

Podstawy antybiotykoterapii schorzeń powierzchni oka

Principles of antibiotic therapy in ocular surface diseases

Marek E. Prost

Klinika Okulistyki, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek E. Prost



NAJWAŻNIEJSZE

Fluorochinolony 4. generacji powinny być stosowane jako lek pierwszego rzutu w leczeniu zapaleń spojówek, ponieważ zapewniają najlepszą skuteczność leczenia, penetrację do spojówki i najmniejsze ryzyko rozwoju antybiotykooporności.

HIGHLIGHTS

Fourth generation fluoroquinolones should be used as the first choice treatment of conjunctivitis because of the best efficacy, the highest penetration to the conjunctiva and the smallest possibility of the development of antimicrobial resistance.

STRESZCZENIE

Schorzenia powierzchni oka są jednymi z głównych przyczyn zgłaszania się pacjentów do poradni okulistycznej. Najczęściej są to zapalenia spojówek. Dlatego też w pracy przedstawiono aktualne możliwości leczenia tych schorzeń, ze szczególnym uwzględnieniem problemu rozwoju antybiotykooporności po leczeniu miejscowym. Omówiono również praktyczne zasady dotyczące stosowania antybiotyków w chorobach powierzchni oka. Według autora najlepszymi antybiotykami przeznaczonymi do leczenia zapaleń spojówek są fluorochinolony 4. generacji, które zapewniają zarówno najlepszą skuteczność leczenia, najlepszą penetrację do spojówki, jak i najmniejsze ryzyko rozwoju antybiotykooporności i dlatego powinny być stosowane jako lek pierwszego rzutu.

Słowa kluczowe: zapalenie spojówek, antybiotyki, antybiotykooporność

ABSTRACT

Ocular surface diseases are one of the most frequent causes of consultation in ophthalmologist practices. Usually there are patients with conjunctivitis. Therefore the aim of this paper is to present up to date possibilities of treatment of this diseases with drawing special attention on the emerging antibiotic resistance. Practical guidelines on the use of antibiotics in the treatment of ocular surface disease are also discussed. The newer, 4 generation fluoroquinolones should be used as the first choice treatment of conjunctivitis because of the best efficacy, the highest penetration to the conjunctiva and the smallest possibility of the development of antimicrobial resistance.

Key words: conjunctivitis, antibiotics, antibiotic resistance

Pomimo wprowadzenia do terapii w latach 30. sulfonamidów, a w latach 40. antybiotyków w dalszym ciągu bakteryjne zapalenia powierzchni oka stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się chorych do poradni okulistycznych. Według Petricka, Prosta i Popovej choroby z bakteryjnymi zapaleniami spojówki stanowią 15% wszystkich zgłaszających się do okulisty [14]. Obecnie liczba ocznych preparatów antybiotykowych, którymi dysponuje okulista, znacznie wzrosła, a tym samym zwiększyły się możliwości leczenia tych schorzeń. W ostatnich latach obserwuje się jednak szybki rozwój szczepów bakteryjnych opornych na antybiotyki, co znacznie ogranicza skuteczność terapii. Zjawisko to spowodowane jest nie tylko szerokim stosowaniem antybiotyków w leczeniu różnych chorób u ludzi, ale również powszechnym dodawaniem tych chemioterapeutyków do pasz w hodowlach zwierząt.

CELE ANTYBIOTYKOTERAPII W ZAPALENIACH SPOJÓWEK

Głównymi celami stosowania antybiotyków w zapaleniach spojówek oka są:

1. Skrócenie czasu trwania choroby w stosunku do naturalnego przebiegu zakażenia i w ten sposób szybszy powrót do normalnych obowiązków życiowych.
2. Zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań.
3. Zmniejszenie możliwości zakażenia otoczenia przez chorego.

Stany zapalne spojówek są wywołane 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*), natomiast najrzadziej przez drobnoustroje z rodzaju *Serratia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Corynebacterium*, a także *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa* [3, 15, 17]. Zazwyczaj nie jest to terapia celowana (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 zarówno na bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne. W Polsce bardzo rzadko rozpoznawane są stany zapalne spowodowane przez chlamydie, w związku z czym pożądane jest, aby stosowane preparaty działały także na te bakterie. Antybiotyki te powinny również dobrze penetrować do spojówki i rogówki. Najlepiej żeby były to preparaty bakteriobójcze, a nie bakteriostatyczne, ponieważ zmniejsza

to możliwość rozwoju antybiotykooporności. Ze względu na wiarygodność stosowania powinny być one podawane jak najrzadziej, najlepiej dwa razy dziennie. Najlepiej aby nie zawierały one konserwantów, aczkolwiek nie jest to tak ważne jak w przypadku leków przeciwjaskrowych, które używane są przez wiele lat.

MOŻLIWOŚCI ANTYBIOTYKOTERAPII

Ze względu na spektrum działania najczęściej stosowanymi antybiotykami są aminoglikozydy i fluorochinolony. Obie grupy leków działają zarówno na bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne. Aminoglikozydy działają na gronkowce, w tym na 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*. Ich działanie polega na wiązaniu się z rybosomem bakterii i zakłóceniu funkcjonowania rybosomalnego RNA w rybosomie, co prowadzi do zaburzenia odczytu informacji genetycznej i zahamowania syntezy białek bakteryjnych [6].

Działanie antibakteryjne fluorochinolonów zależy od tego, do jakiej generacji 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 grupy leku. Fluorochinolony 2. generacji (cyprofloksacyna, ofloksacyna i lomefloksacyna) mają słabe działanie na bakterie Gram-dodatnie. Leki 3. generacji (lewofloksacyna) odznaczają się większą aktywnością wobec drobnoustrojów Gram-dodatnich. Fluorochinolony 4. generacji (gatifloksacyna, moksyfloksacyna i bezyfloksacyna) działają silnie zarówno na bakterie Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie i dodatkowo są także skuteczne przeciw bakteriom beztlenowym, a moksyfloksacyna również przeciw chlamydiom [2, 3, 6].

Fluorochinolony działają przez hamowanie enzymów bakteryjnych – gyrazy DNA i topoiizomazy IV, co powoduje zahamowanie replikacji i syntezy DNA i w konsekwencji śmierć bakterii. Leki 2. i 3. generacji hamują zazwyczaj jeden z tych enzymów, natomiast antybiotyki 4. generacji działają na obydwa enzymy, co sprawia, że są one bardziej skuteczne [2, 7].

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 najlepsza w przypadku bakterii z rodzajów *Haemophilus*, *Moraxella*. Jej działanie na gronkowce (szczególnie na szczepy MRSA – metycylinooporne), paciorkowce (*Strep-*

tococcus 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 bakteriobójcze [6].

Podsumowując: należy stwierdzić, że pomimo iż wszystkie trzy grupy są antybiotykami o szerokim spektrum działania, to ich skuteczność jest największa w infekcjach spowodowanych przez bakterie Gram-ujemne, natomiast słabsza wobec zakażeń wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie. Najlepszą skuteczność w stosunku do bakterii Gram-dodatnich w tych grupach mają fluorochinolony 4. generacji.

PENETRACJA ANTYBIOTYKÓW DO SPOJÓWKI

Pod względem penetracji do spojówki i rogówki największą skutecznością odznaczają się moksyflokscyna i azytromycyna (tab. 1). Ta ostatnia charakteryzuje się bardzo dobrym wchłanianiem się do spojówki i nieco słabszym do rogówki oraz wolną eliminacją z tych tkanek (długi okres półtrwania w tkankach), co powoduje, że jej stężenie terapeutyczne (powyżej MIC₉₀) może utrzymywać się do 7 dni. Azytromycyna jest wychwytywana, transportowana i uwalniana przez granulocyty obojętnochłonne oraz fagocyty i dlatego jest ona aktywnie transportowana do miejsc zakażenia.

ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ

Głównym problemem stosowania antybiotyków jest obecnie zapobieganie rozwojowi antybiotykooporności. Obecnie istnieją już szczepy bakteryjne (np. powodujące gruźlicę, salmonellozę, zakażenia wewnątrzszpitalne) odporne na wszystkie antybiotyki, jakimi dysponujemy. Dużym problemem jest szybki rozwój bakterii MRSA (gronkowiec złocisty oporny na metycylinę), które są słabo wrażliwe lub odporne na nawet najsilniejsze antybiotyki. Bakterie te są najczęstszą przyczyną zakażeń wewnątrzszpitalnych. Problem antybiotykooporności staje się obecnie tak poważny, że w wielu krajach powstały programy i instytucje zajmujące się monitorowaniem rozwoju antybiotykooporności bakterii i zapobieganiem jej. W Polsce jest to Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011–2015 realizowany ze środków finansowych w ramach programu zdrowotnego Ministra Zdrowia.

Antybiotykooporność może się rozwijać w przypadku, gdy bakterie mają kontakt z lekiem oraz kiedy powtarzają się okresy subletalnych dawek antybiotyku w tkankach lub na ich powierzchni [7, 10]. Okresy te powstają, kiedy zastosowany antybiotyk nie ma skutecznego wpływu 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) (tab. 2). W warunkach tych bakterie mają możliwość wykształcenia różnych mechanizmów prowadzących do rozwoju antybiotykooporności.

TABELA 1

Stężenia różnych antybiotyków w spojówce, rogówce, cieczy wodnistej i ciele szklistym po miejscowym stosowaniu w postaci kropli ocznych, wg Filipek i Prost [3].

Antybiotyk	Stężenie antybiotyku w rogówce (µm/g) [9]	Stężenie antybiotyku w spojówce (µm/g) [16, 18]	Stężenie antybiotyku w cieczy wodnistej (µm/ml) [8, 9, 11–13, 19, 20]	Stężenie antybiotyku w ciele szklistym (µm/ml) [11, 19]
Moksyflokscyna	48,5	18,0	1,74–4,92	0,28
Gatiflokscyna	15,7	2,65	0,48–0,94	
Lewoflokscyna		2,54	2,89	0,03
Ciproflokscyna		2,34	2,16	0,08
Oflokscyna		1,23	0,28–1,9	0,07–0,25
Lomeflokscyna			0,23–1,54	
Norflokscyna			0,10	
Tobramycyna		1,68		
Azytromycyna	9,28	40,4	< 0,1	

TABELA 2

Warunki do rozwoju antybiooporności.

1. Kontakt bakterii z antybiotykiem.
2. Powtarzające się okresy subletalnych dawek antybiotyku w tkankach i na ich powierzchni:
 - mała skuteczność działania antybiotyku na określony szczep bakteryjny
 - słaba penetracja do tkanek
 - niska wiarygodność stosowania leku
 - nieodpowiednie dawkowanie leku.

Aminoglikozydy są grupą antybiotyków, w stosunku do której zjawisko antybiooporności występuje dość rzadko, zwłaszcza jeśli weźmiemy pod uwagę ich długi czas stosowania w medycynie (streptomycyna od 1944 r., gentamycyna od 1963 r., tobramycyna od 1967 r., amikacylina od 1972 r.). Wykształca się ona wskutek zmniejszenia przepuszczalności ściany bakterii dla leku, powstawania enzymów bakteryjnych, które modyfikują budowę antybiotyku i zapobiegają wiązaniu się z rybosomami, oraz z powodu mutacji w rybosomach bakteryjnych, wskutek czego aminoglikozyd nie może wiązać się z nimi. W przypadku aminoglikozydów rzadko obserwuje się występowanie oporności krzyżowej na inne leki z tej grupy, co jest częstym zjawiskiem w innych grupach antybiotyków [6].

Antybiooporność fluorochinolonów powstaje w wyniku rozwoju spontanicznych mutacji występujących w genach kodujących gyrazę DNA i topoizomazę IV – enzymy, których inhibicja stanowi podstawę działania antybakteryjnego tych antybiotyków. Może ona również powstać wskutek hamowania przenikania leku do wnętrza bakterii (rozwój nadmiernego działania tzw. pompy lekowej transportującej leki na zewnątrz komórki bakteryjnej) [2, 6, 7]. W przypadku fluorochinolonów 2. i 3. generacji do rozwoju antybiooporności wystarczy zazwyczaj jedna mutacja, a w przypadku leków 4. generacji konieczne są 2 mutacje. Niestety, wystąpienie pierwszej mutacji ułatwia rozwój drugiej [6, 7]. Dlatego też narastanie antybiooporności występuje dość często wśród fluorochinolonów i stanowi duży problem w ich stosowaniu. Rozwija się ona szczególnie wobec bakterii Gram-dodatnich i dlatego leki 2. generacji działają już bardzo słabo na te drobnoustroje. Jest to przy tym reakcja krzyżowa, a więc stosowanie fluorochinolonów 2. i 3. generacji ułatwia również rozwój oporności wobec leków 4. generacji (potrzebna jest wtedy tylko jedna mutacja, a nie dwie) [7, 10]. Aktywacja pompy lekowej powoduje utrudnienie przenikania do wnętrza bakterii nie tylko fluorochinolonów, ale również innych klas antybiotyków, a więc narastanie oporności krzyżowej [6].

W przypadku makrolidów antybiooporność wykształca się stosunkowo szybko i łatwo. Najczęstszy jej mechanizm polega na indukcji enzymów, które zmieniają strukturę rybosomów bakteryjnych. Ma ona zwykle charakter krzyżowy i występuje zarówno z makrolidami, jak i z lincosamidami [6].

Antybiooporność rozwija się zazwyczaj przy ogólnym podawaniu antybiotyków. Miejscowe stosowanie kropli i maści ocznych również indukuje rozwój opornych szczepów bakteryjnych. Wiadomo, że nawet jednorazowa oczna terapia antybiotykowa może być wystarczająca do rozwoju antybiooporności na fluorochinolony [1]. Istnieją natomiast sprzeczne dane co do tego, czy wielokrotne stosowanie antybiotyków zwiększa ryzyko rozwoju oporności [1].

JAK STOSOWAĆ ANTYBIOTYKI W ZAPALENIACH SPOJÓWKI?

W leczeniu stanów zapalnych spojówek stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania, zarówno na bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne, ze względu na ograniczoną wartość badań bakteriologicznych w tym schorzeniu (patrz wyżej). Wziąwszy pod uwagę szczepy bakteryjne, które najczęściej powodują zapalenia, do ich leczenia powinien być stosowany antybiotyk działający skutecznie na gronkowce (w tym szczepy MRSA), paciorkowce oraz *Haemophilus* i *Moraxella*. Pożądane jest również działanie przeciwchlamydiowe, ponieważ zapalenia te występują w Polsce o wiele częściej, niż są rozpoznawane. Aminoglikozydy działają na gronkowce (aczkolwiek nie na wszystkie szczepy MRSA), słabo na paciorkowce i silnie na *Haemophilus* i *Moraxella*. Fluorochinolony 2. i 3. generacji są mało skuteczne przeciwko gronkowcom (szczególnie MRSA) i paciorkowcom, przy czym zależy to od czasu wprowadzenia leku na rynek ze względu na szybki postęp antybiooporności wobec szczepów Gram-dodatnich. Leki te charakteryzują się silnym działaniem przeciw bakteriom Gram-ujemnym (w tym przeciw *Haemophilus* i *Moraxella*). Najbardziej skuteczne przeciw bakteriom Gram-dodatnim są fluorochinolony 4. generacji. Mają one również najsilniejsze działanie przeciw bakteriom Gram-ujemnym. Moksyflokscyna jest skuteczna również przeciw chlamydiom. Makrolidy (azytromycyna) działają słabo na gronkowce i paciorkowce, a ich siła działania szybko się zmniejsza ze względu na szybki rozwój antybiooporności, natomiast są skuteczne przeciw *Haemophilus* i *Moraxella* oraz chlamydiom.

Wziąwszy zatem pod uwagę bakterie, które najczęściej powodują zapalenia spojówek, antybiotykami naprawdę skutecznymi są fluorochinolony 4. generacji. Działają one silnie na gronkowce (w tym szczepy MRSA), paciorkowce oraz *Haemophilus* i *Moraxella*, a moksyflokscyna również

na chlamydie. Inne antybiotyki nie działają na większość bakterii będących przyczyną zapaleń spojówek (szczególnie Gram-dodatnie).

Penetracja antybiotyków do spojówki jest największa w przypadku azytromycyny i moksyflokscyny. Ta ostatnia odznacza się również największym przenikaniem do rogówki, co jest ważne w przypadku wystąpienia nacieków rogówkowych. Mniejszą penetrację dospojówkową mają gatifloksacyna, lewofloksacyna i ciprofloksacyna.

Stosowanie antybiotyków w zapaleniach spojówek powinno również uwzględniać rozwój antybiotykooporności. W przypadku fluorochinolonów przepisywanie mniej skutecznych leków 2. i 3. generacji powoduje częstszą możliwość rozwoju pierwszej mutacji, co ułatwia wystąpienie drugiej mutacji w przypadku 4. generacji, a więc prowadzi do szybszego zmniejszenia skuteczności najnowszej grupy antybiotyków. Tak więc wzięwszy pod uwagę możliwość rozwoju antybiotykooporności, wskazane jest stosowanie przede wszystkim fluorochinolonów 4. generacji, ponieważ powodują one eliminację największej liczby bakterii, co zmniejsza ryzyko wykształcenia się oporności. Poza tym jej rozwój jest trudniejszy (konieczność dwóch mutacji) [7].

Ze względu na wiarygodność stosowania najlepszymi lekami są azytromycyna i tobramycyna, które mogą być zakraplane 2 razy dziennie. Fluorochinolony 3. generacji powinny być zapuszczane do oka 3 razy dziennie, a inne antybiotyki 4 razy dziennie.

Antybiotykami ocznymi, które nie zawierają konserwantów, są azytromycyna (produkowana w jednorazowych minimsach) i moksyflokscyna (która jest jednocześnie substancją czynną i konserwantem).

Podsumowując: należy stwierdzić, że najlepszymi antybiotykami przeznaczonymi do leczenia zapaleń spojówek

są fluorochinolony 4. generacji, zapewniające zarówno najlepszą skuteczność leczenia, najlepszą penetrację do spojówki, jak i najmniejsze ryzyko rozwoju antybiotykooporności. Leki te powinny być jednak stosowane rozsądnie (tab. 3).

Powinno się je przepisywać tylko wtedy, kiedy jesteśmy pewni, że mamy do czynienia z bakteryjnym zapaleniem spojówek, lub w ramach profilaktyki zakażenia bakteryjnego. W leczeniu należy zaczynać od zapisania fluorochinolonu 4. generacji, jako najskuteczniejszego antybiotyku, działającego na wszystkie bakterie powodujące zapalenie spojówek i stwarzającego najmniejsze ryzyko rozwoju antybiotykooporności. Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 7 dni (typowe bakteryjne zapalenie spojówek nie trwa dłużej). Jego przedłużanie (czasami antybiotyki przepisywane są miesiącami) zwiększa tylko możliwość rozwoju antybiotykooporności. Jeżeli lek nie powoduje ustąpienia objawów zapalnych, to znaczy, że bakterie nie są wrażliwe na zastosowany antybiotyk lub mamy do czynienia z inną, niebakteryjną przyczyną zapalenia. Nie powinno się również zalecać stopniowego odstawiania leku, ponieważ występują wtedy długie okresy subletalnych dawek antybiotyku w tkankach i na ich powierzchni, co stwarza bakterii idealne warunki do rozwoju antybiotykooporności.

Schemat leczenia bakteryjnych stanów zapalnych spojówek przedstawiono na rycinie 1.

Podany wyżej schemat odbiega od standardów terapii stosowanych dotychczas w leczeniu zapaleń spojówek, zakładających rozpoczynanie terapii od starszych, mniej skutecznych antybiotyków jako leczenia pierwszego rzutu, natomiast najnowsze chemioterapeutyki powinny być przepisywane tylko w przypadku braku skuteczności pierwszego leku lub ciężkiej postaci choroby. Zgodnie z tym schematem pacjenci będą leczeni przy pomocy antybiotyków, które nie działają na większość bakterii powodujących zapalenie spojówek, co może prowadzić do szybkiego rozwoju szczepów bakteryjnych opornych nawet na najnowsze antybiotyki z grupy fluorochinolonów, obecnie stanowiące naszą najlepszą broń w leczeniu zapaleń powierzchni oka.

Obecnie duże nadzieje wiąże się z wprowadzeniem nowej grupy antybiotyków, tzw. acylowanych depsiptydów (ADEP). Działają one przez wiązanie się z proteazą ściany komórkowej bakterii, co prowadzi do degradacji jej protein. ADEP mają więc inny mechanizm działania niż inne grupy antybiotyków, a co się z tym wiąże – inną skuteczność działania na bakterie [5].

Leczenie bakteryjnych stanów zapalnych rogówki stanowi osobny temat wykraczający poza łamy niniejszej publikacji.

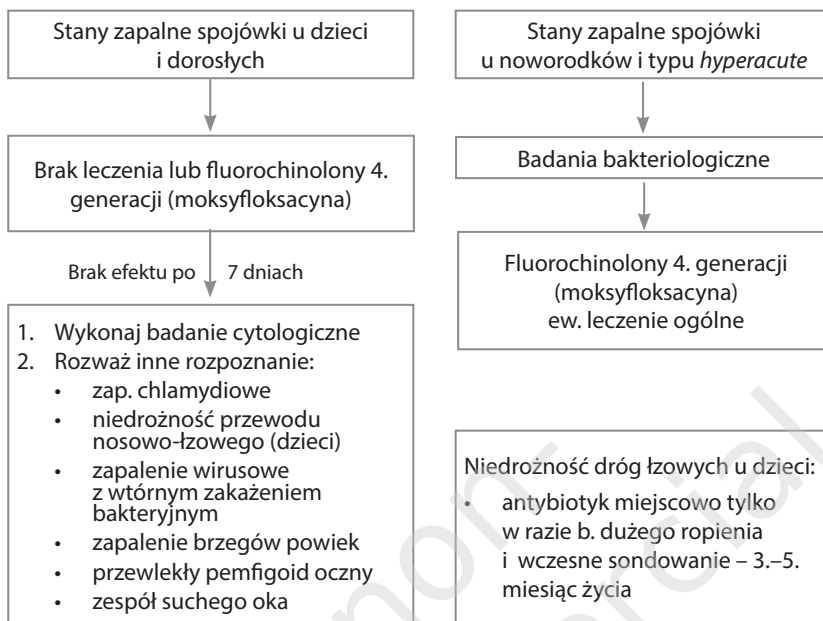
TABELA 3

Praktyczne zasady dotyczące stosowania antybiotyków w chorobach powierzchni oka.

1. Stosuj antybiotyki najnowszej generacji ze względu na:
 - najszersze spektrum działania i najlepszą skuteczność
 - najmniejsze ryzyko rozwoju antybiotykooporności.
2. Nie przepisuj antybiotyków, jeżeli nie jest to konieczne.
3. Nigdy nie stosuj stopniowego odstawiania antybiotyków.
4. Unikaj długich terapii przy pomocy antybiotyków (powyżej 7 dni).

RYCINA 1

Schemat leczenia bakteryjnych stanów zapalnych spojówek.



ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek E. Prost

Klinika Okulistyki,

Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie

01-755 Warszawa, ul. Krasińskiego 54/56

e-mail: mprost@wiml.waw.pl

Piśmiennictwo

1. Alabaiad C.R., Miller D., Schiffman J.C. et al.: Antimicrobial resistance profiles of ocular and nasal flora in patients undergoing intravitreal injections. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 152: 999-1004.
2. Blondeau J.M.: Fluoroquinolones: Mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv. Ophthalmol.* 2004; 49(supl. 2): S73-S78.
3. Filipek B., Prost M.: Leki stosowane w leczeniu chorób infekcyjnych oczu. W: *Kliniczna farmakologia okulistyczna*. Prost M., Jachowicz R., Nowak J.Z. (red.). Elsevier, Wrocław 2013.
4. Fintelman R.E., Hoskins E.N., Lietman T.M. et al.: Topical fluoroquinolone use as a risk factor for in vitro fluoroquinolone resistance in ocular cultures. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129: 399-402.
5. Gominet M., Seghezzi N., Mazodier P.: Acyl depsipeptide (ADEP) resistance in *Streptomyces*. *Microbiology* 2011; 157: 2226-2234.
6. Hauser A.R.: *Antibiotic basics for clinicians: The ABCs of choosing the right antibacterial agent*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
7. Hwang D.G.: Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones. *Surv. Ophthalmol.* 2004; 49(supl. 2): S79-S83.
8. Katz H.R., Masket S., Lane S.S. et al.: Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea* 2005; 24: 955-958.
9. Kim D.H., Stark W.J., O'Brien T.P. et al.: Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0,5% ophthalmic solution and gatifloxacin solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology* 2005; 112: 1992-1996.
10. Kim S.J., Toma H.S.: Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance: A randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmol.* 2011; 118: 1358-63.

11. Lai W.W., Chu K.O., Chan K.P. et al.: Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 144: 315-318.
12. Ong-Tone L.: Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given by different methods before cataract surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2007; 33: 59-62.
13. McCulley J.P., Caudle D., Aronowicz J.D. et al.: Fourth-generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology* 2006; 113: 955-959.
14. Petricek I., Prost M., Popova A.: The differential diagnosis of red eye: A survey of medical practitioners from Eastern Europe and the Middle East. *Ophthalmologica* 2006; 220: 229-237.
15. Prost M., Semczuk K.: Antybiotykooporność szczepów bakteryjnych worka spojówkowego u dzieci. *Klin. Oczna* 2005; 107: 418-420.
16. Stewart W.C., Crean C.S., Zink R.C. et al.: Pharmacokinetics of azithromycin and moxifloxacin in human conjunctiva and aqueous humor during and after the approved dosing regimens. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150: 744-751.
17. Ta C.N., Chang R.T., Singh K. et al.: Antibiotic resistance patterns of ocular bacterial flora. *Ophthalmology* 2003; 110: 1946-195.
18. Wagner R.S., Abelson M.B., Shapiro A. et al.: Evaluation of moxifloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, ofloxacin, and levofloxacin concentration in human conjunctival tissue. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123: 182-183.
19. Yagci R., Oflu Y., Dincel A. et al.: Penetration of second-, third-, and fourth-generation of topical fluoroquinolone into aqueous and vitreous humour in a rabbit endophthalmitis model. *Eye* 2007; 21: 990-994.
20. Yamada M., Mochizuki H., Yamada K. et al.: Aqueous humor levels of topically applied levofloxacin, norfloxacin and lomefloxacin in the same human eyes. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2003; 29: 1771-1775.