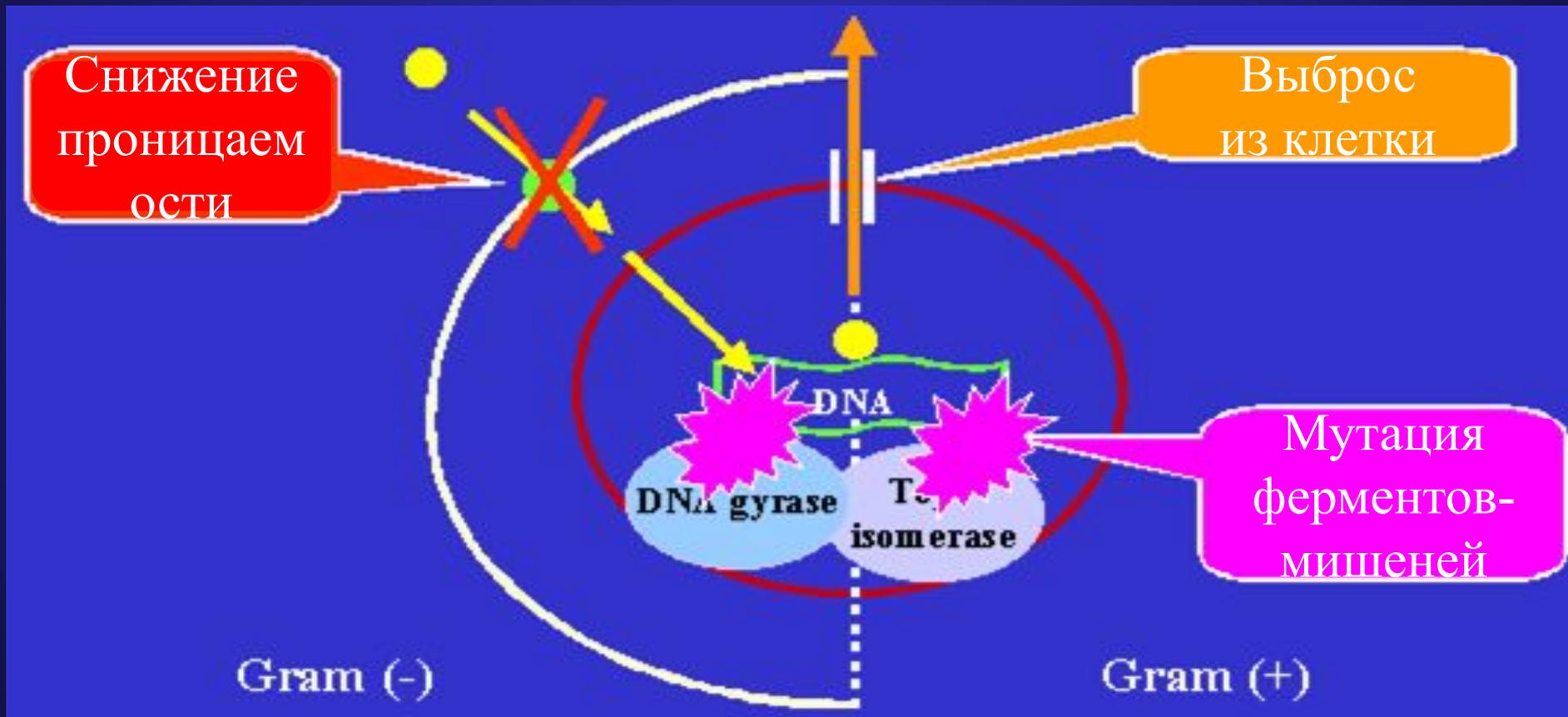
ДНК-гираза

«Классические»
ФХ
(ципрофлоксацин,
офлоксацин)



1. K. Drlica, Current Opinion in Microbiology. 1999; 2: 504-8.
2. Hwang DG. Surv Ophthalmol. 2004; 49 (Suppl. 2): 670-82

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ФТОРХИНОЛОНАМ



Возражение:

«Отлично, пусть он будет антибиотиком резерва»

НО! В офтальмологии нет термина «антибиотик резерва» - это термин из общей терапевтической практики 50 – 60-х годов

Причины его появления:

- отсутствие защиты от развития резистентности
- высокая токсичность СИСТЕМНЫХ антибиотиков
- большое количество хронических латентных инфекций в системной практике

Сульфаметамиды, хлорамфеникол, тетрациклин, эритромицин, полимиксин

1994	Бруламицин
1995	Тобрекс, Ципромед, Ципролет, Нормакс
1996	Тобрекс 2х
1997	Цилоксан, Флоксал, Витабакт, Колбиоцин
1998	Окацин, Цифран
1999	Фуциталмик
2000	
2001	
2002	
2003	
2004	
2005	
2006	
2007	
2008	Офтаквикс
2009	
2010	
2011	Сигницеф, Вигамокс
2012	Зимар
2013	?????? Азитромицин, Бесифлоксацин
.....2023	Новый антибиотик????????????????

Рациональный выбор антибиотика:

- АНТИБИОТИК НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
- МОЛНИЕНОСНЫЙ ЭФФЕКТ И ДЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ШИРОКИЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ
- НИЗКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
- ВЫСОКАЯ ПРОНИКАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ
- БЕЗОПАСНОСТЬ И ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
- РАЗРЕШЕН ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА
- РАЗУМНАЯ ЦЕНА

МОЛНИЕНОСНЫЙ ЭФФЕКТ И ДЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

СИГНИЦЕФ

- достигает максимальной концентрации через 15 минут
- сохраняется высокая концентрация в течение 6 часов
- нет необходимости в ночных инстилляциях
- нет необходимости дополнительно применять антибактериальные мази

ШИРОКИЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

СИГНИЦЕФ:

- В 99% СЛУЧАЕВ ЭФФЕКТИВЕН ПРОТИВ ГРАМ (-) БАКТЕРИЙ (ТИПИЧНО ДЛЯ КЛАССА ФТОРХИНОЛОНОВ)
- В 98% СЛУЧАЕВ ЭФФЕКТИВЕН ПРОТИВ ГРАМ (+) БАКТЕРИЙ (САМЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ПО СРАВНЕНИЮ С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМИ ФТОРХИНОЛОНАМИ [Graves A. et al. // Cornea. – 2001. – Vol. 20., № 3. – P. 301-305])
- ЭФФЕКТИВЕН ПРОТИВ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ФЛОРЫ ХЛАМИДИЙ

⇒ НЕТ НЕОБХОДИМОСТИ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТАХ

НИЗКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- Только 0,2% антибиотиков могут применяться в офтальмологии
- Сигницеф обладает самой низкой резистентностью среди антибиотиков, применяемых в офтальмологии

СИГНИЦЕФ

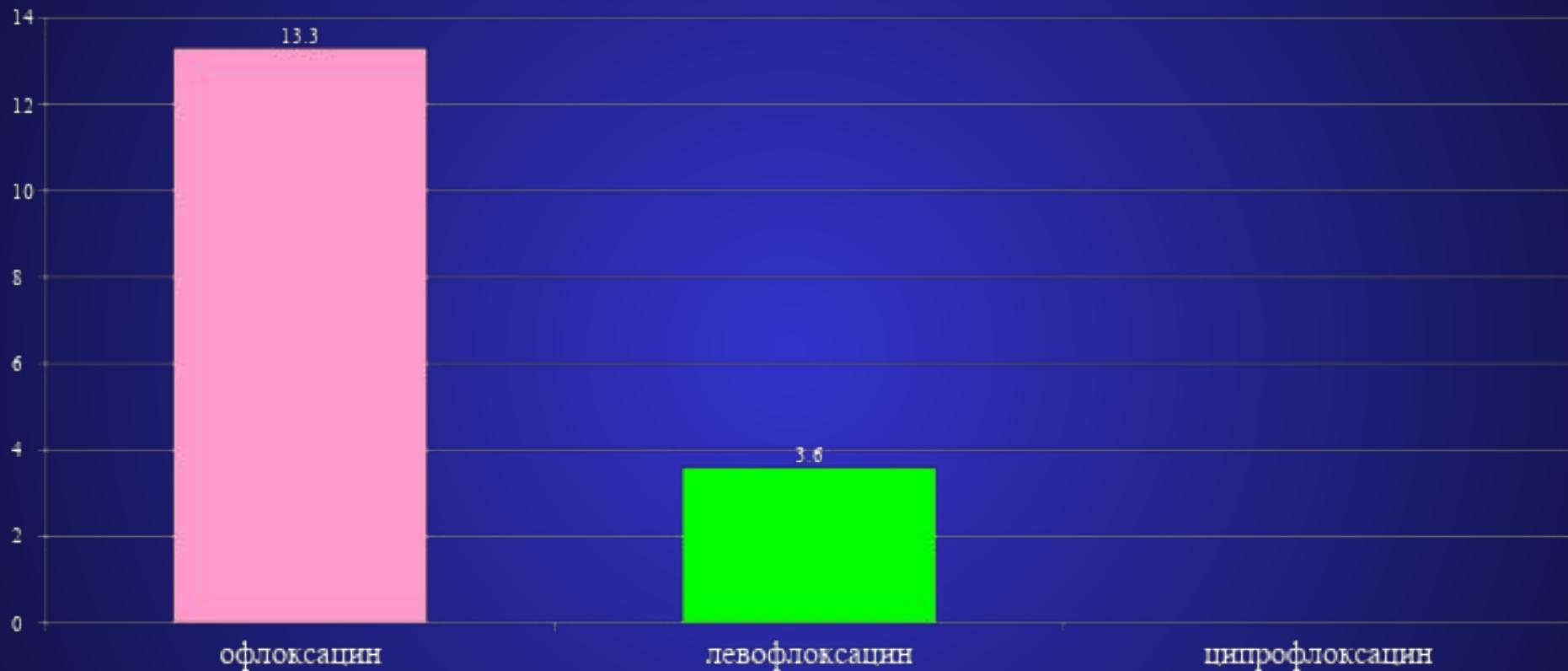
- обладает высокой концентрацией
 - быстро и эффективно уничтожает бактерии
 - достаточно 5-дневного курса лечения
- ⇒ Для эффективного лечения НЕ следует оставлять СИГНИЦЕФ только для тяжелых случаев глазных инфекций

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

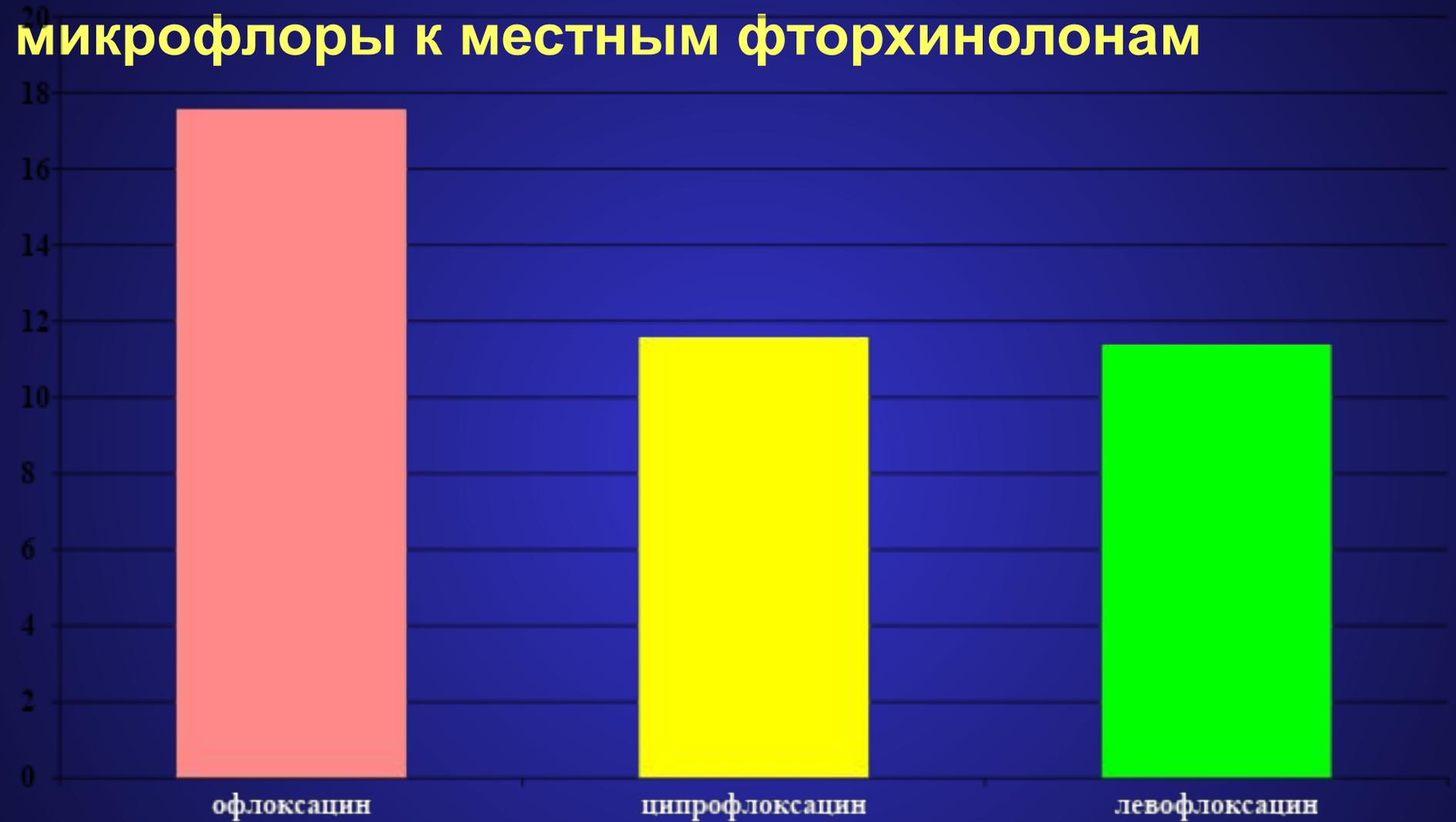
Причины возникновения

- Низкая концентрация
- Бактериостатический эффект
- Недостаточное проникновение в среды глаза
- Длительное применение

Резистентность Грамотрицательной (Грам-) микрофлоры к фторхинолонам, используемым в виде глазных капель



Резистентность Грамположительной (Грам+) микрофлоры к местным фторхинолонам

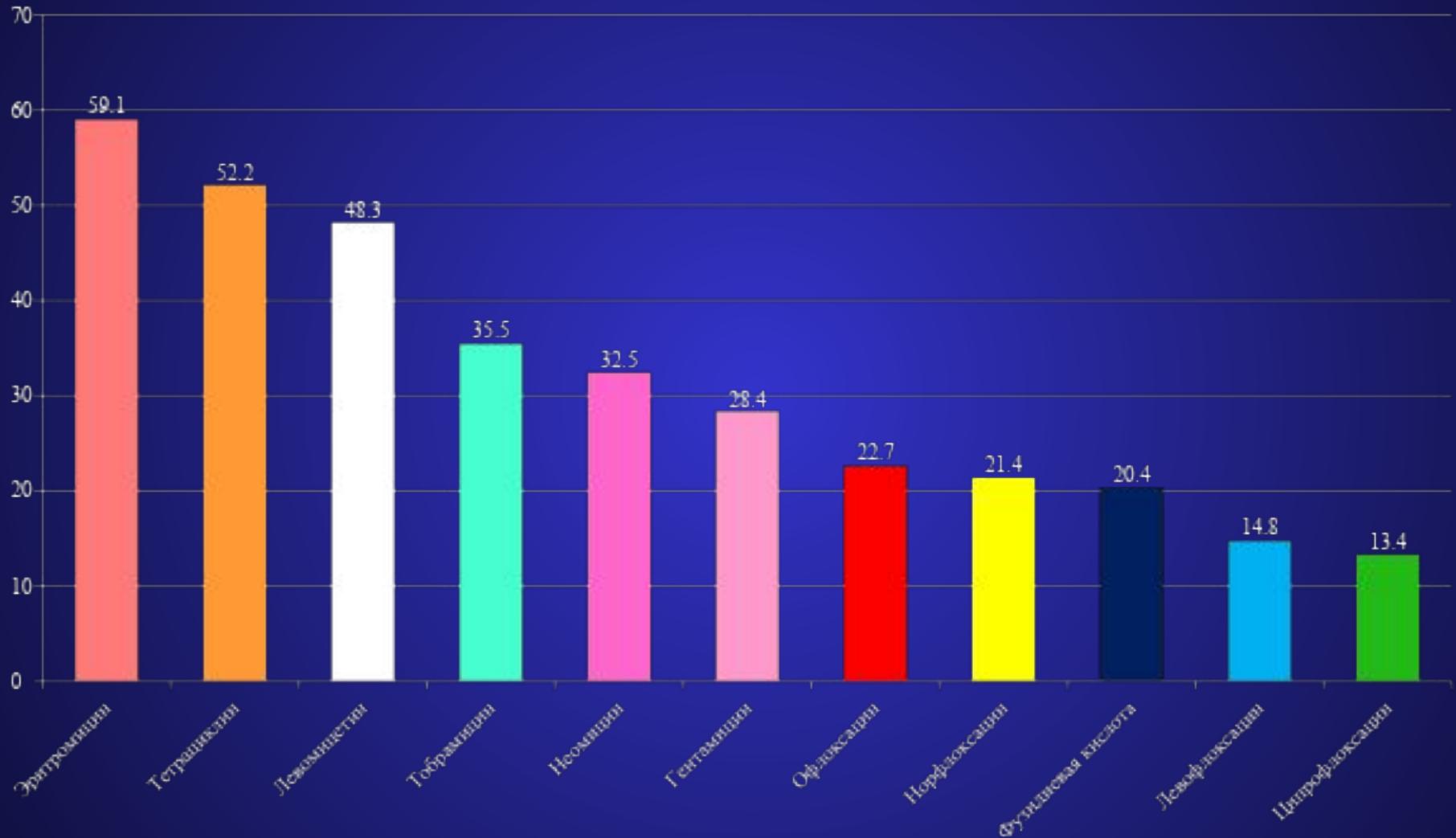


Методы:

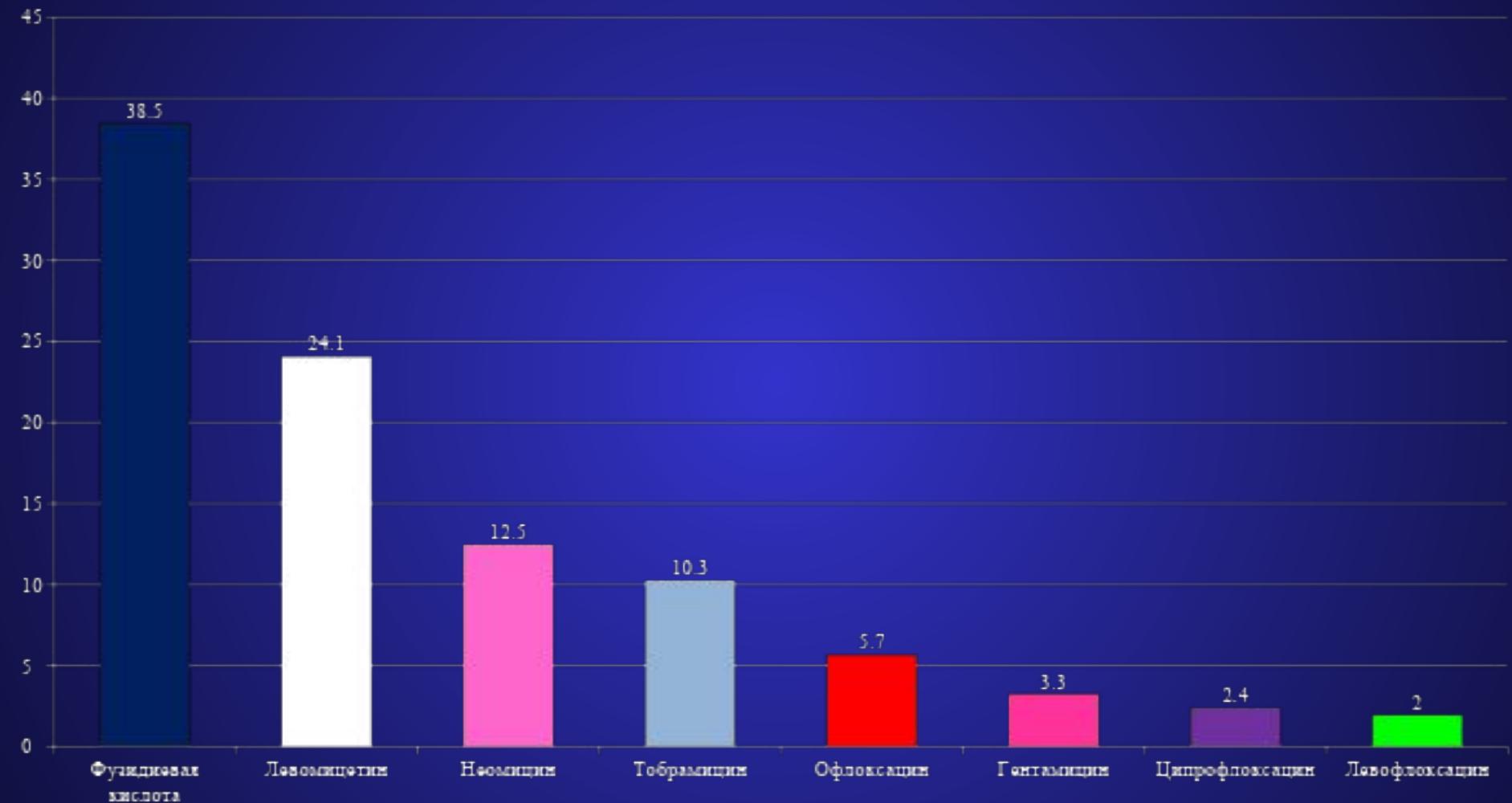
- Взятие посевов из конъюнктивальной полости на микрофлору
- Чувствительность микроорганизмов к АБ определена диско диффузионным методом



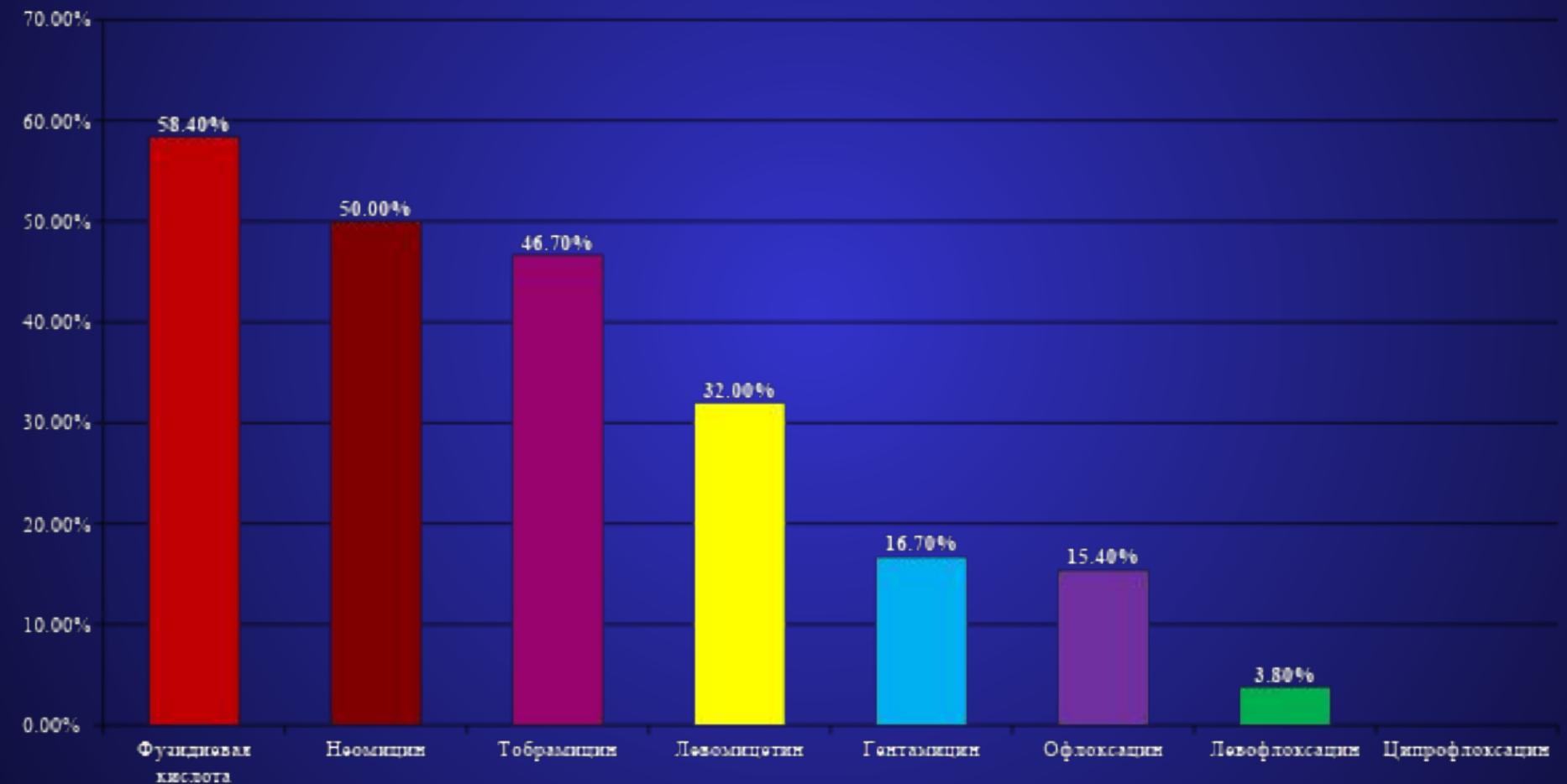
Резистентность *Staphylococcus epidermidis* к местным АБ препаратам



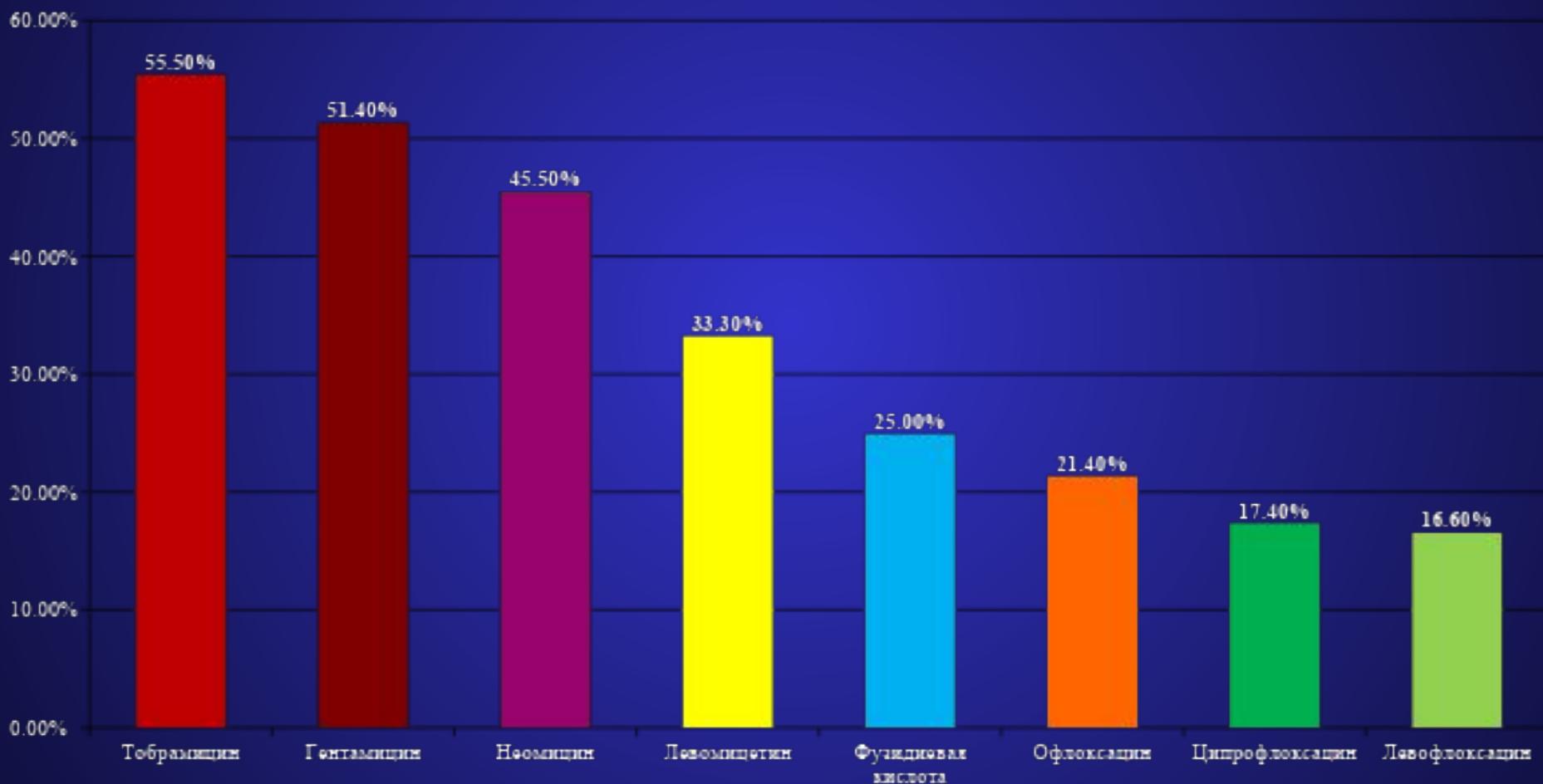
Резистентность *Staphylococcus aureus* к местным АБ препаратам



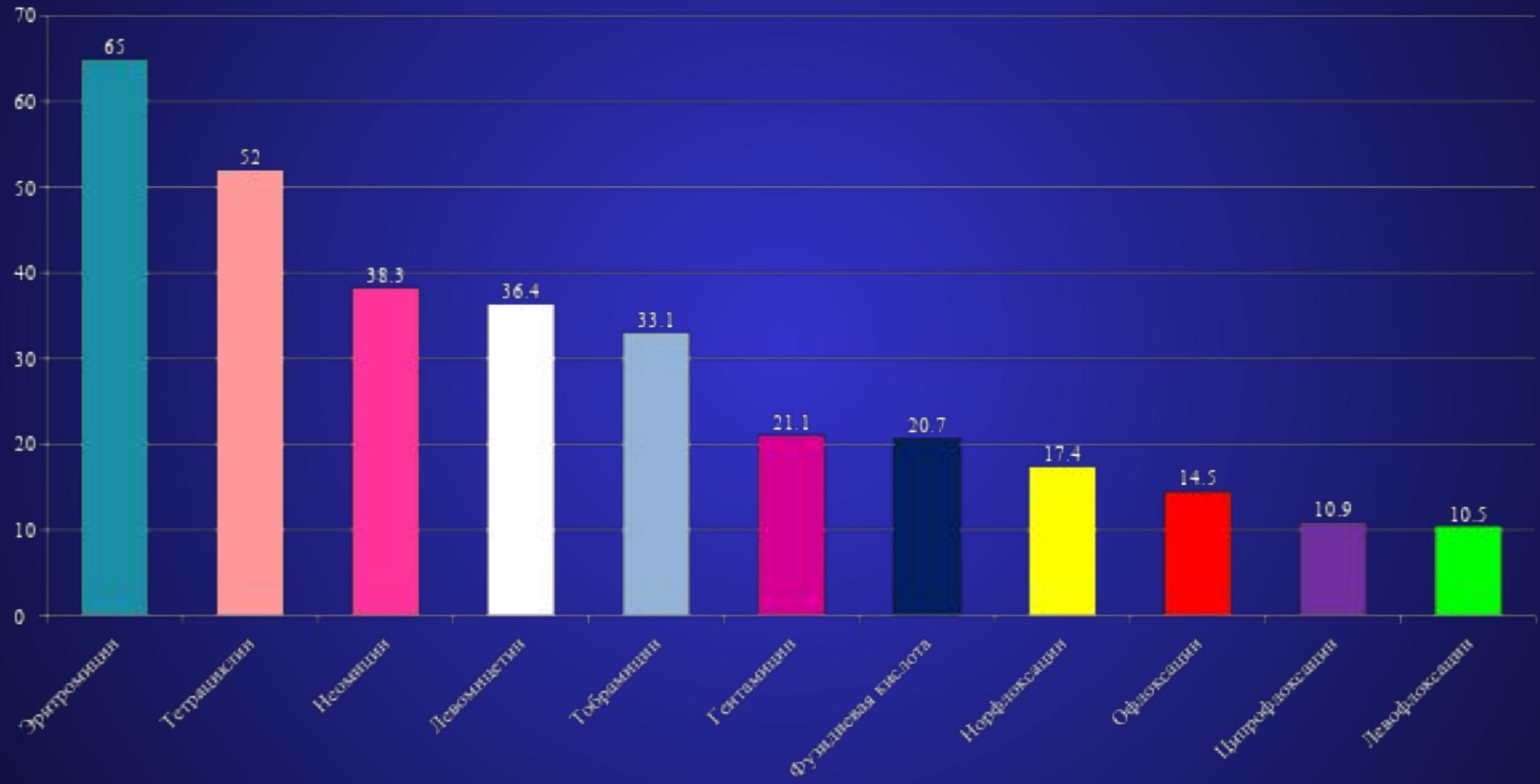
Резистентность Грамотрицательной микрофлоры к АБ препаратам, используемым в виде глазных капель



Резистентность смешанной кокковой флоры к АБ препаратам, используемым в виде глазных капель



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



Заключение:

- При назначении детям и взрослым АБ препаратов в виде глазных капель следует учитывать, что самая низкая резистентность всех выделенных микроорганизмов отмечена к левофлоксацину (11,1%) и ципрофлоксацину (10,5%).



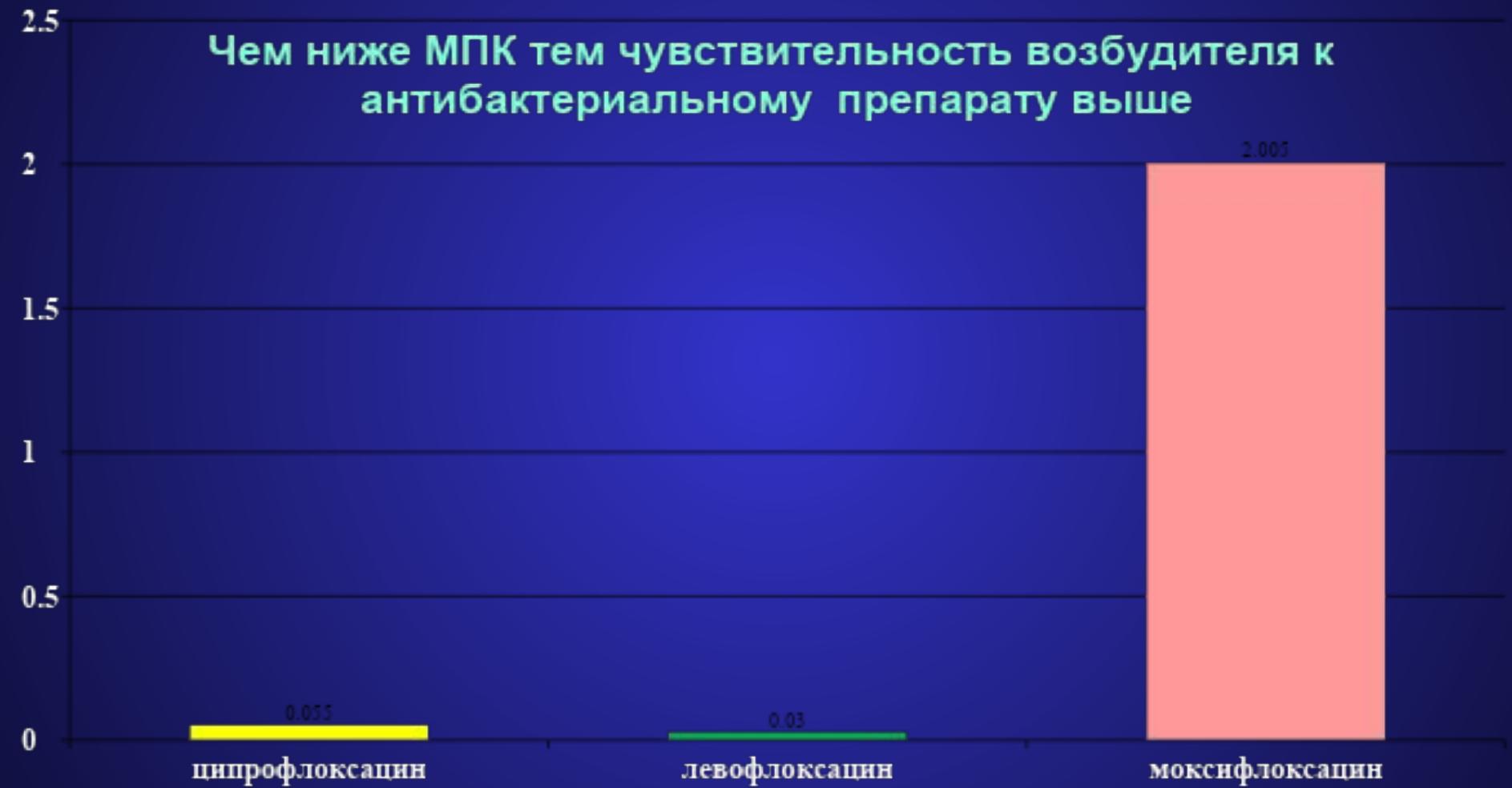
Определение МПК к АБ



МПК фторхинолонов (мкг) к *Staphylococcus epidermidis*



МПК фторхинолонов (мкг) к *Staphylococcus aureus*

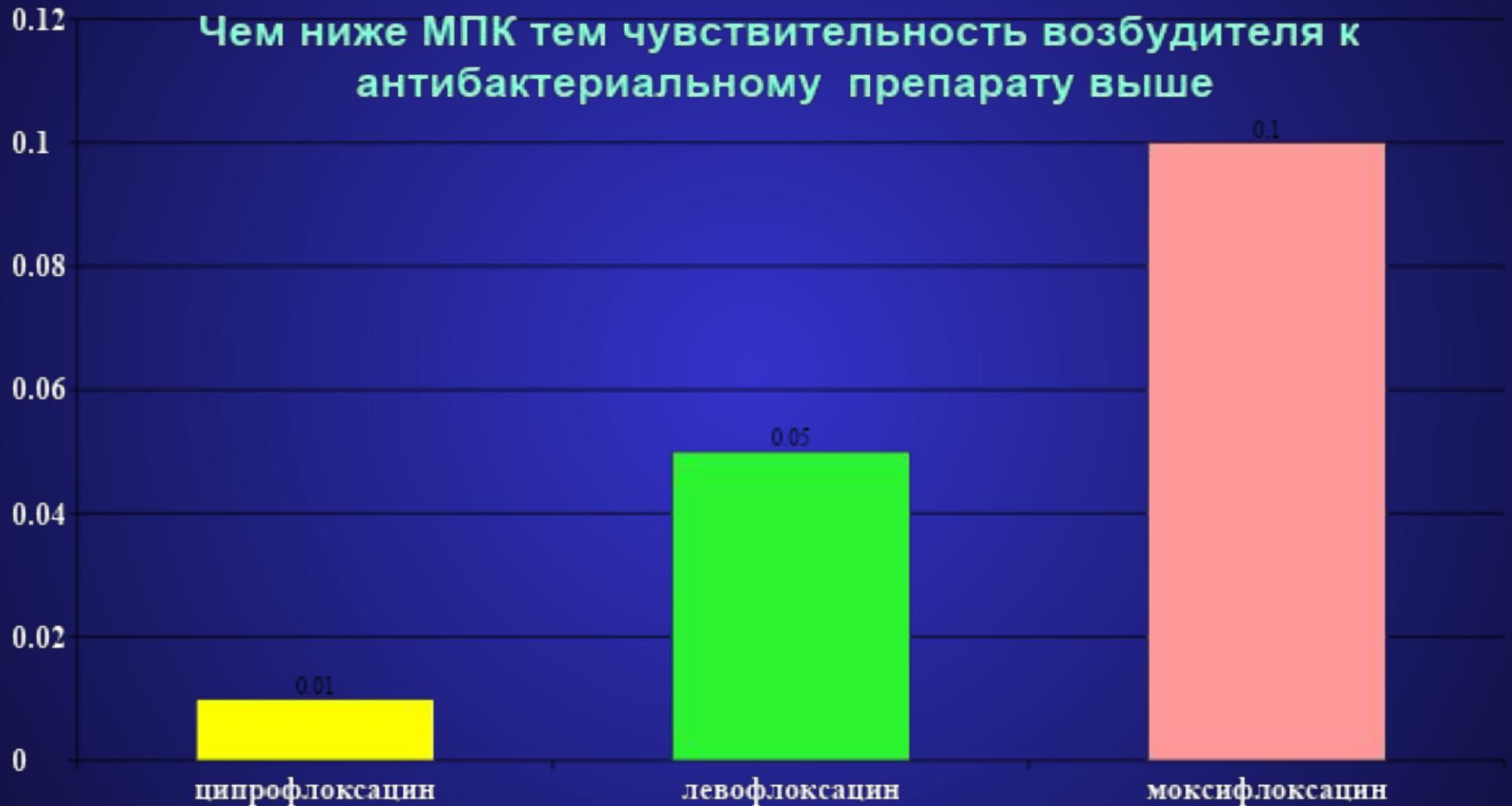


МПК фторхинолонов (мкг) к *Streptococcus pneumoniae*

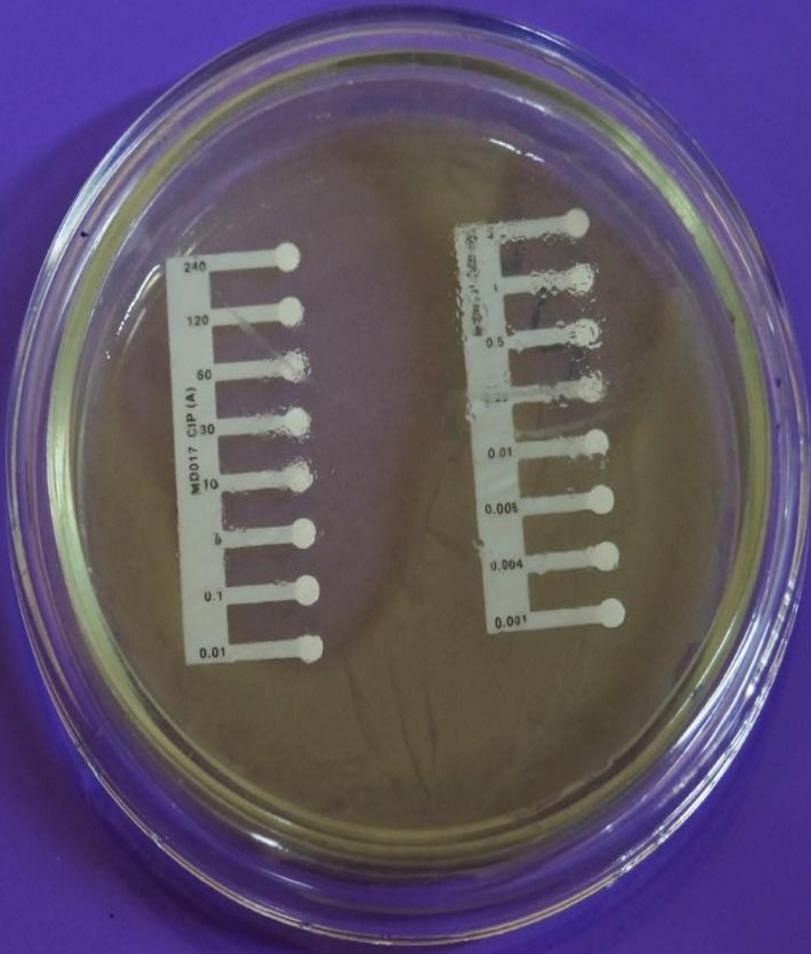
Чем ниже МПК тем чувствительность возбудителя к антибактериальному препарату выше



МПК фторхинолонов (мкг) к *Pseudomonas aeruginosa*



Определение МПК *Pseudomonas aeruginosa* к АБ



ВАЖНОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

«Dead Bugs Don't Mutate»

«Мертвые бактерии не мутируют»

**«Все, что нас не убивает,
делает нас еще сильнее»**

Ф. Ницше

Высокая активность в отношении основных возбудителей инфекции

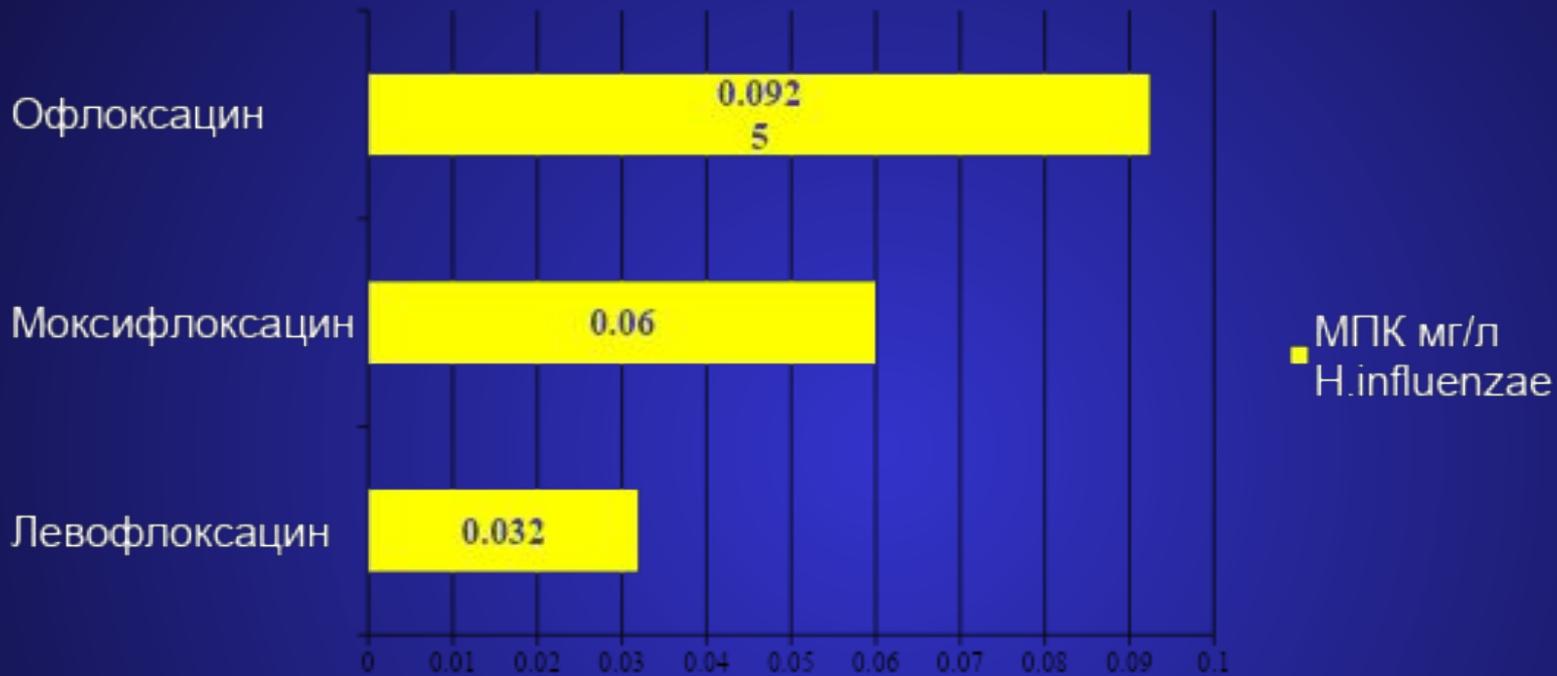
МПК90 мкг/мл3	Левифлоксацин	Тобрамицин	Офлоксацин
St.pneumoniae	1,56	64	2 - 8
St.aureus	0,25	0,4	0,5
St. epidermidis, MR	1		2

Левифлоксацин превосходит по антибактериальной активности препараты группы аминогликозидов , а также фторхинолоны 2 поколения в отношении потенциальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз.

Dalhoff A.//In vitro activities of quinolones. - Exp. Opin. Invest. Drugs, 1999; 8 (2): 123-137.

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

H.influenzae по международным данным занимает 44,8% в структуре детских и 16% в структуре взрослых бактериальных конъюнктивитов



Левофлоксацин обладает высокой антибактериальной активностью в отношении H.influenzae*

Инфекционные осложнения вызванные *Pseudomonas aeruginosa* отличаются молниеносным течением, воспалительный процесс может привести к перфорации роговицы уже через 2 - 3 дня от начала заболевания



Левифлоксацин обладает более высокой антибактериальной активностью в отношении *Ps. Aeruginosa* в сравнении с моксифлоксацином

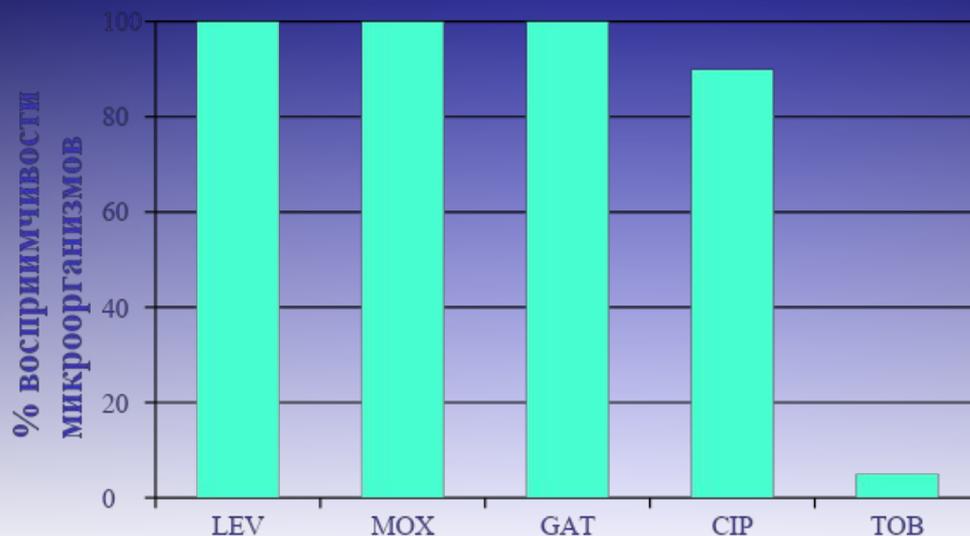
Woodcock J., Andrews J., Boswell F., Brenwald N., Wise R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new fluoro-quinolone. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 101-6.

Tavanic (levofloxacin) IV/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst Marion Roussel. 1999.

Milatovic D., Schmitz F., Brisse S., Verhoef J., Fluit A. In vitro activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8,796 clinical bacterial isolates. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1102-7.

Fass R. In vitro activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1818-24.

Антимикробная чувствительность к *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*



Тобрамицин показывает самые низкие показатели восприимчивости к основным возбудителям инфекционно-воспалительных заболеваний глаз. Фторхинолоны 3 и 4 поколения сопоставимы по восприимчивости основных возбудителей глазных инфекций

Чувствительность к АБП грам + бактерий (%)

N=809

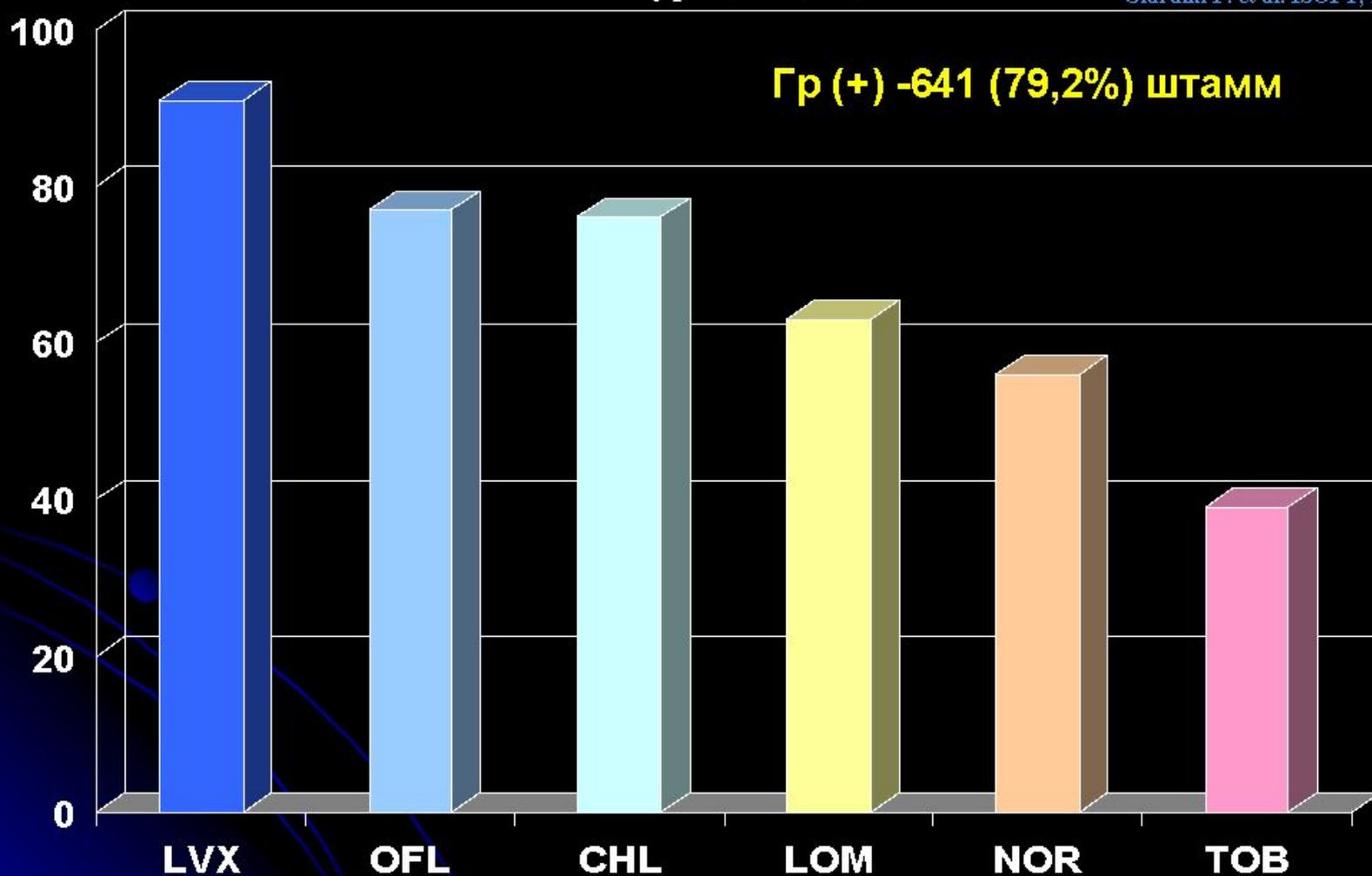
01.2005-02.2007 гг.

Турин, Италия



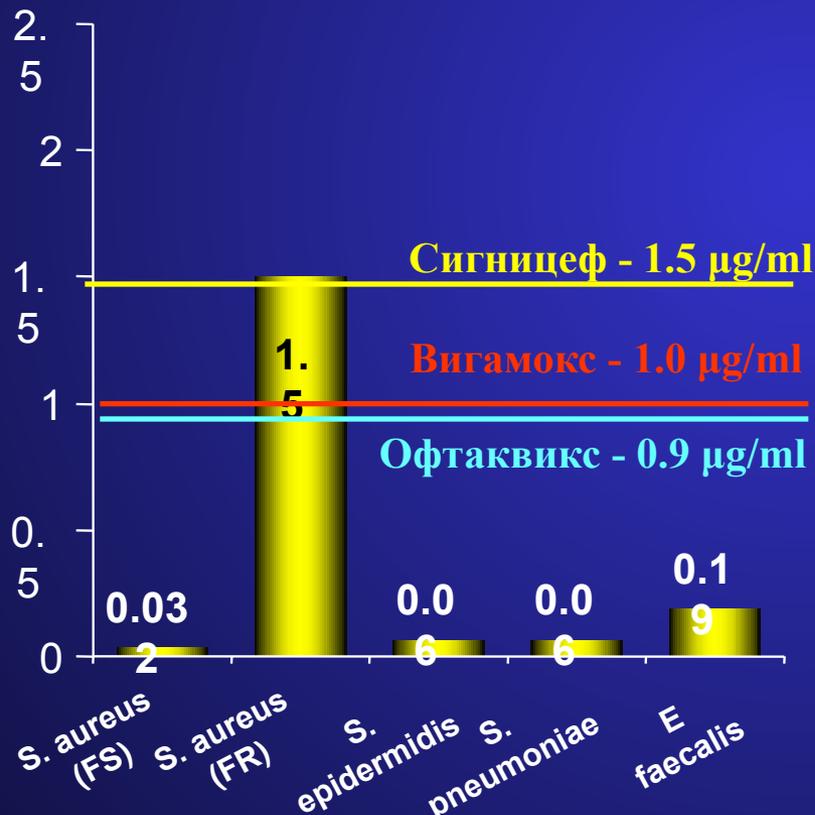
Giardini F. et al. ISOPT, Budapest, 2008

Гр (+) -641 (79,2%) штамм



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.

ВЫСОКАЯ ПРОНИКАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ

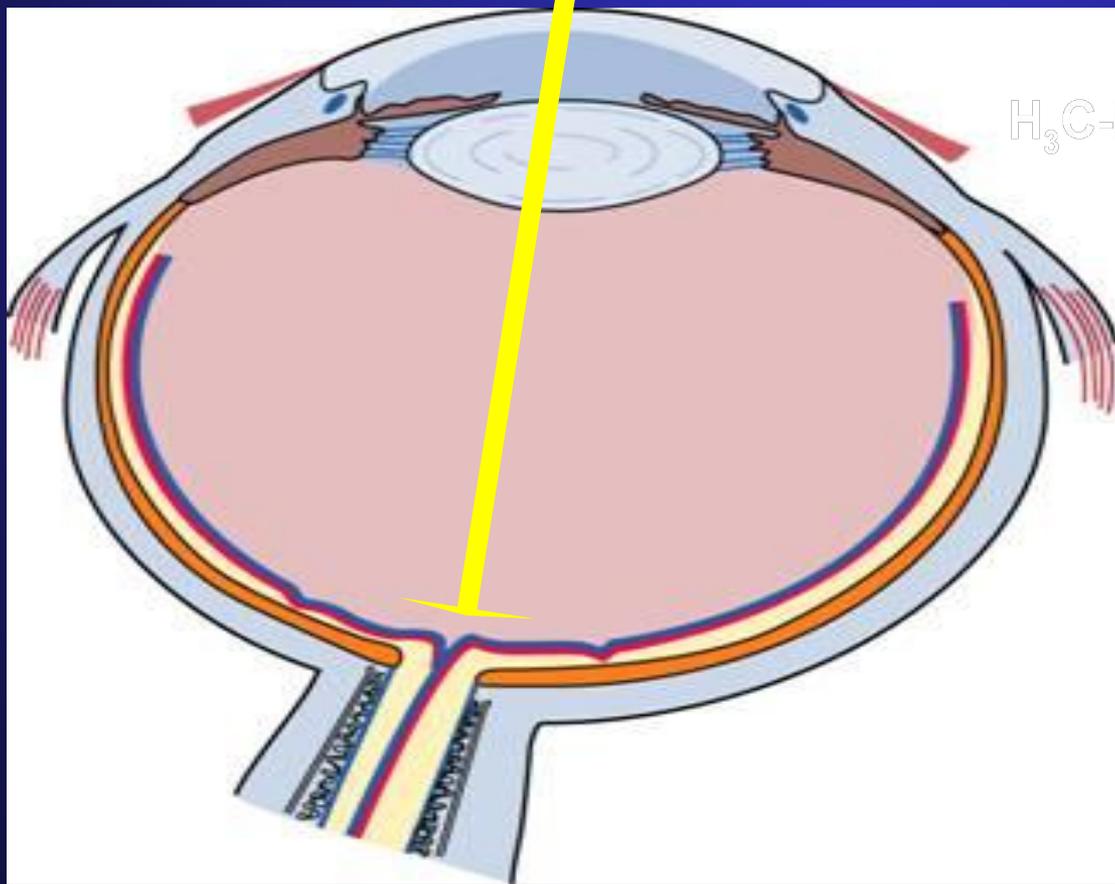
Левифлоксацин

- наивысшая растворимость при нейтральном уровне pH среды
- наивысшая концентрация в слезной жидкости
- наивысшая концентрация в водянистой влаге (>MIC)

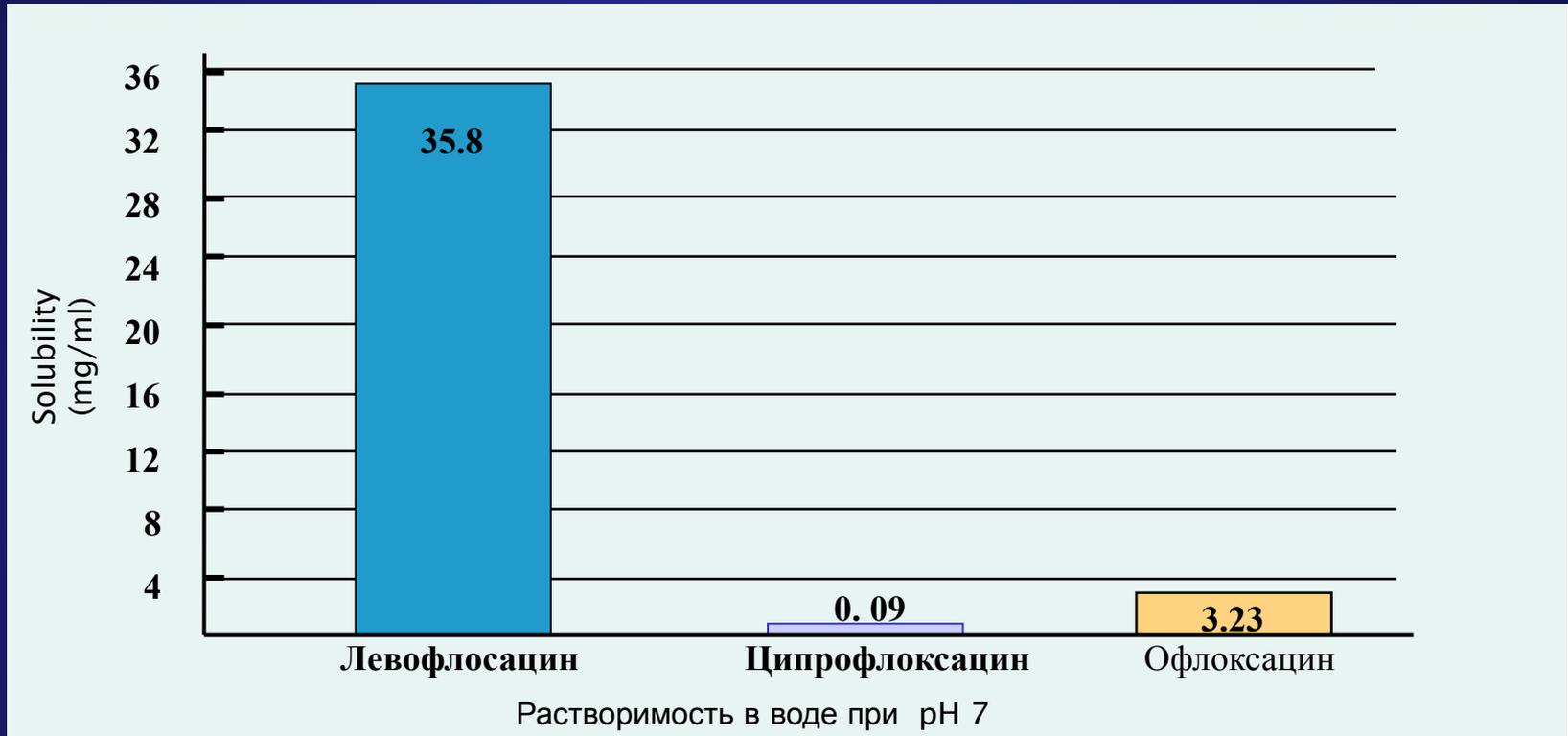
• *Эффективен для профилактики в послеоперационном периоде*

• *Эффективен для лечения инфекций заднего отдела глаза*

СИГНИЦЕФ. ВЫСОКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В ТКАНЯХ ГЛАЗА



ВЫСОКАЯ РАСТВОРИМОСТЬ



Левофлоксацин обладает высокой растворимостью при нейтральной pH среды

В 10 раз выше, чем офлоксацин

В 400 раз выше, чем Ципрофлоксацин

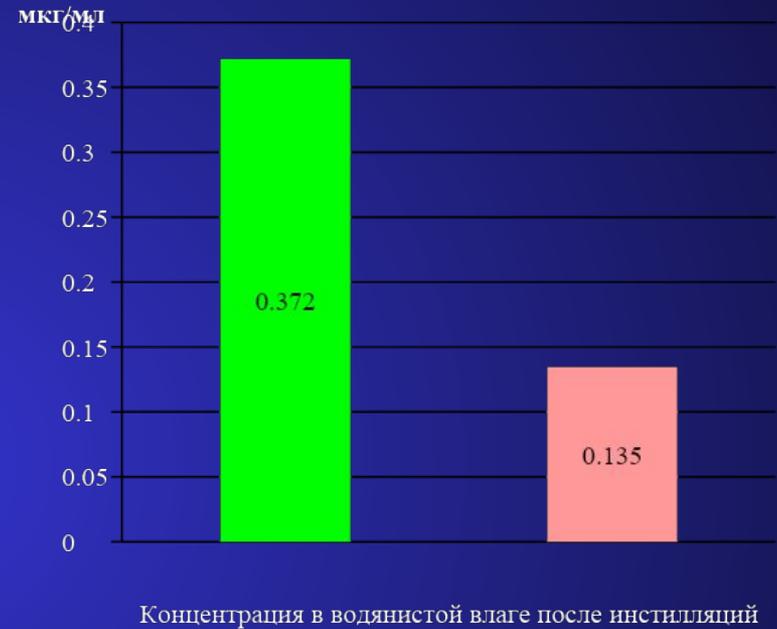
Быстрое проникновение в ткани глаза

- растворимость левофлоксацина в 10 раз выше, чем офлоксацина, и в 400 раз выше, чем ципрофлоксацина*



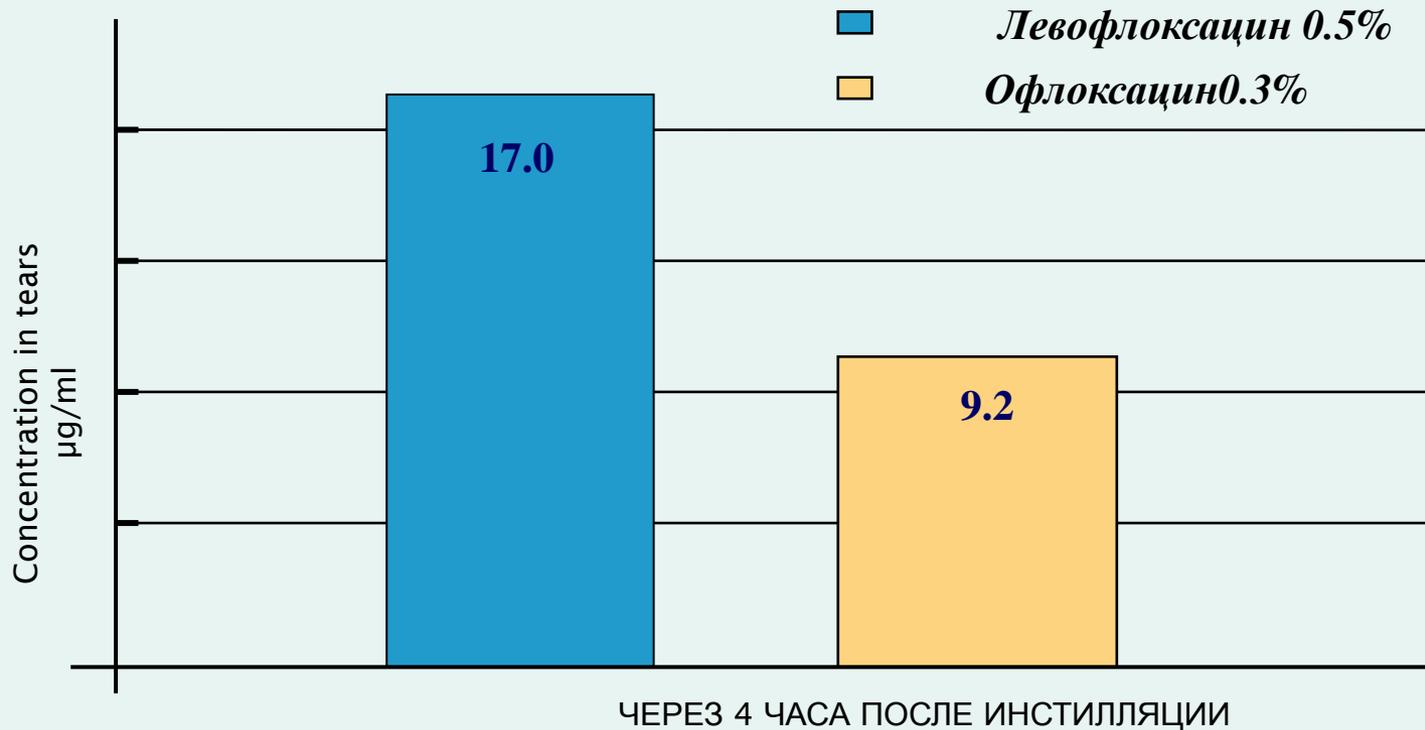
Параметры	Офлоксацин	Левофлоксацин
Растворимость в воде при pH 7 (мг/мл)	3,23	35,8

Высокие концентрации левифлоксацина в различных средах глаза



Параметры	Офлоксацин	Левифлоксацин
Растворимость в воде при pH 7 (мг/мл)	3,23	35,8
Концентрация в слезе через 4 часа после инстилляций одной капли (мкг/мл)	4,82	17,04
Концентрация в строме роговицы после инстилляций 2х капель с интервалом в 5 мин (мкг/мл)	10,77	18,23
Концентрация в водянистой влаге после инстилляций 2х капель с интервалом в 5 мин (мкг/мл)	0,135	0,372

КОНЦЕНТРАЦИЯ В СЛЕЗЕ



Минимальная ингибирующая концентрация Левифлоксацина по отношению к наиболее распространенным бактериям сохраняется в слезе 4-6 часов.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

СИГНИЦЕФ

- БЛИЗКАЯ К НЕЙТРАЛЬНОЙ pH СРЕДЫ
- НЕ ВЫЗЫВАЕТ ЧУВСТВА ЖЖЕНИЯ И БОЛИ
- НЕ ПРИВОДИТ К ВЫПАДЕНИЮ ЧАСТИЦ ВЕЩЕСТВА НА КОНЪЮНКТИВЕ И РОГОВИЦЕ
- ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СРАВНИМА С ТАКОВОЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЛАЦЕБО
- РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ
СТАРШЕ 1 ГОДА

ВЫСОКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА

	<i>Levofloxacin</i>	<i>Ofloxacin</i>	<i>Ciprofloxacin</i>
Растворимость	35.8 mg/mL	3.23 mg/mL	0.09 mg/mL
pH	6.5	6.0-6.8	4.5
Действующее вещество	5.0 mg/mL	3.0 mg/mL	3.0 mg/mL

**Высокая растворимость левофлоксацина
обеспечивает его высокую концентрацию по
сравнению с другими фторхинолонами**

Кератотоксичность фторхинолонов

Кератоциты роговицы

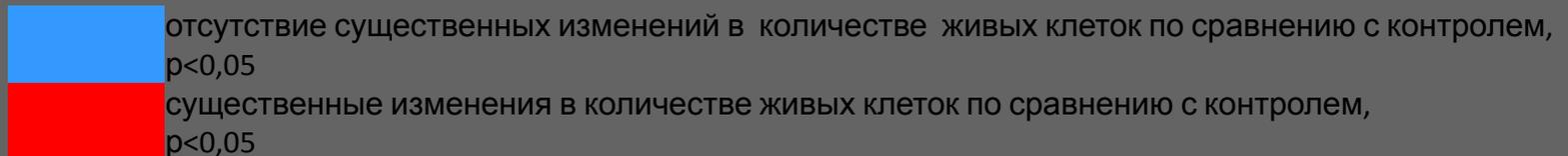
Эндотелиоциты

15 мин 30 мин 1 час 4 часа

15 мин 30 мин 1 час 4 часа

	15 мин	30 мин	1 час	4 часа
левофлоксацин	отсутствие изменений	отсутствие изменений	значительные изменения	значительные изменения
офлоксацин	отсутствие изменений	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения
гatifлоксацин	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения
моксифлоксацин	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения
ципрофлоксацин	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения

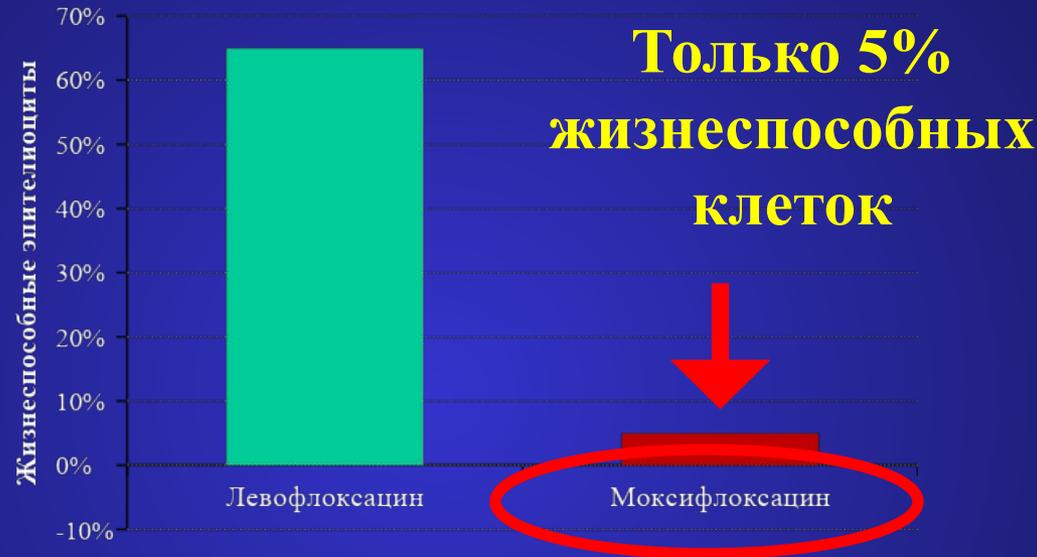
	15 мин	30 мин	1 час	4 часа
левофлоксацин	отсутствие изменений	отсутствие изменений	значительные изменения	значительные изменения
офлоксацин	отсутствие изменений	отсутствие изменений	значительные изменения	значительные изменения
гatifлоксацин	отсутствие изменений	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения
моксифлоксацин	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения
ципрофлоксацин	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения	значительные изменения



Левофлоксацин < офлоксацин < гatifлоксацин < моксифлоксацин < ципрофлоксацин

Из пяти тестируемых фторхинолонов левофлоксацин показал наименьшую цитотоксичность как по отношению к эндотелиоцитам, так и по отношению к кератоцитам.

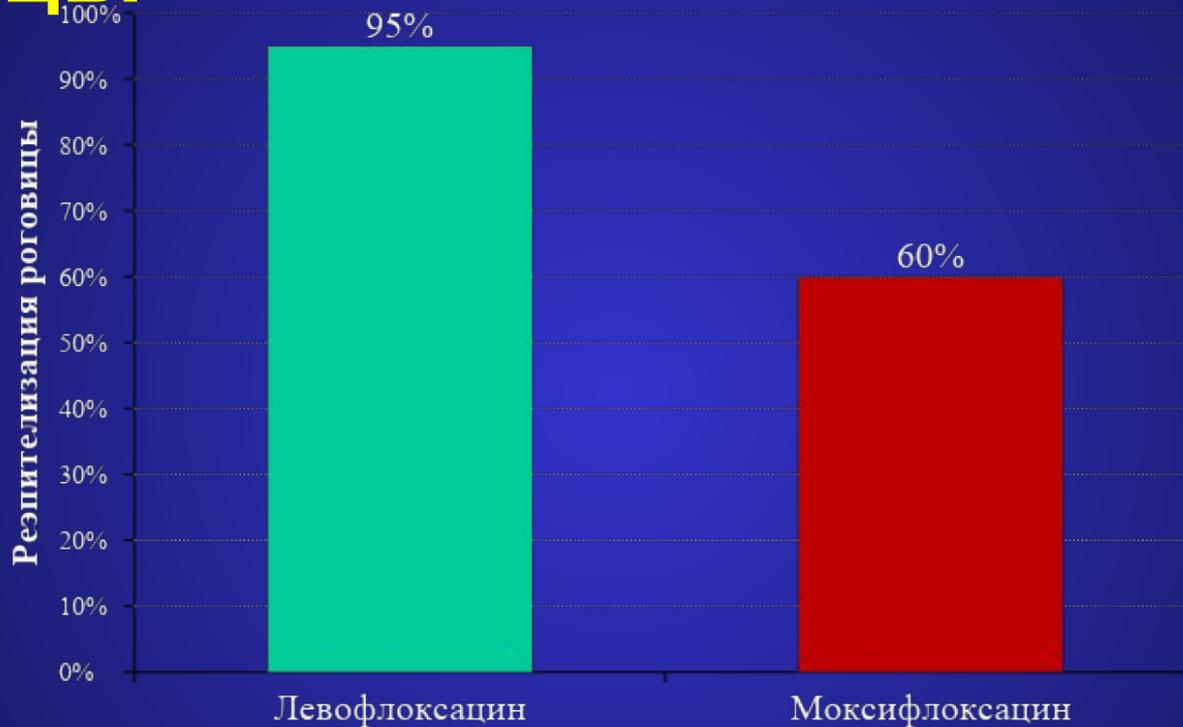
Токсическое воздействие левофлоксацина и моксифлоксацина на эпителиоциты роговицы человека



Моксифлоксацин показал значительно большую токсичность, чем левофлоксацин.

Через 24 часа экспозиции в левофлоксацине жизнеспособность эпителиоцитов составила 65%, в то время как только 5% клеток были жизнеспособны после экспозиции в моксифлоксацине.

Воздействие левофлоксацина и моксифлоксацина на реэпителизацию роговицы



Миграционная способность показала 95% реэпителизацию в присутствии левофлоксацина, а в присутствии моксифлоксацина этот показатель составил лишь 60%.

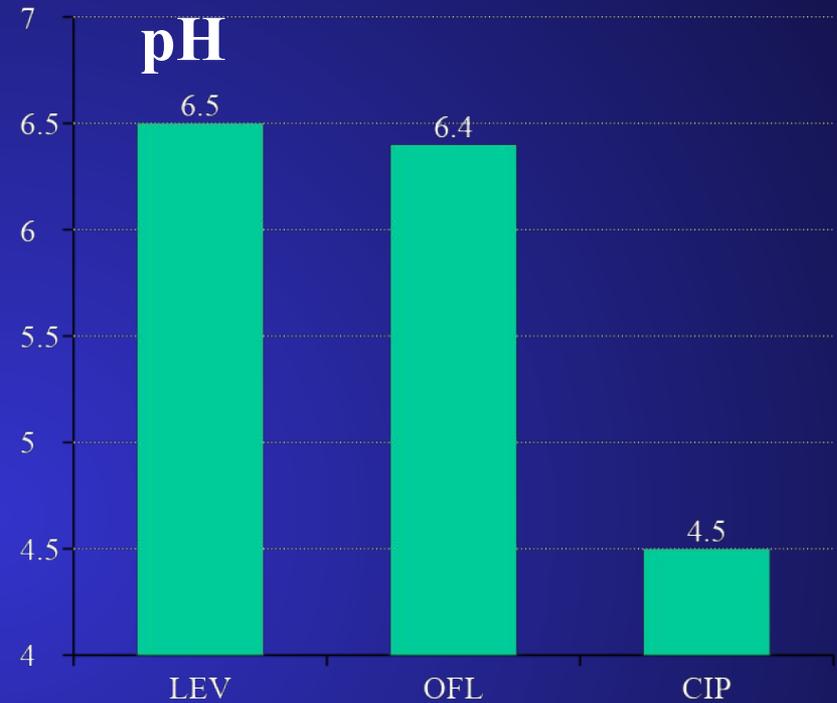
Комфорт и переносимость

Глазные капли 0,5% левофлоксацина имеют близкий к нейтральному уровень pH = 6,5.

Это обеспечивает отсутствие жжения и комфорт применения Сигницеф®.

При применении левофлоксацина не происходит выпадения в осадок действующего вещества на поверхности роговицы, о чем сообщалось при применении фторхинолонов II поколения.

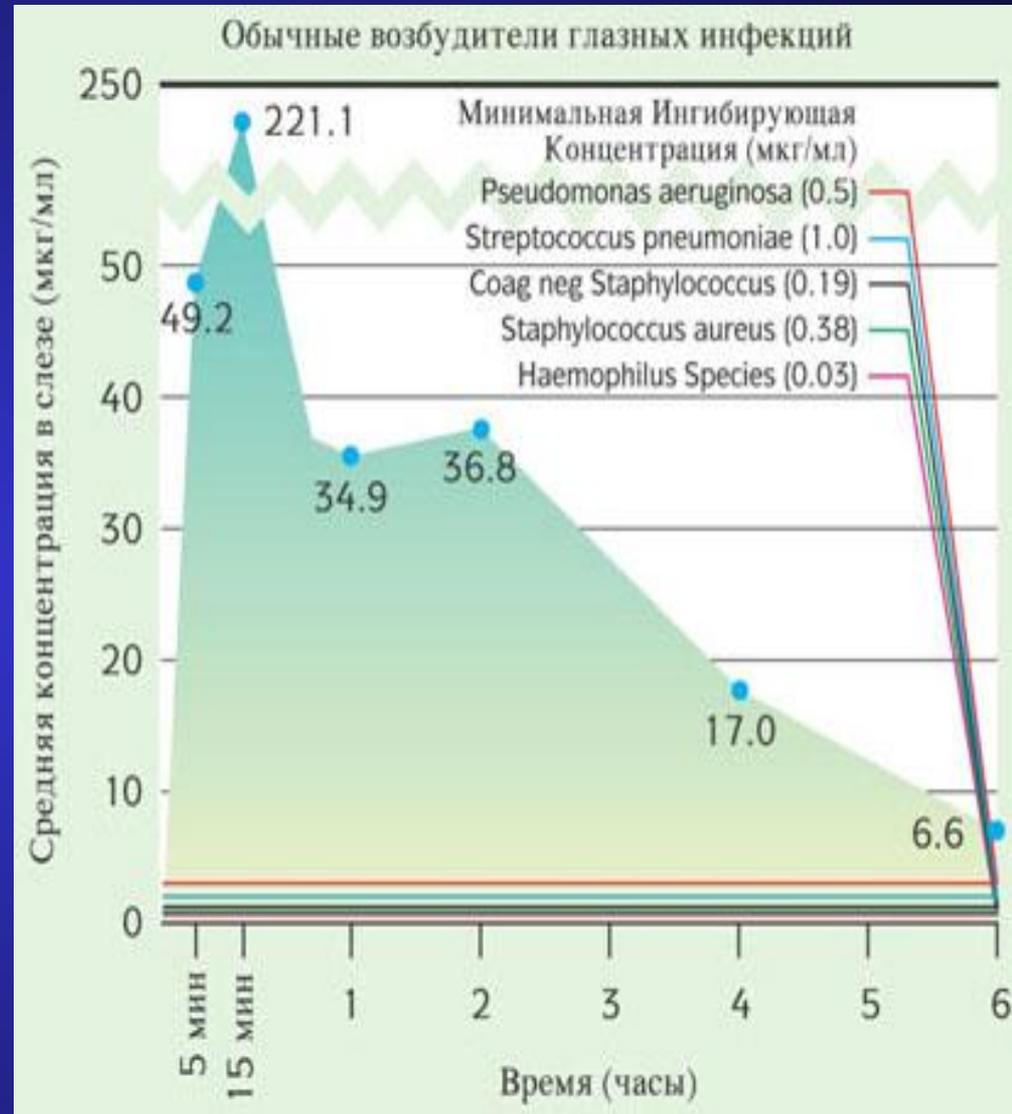
Отсутствие дополнительного раздражающего (токсического) действия на роговицу.



БЫСТРОЕ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Лев офлоксацин:

- достигает наивысшей концентрации в слезе уже через 15 минут после инстилляци
- сохраняет уровень выше MIC не менее 6 часов
- не требует назначения в ночное время
- не требует дополнительного назначения антибактериальных глазных мазей



Заболевания глаз, при которых следует назначать СИГНИЦЕФ

- СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ ЛАЗЕРНЫХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ГЛАЗ**
- ЭНДОФТАЛЬМИТЫ**
- ОСТРЫЕ КОНЪЮНКТИВИТЫ**
- ХРОНИЧЕСКИЕ КОНЪЮНКТИВИТЫ**
- КЕРАТИТЫ И ЯЗВА РОГОВИЦЫ**
- СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ ЛАЗЕРНЫХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ГЛАЗ**

Консерванты. Доводы «за»:

- 2005 в США появились сообщения о случаях грибковых кератитов, которые автор связывает с микробной контаминацией офтальмологического раствора moxifloxacin 0.5% без консерванта. Нескольким пациентам потребовалось впоследствии выполнение кератопластики с лечебной целью. В посевах были обнаружены *Fusarium solani*, *Engyodontium album* и *Nigrospora oryzae* (*R. J. Mack 2005*)

Консерванты. Доводы «за»:

- In vitro бензалконий хлорид (БАХ) имел выраженный антибактериальный эффект в отношении грамположительной флоры, метицилинрезистентный *S. aureus*, но несколько меньше влиял на *P. aeruginosa*, и таким образом усиливал действие антибиотика, в то время как офтальмологические растворы без консерванта не оказывали антибактериального эффекта на исследуемые микроорганизмы (*Dantas PE., 2000*)
- В эксперименте офтальмологические препараты без консерванта не могли восстановить состояние стерильности спустя 9 часов после микробной контаминации (*Harris MG., 1996*)

Консерванты. Доводы «за»:

- Проблема XXI века – увеличение инфекций, вызванных MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). В посевах с конъюнктивы за период с 1994 по 2003 гг. рост MRSA увеличился с 4,4% до 42,9%, а MR *S. epidermidis* обнаружен на конъюнктиве и веках 39% больных катарактой.
- Исследования показали, что комбинация современных фторхинолонов с БАХ позволяет эффективно бороться с глазными инфекциями, вызванными MRSA.

Важно помнить , что:



« Проще говоря, если мы используем сначала малоэффективные, «старые» антибиотики, мы даем бактериям шанс развить механизмы резистентности, которые тогда позволяют им преодолевать сопротивление более современных. Более эффективная стратегия, мне кажется, чтобы использовать сначала современные антибиотики, но только обоснованно»

- David G. Hwang
- Director, Cornea and Refractive Surgery Service
- San Francisco, California

Требования к идеальному антибактериальному препарату*

- Широкий спектр действия (включая синегнойную палочку)
- Быстрое проникновение и создание высоких концентраций в тканях глаза
- Низкая токсичность и хорошая переносимость
- Профилактика грибковой контаминации
- Низкий уровень резистентности
- Широкие показания к применению
- Удобная форма в применении
- Доступная стоимость



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!