

Итоги образовательного симпозиума EyeWorld,
проходившего в рамках симпозиума АОКРХ и конгресса АООР в Вашингтоне.



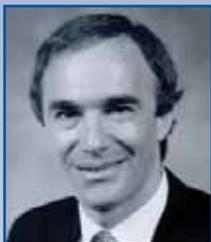
др. Эрик Донненфельд



др. Терренс О'Брайен



др. Маргарита Макдональд



др. Кельвин Робертс



др. Роджер Штейнер

Оптимизация исходов и послеоперационного заживления ран

Сейчас все больше и больше практикующих врачей обращаются к препаратам фторхинолонов четвертого поколения, для борьбы с рядом сложнейших патогенов. В частности это касается и эндофтальмита.

По словам др. Донненфельда, офтальмологического консультанта Лонг-Айленда, Нью-Йорк, препараты фторхинолонов четвертого поколения показывают впечатляющие результаты по уничтожению бактерий, являющихся причиной этого тяжелого состояния. В то же время, в том, что касается рефракции, наиболее угрожающим патогеном является атипичная микобактерия.

В последние годы, наблюдалась эпидемия инфекций, вызванных атипичными микобактериями, с серьезными последствиями. «Большой процент таких пациентов, возможно одна треть, в конечном итоге нуждались в трансплантации роговицы», – сказал др. Донненфельд. Однако, с развитием фторхинолонов четвертого поколения ситуация в корне изменилась.

«С приходом фторхинолонов четвертого поколения, а также опираясь на данные исследования, проведенного в 2004 году, ASCRS (Американским обществом катарактальных и рефракционных хирургов) для изучения инфекций, связываемых с операцией ЛАСИК, мы можем утверждать, что эпидемия атипичной микобактерии официально закончилась. Сейчас наблюдается развитие инфекции атипичной микобактерии только в 5% случаев по сравнению с 50% тремя годами ранее», – сказал др. Донненфельд (рис. 1). – Наиболее примечательным моментов в нашем исследовании было то,

что в Соединенных Штатах за последний год не было отмечено ни одного случая развития инфекции атипичной микобактерии, если пациентам назначали фторхинолоны четвертого поколения до рефракционного вмешательства».

Благодаря фторхинолонам четвертого поколения, таким как гатифлоксацин (Зимар, Аллерган, Ирвайн, Калифорния), эпидемия была полностью подавлена.

Эти препараты также помогли противодействовать таким состояниям как эндофтальмит, кератит и конъюнктивит, которые наиболее часто ассоциируются с Грам-положительными бактериями. Эти фторхинолоны также эффективны против Грам-отрицательных организмов. По сути, развитие четвертого поколения стало очень своевременным.

На протяжении нескольких лет, наблюдалось увеличение случаев резистентности к третьему поколению фторхинолонов.

По словам др. Донненфельда существует ощутимая разница между третьим

и четвертым поколением. Он привел в пример исследование, проведенное в 2002 году Мазером и соавторами. В этом исследовании бактериальные изоляты эндофтальмита, резистентного к цiproфлоксацину (Цилоксан, Алкон, Форт-Уорт, Техас) и офлоксацину (Окуфлокс, Аллерган), подвергались воздействию моксифлоксацина (Вигамокс, Алкон), гатифлоксацина, левофлоксацина (Квиксин, Сантен, Напа, Калифорния), офлоксацина и цiproфлоксацина. Изоляты содержали коагулазо-отрицательные стафилококки (*Staphylococcus* и *Staphylococcus aureus*).

Исследователи обнаружили, что изоляты значительно более восприимчивы к гатифлоксацину и моксифлоксацину, чем к левофлоксацину, офлоксацину или цiproфлоксацину. Препараты третьего поколения имели значительно более высокие средние показатели минимальной подавляющей концентрации (МПК) и значительно меньшую

Исследование ASCRS*: Инфекции после ЛАСИК 2004



*ASCRS – American Society of Cataract and Refractive Surgery
(Американское Общество Катарактальных и Рефракционных Хирургов)

Рисунок 1. Четвертое поколение фторхинолонов официально остановило эпидемию микобактерии, благодаря возникновению инфекции всего-лишь в 5% случаев после операции ЛАСИК в 2005 по сравнению с 50% случаев тремя годами ранее

эффективность в сравнении с препаратами следующего поколения.

Изучение эффективности фторхинолонов четвертого поколения

Один из основных факторов отличия четвертого и третьего поколения – это то, насколько хорошо они проникают в ткани глаза. По словам др. Донненфельда четвертое поколение обладает превосходным проникновением.

Исследование, представленное доктором Джоном Виттеном в 2004 году на заседании Американской Академии Офтальмологии, целью которого было изучение концентрации гатифлоксацина в роговице после закапывания. В исследовании 50 пациентов, после проникающей кератопластики, применяли гатифлоксацин 4 раза в сутки на протяжении 3 дней после операции, и каждые 15 минут по одной капле за час до операции. При оценке исследователями концентрации гатифлоксацина в роговице, его уровень превзошел 15 мкг/мл.

«Это в 60 раз выше, чем требуется для уничтожения золотистого стафилококка», – сказал др. Донненфельд. – Таким образом, вы получаете высокую концентрацию гатифлоксацина в роговице, что в дальнейшем является запасом для борьбы и профилактики инфекций».

Препараты четвертого поколения также обладают превосходным проникно-

ванием в переднюю камеру глаза. Этот факт был доказан многочисленными исследованиями, например проведенными др. Ральфом Чжу, др. Френком Прайсом и др. Виттеном.

В этих исследованиях, по словам др. Донненфельда, были достигнуты превосходные уровни концентрации гатифлоксацина в передней камере глаза.

При хирургии катаракты целью применения антибиотиков, естественно, является обеззараживание передней камеры. Др. Донненфельд ссылается на исследование, проведенное др. Френком Буччи, как на наиболее очевидное свидетельство того, что в глаз проникает большое количество антибиотика четвертого поколения. Др. Буччи предварительно закапывал пациентам Зимар или Вигамокс и делал забор культуры водянистой влаги по завершении операции по удалению катаракты.

«В этом исследовании 110 пациентов, получавших Зимар, и 110 пациентов, в группе Вигамокс, была выделена только одна положительная культура в обеих группах, и это означает, что оба антибиотика очень хорошо стерилизуют водянистую влагу во время хирургии катаракты», – сказал др. Донненфельд.

Оптимизация процесса заживления

Оптимальный процесс заживления ран с применением любых антибиотиков имеет решающее значение для

хорошего исхода операции. Вмешательство может быть причиной огромного числа проблем.

По словам др. Донненфельда может существовать целый ряд осложнений, которые могут включать ПТК (поверхностная точечная кератопатия), эндофтальмит, ДЛК (диффузный ламеллярный кератит), смещенные лоскуты и рубцевание стромы при ФРК. Все эти состояния ассоциируются с задержкой в заживлении эпителия.

Выбирая антибиотик, следует учитывать, что хоть они и являются необходимыми для предотвращения инфекции, но при этом обладают потенциальной возможностью препятствовать процессу заживления.

Доктор Стивен Флюгфельдер недавно провел исследование с использованием мышиной модели по изучению эпителиальной токсичности.

Др. Донненфельд сказал: «мешам закапывался либо гатифлоксацин, либо моксифлоксацин. Затем были изучены плотные сочленения эпителия, т.е. способность эпителиальных клеток к сращиванию и предотвращению деградации эпителия роговицы, а также к предотвращению инокуляции организмов через неповрежденный эпителий».

По результатам этого исследования, др. Флюгфельдер обнаружил, что при использовании Зимар плотные сочленения остаются в норме, а клетки жизнеспособными.

С другой стороны, при применении Вигамокс наблюдалась значительная деградация клеточных сочленений и заметное повышение проницаемости. «Через 5 дней это изменение стало еще более значительным», – сказал др. Донненфельд (рис. 2).

Конечно, главной проблемой является возможное влияние этого на пациентов. В недавнем исследовании, представленном в 2004 году на съезде Американской Академии Офтальмологии, др. Донненфельд рассматривал влияние Зимар и Вигамокс на процесс заживления эпителия роговицы после проведенной операции ФРК.

«Мы провели двустороннюю ФРК 22-м пациентам», – сказал др. Донненфельд.

В один глаз закапывался Зимар, в другой – Вигамокс. Исследователи ежедневно фиксировали размеры повреждения эпителия, а также определяли, на какой день произошло заживление раны.

Также ежедневно делались фотографии поврежденных вплоть до их полного излечения (рис. 3). В среднем, наблюдалось значительное смыкание обоих глаз уже через 24 часа. Опять же, было установлено, что заживление происходит более быстро на терапии препаратом Зимар.

«Через 72 часа большинство глаз, подвергшихся воздействию Зимар, имели полное смыкание или незначительные дефекты», – сказал др. Донненфельд, – в то время как в группе Вигамокс все еще оставались значительные дефекты эпителия».

Исследователи обнаружили, что с Зимар почти все глаза зажили в течение 4 – 5 дней, в то время как в группе Вигамокс многие раны зажили в течение 7 дней.

Важно отметить, что более быстрое заживление – это не только вопрос времени. На самом деле, задержки в восстановлении эпителия могут иметь серьезные клинические осложнения.

«Задержка в заживлении ран увеличивает время необходимое для возвращения зрения, увеличивает вероятность послеоперационного помутнения роговицы, приводит к тому, что пациенты испытывают более сильную боль и светобоязнь, а так же очень сильно увеличивают риск инфекционного кератита», – сказал доктор Донненфельд.

В общем, исследование показало, что может иметь место значительная задержка в заживлении эпителия при использовании Вигамокс, если сравнить его с Зимар.

«Это служит хорошим подтверждением возможного использования Зимар в терапии пациентов с дефектами эпителия и после операций ЛАСИК и ФРК», – сказал др. Донненфельд.

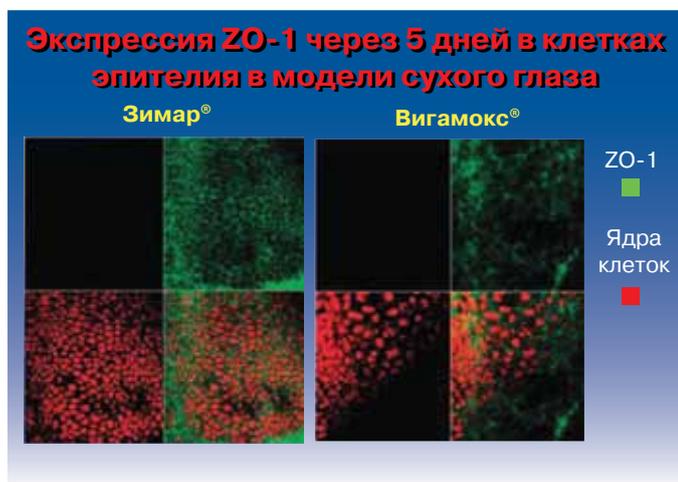


Рисунок 2. В то время как с Зимар плотные сочленения остаются нормальными а клетки жизнеспособными, с Вигамокс наблюдается другая картина, т.е. значительный распад плотных сочленений и заметно повысившаяся проницаемость

Действие Зимара и Вигамокса на заживление эпителия роговицы после операции ФРК

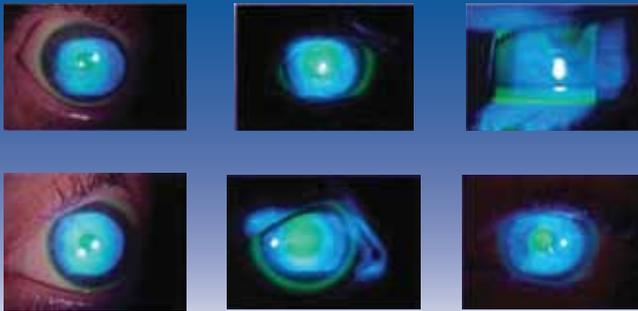


Рисунок 3. Заживление после операции ФРК идет быстрее в группе применения препарата Зимар, чем в группе Вигамокс. Через 72 часа в группе Зимар большинство глаз полностью закрывалось или имели незначительные дефекты смыкания, в то время как в группе Вигамокс все еще наблюдались значительные дефекты

Действие на поверхность глаза

Одним из первоочередных вопросов является местная переносимость фторхинолонов четвертого поколения. Недавно д-р. Донненфельд провел исследование, направленное на изучение этого вопроса.

«Мы обследовали добровольцев, согласившихся применять либо Зимар, либо Вигамокс в каждый глаз, – сказал доктор Донненфельд. – Мы искали признаки эритемы конъюнктивы до и после закапывания Вигамокс и Зимар».

Доступные в продаже растворы Вигамокс и Зимар были помещены в замаскированные флаконы. Затем исследователи случайным образом закапывали замаскированные препараты в разные глаза. Это действие повторялось два раза с одномоментным интервалом. Затем пациентам было сказано закрыть глаза и неподвижно отдыхать в течение 5 минут.

Результаты показали, что глаза, на терапии препаратом Вигамокс, имели значительно большее раздражение и намного большую васкуляризацию. Это стало неожиданным открытием.

«Неожиданность была в том, что мы обнаружили уменьшение размера зрачка в группе Вигамокс по сравнению с Зимар, что выража-

лось в том, что глаза, в которые закапывался Вигамокс, во многих случаях имели суженные примерно на 0,5 мм зрачки, – сказал д-р. Донненфельд. – Это было наиболее заметно в темных комнатах у пациентов с голубыми глазами».

Исследователи предположили, что это может быть связано с высвобождением простагландинов.

Они обнаружили, что пациенты так же испытывали значительно дискомфорт при терапии Вигамокс. «Боль была значительно сильнее на Вигамокс, что сопровождалось значительно большим раздражением глаз», – сказал д-р. Донненфельд.

Судя по всему, при применении Вигамокс повреждение клеток было больше.

В общем, фторхинолоны 4 поколения показали значительно лучшие результаты против ряда организмов, чем их предшественники 3-го поколения. В частности, препараты 4 поколения подавили эпидемию микобактерии, которая бушевала всего несколько лет назад.

Однако, инфекция – это только одно из осложнений, про которые должен помнить врач.

«Кроме повышенного риска заражения после рефракционной хирургии и хирургии катаракты риски нарушения заживления роговицы, которые включают рубцевание стромы, устой-

чивые дефекты эпителия роговицы, рецидивирующие эрозии эпителия, эпителиопатии любого типа, врастание эпителия, инфекционный кератит, ДЛК, и смещение лоскута, – сказал д-р. Донненфельд. – Идеальный антибактериальный препарат при оперативном вмешательстве – это тот, который менее всего препятствует заживлению роговицы».

Исследования показали, что Зимар более щадящий по отношению к поверхности глаза, вызывая меньше клинических признаков воспаления по сравнению с Вигамокс. Пациенты, применяющие Зимар, меньше

жаловались на глазную боль по сравнению с группой Вигамокс.

Полученные в результате исследования данные по каждому слою роговицы (эпителий, мембрана Боумана и строма) показали, что Зимар ближе к идеальному антибактериальному средству.

«Исследования показали, что Зимар препятствует заживлению ран меньше, чем Вигамокс и при терапии Зимар происходит более быстрое полное заживление эпителия и стромы, меньшее подавление экспрессии коллагена IV и меньшая цитотоксичность», – сказал он.

Citations

- Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth-generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *American Journal of Ophthalmology* 2002;133:463-466.
- Wittpenn JR, Pascucci SE, Donnenfeld ED, Perry HD, Nix D, Snyder RW. Determination of corneal absorption and penetration of topical gatifloxacin. Presented at: American Academy of Ophthalmology (AAO); October 22-27, 2004; New Orleans, LA.
- Chu YR, Garofalo OD, Sell M, Nix DE. Penetration of gatifloxacin ophthalmic solution into aqueous humor of cataract surgery patients. Presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, FL.
- Price FW, Price MO. Penetration of gatifloxacin ophthalmic solution 0.3% into the human aqueous humor of patients undergoing cataract surgery. Presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, FL.
- Bucci FA, Amico LM, Evans RE. Antimicrobial efficacy of prophylactic gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% in patients receiving phacoemulsification surgery. Presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, FL.
- Farley WJ, Luo LH, Chen LZ, Stern ME, Pflugfelder SC. Effects of commercial fourth generation fluoroquinolones on corneal epithelial barrier function in experimental murine dry eye. Presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, FL.
- Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, Wittpenn JR, Greenman HE, Stein JJ. The effect of gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% on corneal epithelial wound healing following photorefractive keratectomy. Presented at: American Academy of Ophthalmology (AAO); October 22-27, 2004; New Orleans, LA.
- Donnenfeld E, Perry HD, Chruscicki DA, Bitterman A, Cohn S, Solomon R. A comparison of the fourth generation fluoroquinolones gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% in terms of ocular tolerability. *Current Medical Research and Opinions* 2004;20;1753-58.
- Kaufman SC, Ahee J, Salahuddin A. Comparison of the biocompatibility of moxifloxacin and gatifloxacin. Presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, FL.

Антибактериальная активность фторхинолонов

Когда приходит время бороться с инфекцией, врачи используют новейшие и наиболее мощные антибиотики.

«К сожалению, бактерии имеют преимущество в силу своего огромного количества, и способности адаптироваться к сложным условиям, а также в силу их быстрого размножения», – сказал др. Терренс О’Брайен, профессор офтальмологии кафедры Тома Клэнси, глазной институт Вилмера, медицинский факультет Университета Джона Хопкинса, Балтимор.

Но, теперь новые, более мощные антибиотики, такие как 8-метокси фторхинолоны помогают склонить чашу весов обратно в пользу офтальмологов.

4 поколение – это самая последняя ветвь на замечательном древе фторхинолонов. В последние годы сообщество офтальмологов сделало их препаратами выбора.

«Фторхинолоны произвели революцию в офтальмологии, обеспечив нас стабильными коммерческими составами с бактерицидными компонентами, которые обладают быстрой активностью широким спектром действия относительно разнообразных глазных патогенов», – сказал др. О’Брайен.

Налидиксовая кислота,

замещающая фтор в 6 позиции исходного хинолонового ядра, которое обладало ограниченным спектром активности в основном относительно Грам-отрицательных бактерий, была первым созданным хинолоном. Затем последовали препараты, такие как цiproфлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин, которые расширили спектр активности против некоторых Грам-положительных организмов и обладали лучшей активностью против Грам-отрицательных.

По словам др. О’Брайена, в то время как раннее поколение фторхинолонов, таких как цiproфлоксацин, левофлоксацин и офлоксацин хорошо послужили врачам, новейшее поколение 8-метокси препаратов, таких как гатифлоксацин и моксифлоксацин могут предложить еще больше возможностей. Они демонстрируют расширенный спектр с улучшенной активностью против Грам-положительных организмов, включая стафилококки, стрептококки (*Streptococci*), энтерококки (*Enterococci*) и даже анаэробы. Они также обладают лучшей фармакокинетикой.

Особенности 4 поколения

Основой препаратов 4 поколения, таких как гатиф-

локсацин и моксифлоксацин, является изменение в химической структуре.

«Наблюдалась постепенная эволюция в развитии семейства фторхинолонов с еще одним шагом вверх по древу с добавлением группы 8-метокси на 8 позицию исходного хинолонового ядра. Это расширило спектр активности этих препаратов, включая и Грам-положительные патогены и даже анаэробы, – сказал др. О’Брайен. – В силу замещения боковых цепочек эти сконструированные молекулы стали «умными бомбами» в нашей войне с бактериями».

Препараты 4 поколения являются по-настоящему сконструированными молекулами. В то время как группа 8-метокси расширила Грам-положительную активность, циклопропильная группа сохранила Грам-отрицательную активность.

«Мы улучшили Грам-положительную активность и вместе с тем сохранили превосходную Грам-отрицательную активность цiproфлоксацина и даже получили некоторую анаэробную активность в качестве бонуса», – сказал др. О’Брайен.

«В результате добавления группы 8-метокси, препараты 4-го поколения обладают всеми – четырьмя идеальными особенностями противомикробных препаратов, – сказал др. О’Брайен. – Они обладают бактерицидным механизмом действия, активностью широкого спектра, биосовместимостью, не являются цитотоксичными, и биодоступны с благоприятной фармакодинамикой».

Уничтожение микроорганизмов

Добавление группы 8-метокси дает весомый вклад, когда речь идет об уничтожении микробов.

«Если мы посмотрим на данные по минимальной концентрации подавления, то сможем увидеть большую активность против стафилококков, которые обладают резистентностью к более ранним поколениям фторхинолонов, – сказал др. О’Брайен. – Также есть

некоторые данные, полученные с использованием модели на животных, которые подтверждают, что эти фторхинолоны 4 поколения имеют преимущества над более ранними поколениями, в особенности в том, что касается метициллин-резистентных как коагулазо-положительных, так и коагулазо-отрицательных стафилококков».

В исследовании, проведенном в 2002 году Р. Мазером и др., сравнивались минимальные подавляющие концентрации для фторхинолонов 4-го и, более раннего, 3-го поколений относительно резистентных бактериальных глазных патогенов, вызывающих эндофтальмит. Они определили, что 4-е поколение намного более эффективно в борьбе с этими патогенами, чем более ранние поколения.

Также препараты 8-метокси доказали свою эффективность против различных штаммов стафилококка. В исследовании, проведенном Эзером и др., которое было представлено в 2004 году, сравнивалась противомикробная эффективность *in vitro* гатифлоксацина, содержащего низкую концентрацию БАХ (бензалкония хлорид) с моксифлоксацином, не содержащем консервант, и соляным раствором (рис. 4).

Была изучена активность против 12 штаммов золотистого стафилококка и 5 штаммов коагулазо-отрицательного эпидермального стафилококка.

Исследователи определили, что гатифлоксацин обладал значительно лучшим бактерицидным действием против штаммов стафилококка в сравнении с моксифлоксацином. Также были получены данные, что гатифлоксацин с добавлением БАХ уничтожает бактерии намного быстрее, чем сильнодействующий моксифлоксацин сам по себе.

«В течение 15 минут после воздействия наблюдалось практически полное уничтожение большого количества бактерий, – сказал др. О’Брайен. – Что касается моксифлоксацина, не содержащего консервант, но в бо-

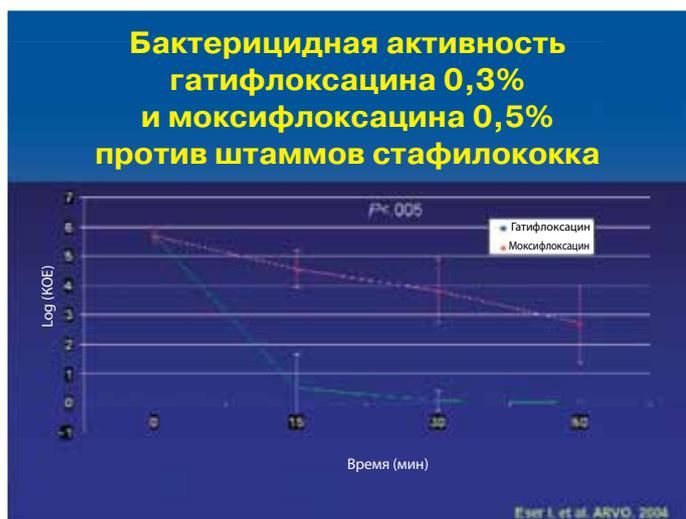


Рисунок 4. Гатифлоксацин уничтожает бактериальные штаммы стафилококка быстрее чем моксифлоксацин

лее высокой концентрации 0,5%, даже по прошествии 1 часа сохранялось значительное количество выживших бактерий».

Обобщая, несмотря на более высокую концентрацию моксифлоксацина, уничтожение микробов было медленнее у не содержащего консервант моксифлоксацина по сравнению с гатифлоксацином.

Грам-положительные бактерии являются причиной большего числа глазных инфекций, но Грам-отрицательные случаи могут быть особенно опасными. Таким образом, также имеет значение наличие у глазных антибиотиков способности бороться как с грамположительными, так и с грамотрицательными бактериями.

В исследовании, проведенном К. Метцлером и др., которое было представлено в 2004 году, были получены данные о том, что препараты 4 поколения являются более эффективными в уничтожении синегнойной и гемофильной палочки.

«Гатифлоксацин по отношению к синегнойной палочке показывает статистически значимо более сильное действие по сравнению с моксифлоксацином, не содержащем консерванта», – сказал др. О'Брайен.

Исследование, представленное в 2004 году доктором Буччи, имело целью сравнить действие гатифлоксацина и моксифлоксацина на культуры возбудителей в водянистой влаге после оперативного вмешательства по удалению катаракты. Группа 1 включала 100 пациентов, которые получали либо гатифлоксацин, либо моксифлоксацин 4 раза в день за 2 дня до операции. Режим также предусматривал закапывание 1 капли утром в день операции.

Группа 2 включала 120 пациентов, случайным образом распределенных получать один из 2 хинолонов 4 раза в день за 2 дня до операции и также по одной капле утром до операции. Дополнительно 4-х кратное закапывание по одной капле каждые 10 минут в час, предшествующий операции. Все культуры, собран-

ные из конъюнктивы или из века, были замаскированы.

В группе 1 не было обнаружено положительной культуры для любого фторхинолона. В группе 2 было обнаружено по 1 положительной культуре для каждого препарата. Автор сделал вывод, что не существовало значительной разницы между гатифлоксацином и моксифлоксафином по их способности обеззараживать водянистую влагу до и во время факоэмульсификации.

Консерванты

При выборе фторхинолонов для практикующего врача является важным решением, будут ли они с консервантами или без. Хотя, на первый взгляд может показаться, что консервант может повысить риск цитотоксичности, но также могут быть и определенные преимущества в выборе препарата, содержащего консервант.

Хотя некоторые консерванты могут приводить к избыточной токсичности при постоянном и частом использовании на поверхности глаза, при стандартном их применении клинически значимые проблемы возникают редко.

«Факт в том, что консерванты присутствуют в большинстве офтальмологических препаратов, которые мы используем с ранних 50-х гг.», – сказал др. О Брайен.

На самом деле, начиная с 1953 года FDA потребовало, чтобы многодозовые офтальмологические препараты содержали консервант для уменьшения риска заражения. Среди прочего, офтальмологические консерванты снижают риск глазных инфекций и продлевают срок хранения лекарственных средств.

Например, что касается многодозовых препаратов, есть опасения, что как только флакон открыт, его кончик может быть инфицирован – это то, чему могут противостоять консерванты. «Пониженный риск офтальмоинфекции при использовании консервантов является пре-

Противомикробная активность консерванта против дрожжевых грибов

Зимар и Вигамокс через 7 дней

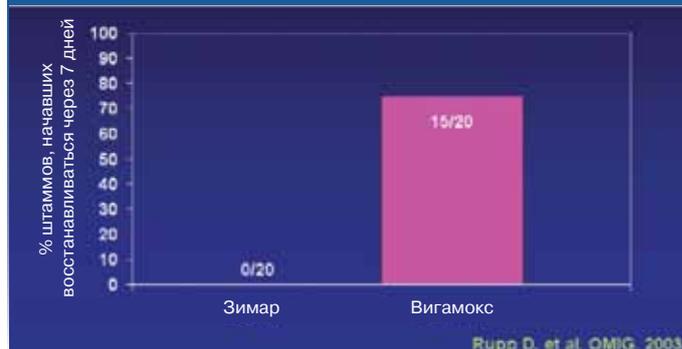


Рисунок 5. Через 7 дней Зимар с БАХ уничтожил грибок, в то время как Вигамокс без консерванта позволил начать восстанавливаться 15 из 20 штаммов

имуществом», – сказал др. О Брайен

На данный момент существует целый ряд различных типов офтальмологических консервантов.

«Сейчас наиболее часто используемым офтальмологическим консервантом является бензалкония хлорид (БАХ), датируемый 1930-ми гг., который присутствует в ряде коммерческих препаратов в виде глазных капель», – сказал др. О Брайен. Этот распространённый консервант сейчас попал в разряд ПАВ-ов.

Зимар содержит 0,005% БАХ. Хотя этого достаточно для того, чтобы быть эффективным, все же это количество меньше, чем у многих других офтальмологических препаратов.

«БАХ является очень мощным антибактериальным средством», – сказал др. О Брайен. – В лабораторных условиях он очень хорошо работает сам по себе, уничтожая бактерии». Консервант БАХ является эффективным не только против бактерий, но так же против разнообразных грибов. «Он обладает поверхностно активным действием, что может привести к нарушению проницаемости клеточных мембран и быть причиной липидной дисперсии», – сказал др. О Брайен. Это приводит к лизису цитоплазматического содержимого в микроорганизмах и, в ко-

нечном итоге, приводит к смерти бактерий.

Как результат, БАХ обладает потенциалом для того, чтобы быть ценным дополнением к основному действующему веществу в антибиотиках.

Действие консервантов на микроорганизмы

В определенных случаях консерванты помогают усилить противомикробную активность. Некоторые исследователи предполагают, что консерванты могут воздействовать на дрожжевые грибки, плесень и бактерии. Дрожжевые грибки являются проблемой, затрагивающей многих людей.

Примерно 80% людей являются переносчиками грибов вида кандиды. Они являются частой причиной грибкового постоперационного экзогенного эндофтальмита, возникшей в связи с использованием инфицированных промывочных растворов.

«Произошло несколько эпидемий кандиды и других грибковых инфекций, связанных с хирургией катаракты, и мы знаем, что это грозные вирулентные патогены», – сказал др. О'Брайен.

Другие распространенные патогены включают аспер-

гиллы (*Aspergillus*) – вид плесени, которая была связана со случаями эндофтальмита и грибкового кератита, а также стафилококка, который часто является возбудителем многих глазных инфекций.

Считается, что в США коагулаза-отрицательные стафилококки вызывают более 70% случаев эндофтальмита, связанных с катарактальными вмешательствами. Далее идут золотистый стафилококк, стрептококки группы вириданс, другие Грам-положительные микроорганизмы, а также Грам-отрицательные организмы. Известно, что все они являются возбудителями глазных инфекций.

Также важно отслеживать дрожжевые грибки. В исследовании, проведенном Д. Раппом и др., которое было представлено в 2003 году на собрании группы по изучению микробиологии и иммунологии глаза (OMIG), проверялось насколько успешно фторхинолоны четвертого поколения борются с дрожжевыми грибами. Исследователи оценивали противомикробную эффективность Зимар, содержащего 0,005% БАХ, и не содержащего консерванты Вигамокс, против 20 штаммов дрожжевых изолятов. Др. О'Брайен считает результаты просто поражающими.

«Через 4 часа после закапывания Вигамокс происходило большее восстановление грибка, чем при терапии препаратом Зимар, по отношению к 20 штаммам протестированных дрожжевых грибов, – сказал он. – Через 7 дней Вигамокс все так же позволял восстанавливаться 15 из 20 штаммов грибка, в то время как Зимар полностью уничтожил грибок, возможно, в том числе и вследствие действия бензалкония хлорида».

Исследователи сделали вывод, что Зимар с БАХ может выступать в качестве защитного средства против дрожжевых грибов.

Также, судя по всему, это остается верным в отношении многих протестированных бактериальных штаммов. В исследовании, в котором принимал участие др. О'Брайен, проводившемся в лаборатории микробиологии глаза университета Джона Хопкинса, сравнивалась противомикробная эффективность Зимар, содержащего 0,005% БАХ, и не содержащего консервант Вигамокс относительно четырех штаммов золотистого стафилококка.

«При сравнении с Вигамокс, не содержащего консервант, наблюдалась более выраженная отрицательная наклонная кривая уничтожения в случае обоих изолятов золотистого стафилококка относительно всех четырех изучаемых штаммов коагулаза-отрицательного стафилококка, – сказал др. О'Брайен. – То же самое оставалось верно и для кишечной палочки (*E coli*)».

В исследованиях, проводившихся *in vivo*, приходили к таким же выводам. Одно из них, проведенное др. Френсисом С. Махом из университета Питтсбурга, было представлено в 2003 году на собрании OMIG. В нем было показано, что Зимар может эффективно противостоять гатифлоксацин-резистентному золотистому стафилококку. В исследовании использовались две кроличьи модели резистентного штамма, которые были успешно излечены при помощи Зимар.

Исследователи определили, что Зимар с БАХ более эффективен, чем гатифлоксацин или моксифлоксацин по отдельности.

«Две кроличьи модели с гатифлоксацин-резистент-

ным золотистым стафилококком показали, что Зимар с БАХ может успешно воздействовать на эти патогены. На основании этого мы смогли убедиться, что Зимар с консервантом более эффективен, – сказал др. О'Брайен. – Таким образом, иногда консерванты могут быть нашими друзьями, в особенности при уничтожении потенциальных патогенов, которые могут вызвать заражение».

«В общем, офтальмологические консерванты могут иметь положительное или отрицательное действие в зависимости от того, как они используются. Когда они используются правильно, то могут способствовать выздоровлению», – сказал др. О'Брайен.

«Консерванты могут быть полезными, ускоряя уничтожение микробов. Они могут защищать. Комбинация БАХ с гатифлоксацином, может работать как препарат двойного действия, усиливая и ускоряя уничтожение микробов по сравнению с препаратами без консервантов», – сказал др. О'Брайен.

Также добавление БАХ уравнивает различия концентраций в составе и дает защиту от заражения дрожжевыми и мицелиальными грибами.

«Мы все также должны остерегаться чрезмерно частого или продолжительного использования, т.к. может возникнуть цитотоксичность», – сказал др. О'Брайен.

Однако при правильном использовании Зимар с БАХ может уничтожать разнообразные дрожжевые и плесневые грибки, а также бактериальные штаммы стафилококка более эффективно, чем можно было бы надеяться в случае отсутствия консерванта.

Citations

1. Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:463-466.
2. Eser I, Hyon JY, Hose S, O'Brien TP. Comparative antimicrobial efficacy of preserved and preservative-free topical fourth generation fluoroquinolones against various strains of *Staphylococcus*. Presented at: the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, FL.
3. Metzler K, Hedlin P, Blondeau JM. Determination of Minimal Inhibitory Concentration (MIC) and Mutant Prevention Concentration (MPC) of ocular isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus influenzae* to 5 fluoroquinolone antimicrobial agents. Presented at: the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, FL.
4. Buccini FA. A Comparison of Conjunctival and Eyelid Cultures in Phaco Patients Using Gatifloxacin and Moxifloxacin Preoperatively. Presented at: the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, FL.
5. Weems JJ Jr. Candida parapsilosis: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 1992;14:756-766.
6. Rupp D, Reeves T, Kapadia S, Anger C. The Antimicrobial Preservative Efficacy of Zymar™ and Vigamox™ Against Yeast Isolates. Presented at: Ocular Microbiology and Immunology Group (OMIG); November 15, 2003; Anaheim, CA.
7. Eser I, Hyon JY, Hose S, O'Brien TP. Comparative antimicrobial efficacy of preserved and preservative-free topical fourth generation fluoroquinolones against various strains of *Staphylococcus*. Presented at: the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25-29, 2004; Fort Lauderdale, FL.
8. Romanowski EG, Kowalski RP, Yates KA, Mah FS, Gordon YJ. The In Vitro Evaluation of the Ophthalmic Fluoroquinolones Against Bacterial Conjunctivitis Isolates. Presented at: Ocular Microbiology and Immunology Group (OMIG); November 15, 2003; Anaheim, CA.

Для офтальмологов НПВП являются надежным союзником при катарактальных и рефракционных вмешательствах.

«Существует достаточно большое количество точек приложения для НПВП при операциях на переднем отрезке глаза», – сказала Маргарита Б. Макдональд, профессор, клинический офтальмолог, университет Тьюлейн, Новый Орлеан. Современные НПВП помогают контролировать послеоперационное воспаление и поддерживать зрачок широко открытым.

НПВП также применяют для профилактики и лечения кистозного макулярного отека (КМО), а также уменьшения боли при рассечении роговицы или при выполнении рефракционных процедур, особенно в том, что касается дискомфорта, связанного с удалением поверхностного слоя.

Принцип работы НПВП

Основным принципом работы НПВП является блокада воспалительного каскада (рис. 6). «Блок каскада арахидоновой кислоты является ключевым моментом. Простагландины ответственны за

послеоперационное воспаление, а каскад арахидоновой кислоты ведет к синтезу простагландинов, и лейкотриенов» – сказала др. Макдональд.

В частности НПВП блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), непосредственно ограничивая выработку простагландинов. «Подавляется высвобождение арахидоновой кислоты, что приводит к опосредованному подавлению синтеза простагландинов», – сказала др. Макдональд.

По причине разных механизмов действия НПВП могут дополнять действие стероидов. «Прямое действие НПВП усиливает не прямое воздействие стероидов. Таким образом, наша цель – это блокировка множественных точек на пути синтеза простагландинов», – сказала др. Макдональд.

Кортикостероиды действуют в начале пути, частично блокируя синтез.

«Несмотря на все наши усилия, некоторые провоспалительные цитокины достигают своей цели, и начинается выработка свободной арахидоновой кислоты, и большая ее часть идет по пути циклооксигеназы. Это та точка, где НПВП блокирует

ет ЦОГ-1(конститутивные простагландины) и ЦОГ-2 (индуцибельные простагландины)», – сказала др. Макдональд.

Остановка выработки простагландинов важна, т.к. они ведут к главному воспалению, миозу, зуду, светобоязни и повышенной болевой чувствительности.

Оперативное вмешательство может быть пусковым механизмом, вызывающим воспалительную реакцию во всех областях глаза (рис. 7).

«Простагландины высвобождаются в переднем отрезке глаза, но распространяются и в заднюю часть, вызывая воспаление и КМО. Таким образом, оптимальный контроль воспаления требует использование как местных НПВП, так и стероидов, вследствие их работы в разных частях каскада арахидоновой кислоты», – сказала др. Макдональд.

Значимость НПВП

Несмотря на то, что кортикостероиды необходимы во врачебной практике, они обладают определенными недостатками. «Они повышают внутриглазное давление у значительной доли пациентов. При достаточно

длительном приеме они также препятствуют заживлению ран у всех пациентов и приводят к образованию катаракты у всех факических пациентов», – сказала др. Макдональд.

При этом НПВП могут быть чрезвычайно полезным дополнением к стероидным препаратам. «НПВП могут дать ряд дополнительных преимуществ. Они уменьшают количество случаев возникновения КМО, боли и миоза», – сказала др. Макдональд.

Известно, что миоз может очень сильно осложнить операцию по удалению катаракты (рис. 8). «Мы все знаем, что узкие зрачки могут сделать операцию удаления катаракты намного более сложной и сильно повысить риск разрыва задней капсулы», – сказала др. Макдональд.

В результате складывается ситуация, когда необходимо предотвратить синтез простагландинов. Применение НПВП перед хирургическим лечением может помочь справиться с этой проблемой.

Когда речь идет о КМО, то и здесь НПВП работают.

«В классическом значении мы всегда говори-



Рисунок 6. Путем блокирования циклооксигеназы (ЦОГ) НПВП непосредственно ограничивают выработку простагландинов.



Рисунок 7. Во время как хирурги работают с передней частью глаза в ней происходит высвобождение простагландинов. Далее они распределяются по всей задней части, вызывая воспаление и КМО

ли, кистозный макулярный отек – это избыточное скопление жидкости, которое может быть межклеточным во внешнем и во внутреннем ядерном слое сетчатки. Или оно может быть внутриклеточным, вызывая дистрофию волокон Мюллера с внутриклеточной вакуолизацией. Макула обычно принимает характерную лепестковидную форму, которая легко обнаруживается при помощи медицинско-го осмотра и флуоресцентной ангиографии. Все эксперты согласны с этими двумя определениями. Однако неоднородность полученных в исследованиях данных частично объясняется различиями в определении клинических проявлений КМО. При выработке нового определения в 2005 году клинической формы КМО, мы сказали, что это любое ухудшение визуальной функции в результате макулярного отека», – сказала др. Макдональд.

«Для предотвращения КМО, как наиболее распространенной причины ухудшения зрения после удаления катаракты, наиболее оптимальным для контроля воспаления является применение как местных НПВП, так и стероидов. Т.к. они влияют на разные части каскада, то получается «двойной удар», – сказала др. Макдональд.

Очень важно выяснять дооперационный анамнез и проводить обследования для выявления пациентов с высоким фактором риска.

«Если у вас имеется пациент с высоким риском, например, с диабетом в анамнезе, окклюзией сосудов или увеитом, у которых еще не было КМО или уже был, но в другом глазу; или же принимающие аналоги простагландина, то таким пациентам может действительно быть необходим продленный режим НПВП как до, так и после операции», – сказала др. Макдональд.

НПВП также уменьшают осложнения после рефракционной хирургии. «Они контролируют боль и уменьшают блефароспазм во время и после ЛАСИК. Это действительно уменьшает риск микрокератомных осложнений, а также риск образования

послеоперационных рубцов вследствие блефароспазма, происходящего сразу после окончания действия анестетиков. Даже при выполнении Эпи-ЛАСИК, хоть ее последствия не такие плачевные, мы не хотим, чтобы тонкий эпителиальный лоскут был смещен при послеоперационном блефароспазме», – сказала др. Макдональд.

С все увеличивающейся популярностью передовых методик работы с поверхностными слоями в форме ЛАСЕК, Эпи-ЛАСИК и современного ФРК, которые увеличили необходимость в безболезненной хирургии, НПВП также отводится ключевая роль. Др. Макдональд, которая полностью перешла на передовые методики несколько лет назад, на своем опыте убедилась в том, какое преимущество они могут дать.

Ранее, пользуясь психометрическим тестом, который др. Макдональд назначала своим пациентам, прошедшим операцию ФРК, по шкале боли от нуля до десяти они ставили максимальные оценки. Однако, эта ситуация изменилась после того, как она стала назначать комплексную терапию, содержащую НПВП.

Первоначально наиболее часто применялся диклофенак (вольтарен [Новартис, Базель, Швейцария]), но накапливающийся личный

клинический опыт говорит о том, что кеторолак (Акьюлар ЛС, Аллерган) может быть более действенным для контроля боли после рефракционных операций, доктор Макдональд начала свое сравнительное исследование (не опубликованное).

В исследовании методики ЛАСЕК в 22 глаза закапывался диклофенак местно, а 25 глаз – кеторолак местно. В группе Диклофенак средняя оценка пациентами силы боли по шкале от 0 до 10 в первый день после операции ЛАСЕК понизился от максимальных 10 баллов без НПВП до среднего балла 3.0.

«В тоже время, в группе Кеторолак он снизился еще больше до среднего значения боли всего лишь в 2.0 балла, – сообщила др. Макдональд. – Первый день является критическим: это когда пациенты говорят своим друзьям рады они или нет тому, что сделали операцию. Так что мы очень довольны тем, что средний балл показателя боли в первый день после операции снизился от 10.0 баллов до 2.0».

В заключение, др. Макдональд видит НПВП в качестве основного дополнения к применяемой ею комплексной терапии.

«Для оптимальных послеоперационных исходов

нам надо блокировать каскад арахидоновой кислоты путем применения как НПВП, так и стероидов, – сказала др. МакДональд. – Мы можем использовать и стероиды и НПВП для борьбы с воспалением, но НПВП также обеспечивают профилактику миоза, терапию кистозного макулярного отека (КМО) и контроль боли.

До хирургического лечения: предотвратить миоз

- Важно предотвратить синтез простагландинов и последующий интраоперативный миоз
- Маленькие зрачки делают катарактальную хирургию более сложной и повышают риск разрыва капсулы



Рисунок 8. Т.к. маленькие зрачки делают операцию по удалению катаракты более сложной и повышают риск разрыва капсулы, то очень важно предотвращать синтез простагландинов. Применение НПВП дохирургического лечения может предотвратить миоз

Обсуждение выбора противовоспалительных схем терапии

Простагландины являются главными медиаторами послеоперационного воспаления, ответственными за многочисленные последствия от боли до миоза. К счастью существуют НПВП, такие как Акьюлар (кеторолак 0,5%, Аллерган) и Акьюлар ЛС (кеторолак 0,4%, Аллерган), которые являются эффективными препаратами в хирургии глаза, помогающие остановить синтез простагландинов.

Несмотря на их эффективность в уменьшении воспаления, врачи традиционно используют НПВП только после операции.

Др. Робертс заинтересовался, почему сложилась такая практика, и решил провести исследование об эффективности профилактического дооперационного применения местных НПВП.

«Мы хотели понять, можем ли мы лечить наших пациентов до операции и заблокировать циклооксигеназу, чтобы, когда запускался каскад, происходила выработка меньшего количества простагландинов» – сказал др. Робертс.

В исследовании пациенты были случайным образом распределены по группам. В одной из них НПВП применяли 4 раза в день за 3 дня до дня операции. Во второй группе применяли НПВП перед операцией, в день ее проведения, когда пациенты поступали в хирургическое отделение. И, наконец, третья группа не получала нестероидные препараты до операции.

«Мы обнаружили, что на следующий день после операции пациенты первой группы имели статистически значимое уменьшение силы воспаления (рис. 9). Таким образом, мы обнаружили, что может уменьшить первоначальную силу воспаления, которая развивается после

вмешательства», – сказал др. Робертс.

Использование НПВП для облегчения боли, предотвращения миоза и КМО

Предотвращение миоза в хирургии катаракты так же может быть важным аспектом, т.к. предотвращает повышенный риск разрыва капсулы. Др. Робертс, в свою очередь, тоже занимался изучением возможного действия НПВП.

«Мы сравнивали пациентов, которые начинали применять нестероидные препараты за три дня до вмешательства, с теми, которые начали их прием в день операции», – сказал др. Робертс. Это было отхождение от того, как традиционно делалось в прошлом, когда врачи назначали пациентам НПВП в день операции и затем смотрели за размером зрачка.

В этом исследовании делались видеозаписи пациентов, которые анализировались после проведения процедуры, для отслеживания действия эпинефрина.

«Мы обнаружили, что не только пациенты, которые начали применять нестероиды за 3 дня до операции, вначале были с большими зрачками, но также и те, у которых проявлялся эффект от вводимого во время операции эпинефрина. В тоже время у пациентов, которые начали принимать нестероиды в день операции мы отметили тот факт, что их зрачки стали уменьшаться».

Это хороший показатель для использования нестероидов.

«Три дня дооперационного приема нестероидов не только уменьшит воспаление после операции, но также позволит избежать миоза», – сказал др. Робертс. Это облегчает задачу врача во время хирургического вмешательства.

Обеспечение пациентов безболезненной хирургией

конечно является первостепенной целью для врачей. «Если говорить об удовлетворенности пациентов и внутреннем маркетинге, то я считаю, что безболезненная хирургия является, возможно, наиболее важной при проведении операций», – сказал др. Робертс. Пациенты большей частью запоминают то, как они себя чувствуют во время первого дооперационного дня. «Я думаю, что пациенты запоминают операцию, когда она безболезненна».

Др. Робертс использует 2%-е ксилокаиновое желе для облегчения боли у своих пациентов. Чтобы понять, будут ли работать НПВП у пациентов с катарактой, он начал проспективное, скрытое, рандомизированное испытание, включавшее 2 группы пациентов.

Исследование включало 296 пациентов. Одной группе пациентов давали НПВП, Аакьюлар ЛС, в день операции. Вторая группа начала прием Аакьюлар ЛС 4 раза в день за три дня до операции.

Наркоз, используемый в исследовании, состоял из 2%-го ксилокаинового желе, применяемого в первые 30 мин. до и затем снова за 5 минут до процедуры. Пациентам также вводилось 0,5 см³ медазолама (различные производители) и 0,5 см³ альфентанила (различные производители).

Пациентов попросили заполнить послеоперационную анкету относительно того, как они чувствовали себя во время операции.

«Мы обнаружили, что среди пациентов, которые применяли нестероиды за три дня до операции, статистически значимо меньшее количество испытывали какую-либо степень боли по сравнению со второй группой», – сказал др. Робертс.

Предотвращение кистозного макулярного отека (КМО), который может являться результатом внутриглазного воспаления, представляет собой другую ведущую проблему для врачей. НПВП показали свои возможности и здесь.

В исследовании, проведенном Макколгином и Райzmanом, изучалось то, как использование нестероидов влияет на толщину сетчатки.

«Обнаружилось, что среди пациентов, которые применяли нестероиды за три дня до операции ни у одного не увеличилась толщина макулы при помощи ОКТ (оптическая когерентная томография). Однако, среди пациентов, которые не применяли нестероиды до операции, 12% пациентов показали увеличение толщины по ОКТ», – сказал др. Робертс.



Рисунок 9. Пациенты, которые начали применять НПВП за три дня операции имели статистически значимое уменьшение послеоперационного воспаления по сравнению с двумя другими группами.

Был сделан вывод, что 3-х дневный прием нестероидных препаратов до операции также может уменьшить вероятность развития послеоперационного КМО.

Чтобы определить, как местное использование офтальмологических НПВП будет отражаться на пациентах после удаления катаракты относительно остроты зрения, макулярного отека и контрастной чувствительности, др. Робертс запустил свое собственное исследование. В него было вовлечено 200 пациентов, которые были случайным образом распределены в одну из двух групп.

В одной группе применялись Зимар и Акьюлар ЛС 4 раза в день за 3 дня до операции.

После операции пациенты получали Акьюлар ЛС, Пред Форте (преднизон, Аллерган), и Зимар 4 раза в день на протяжении 1 недели. Через 1 неделю Зимар был прекращен и пациентов проинструктировали применять Акьюлар ЛС и Пред Форте дважды в день.

У второй группы была такая же схема терапии, кроме НПВП. Через месяц после начала исследователи опять оценили пациентов при помощи ОКТ и измерили кон-

трастную чувствительность и остроту зрения с максимальной коррекцией.

«Мы обнаружили, что в то время как пациенты, применявших нестероиды до операции не имели никаких значительных изменений толщины макулы, то у пациентов, не применявших нестероиды, в среднем толщина макулы увеличилась на 10 микрон», – сказал др. Робертс.

Он стал изучать, что значит это увеличение в клиническом смысле. При помощи таблицы Снеллена он не обнаружил разницы между группами, однако, с контрастной чувствительностью была совсем другая история.

«Все эти пациенты видели хорошо, если мы измеряли их зрение только при помощи таблицы Снеллена, но когда мы посмотрели на контрастную чувствительность было выявлено статистически значимое снижение контрастной чувствительности у пациентов, которые не применяли нестероиды, по сравнению с теми, которые их принимали (рис. 10)».

Это означает, что пациенты, которые используют НПВП до операции не только имеют меньшее увеличение толщины макулы, но так

же и улучшение контрастной чувствительности. Др. Робертс сказал, что общая острота зрения, как правило, не страдала, так как изменения толщины макулы не достаточно большие, чтобы влиять на остроту зрения по Снеллену, которая является грубой оценкой зрительной функции.

«Мы сделали вывод, что макулярный отек уменьшает качественные оценки, но не затрагивает количественные оценки остроты зрения в послеоперационном периоде, – сказал др. Робертс. – Увеличивая контрастную чувствительность, дооперационное использование офтальмологических нестероидных препаратов может улучшить качество зрения для всех пациентов после операции по удалению катаракты».

«В общем, для катарактальной хирургии нестероидные препараты могут стать настоящим благом. Они могут помочь удерживать зрачок расширенным, предотвращать и контролировать послеоперационное воспаление, облегчать боль, ассоциирующуюся с роговичным катарактальным вмешательством и улучшить качество зрения у пациентов», – сказал др. Робертс.

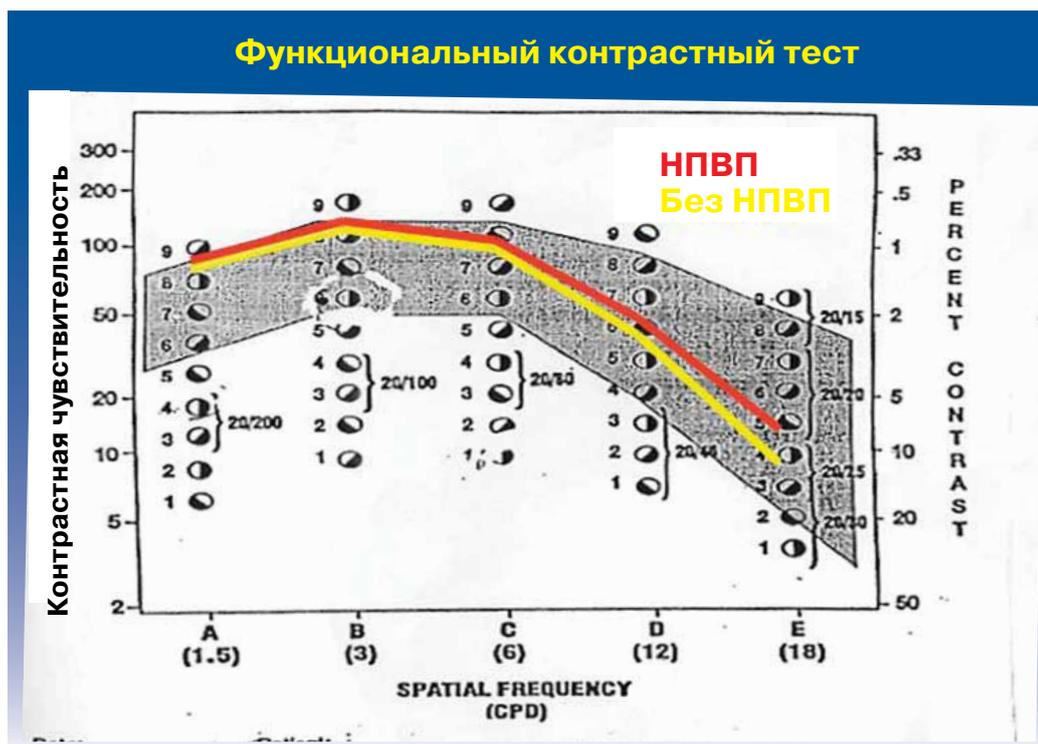


Рисунок 10: Когда речь идет о контрастной чувствительности, то пациенты без НПВП имели статистически значимое уменьшение контрастной чувствительности в высоких пространственных частотах, по сравнению с теми, кто принимал НПВП