

(9)

# Ocena skuteczności i tolerancji 1,5% kropli ocznych azytromycyny w leczeniu bakteryjnego zapalenia spojówek

## *Evaluation of effectiveness and tolerance of treatment with Azithromycin 1.5% eye drops in bacterial conjunctivitis*

Anna M. Ambroziak, Jacek P. Szaflik, Adam Hapunik

Z Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Z Samodzielnego Publicznego Klinicznego Szpitala Okulistycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

### Summary:

**Introduction:** Azithromycin is a macrolide class antibiotic, recently adapted for topical use in ophthalmology. It is effective against the most frequent pathogens found in bacterial conjunctivitis, Gram positive and Gram negative bacteria, Azithromycin has the specificity to have sustained high tissue levels: after repeated instillation, it has been shown to reach sustained concentrations above the MICs of susceptible bacteria for 4 days in tears and for 7 days in conjunctiva.

**The aim of study:** To investigate the effectiveness and tolerance of treatment with Azithromycin 1.5% eye drops in bacterial conjunctivitis.

**Materials and methods:** The prospective study included 40 patients (69 eyes) with purulent bacterial conjunctivitis; aged 21-70 years; average: 38.05

Patients were treated with 1.5% azithromycin eye drops topically twice-daily for 3 days. Conjunctival swabbing were taken at the 1st and the 7th  $\pm$  1 day of the treatment.

Effectiveness and tolerance of eye drops were assessed in 7th  $\pm$  1 day from the beginning of the treatment.

**Results:** Bacteriological cultures were positive before treatment in 34 eyes (49.28%), negative – 35 eyes (50.72%).

In 69 eyes with bacterial conjunctivitis the following microorganisms were identified (34 eyes):

Streptococcus pneumoniae 23.53% (8 eyes), Staphylococcus aureus 23.53% (8 eyes), Staphylococcus epidermidis 20.59% (7 eyes), Haemophilus influenzae 17.65% (6 eyes), Morganella Morgani 2.94% (1 eye), Proteus mirabilis 2.94% (1 eye), Enterococcus species 2.94% (1 eye), Streptococcus viridians 2.94% (1 eye), Moraxella (Branhamella) catarrhalis 2.94% (1 eye). Positive bacteriological culture at the 7th day of treatment – 2 eyes (1 eye – Staphylococcus epidermidis MSCNS, 1 eye – Morganella Morgani).

Clinical recovery or significant improvement were observed in 68 of 69 evaluated eyes.

**Conclusions:** Three-day topical therapy with azithromycin 1.5% eye drops is an effective and well tolerated therapy for purulent bacterial conjunctivitis.

### Słowa kluczowe:

bakteryjne zapalenie spojówek, krople oczne 1,5% azytromycyny, Azyter, makrolidy.

### Key words:

purulent bacterial conjunctivitis, topical azithromycin 1.5% eyedrops, Azyter, macrolide.

### Wstęp

W swojej codziennej praktyce okulistycznej spotykamy się z infekcjami powierzchni oka i nieustannie udoskonalamy wiedzę nt. postępowania w takich przypadkach oraz zasad miejscowej farmakoterapii.

Ostre zapalenia spojówek rutynowo leczymy empirycznie – włączając miejscowo preparaty przeciwbakteryjne w postaci kropli i/ lub maści. Wybrany lek powinien obejmować swym spektrum działania najczęstsze patogeny powierzchni oka, gdzie nadal przeważają Gram-dodatnie paciorkowce i gronkowce. Powinien być zarazem dobrze tolerowany, a sposób jego dawkowania – dogodny.

Innym wskazaniem do włączenia miejscowego leczenia przeciwbakteryjnego są ostre i przewlekłe infekcje bakteryjne w obrębie przedniego odcinka gałki ocznej wywołane przez patogeny

wrażliwe na aplikowany lek, w tym zapalenia bakteryjne rogówki i zapalenia brzegów powiek. Miejscowe leki przeciwbakteryjne znajdują również zastosowanie w profilaktyce w okresie przed- i pooperacyjnym. Wskazane są wówczas preparaty o szerokim spektrum działania oraz możliwie najlepszej przenikalności przez rogówkę.

Aby z powodzeniem leczyć przeciwbakteryjnie, bardzo ważne jest zastosowanie skutecznej dawki substancji czynnej, z powodu małej objętości worka spojówkowego – 30-50  $\mu$ l. W stanach zapalnych objętość ta może ulec dodatkowemu zmniejszeniu, które powodują obrzęk i przekrwienie spojówek, co niesie ze sobą ryzyko podawania dawek subterapeutycznych.

Leki stosowane w leczeniu infekcji powierzchni oka powinny się charakteryzować pH w zakresie 7,0-7,3 odpowiadającym

pH filmu łzowego (pH = 7,2-7,4), przedłużonym działaniem, optymalną absorpcją i dobrą dostępnością biologiczną.

Nie powinny one wpływać niekorzystnie na ostrość wzroku.

Ostre ropne zapalenie spojówek dotyka osób obojga płci, niezależnie od wieku i rasy. Charakteryzuje się występowaniem obrzęku i przekrwienia spojówkowego oraz wydzieliny ropnej w worku spojówkowym. Najczęstszymi patogenami są bakterie tlenowe: Gram-dodatnie – *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* – i Gram-ujemne – *Haemophilus influenzae* (najczęstszy patogen w grupie dzieci i młodzieży).

Azytromycyna jest antybiotykiem z grupy makrolidów, który jako pierwszy został pozytywnie zaopiniowany do trzydniowego leczenia ogólnego. Jako cząsteczka wysoko lipofilna ma interesujący profil farmakokinetyczny (1,2,3). Charakteryzuje się dobrą penetracją do wnętrza komórek. Akumuluje się wewnątrz komórek, między innymi fagocytów, szybko osiągając wysokie nasycenie. Dzięki wysokiej koncentracji w komórkach fagocytarnych (makrofagach) jest transportowana do miejsc infekcji, gdzie ulega uwalnianiu do docelowej przestrzeni pozakomórkowej na drodze fagocytozy i hamuje syntezę białek w komórce bakteryjnej. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, wiążąc się z podjednostką 50S rybosomu komórki bakteryjnej i blokując syntezę białek informacyjnego RNA.

Cząsteczka azytromycyny jest pochodną erytromycyny, która uzyskała swoje unikalne właściwości farmakokinetyczne w wyniku zamiany grupy metylowej i atomu azotu w cyklicznym pierścieniu laktonowym (1,2).

Wysoki czas półtrwania azytromycyny w tkankach pozwala na utrzymywanie się aktywności przeciwbakteryjnej w zainfekowanych tkankach do kilku dni po jednorazowym podaniu. Dla przykładu jednorazowe miejscowe podanie azytromycyny do worka spojówkowego pozwala na osiągnięcie stężenia wyższego niż MIC (Minimum Inhibitory Concentration – najniższe stężenie antybiotyku, określane w  $\mu\text{l/ml}$ , które powoduje zahamowanie widocznego wzrostu bakterii w warunkach standardowych) na 24 godziny, podanie preparatu dwa razy dziennie przez 3 dni pozwala zaś na utrzymanie stężenia wyższego niż MIC do 7 dni po ostatniej aplikacji (1,3). Azytromycyna do stosowania miejscowego – Azyter<sup>®</sup> – to nowy preparat przeciwbakteryjny z grupy makrolidów drugiej generacji, tj. grupy antybiotyków azalidowych. Poza aktywnością wobec typowych patogenów worka spojówkowego Azyter<sup>®</sup> działa również na patogeny atypowe, w tym chlamydie oraz bakterie Gram-dodatnie odpowiedzialne za przewlekłe zapalenia brzegów powiek.

World Health Organisation's (WHO) w programie "VISION 2020 – The Right to Sight" do leczenia jęglicy zaleca strategię SAFE: Surgery for trichiasis, Antibiotics for treating Trachoma, Face washing, and Environmental change, w której stosowanie azytromycyny jest uznane za leczenie z wyboru.

Preparat azytromycyny – Azyter<sup>®</sup> – to klarowny, bezbarwny roztwór olejowy, dostępny w pojemnikach jednodawkowych bez konserwantów, niewymagający przechowywania w lodówce. Substancja aktywna preparatu to *Azithromycinum dihydricum* 1,5 g/ 100 g (i. e. 1,43 g/ 100 g, o wzorze molekularnym  $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  i ciężarze cząsteczkowym 749,0) (3). Substancje pomocnicze preparatu to trójglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha (Miglyol<sup>®</sup> 812N). Miglyol umożliwia solubilizację azytromycyny i charakteryzuje się wysoką termostabilnością, neutralnym charakterem oraz długim czasem przebywania w rogówce, spojówce i powiekach (4,5,6).

Zalecane dawkowanie preparatu to jedna kropla do worka spojówkowego dwa razy na dobę przez trzy dni. W dotychczasowych badaniach kropli ocznych nie stwierdzono interakcji z innymi lekami.

Podczas stosowania leku Azyter<sup>®</sup> stężenie azytromycyny w osoczu jest nieoznaczalne (2,5). Preparat w postaci roztworu olejowego należy podawać jako ostatni, 5-15 minut po podaniu poprzedniego leku.

Podstawowe wskazania do miejscowego stosowania azytromycyny to bakteryjne zapalenie spojówek wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę i jęglicze zapalenie spojówek wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny obejmuje patogeny (5,7,8,9,10,11,12), takie jak:

Gram-ujemne bakterie tlenowe

- *Haemophilus influenzae*,
  - *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*,
  - *Moraxella sp.*,
  - *Neisseria gonorrhoeae*,
  - *Pseudomonas aeruginosa*,
  - *Acinetobacter*;
- Gram-dodatnie bakterie tlenowe
- *Staphylococcus*  
Metycylyno-wrażliwe  
Metycylyno-oporne,
  - *Streptococcus pyogenes*,
  - *Streptococcus pneumoniae*,
  - Grupę *Streptococci viridans*,
  - *Enterococcus sp.* z wyłączeniem *E. faecium*,
  - *Corynebacterium spp.*,
  - *Enterococcus faecium*;
- bakterie beztlenowe
- *Propionibacterium spp.*;
  - inne drobnoustroje
  - *Chlamydia pneumoniae*,
  - *Chlamydia trachomatis*,
  - *Mycoplasma pneumoniae*.

Działanie kliniczne azytromycyny udowodniono na podstawie badań przeprowadzonych w grupie dorosłych i dzieci (9,10,11,12).

### Cel badania

Celem badania jest ocena skuteczności i tolerancji 1,5% kropli ocznych azytromycyny w leczeniu bakteryjnego zapalenia spojówek.

### Materiał i metody

Badanie miało charakter prospektywny, wzięło w nim udział 50 pacjentów (69 oczu) w wieku 21-70 lat, średnia wieku 38,05 roku, 21 mężczyzn i 29 kobiet.

Rekrutację pacjentów, na podstawie diagnozy klinicznej ostrego bakteryjnego zapalenia spojówek, przeprowadzono podczas ostrych dyżurów w Samodzielnym Publicznym Klinicznym Szpitalu Okulistycznym w Warszawie, Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie od marca do września 2008 roku.

Pacjenci po uzyskaniu informacji o celu i zasadach prowadzonych obserwacji podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu.

Po pobraniu posiewu (posiew + antybiogram z uwzględnieniem wrażliwości na azytromycynę) z worka spojówkowego oka

zakwalifikowanego do leczenia włączano 1,5% krople oczne azytromycyny zgodnie ze schematem dawkowania: 2 razy dziennie przez 3 dni. Pobrany materiał był naniesiony na rutynowe podłoże transportowe – agar z krwią.

Siódmego dnia ( $\pm 1$  dzień) przeprowadzano badanie kontrolne, podczas którego pacjentom ponownie wykonano posiew z worka spojówkowego leczonego oka.

Kryteria włączenia do badania:

- pacjenci z klinicznymi objawami ostrego bakteryjnego zapalenia spojówek,
- wiek 18-70 lat,
- świadoma zgoda na badanie.

Kryteria wyłączenia z badania:

- cukrzyca insulinozależna,
- miejscowe lub ogólne leczenie immunosupresyjne w ostatnich 30 dniach,
- zabiegi okulistyczne w ostatnich 90 dniach,
- miejscowe lub ogólne leczenie przeciwbakteryjne w ostatnich 7 dniach,
- okres ciąży i karmienia.

Własny schemat badania obejmował pomiary:

- ostrości wzroku i ocenę kliniczną istotnych objawów, takich jak obecność wydzieliny ropnej ocenianej wg 5-stopniowej skali, gdzie 0 – brak, 1 – nieznaczna, 2 – średnia, 3 – obfita, 4 – bardzo obfita;
- nastrzyku spojówek gąłkowej i powiekowej, obrzęku spojówek i subiektywnego odczucia dyskomfortu, ocenianych wg 5-stopniowej skali, gdzie 0 – brak, 1 – nieznaczny, 2 – średni, 3 – nasilony, 4 – bardzo nasilony.

Dodatkowo podczas wizyty, siedem dni po włączeniu leczenia ( $\pm 1$  dzień), w schemacie uwzględniono:

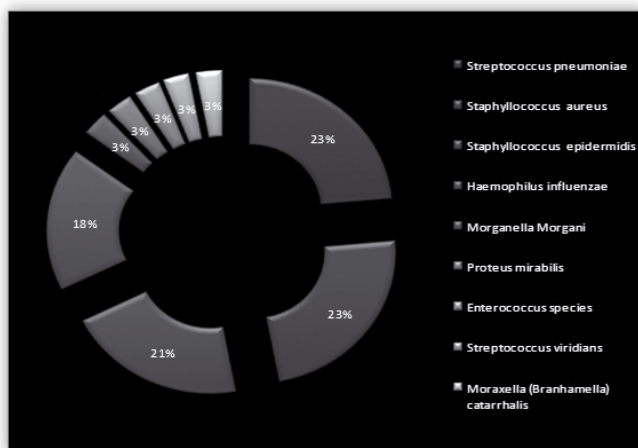
- stosowanie się do zaleceń: prawidłowe – pacjent przyjął wszystkie dawki leku w odstępie 12 godz.  $\pm 2$  godz. między dawkami, poprawne – opuścił nie więcej niż jedną dawkę, nieprawidłowe – opuścił dwie dawki leku lub więcej;
- ogólną ocenę kliniczną wyników leczenia przez badacza wg 5-stopniowej skali, gdzie 0 – pogorszenie, 1 – bez zmian, 2 – niewielka poprawa, 3 – zdecydowana poprawa, 4 – całkowite wyleczenie, oraz
- tolerancję preparatu (wg subiektywnej oceny pacjenta) ocenianą wg pięciostopniowej skali, gdzie 0 – zła, 1 – niedostateczna, 2 – dostateczna, 3 – dobra, 4 – bardzo dobra.

W wybranych przypadkach wystąpienia miejscowych działań niepożądanych bądź braku poprawy klinicznej pacjenci zgłaszali się na wizytę dodatkową przed upływem siódmego dnia leczenia ( $\pm 1$  dzień). Wizyta ta przebiegała również zgodnie z przyjętym schematem obejmującym pomiar ostrości wzroku, ocenę kliniczną oraz ocenę stosowania się do zaleceń.

### Wyniki

Dodatnie posiewy wykonane w dniu włączenia leczenia uzyskano w 34 oczach (49,28%), ujemne – w 35 oczach (50,72%). Mikroorganizmy zidentyfikowane w 34 oczach spośród 69 badanych oczu z objawami klinicznymi bakteryjnego zapalenia spojówek to:

*Streptococcus pneumoniae* 23,53% (8 oczu), *Staphylococcus aureus* 23,53% (8 oczu), *Staphylococcus epidermidis* 20,59% (7 oczu), *Haemophilus influenzae* 17,65% (6 oczu),



Ryc. 1. Wyniki mikrobiologiczne.

Fig. 1. Microbiological results.

*Morganella Morgani* 2,94% (1 oko), *Proteus mirabilis* 2,94% (1 oko), *Enterococcus species* 2,94% (1 oko), *Streptococcus viridians* 2,94% (1 oko), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 2,94% (1 oko) (ryc. 1).

Dodatni posiew kontrolny w siódmym dniu po włączeniu leczenia ( $\pm 1$  dzień) uzyskano w 3 oczach (1 oko – *Staphylococcus epidermidis* MSCNS, 1 oko – *Morganella Morgani*, 1 oko – *Staphylococcus aureus*).

Z obserwacji wyłączono 3 pacjentów (3 oczu), którzy nie zgłosili się na wizytę kontrolną. Na wizytę dodatkową zgłosiło się 6 pacjentów – 2 pacjentów (2 oczu) z powodu braku poprawy, 4 pacjentów (6 oczu) z powodu miejscowych działań niepożądanych.

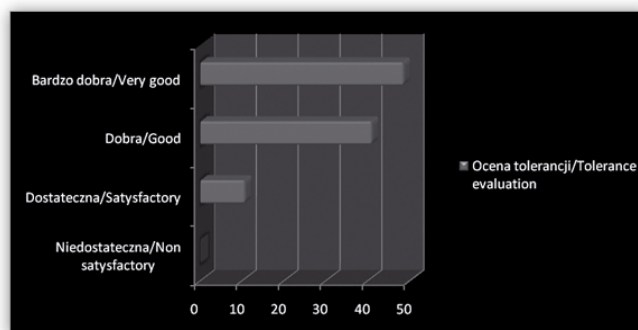
Mikrobiologicznie potwierdzone wyleczenie obserwowano w 30 oczach (88,23%). Kliniczne wyleczenie lub istotną poprawę uzyskano w 60 oczach spośród 66 ocenianych oczu, czyli w 90,90%.

Stosowanie się do zaleceń 67,86% pacjentów oceniano jako prawidłowe, 23,61% – jako poprawne, 8,93% – jako nieprawidłowe.

Obserwowane miejscowe działania niepożądane miały postać przemijających zaburzeń powierzchni oka w postaci:

- swędzenia, pieczenia, klucia po zakropieniu – 4 pacjentów (6 oczu, 9,09%),
- nieostrego widzenia, uczucia lepkości powiek, uczucia „ciała obcego” po zakropieniu – 2 pacjentów (2 oczu, 3,03%).

Tolerancję preparatu pacjenci oceniali jako dobrą i bardzo dobrą w 59 oczach (89,39%), dostateczną – w 7 oczach (10,60%) (ryc. 2).



Ryc. 2. Subiektywna ocena tolerancji.

Fig. 2. Subjective tolerance evaluation.

## Omówienie wyników

Wyniki przeprowadzonego badania potwierdzają brak celowości rutynowego wykonywania badań mikrobiologicznych w klinicznie jednoznacznych przypadkach ostrego zapalenia spojówek.

Pomimo krótkiego czasu, który upłynął od pobrania materiału do wykonania posiewu (do 12 godzin), oraz przechowywania pobranych próbek w optymalnych warunkach (temperatura pokojowa) dodatnie wyniki posiewów z worka spojówkowego otrzymano u niespełna połowy badanych pacjentów.

Według niektórych źródeł większy odsetek posiewów dodatnich uzyskuje się podczas pobierania materiału za pomocą ezy (2,10), gdyż rutynowo stosowane patyczki zakończone watą sprzyjają pobieraniu materiału wraz z łzami, których integralnym składnikiem są składniki przeciwbakteryjne (lizozy, laktoferyna, beta-lizyna, immunoglobuliny A i G, dopełniacz) uniemożliwiające wzrost patogenów w badanej próbce. Jako podłoże najbardziej wskazane jest zaś stosowanie agaru z dekstrozą (podłoże Sabourauda). Przed pobraniem materiału nie należy stosować środków znieczulających, gdyż zawarte w nich substancje konserwujące mogą również hamować wzrost bakterii.

Wyniki mikrobiologiczne, jakie uzyskaliśmy, w których najczęstszymi patogenami zidentyfikowanymi u pacjentów z objawami ostrego bakteryjnego zapalenia spojówek były *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus ureus*, *Staphylococcus epidermidis* oraz *Haemophilus influenzae* oraz uzyskany odsetek mikrobiologicznych wyleczeń odpowiadają wynikom innych autorów (9,10,11,12,13). Dodatnie posiewy kontrolne zaś wynikały w jednym przypadku prawdopodobnie z pobrania materiału ze skóry – *Streptococcus epidermidis* – flora fizjologiczna skóry powiek (w obserwacji klinicznej uzyskano zdecydowaną poprawę), w dwóch przypadkach zaś – w badaniu mikrobiologicznym wyhodowano *Morganella Morgani* i *Staphylococcus aureus* odporne na azytromycynę (klinicznie obserwowano nieznaczną poprawę).

Wysoka subiektywna ocena tolerancji towarzyszyła niskiemu odsetkowi obserwowanych miejscowych działań niepożądanych podczas leczenia za pomocą badanego preparatu. Otrzymane przez nas wyniki tolerancji są zgodne z wynikami innych autorów (10,11,12). Na dobre wyniki stosowania się pacjentów do zaleceń ma wpływ, jak się wydaje, dogodny schemat dawkowania uzyskanego dzięki unikalnej farmakokinetyce leku.

## Wnioski

Przedstawione badanie, którego celem jest ocena skuteczności i tolerancji 1,5% kropli ocznych azytromycyny w leczeniu bakteryjnego zapalenia spojówek, pozwala na postawienie następujących wniosków:

1. 1,5% krople oczne azytromycyny są skutecznym preparatem w leczeniu bakteryjnego zapalenia spojówek.
2. 1,5% krople oczne azytromycyny są preparatem dobrze tolerowanym przez pacjentów.

Dodatkowo należy zauważyć, że pojemniki jednodawkowe zapewniają lepszą higienę i nie powodują toksycznego działania konserwantu na powierzchnię oka, a wygoda i krótki czas stosowania zwiększają prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń, zapewniając tym samym wysoką skuteczność preparatu.

## Piśmiennictwo:

1. Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: *Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms*. Antimicrob Agents Chemother 1987, 31, 1939-1947.
2. Peters DH, Friedel HA, McTavish D: *Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy*. Drugs 1992, 44 (5), 750-799.
3. Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasat T et al.: *Distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid, and aqueous humor of the eye*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996, 40(3), 825-826.
4. *Triglycerides – Medium Chain*. In "European Pharmacopeia 6.0. 2008", 3122-3124.
5. Drew RH, Gallis HA: *Azithromycin – Spectrum of Activity, Pharmacokinetics, and Clinical Applications*. Pharmacotherapy 1992, 12(3), 161-173.
6. Amar T, Caillaud T, Elena P: *Ocular Pharmacokinetic Study Following Single and Multiple Azithromycin Administrations in Pigmented Rabbits*. Current Eye Research 2008, 33,149-158.
7. Van Bambeke F, Tulkens PM: *Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Int J Antimicrob Agents 2001, 18 Suppl 1, 17-23.
8. Luchs J: *Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis*. Advances in Therapy 2008 Sep, 25(9), 858-870.
9. Denis F, Chaumeil C, Goldschmidt P, Delval L, Pouliquen P, Cochereau I, Chainier D, De Barbeyrac B: *Microbiological efficacy of 3-day treatment with azithromycin 1.5% eye-drops for purulent bacterial conjunctivitis*. Eur J Ophthalmol. 2008 Nov-Dec, 18(6), 858-868.
10. Soukiasian SH, Baum J: *Bacterial conjunctivitis*. 2nd Edition. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea 2005, Philadelphia, USA: Elsevier Mosby.
11. Sheikh A, Hurwitz B, Cave J: *Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis*. Cochrane Database Syst Rev 2000, CD001211.
12. Sheikh A: *Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis*. Cochrane Database Syst Rev 2006, CD001211.
13. Sheikh A, Hurwitz B. *Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review*. Br J Gen Pract. 2001; 51: 473-477.

Praca wpłynęła do redakcji 14.12.2008 r. (1090)  
Zakwalifikowano do druku 20.01.2009 r.

### Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Anna Ambroziak  
SPKSO  
ul. Sierakowskiego 13  
02-709 Warszawa  
spkso@spkso.waw.pl