

(23)

Bezpieczeństwo i skuteczność lewofloksacyny w leczeniu zakażeń bakteryjnych powierzchni oka i w profilaktyce pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki – przegląd piśmiennictwa

A review of safety and efficacy of levofloxacin 0.5% ophthalmic solution in the treatment of external ocular infections and in prophylaxis of postoperative endophthalmitis

Monika Łazicka-Galecka^{1,2}, Tomasz Galecki², Jacek P. Szaflik^{1,2}

¹ Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

² Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

Streszczenie: 0,5% lewofloksacyna jest antybiotykiem z grupy fluorochinolonów o szerokim spektrum działania przeciwko bakteriom Gram(+) i Gram(-). Z tego względu jest ona wysoce skuteczna w leczeniu powszechnych infekcji okulistycznych takich jak zapalenie brzożu powiek, zapalenie spojówki i zapalenie rogówki. Rozpatrując zdolność do eradykacji mikrobiologicznej i kliniczny odsetek wyleczeń, można twierdzić, że jest ona istotnie statystycznie skuteczniejsza od 0,3% ofloksacyny i nie mniej skuteczna od moksyfloksacyny. Po miejscowym podaniu 0,5% roztworu lewofloksacyny osiąga ona w łzach, spojówce, rogówce i w komorze przedniej stężenie przekraczające MIC 90 dla większości klinicznie istotnych patogenów. Po podaniu lewofloksacyny występuje efekt poantybiotyczny, ponadto w terapii zapalenia spojówki wykazuje ona zdolność do osiągania wysokiego stężenia we łzach, przyjmowana zatem trzy razy dziennie jest równie skuteczna co przyjmowana częściej, a taki tryb dawkowania powoduje, że pacjent rzetelniej stosuje się do zaleceń. Pomimo częstego stosowania tego antybiotyku miejscowo i ogólnie większość patogenów istotnych w okulistyce pozostaje nań wrażliwa. Miejscowo stosowana lewofloksacyna jest dobrze tolerowana, rzadko wywołuje ogólne lub miejscowe reakcje niepożądane, a jeśli już wystąpią, ich nasilenie jest umiarkowane. Stosowana miejscowo nie wpływa negatywnie na gojenie ran.

Słowa kluczowe: lewofloksacyna, bakteryjne infekcje oczu, fluorochinolony.

Summary: Levofloxacin 0.5% ophthalmic solution is a fluoroquinolone antibacterial agent with a broad spectrum of activity against Gram positive and negative bacteria. For those reasons it is highly effective in treating common external infections of the eye including blepharitis, conjunctivitis, keratitis. In terms of microbial eradication and clinical cure rate it is significantly more effective than ofloxacin 0.3% ophthalmic solution, and non inferior to moxifloxacin ophthalmic solution. After topical administration of levofloxacin 0.5% ophthalmic solution it achieves concentration exceeding MIC90 for most clinically relevant pathogens in tears, conjunctiva, cornea as well as anterior chamber. Thus it can be used in prophylaxis in patients undergoing ocular surgery. Because of its postantibiotic effect and high concentration in tears three times daily regimen is as effective as most frequent administration in patients with conjunctivitis, which leads to better compliance. Despite the wide use of topical and systemic levofloxacin, most common ocular pathogens remain clinically susceptible. Topical levofloxacin is well tolerated, it rarely causes systemic or ocular adverse events with the majority of treatment – related adverse effects being of mild to moderate severity. It also does not effect the wound healing.

Key words: levofloxacin, ocular bacterial infection, fluoroquinolones.

Fluorochinolony to rodzina substancji antybakteryjnych wywodzących się od kwasu nalidyksowego. Miejscem docelowym działania fluorochinolonów są dwa bakteryjne enzymy: gyraza DNA i topoiizomeraza IV (1). Gyraza DNA (kodowana przez geny *gyrA* i *gyrB*) jest enzymem, który odgrywa istotną rolę w replikacji, transkrypcji, naprawie i rekombinacji bakteryjnego DNA. Działanie topoiizomerazy IV (kodowanej przez geny *parC* i *parE*) polega na rozwijaniu nici DNA (2). Antybakteryjne działanie w przypadku

bakterii Gram(-), np. *E. Coli* czy *N. gonorrhoeae*, polega głównie na hamowaniu gyrazy DNA, w przypadku zaś bakterii Gram(+) takich jak *S. aureus* i *S. Pneumoniae* punktem uchwytu jest głównie topoiizomeraza IV (3, 4). Lewofloksacyna jest lewoskrętnym izomerem optycznym mieszaniny racemicznej ofloksacyny. Tak jak wszystkie fluorochinolony wykazuje ona działanie bakteriobójcze zależne od stężenia wobec szerokiego spektrum bakterii Gram(-) i Gram(+) oraz wykazuje efekt poantybiotyczny.

Interesującą cechą fluorochinolonów jest ich siła działania zależna od stężenia. Zasadniczo wraz ze wzrostem ich stężenia wzrasta siła działania bakteriobójczego, lecz tylko do czasu osiągnięcia tzw. optymalnego stężenia bakteriobójczego (OBC). Jeśli zostanie ono przekroczone, działanie bakteriobójcze ulega osłabieniu i zamienia się w działanie bakteriostatyczne. Wynika to z blokowania syntezy RNA przez fluorochinolony w wysokich stężeniach. Synteza białek jest niezbędna do rozwinięcia działania bakteriobójczego chinolonów (5). Jest to tzw. antybakteryjny paradoks działania chinolonów. Optymalne stężenie bakteriobójcze nadal jest przedmiotem badań.

Farmakokinetyka

W wodzie o neutralnym pH (6) lewofloksacyna rozpuszcza się 10 razy lepiej niż ofloksacyna i nawet 400 razy lepiej niż cyprofloksacyna, lecz jednocześnie jest wystarczająco lipofilna, aby przenikać do tkanek gałki ocznej (7). Nabłonek rogówki pozwala na przenikanie substancji lipofilnych, istota właściwa zaś przepuszcza substancje dobrze rozpuszczalne w wodzie. Aby lek mógł osiągnąć pożądane stężenie wewnątrz gałki ocznej, musi się charakteryzować zarówno dobrą rozpuszczalnością w wodzie, jak i w tłuszczach. W przedklinicznych badaniach na rogówkach króliczych wykazano większy wychwyt lewofloksacyny niż innych fluorochinolonów. Oprócz dyfuzji biernej lewofloksacyna podlega również transportowi aktywnemu (8) oraz wydzielaniu (9).

Dzięki ww. właściwościom lewofloksacyna podawana miejscowo łatwo przenika do tkanek oka, w których osiąga stężenia przewyższające MIC 90 (minimalne stężenie hamujące wzrost 90% bakterii w warunkach *in vitro*) dla większości patogenów istotnych w chorobach okulistycznych. Na podstawie wyników dużych badań przeprowadzonych w 1992 roku przyjęto, że MIC 90 fluorochinolonów stosowanych przeciwko większości patogenów ocznych wynosi $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ (10). Zdrowym ochotnikom podano do worka spojówkowego jedną kroplę 0,5-procentowej lewofloksacyny, jej stężenie we łzach było szczytowe po 15 minutach od podania ($221,06 \mu\text{g/ml}$), następnie malało, po 6 godzinach od podania osiągnęło wartość $6,57 \mu\text{g/ml}$ (11). Interesujące jest, że po 24 godzinach od podania lewofloksacyny u 33% badanych wartości jej stężenia we łzach przekraczały $2,0 \mu\text{g/ml}$. Powyższe przytoczone wyniki sugerują, że 0,5-procentowa lewofloksacyna wykazuje przedłużone działanie ułatwiające dawkowanie, nie jest wymagana dawka nocna, a to może być korzystne w leczeniu pacjentów niestosujących się do zaleceń.

Lewofloksacyna osiąga również w rogówce stężenia powyżej MIC 90 dla większości patogenów wywołujących zapalenie rogówki. Wyniki jednego z badań wskazały, że w rogówce wartość stężenia 0,5-procentowej lewofloksacyny była istotnie statystycznie wyższa od wartości stężenia 0,3-procentowej ofloksacyny – $18,23$ vs $9,92 \mu\text{g/g}$; $p=0,014$ (12).

Zgodnie z oczekiwaniami wartość stężenia lewofloksacyny w cieczy wodnistej po podaniu miejscowo jej 0,5-procentowego roztworu jest mniejsza od wartości odnotowanych w spojówce i rogówce, lecz wystarczająca, aby został przekroczony próg MIC 90 dla większości istotnych klinicznie patogenów (13, 14).

Wartości stężenia, które lewofloksacyna osiąga w komorze przedniej, różnią się w zależności od schematu jej podawania, lecz pomimo tych różnic przekraczają MIC 90 dla większości

ważnych klinicznie bakterii łącznie z *Streptococcus* spp. i *Staphylococcus* spp. Chociaż wartość stężenia aktywnej substancji zawartej w 0,5-procentowej lewofloksacynie jest 1,7 raza wyższa od zawartej w 0,3-procentowej cyprofloksacynie, to wartość stężenia leku w cieczy wodnistej jest od 4 do 7 razy większa. Również w porównaniu z ofloksacyną lewofloksacyna po podaniu miejscowym osiąga niemal dwukrotnie wyższą wartość stężenia w cieczy wodnistej ($1139,9 \mu\text{g/ml}$ – lewofloksacyna, $621,7 \mu\text{g/ml}$ – ofloksacyna) (13).

Niewielkie stężenia lewofloksacyny są wykrywane również w cieple szklistym, są one jednak mniejsze od wymaganego stężenia terapeutycznego. Pojedyncze doniesienia sugerują, że połączenie doustnej podawanej miejscowo lewofloksacyny pozwala osiągnąć odpowiednie stężenie leku, za przeponą tęczęwkowo-soczewkową (7).

Lewofloksacyna cechuje się szerokim spektrum antybakteryjnym *in vitro*. Obejmuje ono bakterie tlenowe Gram(+) i Gram(-) oraz bakterie atypowe (*C. trachomatis*), lecz w ograniczony sposób oddziałuje na bakterie beztlenowe (tab. I).

Bakterie tlenowe/ Aerobic bacteria		Bakterie beztlenowe/ Anaerobic bacteria
Gram(+)	Gram(-)	
<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	<i>Escherichia coli</i>	
	<i>Proteus</i> spp.	
	<i>Serratia marcescens</i>	

Tab. I. Spektrum aktywności antybakteryjnej lewofloksacyny.

Tab. I. Antibacterial spectrum of activity of levofloxacin.

Lewofloksacyna, podobnie jak pozostałe fluorochinolony, nie wykazuje aktywności wobec szczepów MRSA (oporne na metycylinę szczepy gronkowca złocistego; Methicillin-resistant *S. aureus*) oraz *Corynebacterium* spp.

Ze względu na szeroki zakres aktywności antybakteryjnej fluorochinolonów są jednymi z najczęściej przepisywanych antybiotyków. Sprawia to, że zmniejsza się wrażliwość na tę grupę leków, a nawet pojawiają się szczepy oporne. Amerykański program Ocular TRUST pozwala śledzić, jak wzrasta oporność na preparaty okulistyczne. W tym badaniu wykazano, że 100% analizowanych szczepów *S. pneumoniae* i *H. influenzae* oraz 81% szczepów MSSA (gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę; methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) było wrażliwe na lewofloksacynę. Identyczną wrażliwość wobec ww. patogenów wykazywały gatunki ofloksacyna i moksifloksacyna, cyprofloksacyna natomiast cechowała się słabszą aktywnością wobec *Streptococcus pneumoniae*. W badaniu Ocular TRUST analizowano również, jak zmieniała się wrażliwość bakterii w okresie od 1999 do 2006 roku. Dowiedziono, że przez osiem lat obserwacji

wrażliwość *S. pneumoniae* na lewofloksacynę pozostawała stabilna. W przypadkach szczepów metycylinoopornych *S. aureus* (MRSA) 78,8% było opornych na lewofloksacynę, podobnie jak w przypadku innych fluorochinolonów (15). Wobec *Pseudomonas aeruginosa* aktywność lewofloksacyny nie różni się od aktywności ofloksacyny, jest natomiast większa od aktywności moksifloksacyny i gatifloksacyny, lecz nieco słabsza od aktywności cyprofloksacyny.

Należy podkreślić, że wrażliwość na antybiotyki jest określana *in vitro* na podstawie wartości stężeń, które te leki osiągną po podaniu ogólnoustrojowym. U pacjentów okulistycznych wartości stężeń leków podawanych miejscowo znacznie przekraczają wartości osiągnięte po podaniu ogólnym. Oznacza to, że część patogenów uważanych za oporne podczas leczenia systemowego nadal pozostaje wrażliwa na leczenie miejscowe.

Miejscowa terapia preparatem antybiotyku w kroplach jest metodą z wyboru w przypadku bakteryjnych zapaleń oka. Ten sposób podawania leków, bezpośrednio do worka spojówkowego, stwarza możliwość uzyskania wysokich wartości ich stężeń, a jednocześnie sprzyja zdecydowanemu ograniczeniu występowania ogólnych działań niepożądanych (16).

Zapalenie spojówek

Jednym z najpowszechniejszych powodów zgłaszania się pacjenta do lekarza okulisty jest zapalenie spojówek. Jest ono powodem od 1% do 4% wszystkich wizyt u specjalisty (17). Do zapalenia dochodzi wskutek bezpośredniego kontaktu oka z zakażonymi wydzielinami pochodzącymi z zewnątrz lub poprzez kolonizację własnymi drobnoustrojami znajdującymi się w śluzówkach nosa i zatokach obocznych nosa. Najczęściej zapalenie ma charakter ostry, lecz zdarzają się również przypadki podostre i przewlekłe. Zazwyczaj jest to choroba o charakterze samoograniczającym się, lecz w rzadkich przypadkach może doprowadzić do powstania powikłań mogących zagrażać widzeniu. Pomimo tego, że nawet w 50% ostrego bakteryjnego zapalenia spojówek dochodzi do samowyleczenia, miejscowe podanie antybiotyku pozwala na skrócenie czasu choroby, złagodzenie objawów, zmniejsza ryzyko powikłań oraz ogranicza rozprzestrzenianie się choroby. Najczęstszymi patogenami wywołującymi ostre bakteryjne zapalenie spojówek są *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (18). Najczęstszym patogenem wywołującym zapalenie spojówek u dzieci jest *H. influenzae*, u dorosłych natomiast – *S. aureus*.

W większości przypadków bakteryjne zapalenie spojówek leczy się za pomocą antybiotykoterapii empirycznej. Dlatego lek powinien mieć jak najszersze spektrum działania przeciwbakteryjnego oraz być dobrze tolerowany (19). Lewofloksacyna spełnia ww. założenia. Jej skuteczność w leczeniu tego schorzenia została udowodniona w kilku randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą oraz w praktyce klinicznej (20, 21).

W USA przeprowadzono badanie z udziałem 117 pacjentów dotkniętych ostrym bakteryjnym zapaleniem spojówek – oceniano w nim skuteczność leczenia tego schorzenia 0,5-procentową lewofloksacyną, którą porównywano do wyników uzyskanych po zastosowaniu *placebo*. Pacjenci otrzymywali lek w następującym schemacie: co 2 godziny w pierwszych dwóch dobach, następnie co 4 godziny od trzeciej do piątej

doby. Na każdej z dwóch wizyt kontrolnych oraz na wizycie końcowej u leczonych pacjentów dwukrotnie częściej stwierdzano mikrobiologiczną eradykację oraz zmniejszenie objawów w porównaniu do pacjentów otrzymujących *placebo*. Podczas ostatniej wizyty u pacjentów leczonych lewofloksacyną odnotowano 84-procentową skuteczność mikrobiologiczną w przypadku *S. pneumoniae* – dla porównania u leczonych *placebo* oszacowano ją na 47%, w przypadku *H. influenzae* natomiast skuteczność wynosiła odpowiednio 92% w przypadku lewofloksacyny i 52% w przypadku *placebo*. Dodatkowo u leczonych 0,5-procentową lewofloksacyną zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia spojówek (tab. II) (22).

Rodzaj objawów/ Signs and symptoms	Procent pacjentów, u których doszło do wycofania się objawów/ % of patients with resolution of ocular signs	
	0,5% lewofloksacyna	<i>placebo</i>
Wydzielina ropna/ Purulent discharge	96,7	84,2
Nastrzyk powierzchniowy sp. gałkowej/ Conjunctival injection	85	66,1
Nastrzyk sp. powiekowej/ Conjunctival injection	89,1	70,4
Obrzęk/ Swelling	93,6	87,5
Kłucie i pieczenie/ Stinging and burning	91,7	67,7
Łzawienie/ Tearing	82,3	70
Swędzenie/ Itching	72,9	51,0
Uczucie ciała obcego/ Foreign body sensation	84,4	72,1
Światłowstręt/ Photophobia	92,3	65,5
Dyskomfort/ Discomfort	83,7	66,7

Tab. II. Objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia spojówek po leczeniu lewofloksacyną vs *placebo* (22).

Tab. II. Comparison of ocular symptoms and signs resolution after treatment of conjunctivitis levofloxacin vs placebo (22).

W innym badaniu, które przeprowadzono z udziałem 288 pacjentów, wykazano większą skuteczność mikrobiologiczną 0,5-procentowej lewofloksacyny w porównaniu ze skutecznością 0,3-procentowej ofloksacyny. W badaniu tym na wizycie końcowej eradykację mikrobiologiczną potwierdzono u 90% pacjentów leczonych lewofloksacyną i u 81% pacjentów leczonych ofloksacyną (tab. III) (22).

Profil bezpieczeństwa był taki sam dla obu preparatów. W kwestii redukcji okulistycznych objawów u pacjentów z obu grup nie stwierdzono różnic statystycznych, wyjątkiem było ustąpienie światłowstrętu – znacząco większą redukcję odnotowano u pacjentów leczonych lewofloksacyną (94% vs 73%, $p=0,06$) (22).

W polskim badaniu z udziałem 86 pacjentów z ostrym zapaleniem spojówek porównywano skuteczność dwóch schema-

Patogen/ Pathogen	Wskaźnik eradykacji/ Microbial eradication rate	
	0,5% lewofloksacyna	0,3% ofloksacyna
<i>S. pneumoniae</i>	86%	68%
<i>H. influenzae</i>	93%	89%
<i>Acinetobacter</i> spp.	83%	75%
Inne (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i>)	100%	100%

Tab. III. Wskaźnik eradykacji – lewofloksacyna vs ofloksacyna (22).

Tab. III. Comparison of microbial eradication rate between levofloxacin and ofloxacin (22).

tów leczenia 0,5-procentową lewofloksacyną. Zgodnie z pierwszym schematem lek stosowano co 2 godziny przez pierwsze dwie doby, następnie co 4 godziny przez kolejne 3 dni. Zgodnie z drugim schematem lek stosowano 3 razy dziennie. Na końcowej wizycie skuteczność mikrobiologiczna u leczonych wg obu schematów nie różniła się statystycznie (95,6% vs 92,7%, $p=0,67$). Również w odniesieniu do redukcji objawów okulistycznych nie wykazano różnic statystycznych. Zaletą stosowania leku 3 razy dziennie było lepsze stosowanie się pacjenta do zaleceń (21).

Zapalenie rogówki

Bakteryjne zapalenie rogówki to poważne schorzenie mogące zagrażać widzeniu. Może być ostre lub przewlekłe albo nawrotowe. Może ograniczać się do warstwy rogówki (np. powierzchniowej) lub obejmować jej wszystkie struktury, a także zajmować konkretne lokalizacje topograficzne (np. obwodowe lub centralne).

Do głównych patogenów wywołujących bakteryjne zapalenie rogówki należą bakterie Gram(+): *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, oraz Gram(-): *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Neisseria gonorrhoea* i *Haemophilus influenzae*. U dorosłych dotkniętych zapaleniem bakteryjnym rogówki najczęściej występują bakterie Gram (+). Zakażenia *P. aeruginosa* i *S. marcescens* występują przede wszystkim u użytkowników soczewek kontaktowych. Zapalenia wywołane *N. gonorrhoea* i *H. influenzae* występują głównie u dzieci.

Zapalenie rogówki ze względu na destrukcyjny charakter wymaga szybkiego włączenia intensywnej antybiotykoterapii empirycznej lekiem o szerokim spektrum aktywności antybakteryjnej i możliwie niewielkiej toksyczności dla komórek rogówki. Jeśli nie będzie leczone, może doprowadzić do trwałego pogorszenia ostrości wzroku, a nawet ślepoty (23). Ze względu na opisywane przypadki wystąpienia perforacji rogówki podczas leczenia ciężkiego zapalenia rogówki fluorochinolonem w monoterapii (24) obecnie w leczeniu zapalenia rogówki w stopniach od umiarkowanego do ciężkiego złotym standardem jest stosowanie kombinacji wzmocnionych antybiotyków o szerokim spektrum działania (25).

W badaniach porównujących działania 0,5-procentowej lewofloksacyny i wzmocnionych cefazolin i amikacyny oceniano skuteczność tych leków w leczeniu 71 oczu z zapaleniem rogówki o umiarkowanym nasileniu. Pacjentów przypisano

do dwóch grup (grupy leczonych lewofloksacyną i do grupy leczonych cefazoliną połączoną ze wzmocnioną amikacyną). Pod koniec leczenia objawy zapalenia wycofały się w 61 spośród 71 oczu. Nie wykazano różnic statystycznych w częstości wyleczenia owrzodzenia między pacjentami leczonymi lewofloksacyną a leczonymi cefazoliną/amikacyną. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w czasie występowania objawów oraz w czasie koniecznym do wyleczenia zmiany (26). U pacjentów z grupy leczonych lewofloksacyną rzadziej występowały działania niepożądane.

Skuteczność lewofloksacyny w leczeniu zapalenia powierzchni oka

W wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Japonii, w którym obserwowano oddziaływanie lewofloksacyny po jej wprowadzeniu na rynek medyczny, zebrano dane na temat skuteczności leczenia nią różnych chorób powierzchni oka. Analizowano 5929 przypadków: u 58% chorych stwierdzono zapalenie spojówek, u 17% chorych – gradówkę, u 12% chorych – zapalenie rogówki, u 8% chorych – owrzodzenie rogówki, u 4,7% chorych – zapalenie brzegów powiek, u 4,5% chorych – zapalenie dróg łzowych. U niektórych badanych zdiagnozowano więcej niż jedną chorobę. Wyniki badania wskazały, że całkowita skuteczność lewofloksacyny wynosiła 96%. W odniesieniu do poszczególnych rodzajów chorób procentowa skuteczność ich leczenia lewofloksacyną podaną miejscowo przedstawia się następująco: 97% – zapalenie rogówki (włączając owrzodzenie), 96% – zapalenie spojówek i brzegów powiek, 94% – gradówka i 88% zapalenie dróg łzowych (27).

Profilaktyka okołoperacyjna zapalenia wnętrza gałki

Pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki jest jednym z najcięższych powikłań mogących wystąpić po operacji zaćmy, a także po każdej innej operacji wewnątrzgałkowej. Jest to zapalenie wywołane najczęściej przez bakterie. Pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki może mieć przebieg ostry, podostry lub przewlekły. Przebieg zapalenia i jego stopień ciężkości zależą od rodzaju patogenu, który je wywołuje, i wirulencji patogenu, a również od stanu immunologicznego pacjenta.

Najczęstszym źródłem zakażenia prowadzącego do zapalenia wnętrza gałki jest własna flora bakteryjna spojówki, skóry powiek oraz woreczka łzowego (28, 29). Z tego powodu eradykacja bakterii z okolicy pola operacyjnego, tj. spojówek, filmu łzowego i brzegu powiek, jest jednym z najważniejszych sposobów zapobiegania pooperacyjnemu zapaleniu wnętrza gałki ocznej. Zazwyczaj w tym celu łączy się przedoperacyjną miejscową profilaktykę antybiotykową z aplikacją powidonu jodyny na skórę powiek i do worka spojówkowego tuż przed rozpoczęciem zabiegu (30).

Najczęstsze patogeny wywołujące zapalenie wnętrza gałki przedstawiono w tabelach IV i V (31).

Stosowanie kropli z antybiotykiem pozwala na zredukowanie flory bakteryjnej na powierzchni oka oraz na osiągnięcie pożądanego stężenia bakteriobójczego leku w komorze przedniej. Antybiotyk stosowany w celu profilaktyki zapalenia wnętrza gałki powinien się charakteryzować szerokim spektrum działania antybakteryjnego oraz dobrą przenikalnością przez rogówkę, ponadto musi być dobrze tolerowany, nietoksyczny, długo dzia-

Mikroorganizm/ Pathogen	Częstość/ Frequency
Gronkowce koagulazo-ujemne/ CNS (coagulase-negative staphylococci) (<i>S. epidermidis</i>)	33 do 77 %
<i>S. aureus</i>	10 do 21%
Paciorkowce: β hemolizujące/ BHS (β -haemolytic streptococci) <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. salivarius</i>	9 do 19%
Bakterie Gram(-), w tym <i>P. aeruginosa</i> / Gram-negative bacteria including <i>Ps. aeruginosa</i>	6 do 22%
Grzyby/ Fungi	do/ up to 8%

Tab. IV. Najczęstsze mikroorganizmy wywołujące pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej (31).

Tab. IV. The most common pathogens causing postoperative endophthalmitis (31).

<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>S. epidermidis</i>
Grzyby/ Fungi

Tab. V. Najczęstsze mikroorganizmy wywołujące opóźnione i przewlekłe pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej (31).

Tab. V. The most common pathogens causing delayed and chronic postoperative endophthalmitis (31).

tający i nieindukujący lekooporności. Lewofloksacyna spełnia ww. warunki.

W prospektywnym randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Niemczech porównywano dwie grupy pacjentów. U pacjentów z pierwszej grupy zastosowano wyłącznie profilaktykę powidonem jodiny, u pacjentów z drugiej grupy oprócz powidonu jodiny zastosowano również 0,5-procentową lewofloksacynę (4 x jedna kropla w dniu poprzedzającym operację oraz 3 x jedna kropla co 5 min na godzinę przed operacją w dniu operacji). Przed rozpoczęciem badania od pacjentów pobrano wymazy z worka spojówkowego. U pacjentów z obu grup uzyskano podobną częstość pozytywnych wyników z posiewów z pobranych wymazów (84,6% u pacjentów z pierwszej grupy i 82,1% u pacjentów z drugiej grupy).

Po zastosowaniu profilaktyki lewofloksacyną dodatkowo wyniki z posiewów uzyskano u 74,6% pacjentów z drugiej grupy, u pacjentów z pierwszej grupy zaś wyniki nie różniły się od wyników uzyskanych w poprzednim badaniu. Dodatkowo po zastosowaniu powidonu jodiny liczba dodatnich posiewów zmniejszyła się do 30,8% w pierwszej grupie i do 11,9% w drugiej grupie (osiągnięto istotność statystyczną $p=0,008$). Po operacji dodatkowo posiewy obserwowano u 23,1% pacjentów z pierwszej grupy oraz jedynie u 9% pacjentów z drugiej grupy ($p=0,027$) (30).

W japońskim badaniu porównano 3 schematy podawania lewofloksacyny przedoperacyjnie: grupa 1. – schemat jednodzienny, grupa 2. – schemat jednodzienny (jedna kropla 3 x dziennie dobowo przed operacją oraz jedna kropla na godzinę przed zabiegiem), grupa 3. – schemat trzydniowy (jedna kropla 3 x dziennie przez 3 dni przed operacją oraz jedna kropla na godzinę

przed operacją). Po zastosowaniu profilaktyki dodatkowo posiewy obserwowano: w 1. grupie 59%, w 2. grupie 49% i w 3. grupie 39%. Dodatkowo po zastosowaniu powidonu jodiny liczby te zmniejszyły się odpowiednio do 28%, 26% i 10%. Wyniki ww. badania wskazały, że schemat trzydniowy podawania lewofloksacyny przed operacją był statystycznie skuteczniejszy w wyjąłowieniu worka spojówkowego niż schematy jednodzienny i jednogodzinny ($p<0,005$).

Wyniki badania ESCR udowodniły, że podawanie cefuroksymu do komory przedniej na koniec operacji usunięcia zaćmy wiąże się z pięciokrotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej, nie wykazano natomiast takiej zależności w odniesieniu do podawania lewofloksacyny. Wynik ten tłumaczy się zbyt rzadkim dawkowaniem pooperacyjnym, które nie pozwoliło na osiągnięcie wystarczająco dużego stężenia i wystarczająco długiej ekspozycji na lek.

Lewofloksacyna znajduje również zastosowanie w profilaktyce zakażeń pooperacyjnych. Jest stosowana zarówno po operacjach usunięcia zaćmy, jak i po operacjach przeciwskrowych, po operacjach przeszczepiania rogówki, a także po zabiegach chirurgii refrakcyjnej. Uzasadnieniem jej stosowania w tym wskazaniu jest zarówno zdolność leku do osiągania wysokich stężeń w rogówce i komorze przedniej, jak i brak minimalnego wpływu na gojenie się ran pooperacyjnych. Typowo po operacji usunięcia zaćmy antybiotyki powinny być stosowane już w dniu operacji, a następnie 4 x dziennie przez okres od 7 do 14 dni.

Bezpieczeństwo stosowania fluorochinolonów

Wyniki badań wskazują, że lewofloksacyna jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym i bezpiecznym (20, 22, 27, 32). W większości zgłaszane przez pacjentów objawy niepożądane są łagodne lub umiarkowane. Najczęściej są nimi: zapalenie brzegów powiek, zaczerwienienie oka, ubytki nabłonka rogówki i świąd (27). Do ogólnych objawów niepożądanych, na które uskarżali się pacjenci, należały: drętwienie palców, mrowienie ust, pokrzywka oraz kontaktowe alergiczne zapalenie skóry. U pacjentów leczonych z powodu bakteryjnego zapalenia spojówek nie było różnic statystycznych w częstości występowania objawów niepożądanych między grupą leczoną 0,5-procentową lewofloksacyną a grupą otrzymującą placebo (8,8% vs 5,8%).

Toksyczność fluorochinolonów

Opisywano nieliczne przypadki perforacji rogówki po zastosowaniu fluorochinolonów w leczeniu bakteryjnego owrzodzenia rogówki (33). Nie poznano dotychczas mechanizmu biologicznego. Przeprowadzone badania *in vitro* i *in vivo* sugerują, że fluorochinolony mogą zwiększać proteolityczną aktywność degradującą istotę właściwą rogówki, hamować metabolizm komórek oraz doprowadzać do zmian w komórkach, które wynikają ze zmiany szlaków cytokin (34). Zniszczenie śródbłonka i istoty właściwej rogówki może prowadzić do trwałego upośledzenia funkcji wzrokowych. W badaniu przeprowadzonym przez Bezwada i wsp. oceniono wpływ stosowanych powszechnie fluorochinolonów (cyprofloksacyny, lewofloksacyny, ofloksacyny, gatifloksacyny i moksyfloksacyny) na hodowle komórek śródbłonka i keratocytów, które inkubowano z lekiem przez okres od 15 min do 4 godzin,

w sześciu różnych stężeniach (od 1,0 mg/ml do 10,0 µg/ml). Niezależnie od czasu inkubacji w stężeniu 1,0 mg/ml wszystkie fluorochinolony były cytotoksyczne. Niezależnie od czasu inkubacji cyprofloksacyna we wszystkich stężeniach była toksyczna dla keratocytów. Pozostałe fluorochinolony w stężeniach przekraczających 1,0 µg/ml wykazywały toksyczność zależnie od czasu inkubacji. Moksyflokacyyna wykazywała toksyczność już po 15 minutach, lewofloksacyna zaś dopiero po godzinie. Badacze otrzymali podobne wyniki w ocenie hodowli komórek śródbłonka. Niezależnie od czasu inkubacji wszystkie fluorochinolony w stężeniu 1,0 mg/ml były cytotoksyczne. Niezależnie od czasu inkubacji cyprofloksacyna we wszystkich stężeniach była toksyczna dla komórek śródbłonka. Cytotoksyczność pozostałych fluorochinolonów była zależna od czasu inkubacji. W tym badaniu najbardziej toksycznym fluorochinolonem okazała się cyprofloksacyna, a następnie w kolejności: moksyflokacyyna, gatifloksacyna, ofloksacyna i lewofloksacyna (35).

Wpływ fluorochinolonów na gojenie się ran rogówki

W badaniach na ludzkich komórkach nabłonka rogówki oceniano wpływ różnych fluorochinolonów na ich proliferację. Wykazano, że lewofloksacyna w stężeniu 100 µg/ml nie wpływa istotnie na proces gojenia się rany, w przypadku innych fluorochinolonów w tym samym stężeniu (gatifloksacyna, moksyflokacyyna, tosufloksacyna i cyprofloksacyna) ten proces był istotnie statystycznie wydłużony (36).

Podsumowanie

Stosowanie lewofloksacyny, antybiotyku o szerokim spektrum działania, pozwala na pomyślne leczenie chorób powierzchni oka. Lek cechuje się bardzo dobrą tolerancją i wykazuje najmniejszą toksyczność spośród wszystkich fluorochinolonów.

Bardzo dobra penetracja leku w głąb tkanek oka zapewnia jego skuteczność w profilaktyce okołoperacyjnej. Dodatkowym atutem lewofloksacyny jest długo utrzymujący się efekt poantybiotyczny umożliwiający jej stosowanie w leczeniu prostych zapaleń (dawkowanie 3 x na dobę). Istotne jest również to, że chociaż lek jest powszechnie stosowany miejscowo i ogólnie, nie odnotowano szybkiego narastania nań oporności.

Piśmiennictwo:

- Drlica K: *Mechanism of fluoroquinolones action*. *Curr Opin Microbiol*. 1992; 2: 504–508.
- Ogawa GS, Hyndiuk RA: *The fluoroquinolones: New antibiotics in ophthalmology*. *Int Ophthalmol Clin*. 1993; 33: 59–68.
- Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM: *Quinolones in 2005: an update*. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 256–280.
- Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, et al.: *A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections*. *Drugs*. 2002; 62: 13–59.
- Lewin CS, Morrissey I, Smith JT: *The mode of action of quinolones: the paradox in activity of low and high concentrations and activity in the anaerobic environment*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991; 10: 240–248.
- Ross DL, Riley CM: *Aqueous solubilities of some variously substituted quinolone antimicrobials*. *Int J Pharmacol*. 1990; 63: 237–250.
- Sakamoto H, Sakamoto M, Hata Y, Kubota T, Ishibashi T: *Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after topical and/or oral administration*. *Eur J Ophthalmol*. 2007; 17(3): 372–376.
- Kawazu K, Midori Y, Shiono H, Ota A: *Characterization of the carrier-mediated transport of levofloxacin, a fluoroquinolones antimicrobial agent in rabbit cornea*. *J Pharm Pharmacol*. 1999; 51: 797–801.
- Kawazu K, Midori Y, Ota A: *Cultured rabbit corneal epithelium elicits levofloxacin absorption and secretion*. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 791–796.
- Osato MS, Jensen HG, Trousdale MD, Bosso JA, Borrmann LR, Frank J, et al.: *The comparative in vitro activity of ofloxacin and selected ophthalmic antimicrobial agents against ocular bacterial isolates*. *Am J Ophthalmol*. 1989; 108(4): 380–386.
- Raizman MB, Rubin JM, Graves AL, Rinehart M: *Tear concentrations of levofloxacin following topical administration of a single dose of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution in healthy volunteers*. *Clin Ther*. 2002; 24: 1439–1450.
- Healy DP, Holland EJ, Nordlund ML, Dunn S, Chow C, Lindstrom RL, et al.: *Concentrations of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration*. *Cornea*. 2004; 23(3): 255–263.
- Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K: *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.
- Wagner RS, Abelson MB, Shapiro A, Torkildsen G: *Evaluation of moxifloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, ofloxacin, and levofloxacin concentrations in human conjunctival tissue*. *Archives of Ophthalmology*. 2005; 123(9): 1282–1283.
- Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meisler DM, Raizman MB, et al.: *Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates*. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(6): 951–8. doi: 10.1016/j.ajo.2008.01.025.
- Leeming JP: *Treatment of ocular infections with topical antibacterials*. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37: 351–360.
- Diamant JI, Hwang DG: *Therapy for bacterial conjunctivitis*. *Ophthalmol Clin North Am* 1999; 12: 15–20.
- Sheikh A, Hurwitz B: *Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review*. *Br J Gen Pract*. 2001; 51: 473–477.
- Hammond RW, Edmondson W: *Treatment of ocular bacterial infections an update*. *J Am Optom Assoc*. 1997; 68, 178–187.
- Shimomura Y, Ohashi Y, Matsumoto K: *Phase III comparative study of moxifloxacin ophthalmic solution in bacterial conjunctivitis (multicenter, double-masked study)*. *Atarashii Ganka*. 2006; 23(2): 237–243.
- Szaflik J, Szaflik JPS, Kamińska A: *Clinical and microbiological efficacy of levofloxacin administered three times a day for the treatment of bacterial conjunctivitis*. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19(1): 1–9.
- Schwab IR, Friedlaender M, McCulley J, Lichtenstein SJ, Moran CT: *A phase III clinical trial of 0,5 % levofloxacin ophthalmic solution versus 0,3 % ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis*. *Ophthalmology*. 2003 Mar; 110(3): 457–465.
- Boonpasart S, Kasetuwan N, Puangricharearn V, Pariyakonok L, Jitpoonkusol T: *Infectious keratitis at King Chulalongkorn*

- Memorial Hospital: a 12-year retrospective study of 391 cases.* J Med Assoc Thai. 2002; 85: 217–230.
24. Mallari PL, McCarty DJ, Daniell M, Taylor H: *Increased incidence of corneal perforation after topical fluoroquinolone treatment for microbial keratitis.* Am J Ophthalmol. 2001; 131: 131–133.
 25. American Academy of Ophthalmology Vision Rehabilitation Panel. *Preferred Practice Pattern® Guidelines. Bacterial Keratitis.* San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2008. Available at: <http://www.aao.org>
 26. Kasetsuwan N, Tanthuvanit P, Reinprayoon U: *The efficacy and safety of 0.5% Levofloxacin versus fortified Cefazolin and Amikacin ophthalmic solution for the treatment of suspected and culture-proven cases of infectious bacterial keratitis: a comparative study.* Asian Biomedicine. 2011 Febr; Vol. 5, No. 1: 77–83.
 27. Kanda Y, Kayama T, Okamoto S, Hashimoto M, Ishida C, Yanai T, et al.: *Post-marketing surveillance of levofloxacin 0.5% ophthalmic solution for external ocular infections.* Drugs R D. 2012 Dec 1; 12(4): 177–185.
 28. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN: *Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis.* Ophthalmology. 1991; 98: 639–650.
 29. Bannerman TL, Rhoden DL, Allister SK, Miller MJ, Wilson LA: *The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study.* Arch Ophthalmol. 1997; 115: 357–361.
 30. Miño de Kaspar H, Kreutzer TC, Aguirre-Romo I, Ta CN, Dudichum J, Bayrhof M et al.: *A prospective randomized study to determine the efficacy of preoperative topical levofloxacin in reducing conjunctival bacterial flora.* Am J Ophthalmol. 2008; 145: 136–142.
 31. *ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions 2013.*
 32. Hwang DG, Schanzlin DJ, Rotberg MH, Foulks G, Raizman MB: *A phase III, placebo controlled clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis.* Br J Ophthalmol. 2003; 87: 1004–1009.
 33. Mallari PL, McCarty DJ, Daniell M, Taylor H: *Increased incidence of corneal perforation after topical fluoroquinolone treatment for microbial keratitis.* Am J Ophthalmol. 2001; 131: 131–133.
 34. Reviglio VE, Hakim MA, Song JK, O'Brien TP: *Effect of topical fluoroquinolones on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea.* BMC Ophthalmol. 2003; 3: 10.
 35. Bezwada P, Clark LA, Schneider S: *Intrinsic cytotoxic effects of fluoroquinolones on human corneal keratocytes and endothelial cells.* Curr Med Res Opin. 2008; 24: 419–424.
 36. Kaji Y, Oshika T: *Fluoroquinolone toxicities to corneal epithelial cells.* Atarashii Ganka. 2007; 24(9): 1229–1232.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.02.2015 r. (1516)
Zakwalifikowano do druku 07.06.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. Monika Łazicka-Galecka
SPKSO
ul. Sierakowskiego 13
03-709 Warszawa
e-mail: lazgal@wp.pl