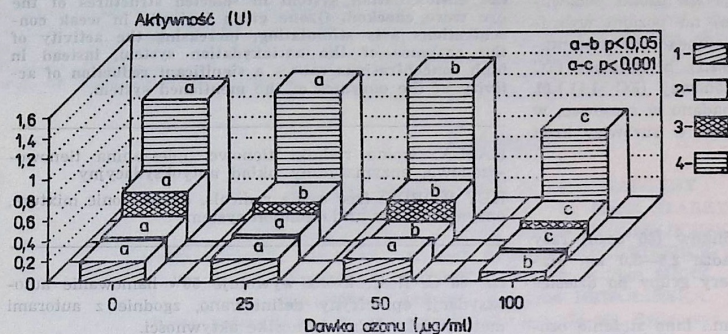
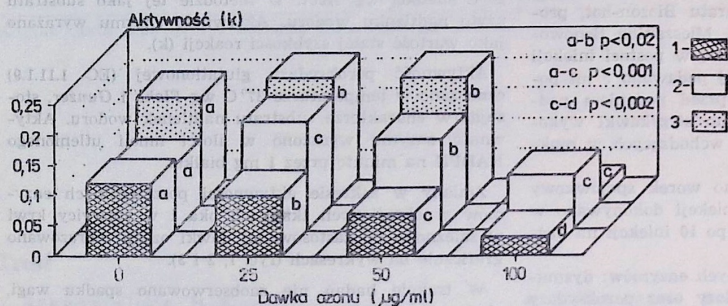


Ryc. 1. Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej w badanych materiale po podaniu ozonu. Badany materiał: 1 — ciało szkliste, 2 — soczewka, 3 — ciecz wodnista, 4 — surowica.



Ryc. 2. Aktywność peroksydazy glutationowej w badanych materiale po podaniu ozonu. Badany materiał: 1 — ciecz wodnista, 2 — ciało szkliste, 3 — soczewka, 4 — surowica.



Ryc. 3. Aktywność katalazy po podaniu ozonu. Badany materiał: 1 — soczewka, 2 — ciecz wodnista, 3 — ciało szkliste.

PIŚMIENNICTWO

1. Rathbun W. B.: Glutathione Metabolism in Lenses of dogs and rabbits. *Activities of Five enzymes*. Exp. Eye Res. 36: 845-858 (1983). — 2. Fecondo J. V., Augstein R. C.: Superoxide Dismutase, Catalase and Gluta-

thione Peroxidase in the Human Lens. *Exp. Eye Res.* 36: 15-24 (1983). — 3. Bergad P.L., Rathbun W.B.: Glutathione Peroxidase from Bovis lens: a Selenoenzyme.

Praca wpłynęła: 25.03.1992 (nr 5829).

ANTYBIOTYKI stanowią największe osiągnięcie w terapii i profilaktyce bakteryjnych zakażeń narządu wzroku. Ze względu na coraz powszechniejsze występowanie zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi obserwuje się stały wzrost zastosowania antybiotyków aminoglikozydowych w klinice okulistycznej. Spośród tej grupy antybiotyków gentamycyna jest niemal powszechnie stosowana.

Najpoważniejszymi reakcjami niepożądanymi gentamycyny są: nefrotoksyczność, ototoksyczność, hamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, odczyn uczuleniowy, zmiany hematologiczne oraz miejscowe reakcje toksyczne i alergiczne. Świadomość mogących wystąpić reakcji ubocznych jest często przyczyną stosowania gentamycyny w zbyt niskich dawkach, co kończy się brakiem spodziewanego efektu terapeutycznego. Przyczyną niepowodzeń terapeutycznych może być także nieprawidłowy sposób podania antybiotyku. Oprócz prawidłowo dobranej dawki leku niezbędne jest podanie leku w taki sposób, aby uzyskać jego stężenia lecznicze w tkankach i płynach docelowych. Gentamycyna jest bardzo słabo absorbowana z przewodu pokarmowego. Jest to przyczyną, dla której podaje się ją w postaci iniekcji domięśniowych lub dożylnych. W okulistyce gentamycyna jest stosowana miejscowo: powierzchownie w postaci kropli i maści oraz okołogątkowo w postaci iniekcji podspojówkowych, okołogątkowych a także dogątkowo jako wstrzyknięcia do komory przedniej i do komory ciała szklistego.

Stosując antybiotyk powierzchownie można uzyskać o wiele większe stężenia w filmie łzowym niż po podaniu ogólnym. Przenikanie leku do wnętrza gałki ocznej zapewniają wszystkie opisane sposoby podawania leku. Jednakże na temat terapeutycznych stężeń gentamycyny i czasu ich utrzymywania się w cieczy wodnistej oka są sprzeczne opinie w dostępnej literaturze. Szczególnie duże wątpliwości budziły badania prowadzone przez wielu autorów w ostatnich dwudziestu latach. W wyniku tych badań zgodnie stwierdzono, że najbardziej efektywnym sposobem podawania gentamycyny w celu uzyskania najwyższych stężeń substancji leczniczej w cieczy wodnistej oka jest podawanie podspojówkowe. Iniekcja podspojówkowa naruszająca ciągłość spojówki jest jednak formą mieszanego podania leku: pod spojówkę i powierzchownie do worka spojówkowego (przez wyciek z uszkodzonej spojówki) i może być przyczyną błędów popełnionych w dotychczasowych badaniach nie uwzględniających tych możliwości.

Celem pracy była chęć prześledzenia farmakokinetyki gentamycyny po podaniu wyłącznie podspojówkowym tj. takim, które wyklucza możliwość wycieku substancji leczniczej do worka spojówkowego. Jednocześnie ze względu na duże znaczenie praktyczne starano się określić warunki, które muszą być spełnione, aby uzyskać maksymalne stężenia terapeutyczne antybiotyku w cieczy wodnistej oka. Rezultatem założeń pracy były ostateczne badania przebiegu stężeń gentamycyny w krwi i w cieczach wodnistych (pierwotnej i wtórnej) oka królika po podaniu leku w iniekcji podspojówkowej metodą tradycyjną i oryginalną metodą własną z wykluczeniem wycieku leku do worka spojówkowego.

Z Kliniki Okulistycznej AM w Poznaniu, kierownik: prof. dr med. Krystyna Pecold

Reprint requests to: Dr med. Ryszard H. Philips, ul. Szeherazady 25; 60-195 Poznań, Poland

RYSZARD H. PHILIPS

Ocena stężeń gentamycyny w cieczy wodnistej oka królika w zależności od sposobu podania

Streszczenie pracy doktorskiej

EVALUATION OF GENTAMYCIN CONCENTRATION IN THE RABBIT'S AQUEOUS IN DEPENDENCE ON THE METHOD OF APPLICATION. SUMMARY OF A DOCTOR'S THESIS

Pharmacokinetics of gentamycin in the primary and secondary rabbit's aqueous was examined by using a new experimental method of subconjunctival application (without breaking the continuity of the conjunctiva). It was established that after subconjunctival application one cannot obtain any therapeutical concentrations in the primary or secondary aqueous. Presented are conditions which have to be fulfilled to obtain a therapeutical concentration of gentamycin in the secondary aqueous.

HASŁA: podspojówkowe iniekcje, pierwotna i wtórna ciecz wodnista, stężenia

KEY WORDS: subconjunctival injections, primary and secondary aqueous, concentrations

MATERIAŁ I METODYKA

W pracy używano preparatu Gentamycin w ampulkach 2 ml z zawartością 80 mg siarczanu gentamycyny, firmy Pharmachim. Wstrzyknięcie dokonywano sprzętem jednorazowego użytku. Do oznaczeń stężeń gentamycyny w płynach ustrojowych stosowano system TDX firmy Abbott, umożliwiający automatyczną ocenę stężeń w zakresie 0,2-10,0 µg/ml. Aparat ten wykorzystuje zasadę pomiaru polaryzacji fluorescencji (*fluorescence polarization immunoassay* — FPIA).

Badania przeprowadzono u 20 królików — mieszańców szarych. Wstępnie wyselekcjonowano króliki nie posiadające chorób oczu. U królików oznaczano stężenia gentamycyny w cieczy wodnistej pierwotnej po podaniu podspojówkowym, domięśniowym i dożylnym. Podobnie oznaczono stężenia leku w cieczy wodnistej wtórnej po podaniu domięśniowym i dożylnym. W celu poznania farmakokinetyki gentamycyny w ustroju królika oznaczano jej stężenia w krwi po podaniu podspojówkowym, dożylnym i domięśniowym.

Wstrzyknięcie preparatu pod spojówkę dokonywano dwoma sposobami: tradycyjnym — naruszając ciągłość spojówki w kwadrancie górno-skroniowym, 4-5 mm od rąbka rogówki oraz według własnej metody, wykluczającej możliwość przerwania ciągłości spojówki i wycieku gentamycyny tą drogą. Metodą tą lek wprowadzano pod spojówkę drogą nakłucia powieki górnej, a następnie napinając powiekę kierowano igłę pod spojówkę nie przebijając jej. Skutkiem takiego podania leku było uzyskanie identycznego pęcherzyka leku pod spojówką jak w tradycyjnym podaniu, z tą różnicą, że spojówka nie była uszkodzona i wyciek leku do worka spojówkowego nie był możliwy. Zaznaczyć należy, że powyższy sposób podania leku jest łatwy ze względu na płytkie

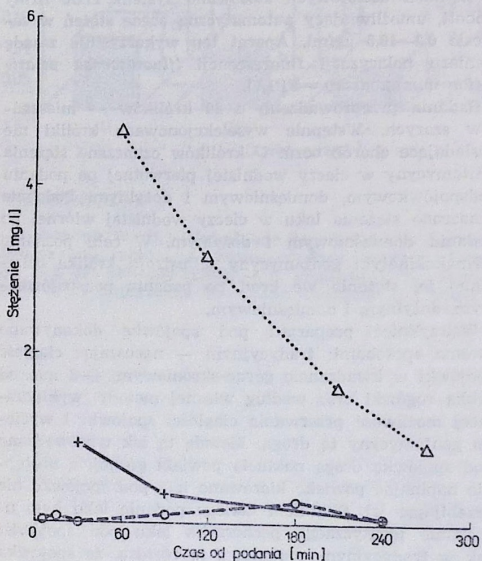
oczdolę królika. Wstrzyknięć dożylnych dokonywano w żyłę brzożną ucha, domięśniowych — podając lek głęboko w mięśnie uda. Każdorazowo podawano dawkę 10 mg leku, typową dla tego typu doświadczeń.

Ciecz wodnistą pierwotną uzyskiwano drogą nakłucia komory przedniej, po uprzednim znieczuleniu oka pantokainą, uzyskując w ten sposób przeciętnie 250 μ l płynu. W przypadku uzyskiwania cieczy wodnistej wtórnej uprzednio upuszczano ciecz wodnistą pierwotną. Po odтворzeniu się komory przedniej ponownie pobierano ciecz. Każdorazowo od jednego królika pobierano tylko jedną próbkę cieczy wodnistej.

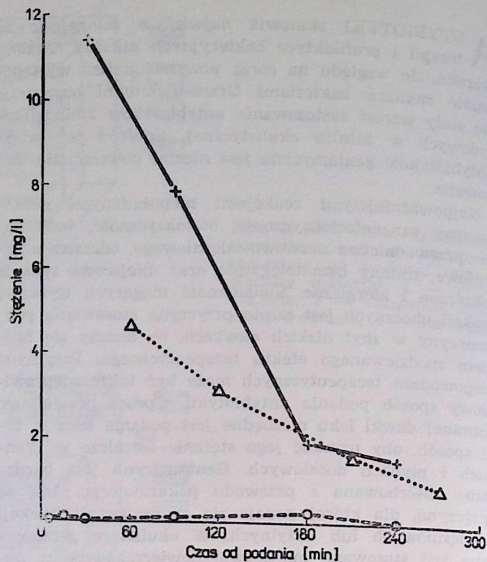
Krew pobierano w ilości 1 ml przez wenflon umieszczony w żyłę brzożną ucha. Próbkę płynów ustrojowych przelewano do pojemników karuzeli aparatu TDX.

WYNIKI

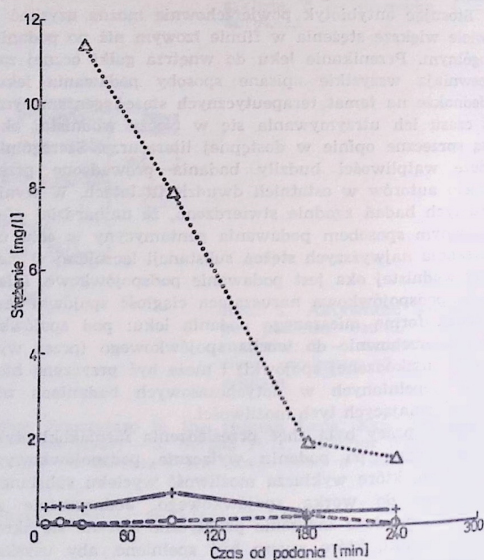
W początkowej fazie doświadczeń wstrzyknięć podspójkowych dokonywano w sposób tradycyjny. Analiza uzyskanych wyników już we wstępnych fazach doświadczenia wskazywała na istnienie pewnych nieprawidłowości. Zaskakującym zjawiskiem było uzyskanie wyników bardzo nieregularnych. Po początkowej fazie wysokich stężeń uzyskiwano fazy stężeń niskich, a następnie kolejny raz wysokich i ponownie niskich. Takich fluktuacji stężeń nie dało się wytłumaczyć w biologicznym układzie doświadczenia. Dokładna analiza dostępnej literatury wskazywała, według różnych autorów, na zupełnie różnorodną farmakokinetykę tego samego leku, nawet w przypadkach, w których posłużono się identyczną dawką leku, takim samym sposobem podania leku oraz podobieństwem innych parametrów. Te niezgodności stały się przyczyną postawienia wstępnej hipotezy, że przyczyną niezgodności może być błąd metodyczny uniemożliwiający prawidłowe określenie właściwości farmakokinetycznych gentamycyny po wstrzyknięciu podspójkowym. Przyjęto założenie, że tradycyjne podanie leku jest podaniem mieszanym — po-



Ryc. 1. Stężenia gentamycyny w cieczy wodnistej (c.w.): —+— c.w. pierwotna, pod. i.m., ---Δ--- c.w. wtórna, pod. i.m., —○— c.w. pierwotna, pod. i.o.



Ryc. 2. Stężenia gentamycyny w cieczy wodnistej (c.w.): —+— c.w. wtórna, pod. i.v., ---Δ--- c.w. wtórna, pod. i.m., —○— c.w. pierwotna, pod. i.o.



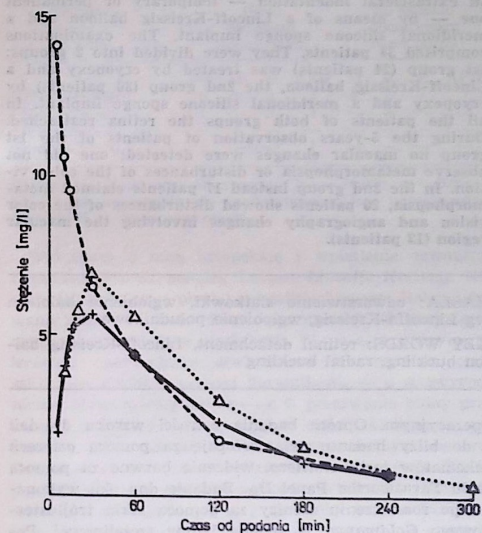
Ryc. 3. Stężenia gentamycyny w cieczy wodnistej (c.w.): —+— c.w. pierwotna, pod. i.v., ---Δ--- c.w. wtórna, pod. i.v., —○— c.w. pierwotna, pod. i.o.

wierzchniowo-podspójkowym. Komponentę powierzchniową według tej hipotezy stanowiła ta część gentamycyny, która wyciekała przez uszkodzoną w miejscu nakłucia spojówkę do worka spojówkowego. Komponentę podspójkową stanowiła ta część gentamycyny, która pozostała w miejscu wstrzyknięcia leku. Dodatkowym dowodem za przyjętym założeniem były wyniki uzyskane podczas pomiaru poziomów stężeń gentamycyny we

krwi. Wyniki uzyskane w niczym nie różniły się od danych spotykanych w literaturze, potwierdzając tym samym, że w części poświęconej podaniu leku podspójkowo tkwi błąd.

Według piśmiennictwa przyjmuje się, że terapeutyczne stężenia gentamycyny w płynach ustrojowych kształtują się na poziomie 4–8 μ g/ml. Oceniając stężenia gentamycyny w cieczy wodnistej pierwotnej (ryc. 1, 2, 3), stwierdzono że po podaniu gentamycyny podspójkowo (bez naruszenia ciągłości spojówki), domięśniowo i dożylnie uzyskano tylko śladowe stężenia leku, nie zapewniające poziomów terapeutycznych. Uderzającym faktem jest wyższy poziom stężeń w cieczy wodnistej pierwotnej po podaniu leku dożylnym niż po podaniu podspójkowym.

W przypadku stężeń gentamycyny w cieczy wodnistej wtórnej (ryc. 1, 2, 3) uzyskano skuteczne poziomy terapeutyczne po podaniu domięśniowym i dożylnym. Szczególnie po podaniu dożylnym poziomy terapeutyczne utrzymywały się w cieczy wodnistej wtórnej przez okres 3 godzin.



Ryc. 4. Średnie stężenia gentamycyny we krwi królików: —+— podanie s.c.o.j., ---Δ--- podanie i.m., —○— podanie i.v.

Rozkład stężeń gentamycyny we krwi po podaniu podspójkowym, domięśniowym i dożylnym przedstawia ryc. 4. Najwyższe stężenia występują po podaniu dożylnym. Podobny rozkład stężeń we krwi obserwuje się po podaniu podspójkowym i domięśniowym.

OMÓWIENIE

Ocena stężeń gentamycyny była przedmiotem wielu badań. Rezultatem ich jest powszechnie przyjęta opinia o wysokiej skuteczności podania podspójkowego leku w celu uzyskania wysokich stężeń w cieczy wodnistej. Wobec faktów spotykanych w piśmiennictwie pewnym zaskoczeniem są niniejsze wyniki, mówiące o niskiej skuteczności iniekcji podspójkowych. Nowy sposób podania leku bez naruszenia ciągłości spojówki unie-

możliwia wyciek leku do worka spojówkowego. W ten sposób uniknięto możliwości zanieczyszczenia worka spojówkowego przez gentamycynę wypływającą przez uszkodzoną spojówkę. W dostępnych pracach nie brano pod uwagę faktu, że tradycyjne podanie powoduje wyciek gentamycyny do worka spojówkowego przez miejsce wkłucia. Ponieważ do pobierania cieczy wodnistej stosuje się cienkie igły to w momencie zetknięcia się igły z powierzchnią gałki ocznej mogą zadziałać siły włoskowatości i napięcia powierzchniowego, zasysające płyn łzowy z worka spojówkowego. Wobec małych ilości pozyskiwanej cieczy wodnistej nawet mała ilość płynu łzowego skażonego gentamycyną może spowodować zafałszowanie wyników. Ponadto właściwości fizykochemiczne tego leku powodują, że wchłania się on dobrze powierzchniowo przez rogówkę.

Dowodem na podobieństwo farmakokinetyki gentamycyny po podaniu podspójkowym oraz domięśniowym jest wykres stężeń (ryc. 4), gdzie obie krzywe przybierają zbliżony kształt.

Z porównania wykresów na ryc. 1–4 wynika ważny wniosek — istnieje możliwość takiego skorelowania w czasie momentu otwierania się komory przedniej, aby napływająca ciecz wodnista wtórna posiadała najwyższe stężenia leku. Ta przesłanka powinna być częścią postępowania klinicznego. Chcąc uzyskać jak najwyższe poziomy gentamycyny w oczach, w których pojawia się ciecz wodnista wtórna, należy podać gentamycynę w takim momencie, aby maksymalne poziomy stężenie leku we krwi po podaniu dożylnym i domięśniowym przypadły na moment otwierania się komory przedniej oka. Z takimi sytuacjami spotykamy się na co dzień po operacyjnym otwarciu komory, po paracentezie komory oraz po urazach przenikających.

PODSUMOWANIE

W następstwie podania 10 mg gentamycyny podspójkowo u królika uzyskuje się śladowe stężenia gentamycyny w cieczy wodnistej pierwotnej, niezapewniające efektu terapeutycznego w tym płynie ustrojowym.

Dane z piśmiennictwa stwierdzające wysokie poziomy gentamycyny w cieczy wodnistej pierwotnej uzyskane w następstwie podania leku podspójkowo należy traktować jako następstwo kontaminacji pobieranej próbki cieczy wodnistej pierwotnej przez gentamycynę zawartą w worku spojówkowym oraz przenikanie gentamycyny przez rogówkę wskutek wycieku z miejsca podania.

Nie uzyskuje się skutecznych terapeutycznie poziomów gentamycyny w cieczy wodnistej pierwotnej po podaniu leku podspójkowo, domięśniowo i dożylnie.

Skuteczne terapeutycznie poziomy gentamycyny uzyskuje się w cieczy wodnistej wtórnej po podaniu leku domięśniowo i dożylnie.

W celu uzyskania maksymalnych stężeń gentamycyny w cieczy wodnistej wtórnej należy skorelować w czasie moment otwierania się komory przedniej z chwilą gdy stężenia gentamycyny we krwi po podaniu domięśniowym i dożylnym są najwyższe.

Ze względu na łatwą wchłanianiałość gentamycyny do krwiobiegu po podaniu podspójkowym należy uwzględnić ten fakt u pacjentów przyjmujących gentamycynę ogólnie.

Piśmiennictwo (97 pozycji) u autora.

Praca wpłynęła: 30.04.1992 (nr 5839).