

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-1-98-102>
УДК 617.713-002

Фармакотерапия грибковых кератитов

А.С. Обрубов¹, К.И. Бельская^{1, 2}

¹ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, ДЗМ Филиал № 1 «Офтальмологическая клиника», Москва;

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

В статье приведен обзор литературы по возможностям применения различных противогрибковых препаратов в лечении грибковых кератитов. Грибковая инфекция глаз представляет собой одну из нерешенных проблем в современной офтальмологии, нередко приводящей не только к слепоте, но и к потере глаза как органа. Несмотря на накопленный десятилетиями опыт фармакологического лечения грибковых кератитов, вопрос производства официальных офтальмологических противогрибковых препаратов до сих пор не решен. Офтальмолог, сталкивающийся с такими пациентами, вынужден производить поиск доступных ему средств для оказания помощи. Основываясь на данных литературы, можно сделать заключение, что препаратами первого выбора на сегодня являются натамицин, амфотерицин

Б, флюконазол и вориконазол. Однако ни дозировки, ни способы введения данных препаратов до сих пор не стандартизированы. Необходимо учитывать и возможные побочные эффекты при их местном и системном применении. Несмотря на достижения в диагностике и терапевтическом лечении кератомикозов, до 27% пациентам требуются хирургические вмешательства. При этом возможны рецидивы инфекционного процесса. Совершенствование методов диагностики, а также пути введения, концентрации, эффективные комбинации противогрибковых препаратов требуют дальнейшей разработки.

Ключевые слова: инфекции роговицы, грибковые кератиты, амфотерицин Б, натамицин, вориконазол, флюконазол. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в отношении содержания настоящего обзора.

Офтальмохирургия. – 2018. – № 1. – С. 98–102.

ABSTRACT

Pharmacotherapy of Fungal Keratitis

A.S. Obrubov¹, K.I. Belskaia^{1,2}

¹ The S.P. Botkin City Clinical Hospital, the Branch No. 1, the Ophthalmological Clinic, Moscow;

² The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article presents a review of the literature on the various possibilities in application of antifungal drugs in the treatment of fungal keratitis. The fungal infection of the eye is one of the problems unsolved in the modern ophthalmology, which often leads not only to blindness, but to the loss of the eye as an organ. Despite decades of experience in the pharmacological treatment of fungal keratitis, the question of the official production of ophthalmic antifungal drugs has not yet been resolved. An ophthalmologist who has such patients is forced to search for resources available to him to provide medical care. As can be inferred from the literature, nowadays the drugs of first choice are natamycin, amphotericin B, fluconazole, and voriconazole. However, neither dosing nor modes of administration of these drugs are still standardized. It is

also necessary to take into account possible side effects in their local and systemic application. Despite advances in the diagnosis and therapeutic treatment of mycotic keratitis, up to 27% of patients still require surgical interventions. But postoperative recurrences of the infection process can occur. More research (and closer attention from pharmaceutical companies) is needed to further investigate the routes of administration, concentrations and effective combinations of antifungal drugs as well as the improvement of the methods of diagnosing fungal infection.

Key words: corneal infections, fungal keratitis, mycotic keratitis, amphotericin B, natamycin, voriconazole, fluconazole. ■

No author has a financial or proprietary interest in the contents of the present review.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. – 2018. – No. 1. – P. 98–102.

Для корреспонденции:

Обрубов Анатолий Сергеевич, канд. мед. наук, врач-офтальмолог 4-го офтальмологического отделения
ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, ДЗМ Филиал № 1 «Офтальмологическая клиника»
E-mail: as.obrubov@yandex.ru

На сегодняшний день грибковую инфекцию можно рассматривать наравне с вирусной как болезнь цивилизации. Если до середины XX в. описания грибковых кератитов, или кератомикозов, носили в основном эпизодический и часто казуистический характер, то с широким внедрением в медицинскую практику антибиотиков и кортикостероидов их частота возросла многократно [2]. Однако в отличие от широкого развития антибактериальной фармакотерапии лечение грибковой инфекции остается во многом неразрешенной проблемой. В мире имеются лишь единичные официальные противогрибковые препараты, разрешенные для местного применения в офтальмологии.

Учитывая отсутствие систематизированных данных в отечественной литературе по фармакотерапии грибковых кератитов, мы решили обобщить накопленный международный опыт по данной проблеме.

Основные противогрибковые препараты, используемые для лечения грибковых кератитов, относятся к следующим классам препаратов: полиены, азолы, пиримидины и эхинокандины. Кроме того, используют некоторые неспецифические антисептические препараты и комбинированные препараты [25]. Терапия грибковых кератитов проводится длительно, нередко требуя многомесячных курсов.

К классу полиенов относятся такие препараты, как амфотерицин Б, натамицин и нистатин. Нистатин в настоящее время практически не используется для лечения инфекций глаз, так как обладает низкой проникающей способностью, слабой чувствительностью к нему большинства грибов, а также токсичностью при местном применении [25].

Механизм действия амфотерицина Б заключается в образовании пор и каналов в мембране клетки гриба путем связывания эргостерола и активации окислительных реакций в клетке, которые нарушают метаболические процессы микроорганизма [3, 25].

Амфотерицин Б – препарат выбора при кератитах, вызванных нитчатыми грибами. Активен также в отношении дрожжей и дрожжеподоб-

ных грибов, включая большинство штаммов родов *Candida*, *Aspergillus*, некоторых видов *Paecilomyces*, *Cryptococcus* и основных видов рода *Fusarium*, а также *Mucorales* [18, 21, 25]. Поэтому он часто является препаратом первой линии для лечения кератитов различной этиологии, особенно при поверхностных процессах [39]. Однако описаны случаи выработки резистентности к препарату рядом грибов, таких как *Aspergillus terreus*, *Trichosporon asahii*, некоторыми видами родов *Fusarium*, *Scedosporium*, а также *Candida* [18]. В работах одних авторов отмечается общая эффективность амфотерицина Б в 53% случаев [39], другие авторы выявили эффективность в 60,0% случаев в отношении грибов рода *Fusarium* и в 44,4% – в отношении грибов рода *Aspergillus* [33].

Амфотерицин Б может использоваться местно в виде инстилляций, субконъюнктивально, интрастромально, внутрикамерно и интравитреально [3, 21, 25, 39]. Приготовленный из порошка раствор инактивируется под действием света и кислорода воздуха, поэтому он должен быть применен в течение 2-3 дней [15]. Разными авторами амфотерицин Б в виде инстилляций назначался в различных концентрациях – от 0,05 (0,5 мг/мл) до 0,25%, чаще в концентрации 0,05% [21] или 0,15% [12, 39]. По мере увеличения концентрации нарастает токсичность препарата [15].

Молекула амфотерицина Б является макромолекулой, что ограничивает ее проникновение в роговицу [17]. При местном использовании в виде капель, особенно при накоплении препарата до высокой концентрации в строме роговицы, амфотерицин Б может стать причиной точечных эрозий эпителия и депигментации радужки [15, 17, 21]. Субконъюнктивальное введение препарата ограничено из-за часто развивающихся побочных эффектов: некроз конъюнктивы, склериты и истончение склеры [25, 28]. Имеется опыт положительного применения интрастромального введения амфотерицина Б в концентрации 5-10 мкг в 0,1 мл [25]. Та же концентрация используется для внутрикамерного введения. Возможные побочные эффек-

ты при таком введении – ириты и отек роговицы. Однако есть указания на их обратимый характер [19, 25]. В запущенных случаях возможно также внутривенное введение [5]. Однако проникновение препарата в ткани глаза при этом низкое при высоком риске поражения почечных канальцев [25, 39, 40].

Натамицин является препаратом выбора при кератитах, вызванных плесневыми грибами, до сих пор единственный противогрибковый препарат, одобренный FDA для местного применения в офтальмологии. Чувствительность к нему имеют грибы родов *Fusarium*, *Aspergillus*, *Acromonium*, *Candida* [22, 27, 40]. В сравнении с амфотерицином Б, натамицин проявляет большую активность в отношении *Fusarium* и *Aspergillus*, однако меньшую активность в отношении *Candida albicans* [22]. Эффективность препарата в качестве монотерапии выявляется примерно в 45% случаев [9]. Натамицин плохо растворим в воде и используется только местно в виде суспензии в концентрации 1% или, чаще, 5% [22]. Макромолекулы натамицина имеют низкую проникаемость в глубокие слои стромы и переднюю камеру глаза. Именно поэтому натамицин в качестве монотерапии наиболее часто применяют для лечения поверхностных кератомикозов [20]. Для лечения глубоких грибковых кератитов применяются комбинации натамицина с другими препаратами [25]. Данных о применении натамицина внутрикамерно, интравитреально или системно нет. Отмечается хорошая переносимость препарата [25, 31], но возможно возникновение точечных эрозий роговицы [41]. Субконъюнктивальное введение натамицина не рекомендуется из-за возможного развития склерита и некроза конъюнктивы [28].

Препараты класса азолов ингибируют анаболизм эргостерола в клеточной мембране гриба, что вызывает дестабилизацию клеточной мембраны и замедление роста клетки [22].

Флюконазол показал хорошие результаты при лечении кератитов, вызванных грибами рода *Candida*, резистентных к терапии натамицином и миконазолом, а также при лечении глубоких стромальных кератитов,

вызванных грибами рода *Candida* и *Cryptococcus* [22]. В то же время отмечается низкая активность данного препарата по отношению к грибам рода *Aspergillus* и *Fusarium*, а также нитчатым грибам [39]. В сравнении с амфотерицином Б, флюконазол имеет меньшую молекулярную массу и хорошую водную растворимость, что обуславливает проникновение этого препарата в строму роговицы и переднюю камеру глаза [11, 22].

Основным путем приема флюконазола является пероральный в дозировке 200 мг в сутки. При таком способе применения отмечается более 90% биодоступность препарата и хорошая проницаемость в ткани глаза [22, 39]. Пероральный прием снижает риск развития грибковых эндофтальмитов [5]. Флюконазол может применяться местно в форме раствора в концентрации 1-2% [39], по другим данным в концентрации 0,2% [11, 22], а также внутривенно (не более 100 мг в сутки). Возможны интравитреальное введение [41], а также субконъюнктивальные инъекции 2% [42] или 0,2% [21] флюконазола.

Вориконазол обладает более широким, чем флюконазол, спектром активности. Эффективен при лечении кератитов, вызванных грибами родов *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces*, *Curvularia* и др. Отмечен положительный результат при назначении вориконазола в инстилляциях в концентрации 1 мг/мл [1, 9, 25]. Возможно его интравитреальное введение (50 мг / 0,1 мл) для лечения глубоких кератитов или пероральный прием (400 мг в сутки) [1, 41]. При тяжелых кератомикозах рекомендуется не только местное, но и внутрикамерное введение в концентрации 7,5-50 мг / 0,1 мл [1].

Миконазол имеет спектр активности против таких распространенных грибковых культур, как *Aspergillus*, *Candida* и *Scedosporium*. Однако получены неоднозначные данные о лечении кератомикозов, вызванных грибами рода *Fusarium*. Миконазол используется местно в виде капель (10 мг/мл), субконъюнктивально (5-10 мг/мл), интравитреально, внутривенно (600-1200 мг/сутки). Возможна выраженная ток-

сическая реакция при внутривенном введении. Местный и субконъюнктивальный пути введения хорошо переносятся пациентами [39].

Эконазол – препарат с широким спектром активности по отношению к нитчатым грибам. Авторы указывают на хорошие результаты в лечении грибковых кератитов, вызванных грибами рода *Fusarium*. Эконазол имеет наименьшую эффективность в отношении грибов рода *Candida*. Сравнение 2% эконазола и 5% натамицина не показало значимых различий в лечении грибковых кератитов [31]. Препарат эконазол коммерчески не выгоден для применения в офтальмологии из-за высокой стоимости, поэтому его применение ограничено [39].

Кетоконазол – препарат с возможностью перорального приема и широким спектром активности [40]. Показана высокая активность кетоконазола *in vitro* по отношению к *Aspergillus flavus*, родам *Candida*, *Curvularia* и некоторым другим грибковым агентам. При этом отмечается низкая активность по отношению к *Aspergillus fumigatus* и грибам рода *Fusarium* [39]. В литературе описаны примеры лечения нетяжелых грибковых кератитов путем перорального приема кетоконазола в рекомендуемых дозах 200-600 мг в сутки [22]. Длительный прием препарата может привести к осложнениям: импотенции, гинекомастии, алопеции и др. Эти осложнения обычно обратимы [27]. При местном применении используется в концентрации 1-2% в виде инстилляций или субконъюнктивально [39].

Итраконазол в ряде исследований показал высокую активность *in vitro* по отношению к грибам родов *Aspergillus*, *Candida*, значительного количества видов феоидных грибов, а также грибов-дерматофитов [22]. Отмечено успешное лечение тяжелых грибковых кератитов, вызванных грибами родов *Aspergillus* и *Curvularia*. Относительно эффективности при кератитах, вызванных грибами рода *Fusarium*, данные противоречивы. Также отмечается низкая активность итраконазола *in vitro* в отношении грибов рода *Zygomycete* [22, 39]. Стандартно назначается перорально в дозировке 400 мг в сутки [5, 22].

Имеется успешный опыт лечения нетяжелых грибковых кератитов посредством местного применения 1% итраконазоловой мази [8]. Однако ее применение при тяжелых грибковых кератитах оказывало малый эффект, возможно, из-за недостаточного проникновения лекарственного средства в строму роговицы [20]. В литературе есть указания на субконъюнктивальный путь введения препарата [22]. Учитывая отсутствие значимых различий при различном введении препарата, пероральный прием итраконазола на сегодня является предпочтительным в качестве добавления к местной терапии другими, более эффективными противогрибковыми препаратами.

Клотримазол – синтетический имидазол с широким спектром противогрибковой активности с фунгицидной и фунгистатической активностью. Эффективен в отношении грибов рода *Aspergillus*, *Candida*, но не воздействует на грибы рода *Fusarium*. В инстилляциях применяется в концентрации 5 мг/мл. При местном применении вызывает раздражение. В комбинации с β -циклодекстраном хорошо переносится пациентами [7].

Основным препаратом из класса пиримидинов является флуцитозин. Флуцитозин активен в отношении грибов рода *Candida*, *Cryptococcus* и дрожжеподобных грибов. Однако имеется ограниченный спектр активности против нитчатых грибов и отсутствие эффекта против грибов рода *Fusarium* [25, 39]. Наиболее часто используется как дополнительная терапия в сочетании с амфотерицином Б при лечении кератитов, вызванных дрожжеподобными грибами [25, 39], так как не может использоваться в качестве монотерапии из-за быстрого развития к нему резистентности. Наиболее часто флуцитозин применяют местно в виде раствора в концентрации 1-1,5%, которая хорошо переносится пациентами [22, 39]. Возможен пероральный или внутривенный прием препарата в дозировке 150-160 мг/кг в сутки [39].

Эхинокандины – синтетические липопептиды, которые замедляют синтез глюкана клеточной стенки посредством неконкурентного

ингибирования фермента 1,3-альфа-глюкан-синтазы, вызывая осмотический дисбаланс и лизис клеточной стенки [23, 25]. Этот класс препаратов включает в себя каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин. Эхинокандины обладают фунгицидным действием по отношению к большинству видов рода *Candida*, но не действуют против грибов родов *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Trichosporon* [10, 25]. Также эхинокандины оказывают фунгистатический эффект по отношению к некоторым нитчатым грибам, таким как *Aspergillus*, однако не эффективны против грибов родов *Fusarium* и *Rhizopus* [44].

Каспофунгин наиболее часто используется для лечения грибковых кератитов, вызванных грибами родов *Candida* и *Aspergillus*, резистентных к другим лекарственным средствам. Резистентность к эхинокандинам наблюдается редко, но есть сведения о перекрестной резистентности [28]. Каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин назначают, как правило, внутривенно. Каспофунгин назначается в дозе 70 мг в первый день и 50 мг в последующие дни лечения [23]. Особый расчет дозы препарата каспофунгина необходим для пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью. Микафунгин используется в дозировке 100-150 мг в день [25]. При введении микафунгина и анидулафунгина побочные эффекты возникают значительно реже, чем при применении каспофунгина.

В исследовании на животных показана эффективность местного применения каспофунгина в концентрации 1,5-5 мг/мл. Эффективность каспофунгина была аналогична эффективности амфотерицина Б в лечении язв роговицы, вызванных *Candida albicans* [16]. Местное применение микафунгина в концентрации 1 мг/мл соизмеримо с противогрибковым эффектом флюконазола против *Candida albicans* и *Candida parapsilosis* [24].

Из других групп препаратов наиболее изучен *хлоргексидина биглюконат*. Он вызывает смещение осмотического равновесия, нарушая целостность клетки и, как следствие, её гибель. Показан дозозависимый эффект водного раствора хлоргек-

сидина (исследовались концентрации 0,05%, 0,1%, 0,2%) в отношении нитчатых грибов *in vitro* [34]. По данным некоторых авторов общая чувствительность грибковой инфекции к хлоргексидину выявляется в 41% случаев [6], причем этот показатель был сопоставим с чувствительностью к амфотерицину Б, итраконазолу и кетоконазолу. Необходимо иметь в виду, что 0,02% раствор хлоргексидина относится к базовым препаратам для лечения акантамных кератитов [13]. Поэтому его можно рассматривать в качестве компонента комбинированной терапии при кератитах грибковой этиологии (особенно у пользователей контактными линзами).

Имеются указания на возможную противогрибковую активность других антисептических препаратов, таких как *Пиклоксидин*, *Мирамистин* [4], однако клинических исследований в их отношении не проводилось. Выявлена низкая чувствительность офтальмомикозов к Мирамистину – всего в 6% случаев [6].

Применение *кортикостероидных* препаратов для лечения кератомикозов оценивается неоднозначно, так как они предрасполагают к более глубокому проникновению грибкового агента в слои стромы и пенетрации десцеметовой мембраны и с распространением грибов в передней камере глаза, что обуславливает неблагоприятный прогноз [29, 39]. У пациентов с грибковым поражением роговицы, которым назначены кортикостероиды местно, внезапное прекращение применения стероидов приводит к резкому обострению воспалительной реакции [29]. Кроме того, при системном назначении кортикостероидов отмечается замедление терапевтического эффекта противогрибковой терапии [29].

Возможно применение кортикостероидов в низких концентрациях (например, 0,001% раствор дексаметазона) в комбинации с противогрибковыми препаратами. Однако такой подход требует внимательно титрования препарата и контроля [26]. Абсолютным противопоказанием к их назначению являются иммунодефицитные состояния из-за возможности системной диссеминации инфекции [11].

Несмотря на достижения в диагностике и терапевтическом лечении кератомикозов, от 15 до 27% пациентов нуждаются в хирургическом лечении, таком как кератопластика, а в особо тяжелых случаях приходится проводить энуклеацию или экзисцерацию [43]. При этом существует риск рецидива грибковой инфекции после кератопластики [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день накоплен большой опыт применения различных препаратов для лечения грибковых кератитов. Однако такое лечение до сих пор остается в основном off-label. Сложность лечения обусловлена как разнообразием грибковой инфекции, так и недостаточной эффективностью и несвоевременной диагностикой инфекционных процессов. Ни дозировки, ни способы введения препаратов до сих пор не стандартизированы. Противогрибковые препараты в монотерапии нередко недостаточно эффективны, что требует комбинирования как способов введения препаратов, так и сочетания нескольких видов препаратов при лечении тяжелой грибковой инфекции глаз. Пути введения, концентрации, эффективные комбинации противогрибковых препаратов требуют дальнейшего изучения и большего внимания со стороны фармакологических компаний, как и совершенствование методов диагностики грибковой инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов Ю.С., Скрыбина Е.В., Коненкова Я.С. и др. Диагностика и лечение грибковых кератитов // Офтальмологические ведомости. – 2013. – Т. VI, № 2. – С. 75-80.
2. Ботабекова Т.К., Кобцева В.Ю., Бердишева А.А. Грибковые поражения роговицы (кератомикозы) (обзор литературы) // Офтальмологический журнал Казахстана. – 2010. – № 2. – С. 64-70.
3. Делягин В.М., Мельникова М.Б., Першин Б.С. и др. Грибковое поражение глаз (диагностика, лечение) // Практическая медицина. – 2015. – Т. 1, № 2-1 (87). – С. 100-105.
4. Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия инфекционных заболеваний глаз // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 1. – С. 26-30.
5. Новицкая И.В., Сомова В.В. К вопросу выявления микотических инфекций глаз // Успехи медицинской микологии. Т. 14. – М.: Нац. акад. микол., 2015. – С. 156-159.
6. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии / Под ред. Е.А. Егорова. 2-е изд., испр. и доп. – М.: Литтерра, 2011. – 1072 с.
7. Abdul Rasool B.K., Salmo H.M. Development and Clinical Evaluation of Clotrimazole-β-Cyclodextrin Eye Drops for the Treatment of Fungal Keratitis

// AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 883-889.

8. Agarwal P.K., Roy P., Das A. et al. Efficacy of topical and systemic itraconazole as a broad-spectrum antifungal agent in mycotic corneal ulcer. A preliminary study // Indian J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 49, № 3. – P. 173-176.

9. Arora R., Gupta D., Goyal J. et al. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 39, № 5. – P. 434-440.

10. Bachmann S.P., VandeWalle K., Ramage G. et al. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46, № 11. – P. 3591-3596.

11. Behrens-Baumann W. Mycosis of the eye and its adnexa // Developments in Ophthalmology. – Vol. 32. – Basel: S. Karger AG, 1999. – 201 pp.

12. Bhadange Y., Shah B., Takkar B., Sinha R. Review of Doses of Important Drugs in Ophthalmology // Delhi J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 23-27.

13. Dart J.K., Saw V.P., Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009 // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 148. – P. 487-499.

14. FlorCruz N.V., Evans J.R. Medical interventions for fungal keratitis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Is. 4. – Art. №: CD004241.

15. Ganegoda N., Srinivas K.R. Antifungal therapy for keratomycoses // Expert Opin. Pharmacother. – 2004. – Vol. 5, № 4. – P. 865-874.

16. Goldblum D., Frueh B.E., Sarra G.M. et al. Topical caspofungin for treatment of keratitis caused by *Candida albicans* in a rabbit model // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49, № 4. – P. 1359-1363.

17. Guttman C. Diagnostic and therapeutic advances emerging for fungal keratitis // Eurotimes. – 2007. – Vol. 12. – P. 16.

18. Hamill R.J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity // Drugs. – 2013. – Vol. 73, № 9. – P. 919-934.

19. Hu J., Zhang J., Li Y. et al. A Combination of Intrastromal and Intracameral Injections of Amphotericin B in the Treatment of Severe Fungal Keratitis // J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 2016. – P. 3436415.

20. Kaur I.P., Rana C., Singh H. Development of effective ocular preparations of antifungal agents // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 24, № 5. – P. 481-493.

21. Mahdy R.A., Nada W.M., Wageh M.M. Assessment safety and efficacy of a combination therapy of topical

amphotericin B and subconjunctival fluconazole for the treatment of fungal keratitis // Cutan. Ocul. Toxicol. – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 193-197.

22. Manzouri B., Vafidis G.C., Wyse R. Pharmacotherapy of fungal eye infections // Expert Opin. Pharmacother. – 2001. – Vol. 2, № 11. – P. 1849-1857.

23. Martinez R. Atualização no uso de agentes antifúngicos // J. Bras. Pneumol. – 2006. – Vol. 32, № 5. – P. 449-460.

24. Matsumoto Y., Murat D., Kojima T. et al. The comparison of solitary topical micafungin or fluconazole application in the treatment of *Candida* fungal keratitis // Br. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 95, № 10. – P. 1406-1409.

25. Muller G.G., Kara-Jose N., Castro R.S. Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration // Rev. Bras. Oftalmol. – 2013. – Vol. 72, № 2. – P. 132-141.

26. Newmark E., Ellison A.C., Kaufman H.E. Combined primaricin and dexamethasone therapy of keratomycosis // Am. J. Ophthalmol. – 1971. – Vol. 71, № 3. – P. 718-722.

27. O'Brien T.P. Therapy of ocular fungal infections // Ophthalmology Clinics of North America. – 1999. – Vol. 12, № 1. – P. 33-50.

28. O'Day D.M. Selection of appropriate antifungal therapy // Cornea. – 1987. – Vol. 6, № 4. – P. 238-245.

29. O'Day D.M., Ray W.A., Head W.S. et al. Influence of corticosteroid on experimentally induced keratomycosis // Arch. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 109, № 11. – P. 1601-1604.

30. Pradhan L., Sharma S., Nalamada S. et al. Natamycin in the treatment of keratomycosis: Correlation of treatment outcome and in vitro susceptibility of fungal isolates // Indian J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 59. – P. 512-514.

31. Prajna N.V., John R.K., Nirmalan P.K. et al. A randomised clinical trial comparing 2% econazole and 5% natamycin for the treatment of fungal keratitis // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87, № 10. – P. 1235-1237.

32. Prajna N.V., Krishnan T., Mascarenhas J. et al. Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. The Mycotic Ulcer Treatment Trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole // JAMA Ophthalmol. – 2013. – Vol. 131. – P. 422-429.

33. Qui W., Yao Y., Zhu Y. et al. Fungal spectrum identified by a new slide culture and in vitro drug susceptibility using etest in fungal keratitis // Curr. Eye Res. – 2005. – Vol. 30, № 12. – P. 1113-1120.

34. Rahman M.R., Johnson G.J., Husain R. et al. Randomised trial of 0.2% chlorhexidine gluconate and 2.5% natamycin for fungal keratitis in Bangladesh // Br. J. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 82, № 8. – P. 919-925.

35. Sharma N., Chacko J., Velpandian T. et al. Comparative evaluation of topical versus intrastromal voriconazole as an adjunct to natamycin in recalcitrant fungal keratitis // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, № 4. – P. 677-681.

36. Sharma S., Das S., Virdi A. et al. Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial // Br. J. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 99. – P. 1190-1195.

37. Shi W., Wang T., Xie L. et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117. – P. 890-896.

38. Sun C.Q., Lalitha P., Prajna N.V. et al. Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. Association Between In Vitro Susceptibility to Natamycin and Voriconazole and Clinical Outcomes in Fungal Keratitis // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121, № 8. – P. 1495-1500.

39. Thomas P.A. Fungal infections of cornea // Eye. – 2003. – Vol. 17, № 8. – P. 852-862.

40. Thomas P.A. Current perspectives on ophthalmic mycoses // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 730-797.

41. Thomas P.A., Geraldine P. Adjunctive topical versus intrastromal voriconazole in mycotic keratitis // Expert Rev. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 413-415.

42. Tsai S.H., Lin Y.C., Hsu H.C., Chen Y.M. Subconjunctival Injection of Fluconazole in the Treatment of Fungal Alternaria Keratitis // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 103-106.

43. Vemuganti G.K., Garg P., Gopinathan U. et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis: A histologic and microbiologic study of 167 corneal buttons // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – P. 1538-1546.

44. Wagner C., Graninger W., Presterl E., Joukhadar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications // Pharmacology. – 2006. – Vol. 78, № 4. – P. 161-177.

Поступила 28.02.2017

КОНФЕРЕНЦИИ 2018
ФГАУ «МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»
им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России

20 июня
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОФТАЛЬМОЛОГИИ
XIII Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии»

21-22 июня
ФЕДОРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ
XV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения - 2018»

18-20 октября
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КАТАРАКТАЛЬНОЙ И РЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ
XIX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии - 2018»