

Profilaktyka zakażeń po operacji zaćmy: fluorochinolony i leki przeciwzapalne – pojedynczo czy w preparatach złożonych?

Infections prophylaxis after cataract surgery: fluoroquinolones and anti-inflammatory drugs – alone or in combined medications?

Justyna Izdebska¹, Marta Wróblewska², Agnieszka Piechal³,
Marta Misiuk-Hojło⁴

¹ Katedra i Klinika Okulistyki, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek Szaflik

² Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Wróblewska

³ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel

⁴ Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło



NAJWAŻNIEJSZE

W wytycznych zaleca się różne czasy stosowania fluorochinolonów i glikokortykosteroidów po operacji zaćmy. Dlatego uzasadnione wydaje się podawanie tych leków w oddzielnych preparatach.

HIGHLIGHTS

The guidelines recommend different durations of use of fluoroquinolones and glucocorticoids after cataract surgery. Therefore, it seems reasonable to administer these drugs in separate preparations.

STRESZCZENIE

Operacja zaćmy jest jedną z najczęściej wykonywanych procedur medycznych. Obecnie najczęściej stosowanymi lekami przeciwbakteryjnymi po zabiegach okulistycznych są moksyfloksacyna i lewofloksacyna. Spośród steroidowych leków o działaniu przeciwzapalnym powszechnie wykorzystuje się etabonian loteprednolu lub fosforan deksametazonu. Ze względu na to, że obecnie obowiązujące wytyczne po operacji zaćmy zalecają różne czasy stosowania fluorochinolonów (1–2 tygodnie) i glikokortykosteroidów (3–4 tygodnie), to wydaje się uzasadnione podawanie tych leków w oddzielnych preparatach obecnie dostępnych na rynku. Istnieje bowiem obawa, że stosowanie preparatów złożonych może spowodować zbyt długie przyjmowanie przez pacjenta fluorochinolonu, by utrzymane zostało przeciwzapalne działanie glikokortykosteroidów w miejscu operowanym, to zaś może doprowadzić do selekcji szczepów opornych i zwiększa ryzyko działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: operacje zaćmy, leczenie pooperacyjne, preparaty złożone

ABSTRACT

Cataract surgery is one of the most commonly performed medical procedures. Currently, the most commonly used antibacterials after ophthalmic surgery are moxifloxacin and levofloxacin. Of the steroidal anti-inflammatory drugs, loteprednol etabonate or dexamethasone phosphate are commonly used. Due to the fact that the current guidelines recommend different durations of use of

fluorquinolones (1–2 weeks) and glucocorticosteroids (3–4 weeks) in patients after cataract surgery, it seems justified to administer these drugs in separate preparations currently available on the market. There is a concern that the use of combination preparations may cause the patient to take fluoroquinolone for too long to maintain the anti-inflammatory effect of corticosteroids in the surgical site, and this may lead to the selection of resistant strains and increase the risk of adverse effects.

Key words: cataract surgeries, postoperative treatment, combined preparations

WSTĘP

Jedną z najczęściej wykonywanych procedur medycznych jest operacja zaćmy. Mimo że powikłania po niej nie są częste, to właściwa opieka po tym zabiegu jest kluczowa, by zapewnić pożądany efekt. Dlatego też towarzystwa naukowe opracowały wytyczne postępowania farmakologicznego po operacji zaćmy. Wśród zalecanych leków znajdują się te o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwzapalnym.

Obecnie najczęściej stosowanymi preparatami przeciwbakteryjnymi po zabiegach okulistycznych są moksyflokscyna i lewofloksacyna. Ta ostatnia to fluorochinolon III generacji o szerokim spektrum działania o wysokiej, utrzymującej się w czasie skuteczności, niskiej toksyczności. Lewofloksacyna posiada uznaną rolę w leczeniu i zapobieganiu zakażeń oka i jest wykorzystywana w wielu ośrodkach w ramach profilaktyki zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacjach zaćmy na podstawie wniosków z wieloośrodkowego badania przeprowadzonego przez European Society of Cataract and Refractive Surgeons [1]. Moksyflokscyna jest fluorochinolonem najnowszej, IV generacji i spośród leków z tej grupy odznacza się osiągnięciem najwyższego stężenia w tkankach oka. Co istotne, jest ona również jedynym lekiem przeciwbakteryjnym dostępnym w kroplach do oczu niezawierającym konserwantu. Krople do oczu zawierające moksyflokscynę są dopuszczone do stosowania u dzieci (w tym noworodków), jednak ze względu na ograniczone dane kliniczne nt. bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej zaleca się, aby u tych pacjentów uciskać palcem kanalikę łzową przez ok. 2–3 min od podania kropli w celu zapobieżenia wchłanianiu leku przez błonę śluzową nosa.

Ze steroidowych leków o działaniu przeciwzapalnym powszechnie stosuje się etabonian loteprednolu, alkoholowe zawiesiny deksametazonu lub fosforan deksametazonu. Stopień penetracji leku przez ścianę gałki ocznej zależy od jego formy chemicznej. Najłatwiej przenikają substancje w formie octanów, następnie zawiesiny alkoholowe, a najslabiej – fosforany. Najlepsze parametry w tym zakresie ma lipofilny 1% octan prednizolonu. Jego bezpośrednią pochodną jest etabonian loteprednolu mający 10 razy większą lipofilność niż deksametazon [2]. Z kolei o skuteczności

glikokortykosteroidu decyduje zdolność do przenikania do tkanek oka oraz internalizacji z receptorem GCR (*glucocorticoid receptor*). Etabonian loteprednolu ma większą moc działania niż fosforan deksametazonu oraz 4,3 razy większe powinowactwo do receptora GCR [3]. Skuteczność przeciwzapalną i bezpieczeństwo loteprednolu potwierdzili Chen i wsp. w 2021 r. [4]. Porównywali oni działanie kropli do oczu zawierających 0,5% roztwór tego leku z 1% roztworem prednizolonu, oba leki podawano chorym po przeszczepieniu rogówki. Nie stwierdzono różnic między poszczególnymi grupami pod względem liczby odrzuconych przeszczepów, natomiast w 6. miesiącu po operacji w grupie otrzymującej prednizolon ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP, *intraocular pressure*) było statystycznie znamienne wyższe niż w grupie otrzymującej loteprednol. Parametr ten badali także Sheppard i wsp. [5], dokonując analizy publikacji dotyczących wpływu etabonianu loteprednolu na ciśnienie wewnątrzgałkowe. Wyniki wszystkich analizowanych badań potwierdziły nieznaczny wpływ tego leku na podwyższenie IOP, niezależnie od postaci, dawki, schematu dawkowania lub czasu leczenia. Badania kliniczne wykazały, że krople do oczu zawierające etabonian loteprednolu mają znacząco mniejszy wpływ na wzrost IOP niż krople z octanem prednizolonu lub deksametazonem. Zatem stosowanie etabonianu loteprednolu zapewnia kontrolę pooperacyjnego odczynu zapalnego lekiem o dużej skuteczności i wysokim profilu bezpieczeństwa [5, 6].

O ile rodzaj zalecanych leków pozostaje zbliżony, o tyle nie zostało precyzyjnie określone, czy zalecane grupy leków należy stosować jako preparaty pojedyncze czy łączone.

Polskie Towarzystwo Okulistyczne w wytycznych z 2018 r. sugeruje, że pacjenci po operacji zaćmy powinni otrzymywać krople z antybiotykiem z grupy fluorochinolonów przez 7–14 dni oraz steroidowy i ewentualnie niesteroidowy lek przeciwzapalny przez 4 tygodnie. Terapia przeciwinfekcyjna i terapia przeciwzapalna mają różny czas trwania i powinny uwzględniać przede wszystkim wartość kliniczną samych leków, a nie ich dostępność w preparatach złożonych. Powinny opierać się na najnowocześniejszych substancjach zapewniających nie tylko najwyższą skuteczność

terapeutyczną i bezpieczeństwo, ale również elastyczność czasu leczenia, co najlepiej osiągnąć przy użyciu preparatów pojedynczych.

Stowarzyszenie Chirurgów Okulistów Polskich w wytycznych z 2021 r. proponuje nieznacznie odmienne podejście. Kładzie nacisk na stosowanie antybiotyków krótko i intensywnie (w maksymalnej dopuszczalnej dawce przez 5–7 dni). Sugeruje także stosowanie preparatów łączonych lewofloksacyny i fosforanu deksametazonu przez 7 dni, a następnie kontynuowanie jedynie glikokortykosteroidoterapii miejscowej, która powinna być podawana łącznie przez 21 dni. Wziąwszy pod uwagę różnicę między długością terapii antybiotykowej (5–7 dni) a długością terapii steroidowej (21 dni), również i przy takim podejściu optymalne wydaje się zastosowanie oddzielnych preparatów, opartych na fluorochinolonie najnowszej generacji i na glikokortykosteroidzie o dużej sile działania i wyjątkowym profilu bezpieczeństwa.

Ze względu na rozbieżne poglądy co do formy stosowania fluorochinolonów i leków przeciwzapalnych w profilaktyce okołoperacyjnej, jakie panują wśród specjalistów chorób oczu, poprosiliśmy o opinię na ten temat eksperta z dziedziny farmakologii klinicznej i eksperta z dziedziny mikrobiologii lekarskiej.

OPINIA EKSPERTA Z DZIEDZINY FARMAKOLOGII KLINICZNEJ

Ze względu na dobrą penetrację do oka oraz działanie na bakterie zarówno Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne w profilaktyce i leczeniu schorzeń okulistycznych zaleca się fluorochinolony III generacji (lewofloksacynę) i naftarydynochinolony, czyli chinoliny IV generacji (bezyfloksacynę, gatyfloksacynę, moksyflokscynę).

Sharma i wsp. [7] porównywali penetrację moksyflokscyny podawanej w kroplach do oczu oraz doustnie u chorych poddawanych operacji zaćmy. Pacjentom otrzymującym krople 0,5% moksyflokscyny podawano lek w odstępach 15-minutowych, rozpoczynając 75 min przed zabiegiem. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia doustnego otrzymywali lek 12 h przed zabiegiem w jednorazowej dawce 400 mg. Stężenie moksyflokscyny w cieczy wodnistej było niższe w grupie otrzymującej tabletkę ($0,504 \pm 0,30 \mu\text{g/ml}$) niż w grupie leczzonej kroplami ($2,04 \pm 0,72 \mu\text{g/ml}$), co świadczy o tym, że uzasadnione jest podawanie leku miejscowo w kroplach do oczu.

Porównawszy ze sobą chinolony IV generacji (0,6% bezyfloksacyna, 0,5% moksyflokscyna, 0,5% gatyfloksacyna), wykazano, że po podaniu do worka spojówkowego osiągają one stężenie maksymalne (C_{max} , *maximum concentration*) w tkance spojówkowej po 15 min, a spośród nich najwyższe C_{max} osiągała moksyflokscyna. W ciągu kolejnych godzin stężenie każdego z leków zmniejszało się stopniowo

i po 12 h od podania leku najwyższe stężenie nadal miała moksyflokscyna. Po kolejnych 12 h w badanych tkankach gatyfloksacyna osiągała najniższe stężenie, a najwyższe – bezyfloksacyna (tab. 1). Wykazano jednocześnie, że każdy z fluorochinolonów był dobrze tolerowany i przez co najmniej 2 h osiągał w spojówce stężenie powyżej MIC_{90} (*minimal inhibitory concentration*) dla *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* [8].

TABELA 1

Średnie stężenie (mg/g \pm SD) wybranych fluorochinolonów w tkance spojówkowej (na podstawie [8]).

	15 min	2 h	6 h	12 h	24 h
0,6% bezyfloksacyna	2,30 $\pm 1,42$	0,418 $\pm 0,281$	0,324 $\pm 0,355$	0,122 $\pm 0,196$	0,0338 $\pm 0,0262$
0,5% moksyflokscyna	10,7 $\pm 5,89$	0,845 $\pm 0,440$	0,228 $\pm 0,162$	0,146 $\pm 0,123$	0,0248 $\pm 0,0309$
0,5% gatyfloksacyna	4,03 $\pm 3,84$	0,448 $\pm 0,284$	0,162 $\pm 0,205$	0,0586 $\pm 0,0675$	0,0186 $\pm 0,0133$

W innym badaniu przeprowadzonym u chorych poddawanych operacji zaćmy porównywano stężenie w cieczy wodnistej leków podanych w postaci kropli zawierających roztwór 0,5% moksyflokscyny lub 0,3% gatyfloksacyny. Pacjenci otrzymywali przed zabiegiem łącznie 4 dawki (w odstępie 10 min) badanego leku (po 1 kropli). Bezpośrednio po rozpoczęciu zabiegu pobrano próbkę cieczy wodnistej. Wykazano, że stężenie moksyflokscyny było ok. 3,8 razy wyższe niż stężenie gatyfloksacyny ($1,8 \pm 1,21 \mu\text{g/ml}$ vs $0,48 \pm 0,34 \mu\text{g/ml}$), moksyflokscyna miała również wyższą skuteczność przeciwko *Staphylococcus epidermidis* [9].

Bucci i wsp. [10] porównali parametry farmakokinetyczne 1,5% lewofloksacyny i 0,5% moksyflokscyny u chorych otrzymujących badane leki w kroplach do oczu przed operacją zaćmy. Wyniki wykazały wyższą wartość C_{max} ($1,43 \mu\text{g/ml}$) i pola pod krzywą (AUC , *area under curve*) dawka-odpowiedź (AUC_{0-6} – $6,1 \mu\text{g min/ml}$) w cieczy wodnistej dla lewofloksacyny niż dla moksyflokscyny (C_{max} – $0,87 \mu\text{g/ml}$; AUC_{0-6} – $3,8 \mu\text{g min/ml}$). Autorzy sugerują, że lewofloksacyna może mieć większy potencjał bakteriobójczy. W piśmiennictwie dostępne są również publikacje oceniające farmakokinetykę chinolonów podanych łącznie z glikokortykosteroidem.

Gomes i wsp. [11] porównywali preparat 0,5% moksyflokscyny podawanej w kroplach do oczu jako preparat pojedynczy z preparatem zawierającym dodatkowo 0,1% deksametazon u chorych poddanych rutynowej fakoemulsyfikacji z implantacją soczewki wewnątrzgałkowej. Każdy badany lek podawano co 15 min przez 1 h przed zabiegiem. W grupie otrzymującej moksyflokscynę łącz-

nie z deksametazonem średnie stężenie moksyflokscyny w cieczy wodnistej wynosiło 1644,3 ng/ml, a w grupie otrzymującej tylko moksyflokscynę osiągało 1280,8 ng/ml ($p = 0,01$). W obu grupach stężenie moksyflokscyny przekraczało wartości MIC dla *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. W grupie chorych otrzymujących moksyflokscynę z deksametazonem stężenie leku wyższe niż MIC dla gatunków z rodzaju *Enterococcus* wykryto w 100% próbek, a w grupie otrzymującej preparat pojedynczy – też 100%. W przypadku szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na chinolony w grupie otrzymującej preparat złożony stężenie leku wynosiło więcej niż MIC w 44% próbek, a w grupie otrzymującej samą moksyflokscynę – tylko w 23%.

W badaniu klinicznym iPERME porównywano pod względem stężenia w cieczy wodnistej lewoflokscynę podawaną łącznie z deksametazonem z pojedynczymi składnikami podawanymi w kroplach do oczu pacjentom, w których przypadku przeprowadzono zabieg leczenia zaćmy. Wyniki nie wykazały istotnych różnic w stężeniu lewoflokscyny między grupą otrzymującą preparat pojedynczy a grupą przyjmującą lek złożony, co świadczy o tym, że nie wykazano interakcji w penetracji leków do oka [12].

Solomon i wsp. [13] wykazali, że terapia preparatem złożonym (zawierającym 1% octan prednizolonu, 0,5% gatyflokscynę oraz 0,075% bromfenak sodowy) podawanym w kroplach do oczu jest tak samo skuteczna jak podawanie osobnych preparatów. Częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu badanych grupach.

Emami i wsp. [14] porównywali skuteczność glikokortykosteroidów podawanych łącznie z antybiotykiem ze skutecznością samego antybiotyku u chorych z klinicznie rozpoznaniem zapaleniem wnętrza gałki ocznej i u pacjentów po operacji wewnątrzgałkowej lub iniekcji do ciała szklistego. W przeglądzie uwzględniono 4 badania kliniczne, w których wzięło udział łącznie 264 uczestników. Pacjenci otrzymywali deksametazon jako terapię wspomagającą oraz 2 antybiotyki działające na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Leki podawano doszklistkowo. Autorzy stwierdzili, że dowody wskazujące na wyższą skuteczność wspomagającej terapii steroidowej w porównaniu z antybiotykami podawanymi pojedynczo w leczeniu ostrego zapalenia wnętrza gałki ocznej są niewystarczające, toteż zalecili przeprowadzenie kolejnych badań zaplanowanych w jednolity i spójny sposób.

Chen i wsp. [4] porównywali skuteczność i bezpieczeństwo kropli do oczu 1% prednizolonu ($n = 96$) i 0,5% loteprednolu ($n = 138$) podawanych chorym po przeszczepieniu rogówki. U 35 pacjentów otrzymujących krople z prednizolonem i 27 leczonych loteprednolem wystąpiło indukowane glikokortykosteroidami zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych róż-

nic w średniej wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego po 1 tygodniu, 1 miesiącu, 3 miesiącach i 12 miesiącach od zabiegu. W 6. miesiącu po operacji w grupie otrzymującej prednizolon ciśnienie wewnątrzgałkowe było statystycznie znamienne wyższe niż w grupie otrzymującej loteprednol. Nie stwierdzono różnic między grupami w liczbie odrzuconych przeszczepów [4].

OPINIA EKSPERTA Z DZIEDZINY MIKROBIOLOGII LEKARSKIEJ

Oporność drobnoustrojów na leki przeciwdrobnoustrojowe stanowi obecnie coraz większy problem dla zdrowia publicznego. Prognozuje się, że w 2050 r. liczba zgonów z powodu zakażeń o takiej etiologii wyniesie na świecie 10 mln – więcej niż na skutek chorób nowotworowych [15]. Konieczne jest więc racjonalne stosowanie antybiotyków i innych leków przeciwdrobnoustrojowych, a także przestrzeganie procedur kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną (w tym szpitalnych), by zapobiegać szerzeniu się takich szczepów.

W celu ograniczenia ryzyka powstania opornych szczepów patogenów zaleca się, żeby antybiotyki i inne leki przeciwdrobnoustrojowe stosować zgodnie z następującymi zasadami:

- używać tych leków tylko wtedy, gdy jest to uzasadnione
- podawać odpowiednio duże dawki
- stosować te leki przez jak najkrótszy czas zalecany jako skuteczny w danym rodzaju zakażenia
- ściśle przestrzegać odstępów między dawkami.

Stosowanie zbyt małej dawki leku przeciwdrobnoustrojowego lub opóźnienie przyjęcia kolejnej jego dawki powoduje zbyt niskie stężenie w miejscu infekcji, a tym samym selekcję szczepów opornych. Jak już wspomniano, profilaktyce tego zjawiska służy też ograniczenie stosowania tych leków tylko do uzasadnionych wskazań oraz przez odpowiednio krótki czas.

W okulistyce eksperci są zgodni co do skuteczności stosowania w profilaktyce pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej miejscowo jodowanego powidonu przed zabiegiem usunięcia zaćmy oraz iniekcji cefuroksymu do komory przedniej oka pod koniec operacji. Niedawno ukażała się obszerna metaanaliza obejmująca ponad 6,8 mln gałek ocznych u pacjentów po operacji usunięcia zaćmy [16]. W tej pracy stwierdzono, że również iniekcje do gałki ocznej cefazoliny, wankomycyny lub moksyflokscyny są skuteczne w profilaktyce zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji usunięcia zaćmy. Kolejną metodą profilaktyki tego powikłania jest jednorazowe doszklistkowe wstrzyknięcie preparatu złożonego zawierającego 3 mg triamcynolonu i 0,2 mg moksyflokscyny, nie jest on jednak obecnie dostępny w Polsce [17].

Nadal brak jest jednolitych zaleceń dotyczących miejscowego stosowania leków przeciwbakteryjnych (głównie fluorochinolonów) w okresie pooperacyjnym po usunięciu zaćmy. Niektórzy okuliści uważają, że w takiej sytuacji nie powinno się rutynowo stosować miejscowo podawanych leków przeciwbakteryjnych, lecz podawać je wyłącznie w skomplikowanych przypadkach [17, 18].

Chinolony (w tym fluorochinolony) należą do syntetycznych chemioterapeutyków o działaniu przeciwbakteryjnym. Tak więc związki te nie są antybiotykami, gdyż nie mają pierwowzoru w naturze i są wyłącznie produktami syntezy chemicznej. Mechanizm działania tych leków obejmuje hamowanie enzymów bakteryjnych – gyrazy DNA i topoizomerazy IV. Fluorochinolony należą do chemioterapeutyków o szerokim spektrum działania, obejmującym zarówno bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne. Z tego względu są one chętnie stosowane i zalecane przez klinicystów (w tym okulistów). Nie jest to korzystne zjawisko, gdyż zwiększa ekspozycję bakterii na te leki, a tym samym podnosi ryzyko selekcji szczepów opornych.

Najnowsza, IV generacja chinolonów – naftyrydynochinolony (np. moksyflokscyna) – charakteryzuje się jeszcze lepszą penetracją do tkanek oka niż poprzednie generacje tej grupy, a także większą aktywnością w stosunku do lekoopornych szczepów bakterii Gram-dodatnich. Ze względu na to, że w etiologii zapalenia wnętrza gałki ocznej po zabiegu usunięcia zaćmy dominują bakterie Gram-dodatnie, w profilaktyce tego powikłania wskazane jest stosowanie fluorochinolonów III i IV generacji. Należy jednak podkreślić, że w przypadku pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej coraz częściej są izolowane metycylinooporne szczepy *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* wykazujące oporność także na fluorochinolony nowszych generacji [19].

Niestety, zarówno stosowanie zbyt małych dawek, jak i przedłużone podawanie leków przeciwbakteryjnych w terapii lub profilaktyce zakażeń sprzyja selekcji szczepów opornych na te związki [20]. Dotyczy to szczególnie chinolonów, gdyż ich używanie cechuje się stosunkowo szybką selekcją takich szczepów w porównaniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi. Iwasaki i wsp. stwierdzili w latach 2014–2016 statystycznie znamienne wzrost MIC moksyflokscyny i gatyflokscyny wobec bakterii Gram-dodatnich izolowanych od pacjentów z zapaleniem rogówki [20]. Oznacza to, że należy zwrócić uwagę na racjonalne stosowanie tych leków – podawanie odpowiednio dużych dawek i ograniczony do niezbędnego minimum czas terapii. Pod tym względem preparat pojedynczy jest bardziej wskazany niż preparat złożony, gdyż zgodnie z wytycznymi aktualnie obowiązującymi w okulistyce lek przeciwzapalny powinno się podawać po operacji zaćmy dłużej niż lek przeciwbakteryjny. Należy jednak zwrócić uwagę na publikowane wyniki badań klinicznych wskazu-

jącej na skuteczność stosowania preparatów złożonych. Rizzo i wsp. dokonali analizy działania przez 7 dni kropli do oczu zawierających lewofloksacynę i deksametazon u pacjentów po operacji usunięcia zaćmy [21]. Okazało się, że stężenie tych leków w miejscu operowanym jest wystarczająco wysokie, by zapobiec infekcji i jednocześnie zahamować proces zapalny mimo stosunkowo krótkiego czasu terapii. W przeciwieństwie do glikokortykosteroidów, które powinny być stosowane w malejących dawkach, antybiotyki i inne chemioterapeutyki przeciwbakteryjne muszą być stosowane w odpowiednio wysokich dawkach przez cały czas terapii [22].

Należy podkreślić, że decyzja o wyborze określonego leku przeciwbakteryjnego w danej placówce ochrony zdrowia w dużej mierze zależy od lokalnych wzorów lekowrażliwości drobnoustrojów izolowanych od pacjentów danego szpitala czy nawet oddziału (tzw. mapa epidemiologiczna).

PODSUMOWANIE

Ze względu na to, że w obowiązujących wytycznych zalecany jest różny czas stosowania fluorochinolonów (1–2 tygodnie) i glikokortykosteroidów (3–4 tygodnie) po operacji zaćmy, uzasadnione wydaje się podawanie tych leków w oddzielnych preparatach dostępnych na rynku. Istnieje bowiem ryzyko, że stosowanie preparatów złożonych może doprowadzić do zbyt długiego przyjmowania przez pacjenta fluorochinolonu, by utrzymać przeciwzapalne działanie glikokortykosteroidów w miejscu operowanym, a to może prowadzić do selekcji szczepów opornych i zwiększyć ryzyko działań niepożądanych.

Optymalne wydaje się zastosowanie oddzielnych terapii opartych na najbardziej zaawansowanych związkach, przy dobrym doświadczeniu terapeutycznym lekarza, zapewniających skuteczność terapii. Terapia przeciwnieinfekcyjna i terapia przeciwzapalna powinny uwzględniać przede wszystkim wartość kliniczną samych leków, a nie ich dostępność w preparatach złożonych. Sięgnięcie po oddzielne preparaty pozwala na dowolne dobranie czasu terapii i uwzględnia indywidualne potrzeby pacjenta.

Należy na bieżąco obserwować wyniki badań klinicznych dotyczących skrócenia czasu stosowania glikokortykosteroidów do 1 tygodnia lub zastosowanie w jednorazowej dawce leku przeciwbakteryjnego w połączeniu z glikokortykosteroidem, podawanych w postaci wstrzyknięcia do ciała szklistego oka podczas zabiegu okulistycznego.

Jeśli zostanie to uwzględnione w zaktualizowanych wytycznych okulistycznych, wówczas przyjmowanie przez pacjenta jednego preparatu złożonego przez 7 dni będzie rozwiązaniem, które zwiększy szansę na wypełnienie przez niego zaleceń lekarza okulisty i zmniejszy ryzyko, że ze względu na problemy finansowe nie wykupi jednego z leków w odrębnych preparatach. W przypadku prepara-

tu złożonego (lek przeciwbakteryjny z glikokortykosteroidem) wstrzykiwanego do ciała szklistego oka w czasie zabiegu stosowanie przez pacjenta miejscowo kropli do oczu w okresie pooperacyjnym nie będzie zalecane.

O ostatecznym schemacie leczenia danego pacjenta decyduje, oczywiście, lekarz okulista – samodzielnie lub po konsultacji z panelem specjalistów, z uwzględnieniem lokalnych wzorów lekowrażliwości drobnoustrojów.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Justyna Izdebska

Katedra i Klinika Okulistyki, Wydział Lekarski,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24/26
e-mail: justyna.izdebska@wum.edu.pl

ORCID

Justyna Izdebska – ID – <http://orcid.org/0000-0002-5289-6860>
Marta Wróblewska – ID – <http://orcid.org/0000-0002-9126-7442>
Agnieszka Piechal – ID – <http://orcid.org/0000-0002-0335-3288>
Marta Misiuk-Hojo – ID – <http://orcid.org/0000-0002-4020-3203>

Piśmiennictwo

1. Seal DV, Barry P, Gettinby G et al.; ESCRS Endophthalmitis Study Group. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 2006; 32(3): 396-406. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.02.014> [erratum in: *J Cataract Refract Surg.* 2006; 32(5): 709].
2. Alberth M, Winwood D, Bodor N. Lipophilicity, solubility and permeability of loteprednol etabonate: a novel, soft anti-inflammatory corticosteroid. *J Biopharm Sci.* 1991; 2(2): 115-25.
3. Samudre SS, Lattanzio FA Jr, Williams PB et al. Comparison of topical steroids for acute anterior uveitis. *J Ocular Pharm Ther.* 2004; 20: 533-47.
4. Chen Y, Wang X, Gao M et al. The effect of loteprednol suspension eye drops after corneal transplantation. *BMC Ophthalmol.* 2021; 21(1): 234.
5. Sheppard JD, Comstock TL, Cavet ME. Impact of the topical ophthalmic corticosteroid loteprednol etabonate on intraocular pressure. *Adv Ther.* 2016; 33(4): 532-52.
6. Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv Transl Res.* 2021; 11(3): 866-93.
7. Sharma T, Kamath MM, Kamath MG et al. Aqueous penetration of orally and topically administered moxifloxacin. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99(9): 1182-5.
8. Torkildsen G, Proksch JW, Shapiro A et al. Concentrations of besifloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in human conjunctiva after topical ocular administration. *Clin Ophthalmol.* 2010; 4: 331-41.
9. Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP et al. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology.* 2005; 112(11): 1992-6.
10. Bucci FA Jr, Nguimack IT, Fluet AT. Pharmacokinetics and aqueous humor penetration of levofloxacin 1.5% and moxifloxacin 0.5% in patients undergoing cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10: 783-9.
11. Gomes RLR, Viana RG, Melo LAS Jr et al. Aqueous humor concentrations of topical fluoroquinolones alone or in combination with a steroid. *Arq Bras Oftalmol.* 2017; 80(5): 300-3.
12. Figus M, Posarelli C, Romano D et al. Aqueous humour concentrations after topical application of combined levofloxacin-dexamethasone eye drops and of its single components: a randomised, assessor-blinded, parallel-group study in patients undergoing cataract surgery: the iPERME study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020; 76(7): 929-37.
13. Solomon KD, Sandoval HP, Potvin R. Comparing combination drop therapy to a standard drop regimen after routine cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: 1959-65.
14. Emami S, Kitayama K, Coleman AL. Adjunctive steroid therapy versus antibiotics alone for acute endophthalmitis after intraocular procedure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 6(6): CD012131.

15. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. Wellcome Trust and HM Government. Online: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
16. Kato A, Horita N, Namkoong H et al. Prophylactic antibiotics for postcataract surgery endophthalmitis: a systematic review and network meta-analysis of 6.8 million eyes. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 17416.
17. Grzybowski A, Kupidura-Majewski K. Znaczenie kropli antybiotykowych w profilaktyce okołoperacyjnej zapalenia wnętrza gałki po operacjach zaćmy. *OphthaTherapy.* 2019; 6(3): 147-51.
18. Miller KM, Oetting TA, Tweeten JP et al.; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cataract/Anterior Segment Panel. Cataract in the adult eye preferred practice pattern. *Ophthalmology.* 2022; 129(1): P1-P126.
19. Barry P, Cordovés L, Gardner S. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery: data, dilemmas and conclusions 2013. Online: https://www.es CRS.org/media/uljgvpn1/english_2018_updated.pdf.
20. Iwasaki T, Nejima R, Miyata K. Ocular surface flora and prophylactic antibiotics for cataract surgery in the age of antimicrobial resistance. *Jpn J Ophthalmol.* 2022; 66(2): 111-8.
21. Rizzo S, Gambini G, De Vico U et al. A one-week course of levofloxacin/dexamethasone eye drops: a review on a new approach in managing patients after cataract surgery. *Ophthalmol Ther.* 2022; 11(1): 101-11.
22. Nowakowska D, Krix-Jachym K, Rękas M et al. Antibiotic resistance in ophthalmology. *Ophthalmol J.* 2021; 6: 117-23.

Wkład autorów:

Justyna Izdebska: 50%; Marta Wróblewska: 16,6%; Agnieszka Piechal: 16,6%;
Marta Misiuk-Hojło: 16,6%.

Konflikt interesów:

Nie występuje.

Finansowanie:

Nie występuje.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:

Justyna Izdebska: 50%; Marta Wróblewska: 16,6%; Agnieszka Piechal: 16,6%;
Marta Misiuk-Hojło: 16,6%.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.