

OKULISTYKA

KWARTALNIK MEDYCZNY

ISSN 1505-2753

PROGRAM EDUKACYJNY „KOMPENDIUM OKULISTYKI”

CHEMIOTERAPIA INFЕКCJI BAKTERYJNYCH – JAK POŁĄCZYĆ WIEDZĘ KLINICZNĄ Z PODSTAWAMI MIKROBIOLOGII I FARMAKOLOGII. CZĘŚĆ I

dr n. med. Anna M. Ambroziak, lek. Emilia Rębała,
dr n. med. Justyna Izdebska



Klinika Chorób Oczu I Katedry Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. N. Barlickiego,
90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22
tel. +48(42) 6776 800, fax. +48(42) 6776 801
www.pto.com.pl e-mail: pto@pto.com.pl

*Szanowna Pani Doktor,
Szanowny Panie Doktorze,*

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom środowiska lekarzy okulistów oraz lekarzy specjalizujących się z zakresu okulistyki, przedstawiamy Państwu PROGRAM EDUKACYJNY „KOMPENDIUM OKULISTYKI”.

Kontynuujemy program w celu pogłębiania wiedzy z zakresu zarówno podstawowych zagadnień okulistycznych, takich jak diagnostyka jaskry, leczenie przeciwbakteryjne, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem i suche oko, jak i tematyki interdyscyplinarnej z zakresu objawów okulistycznych chorób ogólnych czy leczenia stanów zapalnych u dzieci, oraz realizacji programu samodoskonalenia zawodowego.

Rozwiązanie zadań testowych odnoszących się do tematyki danego numeru pozwoli na uzyskanie punktów edukacyjnych potwierdzonych odpowiednim zaświadczeniem.

Sądzę, że opracowania tematyczne, jakie będziemy cyklicznie wydawać, zainteresują Państwa i przyczynią się do wzbogacenia naszej codziennej praktyki okulistycznej.

prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki
Przewodniczący Zarządu Głównego PTO

PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”
PROGRAM EDUKACYJNY
„**KOMPENDIUM OKULISTYKI**”
PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 3'2015 (31)

**CHEMIOTERAPIA INFЕКCJI BAKTERYJNYCH – JAK POŁĄCZYĆ
WIEDZĘ KLINICZNĄ Z PODSTAWAMI MIKROBIOLOGII
I FARMAKOLOGII. CZĘŚĆ I**

dr n. med. Anna M. Ambroziak, lek. Emilia Rębała, dr n. med. Justyna Izdebska

PATRONAT

POLSKIE TOWARZYSTWO OKULISTYCZNE
KATEDRA I KLINIKA OKULISTYKI II WYDZIAŁU LEKARSKIEGO
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

Opiekun merytoryczny

prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek, prof. UTH

Koordynator programu

dr n. med. Anna M. Ambroziak

OFTAL

WARSZAWA 2015

RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik
 Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz
 Prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk
 Prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki
 Dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek
 Dr n. med. Anna M. Ambroziak

WYDAWCA

OFTAL Sp. z o.o.
 ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa
 Oddział: ul. Sierakowskiego 13
 03-709 Warszawa
 tel./fax 22 670-47-40, 22 511-62-00 w. 6245
 Dyrektor Wydawnictwa – Elżbieta Bielecka
 e-mail: ored@okulistyka.com.pl
 www.okulistyka.com.pl

**Zgodnie z ustawą o samodoskonaleniu
 zawodowym uczestnikom programu
 przysługuje 5 pkt edukacyjnych za zeszyt**

© by Oftal Sp. z o.o.

PROJEKT GRAFICZNY

Robert Stachowicz

SKŁAD KOMPUTEROWY

– QLCO. Agencja Reklamowo-Wydawnicza

DRUK

„Regis” Sp. z o.o.

Forma graficzna i treść niniejszej publikacji stanowią utwór chroniony przepisami prawa autorskiego; jakiegokolwiek wykorzystanie bez zgody Wydawcy całości lub elementów tej formy stanowi naruszenie praw autorskich ścigane na drodze karnej i cywilnej (art. 78, 79 i n. oraz art. 115 i n. ustawy z dn. 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych), niezależnie od ochrony wynikającej z przepisów o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji. Możliwy jest przedruk streszczeń.

W latach 2008–2015 ukazały się zeszyty:

- 1/2008 (1):** Jaskra diagnostyka zmian jaskrowych – praktyczne aspekty
2/2008 (2): Leczenie przeciwbakteryjne
3/2008 (3): Powikłania okulistyczne cukrzycy
4/2008 (4): Suche oko
1/2009 (5): Stany zapalne narządu wzroku u dzieci i młodzieży
2/2009 (6): Alergia
3/2009 (7): Objawy chorób ogólnych w okulistyce
4/2009 (8): AMD
1/2010 (9): Objawy okulistyczne w przebiegu tętniaków mózgu
2/2010 (10): Współczesne aspekty diagnostyki i leczenia stwardnienia rozsianego z uwzględnieniem roli lekarza okulisty
3/2010 (11): Objawy okulistyczne przetoki szyjno-jamistej
4/2010 (12): Leczenie jaskry
1/2011 (13): Rola lekarza okulisty w diagnostyce i leczeniu guzów przysadki mózgowej
2/2011 (14): Gruczoły Meiboma – podstawy anatomii, fizjologii oraz regulacji wydzielania
3/2011 (15): Okulistyczne aspekty orzekania o inwalidztwie
4/2011 (16): Krótkowzroczność – podstawy epidemiologii i patogenezy, zasady postępowania i leczenia, pułapki codziennej praktyki
1/2012 (17): Normy okulistyczne w medycynie pracy
2/2012 (18): Odwarstwienie siatkówki
3/2012 (19): Widzenie barw
4/2012 (20): Zaburzenia powierzchni oka w ujęciu immunologicznym ze szczególnym uwzględnieniem spojówki i nabłonka rogówki
1/2013 (21): Wybrane zagadnienia z orzecznictwa w okulistyce
2/2013 (22): Zaburzenia powierzchni oka
3/2013 (23): Zaburzenia powierzchni oka po zabiegach refrakcyjnych
4/2013 (24): Wpływ przewlekłego leczenia przeciwjaskrowego na powierzchnię gałki ocznej i leczenie operacyjne
1/2014 (25): Ciężki zespół suchego oka – epidemiologia i klasyfikacja na podstawie aktualnych wytycznych ODDISEY Algorytm
2/2014 (26): Cztery płaszczyzny relacji lekarz–pacjent
3/2014 (27): Prawne i ekonomiczne aspekty komunikacji z pacjentem
4/2014 (28): Rola lekarza okulisty we wczesnym rozpoznawaniu wybranych chorób endokrynologicznych
1/2015 (29): Współpraca alergologów, okulistów i dermatologów w leczeniu alergicznych chorób narządu wzroku
2/2015 (30): Leczenie bólu u pacjentów okulistycznych

1. Flora fizjologiczna

Worek spojówkowy i brzegi powiek są siedliskiem różnorodnych mikroorganizmów tworzących swoistą florę. Wewnętrzne struktury gałki ocznej, jeśli jej tkanki zachowują ciągłość, są jałowe. Obecna w gałce ocznej flora fizjologiczna może być podzielona na dwie grupy: stałą i przejściową.

Flora stała składa się z ustalonego rodzaju bakterii regularnie bytujących w gałce ocznej. Dominują bakterie Gram-dodatnie, a wśród nich gronkowce *Staphylococcus epidermidis* i maczugowce *Crynebacterium xerosis*.

Flora przejściowa składa się z niepatogennych i potencjalnie patogennych mikroorganizmów, które przebywają w worku spojówkowym w krótkim okresie. Mogą one pochodzić ze środowiska lub z innych części ciała. Flora przejściowa ma znikome znaczenie kliniczne tak długo, jak długo flora stała i odporność gospodarza pozostają nienaruszone. Do flory niestałej możemy zaliczyć następujące drobnoustroje:

- bakterie Gram-dodatnie: *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Bacillus*,
- bakterie Gram-ujemne: *Hemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria*,
- pałeczki jelitowe: *E. coli*, *K. Pneumoniae*, *Enterobacter*,
- grzyby: ze względu na wszechobecność zarodników grzybów w powietrzu czasem są one też obecne w worku spojówkowym; powszechnie występujące grzyby to: *Apergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Helmintho sporium* i inne.

Fizjologiczna flora jest utrzymywana dzięki mechanizmom obronnym gospodarza takim jak:

- odruch mrugania, powieki, rzęsy,
- mechanizm wyłukiwania zapewniany przez film łzowy,
- właściwości fizyko-chemiczne łez: pH neutralne, względnie niska temperatura, niewielka ilość substancji odżywczych i składniki chroniące oko przed inwazją bakterii: laktoferynę, lizozym, ceruloplazminę, β -lizynę, immunoglobuliny– IgA, IgG oraz dopełniacz,
- właściwości rogówki i spojówki; warstwa rogówka-spojówka działa jak „skóra oka” – saprofityczna flora bakteryjna, która zapobiega kolonizacji bakterii patogennych,
- mechanizmy obrony immunologicznej (humoralne i komórkowe) eliminujące czynniki patogenne,
- fagocytoza komórek nabłonka rogówki i komórek zapalnych,
- mechaniczna bariera nienaruszonej błony śluzowej.

W warunkach patologicznych mikroorganizmy mogą się kolonizować, namnażać i prowadzić do infekcji. Infekcje wywoływane przez bakterie należą do najczęściej występujących schorzeń okulistycznych.

1.1 Testy laboratoryjne

Większość testów laboratoryjnych stosowanych w okulistyce jest taka sama jak w diagnozowaniu chorób infekcyjnych w innych narządach ciała człowieka.

Do badania wykorzystuje się następujące materiały:

- **wydzielinę z worka spojówkowego, brzegów powiek, dróg łzowych – wiarygodne jedynie w przypadku stosowania wymazówek z alginianem wapnia!**

- **zeskrobiny z owrzodzenia rogówki,**
- **próbki pobrane z wnętrza gałki ocznej** – z komory przedniej lub ciała szklistego (witrektomia),
- **mogące stanowić źródło infekcji** (takie jak np. soczewka kontaktowa, opaska nadtwardówkowa i preparaty stosowane miejscowo).

Pobrany materiał powinien być naniesiony bezpośrednio na szkiełka podstawowe – w celu wykonania barwień – oraz na podłoża transportowe – w celu wykonania posiewów. Przed pobraniem próbek na posiewy nie powinno się stosować kropli znieczulających, bowiem środki konserwujące w nich zawarte mogą hamować wzrost bakterii. Środki o działaniu anestetycznym mogą także uszkodzić ścianę bakterii Gram-dodatnich, powodując ich barwienie, takie jak w przypadku bakterii Gram-ujemnych.

1.2 Wymazy

Do rutynowych należą: barwienie Grama (bakterie, grzyby) i barwienie Giemsa (bakterie, grzyby, *Acanthamoeba*).

Do dodatkowych należą: barwienie Gomoriego – metylenamina srebra (grzyby, *Acanthamoeba*, chlamydie), barwienie PAS (grzyby, *Acanthamoeba*), barwienie Ziehl-Neelsena z fuksyną karbonylową (*Mycobacterium*, gatunki *Nocardia*) + kwasooporność i biel wapniowo-fluorowa + mikroskop fluorescencyjny (*Acanthamoeba*).

1.3 Posiewy

Mogą być rutynowe: agar z krwią (większość bakterii), podłoże Sabourauda

(agar z dekstrozą) temperatura pokojowa (grzyby), bulion z tioglikolanem sodu (bakterie tlenowe i beztlenowe), agar czekoladowy inkubowany w zwiększonym stężeniu CO₂ (gatunki *Haemophilus* i *Neisseria gonorrhoeae*), a także dodatkowo: podłoże Lowensteina-Jensena (*Mycobacterium* i gatunki *Nocardia*), niewzbogacony agar z *Escherichia coli* (*Acanthamoeba*), bulion tryptozowo-sojowy.

1.4 Określenie wrażliwości/oporności bakterii na antybiotyki

W testach *in vitro* za wrażliwość uznaje się brak wzrostu bakterii w środowisku leku, w którym jego stężenie jest niższe niż stężenie potencjalnie uzyskiwane w płynach biologicznych. Powszechnie stosowanym sposobem jest określenie minimalnego stężenia hamującego (Minimal Inhibitory Concentration – MIC) poprzez kolejne rozcieńczenia antybiotyku aż do uzyskania najniższego stężenia, które nie sprzyja wzrostowi drobnoustrojów. To stężenie porównuje się z przewidywanym stężeniem leku w surowicy. Jeżeli MIC jest większe niż oczekiwane stężenie leku w surowicy, bakterię uznaje się za oporną.

W przypadku antybiotyków podawanych miejscowo, do worka spojówkowego, w powierzchniowych tkankach oka osiągną one wyższe stężenia niż stężenia w surowicy po podaniu ogólnym. Dlatego też MIC nieco wyższy niż oczekiwane stężenie w surowicy nie świadczy o oporności drobnoustroju na lek podany miejscowo.

2. Leki przeciwbakteryjne stosowane w okulistyce

Podstawową ideą terapii lekami stosowanymi przeciw zakażeniom, czyli chemioterapii chorób zakaźnych, jest zasada selektywnej toksyczności Ehrlicha: jeśli można swoiście zabarwić drobnoustroje, czyli jeśli barwnik cechuje się różnym powinowactwem do mikro- i makroorganizmu, należy oczekiwać, że także wykryje się związki, które zabijają drobnoustroje lub co najmniej hamują ich wzrost, nie uszkadzając przy tym w większym stopniu organizmu gospodarza. Zgodnie z tym przez pojęcie „leku przeciw zakażeniom” (chemioterapeutyku) rozumie się substancję, która w organizmie powoduje uszkodzenie lub śmierć drobnoustrojów oraz działa już w stężeniach niewykazujących w większym stopniu toksyczności u ludzi.

Selektywna toksyczność leków przeciw zakażeniom w odniesieniu do drobnoustroju polega na oddziaływaniu ich na struktury, które nie są obecne w organizmie gospodarza lub występują w istotnie innej formie. Obecnie znane są cztery główne mechanizmy działania leków przeciw zakażeniom:

- hamowanie syntezy ściany komórkowej,
- upośledzenie przepuszczalności błony cytoplazmatycznej,
- blokowanie syntezy białek,
- hamowanie syntezy kwasów nukleinowych.

Obowiązujący w przeszłości podział leków przeciw zakażeniom na syntetyczne otrzymywane chemioterapeutyki i antybiotyki, tzn. przeciwbakteryjnie działające związki pochodzące z żywych organizmów, obecnie nie jest stosowany. Wiele antybiotyków początkowo otrzymywanych z drobnoustrojów obecnie wytwarza się syntetycznie.

2.1 Chemioterapeutyki

Zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* można różnić dwa rodzaje oddziaływania chemioterapeutyków – bakteriostatyczne i bakteriobójcze.

Leki przeciwbakteryjne mogą powodować śmierć komórki bakteryjnej (oddziaływanie bakteriobójcze) lub wpływać na jej metabolizm w taki sposób, aby ograniczyć możliwości jej rozmnażania się (oddziaływanie bakteriostatyczne). Najczęściej leki przeciw zakażeniom mające swój punkt uchwytu działania w procesie syntezy białek oddziałują bakteriostatycznie, leki wpływające na tworzenie ściany komórkowej lub przepuszczalność błony komórkowej natomiast bakteriobójczo. Na podstawie rodzaju oddziaływania leki przeciw zakażeniom dzieli się na trzy klasy:

- o oddziaływaniu bakteriobójczym w dużym stopniu zależnym od stężenia (aminoglikozydy i fluorochinolony),
- o oddziaływaniu bakteriobójczym w dużym stopniu niezależnym od stężenia, lecz zależnym od czasu (większość antybiotyków beta-laktamowych),
- o oddziaływaniu niebakteriobójczym (tzn. bakteriostatycznym), np. starszej generacji makrolidy, tetracykliny i sulfonamidy).

Przez zakres oddziaływania danego leku przeciwinfekcyjnego rozumie się udowodnione działanie terapeutyczne, czyli to, przeciw którym drobnoustrojom dana substancja jest skuteczna (*in vitro*) w stężeniach, które dają się uzyskać w miejscu występowania zakażenia u człowieka. Związki wykazujące aktywność przeciw dużej liczbie różnych bakterii – przede wszystkim Gram-ujemnym pałeczkom i Gram-dodatnim ziarniakom – są określane

jako chemioterapeutyki o szerokim zakresie oddziaływania.

2.2 Drogi podania antybiotyków

Aby wywołać pożądany efekt farmakologiczny, idealny system dostarczania leków powinien dostarczać lek w odpowiednim stężeniu do określonych receptorów w tkankach gałki ocznej. Obecnie najbardziej dostępną i powszechnie stosowaną formą podawania leków w farmakoterapii okulistyki są krople. Z uwagi na mechanizmy obronne gałki ocznej takie jak łzawienie i mruganie krótko jednak pozostają one w filmie łzowym (ponad 90% dawki leku zostaje usunięte w ciągu 2 minut). To prowadzi do niewielkiej biodostępności leku. Krople stanowią ponad 70% produkowanych leków, preparaty stałe – 23%, pozostały procent przypada na inne formy leku. Po podaniu kropli do gałki ocznej tylko część substancji aktywnej jest w stanie zatrzymać się na powierzchni rogówki i zostać wchłonięta tą drogą. Jej przeważająca ilość jest resorbowana przez o wiele większą powierzchnię spojówki, stąd przez naczynia dostaje się do układu krążenia. Powszechnie wiadomo, że 1% lub mniej użytej dawki dociera do przedniego odcinka gałki ocznej.

Głównym problemem miejscowej terapii chorób gałki ocznej jest dostarczenie wystarczającej ilości leku dożądanego miejsca działania. Ciasne skrzyżowania naczyń włosowatych tęczówki i siatkówki są barierą dyfuzji leków z krwi do cieczy wodnistej i ciała szklonego, a nieuszkodzona rogówka stanowi barierę dla miejscowego podania leków. Innym istotnym problemem jest szybkość usuwania z gałki ocznej leków, które przenikają do cieczy wodnistej i ciała szklonego. Chociaż stan

zapalny redukuje bariery przenikania leku do gałki ocznej, związane z nim przekrwienie (hyperemia) przyspiesza usuwanie leku.

Najważniejszym czynnikiem, który ułatwia przenikanie leku, jest jego przedłużone uwalnianie, a tym samym wydłużenie czasu kontaktu leku z gałką ocznej. Czas kontaktu zaaplikowanej kropli leku (o objętości 50 μ l) z gałką oczną jest krótki – to około 1–2 minuty. Określa się, że ponad 90% dawki leku zostaje usunięte w ciągu 2 minut.

Objętość filmu łzowego w worku spojówkowym wynosi 7–10 μ l; produkcja 1 μ l/min; kropla roztworu wodnego zaaplikowana na powierzchnię gałki ocznej ma objętość od 40 do 70 μ l. Czas oddziaływania leku w gałce ocznej może być wydłużony poprzez zmniejszenie drenażu za pomocą środków zwiększających lepkość leku i poprawiających jego przenikanie przez rogówkę.

Przenikanie leków do gałki ocznej może się odbywać dwojako – przez krew i drogą bezpośredniego wnikania przez rogówkę do wnętrza gałki ocznej. W tylnym odcinku gałki ocznej przedostawaniu się leków przez krew sprzyja bardzo dobre ukrwienie błony naczyniowej i siatkówki. Możliwość napływu do gałki ocznej stosunkowo dużej ilości leku w stosunku do masy narządu jest jednak ograniczone przez barierę naczyniowo-siatkóvkową. Istnieje ona na dwóch poziomach:

- bariera wewnętrzna: między naczyniami siatkówki a jej wewnętrzną częścią sensoryczną,
- bariera zewnętrzna: między naczyniami naczyniówki a błoną Brucha i nabłonkiem barwnikowym siatkówki.

Drugim, poza krwią, nośnikiem substancji w gałce ocznej – w tym i leków – jest ciecz

wodnista. W przednim odcinku gałki ocznej dostęp do cieczy wodnistej utrudniają:

- bariera naczyniowo-komorowa, która ulega osłabieniu, a nawet przerwaniu, w czasie toczących się w oku procesów zapalnych,
- bariera rogówkowo-komorowa, w której najistotniejszą rolę odgrywa nabłonek rogówki, nieco mniej istotną – śródbłonek.

Jeśli nabłonek jest uszkodzony, znacznie ułatwione jest przenikanie leków przez rogówkę.

Rogówka ma 40-krotnie lepszą przenikalność niż spojówka, lecz przenikanie przez nią różnych substancji zależy od wielu czynników, m.in. od wielkości cząsteczki, jonizacji, a także ich rozpuszczalności w tłuszczach i w wodzie. Antybiotyki, z wyjątkiem chloramfenikolu, przenikają źle przez rogówkę i wymagają specjalnych dodatków w składzie preparatów okulistycznych. Dodatki te mają na celu zmniejszenie napięcia powierzchniowego (np. benzalkonium) lub przedłużenie kontaktu z rogówką (metyloceluloza, alkohol poliwinylowy i dekstran itp).

Antybiotyki mogą być podawane miejscowo lub systemowo.

2.2.1 Miejscowe drogi podania antybiotyku

Miejscowe podawanie leków do worka spojówkowego stwarza im możliwość działania poprzez:

- bezpośredni kontakt substancji czynnej z powierzchnią gałki ocznej,
- rogówkową penetrację leków do wnętrza gałki ocznej.

Ilość leku docierającego bezpośrednio do przedniego odcinka gałki ocznej, jeśli jest podawany miejscowo, jest znacznie więk-

sza niż wtedy, kiedy jest stosowany ogólnie. Miejscowa aplikacja leku w leczeniu chorób powierzchni gałki ocznej daje zadowalające efekty. Kiedy pożądanym miejscem działania leku jest wnętrze gałki ocznej, pojawia się problem związany z obecnością w niej barier.

Barieri rogówkowe

Rogówka jest określana mianem selektywnej bariery o właściwościach lipofilowo-hydrofilowych. W ujęciu praktycznym rogówka może być rozpatrywana w kontekście trzech warstw. Nabłonek i śródbłonek uniemożliwiają dotarcie do gałki ocznej środków rozpuszczalnych w wodzie – np. zjonizowanych cząsteczek. Umożliwia zaś przejście środków rozpuszczalnych w tłuszczach. Istota właściwa rogówki natomiast hamuje przejście środków rozpuszczalnych w tłuszczach, lecz pozwala na swobodne przejście środków rozpuszczalnych w wodzie. Leki z podwójną funkcją są zazwyczaj zdolne do zmiany – z rozpuszczalności w tłuszczach do rozpuszczalności w wodzie poprzez jonizację. Efektywność barier rogówkowych może być wydawnie zredukowana wskutek uszkodzeń nabłonka rogówki.

Barieri twardówkowe

Twardówka w przeciwieństwie do rogówki nie działa jak bariera różnicująca rozpuszczalność leków i ma stosunkowo porowatą strukturę. Bariere stanowi jednokierunkowy przepływ przez rogówkę z wewnątrz na zewnątrz gałki ocznej. Swoistym regulatorem przepływu jest ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Metody miejscowej aplikacji leków

- aplikacje na powierzchnię rogówki,
- aplikacje podspojówkowe,
- bezpośrednie iniekcje do cieczy wodnistej,
- bezpośrednie iniekcje do ciała szklistego.

Aplikacja na powierzchnię rogówki

Leki stosowane w tej metodzie muszą spełniać kryteria niezbędne do przejścia przez bariery rogówki.

Formalne kinetyka dostarczania leku tą metodą może być podzielona na dwie części:

cz. 1. – kinetyka pierwszego rzędu. W tym przypadku koncentracja przenikającego leku obniża się wykładniczo wraz z jego rozcieńczeniem i wypłukiwaniem przez film łzowy, to powoduje, że stężenie leku dostarczanego do tylnego odcinka gałki ocznej jest małe. Ten sposób dostarczenia leków charakteryzuje roztwory wodne, roztwory wysokiej lepkości, maści i hydrożele;

cz. 2. – kinetyka zerowego rzędu. W tym przypadku lek jest przetrzymywany w rezerwarze, a następnie uwalniany do filmu łzowego w stałej dawce, aby dostarczyć stałą koncentrację leku do rogówki albo cieczy wodnistej. Takie dostarczanie leku zapewniają: system „ocuser”, rozpuszczalne wkładki leków okulistycznych (Soluble Ophthalmic Drug Insert – SODI), pompy osmotyczne, liposomalne systemy dostarczania leków, tampony bawełniane i nasączone skrawki bibuły.

Na powierzchnię rogówki lek może być aplikowany w postaci kropli, maści, lepkich żelów, soczewek kontaktowych i błon stałego uwalniania.

Większość miejscowo podawanych leków jest ogólnie dostępna w postaci preparatów, które są podawane do gałki ocznej bezpośrednio z butelki przez sterylny dozownik. Zgodnie z definicją Farmakopei Polskiej krople do oczu to jałowe wodne lub olejowe roztwory, emulsje lub zawiesiny jednej lub kilku substancji leczniczych – przeznaczone do wprowadzenia do gałki ocznej.

Krople są powszechnie używane w leczeniu różnych infekcji i zapaleń oraz do miejscowego znieczulenia w nowoczesnej chirurgii zaćmy i chirurgii refrakcyjnej. Przenikanie leku jest ułatwione w przypadku uszkodzenia nabłonka rogówki. Ilość leku pozostającego w kontakcie z rogówką, a także czas tego kontaktu odgrywają zasadniczą rolę w transporcie leku. Stosując krople, należy przestrzegać określonych reguł:

- √ zawiesiny powinny być wstrząśnięte przed użyciem,
- √ nigdy nie należy podawać więcej niż jednej, odpowiednio umieszczonej, kropli roztworu lub zawiesiny leku do oka (worek spojówkowy mieści średnio 10 µl płynu, a jedna kropla dostarcza około 25–50 µl płynu),
- √ kropla powinna być odpowiednio umieszczona na powierzchni gałki ocznej, przed aplikacją trzeba odgiąć głowę do tyłu lub położyć się i spojrzeć w górę,
- √ należy delikatnie uchwycić dolną powiekę poniżej rzęs i odciągnąć od gałki ocznej, formując kieszonkę,
- √ wpuszczać kroplę bezpośrednio na gałkę oczną,
- √ unikać kontaktu kroplomierza z gałką oczną, ponieważ może to prowadzić do zanieczyszczenia leku i urazu gałki ocznej (końcówka kroplomierza powinna być utrzymywana około 2,5 centymetra od oka),
- √ nie należy dotykać końcówki dozownika, aby uniknąć zanieczyszczenia preparatu,
- √ po zakropleniu leku należy zwolnić powiekę powoli i poprosić pacjenta o zamknięcie oka na 2–3 minuty,

- √ w przypadku użycia kropli lub zawiesin większość leku jest wymywana przez łzy, dlatego w celu zminimalizowania systemowej absorpcji należy uciskać kanaliki łzowe i woreczek łzowy przez 3–5 minut po zakropleniu (ucisk opóźnia odpływ łez przez przewód nosowo-łzowy do obszarów potencjalnego wchłaniania leku takich jak błona śluzowa nosa i gardła),
- √ kiedy wskazana jest terapia wielolekowa, należy podawać krople w 5-minutowych interwałach, dzięki temu pierwszy roztwór nie jest wymywany przez drugi, ani drugi nie jest rozcieńczany przez pierwszy,
- √ zawiesiny generalnie w mniejszym stopniu mieszają się ze łzami i pozostają w dolnym worku spojówkowym dłużej niż roztwory.

Zasadnicze zalety kropli to stosunkowo nieduży koszt wytworzenia, łatwość aplikacji i niewywoływanie zaburzeń widzenia. Wadą natomiast jest krótki czas kontaktu z powierzchnią gałki ocznej i brak możliwości uzyskania dużego stężenia substancji leczniczej przez dłuższy czas.

W Farmakopei Polskiej jałowe maści, kremy lub żele przeznaczone do stosowania na spojówkę lub na brzegi powiek są zaliczane do półstałych postaci leków. Maści to druga z najczęściej stosowanych w okulistyce form dostarczenia leku. Głównym celem zastosowania maści i lepkich preparatów leków zawierających zawiesiny olejów i roztwory metylocelulozy jest wydłużenie kontaktu leku z powierzchnią gałki ocznej maksymalnie do około 2 godzin (szybkość uwalniania leku zmniejszona do 0,5% na minutę). Redukuje to stężenie leku dostarczanego do gałki ocznej i zmniejsza częstość podań leku, poprawia za-

tem zadowolenie pacjentów. Maści są szczególnie użyteczne w leczeniu dzieci, które nie zawsze są skłonne do współpracy w trakcie terapii kroplami. Są szczególnie wykorzystywane w leczeniu uszkodzeń takich jak abrazja rogówki – pełnią rolę opatrunku. Maści powinny być stosowane raczej w czasie snu, ponieważ mogą utrudniać dostarczanie innych leków okulistycznych, stanowiąc dla nich barierę kontaktu. Maści mogą rozmywać obraz, dlatego wskazane jest ich użycie w czasie snu.

Lepkość żelów i maści jest podobna, zastosowanie kliniczne także. Żele są wytwarzane według prostej technologii, w formie roztworów. Są też łatwe w aplikacji. Niemalże natychmiastowe tworzenie się żelu w worku spojówkowym, łatwe rozprowadzenie po powierzchni gałki ocznej wskutek ruchu powiek, z utworzeniem cienkiej adhezyjnej warstwy, zapobiegają w znacznym stopniu usuwaniu preparatu, do którego dochodzi zazwyczaj podczas stosowania kropli. Zapewniają tym samym dłuższy czas kontaktu leku z przedrogowkowym filmem łzowym.

Soczewki kontaktowe stanowią doskonałą drogę podania leku. Dzięki dużej zawartości wody i porowatej strukturze absorbują rozpuszczalne w wodzie leki i uwalniają je na powierzchnię oka. Za pomocą soczewek mogą być dostarczane m.in. ciprofloksacyna, gatifloksacyna, moksyflokscyna, wankomycyna, gentamycyna i ceftazydim. Do zalet takiego systemu dostarczenia substancji leczniczej należy zaliczyć:

- √ przedłużony czasu kontaktu leku z powierzchnią rogówki,
- √ uzyskanie lepszych efektów leczniczych w wyniku poprawy biodostępności leku (jest wyższa niż 50%),

- √ większy komfort stosowania – ograniczenie uciążliwej częstotliwości podawania kropli,
- √ mniejsze ryzyko wystąpienia ogólnych działań niepożądanych ze względu na wolniejsze wchłanianie się środka leczniczego,
- √ brak konieczności stosowania substancji konserwujących, których szkodliwe działanie na powierzchnię gałki ocznej jest klinicznie udowodnione.

Przykładem systemu dyfuzyjnego opartego na błonach stałego uwalniania leku jest preparat Ocuser®. Składa się on z dwóch błon kopolimeru etylenu i octanu winylu zawierających pośrodku rezerwar leku. Między błonami znajduje się pierścien z dwutlenkiem tytanu otaczający zbiornik leku. Ocuser® nie tylko zapewnia kinetykę zerowego rzędu, ale również całkowita dawka leku potrzebna do osiągnięcia efektu terapeutycznego jest dużo mniejsza niż ta, która została użyta w kroplach lub zawiesinach. Wkładki Ocuser® są miękkie i elastyczne i mogą być umieszczone pod górną lub dolną powieką. Redukują systemową absorpcję leku i zwiększają zadowolenie pacjenta, ponieważ umożliwiają zmniejszenie częstości aplikacji leku i przyczyniają się do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych leku. Wadą tego systemu może być wysoki koszt produktu, uczucie ciała obcego i przypadkowe utraty leku wskutek wypadania implantu z worka spojówkowego (podczas snu lub pocierania oczu). Antybiotykiem, który może być dostarczany w tym systemie, jest ciprofloksacyna.

Pompy osmotyczne stanowią taki system dostarczania leku, który może być przysłonięciem w leczeniu różnych chorób oczu. Zawierają one substancję osmotycznie czynną

(NaCl) zamkniętą w komorze i lek w komorze sąsiadującej. Oba przedziały są podzielone elastyczną membraną. Po kontakcie z filmem łzowym NaCl jest rozpuszczany i wytwarza wysokie ciśnienie osmotyczne, które powoduje odkształcenie elastycznej błony dzielącej komory i stopniowe wypychanie leku przez otwór na zewnątrz. Tego typu system może dostarczać każdy typ leku bez względu na jego rozpuszczalność i ciężar molekularny.

Innym systemem dostarczania leków są wprowadzone w latach 70. XX stulecia rozpuszczalne wkładki leków okulistycznych (Soluble Ophthalmic Drug Inserts – SODI). Są zbudowane z polimerów akrylamidu, etylu akrylanów i winylopirolidonu. Rozpuszczają się w worku spojówkowym i są zdolne do dostarczania wykrywalnej dawki leku do rogówki w czasie do 48 godzin. Tą drogą mogą być dostarczane ciprofloksacyna i gentamycyna.

Podspojówkowa droga podania

Większość antybiotyków stosowanych miejscowo – m.in. gentamycyna, tobramycyna, cefazolina i wankomycyna – może być podawana drogą iniekcji podspojówkowych. Iniekcje podspojówkowe są stosowane w celu osiągnięcia szybkiego i wysokiego stężenia leku w przednim odcinku gałki ocznej. Lek podany w ten sposób dyfunduje przez twardówkę, następnie dociera do tęczęwki, ciała rzęskowego i rogówki. Terapeutyczne stężenie leku może być utrzymane powyżej 12 godzin. Istotne jest, że zaledwie 1–2% dawki leku przenika do wnętrza gałki ocznej, pozostała część leku zostaje wchłonięta do krwioobiegu. Dlatego podanie antybiotyków drogą podspojówkową w przypadku rozwiniętego zapalenia wnętrza gałki ocznej nie przynosi oczekiwanego efektu leczniczego.

Dokomorowa droga podania

Ta metoda polega na umieszczeniu leku bezpośrednio w przedniej komorze gałki ocznej. Jest powszechnie związana z operacją usunięcia zaćmy. Antybiotyki nie są rutynowo podawane do komory przedniej ze względu na ryzyko komplikacji oraz toksyczność samego leku. Niemniej jednak ta droga podania jest uzasadniona w przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej. Do antybiotyków stosowanych w postaci iniekcji do komory przedniej zaliczamy: cefuroksym, ceftazydym, gentamycynę, moksyflokscynę, tabramycynę i wankomycynę.

Doszklistkowe podanie leku

Wstrzyknięcie leku do ciała szklistego jest ostatecznością w leczeniu ciężkich infekcji lub zapalenia wnętrza gałki ocznej. Leki przeciwbakteryjne stosowane w postaci iniekcji do ciała szklistego to: amikacyna, cefazolina, cefuroksym, ceftazydym, gentamycyna, klindamycyna, linezolid, tobramycyna i wankomycyna.

2.2.2 Systemowe drogi podania antybiotyku

Chociaż większość chorób okulistycznych odpowiada na miejscową terapię, niektóre schorzenia wymagają systemowego podania leku. Generalne zasady systemowego podania leku są stosowane w okulistyce, lecz ze względu na bariery krew–ciecz wodnista,

krew–ciało szkliste wewnątrzgałkowe stężenia leków podawanych systemowo są zazwyczaj niższe niż stężenia w surowicy krwi. Leki mogą być podane doustnie, domięśniowo lub dożylnie.

Parenteralne sposoby podania to iniekcje domięśniowe lub dożylnie. Ciągły wlew dożylny antybiotyków może być wymagany w leczeniu zapalenia wnętrza gałki ocznej i innych ciężkich infekcji narządu wzroku.

Zakażenia wewnątrzgałkowe i zakażenia tkanek miękkich oczodołów wymagają ogólnej antybiotykoterapii z zastosowaniem substancji bakteriobójczych i podania leku parenteralnie. W okulistyce antybiotykami podawanymi tą drogą są cefalosporyny takie jak cefuroksym, ceftazydym, cetriakson i cefotaksym, ostatni spośród wymienionych najlepiej przenika przez barierę krew–siatkówka. Dawkowanie jest zróżnicowane i wymaga zachowania odstępów czasowych oraz kontynuacji terapii przynajmniej przez 5 dni.

Futurystyczne rozważania dotyczą stworzenia takiego systemu dostarczania leków, który umożliwiłby osiągnięcie terapeutycznego stężenia leku w tylnym odcinku gałki ocznej. Nowy model systemu dostarczania leków musi działać nie tylko na rogówkową drogę absorpcji leku, ale również na inne drogi takie jak twardówkowa. Potrzebne jest też stworzenie wyrafinowanej technologii służącej monitorowaniu farmakokinetyki leku.

Piśmiennictwo:

- Ahmed I., Gokhale R.D., Shah M.V., Patton T.F.: *Physicochemical determinants of drug diffusion across the conjunctiva, sclera and cornea*. J Pharm Sci. 1987; 76: 583–586.
- Ambroziak A.M., Korwin M., Uliasz A., Rębała E., Langwińska-Wośko E.: *Pozarefrakcyjne wykorzystanie soczewek kontaktowych – soczewki jako nośnik leków*. Kontaktologia i Optyka Okulistyczna. 2013; 3(39): 15–19.
- Baeyens V., Kaltsatos V., Boisrame B., Fathi M., Gurny R.: *Evaluation of soluble Bioadhesive Ophthalmic Drug Inserts (BODI) for prolonged release of gentamicin: lachrymal pharmacokinetics and ocular tolerance*. J Ocul Pharmacol Ther. 1998 Jun; 14(3): 263–272.
- Bloomfield S.E., Miyata T., Dunn M.W., Bueser N., Stenzel K.H., Rubin A.L.: *Soluble gentamicin ophthalmic inserts as a drug delivery system*. Archives of Ophthalmology. 1978 May; 96(5): 885–887.
- Campos M.S., Campos E Silva Lde Q., Rehder J.R., Lee M.B., O'Brien T., McDonnell P.J.: *Anaerobic flora of the conjunctival sac in patients with AIDS and with anophthalmia compared with normal eyes*. Acta Ophthalmol. 1994 Apr; 72(2): 241–245.
- Cunha-Vaz J., Bernardes R., Lobo C.: *Blood-retinal barrier*. Eur J Ophthalmol. 2011; 21.
- Del Amo E.M., Urtti A.: *Current and future ophthalmic drug delivery systems. A shift to the posterior segment*. Drug Discov Today. 2008 Feb; 13(3–4): 135–143.
- Eghrari A.O., Riazuddin S.A., Gottsch J.D.: *Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development*. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015; 134: 7–23.
- Eller M.G., Schoenwald R.D., Dixon J.A., Segarra T., Barfknecht C.F.: *Optimization models for corneal penetration of ethoxzolamide analogues*. J Pharm Sci. 1985; 74: 155–160.
- Fahmy J.A., Moller S., Bentzon M.W.: *Bacterial flora of the normal conjunctiva*. Acta Ophthalmol. 1975; 53: 237–241.
- Fischer N., Narayanan R., Loewenstein A., Kupfermann B.D.: *Drug delivery to the posterior segment of the eye*. Eur J Ophthalmol. 2011; 21.
- Garg A., Sheppard J., Donnenfeld E., Friedlaender M.: *Clinical Applications of Antibiotics and Anti-inflammatory Drugs in Ophthalmology*. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi 2007.
- Huang H.S., Schoenwald R.D., Lac J.L.: *Corneal penetration behavior of beta-blocking agents II: Assessment of barrier contributions*. J Pharm Sci. 1983; 72: 1272–1279.
- Izdebska J.: *Leczenie przeciwbakteryjne*. Okulistyka, Wydanie specjalne. 2008; zeszyt 2, czerwiec 2008.
- Jachowicz R.: *Leki stosowane w terapii okulistycznej*. Biblioteka Farmaceutyczna Warszawa 2001.
- Kański J.J., Bowling B.: *Okulistyka kliniczna*. Elsevier Urban & Partner, Wydanie IV, Wrocław 2013.
- Kumari A., Sharma P.K., Garg V.K., Garg G.: *Ocular inserts – Advancement in therapy of eye diseases*. J Adv Pharm Technol Res. 2010 Jul-Sep; 1(3): 291–296.
- McNatt J., Allen S.D., Wilson L.A.: *Anaerobic flora of the normal human conjunctival sac*. Arch Ophthalmol. 1978; 96: 1448–1454.
- Mrozowski T., Goś R.: *Leki okulistyczne Kompendium*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
- Mundada A.S., Shrikhande B.K.: *Design and evaluation of soluble ocular drug insert for controlled release of ciprofloxacin hydrochloride*. Drug Dev Ind Pharm. 2006 Apr; 32 (4): 443–448.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Schafer-Korting M.: *Farmakologia i toksykologia*. Elsevier Urban & Partner, Wydanie I polskie pod redakcją Andrzeja Danysza, Wrocław 2004.
- Nemeth J., Oesch G., Kuster S.P.: *Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother. 2015 Feb; 70(2): 382–395.
- Niżankowska M.H.: *Okulistyka Podstawy Kliniczne*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie I, Wrocław 2007.
- Novack G.D., Robin A.L.: *Ocular pharmacology*. J Clin Pharmacol. 2015 Sep 11. Phillips A.J., Speedwell L.: *Contact lenses*. 5th Edition. Elsevier, 9/2006.

25. Pleyer U., Baatz H.: *Antibacterial protection of the ocular surface*. *Ophthalmologica*. 1997; 211 Suppl 1: 2–8.
26. Preeti K., Jain R., Choukse R., Dubey P.K., Agrawal S.: *Ocusert as A Novel Drug Delivery System*. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives* 2013. 4(4): 614–619.
27. Prost M., Jachowicz R., Nowak J.Z.: *Kliniczna farmakologia okulistyczna*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013.
28. Rębała E., Ambroziak A.M., Izdebska J., Skopiński P.: *Soczewki kontaktowe jako nośnik leków*. *Okulistyka*. 2015; 4: 75–77.
29. Shaw M.: *How to administer eye drops and ointments*. *Nurs Times*. 2014 Oct 1–7; 110(40): 16–18.
30. Snyder-Perlmutter L.S., Katz H.R., Melia M.: *Effect of topical ciprofloxacin 0.3% and ofloxacin 0.3% on the reduction of bacterial flora on the human conjunctiva*. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Nov; 26(11): 1620–1625.
31. Szaflik J., Zaleska-Żmijewska A., Langwińska-Wośko E., Czubkowski K.: *Okulistyczny przewodnik diagnostyczno-terapeutyczny dla lekarza rodzinnego*. OFTAL 2015.
32. Willoughby C.E., Batterbury M., Kaye S.B.: *Collagen corneal shields*. *Surv Ophthalmol*. 2002 Mar-Apr; 47(2): 174–182.
33. Yalvac I.S., Basci N.E., Bozkurt A., Duman S.: *Penetration of topically applied ciprofloxacin and ofloxacin into the aqueous humor and vitreous*. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Mar; 29(3): 487–491.

PYTANIA:

1. **Flora stała worka spojówkowego składa się z ustalonego rodzaju bakterii regularnie bytujących w gałce ocznej. Wśród nich dominują bakterie:**
 - A. Gronkowce *Staphylococcus epidermidis*.
 - B. Maczugowce *Corynebacterium Xerosis*.
 - C. Paciorkowce *Streptococcus fecalis*.
 - D. Prawdłowe są odpowiedzi A i B.
 - E. Prawdłowe są odpowiedzi A i C.
2. **Materiał do badań mikrobiologicznych w przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej pobiera się:**
 - A. Poprzez aspirację 0,1 ml płynu z komory przedniej.
 - B. Poprzez biopsję ciała szklistego.
 - C. Podczas witrektomii.
 - D. Wszystkie ww. sposoby są prawidłowe.
 - E. Prawdłowe są odpowiedzi B i C.
3. **Do flory niestałej worka spojówkowego możemy zaliczyć następujące drobnoustroje z wyjątkiem takich jak:**
 - A. Bakterie Gram-dodatnie *Corynebacterium*.
 - B. Bakterie Gram-dodatnie *Staphylococcus ureus*.
 - C. Bakterie Gram-ujemne *Hemophilus*.
 - D. Maczugowce *Corynebacterium Xerosis*.
 - E. Pałeczki jelitowe *E. coli*.
4. **Zarodniki grzybów są wszechobecne w powietrzu, czasem zatem są też obecne w worku spojówkowym. Powszechnie występujące grzyby flory przejściowej worka spojówkowego to:**
 - A. *Apergillus fumigatus*.
 - B. *Helmintho sporium*.
 - C. *Gymnopilus luteofolius*.
 - D. *Psilocybe mexicana*.
 - E. Prawdłowe są odpowiedzi A i B.
5. **Fizjologiczna flora jest utrzymywana dzięki mechanizmom obronnym gospodarza takim jak:**
 - A. Odruch mrugania.
 - B. Mechanizm wypłukiwania zapewniany przez film łzowy.
 - C. Właściwości fizykochemiczne łez.
 - D. Prawdłowe są odpowiedzi A i B.
 - E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.
6. **Do mechanizmów obronnych zaliczamy niżej wymienione właściwości rogówki i spojówki z wyjątkiem:**
 - A. Mechanizmów obrony immunologicznej (humoralnych i komórkowych), które eliminują czynniki patogenne.
 - B. Saprofitycznej flory bakteryjnej zapobiegającej kolonizacji bakterii patogennych.
 - C. Mechanicznej bariery nienaruszonej błony śluzowej.
 - D. Konfiguracji krzywizny obwodowej rąbka rogówki.
 - E. Fagocytozy komórek nabłonka rogówki i komórek zapalnych.
7. **Właściwości fizykochemiczne łez wspierające mechanizmy obronne to:**
 - A. Neutralne pH.
 - B. Niewielka ilość substancji odżywczych.
 - C. Ceruloplazmina.
 - D. Prawdłowe są odpowiedzi A i B.
 - E. Prawdłowe są odpowiedzi A, B i C.
8. **Do wysoce czułych i specyficznych okulistycznych badań mikrobiologicznych wykorzystuje się różne materiały z wyjątkiem:**
 - A. Wydzieliny z worka spojówkowego.
 - B. Zeskrobiny z owróżnienia rogówki.
 - C. Próbkę pobranej z ciała szklistego.
 - D. Mogących stanowić źródło infekcji (takich jak np. soczewka kontaktowa, opaska nad-

twardówkowa i preparaty stosowane miejscowo).

E. Cieczy wodnistej.

9. Do wymazów rutynowych stosuje się:

A. Barwienie Grama (bakterie i grzyby).

B. Barwienie Giemsa (bakterie i grzyby).

C. Barwienie Grama (*Acanthamoeba*).

D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

E. Prawidłowe są wszystkie odpowiedzi.

10. Do wymazów dodatkowych nie stosuje się:

A. Barwienia Gomoriego – metylenaminą srebra (grzyby i chlamydie).

B. Barwienia PAS (grzyby i *Acanthamoeba*).

C. Barwienia Ziehla-Neelsena z fuksyną karbonylową (*Mycobacterium* i gatunki *Nocardia*).

D. Barwienia Grama (*Acanthamoeba*).

E. Barwienia Gomoriego – metylenaminą srebra (*Acanthamoeba*).

11. Do posiewów rutynowych nie stosuje się:

A. Podłoża Sabourauda (bakterie beztlenowe).

B. Podłoża Sabourauda (agar z dekstrozą) w temperaturze pokojowej (grzyby).

C. Bulionu z tioglikolanem sodu (bakterie tlenowe i beztlenowe).

D. Agaru czekoladowego inkubowanego w zwiększonym stężeniu CO₂ (gatunki *Haemophilus* i *Neisseria gonorrhoeae*).

E. Agaru z krwią (większość bakterii).

12. Do posiewów dodatkowych stosuje się:

A. Podłoże Lowensteina-Jensena (*Mycobacterium* i gatunki *Nocardia*).

B. Niewzbogacony agar z *Escherichia coli* (*Acanthamoeba*).

C. Bulion tryptozowo-sojowy.

D. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.

E. Prawidłowe są wszystkie odpowiedzi.

13. MIC to:

A. Maksymalne stężenie hamujące rozwój bakterii.

B. Najmniejsze stężenie danego środka chemioterapeutycznego wywierające działanie bakteriostatyczne.

C. Wartość stężenia określana w warunkach *in vivo*.

D. Wyższe wartości MIC wskazują na większą wrażliwość bakterii na badany chemioterapeutyk.

E. Najmniejsze stężenie danego środka chemioterapeutycznego wywierające działanie bakteriobójcze.

14. Skuteczność oddziaływania przeciwbakteryjnego antybiotyku stosowanego miejscowo zależy od:

A. MIC.

B. Rozpuszczalności MIC w wodzie i tłuszczach.

C. Początkowego stężenia leku we łzach.

D. Wszystkich ww.

E. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.

15. W testach *in vitro* za wrażliwość bakterii na antybiotyki uznaje się:

A. Zauważalny wzrost liczby bakterii w środowisku leku, w którym stężenie tego leku jest niższe od stężenia potencjalnie uzyskiwanego w płynach biologicznych.

B. Brak wzrostu liczby bakterii w środowisku leku, w którym stężenie tego leku jest niższe od stężenia potencjalnie uzyskiwanego w płynach biologicznych.

C. Brak wzrostu bakterii w środowisku leku, w którym stężenie tego leku jest wyższe od stężenia potencjalnie uzyskiwanego w płynach biologicznych.

D. Zauważalny wzrost liczby bakterii w środowisku leku, w którym stężenie tego leku jest wyższe od stężenia potencjalnie uzyskiwanego w płynach biologicznych.

E. Żadna z ww. odpowiedzi nie jest prawidłowa.

16. Która spośród poniżej wymienionych definicji dotyczących chemioterapeutyku jest prawidłowa?

- A. Chemioterapeutyk to rodzaj substancji chemicznej stosowany w leczeniu chorób zakaźnych.
- B. Chemioterapeutyk to lek przeciwdrobnoustrojowy otrzymany na zasadzie całkowitej syntezy chemicznej, nie ma swojego odpowiednika w przyrodzie.
- C. Bezpośrednie działanie wszystkich chemioterapeutyków polega na zwalczaniu rozwoju drobnoustrojów w organizmie.
- D. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.
- E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

17. Która spośród poniżej wymienionych definicji dotyczących chemioterapeutyku nie jest prawidłowa?

- A. Chemioterapeutyki są zaliczane do antybiotyków.
- B. Antybiotyki w większości powstają na drodze półsyntezy z substratów naturalnych.
- C. Chemioterapeutyki są w całości uzyskiwane syntetycznie.
- D. Leki przeciwbakteryjne możemy podzielić na antybiotyki i chemioterapeutyki.
- E. Chemioterapeutyki to leki przeciwdrobnoustrojowe.

18. Według metody barwienia opracowanej w 1884 roku przez Hansa Christiana Jochima Grama:

- A. Można podzielić bakterie na dwie zasadnicze grupy: Gram-dodatnie i Gram ujemne.
- B. Odmienne barwienie się bakterii metodą Grama jest ściśle związane z różnicami w budowie chemicznej.
- C. Odmienne barwienie się bakterii metodą Grama jest ściśle związane z różnicami w napięciu powierzchniowym.

- D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i C.

19. Która spośród poniżej wymienionych definicji dotyczących metody Grama nie jest prawidłowa?

- A. Pod wpływem fioletu krystalicznego i płynu Lugola w niektórych drobnoustrojach powstają związki chemiczne (kompleksowe) nierozpuszczalne w alkoholu.
- B. Bakterie, które pomimo działania alkoholu pozostają zabarwione na kolor fioletowy, to bakterie Gram dodatnie (Gram+).
- C. Bakterie, które odbarwiają się pod wpływem alkoholu, a dobarwione fuksyną barwią się na kolor czerwony, to bakterie Gram-ujemne (Gram-).
- D. Bakterie, które pomimo działania alkoholu pozostają zabarwione na kolor fioletowy, to bakterie Gram ujemne (Gram-).
- E. Metoda pozwala podzielić bakterie na dwie zasadnicze grupy: Gram-dodatnie i Gram ujemne.

20. Która spośród poniżej wymienionych definicji dotyczących metody Ziehla-Neelsena jest prawidłowa?

- A. Umożliwia odróżnienie bakterii kwasoopornych od niekwasoopornych.
- B. Kwasoodporność i niekwasoodporność zależą od składu chemicznego cytoplazmy bakterii.
- C. Odgrywa ważną rolę w diagnostyce gruźlicy.
- D. Służy również do barwienia zarodników.
- E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

21. Główne mechanizmy oddziaływania leków przeciw zakażeniom to poniżej wymienione z wyjątkiem:

- A. Hamowania syntezy ściany komórkowej.
- B. Upośledzenia przepuszczalności błony cytoplazmatycznej.
- C. Blokowania syntezy białek.

- D. Hamowania syntezy kwasów nukleinowych.
- E. Indukcji syntezy białek.

22. Metody miejscowej aplikacji leków okulistycznych to poniżej wymienione z wyjątkiem:

- A. Aplikacji na powierzchnię rogówki.
- B. Aplikacji podspojówkowych.
- C. Bezpośrednich iniekcji do cieczy wodnistej.
- D. Aplikacji podjęzykowych.
- E. Bezpośrednich iniekcji do ciała szklistego.

23. Do zalet dostarczania substancji leczniczej za pomocą soczewek kontaktowych należy zaliczyć:

- A. Przedłużenie czasu kontaktu leku z powierzchnią rogówki.
- B. Uzyskanie lepszych efektów leczniczych w wyniku poprawy biodostępności leku (biodostępność leku przekracza 50%).
- C. Wyższy komfort stosowania – ograniczenie uciążliwej częstości podawania kropli.
- D. Mniejsze ryzyko wystąpienia ogólnych działań niepożądanych ze względu na wolniejsze wchłanianie się środka leczniczego.
- E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

24. Która spośród poniżej wymienionych definicji dotyczących dróg podania substancji przeciwbakteryjnych jest prawidłowa?

- A. Iniekcje podspojówkowe są używane w celu osiągnięcia wolnego i niskiego stężenia leku w przednim odcinku gałki ocznej.
- B. Od 20% do 40% dawki leku przenika do wnętrza gałki ocznej, pozostała część leku zostaje wchłonięta do krwiobiegu.
- C. Podanie antybiotyków drogą podspojówkową w przypadku rozwiniętego zapalenia wnętrza gałki ocznej nie przynosi oczekiwanego efektu leczniczego.
- D. Terapeutyczne stężenie leku może być utrzymane do 2 godzin.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

25. Chemioterapeutykiem dostarczanym za pomocą systemu dyfuzyjnego opartego na błonach stałego uwalniania Ocusert® jest:

- A. Tobramycyna.
- B. Chloramphenicol.
- C. Ciprofloksacyna.
- D. Gentamycyna.
- E. Lewofloksacyna.

PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 2'2015 (30)

LECZENIE BÓW U PACJENTÓW OKULISTYCZNYCH

**lek. Edyta Wiklińska, lek. Katarzyna Wieczorek, dr n. med. Małgorzata Malec-Milewska,
 prof. dr hab. n. med. Iwona Grabka-liberek**

Odpowiedzi na pytania

1 D	6 B	11 E	16 A	21 D
2 E	7 E	12 E	17 C	22 B
3 D	8 E	13 E	18 E	23 A
4 E	9 B	14 E	19 E	24 E
5 C	10 E	15 E	20 E	25 E



PROGRAM EDUKACYJNY „KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 3'2015 (31)

CHEMIOTERAPIA INFЕКCI BAKTERYJNYCH – JAK POŁĄCZYĆ WIEDZĘ KLINICZNĄ Z PODSTAWAMI MIKROBIOLOGII I FARMAKOLOGII. CZĘŚĆ I

dr n. med. Anna M. Ambroziak, lek. Emilia Rębała, dr n. med. Justyna Izdebska

Odpowiedzi na pytania*

imię i nazwisko

adres

.....

tel.e-mail:

1.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

2.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

3.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

4.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

5.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

6.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

7.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

8.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

9.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

* Odpowiedzi na pytania zawarte w zeszytce 3'2015 (31) prosimy odsyłać do 31 marca 2016 roku.



10.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

11.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

12.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

13.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

14.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

15.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

16.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

17.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

18.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

19.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

20.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

21.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

22.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

23.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

24.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

25.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celach marketingowych z zachowaniem gwarancji poufności danych osobowych zawartych w niniejszym zgłoszeniu zgodnie z wymogami ustawy o ochronie danych osobowych z dnia 29 sierpnia 1997 r. (Dz.U. z 1997 r., Nr 133, poz. 883 z późniejszymi zmianami).

podpis

data

Immunomodulacja na powierzchni oka – cyklosporyna [Okulistyka po Dyplomie, luty 2015]

dr n. med. Anna M. Ambroziak, prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik, Maciej Ambroziak,
dr hab. n. med. Piotr Skopiński

Miejscowe leki immunomodulujące, w tym leki immunosupresyjne, oddziałują poprzez modulowanie (modyfikację/ hamowanie) reakcji immunologicznych.

Cyklosporyna A to organiczny związek chemiczny, lek o działaniu immunosupresyjnym. Jest cyklicznym peptydem złożonym z 11 aminokwasów (undekapeptyd), po raz pierwszy wyizolowanym z grzybów *Tolypocladium inflatum* znalezionych w próbce ziemi pochodzącej z Norwegii (odkryta w 1971 roku). Jej masa cząsteczkowa wynosi 1202,6 Da.

W okulistyce cyklosporynę zastosowano po raz pierwszy w 1980 roku, zostało to opisane w 1981 roku. W 2002 roku cyklosporynę zarejestrowała Food and Drug Administration (FDA); wstępnej rejestracji leku dokonano w 1983 roku.

Cyklosporyna oddziałuje dwuetapowo. Na pierwszym etapie wiąże się ze swoim wewnątrzkomórkowym receptorem – cyklofiliną (analogiem immunofiliny), białkiem cytoplazmatycznym limfocytów T (ingerencja w proces molekularny w limfocytach T po ich stymulacji przez komórkę prezentującą antygen). Na drugim etapie kompleks cyklosporyna–cyklofilina wiąże kalcineurynę – kluczowy wapniowo zależny enzym o cechach fosfatazy, uniemożliwiając aktywację jej czynnika jądrowego pobudzonych limfocytów T (Nuclear Factor of Activated T cells – NFAT) – czynnika transkrypcyjnego pobudzającego transkrypcję IL-2. Defosforylacja NFAT powoduje jego przemieszczenie do jądra komórkowego i rozpoczęcie transkrypcji genów dla wybranych cytokin. Cyklosporyna oddziałuje we wczesnych fazach cyklu komórkowego (G0 i G1) i prowadzi do komórkowej apoptozy.

Cyklosporyna hamuje komórkowe i humoralne reakcje immunologiczne i modyfikuje reakcje zapalne. Nie wpływa na migrację limfocytów. Zmniejsza wydzielanie limfokiny, m.in. IL-2 (główny mechanizm), IL-3, IL-4, IL-5, TNF α , IFN γ oraz czynnika wzrostu limfocytów T (T-cell Growth Factor – TCGF). Wpływa na proces aktywacji limfocytów Th. Blokada sekrecji IL-2 z limfocytów Th prowadzi do hamowania rozrostu zależnego od limfocytów T CD4+ i ogranicza funkcję komórek naturalnej cytotoxiczności (Natural Killer – NK), w wyniku tego pośrednio hamuje produkcję przeciwciał i aktywację makrofagów. W niewielkim stopniu wpływa na zahamowanie produkcji limfocytów B. Hamuje fazę indukcji w procesie proliferacji komórek limfatycznych.

Działanie cyklosporyny jest odwracalne. Nie wykazuje ona działania limfocytotoksycznego, nie hamuje hemopoezy, nie wpływa na czynność komórek fagocytarnych ani na komórki nowotworowe.

Cyklosporyna zapobiega patologicznej apoptozie nabłonka wydzielniczego w wyniku blokady nieswoistych porów błony mitochondrialnej odpowiedzialnych za przejściowy wzrost ich przepuszczalności dla cząstek – to implikuje wzmoczoną produkcję filmu łzowego.

Wstępne badania farmakokinetyczne cyklosporyny przeprowadzono w celu oceny wchłaniania 0,2-procentowej cyklosporyny A w postaci emulsji kationowej i anionowej. Pomimo to, że emulsja anionowa zawierała 0,01-procentowy BAK (chlorek benzalkonium) i 0,2-procentowy kwas deoksycholowy, które jako słabe detergenty mogą niszczyć błonę komórkową i w wyniku tego zwiększać jej przepuszczalność, w dostarczaniu cyklosporyny A do tkanek oka dwukrotnie bardziej skuteczna okazała się emulsja kationowa.

Cyklosporyna A (CsA) jest stosowana przeciwwzajemnie i antyapoptotycznie z dużym sukcesem. Charakteryzują ją bardzo istotne ograniczone działania niepożądane w porównaniu z tymi, które obserwujemy w następstwie klasycznego leczenia przeciwwzajemnego za pomocą glikokortykosteroidów.

Dotychczas była dostępna (poza formułami recepturowymi) jedynie w stężeniu 0,05-procentowym w roztworze, który ograniczał jej oddziaływanie na powierzchnię gałki ocznej (nie przenikała przez rogówkę).

Obecnie w fazie badań klinicznych jest kilka formuł farmakologicznych, w tym zarejestrowana i wprowadzona w ubiegłym roku w Europie 0,1-procentowa cyklosporyna w postaci nanoemulsji kationowej pozbawionej konserwantów, jest stosowana raz na dobę (preparat Ikervis) i charakteryzuje się bardzo dobrą rozpuszczalnością, a tym samym równie dobrym przenikaniem przez rogówkę (wg badaczy osiąga w rogówce 11-krotnie wyższe stężenie niż roztwór olejowy). Roztwór CsA w stężeniu 0,1-procentowym aplikuje się raz na dobę, wieczorem.

Opracowała dr n. med. Anna M. Ambroziak

**Informacje dotyczące programu
dostępne są na stronie www.pto.com.pl**

PARTNER PROGRAMU



Po wypełnieniu dołączonej karty odpowiedzi
proszę przekazać ją przedstawicielowi firmy Santen OY
Przedstawicielstwo w Polsce
lub odesłać na adres:

Santen Oy S.A. Przedstawicielstwo w Polsce
ul. Bitwy Warszawskiej 1920 r. Nr 18/107
02-366 Warszawa

W przypadku jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt telefoniczny:

+48(22) 668 60 04

+48(22) 668 59 88

lub mailowy na adres: biuro@santen.com.pl