

Результаты определения минимальной подавляющей концентрации современных местных антибактериальных препаратов



Т. Н. Воронцова

В. Ю. Попов, В. Я. Шапорова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д.2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 68–72

Цель работы: определить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) современных антибактериальных препаратов для наиболее часто встречающейся микрофлоры. **Методы.** Наиболее широко используемые в офтальмологической практике антибактериальные препараты (фторхинолоны и аминогликозиды) относятся к дозозависимым препаратам, то есть скорость гибели микроорганизмов возрастает прямо пропорционально их концентрации. Для определения МПК антибиотиков мы использовали Hi Comb MIC Test (E-тест). На основании обследования 105 больных в возрасте от 2 месяцев до 7 лет с различными воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза нами определена МПК самых распространенных в клинической практике антибактериальных препаратов – цiproфлоксацина (Ципромед, Sentiss), офлоксацина (Флоксал, Baush & Lomb), левофлоксацина (Сигницеф, Sentiss), моксифлоксацина (Вигамокс, Alcon), гатифлоксацина (Зимар, Allergan) и тобрамицина (Тобрекс, Alcon). **Результаты:** Анализ полученных данных выявил, что самым эффективным антибактериальным препаратом в отношении наиболее часто выделяемой у детей микрофлоры (стафилококки) оказался левофлоксацин. МПК этого препарата для стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов также оказалась маленькой. Для терапии воспалительных заболеваний глаз, вызванных стрептококками, предпочтителен моксифлоксацин, так как его МПК для стрептококков оказалась самой низкой. МПК цiproфлоксацина для всей грамотрицательной микрофлоры оказалась самой маленькой, что подтверждает общепризнанную высокую эффективность этого препарата. Самая высокая МПК для всех выделенных микроорганизмов оказалась у тобрамицина.

Ключевые слова: минимальная подавляющая концентрация, антибактериальные препараты, микроорганизмы, Hi Comb MIC Test.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

ENGLISH

Minimal inhibitory concentrations of modern topical antimicrobials

T. N. Vorontsova, V. Y. Popov, V. J. Shaporova
St.-Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya st., 2, St.-Petersburg, 194100, Russia

SUMMARY

Aim. To measure minimal inhibitory concentration (MIC) values for modern topical antimicrobials against common ocular pathogens. **Methods.** Antimicrobials most commonly used in ophthalmology (fluoroquinolones and aminoglycosides) are dose-dependent drugs, i.e., the rate of microbial death increases in direct proportion to their concentrations. To determine MICs, we applied Hi Comb MIC Test (E-test). 105 patients aged 2 months through 7 years which were diagnosed with various inflammatory disorders of anterior segment were examined. MIC values for most commonly used

antimicrobials, i.e., ciprofloxacin/Cipromed (Sentiss Pharma, Gurgaon, India), ofloxacin/Floxal (Baush & Lomb, Rochester, New-York), levofloxacin/Signicef (Sentiss Pharma, Gurgaon, India), moxifloxacin/Vigamox (Alcon, Fort Worth, Texas), gatifloxacin/Zymar (Allergan, Irvine, California), and tobramycin/Tobrex (Alcon, Fort Worth, Texas), were measured. **Results.** The analysis revealed that the most effective antibacterial drug against microbial isolates in children (i.e., Staphylococci spp.) was levofloxacin. MIC for this agent against Streptococci spp. and Gram-negative microbes was low as well. Moxifloxacin is preferred for the treatment of ocular inflammation provoked by Streptococci spp. as MIC of this antimicrobial against Streptococci spp. was the lowest. MIC of ciprofloxacin against Gram-negative flora was the lowest. These data demonstrate generally recognized high efficacy of this drug. MIC value for tobramycin against all bacterial isolates was the highest.

Keywords: minimal inhibitory concentration, antibacterial drugs, microbes, Hi Comb MIC Test.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No3. — P. 68–72

АКТУАЛЬНОСТЬ.

Антибиотики являются непревзойденными этиотропными средствами, однако бесконтрольное и, нередко, неграмотное их использование приводит не только к отсутствию эффекта от проводимой терапии, но и, более того, к формированию негативных побочных явлений. Проведение рациональной антибактериальной терапии подразумевает соблюдение целого ряда базовых критериев, определяющих максимально возможную обоснованность при выборе антибактериального препарата: клинического, эпидемиологического, фармакологического и микробиологического. Так, например, клинически назначение антибактериального препарата проводят с учетом возраста пациента, его общего состояния и наличия сопутствующих заболеваний. От фармакологического критерия зависит применение антибиотика в определенной дозировке, через определенный интервал времени и на протяжении конкретного временного периода. Этот же принцип дает возможность правильно комбинировать два и более антибактериальных препарата. При соблюдении эпидемиологического принципа необходимо учитывать наличие устойчивых штаммов микроорганизмов в городе или конкретном лечебном учреждении, основываясь на результатах уже проведенных клинических исследований. Важнейшим из этих критериев является микробиологический, который разрешает использование антибиотика только по строгим показаниям на основании определения чувствительности к нему микроорганизмов. При этом используемый антибактериальный препарат должен обладать бактерицидным действием и иметь низкую минимальную подавляющую концентрацию (МПК). Соблюдение этого принципа особенно важно в современных условиях при постоянно нарастающей резистентности микроорганизмов к антибиотикам. При этом назначение препарата в дозах, не способных оказать пагубное воздействие на микрофлору, может способствовать дальнейшему развитию резистентности микроорганизмов [1, 4, 6].

МПК — это наименьшая концентрация антибактериального препарата, которая вызывает подавление

заметного невооруженным глазом роста микрофлоры. К сожалению, основным способом определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам у нас в стране является метод диффузии антибиотиков в агар с использованием стандартных дисков, содержащих строго определенное и достаточно большое количество антибактериального препарата [2, 4]. Методика определения МПК антибиотиков с помощью, так называемых Е-тестов, в лечебных и научных учреждениях практически не используется. Однако именно МПК позволяет наиболее точно охарактеризовать степень чувствительности микроорганизма к антибиотикам [1, 2, 4, 6]. Чем ниже МПК препарата, тем выше чувствительность к нему микрофлоры. Только на основании знания МПК можно решить единственно важный и очень простой вопрос: достигает ли антибиотик при местном применении области локализации возбудителя в концентрации, достаточной для подавления этого микроорганизма. Только тогда, когда концентрация препарата окажется губительной для микрофлоры, и будет достигнут лечебный эффект. В процессе проведения местной антибактериальной терапии при инстилляции в конъюнктивальную полость одинаково-

Таблица 1. Микрофлора конъюнктивальной полости детей с различными воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза.

Микроорганизм	Количество больных	%
Staphylococcus epidermidis	46	43,9
Staphylococcus aureus	24	22,9
Streptococcus viridans	7	6,6
Streptococcus haemolyticus	4	3,8
Streptococcus pneumonia	5	4,7
Pseudomonas aeruginosa	8	7,7
Klebsiella pneumoniae	2	1,9
Serratia marcescens	7	6,6
Enterobacter brevis	2	1,9

Таблица 2. Результаты определения минимальной подавляющей концентрации современных антибактериальных препаратов в отношении различных микроорганизмов

Антибактериальный препарат drug	Staphylococcus epidermidis		Staphylococcus aureus		Streptococcus		Грамотрицательная микрофлора Gram-negative microflora	
	n	МПК, мкг	n	МПК, мкг	n	МПК, мкг	n	МПК, мкг
Ципрофлоксацин ciprofloxacin	46	1,023±0,031	23	0,545±0,023	16	1,246±0,044	19	0,034±0,001
Офлоксацин ofloxacin	36	1,191±0,042	17	0,240±0,005	9	0,604±0,036	14	0,096±0,002
Левифлоксацин levofloxacin	45	0,544±0,012	23	0,020±0,001	16	0,135±0,005	19	0,051±0,003
Моксифлоксацин moxifloxacin	46	0,551±0,020	24	0,202±0,018	16	0,006±0,0001	19	0,073±0,003
Гатифлоксацин gatifloxacin	41	1,555±0,036	22	0,492±0,022	11	0,424±0,014	15	0,102±0,008
Тобрамицин tobramycin	37	8,623±0,578	17	5,115±0,365	11	6,460±0,409	14	7,050±0,484

го объема глазных капель именно МПК определяет эффективность терапии, проводимой различными антибактериальными препаратами.

Следует отметить также, что наиболее широко используемые в офтальмологической практике антибактериальные препараты (фторхинолоны и аминогликозиды) относятся к дозозависимым препаратам [4], то есть скорость гибели микроорганизмов возрастает прямо пропорционально их концентрации. В научной литературе имеются данные о более медленном достижении МПК офлоксацина во влаге передней камеры глаза по сравнению с левифлоксацином [6, 7]. Доказано также, что после однократной инстилляции левифлоксацина его концентрация многократно превышает МПК для всех микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания глаз [5]. Однако большое значение имеет не только возможность достижения МПК антибактериального препарата, но и поддержание ее в течение длительного временного периода [3, 8]. Так, по данным Sundelin K., Seal D., Gardner S. (8), МПК левифлоксацина для большинства микроорганизмов в слезе сохраняется на протяжении 6 часов. Однако в клиническую практику постоянно внедряются новые антибактериальные препараты, а в име-



Рис. 1. Чашка Петри с тестовой полоской Hi Comb MIC Test для определения МПК левифлоксацина.

Fig. 1. Petri's cup with a test stria of Hi Comb MIC Test for MOC levofloxacin's definition.

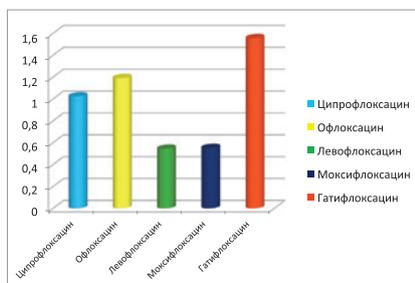


Рис. 2. Минимальная подавляющая концентрация различных антибактериальных препаратов в отношении Staphylococcus epidermidis* (*МПК тобрамицина не указана в диаграмме, так как превышает МПК других антибактериальных препаратов в 7-16 раз).

Fig. 2. Minimum overwhelming concentration of various antibacterial preparations to Staphylococcus epidermidis* (*MOC of Tobramycin isn't specified in the chart as exceeds MOC of other antibacterial preparations at 7-16 times).

ющейся литературе практически отсутствуют сведения о МПК, то есть об антимикробной эффективности всего имеющегося спектра современных антибиотиков, используемых в офтальмологии, что и послужило поводом к проведению нашего исследования.

Цель работы — определить МПК современных антибактериальных препаратов для наиболее часто встречающейся микрофлоры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Для определения МПК антибиотиков мы использовали Hi Comb MIC Test (так называемый E-тест; регистрационное удостоверение МЗ РФ 2003/1664 от 23.12.2003 года). Тест состоит из полосок, к которым прикреплены диски, пропитанные не одной, а целым рядом убывающих концентраций одного и того же антибиотика. В тестовой полоске диски располагаются последовательно в зависимости от концентрации антибиотика — от максимальной к минимальной. При выполнении исследования сначала мы брали содержимое конъюнктивальной полости для посева на простой агар. Далее выделяли чистую культуру микроорганизма и сеяли ее на соответствующую твердую питательную среду в чашке Петри в виде

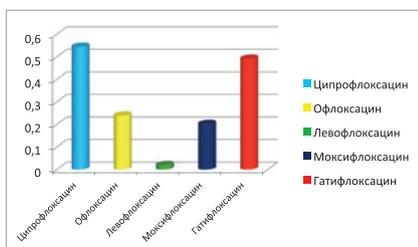


Рис. 3. Минимальная подавляющая концентрация различных антибактериальных препаратов в отношении *Staphylococcus aureus*. *МПК тобрамицина не указана в диаграмме, так как превышает МПК других антибактериальных препаратов в 9,5-250 раз

Fig. 3. Minimum overwhelming concentration of various antibacterial preparations concerning *Staphylococcus aureus** (* MOC of Tobramycinum isn't specified in the chart as exceeds MOC of other antibacterial preparations by 9,5-250 times)

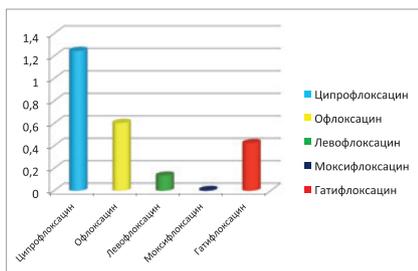


Рис. 4. Минимальная подавляющая концентрация различных антибактериальных препаратов в отношении стрептококков* (* *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*). ** МПК тобрамицина не указана в диаграмме, так как превышает МПК других антибактериальных препаратов в 5,2-1077 раз.

Fig. 4. Minimum overwhelming concentration of various antibacterial preparations concerning streptococcus* (* *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*) ** MOC of Tobramycinum isn't specified in the chart as exceeds MOC of other antibacterial preparations by 5,2-1077 times.

газона. Затем чашки Петри инкубировали в термостате при температуре 37° в течение 24 часов. При этом вокруг тестовых полосок формировалась зона задержки роста микрофлоры в форме эллипса, позволяющая определить минимальную подавляющую концентрацию антибактериального препарата. МПК определяли по цифровой шкале на тестовой полоске в области минимального диаметра эллипсовидной зоны задержки роста ми-

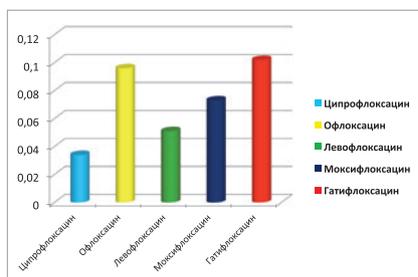


Рис. 5. Минимальная подавляющая концентрация различных антибактериальных препаратов в отношении граммотрицательной микрофлоры* (**Enterobacter brevis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*). * МПК тобрамицина не указана в диаграмме, так как превышает МПК других антибактериальных препаратов в 70-235 раз.

Fig. 5. Minimum overwhelming concentration of various antibacterial preparations concerning Gram-negative microflora* (**Enterobacter brevis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*) * MOC of Tobramycinum isn't specified in the chart as exceeds MOC of other antibacterial preparations by 70-235 times.

крофлоры (рис. 1). Нами выявлена минимальная подавляющая концентрация самых распространенных в клинической практике антибактериальных препаратов — ципрофлоксацина (Ципромед, Sentiss), офлоксацина (Флоксал, Baush & Lomb), левофлоксацина (Сигницеф, Sentiss), моксифлоксацина (Вигамокс, Alcon), гатифлоксацина (Зимар, Allergan) и тобрамицина (Тобрекс, Alcon).

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Всего обследовано 105 больных в возрасте от 2 месяцев до 7 лет с различными воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза: острым и хроническим конъюнктивитом, блефароконъюнктивитом, стенозом носослезного протока, осложненным хроническим дакриоциститом, а также бактериальным кератитом. Состав микрофлоры конъюнктивальной полости этих пациентов представлен в таблице 1. Содержимое конъюнктивальной полости брали для посева до начала проведения антибактериальной терапии.

В посевах отделяемого из конъюнктивальной полости детей с вос-

палительными заболеваниями переднего отрезка глаза чаще всего были обнаружены эпидермальный (43,9%) и золотистый стафилококки (22,9%). Стрептококки встречались в 15,1% случаев. Грамотрицательная микрофлора обнаружена у 18,1% пациентов. Соотношение грамположительной и грамотрицательной флоры составило 4,5: 1.

Для эпидермального стафилококка МПК у всех апробированных антибактериальных препаратов оказалась самой высокой. Результаты представлены в таблице 2. МПК для эпидермального стафилококка оказалась самой низкой у препаратов левофлоксацин и моксифлоксацин — 0,544 мкг и 0,551 мкг, соответственно (рис. 2). Максимальная МПК зафиксирована нами у тобрамицина (8,623 мкг), что свидетельствует о том, что этот препарат проявляет наименьшую эффективность в отношении *Staphylococcus epidermidis*. Несмотря на то, что гатифлоксацин относительно недавно используется в клинической практике, его МПК оказалась достаточно высокой — 1,555 мкг. МПК ципрофлоксацина и офлоксацина была небольшой — 1,023 мкг и 1,191 мкг, соответственно.

МПК всех антибактериальных препаратов для золотистого стафилококка оказалась меньше, чем для эпидермального. При этом самой низкой МПК была у левофлоксацина (0,020 мкг), то есть для лечения инфекций, вызванных золотистым стафилококком, этот препарат оказался наиболее эффективным (табл. 2). МПК моксифлоксацина и офлоксацина также оказалась небольшой, однако в 10 раз превышала МПК левофлоксацина (рис. 3). Самая высокая МПК зафиксирована нами у препарата тобрамицин (5,115 мкг).

Самая маленькая МПК для всех выделенных у детей стрептококков оказалась у моксифлоксацина — всего 0,006 мкг (табл. 2, рис. 4). МПК левофлоксацина была также небольшой, однако значитель-

но превышала МПК моксифлоксацина. Высокая МПК была зафиксирована у ципрофлоксацина (1,246 мкг) и самая большая — у тобрамицина (6,460 мкг).

Группу выделенных у детей грамотрицательных микроорганизмов составили синегнойная палочка, палочка *Enterobacter brevis*, *Klebsiella pneumoniae*, а также *Serratia marcescens*. Самая низкая МПК для грамотрицательной микрофлоры оказалась у ципрофлоксацина — 0,034 мкг (табл. 2, рис. 5). Низкие показатели МПК, то есть высокая эффективность, отмечена также у левофлоксацина — 0,051 мкг. МПК офлоксацина и гатифлоксацина была значительно большей и практически одинаковой — 0,096 и 0,102 мкг. Различия между ними оказались статистически не значимы ($p > 0,05$). Самая высокая МПК снова была зафиксирована у тобрамицина (7,050 мкг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- самым эффективным антибактериальным препаратом в отношении наиболее часто выделяе-

мой у детей микрофлоры (стафилококки) оказался левофлоксацин. МПК этого препарата для стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов также оказалась низкой, что позволяет рекомендовать препарат на основе 0,5% левофлоксацина Сигницеф для лечения всех воспалительных заболеваний глаз бактериальной природы;

- для терапии воспалительных заболеваний глаз, вызванных стрептококками, предпочтителен моксифлоксацин, так как его МПК для стрептококков оказалась самой низкой;
- МПК ципрофлоксацина для всей грамотрицательной микрофлоры оказалась самой маленькой, что подтверждает общепризнанную высокую эффективность этого препарата;
- самая высокая МПК для всех выделенных микроорганизмов оказалась у тобрамицина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поляк М.С. Основы антибиотикотерапии. СПб, НИЦФ, 2003. -32с.
2. Черный В.И., Колесников А.Н., Кузнецова И.В. Фармакодинамические аспекты антибактериальной терапии. Новости медицины и фармации 2009; 3-9.
3. Holland E.J. New options for preventing infections. Ocular Surgery News.-Sept.2002: 5-6.
4. Околов И.Н. Микробиологическая диагностика бактериальных конъюнктивитов и мониторинг антибиотикорезистентности: методическое пособие. М., 2011. 20 с.
5. Koch R., Kulus S., Roessler M. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentrations after topical application of levofloxacin 0,5% and ofloxacin 0,3% eyedrops. J. Cataract. Refract. Surg. 2005;31:1377-1385.

6. Healy D. P, Holland E.J., Nordlund M.L. Concentration of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. Cornea-Apr.2004;23 (3):255-263.
7. Околов И.Н. Определение концентрации глазных капель левофлоксацина и моксифлоксацина в содержимом влаги передней камеры глаза методом ВЭЖК-МС. Катарактальная и рефракционная хирургия 2012;12: (4):44-51.
8. Sundelin K., Seal D., Gardner S. Increased anterior chamber penetration of topical levofloxacin 0,5% after pulsed dosing in cataract patient. Acta Ophthalmol. 2009;87 (2):160-165.

REFERENCES

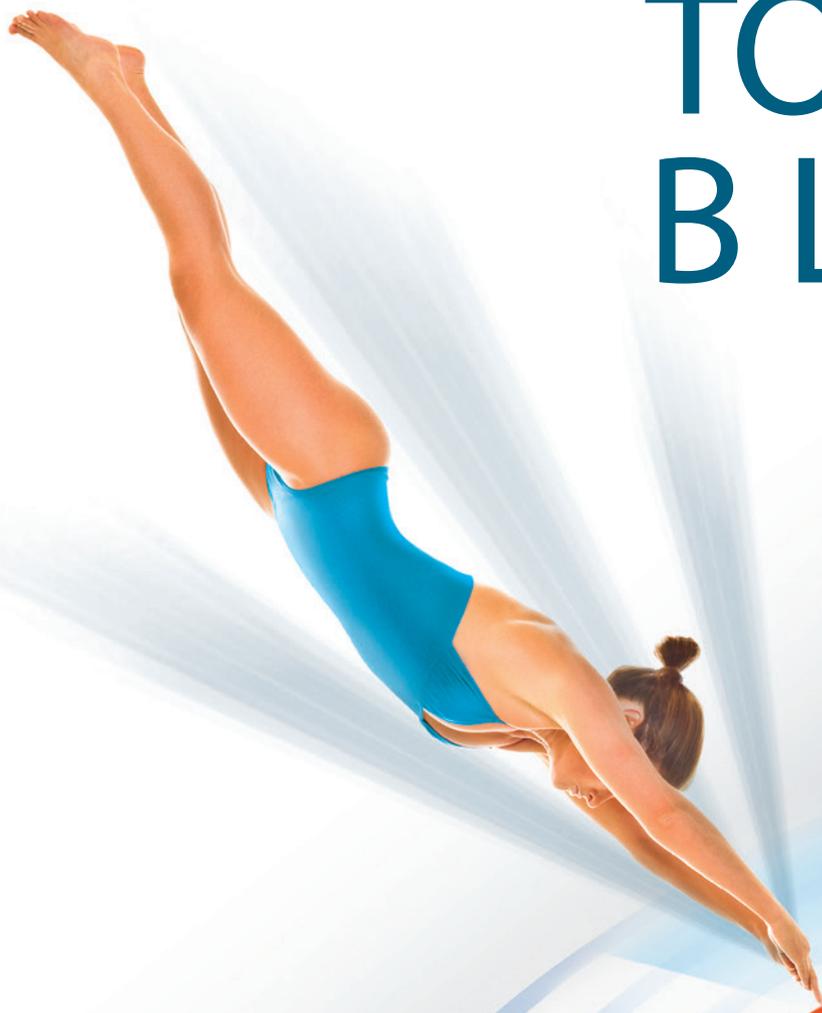
1. Poljak M.S. [Fundamentals of antibiotic therapy]. *Osnovy antibiotikoterapii*. SPb., NICEF, 2003. 32c. (in Russ.)
2. Chernij V.I., Kolesnikov A.N., Kuznecova I.V. [Pharmacodynamic aspects of antibacterial therapy]. *Farmakodinamicheskie aspekty antibakterialnoj terapii. Novosti mediciny i farmacii*. 2009; 3-9. (in Russ.).
3. Holland E.J. New options for preventing infections. Ocular Surgery News.-Sept.2002: 5-6.
4. Okolov I.N. [Microbiologic diagnosis of bacterial conjunctivitis and monitoring of antibiotic resistance]. *Mikrobiologicheskaja diagnostika bakterialnyh konjunktivitov i monitoring antibiotikoresistentnosti*. M., 2011. (in Russ.).
5. Koch R., Kulus S., Roessler M. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentrations after topical application of levofloxacin 0,5% and ofloxacin 0,3% eyedrops. J. Cataract. Refract. Surg. 2005;31:1377-1385.

6. Healy D. P, Holland E.J., Nordlund M.L. Concentration of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. Cornea-Apr.2004;23 (3):255-263.
7. Okolov I.N. [Concentration of eyedrops levofloxacin and moxifloxacin in aqueous humor measured by HPLC method]. *Opređenje koncentracii glasnix kapel levofloksacina i moksifloksacina v sodержimom vlagi perednei kamery glaza metodom VJeZhK-MS. Kataraktalnaja i refrakcionnaja hirurgija*. 2012; 12 (4):44-51. (in Russ.).
8. Sundelin K., Seal D., Gardner S. Increased anterior chamber penetration of topical levofloxacin 0,5% after pulsed dosing in cataract patient. Acta Ophthalmol. 2009;87 (2):160-165.

СИГНИЦЕФ®

левофлоксацин 0,5%

**ТОЧНО
В ЦЕЛЬ**



РУ ЛСР-009882/09

КУРС ЛЕЧЕНИЯ 5 ДНЕЙ

**СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ**

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников


SENTISS