

Воронцова Т.Н.¹, Воронцова О.А.²ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АЗИДРОП
В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ¹Клиника «Современные медицинские технологии», 190013, Санкт-Петербург, РФ;²СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», 194104, Санкт-Петербург, РФ**Введение.** Воспалительные заболевания глаз инфекционной природы характеризуются широкой распространенностью и потенциально опасны снижением остроты зрения.**Актуальность.** Хорошо известно, что вследствие бесконтрольного применения антибактериальных препаратов отмечается постоянный рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Использование для создания глазных капель высокоэффективных препаратов, которые ранее никогда не использовались местно в офтальмологической практике, представляется очень перспективным. Одним из таких препаратов является Азидроп, содержащий 15 мг/г азитромицина.**Цель работы.** Определение клинической и антимикробной эффективности глазных капель Азидроп в лечении воспалительных заболеваний глаз бактериальной природы.**Материал и методы.** Обследовано 46 больных – 25 детей и 21 взрослый (72 глаза) с воспалительными заболеваниями переднего отдела глазного яблока. Все пациенты получали Азидроп в каплях 2 раза в день в течение 3 дней. До и после курса терапии брали посевы из конъюнктивальной полости на флору и чувствительность к антибиотикам, оценивали симптомы воспаления по 4-бальной шкале, а также проводили биомикроскопию роговицы и конъюнктивы с окрашиванием раствором флюоресцеина-натрия и лиссаминового зеленого. Оценка симптомов воспаления и состояния роговицы была проведена нами также на 5-й и 7-й день от момента начала терапии.**Результаты.** Частота выявления микроорганизмов в первичном посеве составила 87,5%. На 3-й день терапии препаратом Азидроп посев оказался положительным лишь в 19,5 % случаев: полностью исчезли из конъюнктивальной полости золотистый и гемолитический стафилококки, зеленящий стрептококк и энтерококк. Уже начиная со вторых суток от начала лечения, у всех пациентов отмечена тенденция к уменьшению воспалительной реакции конъюнктивы и количества отделяемого из конъюнктивальной полости. На 5-й день от начала терапии препаратом Азидроп (через 2 дня после отмены препарата) клиническое выздоровление отмечено уже у 52,8% больных, а улучшение – у 44,4%. Через 4 дня после отмены препарата клиническое выздоровление зафиксировано у 80,6% больных, а улучшение – в 18,1% случаев, что подтверждает пролонгированный эффект применения азитромицина. Динамика исчезновения отделяемого из конъюнктивальной полости была более быстрой: отсутствие отделяемого из конъюнктивальной полости на 5-й день от момента начала терапии в 75% случаев, а на 7-й день – в 94,4%.**Обсуждение.** Наш опыт применения глазных капель Азидроп показал, что азитромицин обладает высокой антимикробной активностью в отношении самых распространенных возбудителей бактериальных заболеваний глаз по данным микробиологического исследования. Использование короткого курса терапии препаратом Азидроп подтвердило хороший клинический эффект и переносимость препарата. Кроме того, нами был доказан пролонгированный эффект применения этого антибиотика и положительное воздействие на состояние эпителия роговицы.**Выводы.** 1. При лечении воспалительных заболеваний переднего отдела глаза капли, содержащие 15 мг/г азитромицина, показали высокую клиническую эффективность.

2. Препарат Азидроп может быть рекомендован для широкой офтальмологической практики при лечении инфекционных заболеваний переднего отдела глазного яблока. Препарат разрешен к применению в педиатрии с 0 лет.

Ключевые слова: азитромицин; капли; эффективность; дети.**Для цитирования:** Воронцова Т.Н., Воронцова О.А. Опыт применения препарата Азидроп в офтальмологической практике. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016; 11 (1): 9-13. DOI 10.18821/1993-1859-2016-11-1-9-13.**Для корреспонденции:** Воронцова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доцент, ведущий специалист по детской офтальмологии ЗАО «Современные медицинские технологии», 190013, Санкт-Петербург, E-mail: vorontsoff@bk.ruVorontsova T.N.¹, Vorontsova O.A.²THE EXPERIENCE WITH THE APPLICATION OF AZIDROP
IN THE OPHTHALMOLOGICAL PRACTICE¹“Modern Medical Technologies” Clinic, Sankt-Peterburg, 190013, Russian Federation;²Mariinskaya City Hospital, Sankt-Peterburg, 194104, Russian Federation**Introduction.** The infectious inflammatory diseases of the eyes are characterized by the high prevalence and the potential risk of impairment of visual acuity.**Background.** It is widely known that the uncontrollable use of antibacterial medications is a major cause of the growing resistance of microorganisms to antibiotic agents. The use of the highly efficient preparations that have never before been employed for the local application in the ophthalmological practice as the basic ingredients for

the development and production of the novel eye drops appears to be a very promising area for the further work. One of such medications is an Azidrop ophthalmic solution containing azithromycin at a concentration of 15 mg/g. **Aim.** The objective of the present study was to evaluate the clinical and antimicrobial effectiveness of the Azidrop ophthalmic solution for the treatment of the inflammatory diseases of the bacterial nature.

Materials and methods. A total of 46 patients including 25 children and 21 adults (72 eyes) who presented with the inflammatory diseases of the anterior segment of the eye were available for the examination. All the patients were treated with the use of the Azidrop ophthalmic solution twice daily during 3 days. Sowing of microbial flora contained in the discharge from the conjunctival cavity was done before and after the course of therapy to estimate its sensitivity to antibiotics. Moreover, we evaluated the symptoms of inflammation based on the 4-point scale and performed biomicroscopy of the cornea and conjunctiva using fluorescein sodium and lissamine green as staining solutions. Changes in the symptoms of inflammation were repeatedly evaluated on days 5 and 7 after the initiation of therapy.

Results. The microorganisms were identified in 87.5% of the primary isolates from the conjunctival cavity contents. Three days after the onset of therapy using the Azidrop ophthalmic solution, the positive results of microbiological analysis were obtained only in 19.5% of the patients as appeared from the total disappearance of *Staphylococcus aureus* and hemolyticus, *Streptococcus viridans*, and *Enterococcus*. All the patients exhibited the tendency toward alleviation of the inflammatory reaction of the conjunctiva and reduction of the amount of discharge from the conjunctival cavity as early as the second day of the treatment. The clinical recovery and improvement of the eyes' condition was documented in 52.8% and 44.4% of the patients respectively within 5 days after the onset of therapy (i.e. 2 days after its termination). 80.6% of the patients experienced clinical recovery and 18.1% improvement of the eyes' conditions 4 days after the withdrawal of the Azidrop ophthalmic solution. These observations give evidence of the prolonged action of the Azidrop ophthalmic solution. An even faster dynamics of cessation of discharge from the conjunctival cavity was recorded. It was virtually absent in 75.5% and 94.4% of the patients on days 5 and 7 from the onset of therapy respectively.

Discussion. Our experience with the application of the Azidrop ophthalmic solution in the ophthalmological practice confirmed that azithromycin is possessed of the high antimicrobial activity with respect to the most common bacterial pathogens responsible for the development of the inflammatory eye diseases as revealed by the microbiological methods. It can be argued that even a short course of therapy with azithromycin produces an excellent clinical effect and is fairly well tolerated by the patients. Moreover, the prolonged action and beneficial effect of this antibiotic on the state of corneal epithelium have been demonstrated.

Conclusion. 1. The treatment of the inflammatory diseases of the anterior segment of the eye with the Azidrop ophthalmic solution containing 15 mg/g of azithromycin produces the well pronounced clinical effect. 2. The Azidrop ophthalmic solution-based preparations can be recommended for the wide application in the pediatric ophthalmological practice for the management of the infectious diseases of the anterior segment of the eye. This treatment can be prescribed to the patients within the first year after birth.

Keywords: *azithromycin; drops; effect; children.*

For citation: Vorontsova T.N., Vorontsova O.A. The experience with the application of Azidrop in the ophthalmological practice. (in Russ.). *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology)*. 2016; 11(1): 9-13. DOI 10.18821/1993-1859-2016-11-1-9-13.

For correspondence: Tat'yana . N. Vorontsova, associate professor, "Modern Medical Technologies" Clinic, Sankt-Peterburg, 190013, Russian Federation. E-mail: vorontsoff@bk.ru

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The study had no sponsorship.

Received: 10 October 2015

Accepted: 08 February 2016

Введение. Воспалительные заболевания глаз инфекционной природы характеризуются широкой распространенностью, нередко имеют рецидивирующее течение, иногда приобретают хронический характер и потенциально опасны снижением остроты зрения вплоть до слепоты. Появление новых антибактериальных средств открывает широкие возможности в эффективной терапии бактериальных заболеваний глаз и предупреждении их тяжелых осложнений.

Актуальность. Хорошо известно, что вследствие бесконтрольного применения антибактериальных препаратов пациентами и, иногда, даже врачами, отмечается постоянный рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам [2, 7, 10]. Происходят мутации природных и госпитальных штаммов микроорганизмов, которые начинают вырабатывать генетически передаваемые механизмы невосприимчивости к антибиотикам. Так, в частности, в последние годы возросла резистентность

стафилококков и стрептококков к аминогликозидам [12]. Кроме того, отмечается рост резистентности к отдельным фторхинолонам первых поколений [7]. Результаты клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте резистентности к четвертому поколению фторхинолонов (например, к моксифлоксацину) [10, 11]. Это приводит к утяжелению клинических симптомов, развитию осложнений, увеличению продолжительности заболевания и создает трудности в лечении болезней глаз инфекционной природы. Поэтому использование для создания глазных капель высокоэффективных препаратов, которые ранее никогда не использовались местно в офтальмологической практике, представляется очень перспективным. Одним из таких препаратов является Азидроп, содержащий 15 мг/г азитромицина.

Азитромицин относится к макролидам, подгруппа азалиды. Является полусинтетическим производным эритромицина, в котором метильная

Таблица 1

Частота эрадикации микрофлоры конъюнктивальной полости на фоне терапии препаратом Азидроп

Микроорганизм	До лечения		После лечения	
	количество глаз	%	количество глаз	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	27,7	12	16,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	30,5	2	2,8
			(Staphylococcus epidermidis)	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	5,5	0	0
<i>Streptococcus viridans</i>	11	15,3	0	0
<i>Enterococcus brevis</i>	6	8,3	0	0
Посев стерилен	9	12,5		

группа заменена атомом азота. Новая 15-членная химическая структура азитромицина придает препарату оптимальное сродство к липофильным соединениям и обеспечивает высокую проницаемость вещества через мембраны клеток. Азитромицин тормозит функцию рибосом бактериальных клеток, оказывая, таким образом, влияние на синтез белка [4]. Макролиды обладают, в основном, бактериостатическим эффектом, однако при некоторых условиях (изменение pH среды, увеличение концентрации внутри тканей) могут действовать бактерицидно. При попадании в организм большая часть азитромицина поглощается полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами, которые доставляют препарат к воспаленной ткани. Поэтому при применении азитромицина бактерицидные концентрации антибиотика создаются непосредственно в очаге воспаления. В очаге воспаления препарат проникает внутрь клетки и хорошо действует на внутриклеточных возбудителей, таких как *Chlamidia trachomatis*. По данным различных авторов [3, 6, 8], при использовании азитромицина создается его высокая внутриклеточная концентрация, превышающая концентрацию бензилпенициллина и даже фторхинолонов. Благодаря прочной связи с органеллами клеток, антибиотик имеет пролонгированный период полувыведения ($T_{1/2}$) и задерживается в тканях до 5–7 дней после отмены препарата [1, 6]. Препарат обладает также противовоспалительным действием за счет подавления синтеза провоспалительных медиаторов, цитокинов и матричных металлопротеиназ. В Европе и США имеются данные о хорошем клиническом эффекте применения препаратов на основе азитромицина AzaSite и Azyter в лечении больных трахомой, паратрахомой и конъюнктивитами бактериальной этиологии. По данным Abelson M., Protzko E., Shapiro A. и соавт. [5], клиническая эффективность применения азитромицина 1% в лечении бактериальных конъюнктивитов у детей и взрослых превышает эффективность применения 0,3% тобрамицина, несмотря на то, что эрадикация микроорганизмов в группе пациентов, применяющих азитромицин, несколько ниже.

Частота выявления кератопатии на 3-й день терапии препаратом Азидроп

Краситель	Дефекты эпителия роговицы			
	до лечения		после лечения	
	точечные	обширные	точечные	обширные
Флюоресцеин	6	4	2	1
Лиссаминовый зеленый	8	2	2	0

Следует отметить также, что макролиды относятся к наиболее безопасным антибиотикам. В частности, азитромицин разрешен к применению даже во время беременности (категория безопасности В по классификации FDA, США) [9]. Уникальный фармакологический профиль азитромицина, тканевая и клеточная направленность кинетики, пролонгированное действие и безопасность применения делает этот препарат привлекательным к использованию в педиатрической практике. Препарат разрешен к применению с рождения. Однако в Российской Федерации препарат для местного применения на основе азитромицина Азидроп вошел в клиническую практику относительно недавно, что и вызвало необходимость проведения нашего исследования.

Цель работы: определение клинической и антимикробной эффективности глазных капель Азидроп в лечении воспалительных заболеваний глаз бактериальной природы.

Материал и методы. Обследовано 46 больных – 25 детей и 21 взрослый (72 глаза) с воспалительными заболеваниями переднего отдела глазного яблока. Все пациенты получали Азидроп в каплях 2 раза в день в течение 3 дней. До и после курса терапии брали посевы из конъюнктивальной полости на флору и чувствительность к антибиотикам, оценивали симптомы воспаления по 4-бальной шкале (0 – отсутствие признака воспаления, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная выраженность признака), а также проводили биомикроскопию роговицы и конъюнктивы с окрашиванием раствором флюоресцеина-натрия и лиссаминового зеленого. Оценка симптомов воспаления и состояния роговицы была проведена нами также на 5-й и 7-й день от момента начала терапии, несмотря на то, что инстилляции препарата продолжались только 3 суток.

Результаты. У пациентов с воспалительными заболеваниями переднего отдела глазного яблока в посеве содержимого конъюнктивальной полости чаще всего были выделены *Staphylococcus aureus* (30,5%) и *Staphylococcus epidermidis* (27,7%). Посев оказался стерильным в 12,5% случаев (табл. 1). Частота выявления микроорганизмов в первичном посеве составила 87,5%. После проведения курса терапии препаратом Азидроп посев оказался положительным лишь в 19,5 % случаев: полностью исчезли из конъюнктивальной полости золоти-

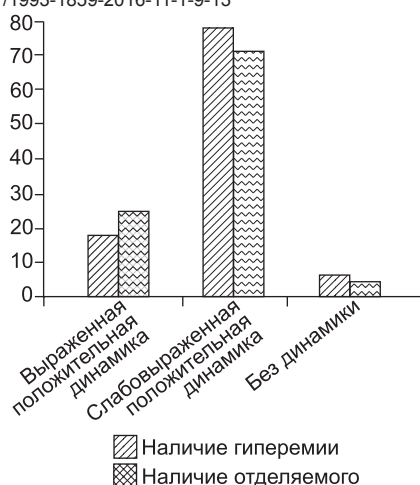


Рис. 1. Динамика клинических симптомов воспаления на 3-й день терапии препаратом Азидроп.

стый и гемолитический стафилококки, зеленающий стрептококк и энтерококк. Во всех случаях при повторных посевах был выделен только *Staphylococcus epidermidis*. Следует отметить, что в 2 случаях после эрадикации *Staphylococcus aureus* в посевах содержимого конъюнктивальной полости появился *Staphylococcus epidermidis*.

При биомикроскопии роговицы и конъюнктивы с окрашиванием витальными красителями на 20 глазах были выявлены дефекты эпителия роговицы различной площади (табл. 2). Уже на третий день терапии количество больных с точечными дефектами эпителия роговицы уменьшилось до 4.

Высокая клиническая эффективность применения препарата Азидроп подтверждена динамикой симптомов воспаления на фоне инстилляций препарата. Уже начиная со вторых суток от начала лечения, у всех пациентов отмечена тенденция к уменьшению воспалительной реакции конъюнктивы и количества отделяемого из конъюнктивальной полости. Однако к концу 3-го дня терапии полное исчезновение гиперемии конъюнктивы зафиксировано нами только у 18,1% пациентов

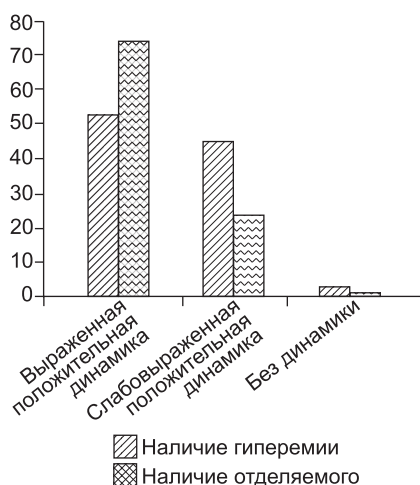


Рис. 2. Динамика клинических симптомов воспаления на 5-й день терапии препаратом Азидроп (через 2 дня после отмены препарата).

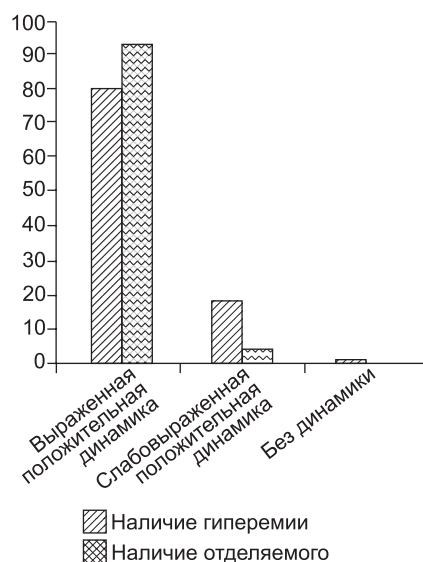


Рис. 3. Динамика клинических симптомов воспаления на 7-й день терапии препаратом Азидроп (через 4 дня после отмены препарата).

($n = 13$ глаз) (рис. 1). В 76,4% случаев ($n = 55$ глаз) отмечено клиническое улучшение, однако гиперемия конъюнктивы еще сохранялась. На 5-й день от начала терапии препаратом Азидроп (через 2 дня после отмены препарата) клиническое выздоровление отмечено уже у 52,8% больных ($n = 38$ глаз), а улучшение – у 44,4% ($n = 32$ глаза) (рис. 2). Через 4 дня после отмены препарата (на 7-й день от начала терапии) клиническое выздоровление зафиксировано у 80,6% больных ($n = 58$ глаз), а улучшение – в 18,1% случаев ($n = 13$ глаз) (рис. 3), что подтверждает пролонгированный эффект применения азитромицина. Динамика исчезновения отделяемого из конъюнктивальной полости была более быстрой. Уже на 3-й день терапии препаратом Азидроп отделяемое исчезло на 18 глазах (25%), на 51 глазу (70,8%) отмечено явное уменьшение количества отделяемого (см. рис. 1). На 5-й день от момента начала терапии нами зафиксировано отсутствие отделяемого из конъюнктивальной полости в 75% случаев ($n = 54$ глаза) (см. рис. 2), а на 7-й день – в 94,4% ($n = 68$ глаз) (см. рис. 3).

Следует отметить, что ни в одном случае применения препарата Азидроп не было отмечено аллергических реакций общего и местного характера.

Обсуждение. Наш опыт применения глазных капель Азидроп показал, что азитромицин обладает высокой антимикробной активностью в отношении самых распространенных возбудителей бактериальных заболеваний глаз и меньшей эффективностью в отношении *Staphylococcus epidermidis* по данным микробиологического исследования. Это позволяет рекомендовать препарат для лечения воспалительных заболеваний глаз бактериальной природы, но ограничить его применение для профилактики послеоперационных осложнений. Использование короткого (3 дня) курса терапии препаратом Азидроп подтвердило хороший клинический эффект и переносимость препарата. Кроме

того, нами был доказан пролонгированный эффект применения этого антибиотика и положительное воздействие на состояние эпителия роговицы.

Выводы

1. При лечении воспалительных заболеваний переднего отдела глаза капли, содержащие 15 мг/г азитромицина, показали высокую клиническую эффективность.

2. Препарат Азидроп может быть рекомендован для широкой детской офтальмологической практики при лечении инфекционных заболеваний переднего отдела глазного яблока. Препарат разрешен к применению в педиатрии с 0 лет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования: Воронцова Т.Н.; сбор и обработка материала: Воронцова Т.Н., Воронцова О.А.; статистическая обработка данных: Воронцова Т.Н., Воронцова О.А.; написание текста: Воронцова Т.Н., Воронцова О.А.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интереса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусов Р.М., Лебедева И.К., Гусова Б.А. Определение анти-микробной активности глазных капель и геля азитромицина. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 1. Available at: vnmt.ru>Bulletin/E2012-1/00.html.
2. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. *Российский офтальмологический журнал*. 2008; 3: 18–25.
3. Романовских А.Г., Синопальников А.И. Новая лекарственная форма азитромицина при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006; 8 (4): 350–8.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. *Макролиды в современной клинической практике*. Смоленск: Русич; 1998.
5. Abelson M., Protzko E., Shapiro A. et al. A randomized trial assessing the clinical efficacy and microbial eradication of 1% azithromycin ophthalmic solution vs tobramycin in adult and pediatric subjects with bacterial conjunctivitis. *Clin. Ophthalmol.* 2007; 1 (2): 177–82.
6. Amsden G.W. Advanced-generation macrolides tissue-directed antibiotics. *Intern. J. Antimicrob. Agents*. 2001; 18: 11–5.
7. Colby K.A. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145 (6): 951–8.
8. Freeman C.D. Quintiliani C.H., Nicolau S.P. Intracellular and extracellular penetration of azithromycin into inflammatory and noninflammatory blister fluid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38: 2449–51.
9. Hopkins S.J. Clinical toleration and safety of azithromycin in Adults and Children. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1994; 5: 383–9.
10. Mamalis N. The increasing problem of antibiotic resistance. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2007; 33: 1831–3.
11. Sharma N. Fourth-generation fluoroquinolone resistant bacterial keratitis. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2007; 33: 1488–90.
12. Wagner R.S. Kinetics of kill of bacterial conjunctivitis isolates with moxifloxacin, a fluoroquinolone, compared with the aminoglycosides tobramycin and gentamicin. *Clin. Ophthalmol.* 2010; 2 (4): 41–5.

REFERENCES

1. Gusov R.M., Lebedeva I.K., Gusova B.A. The determination of antimicrobial activity of eye drops and gel azithromycin. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012; 1. Available at: vnmt.ru>Bulletin/E2012-1/00.html. (in Russian)
2. Maychuk Y.F. Pharmacotherapy optimization for inflammatory diseases of the eye surface. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2008; 3: 18–25. (in Russian)
3. Romanovskikh A.G., Sinopal'nikov A.I. New oral Azithromycin formulation for the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006; 8 (4): 350–8. (in Russian)
4. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. *Macrolids in Modern Clinical Practice. [Makrolidy v sovremennoy klinicheskoy praktike]*. Smolensk: Rusich; 1998. (in Russian)
5. Abelson M., Protzko E., Shapiro A. et al. A randomized trial assessing the clinical efficacy and microbial eradication of 1% azithromycin ophthalmic solution vs tobramycin in adult and pediatric subjects with bacterial conjunctivitis. *Clin. Ophthalmol.* 2007; 1 (2): 177–82.
6. Amsden G.W. Advanced-generation macrolides tissue-directed antibiotics. *Intern. J. Antimicrob. Agents*. 2001; 18: 11–5.
7. Colby K.A. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145 (6): 951–8.
8. Freeman C.D. Quintiliani C.H., Nicolau S.P. Intracellular and extracellular penetration of azithromycin into inflammatory and noninflammatory blister fluid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38: 2449–51.
9. Hopkins S.J. Clinical toleration and safety of azithromycin in Adults and Children. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1994; 5: 383–9.
10. Mamalis N. The increasing problem of antibiotic resistance. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2007; 33: 1831–3.
11. Sharma N. Fourth-generation fluoroquinolone resistant bacterial keratitis. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2007; 33: 1488–90.
12. Wagner R.S. Kinetics of kill of bacterial conjunctivitis isolates with moxifloxacin, a fluoroquinolone, compared with the aminoglycosides tobramycin and gentamicin. *Clin. Ophthalmol.* 2010; 2 (4): 41–5.

Поступила 10.10.15

Принята к печати 08.02.16