СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО КОНЪЮНКТИВИТА: КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Бактериальный конъюнктивит – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний глаз. Выбор антибактериальной терапии, особенно в педиатрической практике, требует учета возрастных особенностей этиологии, чувствительности возбудителей, распространенности антибиотикорезистентности и возможности полибактериальных инфекций. Важными критериями являются клиническая эффективность, безопасность, спектр антибактериальной активности и способность препарата создавать терапевтически значимые концентрации на поверхности глаза.

Одним из современных средств местной терапии является безифлоксацин 0,6% – офтальмологический фторхинолон, предназначенный для лечения бактериального конъюнктивита у взрослых и детей старше 1 года при наличии чувствительных возбудителей. Особенности химической структуры безифлоксацина обусловливают его антибактериальную активность, в том числе в отношении ряда штаммов, устойчивых к другим фторхинолонам. Рациональный выбор терапии основывается на совокупности клинических и микробиологических данных с учетом эффективности и безопасности препарата [1, 2].

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ КОНЪЮНКТИВИТ: ПОЧЕМУ ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТРЕБУЕТ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЫБОРА

Спектр возбудителей бактериального конъюнктивита широк и включает как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. В объединенном анализе трех рандомизированных клинических исследований безифлоксацина были изучены 1324 бактериальных изолята, относящихся более чем к 70 видам. Наиболее часто выявлялись *Haemophilus influenzae* (26,0%), *Streptococcus pneumoniae* (22,8%), *Staphylococcus aureus* (14,4%) и *Staphylococcus epidermidis* (8,4%) [3].

Этиологическая структура заболевания зависит от возраста: *H. influenzae* чаще выделяется у детей и подростков, тогда как *S. aureus* преобладает среди возбудителей у пациентов старше 65 лет [3]. Возрастные особенности микробиологического спектра подтверждаются данными программы эпидемиологического мониторинга ARMOR. В анализе 995 глазных изолятов, полученных от пациентов младше 18 лет в 2009–2016 гг., были представлены *H. influenzae* (286 изолятов), *S. aureus* (284), коагулазонегативные стафилококки (213), S. pneumoniae (150) и *Pseudomonas aeruginosa* (62). Большинство изолятов первых четырех групп было получено от детей младше 4 лет, тогда как около половины изолятов *P. aeruginosa* приходилось на подростков 11-17 лет [5]. Эти данные свидетельствуют о неоднородности этиологии бактериального конъюнктивита даже внутри педиатрической популяции.

Дополнительную сложность при выборе эмпирической терапии представляет антибиотикорезистентность. В рамках программы ARMOR за 2009–2021 гг. были проанализированы 2214 конъюнктивальных изолятов, включая *S. aureus* (918), коагулазонегативные стафилококки (589), *H. influenzae* (342), *S. pneumoniae* (194) и *P. aeruginosa* (171). Среди стафилококков устойчивость к азитромицину составляла не менее 54,8%, а к оксациллину – не менее 29,3%. Среди *S. pneumoniae* соответствующие показатели достигали 34,0% для азитромицина и 28,9% для пенициллина. Кроме того, множественная лекарственная устойчивость выявлялась не менее чем у 74,0% метициллин-резистентных стафилококков [4].

Рис. 1. Динамика антибиотикорезистентности возбудителей бактериального конъюнктивита

Источник рисунка: Asbell PA, Sanfilippo CM, DeCory HH. Antibiotic resistance of bacterial pathogens isolated from the conjunctiva in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular micRoorganisms (ARMOR) surveillance study (2009-2021). Diagn Microbiol Infect Dis. 2024 Jan;108(1):116069. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116069. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37918187.

За 13-летний период исследования среди глазных изолятов *S. aureus* отмечено статистически значимое снижение резистентности к азитромицину (p=0,0061), ципрофлоксацину (p<0,0001), тобрамицину (p<0,0001) и оксациллину (p=0,0012), а также повышение резистентности к хлорамфениколу (p<0,0001). Среди изолятов MRSA выявлено снижение резистентности к ципрофлоксацину (p=0,0060) и тобрамицину (p<0,0001) и повышение резистентности к хлорамфениколу (p=0,0016) [4].

При интерпретации этих результатов с позиции педиатрической практики важно учитывать данные отдельного анализа ARMOR, посвященного исключительно глазным изолятам у детей и подростков. Среди 284 детских изолятов S. aureus 24,3% были устойчивы к оксациллину, что соответствовало фенотипу MRSA, а 55,6% – к азитромицину. Среди изолятов MRSA устойчивость к азитромицину достигала 92,8%, а к исследованным фторхинолонам – 40,6–42,0%. В отличие от этого, среди метициллин-чувствительных изолятов *S. aureus* (MSSA) наиболее выраженная устойчивость наблюдалась к азитромицину (43,7%). Эти данные показывают, что даже в педиатрической популяции нельзя считать все изоляты одного вида одинаково чувствительными к антибактериальным препаратам [5].

В том же исследовании устойчивость среди детских изолятов *H. influenzae* была минимальной: практически все образцы сохраняли чувствительность к исследованным антибактериальным препаратам. При этом результаты по стафилококкам демонстрировали существенно более сложную картину резистентности. Следовательно, при оценке данных о чувствительности возбудителей необходимо учитывать не только возраст пациента и вероятную этиологию заболевания, но и конкретный вид микроорганизма и его профиль антибиотикорезистентности [5].

Согласно результатам программы исследований глазных изолятов Ocular TRUST, устойчивость к метициллину среди *S. aureus* может составлять 17–54%, а среди коагулазонегативных стафилококков – 57–62%. При этом у резистентных изолятов нередко выявляется устойчивость одновременно к нескольким классам антибактериальных препаратов [1].

Эти данные нельзя напрямую переносить на микробиологическую ситуацию в каждой стране или конкретной клинике. Однако они демонстрируют общую проблему: антибиотикорезистентность является клинически значимым фактором и должна учитываться при выборе препарата для лечения бактериальных инфекций переднего отдела глаза.

БЕЗИФЛОКСАЦИН: ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЫ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Безифлоксацин относится к фторхинолонам IV поколения и обладает бактерицидным действием за счет ингибирования двух бактериальных ферментов, участвующих в поддержании структуры и репликации ДНК, – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, что обеспечивает бактерицидный эффект [1, 2].

Рис. 2. Структурная формула безифлоксацина

Отличительной особенностью препарата является относительно сбалансированная активность в отношении обеих мишеней, особенно у грамположительных бактерий [6]. В экспериментальном исследовании Cambau и соавт. изучали механизмы действия безифлоксацина и формирования устойчивости у *S. pneumoniae* и *S. aureus*. При четырехкратной МПК авторам не удалось получить устойчивые мутанты этих микроорганизмов. Кроме того, даже у штаммов с одновременными мутациями в генах gyrA и parC значения МПК безифлоксацина оставались ниже 1 мг/л [6].

Эти результаты указывают на потенциальное преимущество препарата в отношении формирования резистентности: воздействие на обе ключевые мишени затрудняет развитие устойчивости и позволяет сохранять активность против отдельных штаммов, резистентных к другим фторхинолонам [1, 2, 6].

Скорость бактерицидного действия безифлоксацина 0,6% обусловлена его уникальным двойным механизмом: ингибированием двух ключевых ферментов бактериальной ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. В экспериментах *in vitro* безифлоксацин (100 мкг/мл) вызывал ≥ 3-log киллинг P. aeruginosa через 5 минут и *H. Influenzae* – через 120 минут. (3-log киллинг означает снижение количества бактерий в 1000 раз, то есть выживает 1 из 1000, или 0,1%) [7].

Клиническое значение этой синергии заключается в возможности быстрой эрадикации возбудителей непосредственно после инстилляции, что особенно важно для предотвращения развития резистентности и улучшения исходов лечения, включая инфекции, вызванные резистентными штаммами.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ И ЗНАЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

В интегрированном анализе трех клинических исследований безифлоксацина были получены данные о чувствительности возбудителей к различным антибактериальным препаратам. Для безифлоксацина характерна высокая активность в отношении многих грамположительных возбудителей, включая стафилококки и *S. pneumoniae* [3].

Особенно показательны данные для метициллин-резистентных стафилококков. Среди выделенных *S. aureus* доля MRSA составляла 13,7%; при этом 65,4% MRSA были устойчивы к ципрофлоксацину. Среди *S. epidermidis* метициллин-резистентные штаммы составляли 45,9%, а 47,1% из них были устойчивы к ципрофлоксацину. В отношении устойчивых к ципрофлоксацину MRSA и MRSE безифлоксацин демонстрировал более высокую in vitro активность: его МПК были в 4-128 и более раз ниже, чем у исследованных препаратов сравнения [3].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗИФЛОКСАЦИНА: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Доказательная база безифлоксацина при бактериальном конъюнктивите включает несколько рандомизированных контролируемых исследований.

В многоцентровом двойном слепом исследовании 957 пациентов в возрасте от 1 года были рандомизированы для получения безифлоксацина 0,6% или его носителя (vehicle) три раза в сутки в течение 5 дней. У 390 пациентов был подтвержден бактериальный конъюнктивит по результатам культурального исследования. На 5-й день клиническое разрешение заболевания было достигнуто у 45,2% пациентов в группе безифлоксацина и у 33,0% в группе vehicle (p=0,0084). Микробиологическая эрадикация исходного возбудителя составила соответственно 91,5 и 59,7% (p<0,0001). На последующем визите показатели также оставались выше в группе безифлоксацина [8].

Полученные результаты подтверждают как клиническую, так и микробиологическую эффективность препарата по сравнению с неактивным контролем.

Особое значение имеют данные активного сравнительного исследования с моксифлоксацином. В него были включены 1161 пациент, из которых у 533 был культурально подтвержден бактериальный конъюнктивит. Безифлоксацин 0,6% и моксифлоксацин 0,5% назначали три раза в сутки в течение 5 дней [9].

На 5-й день микробиологическая эрадикация составила 93,3% у пациентов, получавших безифлоксацин, и 91,1% у пациентов, получавших моксифлоксацин; на 8-й день соответствующие показатели составили 87,3 и 84,7%. Клиническое разрешение на 5-й день было достигнуто у 58,3% пациентов в группе безифлоксацина и у 59,4% пациентов в группе моксифлоксацина. На 8-й день показатели клинического разрешения составили 84,5 и 84,0% соответственно. По основным конечным точкам безифлоксацин соответствовал критериям не меньшей эффективности по сравнению с моксифлоксацином. [9]

Клинические исследования позволяют говорить о доказанной эффективности безифлоксацина при бактериальном конъюнктивите и о сопоставимой эффективности с одним из широко применяемых офтальмологических фторхинолонов – моксифлоксацином.

Микробиологический ответ на терапию может формироваться уже в первые дни лечения: в клинических исследованиях существенная часть исходных бактериальных возбудителей элиминировалась к 4-му дню терапии [1]. При этом ранняя микробиологическая эрадикация не должна автоматически отождествляться с полным клиническим выздоровлением, поскольку эти показатели отражают разные аспекты ответа на лечение.

ФАРМАКОКИНЕТИКА: КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРЕПАРАТА НЕПОСРЕДСТВЕННО В ОЧАГЕ ИНФЕКЦИИ

Для местного лечения офтальмологических инфекций принципиальное значение имеет не системная экспозиция, а достижение эффективной концентрации антибиотика непосредственно на поверхности глаза и в тканях, где локализуется инфекционный процесс.

В исследовании Proksch и соавт. изучали фармакокинетику безифлоксацина после местного офтальмологического применения у животных и человека. У 64 здоровых добровольцев после однократной инстилляции 0,6% офтальмологической суспензии максимальная концентрация безифлоксацина в слезной жидкости достигалась примерно через 10 минут и в среднем составляла 610 ± 540 мкг/г. Данный показатель был значительно выше, чем концентрации, описанные после однократной инстилляции офтальмологических препаратов ципрофлоксацина (0,3%), офлоксацина (0,3%) и левофлоксацина (0,5%). Через 24 часа концентрация составляла около 1,6 мкг/г. На основании полученных концентраций и значений MIC90 для основных глазных возбудителей – *S. pneumoniae, S. aureus, S. epidermidis* и *H. influenzae* – отношение C_{max}/MIC90 составляло ≥1220, а отношение AUC0–24/MIC90 – ≥2500. Для этих микроорганизмов использовались значения MIC90 0,125; 0,25; 0,5 и 0,06 мкг/мл соответственно [10]. Высокие концентрации безифлоксацина в слезной жидкости в сочетании с высокими значениями отношений C_{max}/MIC90 и $AUC_{0–24}$/MIC90 позволяют предположить, что препарат обладает значительным потенциалом в отношении элиминации бактериальных возбудителей с поверхности глаза.

При многократном применении у пациентов с клинически диагностированным бактериальным конъюнктивитом системная экспозиция оставалась низкой: средняя максимальная концентрация безифлоксацина в плазме составляла менее 0,5 нг/мл [10].

Отдельное исследование у 108 здоровых добровольцев оценивало концентрации безифлоксацина, гатифлоксацина и моксифлоксацина непосредственно в ткани конъюнктивы. Через 15 минут после инстилляции средняя концентрация безифлоксацина составляла 2,30 мкг/г. Несмотря на более высокие начальные концентрации моксифлоксацина, для безифлоксацина была отмечена наибольшая средняя продолжительность пребывания препарата в ткани конъюнктивы – 4,7 часа против 3,0 часа для моксифлоксацина и 2,9 часа для гатифлоксацина [11].

Фармакокинетический профиль безифлоксацина характеризуется быстрым достижением высоких концентраций в слезной пленке и присутствием препарата в тканях глазной поверхности в течение нескольких часов после инстилляции. Эти свойства формируют фармакокинетическое обоснование режима местного применения препарата.

БЕЗОПАСНОСТЬ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Эффективность антибактериальной терапии должна рассматриваться одновременно с ее переносимостью.

В рандомизированном двойном слепом исследовании безопасности участвовали 518 пациентов в возрасте от 1 года. Безифлоксацин 0,6% применяли три раза в сутки в течение 7 дней и сравнивали с безопасностью его носителя (vehicle). Нежелательные явления со стороны органа зрения, возникшие во время лечения, были зарегистрированы у 4,9% пациентов в группе безифлоксацина и у 6,5% в группе vehicle; различие не было статистически значимым. Серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, не зарегистрировано [12].

Результаты этого исследования дополняют данные эффективности и показывают благоприятный профиль переносимости безифлоксацина при применении по схеме три раза в сутки [3, 10, 11].

ПОЛИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ЕЩЕ ОДИН АРГУМЕНТ В ПОЛЬЗУ ШИРОКОГО СПЕКТРА АКТИВНОСТИ

Клиническая картина бактериального конъюнктивита может быть обусловлена не одним, а несколькими бактериальными возбудителями, что важно учитывать при выборе эмпирической терапии. В дополнительном анализе Blondeau и соавт., объединившем данные пяти клинических исследований безифлоксацина в форме суспензии 0,6%, оценивались видовой состав возбудителей, их чувствительность к антибиотикам и результаты лечения у детей в возрасте 1–17 лет с культурально подтвержденным бактериальным конъюнктивитом [13].

Среди 730 детей монобактериальная инфекция выявлена в 76,4% случаев, а полибактериальная – в 23,6%, то есть примерно у каждого четвертого пациента. Всего было идентифицировано 67 бактериальных видов, соответствовавших критериям потенциально причинных возбудителей. В обеих группах наиболее часто встречались *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* и *Streptococcus mitis* / группа *S. mitis*. При полибактериальных инфекциях чаще доминировали *S. mitis* / группа *S. mitis* (8,7% против 4,3%; p=0,032) и *Moraxella catarrhalis* (4,7% против 0,5%; p<0,001), тогда как *S. pneumoniae* выявлялся реже (14,0% против 28,1%; p<0,001) [13].

Микробиологическая эффективность лечения безифлоксацином на четвертый день также различалась в зависимости от типа инфекции. Эрадикация возбудителей была достигнута в 79,1% случаев полибактериальной и в 92,3% случаев монобактериальной инфекции. В группе носителя препарата эти показатели составили 53,7% и 60,9% соответственно. Различия между безифлоксацином и носителем были статистически значимыми как при полибактериальных (p=0,005), так и при монобактериальных инфекциях (p<0,001) [13].

Анализ минимальных подавляющих концентраций (МПК) показал, что чувствительность большинства исследованных микроорганизмов к фторхинолонам была сопоставима при обоих типах инфекции. Исключением стал *Staphylococcus epidermidis*: для изолятов, выделенных при полибактериальных инфекциях, значения МПК90 исследованных фторхинолонов были как минимум на три двукратных разведения выше, чем для изолятов при монобактериальных инфекциях. В частности, МПК90 безифлоксацина составляла 0,25 мкг/мл и 0,125 мкг/мл соответственно. Эти результаты отражают активность препаратов *in vitro*, но не позволяют напрямую прогнозировать клинический ответ у отдельного пациента [13].

Данные анализа подтверждают, что полибактериальные инфекции составляют существенную долю случаев бактериального конъюнктивита у детей и характеризуются определенными особенностями видового состава возбудителей. Поскольку лечение нередко начинается до получения результатов посева, широкая антибактериальная активность остается важным критерием выбора эмпирической терапии [2, 13].

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДАННЫХ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ

Совокупность имеющихся данных позволяет рассматривать безифлоксацин 0,6% как обоснованный вариант местной терапии бактериального конъюнктивита, вызванного чувствительными микроорганизмами.

Его место в терапии определяется несколькими характеристиками: доказанной эффективностью в рандомизированных исследованиях, высокой микробиологической эрадикацией, активностью в отношении основных грамположительных и грамотрицательных возбудителей, включая некоторые устойчивые стафилококковые изоляты, сбалансированным воздействием на ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, а также способностью создавать высокие концентрации на поверхности глаза при низкой системной экспозиции [1,3,6-13].

Отдельное практическое значение имеет то, что безифлоксацин разрабатывался именно как препарат для местного офтальмологического применения. Это позволяет концентрировать антибактериальное воздействие непосредственно в очаге инфекции при минимальной системной экспозиции. Вместе с тем такое применение не исключает формирования или наличия перекрестной резистентности с другими фторхинолонами [1, 2].

Безифлоксацин предназначен для применения у взрослых пациентов и детей в возрасте от 1 года. Рекомендуемый режим терапии предусматривает местное офтальмологическое применение препарата путем инстилляции по 1 капле в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3 раза в сутки. Для обеспечения оптимального режима терапии между последовательными инстилляциями рекомендуется соблюдать интервал продолжительностью не менее 4 и не более 12 часов. Стандартная продолжительность курса лечения составляет 7 дней, что соответствует рекомендованной схеме применения препарата при соответствующих показаниях [2].

Выбор антибактериальной терапии при конъюнктивите должен быть основан на сочетании клинической картины, вероятной этиологии, локальных данных об антибиотикорезистентности и доказательств эффективности и безопасности конкретного препарата.

Важно помнить, что микробиологическая эрадикация является не единственным критерием эффективности: клинический исход зависит также от природы воспалительного процесса, состояния глазной поверхности и правильности первоначального диагноза. Поэтому рациональная антибактериальная терапия предполагает не только выбор эффективного препарата, но и своевременную повторную оценку пациента при отсутствии ожидаемого клинического ответа.

Литература

1. Абакаров С.А., Абу Заалан К.А., Лоскутов И.А. Безифлоксацин: современный подход к терапии бактериального конъюнктивита. Клиническая офтальмология. 2025;25(4):290–294. DOI: 10.32364/2311-7729-2025-25-4-10.
2. Безиванс® 0,6 %, капли глазные: общая характеристика лекарственного препарата. – ООО «Бауш Хелс»; ОХЛП ЛП-N-(005333)-(РГ-RU) от 10.10.2024
3. Haas W, Gearinger LS, Usner DW, Decory HH, Morris TW. Integrated analysis of three bacterial conjunctivitis trials of besifloxacin ophthalmic suspension, 0.6%: etiology of bacterial conjunctivitis and antibacterial susceptibility profile. Clin Ophthalmol. 2011;5:1369-79. doi: 10.2147/OPTH.S23519. Epub 2011 Sep 21. PMID: 22034556; PMCID: PMC3198410.
4. Asbell PA, Sanfilippo CM, DeCory HH. Antibiotic resistance of bacterial pathogens isolated from the conjunctiva in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular micRoorganisms (ARMOR) surveillance study (2009-2021). Diagn Microbiol Infect Dis. 2024 Jan;108(1):116069. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116069. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37918187.
5. Alter SJ, Sanfilippo CM, Asbell PA, DeCory HH. Antibiotic Resistance Among Pediatric-Sourced Ocular Pathogens: 8-Year Findings From the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) Surveillance Study. Pediatr Infect Dis J. 2019 Feb;38(2):138-145. doi: 10.1097/INF.0000000000002206. PMID: 30281547; PMCID: PMC6343952.
6. Cambau E, Matrat S, Pan XS, Roth Dit Bettoni R, Corbel C, Aubry A, Lascols C, Driot JY, Fisher LM. Target specificity of the new fluoroquinolone besifloxacin in Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus and Escherichia coli. J Antimicrob Chemother. 2009 Mar;63(3):443-50. doi: 10.1093/jac/dkn528. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19147516.
7. Blondeau J., DeCory H. In Vitro Time-Kill Studies of Besifloxacin Alone or in Combination with Benzalkonium Chloride Against Common Ocular Pathogens // Pharmaceuticals. – 2021. – Vol. 14, No. 6. – Art. 517. – DOI: https://doi.org/10.3390/ph14060517
8. Tepedino ME, Heller WH, Usner DW, Brunner LS, Morris TW, Haas W, Paterno MR, Comstock TL. Phase III efficacy and safety study of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in the treatment of bacterial conjunctivitis. Curr Med Res Opin. 2009 May;25(5):1159-69. doi: 10.1185/03007990902837919. PMID: 19323612.
9. McDonald MB, Protzko EE, Brunner LS, Morris TW, Haas W, Paterno MR, Comstock TL, Usner DW. Efficacy and safety of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% compared with moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% for treating bacterial conjunctivitis. Ophthalmology. 2009 Sep;116(9):1615-1623.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.014. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19643483.
10. Proksch JW, Granvil CP, Siou-Mermet R, Comstock TL, Paterno MR, Ward KW. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin following topical administration to rabbits, monkeys, and humans. J Ocul Pharmacol Ther. 2009 Aug;25(4):335-44. doi: 10.1089/jop.2008.0116. PMID: 19492955.
11. Torkildsen G, Proksch JW, Shapiro A, Lynch SK, Comstock TL. Concentrations of besifloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in human conjunctiva after topical ocular administration. Clin Ophthalmol. 2010 Apr 26;4:331-41. doi: 10.2147/opth.s9163. PMID: 20463802; PMCID: PMC2861941.
12. Malhotra R, Ackerman S, Gearinger LS, Morris TW, Allaire C. The safety of besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% used three times daily for 7 days in the treatment of bacterial conjunctivitis. Drugs R D. 2013 Dec;13(4):243-52. doi: 10.1007/s40268-013-0029-1. PMID: 24142473; PMCID: PMC3851703.
13. Blondeau JM, Proskin HM, Sanfilippo CM, DeCory HH. Characterization of Polybacterial versus Monobacterial Conjunctivitis Infections in Pediatric Subjects Across Multiple Studies and Microbiological Outcomes with Besifloxacin Ophthalmic Suspension 0.6. Clin Ophthalmol. 2021 Nov 10;15:4419-4430. doi: 10.2147/OPTH.S335197. PMID: 34785887; PMCID: PMC8591116.

Erid 2VSb5xuTZ4e