

CZĘŚĆ XIV OFTALMOLOGIA

63. FARMAKOLOGIA OKA

ZARYS ANATOMII, FIZJOLOGII I BIOCHEMII OKA

Oko jest wyspecjalizowanym narządem sensorycznym, oddzielnym od krążenia ogólnego przez bariery: krew-siatkówka, krew-ciecz wodnista i krew-ciało szkliste, dzięki czemu posiada pewne wyróżniające właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne. Żaden inny narząd organizmu nie jest tak łatwo dostępny i tak łatwy do obserwowania. Jednak oko cechują zarówno pewne specyficzne możliwości, jak i trudności w zakresie podawania leków.

FARMAKOKINETYKA I TOKSYKOLOGIA SUBSTANCJI LECZNICZYCH STOSOWANYCH W OKULISTYCE

Strategie podawania leków

Charakterystykę różnych dróg podawania leków przedstawiono w tabeli 63-1. Istnieje szereg postaci wydłużających czas utrzymywania się leku na powierzchni oka. Wśród nich są: żele, maści, stałe inserty, miękkie soczewki kontaktowe i osłonki kolagenowe. Wydłużenie czasu utrzymywania się leku w załamku poprawia jego wchłanianie. Żele okulistyczne (np. *pilocarpina* w żelu) uwalniają substancję czynną przez rozpad rozpuszczalnych polimerów. Stosowane polimery to: etery celulozowe, alkohol poliwinylowy, karbapol, poliakrylamid, eter polimetylo-winyloowy z bezwodnikiem jabłczanowym, poloksamer 407 oraz kwas puronowy. Maści zwykle zawierają olej mineralny i wazelinę jako podłoże i są skuteczne przy aplikowaniu antybiotyków, leków cykloplegicznych i miotyków. Inserty trwałe, takie jak implant do ciała szklistego uwalniający *gancyklowir*, zapewniają zerową kinetykę uwalniania przez kilka miesięcy, co jest wykorzystywane u pacjentów z AIDS z zapaleniem siatkówki wywołanym przez cytomegalowirus.

Farmakokinetyka

Klasyczne modele farmakokinetyczne dotyczące leków podawanych ogólnie (patrz rozdz. 1) nie opisują dokładnie wielu leków okulistycznych. Większość preparatów okulistycznych jest przeznaczona do stosowania do worka spojówkowego. Mogą być też podawane podspojówkowo, pod torebkę Tenona i pozagałkowo (ryc. 63-1 i tab. 63-3). Pomimo istnienia analogicznych zasad wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leku w obrębie oka, te alternatywne drogi

podania wprowadzają dodatkowe zmienne do analizy kompartmentalnej.

WCHŁANIANIE

Po wprowadzeniu leku do worka spojówkowego szybkość i stopień wchłaniania zależą od czasu pozostawania leku w worku spojówkowym, przedrogówkowego filmu łzowego, eliminacji przez nosowo-łzowe drogi odpływu, wiązania z białkami łez, metabolizmu leku przez łyzy i białka tkankowe oraz dyfuzję poprzez rogówkę i spojówkę. Czas pozostawania leku w worku spojówkowym może ulec przedłużeniu przez zmianę składu preparatu. Może zostać również wydłużony przez zablokowanie dróg odpływu łez poprzez zamknięcie kanalików łzowych zatyczkami lub kauteryzacją (ryc. 63-2). Drenaż nosowo-łzowy przyczynia się do wchłaniania ogólnego leków okulistycznych wpuszczanych do worka spojówkowego. Wchłanianie z błony śluzowej jamy nosowej powoduje ominięcie tzw. efektu pierwszego przejścia przez wątrobę (patrz rozdz. 1) i w związku z tym może dojść do znacznych ogólnych działań niepożądanych po zastosowaniu dospojówkowym, zwłaszcza przy przewlekłym stosowaniu. Możliwe drogi wchłaniania leku po podaniu do worka spojówkowego przedstawiono na rycinie 63-3.

Wchłanianie przezrogówkowe i przezspojówkowo-twardówkowe są pożądanymi drogami wchłaniania do osiągnięcia miejscowego działania okulistycznego. Okres pomiędzy zapuszczeniem leku i jego pojawieniem się w komorze przedniej jest określany jako okres opóźnienia. Gradient stężeń leku pomiędzy płynem łzowym a rogówką i nabłonkiem spojówki stanowi siłę napędową dla dyfuzji biernej przez te tkanki. Innymi czynnikami, które wpływają na wielkość dyfuzji biernej leku są: wielkość cząsteczki, budowa chemiczna i konfiguracja przestrzenna. Przenikanie przezrogówkowe jest traktowane jako proces związany z różną rozpuszczalnością substancji, co wynika z istnienia trójwarstwowej struktury tłuszcz-woda-tłuszcz. Nabłonek i śródbłonek stanowią barierę dla substancji hydrofilnych, natomiast istota właściwa – dla związków hydrofobowych. Zatem lek jednocześnie o właściwościach hydrofilnych i lipofilnych jest najlepiej predysponowany do przenikania przezrogówkowego.

Przenikanie leku do gałki ocznej jest w przybliżeniu liniowo zależne od jego stężenia w płynie łzowym. Niektóre stany chorobowe, takie jak owróżdzenie rogówki i inne ubytki nabłonka rogówki, mogą wpływać na przenikanie leku, co wiąże się z uszkodzeniem lub usunięciem bariery anatomicznej. Doświadczalnie leki mogą być testowane pod kątem ich potencjalnej użyteczności klinicznej przez określenie ich współczyn-

TABELA 63-1. Niektóre cechy dróg podawania leków okulistycznych*

DROGA	WCHŁANIANIE	ZASTOSOWANIE	OGRANICZENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI
Do worka spojówkowego	Szybkie, zależy od składu preparatu	Wygodne, ekonomiczne, stosunkowo bezpieczne	Stosowanie się do zaleceń lekarskich, toksyczność rogówkowa i spojówkowa, toksyczność na śluzówkę nosa, ogólne działania niepożądane po wchłonięciu z dróg nosowo-łzowych
Iniekcje podspojówkowe, pod torebką Tenona i pozagałkowe	Szybkie lub opóźnione, w zależności od składu preparatu	Infekcje odcinka przedniego, tylne zapalenie błony naczyniowej, torbielowaty obrzęk płamki	Toksyczność miejscowa, uszkodzenie tkanki, perforacja gałki ocznej, uraz nerwu wzrokowego, zamknięcie światła tętnicy lub żyły środkowej siatkówki, bezpośrednia toksyczność siatkówkowa podczas przypadkowego przebicia gałki ocznej, uraz mięśni gałkowych, przedłużone działanie leku
Iniekcje dokomorowe	Szybkie	Chirurgia odcinka przedniego, infekcje	Toksyczność rogówkowa, toksyczność wewnątrzgałkowa, stosunkowo krótki czas działania
Doszklistkowe (iniekcje lub implant uwalniający lek)	Bezpośredni efekt miejscowy, potencjalnie przedłużony czas działania	Zapalenie wnętrza gałki ocznej lub siatkówki	Toksyczność siatkówkowa

* Patrz tekst w celu pełniejszego omówienia poszczególnych dróg podawania.

ników przenikalności rogówkowej. Takie dane farmakokinetyczne w połączeniu z współczynnikiem podziału oktanol/woda (dla leków lipofilnych) i współczynnikiem dystrybucji (dla leków możliwych do jonizacji) pozwalają wyciągnąć wnioski odnośnie do wchłaniania leku w oku. Oczywiście na wchłanianie przez rogówkę *in vivo* wpływ mają też inne czynniki, takie jak: integralność nabłonka, częstotliwość mrugania, rozcieńczanie przez napływ łez, odpływ nosowo-łzowy, wiązanie leku z białkami i tkanką oraz wchłanianie przez spojówkę.

DYSTRYBUCJA

Lek zaaplikowany miejscowo może przedostawać się do krążenia ogólnego przez wchłanianie z błony śluzowej nosa i prawdopodobnie ulega też wchłanianiu miejscowemu przez rogówkę i spojówkę. Po wchłonięciu przez rogówkę lek kumuluje się w cieczy wodnistej, następnie przenika do struktur wewnątrzgałkowych, a także potencjalnie do krążenia ogólnego przez beleczkowanie (ryc. 63-4). Wiązanie pewnych leków przez melaninę jest ważnym czynnikiem w pewnych kompartmentach oka. Na przykład efekt mydriatyczny agonistów receptorów adrenergicznych α pojawiał się później u ochotników z ciemnymi tęczówkami, w porównaniu z osobami o jasnych tęczówkach. Ponadto połączenie lek-melanina jest potencjalnym rezerwuarem dla powolnego uwalniania leku. Inna klinicznie istotna konsekwencja dla połączenia lek-melanina dotyczy nabłonka barwnikowego siatkówki: kumulacja chlorochiny (patrz rozdz. 39) wywołuje toksyczne uszkodzenie siatkówki powiązane ze zmniejszeniem ostrości wzroku.

METABOLIZM

Enzymatyczna biotransformacja leków okulistycznych jest istotnym zjawiskiem, ponieważ w gałce ocznej występuje wiele enzymów,

w tym: esterazy, oksydoreduktazy, enzymy lizosomalne, peptydazy, transferazy – glukuronianowa i siarczanowa, enzymy glutationowe, katecholo-O-metylo-transferazy, monoaminotransferazy i dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa. W związku z opracowaniem proleków o większej przepuszczalności rogówkowej, szczególne zainteresowanie wzbudzają esterazy. Na przykład w terapii jaskry chlorowodorek dipiwefryny jest prolekiem epinefryny, a latanoprost jest prolekiem prostaglandyn F_{2a} .

TOKSYKOLOGIA

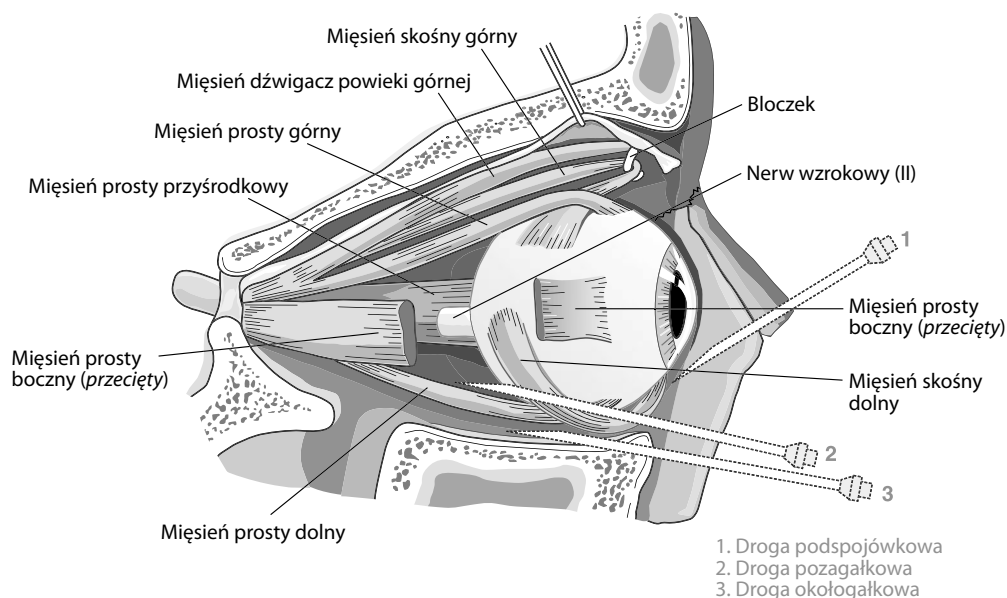
Wszystkie leki okulistyczne potencjalnie wchłaniane są do krążenia ogólnego (ryc. 63-3). Mogą też wystąpić działania niepożądane, takie jak potencjalne lokalne efekty toksyczne związane z nadwrażliwością lub bezpośrednim działaniem toksycznym na rogówkę, spojówkę, skórę okołogałkową i śluzówkę nosa. Krople do oczu i płyny do pielęgnacji soczewek kontaktowych zawierają konserwanty, takie jak chlorek benzalkonium, chlorobutanol, związki chelatujące i tiomerosal, działające przeciw drobnoustrojom. W szczególności chlorek benzalkonium może powodować keratopatię punktowaną lub toksyczną keratopatię wrzodzącą.

LECZNICZE I DIAGNOSTYCZNE STOSOWANIE LEKÓW W OKULISTYCE

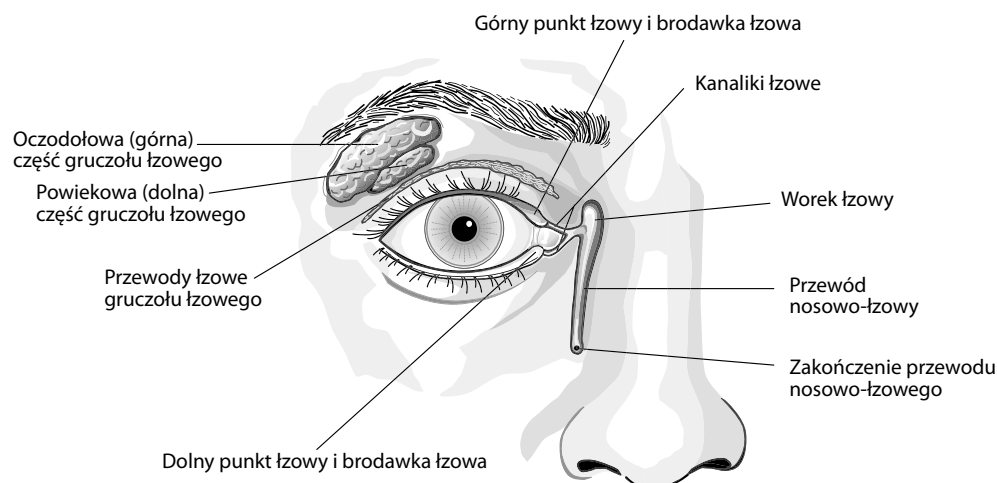
Terapia farmakologiczna chorób oczu wywołanych przez drobnoustroje

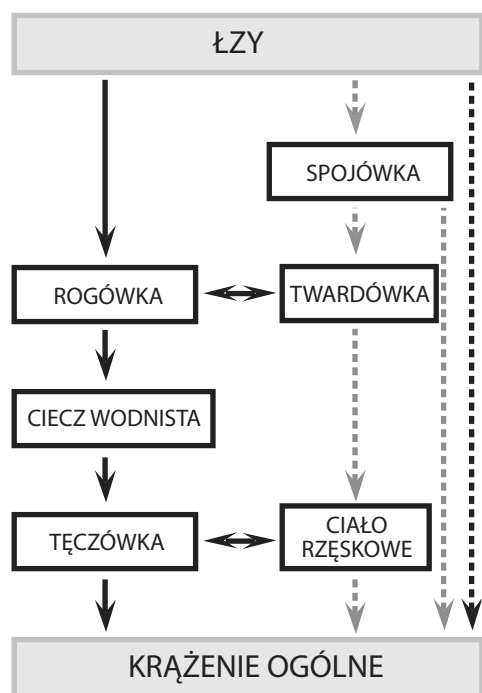
LEKI PRZECIWBAKTERYJNE. Pewna liczba antybiotyków została przygotowana do stosowania miejscowego w okulistyce (tab. 63-2).

RYC. 63-1. Anatomia gałki ocznej w odniesieniu do anatomii oczodołu i powiek. Różne drogi podawania znieczulenia miejscowego przedstawione jako różne drogi wkłucia igły.



RYC. 63-2. Anatomia systemu łzowego.





RYC. 63-3. Możliwe drogi wchłaniania preparatów okulistycznych po zakropieniu do worka spojówkowego. Ciągłe czarne strzałki pokazują drogę rogówkową, przerywane szare strzałki – drogę spojówkowo-twardówkową, zaś przerywana czarna strzałka przedstawia wchłanianie drogą nosowo-łzową.

Odpowiedni wybór antybiotyku i droga podawania zależą od dolegliwości chorego, wyników badania klinicznego, posiewu i antybiogramu. Specjalnie przygotowane preparaty antybiotyczne mogą być wykonane doraźnie przez farmaceutę do leczenia ciężkich infekcji oka, takich jak owrzodzenia lub nacieki rogówkowe i zapalenie wnętrza gałki ocznej.

Choroby zakaźne skóry, powiek, spojówek i dróg odprowadzających łzy są często spotykane w praktyce klinicznej. Okołołzowe

zakażenia skóry można podzielić na przedprzegrodowe i pozaprzegrodowe, czyli zapalenie tkanek oczodołu. Zależnie od sytuacji klinicznej (np. poprzedzający uraz, zapalenie zatok, wiek pacjenta, stan względnie obniżonej odporności), stosuje się antybiotyki doustnie lub pozajelitowo. *Dacryoadenitis*, zakażenie gruczołu łzowego, najczęściej występuje u dzieci i młodych dorosłych. Może być bakteryjne (typowo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp.) lub wirusowe (najczęściej w świnie, mononukleozie, grypie i półpaścu). U niemowląt i dzieci choroba jest zwykle jednostronna i wtórna do zamknięcia przewodu nosowo-łzowego. U dorosłych *dacryocystitis* i infekcje kanałków łzowych mogą być spowodowane przez *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Diphtheroidy*, *Candida* sp. i *Actinomyces israelii*. W każdym przypadku pojawienia się wydzieliny z worka łzowego należy wykonać rozmaz i posiew. Zwykle wskazane są antybiotyki podawane ogólnie.

Choroby zakaźne powiek to *jęczmień* i *zapalenie brzegów powiek*. Jęczmień to zakażenie gruczołu *Meiboma*, *Zeisa* lub *Molla* na brzegach powiek. Typowym patogenem bakteryjnym jest *Staphylococcus aureus*, a standardowe leczenie polega na stosowaniu ciepłych kompresów i maści antybiotykowych. Zapalenie brzegów powiek to powszechne obustronne zapalenie charakteryzujące się podrażnieniem i pieczeniem, zwykle związane z zakażeniem gronkowcami. W leczeniu najważniejsza jest higiena miejscowa, miejscowo stosuje się też antybiotyki, zwykle w postaci maści, szczególnie gdy rozwija się również zapalenie spojówek i rogówki. Stosowane ogólnie *teracykliny*, *doksycyklina*, *minocyklina* i *erytromycyna* często są skuteczne w zmniejszeniu ciężkiego stanu zapalnego powiek, ale muszą być stosowane przez kilka tygodni do kilku miesięcy.

Conjunctivitis to stan zapalny spojówek o różnym nasileniu, od niewielkiego przekrwienia do masywnej wydzieliny ropnej. Do częstszych przyczyn zapalenia spojówek należą wirusy, alergię, środowiskowe substancje drażniące, soczewki kontaktowe i chemikalia. Rzadziej przyczyną są inne patogeny zakaźne, reakcje immunologiczne, towarzyszące choroby układowe, guzy spojówki i powieki. Najczęstsze czynniki infekcyjne to adenowirusy i wirus *Herpes simplex*, a także inne wirusy (np. enterowirusy, wirusy *coxackie*, wirusy odry, wirus ospy wietrznej-półpaśca, wirus ospy krowianki), bakterie (*Neisseria* sp., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* sp., *S. aureus*, *Moraxella lacunata* i chlamydia). Rzadkimi przyczynami zapalenia

TABELA 63-2. Powszechnie dostępne leki przeciwbakteryjne w kroplach do użytku okulistycznego*

NAZWA GENERYCZNA (NAZWY HANDLOWE)	PREPARAT	TOKSYCZNOŚĆ	WSKAZANIA
Bacytracyna cynkowa (AK-TRACIN)	500 jednostek/g maści	Nadwrażliwość	Zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek
Chloramfenikol (AK-CHLOR, CHLOROMYCETIN, CHLOROPTIC)	0,5% roztwór, 1% maść	Nadwrażliwość, dyskracja krwi	Zapalenie spojówek, zapalenie rogówki
Chlorowoderek ciprofloksacyny (CILOXAN)	0,3% roztwór, 0,3% maść	Nadwrażliwość, depozyty rogówkowe	Zapalenie spojówek, zapalenie rogówki
Erytromycyna (ILOTYCIN)	0,5% maść	Nadwrażliwość	Zapalenie brzegów powiek, zapalenie spojówek
Gatifloksacyna (ZYMAR)	0,3% roztwór	Nadwrażliwość	Zapalenie spojówek
Siarczan gentamycyny (GARAMYCIN, GENOPTIC, GENT-AK, GENTACIDIN)	0,3% roztwór, 0,3% maść	Nadwrażliwość	Zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, zapalenie rogówki
Lewofloksacyna (QUIXIN)	0,5% roztwór	Nadwrażliwość	Zapalenie spojówek
Lewofloksacyna (IQUIX)	1,5% roztwór	Nadwrażliwość	Zapalenie spojówek, zapalenie rogówki
Moksifloksacyna (VIGAMOX)	0,5% roztwór	Nadwrażliwość	Zapalenie spojówek
Ofloksacyna (OCUFLOX)	0,3% roztwór	Nadwrażliwość	Zapalenie spojówek, zapalenie rogówki
Sulfacetamid sodowy (BLEPH-10; CETAMIDE, SULF-10, ISOPTO CETAMIDE, SULAMYD SODIUM, inne)	10, 15, 30% roztwór, 10% maść	Nadwrażliwość, dyskracja krwi	Zapalenie spojówek, zapalenie rogówki
Polimyksyna B w połączeniach	Różne roztwory, różne maści		Zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, zapalenie rogówki
Siarczan tobramycyny (TOBREX, AKTOB)	0,3% roztwór, 0,3% maść	Nadwrażliwość	Zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, zapalenie rogówki

* Dane dotyczące dawki, składu i nazw handlowych zawarte są w publikacji: Physician's Desk Reference for Ophthalmology, wydawanej corocznie.

† Polimyksyna B występuje w preparatach złożonych z bacytracyną, neomycyną, gramicydyną, oksytetracykliną lub trimetoprimem. Dalsze informacje na temat leków przeciwbakteryjnych – patrz także rozdział 43-46.