

© Т.Н. Воронцова¹,
М.В. Михайлова²,
Т.В. Смольянинова¹,
В.В. Бржеский¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России;
²СПб ГБУЗ ДЦ № 7 (глазной),
Санкт-Петербург

Резюме. Авторы анализируют результаты лечения 45 детей с бактериальными конъюнктивитами (87 глаз). Все пациенты были разделены на 3 группы: дети первой группы получали инстилляции в конъюнктивальную полость глазных капель 0,3%-го офтлоксацина (Унифлокс, Unimed Pharma), второй – 0,5%-го левофлоксацина (Офтаквикс, Santen или Сигницеф, Promed Exports), третьей – 0,3%-го ципрофлоксацина (Ципролет, Д-р Редди's Лабораторис; Цилоксан, Alcon; Ципромед, Promed Exports). Пациенты получали один из указанных выше фторхинолонов по одинаковой схеме: по 1 капле 5 раз в день в течение 7 дней. Больным всех трех групп проводили стандартное обследование: посев с содержимого конъюнктивальной полости на микрофлору, биомикроскопию роговицы и конъюнктивы с окрашиванием раствором флюоресцина-натрия, определение стабильности слезной пленки. Кроме того, пациенты заполняли анкету для оценки переносимости применяемых препаратов. Результаты: при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний конъюнктивы глазные капли, содержащие 0,3%-й офтлоксацин, 0,5%-й левофлоксацин и 0,3%-й ципрофлоксацин показали одинаково высокую клиническую эффективность. Переносимость детьми офтлоксацина и левофлоксацина оказалась лучше, чем ципрофлоксацина, по субъективным и объективным (токсическое воздействие на роговицу) критериям.

Ключевые слова: фторхинолоны; клиническая эффективность; переносимость; дети.

УДК: 617.7+616-053.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ СОВРЕМЕННЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ В ДЕТСКОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Как известно, в лечении инфекционных заболеваний переднего отдела глаза активно используются фторхинолоны, обладающие широким спектром антибактериальной активности. Действуя на ДНК-гиразу или топоизомеразу IV микроорганизмов, фторхинолоны нарушают спирализацию ДНК бактерий, оказывая выраженный бактерицидный эффект [1, 5, 6]. Современные фторхинолоны не только уничтожают бактерии, но и ингибируют их рост на протяжении 2–6 часов после применения, то есть оказывают еще и постантбиотическое воздействие [5]. Применение антибактериального препарата в виде капель в лечении заболеваний переднего отдела глаза позволяет создавать более высокую концентрацию антимикробного средства непосредственно в инфицированных тканях. Кроме того, при местном применении антибиотиков резистентность к ним микроорганизмов развивается реже [6, 10].

Сообщений о побочном воздействии фторхинолонов, используемых в виде глазных капель, в научной литературе относительно немного. В основном авторы описывают кратковременное раздражение глаза после инстилляций капель, содержащих раствор антибактериального препарата [4, 6, 10]. Однако некоторые исследователи все же указывают на определенную микротоксичность препаратов, связанную с наличием в них консервантов, и не исключают возможности побочного влияния активного действующего вещества на ткани глаза при выраженному нарушении проницаемости роговичного барьера [6]. В частности, оценке кератотоксичности препаратов фторхинолонового ряда было посвящено исследование D. Skelník и соавт. (2003). Авторы оценивали токсичность пяти фторхинолонов (офтлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, га-тифлоксацин и моксифлоксацин) по их воздействию на активность клеточной эстеразы эндотелиоцитов роговицы человека в культуре клеток. Наиболее цитотоксичным из апробированных препаратов оказался ципрофлоксацин. Кроме того, многие авторы описывают преципитатоподобные отложения действующего вещества на роговице при длительных систематических инстилляциях норфлоксацина и ципрофлоксацина [2, 3, 7, 9]. Особенно часто этот феномен наблюдается при лечении пациентов с бактериальными кератитами и язвой роговицы. Таким образом, побочные эффекты воздействия антибактериальных препаратов могут отягощать течение заболевания и, соответственно, удлинять сроки лечения.

Кроме того, наличие на фармацевтическом рынке одновременно большого количества фторхинолонов различных поколений закономерно открывает вопрос о сравнении их клинической эффективности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости некоторых современных фторхинолонов 2 и 3 поколения при лечении детей с бактериальным конъюнктивитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 45 детей (87 глаз) с бактериальным конъюнктивитом в возрасте от 7 до 18 лет. Из них у 22 пациентов диагностирован острый конъюнктивит (42 глаза), у 23 (45 глаз) — хронический.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Нозологическая форма	Сравниваемые фторхинолоны					
	0,3%-й офлоксацин		0,5%-й левофлоксацин		0,3%-й ципрофлоксацин	
	Число больных	Число глаз	Число больных	Число глаз	Число больных	Число глаз
Конъюнктивит:	16	30	14	28	15	29
	острое течение	7	13	7	14	8
	хроническое течение	9	17	7	14	7

Все пациенты были разделены на 3 группы: дети первой группы получали инстилляции в конъюнктивальную полость глазных капель 0,3%-го офтаквикса (Унифлокс, United Pharma), второй — 0,5%-го левофлоксацина (Офтаквикс, Santen или Сигницеф, Promed Exports), третьей — 0,3%-го ципрофлоксацина (Ципролет, Д-р Редди's Лабораторис; Цилоксан, Alcon; Ципромед, Promed Exports). Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту и клиническому течению заболевания (табл. 1).

Пациенты получали один из указанных выше фторхинолонов по одинаковой схеме: по 1 капле 5 раз в день в течение 7 дней.

До начала и в конце курса терапии больным всех трех групп проводили стандартное обследование: посев содержимого конъюнктивальной полости на микрофлору, биомикроскопию роговицы и конъюнктивы с окрашиванием раствором флюоресцина-натрия, определение стабильности слезной пленки. Кроме того, дети старшего возраста или родители младших детей заполняли анкету в целях оценки переносимости применяемых препаратов.

Клинические симптомы воспаления оценивали по четырехбалльной шкале: 0 — отсутствие признака, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная выра-

женность признака. Критериями эффективности лечения служили сроки клинического выздоровления (исчезновение субъективных ощущений, отсутствие отека и гиперемии конъюнктивы, отсутствие отделяемого) и эрадикации возбудителя из конъюнктивальной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Начиная со вторых суток от начала лечения, у детей всех трех групп отмечена тенденция к уменьшению воспалительной реакции конъюнктивы. При этом гиперемия и отек конъюнктивы исчезли практически полностью на $5,0 \pm 1,1$ сутки, а отделяемое — на $3,2 \pm 1,4$ сутки терапии (рис. 1, 2). Полное клиническое выздоровление на фоне применения офтаквикса, левофлоксацина и ципрофлоксацина у детей с конъюнктивитом наступило, в среднем, на $5,70 \pm 0,22$ день лечения.

На фоне систематических инстилляций офтаквикса и левофлоксацина роговица пациентов оставалась интактной. В то же время после недельного курса терапии ципрофлоксацином у двух больных (2 глаза; 6,9%) при биомикроскопии были обнаружены точечные дефекты эпителия роговицы, проектирующиеся раствором флюоресцина-натрия. Кроме того, у одного ребенка (1 глаз; 3,4%) на фоне

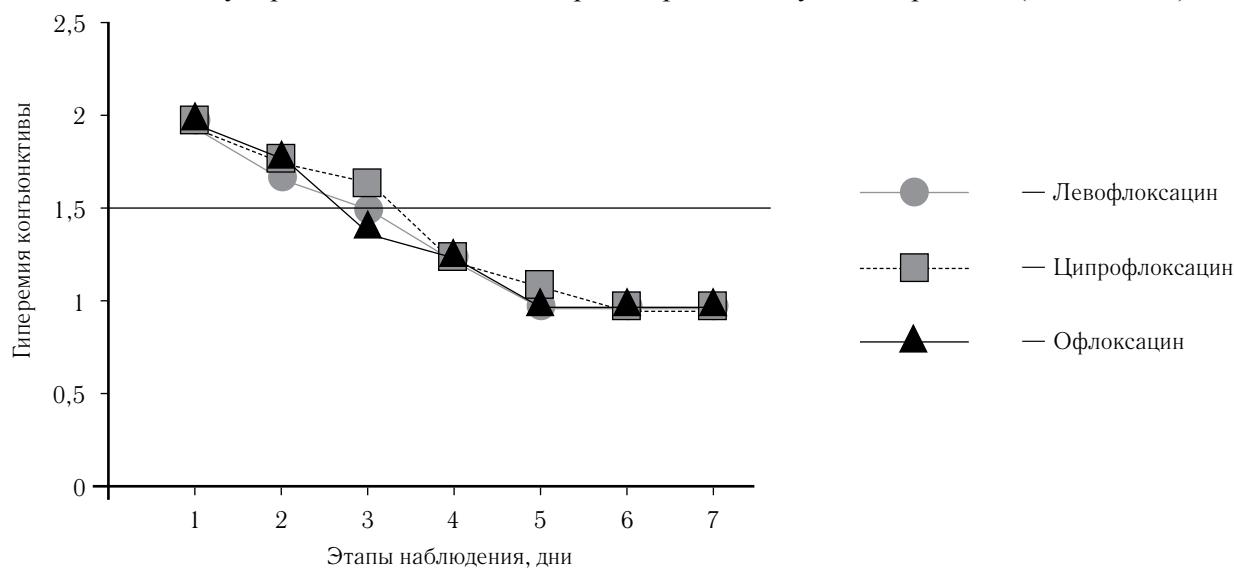


Рис. 1. Динамика выраженности гиперемии конъюнктивы на фоне терапии различными фторхинолонами

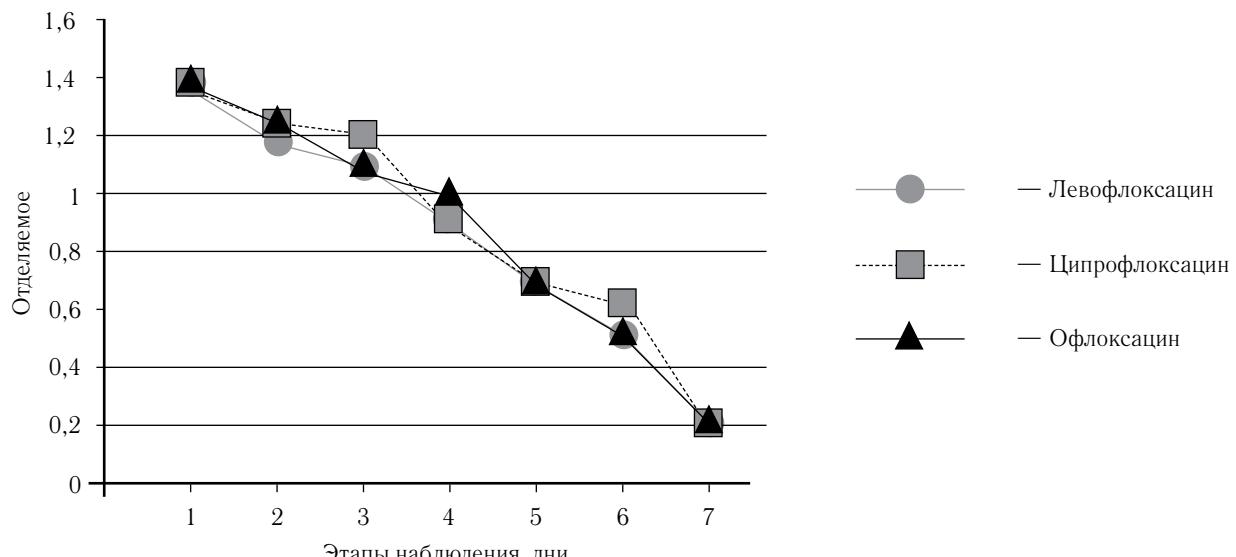


Рис. 2. Динамика выраженности отделяемого из конъюнктивальной полости на фоне терапии различными фторхинолонами

Таблица 2

Частота выявления кератопатии на фоне терапии различными фторхинолонами

Сравниваемые фторхинолоны	Дефекты эпителия роговицы					
	Точечные		Множественные		Обширные	
	N	%	N	%	N	%
Офлоксацин 0,3 %	0	0	0	0	0	0
Левофлоксацин 0,5 %	0	0	0	0	0	0
Ципрофлоксацин 0,3 %	2	6,9	1	3,4	0	0

инстилляций ципрофлоксацина появился выраженный отек век, сопровождающийся сильным зудом. При осмотре были обнаружены множественные мелкие дефекты эпителия роговицы.

Еще до назначения антибактериальной терапии у всех больных на фоне воспалительных заболеваний переднего отдела глаза был диагностирован транзиторный синдром «сухого глаза» (табл. 3). После завершения курса терапии офлоксацином и левофлоксацином показатели пробы по M. S. Norg улучши-

лись с $7,63 \pm 0,78$ с. до $10,28 \pm 0,81$ с. и с $7,98 \pm 0,82$ с. до $10,21 \pm 0,68$ с., соответственно ($p < 0,05$). В группе больных, получающих ципрофлоксацин, показатели стабильности слезной пленки за время терапии, напротив, уменьшились ($p < 0,01$).

До начала терапии фторхинолонами в 68,9% случаев в посеве из конъюнктивальной полости был обнаружен эпидермальный стафилококк, в 9,3% — золотистый стафилококк, в 16,1% — зеленящий стрептококк. Только у 5,7% больных посев оказался стерильным.

Таблица 3

Показатели стабильности прероговичнои слезной пленки на фоне терапии различными фторхинолонами

Сравниваемые фторхинолоны	Проба по M.S.Norg, с.		P
	До лечения	После лечения	
Офлоксацин	$7,63 \pm 0,78$	$10,28 \pm 0,81$	$p < 0,05$
Левофлоксацин	$7,98 \pm 0,82$	$10,21 \pm 0,68$	$p < 0,05$
Ципрофлоксацин	$8,38 \pm 0,66$	$6,01 \pm 0,68$	$p < 0,01$

Таблица 4

Результаты высеваания микрофлоры из конъюнктивальной полости до и после терапии различными фторхинолонами

Сравниваемые фторхинолоны	Обнаруженный микроорганизм	Количество положительных посевов до лечения	Количество положительных посевов после лечения
Офлоксацин	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	1
	<i>Streptococcus viridans</i>	6	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0
Левофлоксацин	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	21	1
	<i>Streptococcus viridans</i>	3	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0
Ципрофлоксацин	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	1
	<i>Streptococcus viridans</i>	5	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0

Таблица 5

Динамика эрадикации микрофлоры конъюнктивальной полости после инстилляций различных фторхинолонов

Сравниваемые фторхинолоны	Частота выявления микроорганизмов в посеве из конъюнктивальной полости, %	
	До лечения	После курса терапии
Офлоксацин 0,3 %	96,6	5,2
Левофлоксацин 0,5 %	92,8	4,8
Ципрофлоксацин 0,3 %	93,1	5,0

После проведения курса антибактериальной терапии зеленящий стрептококк и золотистый стафилококк полностью исчезли из конъюнктивальной полости во всех сравниваемых группах. В повторных посевах были обнаружены лишь единичные колонии эпидермального стафилококка, что свидетельствует о высокой антимикробной активности всех исследованных препаратов при применении их в течение недели (табл. 4).

При этом частота эрадикации микроорганизмов оказалась максимальной среди пациентов, использующих левофлоксацин (повторное высевание 4,8%), и практически одинаковой в группах больных, пролеченных офлоксацином и ципрофлоксацином (табл. 5).

По результатам анкетирования больных на фоне проведения антибактериальной терапии фторхинолонами, дети чаще всего предъявляли жалобы на дискомфорт, боль или жжение после закапывания капель, слезотечение и покраснение глаз (табл. 6). Все указанные жалобы сохранялись короткое время после закапывания препаратов, однако при этом на-

блюдались чаще и были более выражены в группе пациентов, получающих терапию ципрофлоксацином.

Следует отметить, что ни в одном случае применения фторхинолонов не было отмечено аллергических реакций общего характера.

ВЫВОДЫ

- При лечении инфекционно-воспалительных заболеваний конъюнктивы глазные капли, содержащие 0,3%-й офлоксацин, 0,5%-й левофлоксацин и 0,3%-й ципрофлоксацин, показали одинаково высокую клиническую эффективность.
- Переносимость детьми офлоксацина и левофлоксацина оказалась лучше, чем ципрофлоксацина, по субъективным и объективным (токсическое воздействие на роговицу) критериям.
- Препарат 0,3%-го офлоксацина Унифлокс может быть рекомендован для широкой детской офтальмологической практики при лечении инфекционных заболеваний переднего отдела глазного яблока. Препарат экономически выгоден и разрешен к применению в педиатрии с 1 года.

Таблица 6

Основные жалобы больных на фоне терапии различными фторхинолонами

Перечень жалоб	0,3%-й офлоксацин		0,5%-й левофлоксацин		0,3%-й ципрофлоксацин	
	n	%	n	%	N	%
Дискомфорт, боль после закапывания	1	3,3	1	3,4	4	14,2
Жжение	1	3,3	1	3,4	6	21,4
Слезотечение	0	-	0	-	5	17,8
Покраснение глаз	0	-	0	-	3	10,7

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bertino J.* Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics. // *Clin. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 3. – P. 507–521.
2. *Castillo A., Benitez del Castillo J.M., Toledo N.* et al. Deposits of topical norfloxacin in the treatment of bacterial keratitis. // *Cornea.* – 1997. – Vol. 16, N 4. – P. 420.
3. *Eiferman R.A., Snyder J.P., Nordquist R.E.* Ciprofloxacin microprecipitates and macroprecipitates in the human corneal epithelium. // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2001. – Vol. 27, N 10. – P. 1701–1702.
4. *Hwang D.G., Schanzlin D.J., Rotberg M.H.* et al. A phase III, placebo controlled clinical trial of 0,5% Levofloxacin Ophthalmic Solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. // *Brit.J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – P. 1004–1009.
5. *Neu H.C.* Microbiologic aspects of fluoroquinolones. // *Amer.J. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 112, N 4. – P. 15–24.
6. *Ogawa G., Hyndiuk R.* The fluoroquinolones: New antibiotics in ophthalmology. // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 1993. – Vol. 33. – P. 59–68.
7. *Patwardhan A., Khan M.* Topical ciprofloxacin can delay recovery from viral ocular surface infections. // *J.R. Soc. Med.* – 2005. – Vol. 98. – P. 274–275.
8. *Skelnik D.L., Clark L.A., Bezwada P.* Effect of drug concentration and exposure time of levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin on human corneal endothelial cells and keratocytes. Paper presented at ARVO Annual Meeting: May 4–9, 2003. Ft. Lauderdale Convention Center.
9. *Wilhelms K.R., Abshire R.L.* Corneal ciprofloxacin precipitation during bacterial kerati-
- tis. // *Amer.J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 136, N 6. – P. 1032–1037.
10. *Watanabe R., Nakazawa T., Yokokura S.* Fluoroquinolone antibacterial eye drop: effects on normal corneal epithelium, stroma and endothelium. // *Clin. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 4. – P. 1181–1187.

THE COMPARATIVE EFFICACY AND TOLERABILITY OF THE LATEST FLUOROQUINOLONES IN PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY

Vorontsova T.N., Mikhailova M.V., Smoljaninova T.V., Brzheskiy V.V.

◆ **Resume.** The authors analyze the results of treatment of 45 children with bacterial conjunctivitis (87 eyes). All patients were divided into 3 groups: children of the first group received instillations of 0.3 % ofloxacin (Uniflox, Unimed Pharma), the second – 0.5 % levofloxacin (Oftaquix, Santen or Signifex, Promed Exports), the third – 0.3 % ciprofloxacin (Ciprolet, Dr Reddy's Laboratories; Ciloxan, Alcon; Cipromed, Promed Exports). The patients received one of the above-mentioned fluoroquinolones 1 drop to each eye 5 times a day during 7 days. All patients were examined: plating of conjunctival cavity content, biomicroscopy of cornea and conjunctiva, staining of cornea and conjunctiva with fluorescein, measurement of tear film stability. All patients filled the questionnaire to estimate the tolerability of drugs. Results: eye drops containing 0.3 % ofloxacin, 0.5 % levofloxacin and 0.3 % ciprofloxacin showed equally high clinical effectiveness. The tolerability of ofloxacin and levoftloxacin drops was higher than ciprofloxacin according to subjective and objective (toxic effect to cornea) criteria.

◆ **Key words:** fluoroquinolones; clinical effectiveness; tolerance; children.

◆ Информация об авторах

Воронцова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vorontsoff@bk.ru.

Михайлова Мария Витальевна – врач, детское отделение. СПб ГБУЗ ДЦ № 7 (глазной). 191028, Санкт-Петербург, ул. Моховая? д. 38. E-mail: mikhailov@yandex.ru.

Смольянинова Татьяна Вячеславовна – зав. бактериологической лабораторией. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Da.sm@mail.ru.

Бржеский Владимир Всеволодович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vvrzh@yandex.ru.

Vorontsova Tatiana Nikolaevna – MD, PhD, Associate Professor Department of Ophthalmology with clinical pharmacology course. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vorontsoff@bk.ru.

Mikhailova Maria Vitalievna – MD, Ophthalmologist. State Center N 7 (ophthalmological). 38, Mokhovaya St., St. Petersburg, 191028, Russia. E-mail: mikhailov@yandex.ru.

Smoljaninova Tatiana Vyacheslavovna – head of bacteriological laboratory. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Da.sm@mail.ru.

Brzheskiy Vladimir Vsevolodovich – MD, PhD, Professor, head of Department of Ophthalmology with clinical pharmacology course. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vvrzh@yandex.ru.