

Fluorochinolony w okulistyce – głos w dyskusji

Fluoroquinolones in ophthalmology – a voice in the discussion

Dorota Szumny^{1,2}, Małgorzata Mulak^{2,3}, Adam Szela¹

¹Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Adam Szela

²Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojto

³Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojto



STRESZCZENIE

Obecnie stosowane w okulistyce fluorowane chinolony są skuteczne w leczeniu zakażeń bakteryjnych przedniego odcinka oka. Efekt terapeutyczny jest zwykle widoczny po 2–3 dniach leczenia, są na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów i rzadko powodują reakcje alergiczne.

Wybór leku w przypadku wspomnianych zakażeń nie zawsze jest łatwy, nawet gdy jesteśmy prawie pewni etiologii bakteryjnej infekcji. Bierzemy pod uwagę postać stanu zapalnego sugerującą tę etiologię, odczucia pacjenta, zakres działania przeciwbakteryjnego leku oraz już znane lub poznawane na etapie terapii: nadwrażliwość na składniki leku, informacje z pracowni mikrobiologicznej co do rodzaju bakterii występujących na danym obszarze i ich oporności na antybiotyki, a także stan pacjenta i jego gotowość do przestrzegania zaleceń lekarza.

Słowa kluczowe: antybiotyki, fluorochinolony, oporność bakterii

ABSTRACT

Fluoroquinolones currently used in ophthalmology are effective in the treatment of bacterial infections of the anterior segment of the eye. The therapeutic effect is usually visible after 2–3 days of treatment, they are generally well tolerated by patients, and rarely cause allergic reactions.

The choice of the right treatment of bacterial infections is not always simple and clear, even when we are sure of the presence of bacterial infection in a patient. There are the well-known factors that we take into consideration, when recommending the patient to be treated: the appearance of inflammation, the patient's discomfort, the profile of action of the antibiotics involved, and the like. However, we also have to take into account the unknown factors: hypersensitivity to medicine ingredients, bacterial resistance to the antibiotic, and patient compliance.

Key words: antibiotics, fluoroquinolones, bacterial resistance

NAJWAŻNIEJSZE

W pracy opisano fluorowane chinolony, antybiotyki stosowane w okulistyce.

HIGHLIGHTS

The paper describes fluoroquinolones and their use in ophthalmology.

Obecnie stosowane w okulistyce fluorowane chinolony (fluorochinolony) są skuteczne w leczeniu zakażeń bakteryjnych przedniego odcinka oka – przede wszystkim spojówek, a w przypadku leczenia bakteryjnego zapalenia rogówki mogą stanowić alternatywę dla terapii konwencjonalnej [1]. Efekt leczniczy jest widoczny zwykle już po 2–3 dniach terapii, przy czym są one na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów i rzadko powodują reakcje alergiczne.

Leki te działają bakterioobójczo; hamują podjednostki A gyrazy DNA (topoizomerazy II) i topoizomerazy IV, przerywając wiązania między cukrem a fosforanem w obu pojedynczych łańcuchach DNA, dzięki czemu hamują syntezę kwasów nukleinowych. Wszystkie fluorochinolony są aktywne przeciw bakteriom *Pseudomonas*, a także mają zwiększony zakres działania na część tlenowych bakterii G(+) oraz bakterii atypowych i beztlenowców [2].

Leki z tej grupy wykazują aktywność bakterioobójczą zależną od dawki oraz efekt poantybiotyczny, czyli mają zdolność do hamowania wzrostu bakterii nawet po spadku stężenia antybiotyku w surowicy krwi.

PODZIAŁ

Fluorowane chinolony dzieli się obecnie na cztery grupy, biorąc pod uwagę zakres, siłę działania, penetrację do tkanek i powstawanie oporności na lek. Do pierwszej grupy należą leki stosowane w terapii zakażeń układu moczowego, działające głównie na enterobakterie.

Substancje lecznicze stosowane w okulistyce zostały zaklasyfikowane do grup: drugiej, trzeciej lub czwartej.

Do drugiej grupy należą cyprofloksacyna i ofloksacyna. Mają one silniejsze i szersze działanie na bakterie G(-) i słabsze na gronkowce, paciorkowce i bakterie atypowe niż leki z pierwszej grupy.

W skład grupy trzeciej wchodzi lewofloksacyna (aktywny enancjomer ofloksacyny), która działa silniej na bakterie G(+) i atypowe, niemające ściany komórkowej lub przenikające do wnętrza komórek.

Grupę czwartą stanowią najnowsze leki, m.in. moksyflokscacyna i gatyfloksacyna. Są one aktywne przeciw drobnoustrojom G(+), atypowym oraz dodatkowo przeciw bakteriom beztlenowym.

Powyższy podział, będący jedną z kilku systematyk chinolonów, może się zmienić, ponieważ wciąż poszukuje się nowych związków z grupy fluorochinolonów. Jednym z przykładów jest niedostępna w Europie bezyfloksacyna – przedstawiciel chlorofluorochinolonów [3].

ZASTOSOWANIE

Fluorochinolony stosuje się doustnie w leczeniu zakażeń dróg moczowych, dróg oddechowych, jelit, skóry i tkanek miękkich, zatok przynosowych, a nawet w leczeniu gruźlicy

opornej na inne leki. Powszechnie miejscowo podawane są także w okulistyce.

W Polsce fluorowane chinolony w kroplach ocznych są zarejestrowane do stosowania w leczeniu bakteryjnego ropnego zapalenia spojówek, rogówki, brzegów powiek, worka łzowego, jęczmienia i owrzodzeń rogówki.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Fluorowane chinolony w postaci kropli ocznych podaje się w małych dawkach. Z założenia działają miejscowo, dlatego nie powinny powodować żadnych ogólnych działań niepożądanych. Jednakże jak każda substancja podana miejscowo, w tym także w postaci kropli ocznych, wchłaniają się – i tym samym mogą działać ogólnie, co zależy od predyspozycji pacjenta, jego wrażliwości, a przede wszystkim od podanej sumarycznej dawki leku.

Zasadniczo fluorochinolony zarówno po podaniu ogólnym, jak i miejscowym są dobrze tolerowane. Najczęstsze działania niepożądane po podaniu ogólnym stanowią dolegliwości żołądkowo-jelitowe, a niekiedy obserwuje się także reakcje alergiczne. Dość charakterystyczne objawy dotyczą polekowych zaburzeń funkcji komórek ścięgien, które prowadzą do stanów zapalnych ścięgien (tendinopatii). Rzadziej występują (najczęściej po lekach z grupy pierwszej) zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, np. bóle i zawroty głowy, zaburzenia snu, stany pobudzenia, depresja oraz skórne reakcje fototoksyczne. Inne bardzo rzadkie działania niepożądane to wydłużenie odstępu QT i arytmia, które obserwuje się głównie po podaniu ogólnym moksyflokscacyny (nie wykazano ich przy podaniu miejscowym leku).

Jak wszystkie leki stosowane miejscowo, również fluorochinolony nowszych generacji podane do oka mogą wywoływać jego podrażnienie i ból, uczucie suchości lub obecności ciała obcego. Leki z tej grupy mogą powodować reakcje uczuleniowe oraz działać toksycznie na komórki nabłonka rogówki [4].

Działanie przeciwbakteryjne fluorochinolonów jest nasilane przez antybiotyki β -laktamowe. Nie powinno się łączyć podawanych ogólnie fluorochinolonów wydłużających odstępn QT z innymi lekami o takim samym działaniu, np. antagonistami receptorów histaminowych H_1 .

OPORNOŚĆ BAKTERII

Stosowanie środków przeciwbakteryjnych pociąga za sobą powstawanie na nie oporności bakterii, czyli zdolności drobnoustroju do przetrwania mimo obecności leku, który zaburza jego procesy życiowe i przez to hamuje wzrost i namnażanie [5]. Znanych jest wiele mechanizmów powstawania oporności bakterii na leki.

Oporność na fluorochinolony powodują mutacje chromosomalne, których następstwem jest mniejsza wrażliwość gyrazy DNA lub powstanie pompy usuwającej antybiotyków na zewnątrz komórki. Tendencja do lekooporności jest mniejsza w przypadku nowoczesnych fluorochinolonów, jednak nadal występuje, przy czym między najnowszymi inhibitorami gyrazy istnieje częściowa oporność krzyżowa. Chociaż zarejestrowane zostały przypadki oporności na antybiotyki u mieszkańców odległych wysp, którzy nigdy wcześniej ich nie stosowali (np. opisywana w latach 60. XX w. oporność na streptomycynę wśród osób zamieszkujących Wyspy Salomona), to jednak duża ekspozycja drobnoustrojów na antybiotyki jest czynnikiem zwiększającym ryzyko i częstość zmian drobnoustrojów, co z kolei podwyższa szanse przeżycia w niekorzystnym środowisku. Trzeba też pamiętać, że osoby te mogły mieć kontakt z naturalnymi antybiotykami.

Wzrost oporności zwiększa się wraz ze wzrostem zużycia antybiotyków. Jest ona problemem w infekcjach, które mogą powodować poważne ogólne powikłania lub zagrażać życiu pacjentów, co w okulistyce obserwowane jest bardzo rzadko.

Badania przeprowadzone w Hiszpanii i na Islandii wykazały, że szczepy odporne występują rzadziej w regionach o najmniejszym zużyciu antybiotyków. Dowiedziono również, że antybiotykoterapia jest czynnikiem ryzyka zakażenia opornym szczepem *Streptococcus pneumoniae* [6].

W Japonii w latach 70. XX w. ogromnym problemem była oporność na erytromycynę 60% szczepów *Streptococcus pyogenes*. Sprzedaż makrolidów stanowiła wówczas aż 22% sprzedaży wszystkich antybiotyków. Do końca lat 80. zredukowano udział makrolidów w ogólnej sprzedaży do 8% i dzięki temu uzyskano zmniejszenie odsetka szczepów opornych na erytromycynę poniżej 2% [6].

W Finlandii po wprowadzeniu ogólnokrajowych zaleceń ograniczających stosowanie erytromycyny i innych leków z tej grupy uzyskano spadek oporności *Streptococcus pyogenes* na makrolidy (z 17% w 1992 r. do 9% w 1996 r.) [7].

Problem oporności na antybiotyki dotyczy również tych leków, które są stosowane w okulistyce.

Badania porównawcze przeprowadzone w latach 2002–2008, dotyczące fluorochinolonów trzeciej i czwartej grupy stosowanych w okulistyce, wykazały, że moksy- i gatyfloksacyna są bardziej aktywne przeciw bakteriom G(+) i wykazują podobną aktywność przeciw bakteriom G(-) [8]. W badaniach na modelach zwierzęcych moksy- i gatyfloksacyna okazały się bardziej aktywne przeciw bakteriom G(+) oraz tak samo lub bardziej aktywne przeciwko bakteriom G(-) w porównaniu z lewofloksacyną [8].

W opublikowanym w 2016 r. badaniu oceniającym ostrość wzroku i wrażliwość na antybiotyki porównano 34 pacjentów, którzy w latach 1997–2011 przeszli zapalenie wnętrza gałki ocznej o etiologii *Staphylococcus aureus* [9]. Nie za-

obserwowano różnicy w ostrości wzroku pacjentów z zakażeniem szczepami *Staphylococcus aureus* wrażliwymi i niewrażliwymi na metycylinę (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Wśród wyizolowanych szczepów MRSA 85% było opornych na fluorochinolony czwartej generacji, a wśród szczepów *Staphylococcus aureus* wrażliwych na metycylinę (MSSA, *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*) – tylko 10%. Żaden z wyizolowanych MRSA nie był oporny na wankomycynę i gentamycynę. W okresie, z którego pochodzą badania, obserwowano zwiększający się udział MRSA w zakażeniach.

Główną przyczyną oporności bakterii na daną grupę antybiotyków jest ich częste i nieprawidłowe stosowanie u ludzi zamieszkujących dany obszar. Dlatego w państwach europejskich istnieją różnice dotyczące obecności patogenów spojówek i brzegów powiek oraz wrażliwości tych bakterii na różne antybiotyki. Duże znaczenie ma też przestrzeganie lub nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń dotyczących dawkowania leku i czasu trwania terapii. Najczęstszą przyczyną wcześniejszego przerwania leczenia antybiotykami przez pacjentów jest poprawa stanu miejscowego. Część chorych nie przyjmuje leku w zalecanej dawce, samodzielnie zmniejsza jego ilość, co w przypadku antybiotyków może sprzyjać tworzeniu się oporności bakterii na dany lek i utrudniać skuteczną terapię.

We Włoszech zbadano 120 pacjentów poddanych zabiegom usunięcia zaćmy pod kątem obecności i wrażliwości na antybiotyki bakterii w worku spojówkowym oraz na brzegach powiek [10]. Oceniano wrażliwość obecnych bakterii na aminoglikozydy (netylmycynę i tobramycynę), fluorochinolony (ofloksacynę, lewofloksacynę i moksyflokscynę), chloramfenikol i azytromycynę oraz oksacylinę, cefuroksym i wankomycynę. Najczęściej wyizolowanymi bakteriami były *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus aureus*, w tym również grupa MRSA. Bakterie, także MRSA, były najbardziej wrażliwe na netylmycynę, wankomycynę i cefuroksym, a mniej – na inne antybiotyki, z wyjątkiem moksyflokscyny. Wyniki tego badania potwierdzają tezę, że antybiotyki najrzadziej stosowane lub najnowsze (moksyflokscyna), na które bakterie nie zdążyły jeszcze nabyć oporności, są najskuteczniejsze.

PODSUMOWANIE

Wybór odpowiedniego antybiotyku lub syntetycznego chemioterapeutyku do leczenia bakteryjnego zapalenia spojówek nie zawsze jest prosty i oczywisty, nawet gdy ewidentnie mamy do czynienia z infekcją bakteryjną. O wyborze leku decydują objawy stwierdzone w badaniu fizykalnym i wywiadzie, takie jak: postać stanu zapalnego oka, odczucia podawane przez pacjenta, znajomość zakresu działania antybiotyków, doświadczenie kliniczne, w tym informacje z lokalnych pracowni mikrobiologicznych dotyczące m.in.

patogenów stwierdzanych w posiewach i antybiogramach oraz ich oporności na antybiotyki, a także nadwrażliwość na składniki leku i możliwość stosowania go według zaleceń lekarza.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Dorota Szumny

Katedra i Zakład Farmakologii,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
50-345 Wrocław, ul. Mikulicza-Radeckiego 2
e-mail: dorotaszumny@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Solanki S, Rathi M, Khanduja S, et al. Recent trends: Medical management of infectious keratitis. *Oman J Ophthalmol* 2015; 8(2): 83-85.
2. Hooper DC, Wolfson JS. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses, and toxicities in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28(5): 716-721.
3. Deschênes J, Blondeau J. Besifloxacin in the management of bacterial infections of the ocular surface. *Can J Ophthalmol* 2015; 50(3): 184-191.
4. Park HS, Lee JH, Kim HK. Comparative clinical study of conjunctival toxicities of newer generation fluoroquinolones without the influence of preservatives. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(6): 1220-1223.
5. Dowell SF, Schwartz B, Phillips WR. Appropriate use of antibiotics for URIs in children: Part II. Cough, pharyngitis and the common cold. The Pediatric URI Consensus Team. *Am Fam Physician* 1998; 58(6): 1335-1342, 1345.
6. Cohen FL, Tartasky D. Microbial resistance to drug therapy: a review. *Am J Infect Control* 1997; 25(1): 51-64.
7. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? *J Chemother* 1999; 11 Suppl 1: 35-43.
8. Scoper SV. Review of third-and fourth-generation fluoroquinolones in ophthalmology: in-vitro and in-vivo efficacy. *Adv Ther* 2008; 25(10): 979-994.
9. Huz JI, Mukkamala K, Pagan IR, et al. Clinical outcomes and antibiotic susceptibilities of *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Graves Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016 Oct 19 [Epub ahead of print].
10. Papa V, Blanco AR, Santocono M. Ocular flora and their antibiotic susceptibility in patients having cataract surgery in Italy. *J Cataract Refract Surg* 2016; 42(9): 1312-1317.