

Aktualne metody leczenia bakteryjnych zapaleń spojówek

Current methods of treating bacterial conjunctivitis



Marek E. Prost^{1,2}

¹ Klinika Okulistyczna, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej, Warszawa
Kierownik: dr n. med. Radosław Różycki

² Centrum Okulistyki Dziecięcej
Kierownik: dr n. med. Ewa Oleszczyńska-Prost

NAJWAŻNIEJSZE

Narastający problem antybiotykooporności powoduje, że w zapaleniach infekcyjnych spojówek leczeniem pierwszego rzutu powinny być antyseptyki, a nie antybiotyki.

HIGHLIGHTS

The growing problem of antibiotic resistance means that antiseptics, not antibiotics, should be the first-line treatment in infectious conjunctivitis.

STRESZCZENIE

Jedną z przyczyn rozwoju antybiotykooporności w okulistyce jest masowe stosowanie antybiotyków m.in. w leczeniu zapaleń spojówki. W związku z tym w zapaleniach infekcyjnych spojówek leczeniem pierwszego rzutu powinny być antyseptyki, a nie antybiotyki. Powinno to znacząco ograniczyć rozwój antybiotykooporności oraz również zwiększyć skuteczność leczenia.

Słowa kluczowe: zapalenie spojówek, leczenie, antybiotyki, oporność na antybiotyki, środki antyseptyczne

ABSTRACT

One of the reasons for the development of antibiotic resistance in ophthalmology is the indiscriminate use of antibiotics in the treatment of conjunctivitis, among other things. Therefore, in infectious conjunctivitis, the first-line treatment should be antiseptics rather than antibiotics. This should significantly reduce the development of antibiotic resistance, but also increase the effectiveness of treatment.

Key words: conjunctivitis, treatment, antibiotics, antibiotic resistance, antiseptics

WSTĘP

W 1928 r. szkocki lekarz i bakteriolog Aleksander Fleming odkrył penicylinę – pierwszy antybiotyk. Już po kilku latach stosowania antybiotyków stwierdzono jednak, że bakterie potrafią rozwinąć mechanizmy, dzięki którym stają się odporne na działanie tych leków (tzw. antybiotykooporność). Rezultatem tego zjawiska jest bardzo szybkie narastanie antybiotykooporności na świecie i pojawianie się szczepów bakteryjnych odpornych na wszystkie znane antybiotyki. Oblicza się, że antybiotykooporność jest obecnie trzecią przyczyną śmiertelności na świecie, po nowotworach oraz chorobach układu sercowo-naczyniowego, i w 2019 r. odpowiadała za blisko 5 mln zgonów [1]. Szacuje się, że w 2050 r. śmiertelność z powodu antybiotykooporności wzrośnie do 10 mln rocznie [1]. Na jej rozwój ma wpływ m.in. masowe przepisywanie antybiotyków pacjentom, którzy potem nie zawsze stosują je zgodnie ze wskazaniami. W okulistyce taką sytuacją jest leczenie zapaleń spojówek. Niezależnie od jego etiologii, która może być bakteryjna, jak i równie często alergiczna, wirusowa, chlamydiowa, pierwszym zapisywanym lekiem są antybiotyki, zazwyczaj w połączeniu z glikokortykosteroidem. W większości przypadków antybiotyk w kroplach ocznych nie jest zatem w ogóle potrzebny, a ponieważ zapalenie spojówek jest najczęstszym schorzeniem oczu u człowieka, zwiększa to znacznie rozwój antybiotykooporności. Stwierdzono również, że nawet jednorazowe podanie antybiotyku w kroplach po zabiegu okulistycznym może zwiększyć ryzyko rozwoju antybiotykooporności bakterii [2].

PRZYCZYNY BAKTERYJNEGO ZAPALENIA SPOJÓWEK

Stany zapalne spojówek są wywoływane głównie przez: gronkowce (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), paciorkowce (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*), nieco rzadziej przez pałeczki Gram-ujemne (*Haemophilus influenzae*), ziarenkowce Gram-ujemne (*Moraxella lacunata*), chlamydie (*Chlamydia trachomatis*), a najrzadziej przez drobnoustroje z rodzajów *Serratia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Corynebacterium*, a także *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa* [3–6]. Zazwyczaj nie stosuje się terapii celowanej (tzn. nie wykonuje się posiewów bakteryjnych) ze względu na brak wiarygodności badania (najczęściej wykrywane są przypadkowe bakterie pochodzące ze skóry powiek), koszty badania i krótki czas trwania stanu zapalnego. Dlatego też w leczeniu stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum, działające na bakterie zarówno Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne.

SKUTECZNOŚĆ RÓŻNYCH ANTYBIOTYKÓW STOSOWANYCH W BAKTERYJNYM ZAPALENIU SPOJÓWEK

W okulistyce zazwyczaj stosowane są 3 grupy antybiotyków: aminoglikozydy i fluorochinolony, rzadziej natomiast

makrolidy. Czy te antybiotyki są rzeczywiście bardzo skuteczne w leczeniu bakteryjnego i chlamydiowego zapalenia spojówek?

Aminoglikozydy działają na gronkowce, w tym gronkowce złociste (aczkolwiek nie na wszystkie szczepy MRSA – metycylinooporne), z kolei ich aktywność wobec paciorkowców jest ograniczona. Są one natomiast bardzo skuteczne przeciw bakteriom Gram-ujemnym, szczególnie z rodzaju *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas* [9].

Działanie antybakteryjne fluorochinolonów zależy od generacji, do jakiej należy antybiotyk. Fluorochinolony charakteryzują się silnym działaniem przeciw bakteriom Gram-ujemnym (bakterie z rodzaju *Haemophilus*, *Salmonella*, *Neisseria*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*), natomiast ich aktywność przeciw bakteriom Gram-dodatnim jest różna w zależności od generacji leku. Fluorochinolony II generacji (ofloksacyna) mają słabe działanie na bakterie Gram-dodatnie. Leki III generacji (lewofloksacyna) odznaczają się większą aktywnością wobec drobnoustrojów Gram-dodatnich. Fluorochinolony IV generacji (moksyflokscyna) działają silnie na bakterie zarówno Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie oraz dodatkowo są także skuteczne przeciw bakteriom beztlenowym, a moksyflokscyna również przeciw chlamydiom [8].

Z innych antybiotyków w leczeniu zapaleń spojówek stosowana jest tylko azytromycyna – antybiotyk z grupy makrolidów. Działa ona na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, beztlenowe i chlamydie, przy czym jej skuteczność jest najwyższa w przypadku bakterii z rodzajów *Haemophilus* i *Moraxella*. Jej działanie na gronkowce (szczególnie na szczepy MRSA – metycylinooporne), paciorkowce (*Streptococcus pneumoniae*, *pyogenes* i *viridans*) oraz *Neisseria gonorrhoeae* jest ograniczone ze względu na szybki rozwój nabytej oporności, natomiast organizmami opornymi są szczepy *Enterococcus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Makrolidy są antybiotykami bakteriostatycznymi, ale w wyższych stężeniach (np. azytromycyna w 1,0–1,5%) mają właściwości bakterio-bójcze [9].

Małą skuteczność stosowania antybiotyków w bakteryjnych zapaleniach spojówek potwierdziły badania kliniczne, w których stwierdzono podobną częstość wyleczeń stanu zapalnego w grupie stosującej krople z chloramfenikolem i moksyflokscynę jak w grupie otrzymującej placebo [10–12]. Podsumowując – należy stwierdzić, że pomimo iż wszystkie trzy grupy są antybiotykami o szerokim spektrum działania, to ich skuteczność jest największa w infekcjach spojówek spowodowanych przez bakterie Gram-ujemne, natomiast słabsza w zakażeniach wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie, będące najczęstszą przyczyną bakteryjnych zapaleń spojówek. Najwyższą skuteczność w stosunku do bakterii Gram-dodatnich w tych grupach mają fluorochinolony IV, a nieco słabszą III generacji.

CZY MASOWE STOSOWANIE ANTYBIOTYKÓW W ZAPALENIACH SPOJÓWEK MA WPŁYW NA ROZWÓJ ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI?

Antybiotykooporność może się rozwijać, gdy bakterie mają kontakt z lekiem oraz kiedy powtarzają się okresy subletalnych dawek antybiotyku w tkankach lub na ich powierzchni [8, 9]. Okresy te powstają, kiedy zastosowany antybiotyk nie działa na dany szczep bakteryjny, ma niską zdolność penetracji do ognisk zapalenia oraz kiedy chorzy stosują go niezgodnie z zaleceniami lekarza (niska wiarygodność stosowania leku, zalecone nieodpowiednie dawkowanie). W warunkach tych bakterie mają możliwość wykształcenia różnych mechanizmów prowadzących do rozwoju antybiotykooporności [8, 9]. Dlatego masowe stosowanie antybiotyków o małej skuteczności na bakterie powodujące stan zapalny powoduje rozwój antybiotykooporności.

Antybiotykooporność rozwija się zazwyczaj przy ogólnym podawaniu antybiotyków, ale miejscowe stosowanie kropli i maści ocznych również indukuje rozwój opornych szczepów bakteryjnych. Nawet jednorazowe zakroplenie antybiotyku do oka może być wystarczające do rozwoju antybiotykooporności na fluorochinolony [2].

Podsumowując powyższe fakty, należy stwierdzić, że:

1. Ze względu na spektrum działania różnych antybiotyków na bakterie powodujące zapalenia spojówek antybiotyki dostępne na rynku mają ograniczone działanie na bakterie Gram-dodatnie, które są najczęściej przyczyną zapalenia spojówek.
2. Masowe zapisywanie antybiotyków w leczeniu zapalenia spojówek ma duży wpływ na rozwój antybiotykooporności oraz na możliwości leczenia bakteryjnych zakażeń ogólnych. Problem ten potęguje także niska wiarygodność stosowania leków przez pacjentów (średnio ok. 50%) [13].
3. W zdecydowanej większości przypadków antybiotyki są przepisywane w leczeniu każdego zapalenia spojówek bez potwierdzenia bakteryjnej etiologii schorzenia, a więc bez uzasadnienia terapeutycznego. Większość tych stanów zapalnych ma inną przyczynę, natomiast lekarz zapisuje antybiotyk na podstawie zasady „należy zaproponować choremu jakieś leczenie”. Takie postępowanie nasila tylko rozwój antybio-

tykooporności, nie przyczyniając się do zwiększenia skuteczności leczenia.

4. Wyniki kontrolowanych badań klinicznych wskazują na podobną częstość wyleczeń stanu zapalnego w grupie stosującej krople z antybiotykiem jak w grupie otrzymującej placebo.
5. W chwili obecnej problem antybiotykooporności jest tak duży, że konieczna jest zmiana tradycyjnego schematu leczenia zapaleń spojówek.

NOWE MOŻLIWOŚCI LECZENIA ZAPALEŃ SPOJÓWEK

Do niedawna jedyną praktyczną możliwością leczenia bakteryjnych zapaleń spojówek były antybiotyki. Wcześniej niż antybiotyki (już od połowy XIX w.) w profilaktyce i leczeniu infekcji wprowadzono antyseptyki. Do niedawna nie były jednak dostępne komercyjnie preparaty oczne do leczenia zapaleń spojówek i profilaktyki zakażeń oczu, co stanowiło istotne utrudnienie w stosowaniu antyseptyków. Od pewnego czasu standardem w profilaktyce zakażeń okołoperacyjnych stało się zakraplanie przed operacją i po niej 5% roztworu powidonu jodyny [14–16]. Nadal nie ma komercyjnych kropli ocznych powidonu jodyny i są one przygotowywane *ex tempore* na sali operacyjnej. W ostatnich latach wprowadzono jednak krople oczne zawierające antyseptyki, co stworzyło nowe możliwości leczenia zapaleń spojówki.

ZALETY I WADY ANTYSEPTYKÓW W LECZENIU CHOROÓB SPOJÓWKI

Antyseptyki mają bardzo szeroki zakres działania terapeutycznego. Przeprowadzone badania laboratoryjne oraz metaanalizy prac klinicznych wykazały, że antyseptyki są skuteczne zarówno na bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, akantameby, niektóre wirusy, jak i na grzyby [17–27]. Badania te dotyczyły powidonu jodyny, chlorheksydyny, ozonowanego oleju w liposomach, poliheksanidu, oktenidyny, pikloksydyny oraz heksamidyny [17–27]. Antyseptyki działają najsilniej na bakterie Gram-dodatnie, a niektóre większość antybiotyków w kroplach ocznych działa słabo. Zaletą antyseptyków jest również bardzo szybkie (już po paru minutach)

TABELA 1

Charakterystyka kropli do oczu zawierających chlorheksydynę (Ocusept).

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Wskazania do stosowania	Uwagi
Chlorheksydyna 0,02%	Ocusept	<ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu zakażeń spojówek • w leczeniu zakażeń rogówki • w leczeniu zakażeń przydatków oka (brzegi powiek, kanały łzowe, rzęsy) • w leczeniu zapalenia spojówek • w leczeniu zapalenia rogówki • w profilaktyce przedoperacyjnej • w leczeniu zapalenia woreczka łzowego 	Można używać z soczewkami kontaktowymi wielokrotnego użytku

działanie na drobnoustroje oraz praktycznie brak antyseptykooporności [17, 20–22, 26, 27].

Wadą antyseptyków jest natomiast ryzyko uszkodzenia powierzchni rogówki i spojówki, o ile preparaty te są stosowane w zbyt dużym stężeniu [19, 20]. Ograniczeniem jest również możliwość ich użycia tylko w terapii chorób skóry i błon śluzowych, a nie w leczeniu ogólnym.

W ostatnich latach wprowadzono na rynek komercyjne preparaty antyseptyków w postaci kropli i żelów ocznych, co zmieniło nasze możliwości leczenia schorzeń powierzchni oka. Najczęściej wybieranym jest Ocusept – krople do oczu z chlorheksydyną w stężeniu 0,02%, łączące szerokie spek-

trum działania przeciwdrobnoustrojowego z dużym bezpieczeństwem stosowania (tab. 1).

STOSOWANIE ANTysePTYKÓW W ZAPALENIACH SPOJÓWEK

Obecnie jest jeszcze mało doniesień dotyczących stosowania antyseptyków w zapaleniach spojówek. Pojedyncze doniesienia wskazują jednak, że preparaty te (chlorheksydyna) są skuteczną terapią pierwszego rzutu w tych stanach zapalnych [28]. Kontrolowane badania kliniczne wykazały również, że powidon jodyny jest skuteczną metodą leczenia zapaleń spojówki u dzieci [29].

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Marek E. Prost

Klinika Okulistyczna, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej
01-755 Warszawa, ul. Krasińskiego 54/56E
e-mail: marekprost@wp.pl

ORCID

Marek E. Prost – ID – <http://orcid.org/0000-0002-5620-4171>

Piśmiennictwo

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399: 629-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
2. Milder E, Vander J, Shah C et al. Changes in antibiotic resistance patterns of conjunctival flora due to repeated use of topical antibiotics after intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2012; 119(7): 1420-4.
3. Grosso A, Bandello F, Ceruti P et al. Choosing wisely: Antibiotic use in ophthalmic surgery. Rethinking the use of antibiotics before and after surgery. Special Report. *Retina Today*. 2019; March 48-53.
4. Grzybowski A, Koerner JC, George MJ. Postoperative endophthalmitis after cataract surgery: A worldwide review of etiology, incidence and the most studied prophylaxis measures. *Expert Rev Ophthalmol*. 2019; 14(4-5): 247-57. <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1674140>.
5. Prost M, Semczuk K. Antybiotykooporność szczepów bakteryjnych worka spojówkowego u dzieci. *Klin Oczna*. 2005; 107: 418-20.
6. Grzybowski A, Brona P, Kim SJ. Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255: 851-62.
7. Hwang DG. Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49(Suppl 2): S79-83.
8. Blondeau JM. Fluoroquinolones: Mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49(suppl 2): S73-8.
9. Filipek B, Prost M. Leki stosowane w leczeniu chorób infekcyjnych oczu. In: *Kliniczna farmakologia okulistyczna*, 2 wydanie. Prost M, Jachowicz R, Nowak JZ (eds.). Elsevier, Wrocław 2016.
10. Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB et al. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 37-43.
11. Honkila M, Koskela U, Kontiokari T et al. Effect of topical antibiotics on duration of acute infective conjunctivitis in children: a randomized clinical trial and a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022; 5(10): e2234459.
12. Chen YY, Liu AHS, Nurmatov U et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023; 3: CD001211.
13. Prost E, Szot M, Dudek D et al. Wiarygodność stosowania leków jako problem terapeutyczny w leczeniu jaskry w Polsce. *Okulistyka*. 2009; 1: 26-9.

14. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: Results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33: 978-88.
15. Barry P, Cordovés L, Gardner S. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery: Data, dilemmas and conclusions. *Eur Soc Cataract Refract Surg Dublin.* 2013. Available from: <http://www.es CRS.org/downloads/endophthalmitis-guidelines.pdf>.
16. Grzybowski A, Kupidura-Majewski K. Znaczenie kropli antybiotykowych w profilaktyce okołoperacyjnej zapalenia wnętrza gałki po operacjach zaćmy. *Ophthatherapy.* 2019; 6(3): 147-51.
17. Kanclerz P, Myers WG. Chlorhexidine and other alternatives for povidone-iodine in ophthalmic surgery: review of comparative studies. *J Cataract Refract Surg.* 2022; 48: 363-9.
18. Borgia A, Mazucca D, Della Corte M et al. Prophylaxis of Ocular Infection in the Setting of Intraocular Surgery: Implications for Clinical Practice and Risk Management. *Ophthalmol Ther.* 2023; 12: 721-34.
19. Szumny D. Will antiseptics become the standard in ophthalmology in the future? *Ophthatherapy.* 2023; 10(3): 190-4.
20. Kanclerz P, Myers WG. Potential substitutes for povidone-iodine in ocular surgery. *Eye.* 2021; 35: 2657-9.
21. Parikh SR, Parikh RS. Chemical disinfectants in ophthalmic practice. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69: 510-6.
22. Koburger T, Hübner HN, Braun M et al. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(8): 1712-9.
23. Ferrara M, Gatti F, Lockington D et al. Antimicrobials and antiseptics: Lowering effect on ocular surface bacterial flora – A systematic review. *Acta Ophthalmologica.* 2023; 00: 1-14.
24. Spadea J, Zanutto E, Cavallo R et al. Effectiveness of liposomal ozonized oil in reducing ocular microbial flora in patients undergoing cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2021; 47(12): 1548-55.
25. Caruso I, Eletto D, Tosco A et al. Comparative Evaluation of Antimicrobial, Antiamoebic and Antiviral Efficacy of Ophthalmic Formulations. *Microorganisms.* 2022; 10(6): 1156. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061156>.
26. Romano V, Ferrara M, Aragona E et al. Topical antiseptics in minimizing ocular surface bacterial load before ophthalmic surgery: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol.* 2024; 261: 165-75. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2024.01.007>.
27. Pinna A, Gavino Donadu M, Usai D et al. In Vitro Antimicrobial Activity of a New Ophthalmic Solution Containing Hexamidine Dii-sethionate 0.05% (Keratosept). *Cornea.* 2020; 39(11): 1415-9.
28. Lachota M, Hautz W. Ocusept jako potencjalna alternatywa dla antybiotyków w leczeniu ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek u dzieci. *Standardy Medyczne/Pediatrics.* 2023; 20: 575-8.
29. Isenberg J, Apt L, Valenton M et al. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134(5): 681-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)01701-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01701-4).

Konflikt interesów:

Brak.

Finansowanie:

Brak.

Etyka:

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

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.