

Wpływ miejscowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych na przedni i tylny odcinek oka

EWA MRUKWA-KOMINEK,^{1,2} MAŁGORZATA JURYS²

Wprowadzenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są ogromną i zróżnicowaną grupą leków, szeroko stosowanych we współczesnej terapii. Dostępność tych substancji w postaci kropli otworzyła przed okulistami ogromne możliwości terapeutyczne. Po koniec lat 70. ubiegłego wieku lekarze japońscy jako pierwsi wykorzystali miejscowo indometacynę w celu zapobiegania pooperacyjnym stanom zapalnym oka i obrzękowi płamki. Od tamtej pory praktykujący lekarze balansują między zaletami nowoczesnych NLPZ a ryzykiem działań niepożądanych. Przedstawiamy korzystny i niekorzystny wpływ tych leków na struktury oka opracowany na podstawie dostępnych doniesień naukowych.

Mechanizm działania NLPZ

Właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe kory wierzby są znane od czasów starożytnych. Dopiero w 1971 r. sir John Vane odkrył mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych [1]. Aby go zrozumieć, niezbędne jest przybliżenie przemian biochemicznych na poziomie komórkowym.

W następstwie uszkodzenia tkanki dochodzi do aktywacji enzymu fosfolipazy A_2 , która powoduje rozpad fosfolipidów błonowych do kwasu arachidonowego. Kwas arachidonowy staje się niezbędnym substratem dla dalszych reakcji. W kaskadzie jego przemian grupa enzymów cyklooksygenazy (COX) i lipooksygenazy (LO) katalizuje biosyntezę eikozanoidów, aktywujących i podtrzymujących odpowiedź zapalną [2,3]

Szlak przemian sterowanych przez COX prowadzi do utworzenia mediatorów stanu zapalnego: prostaglandyn (E_2 , D_2 , $F_{2\alpha}$), prostacyklin i tromboksanów. NLPZ hamują szlak COX, powstrzymując wytwarzanie prozapalnych

eikozanoidów. Natomiast kortykosteroidy nie dopuszczają do powstania kwasu arachidonowego, a także bezpośrednio hamują komórki biorące udział w reakcji zapalnej [4]. Oczywiście NLPZ cechują się słabszym działaniem przeciwzapalnym i przeciwuczuleniowym niż steroidy, ale jednocześnie są pozbawione ich działań niepożądanych.

NLPZ w okulistyce

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są ogromną heterogenną grupą. Z uwagi na budowę chemiczną wyróżnia się wśród nich sześć klas:

- salicylany,
- pochodne kwasu indoloocetowego,
- pochodne kwasu aryloocetowego,
- pochodne kwasu arylopropionowego,
- pochodne kwasu enolowego,
- pochodne kwasu fenamowego.

Ze względu na niejednorodność NLPZ i ich kapryśne właściwości fizykochemiczne stworzenie skutecznego, a jednocześnie komfortowego leku miejscowego stanowi nie lada wyzwanie.

Chemicznie NLPZ są słabymi kwasami, w większości słabo rozpuszczalnymi w wodzie, których rozpuszczalność poprawia dopiero dodanie soli sodu, potasu lub trometaminy. Słabo przenikają przez rogówkę z powodu rozpadu na jony po zetknięciu z filmem łzowym, z wyjątkiem pozbawionego ładunku nepafenaku [5]. Obniżenie pH polepsza ich penetrację [6], powodując jednocześnie, że roztwór staje się bardziej drażniący dla powierzchni

¹Klinika Okulistyki
Katedry Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
w Katowicach

²Samodzielny Publiczny
Szpital Kliniczny nr 5
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
w Katowicach

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Wanda Romaniuk

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med.
Ewa Mrukwa-Kominek,
mrukwa@
okulistyka.katowice.pl,
Dr Małgorzata Jurys,
jurysm@wp.pl,
ul. Ceglana 35,
40-952 Katowice

Tabela 1. Miejscowo działające niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane w Polsce

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Substancja konserwująca lub pomocnicza*	Uwagi/szczególne przeciwwskazania
Dicloabak	Sól sodowa diklofenaku 0,1%	Rycynooleinian makrogoliglicerolu 50 mg/ml	Nie zawiera konserwantów Stosowanie leku przeciwwskazane po zakończeniu 5 miesiąca ciąży (24 tygodnie od zatrzymania miesiączki)**
Difadol	Sól sodowa diklofenaku 0,1%	Chlorek benzalkonium (BAK)	Przeciwwskazanie jw.
Naclof	Sól sodowa diklofenaku 0,1%	BAK	Przeciwwskazanie jw.
Nevanac	Nepafenak 0,1%	BAK	Przeciwwskazanie jw.
Yellox	Bromfenak 0,09%	BAK	Chemicznie – prekursor amfenaku z dołączonym atomem bromu Stosowany 2 razy na dobę Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania leku u ciężarnych Może być stosowany podczas karmienia piersią
Indocollyre	Indometacyna 0,1%	Tiomersal	Jw. Indometacyna była pierwszym NLPZ szeroko stosowanym w okulistycznych badaniach klinicznych

*Dane pochodzące z ulotek informacyjnych i charakterystyk produktów leczniczych
**W III trymestrze ciąży diklofenak nie powinien być stosowany, ponieważ jego działanie może spowodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i niewydolność nerek u płodu, a także zaburzać skurcze macicy.

oka [7]. Ponadto anionowa natura NLPZ sprzyja wytrącaniu nierozpuszczalnych kompleksów po zetknięciu z niektórymi kationowymi konserwantami, takimi jak chlorek benzalkonium (BAK) [8,9]. Zastosowanie miejscowe w okulistyce jest ograniczone tylko to tych klas NLPZ, które są rozpuszczalne w wodzie i mogą być podawane w postaci kropli ocznych [10]. Po aplikacji na powierzchnię oka farmakokinetyka poszczególnych grup jest bardzo zróżnicowana: 0,1% roztwór diklofenaku jest wykrywany w cieczy wodnistej po 24 godzinach, w przeciwieństwie do 0,03% roztworu flurbiprofenu, niewykrywalnego już po 7,25 godziny. Po jednorazowym zakropieniu stężenie 0,1% roztworu nepafenaku osiągało wartość szczytową już po 30 minutach, podczas gdy stężenie 0,09% bromfenaku było największe dopiero po 4 godzinach [11]. Diklofenak osiąga maksymalne stężenie w rogówce i spojówce po 30 minutach.

Również farmakodynamika miejscowych NLPZ nie jest jednakowa. Najsilniejszym inhibitorem COX-2 jest amfenak i jego prekursor bromfenak, podczas gdy najsilniejszym inhibitorem COX-1 jest bez wątpienia ketorolak [10,12]. Co ciekawe, dwa leki z grupy NLPZ, diklofenak i celekoksyb, cechuje ponadto zdolność hamowania szlaku lipooksygenazy. Ta unikalna właściwość sprawia, że zakres ich dzia-

łania jest zbliżony do spektrum steroidów [13,14]. W tabeli 1 przedstawiono NLPZ dostępne na rynku leków.

Korzystne działanie NLPZ

Wszystkie tkanki organizmu, a zatem i gałka oczna, podlegają wpływowi mediatorów zapalnych. Nagromadzenie prostaglandyny (PG) w tkankach oka powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, migrację leukocytów, zwężenie źrenicy, zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego (intraocular pressure, IOP) oraz przerwanie bariery krew-oko [3,4,15]. Wahania IOP polegają z jednej strony na zwiększeniu jego wartości w następstwie poszerzenia naczyń i wzrostu przepuszczalności bariery krew-ciecz wodnista, z drugiej zaś na pobudzeniu odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową przez $PGF_{2\alpha}$ [16]. Ostatnio udowodniono również wpływ prostaglandyn i współdziałających z nimi mediatorów na indukcję czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) oraz ich związek z nieprawidłową angiogenezą [17-19]. COX-2 jest dominującą izoformą w ludzkim nabłonku barwnikowym siatkówki i w komórkach śródbłonna naczyń. Jej

ekspresja wzrasta we wszelkich zmianach naczyniowych przebiegających z wydzielaniem cytokin prozapalnych, takich jak neowaskularyzacja w przebiegu zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (age-related macular degeneration, AMD) lub proliferacyjna retinopatia cukrzycowa [20-22]. Już w latach 60. XX wieku Powell i wsp. [23] zauważyli, że u chorych na cukrzycę przyjmujących kwas acetylosalicylowy w dużej dawce z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów progresja retinopatii jest wolniejsza, niż można byłoby się spodziewać. Wiele lat później Hattori i wsp. [24] odnotowali podobny wpływ długotrwałego leczenia sulindakiem, a u chorych na AMD podobne spostrzeżenia poczynili McGeer i wsp. [25]. Wyniki te zapoczątkowały lawinę badań klinicznych oceniających wpływ NLPZ na siatkówkę, a spodziewane rezultaty budziły nadzieję.

Podczas badania przeprowadzonego na modelu zwierzęcym Takahashi i wsp. [26] udowodnili związek między hamowaniem COX-2 a hamowaniem neowaskularyzacji naczyniówkowej. Natomiast Du i wsp. [27] stwierdzili zależność między hiperglikemią a nadmiernym wytwarzaniem PGE₂ i apoptozą komórek siatkówki u szczurów. W 2009 r. Libondi i wsp. [28] opisali przypadek chorego z wysiękowym AMD, który nie zgodził się na wstrzyknięcia antagonisty VEGF i był skutecznie leczony nepafenakiem. W ciągu 8 tygodni przyjmowania tego leku autorzy obserwowali u niego poprawę ostrości wzroku i parametrów w optycznej koherentnej tomografii (optical coherence tomography, OCT) i angiografii fluoresceinowej (AF). Natomiast Song i wsp. [29] w hodowli ludzkich komórek siatkówki (human retinal microvascular endothelial cells, HRMEC) udowodnili wpływ amfenaku (metabolitu bromfenaku) i celekoksybu (wybiórczego inhibitora COX-2) na hamowanie rozplemienia komórek pod wpływem VEGF. Skuteczny okazał się tylko amfenak. Było to sprzeczne z wynikami badania przeprowadzonego przez Amrite i wsp. [30], którzy udowodnili antyproliferacyjną skuteczność celekoksybu w hodowlach komórek siatkówki i naczyniówki. Zaskakujące wydają się doniesienia o związku między wzmoczoną ekspresją COX-2 a czerniakiem naczyniówki i siatkówczakiem. Badając enukleowane gałki oczne, zauważono, że stężenie COX-2 koreluje z ryzykiem zgonu z powodu przerzutów nowotworowych [31,32]. Doświadczenia z użyciem amfenaku, prekursorem nepafenaku, wykazały zahamowanie progresji siatkówczaka i czerniaka oraz zwiększenie ich wrażliwości na promieniowanie [33-35]. Wyniki nielicznych dotąd badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych i w liniach komórkowych wydają się bardzo obiecujące i być może

przyniosą przełom w farmakologicznym wywoływaniu apoptozy nowotworów.

Niestety, nie wszystkie doniesienia napawają takim optymizmem. Raport nr 8 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS) [36] świadczy o braku korzyści wynikających ze stosowania kwasu acetylosalicylowego u osób z wczesną retinopatią cukrzycową. Natomiast Zweifel i wsp. [37] sceptycznie skomentowali następstwa łączenia miejscowych NLPZ z antagonistami VEGF u chorych z wysiękowym AMD. Większość przytoczonych badań przeprowadzono na zwierzętach, więc ich pozytywne rezultaty są niewystarczające dla umieszczenia NLPZ w standardach leczenia chorych z powodu neowaskularyzacji naczyniówkowej (choroidal neovascularization, CNV) lub AMD.

Od początku przewidywano stosowanie NLPZ w leczeniu schorzeń przedniego odcinka oka. Dopiero jednak wprowadzenie na rynek leków o lepszej penetracji (takich jak nepafenac i bromfenac) zachęciło do oceny ich przydatności w leczeniu schorzeń siatkówki i naczyniówki. Kluczowymi wskazaniami do miejscowego stosowania NLPZ są:

- zapobieganie wystąpieniu lub leczenie bólu i światłowstrętu w trakcie i po operacjach usunięcia zaćmy, abrazji rogówki, fotokeratektomii refrakcyjnej,
- przeciwdziałanie zwężeniu źrenicy w trakcie operacji przedniego odcinka oka,
- leczenie wspomagające chorych na alergiczne zapalenie spojówek i rogówki,
- łagodzenie stanów zapalnych po urazach nieperforujących gałki ocznej [38].

Wyjątkowym zastosowaniem NLPZ wyłącznie w tylnym biegunie oka jest zapobieganie torbielowatemu obrzękowi plamki (cystic macular edema, CME) po operacji zaćmy. Ten mechanizm polega na hamowaniu wyrzutu prostaglandyn z tęczówki i ciała rzęskowego pod wpływem urazu, jakim jest zabieg chirurgiczny [39]. Dotychczas uważano, że farmakologiczny tzw. podział ról między steroidami i NLPZ jest sztywny. Wyniki wielu badań klinicznych dowiodły jednak, że skojarzenie miejscowych steroidów i NLPZ po operacji zaćmy jest skuteczniejsze niż stosowanie ich osobno [40,41]. W trakcie dyskusji panelowej Alio [42] stwierdził, że: „Najlepiej działać agresywnie, tj. podać steroidy we wczesnym okresie po operacji. Potem można zaprzestać ich stosowania. NLPZ znakomicie uzupełniają leczenie nie tylko ze względu na lepszą tolerancję i rzadsze wywoływanie działań niepożądanych w porównaniu ze steroidami, lecz również dlatego, że są silnymi inhibitorami cyklooksygenazy”.

Wybrane przykłady korzystnego miejscowego działania NLPZ w przednim i tylnym odcinku oka zgromadzono w tabelach 2 i 3.

Tabela 2. Korzystny wpływ miejscowo działających NLPZ na przedni odcinek gałki ocznej

Badane				
Działanie	Lek	Liczba oczu	Dawkowanie	ACF po tygodniu od operacji
Łagodzenie zapalenia po operacji zaćmy (ICS+IOL)	Diklofenak 0,1 (Voltaren) vs ketorolak 0,5% (Acular) vs diklofenak bez konserwantu	102 = 3 x 34* [54]	4 x na dobę przez 4 tygodnie	$p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,001$
	Nepafenak 0,1% Bromfenak 0,09% (Xibrom)	476 [61] 527 [62]	3 x na dobę przez 15 dni* 2 x na dobę przez 14 dni, potem 14 dni obserwacji	$p = 0,0001$ $p = 0,0001$
Ból w 1 dniu po PPV				
Łagodzenie bólu po PPV	Ketorolak 0,4%*	109 [63]	4 x na dobę**	$p = 0,03$
Stężenie tryptazy we łzach				
Łagodzenie sezonowego alergicznego zapalenia spojówek	Ketorolak 0,5%	20 [64]	1 x przed trzecim CPT**	$p < 0,03$
Przekrwienie spojówek				
Łagodzenie VKC	Diklofenak 0,1%*	44 [65]	4 x na dobę 120 dni	$p < 0,001$
↓ bólu**				
Łagodzenie bólu po PRK	Nepafenak 0,1% vs ketorolak 0,4%	80 [66]	3 razy na dobę przez 3 dni*	$p = 0,009$



parametry				
Centralna grubość siatkówki	Subiektywny dyskomfort po tygodniu od operacji (skala 0-4)	Przekrwienie spojówek w dniach 1-7 po operacji (skala 0-4)	Subiektywna tolerancja (VAS 0-100) w dniach 1-7 po operacji	Uwagi
NS	$p < 0,2$	$p = 0,03$	$p < 0,005$	*Porównanie między 3 grupami badanymi a grupą kontrolną
NS	$p < 0,12$	$p = 0,03$	$p < 0,005$	
NS	$p < 0,008$	$p = 0,029$	$p = 0,001$	
AFS	Ból po operacji			
$p = 0,0001$ $p = 0,0001$	$p < 0,0001$ Ogółem SOIS** $p = 0,0001$			*Dzień przed i 14 dni po operacji, porównanie z grupą kontrolną **Leczenie rozpoczynano przy SOIS ≥ 3 , porównywano z grupą otrzymującą placebo
Zapalenie w 1 dniu po PPV	Poprawa V (logMAR) miesiąc po PPV	Zmniejszenie całkowite centralnej grubości siatkówki miesiąc po PPV		
$p < 0,001$	$p = 0,001$	NS		*Porównanie z grupą placebo **Od 3 dnia przed do miesiąca po PPV
Całkowita liczba komórek zapalnych*	Świąd i zaczerwienienie w 5 min	Świąd i zaczerwienienie (w 5 min)	↓ ICAM po 30 min	
$p < 0,05$	$p < 0,0005$	$p < 0,0001$	$p < 0,03$	*Granulocyty kwasochłonne, granulocyty obojętnochłonne, limfocyty **0 doba – CPT w 5, 10, 15 i 20 min 7 doba – druga prowokacja 14 doba – trzecia prowokacja, przedtem podanie leku do jednego oka i podanie placebo do drugiego oka, pobranie próbki łez do oceny mikroskopowej
↓ świądu	Światłowstręt	Zmiany rogówkowe, wielkość brodawek spojówkowych		
$p < 0,001$	$p < 0,001$	NS		*Lek bez konserwantów, aplikacja do oczu
Podrażnienie**	Kłucie, palenie**	Wygoda aplikacji**	Ogólne odczucie ↓ bólu	
$p = 0,0007$	$p < 0,0003$	$p < 0,0001$	NS	*Po założeniu soczewki opatrunkowej, aplikacja nepafenaku do jednego oka i ketorolaku do drugiego **Ocena subiektywna tuż po aplikacji Nepafenak uznano za skuteczniejszy, ale jedynie przez chwilę po wkropleniu

Tabela 2. (cd.) Korzystny wpływ miejscowo działających NLPZ na przedni odcinek gałki ocznej

				Badane
Działanie	Lek	Liczba oczu	Dawkowanie	Ocena bólu według NSPIS po 2 h
Łagodzenie bólu po abrazji rogówki	Diklofenak 0,1% vs grupa kontrolna*	49 [67]	4 x na dobę przez 24-36 h	$p=0,002$
ACF (0-4)*				
Łagodzenie miozy i stanu zapalnego podczas PPV	Diklofenak 0,1% vs grupa kontrolna	50 [68]	4 x na dobę począwszy od 1 h przed zabiegiem	$p=0,035$

Skróty: NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, ICS+IOL – wszczepienie soczewki wewnątrzgałkowej, ACF – zmętnienie cieczy wodnistej w przednim odcinku gałki ocznej, VAS – wizualna skala analogowa, NS – brak znamienności statystycznej, ACS – zawartość komórek w cieczy wodnistej, AFS – zmętnienie cieczy wodnistej, SOIS – łączna ocena stanu zapalnego gałki ocznej (komórki + zmętnienie), PPV – witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego, logMAR – logarytm najmniejszego kąta rozdzielczości, ICAM – cząsteczka przylegania wewnątrzkomórkowego, CPT – spojówkowy test prowokacji alergenem roślinnym przeprowadzony u ochotników (5 min), PRK – fotokeratektomia refrakcyjna, NSPIS – numeryczna skala nasilenia bólu.

Niekorzystne działanie miejscowych NLPZ i ich konserwantów

Wszystkie czynne substancje lecznicze wykazują zarówno działania korzystne, jak i niekorzystne. Do działań niepożądanych powodowanych przez NLPZ stosowane na powierzchnię gałki ocznej należą: uczucie podrażnienia, świąd, pieczenie, kłucie, nadwrażliwość na światło, zaczerwienienie oczu, niewyraźne widzenie po zaaplikowaniu, obrzęk powiek, obrzęk i punktikowate ubytki rogówki [43,44]. Tolerancja różnych rodzajów kropli przez chorych jest zmienna, dotychczas jednak nie udowodniono, że pewne NLPZ są bardziej toksyczne od innych [45].

U chorych obciążonych ryzykiem, np. stosujących kortykosteroidy, z niedoborami filmu łzowego lub z rozległymi uszkodzeniami rogówki, może wystąpić groźne ścięczenie lub owrzodzenie rogówki. W latach 1999-2000 w odpowiedzi na ankietę American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS) nadeszło

wiele listów, w których praktykujący lekarze zgłosili kilkanaście przypadków rozmiękania rogówki po stosowaniu diklofenaku. Błyskawiczna reakcja doprowadziła do wycofania z rynku leków generyku diklofenaku o nazwie Falcon. Flach przeanalizował chorych z opisanymi owrzodzeniami, zakończonymi niejednokrotnie perforacją. Dostrzegł kilka nieścisłości w raportowaniu i zasugerował, że w kręgu podejrzeń należałoby uwzględnić więcej niż jedną substancję. Zaproponował rozpoczęcie leczenia miejscowymi NLPZ jedynie po starannym zbadaniu powierzchni oka i poznaniu obciążeń ze strony innych układów i narządów. Pozwoliłoby to na uniknięcie powikłań takiego leczenia [46]. Podobnego zdania jest Alio [42].

Autorzy opisu ciężkie powikłania rogówkowe coraz częściej zwracają uwagę na znaczenie takich czynników sprzyjających jak współistnienie zespołu Sjögrena lub reumatoidalnego zapalenia stawów, a także stosowanie miejscowej steroidoterapii [47,72]. W trakcie obserwacji klinicznej nie potwierdzono hamowania gojenia rogówki ani



parametry			
Ocena bólu według NSPIS po 10 dniach	Działania niepożądane	Dodatkowe leki przeciwbólowe	Uwagi
0	0	Diklofenak << placebo o 22%	*W grupie kontrolnej zastosowano sztuczne łzy; wszyscy badani otrzymali też antybiotyki i cykloplegik
ACS (0-4) i nastryknięcie spojówki (0-4+)	Złagodzenie bólu (0-4)	Średnica źrenicy w ostatnim stadium (4 pomiary)**	
NS	$p=0,001$	$p=0,003$	*Subiektywna ocena badającego w lampie szczelinowej dzień po zabiegu **Maksymalna redukcja zwężenia źrenicy między 2 a 4 stadium Przed operacją standardowo podawano 2% cyklopentolat

reepitelializacji przez NLPZ [48,49], choć udowodniono takie działanie 0,03% roztworu flurbiprofenu podawanego do oczu króliczych [50].

Obecnie wielu autorów twierdzi, że przyczyną niekorzystnych opinii o NPLZ są zawarte w nich substancje konserwujące (tab. 2). Dodanie konserwantów do tradycyjnych pojemników z kroplami jest niezbędne, by uniknąć zanieczyszczenia roztworu i przedłużyć jego trwałość. Wszystkie znane konserwanty mogą wywołać pieczenie, zapalenie spojówek i rogówki, destabilizację filmu łzowego, zamazane widzenie lub reakcje alergiczne. Chory odczuwa wówczas dyskomfort i niejednokrotnie rezygnuje z leczenia. Najczęściej stosowanym konserwantem jest chlorek benzalkoniowy (BAK), czwartorzędowy związek amonowy. Wbudowuje się on w błonę lipidową komórek, a działając jak detergent, destabilizuje ją, w następstwie czego dochodzi do obrzęku komórek zrębu rogówki, denaturacji białek lub apoptozy [51,52]. W wielu badaniach przeprowadzonych na zwierzętach oraz w hodowlach komórkowych

udowodniono jego cytotoksyczne i prozapalne działanie na rogówkę, a w badaniach z udziałem zdrowych i chorych ochotników udowodniono różnice między tolerancją preparatów zawierających konserwanty a tolerancją leków pozbawionych konserwantów [53,54]. Działanie cytotoksyczne ujawnia się w stężeniach leku mniejszych od stężeń handlowych i zwiększa się wprost proporcjonalnie do stężenia środka konserwującego i czasu ekspozycji [55,56]. W doświadczeniu, podczas którego wykorzystano ludzkie komórki rogówki i spojówki, Epstein i wsp. [57] wykazali, że toksyczność środków konserwujących maleje w następującej kolejności:

tiomersal > BAK > chlorobutanol > metylparaben > nadboran sodu \approx EDTA (powszechnie stosowany bufor).

Uszkodzenia powstają nawet po jednorazowym podaniu kropli, ponieważ kumulacja BAK w tkankach oka sprzyja jego powolnej redystrybucji, co zauważyli

Tabela 3. Korzystny wpływ miejscowo działających NLPZ na tylny odcinek gałki ocznej

Działanie	Lek	Liczba oczu/chorych/ dawkowanie/ warunki badania	ACF	VA w logMAR	Badane	
					CME metodą AF	CVT metodą OCT*
Zapobieganie CME	Nepafenak 0,1% vs fluorometolon 0,1%	59 chorych 3 x na dobę, od dnia przed zabiegiem przez 5 tygodni [68]	$p < 0,0001$ $p < 0,0001$ $p = 0,03^*$	$p = 0,03$	$p < 0,0001$	$p = 0,77$ $p = 0,0266$ $p = 0,0055$
Zapobieganie mikroangiopatii cukrzycowej	Nepafenak 0,3% vs grupa mannitolu**	Szczury doświadczalne z wyindukowaną cukrzycą vs grupa kontrolna zdrowych zwierząt [69]				
Zapobieganie neowaskularyzacji	Nepafenak w stężeniach: 0,01, 0,03, 0,1 i 0,5% oraz diklofenak 0,1%, ketorolak 0,5% vs grupa kontrolna leczona nośnikiem***	Myszy doświadczalne z wyindukowanym CNV i myszy transgeniczne ze ↑ ekspresją VEGF w fotoreceptorach [70]				

*Odpowiednio w 1, 2, i 5 tygodniu po zabiegu.

**Ocena po 2 i 9 miesiącach.

***Ocena wyników po 2 tygodniach.

****Pozostałe leki o miejscowym działaniu nie spowodowały ↓ CNV, a diklofenak spowodował ↑ CNV w porównaniu z grupą kontrolną.

Skróty: NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, CME – torbielowaty obrzęk siatkówki, ACF – zmętnienie cieczy wodnistej w przednim odcinku gałki ocznej, VA – ostrość wzroku, CVT – pomiar grubości siatkówki w dołeczku, OCT – optyczna koherentna tomografia, MMP – metaloproteiny macierzy, PGE – prostaglandyna E, COX – cyklooksygenaza, OP – potencjał oscylacyjny, ERG – elektretinogram błyskowy, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, NS – brak zamierności statystycznej, CNV – neowaskularyzacja naczyńwłókwa.

Champeau i wsp. w badaniach na królikach. Niektóre uszkodzenia powstałe na poziomie nabłonka są nieodwracalne nawet po usunięciu preparatu konserwującego [58]. W celu uniknięcia miejscowych działań niepożądanych eliminuje się konserwanty w ogóle (opatentowane dozowniki z filtrem lub tzw. minimisy) oraz poszukuje nowych substancji, np. SOC, SofZia. W tabeli 4 przedstawiono przykłady niekorzystnego wpływu NLPZ i zawartych w nich konserwantów na powierzchnię oka. Ze względów etycznych większość doświadczeń prowadzono na zwierzętach lub w liniach komórkowych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne odpowiadają za wiele powikłań ogólnoustrojowych. Powszechne są reakcje nadwrażliwości (0,6-2,5% populacji ogólnej), objawiające się skurczem oskrzeli lub pokrzywką. Opisywano pojedyncze

przypadki zaostrenia astmy po podaniu kropli ocznych zawierających NLPZ [59,60]. Stosowanie salicylanów (nawet miejscowo) jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży oraz u dzieci poniżej 12 r.ż. ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye’a. Alternatywą dla rynku leków miała być produkcja doustnych wybiórczych inhibitorów COX-2, które jednak wycofano, udowodniono bowiem, że ich działanie sprzyja występowaniu udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego.

Podsumowanie

Ograniczona objętość publikacji nie pozwala na wyczerpnie całej gamy zastosowań niesteroidowych leków



parametry

Apoptoza komórek (test TUNEL)	Aktywność kaspaz 3 i 6	Aktywność MMP-2 w rogówce	Aktywność PGE ₂ , COX-2, nadtlenu	Latencja OP w ERG	Hamowanie leukostazy	Hamowanie VEGF, tlenku azotu	Zmniejszenie obszaru CNV i pęknięć błony Brucha
-------------------------------	------------------------	---------------------------	--	-------------------	----------------------	------------------------------	---

$p < 0,05$ $p < 0,05$ NS $p < 0,05$ $p < 0,05$ $p < 0,01$ NS

$p < 0,0001$ (nepafenak 0,5%)****
 $p = 0,0005$ (nepafenak 0,1%)
 $p = 0,048$ (nepafenak 0,03)

przeciwzapalnych w okulistyce. Nagłośnione w końcu lat 90. ubiegłego stulecia przypadki perforacji rogówki po podaniu diklofenaku utrwaliły obawę przed przepisywaniem miejscowo działających NLPZ. Są one przez to najbardziej niedocenianą grupą leków na współczesnym rynku.

Po przeanalizowaniu piśmiennictwa światowego okazało się, że miejscowo działające NLPZ mają nieporównywalnie więcej zalet niż wad, dlatego kluczowe wydaje się przekonanie okulistów (zwłaszcza chirurgów) o bezpieczeństwie ich stosowania.

W społeczeństwach zachodnich błyskawicznie zwiększa się liczba zabiegów usunięcia zaćmy wykonywanych u osób obciążonych chorobami współistniejącymi, takimi jak jaskra, cukrzyca, choroby tkanki łącznej. Ponadto

wielu młodych dorosłych stawia na nowoczesną chirurgię refrakcyjną, oczekując komfortowego funkcjonowania bez kompromisów. Naturalną konsekwencją tych tendencji jest coraz większe zapotrzebowanie na prosty i wydolny schemat leczenia przeciwzapalnego.

Trwają debaty lekarzy nad społecznymi i ekonomicznymi kosztami powikłań pooperacyjnych, np. torbielowatego obrzęku płamki. W celu ich ograniczenia sensowne wydaje się wprowadzenie do standardów pooperacyjnych nowych leków, takich jak miejscowo działające NLPZ.

Staranna ocena stanu rogówki przed leczeniem i formuła preparatów pozbawionych BAK może zapewnić niesteroidowym lekom przeciwzapalnym zasłużony powrót do łask.

Tabela 4. Niekorzystny wpływ miejscowo działających NLPZ na przedni odcinek gałki ocznej

Działanie	Lek	Schemat badania	Jasność komórek*	Kratery powierzchniowe	Badane
					Zanik form heksagonalnych
Wpływ NLPZ i ich konserwantów/ buforów na nabłonek rogówki [†] [53]	0,5% ketorolak (+ BAK)	26 oczu króliczych, 5 x na dobę przez 7 dni	↑ równomierne z pozostałymi	NS	Całkowity zanik heksagonalności
	0,1% indometacyna (+ czterosodowa sól EDTA)		Najmniejsze ↑ komórek ciemnych	NS	NS
	0,1% diklofenak (+ tiomersal)		↑ równomierne z pozostałymi, ↑ liczby komórek jasnych na obwodzie	↑ liczby kraterów	NS
	1,0% indometacyna (+ BAK i EDTA)		↑ równomierne z pozostałymi	↑ liczby kraterów	Umiarkowany zanik heksagonalności
Cytotoksyczność NLPZ i ich konserwantów [71]	Diklofenak i bromfenak z konserwantami i bez konserwantów	4 (ludzkie i zwierzęce) linie komórkowe rogówki i spojówki, inkubacja z lekami 48 h			
Powikłania rogówkowe [72]	Ketorolak, diklofenak sodowy (lek oryginalny, generyk)	18 oczu, leki zakraplano od 4 dni do 15 miesięcy [‡]			

*Zwiększenie liczby komórek ciemnych – nieprawidłowe.

**Obkurczenie błon komórkowych, zniekształcenia jądra.

[†]Analiza MTT.

[‡]Operacja zaćmy w ciągu ostatnich 3 miesięcy – 11 chorych, jednoczesne leczenie steroidami i antybiotykiem – 10, współistnienie chorób uogólnionych (RZS, choroba Sjögrena, trądzik różowaty) – 5.

[§]Pominięto flurbiprofen i pranoprofen niestosowane w Polsce.

*Zastosowane konserwanty: chlorobutanol, parahydroksybenzoesany, polisorbate 80, BAK.

Skróty: NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, CVS 50 – liczba linii komórkowych z żywotnością ≥50% komórek w 10-krotnym rozcieńczeniu konserwantu, MTT – kolorymetryczna ocena aktywności mitochondriów, wskaźnika żywotności komórek oraz proliferacji, RZS - reumatoidalne zapalenie stawów, BAK – chlorek benzalkonium, EDTA – kwas wersenowy, NS – brak znamienności statystycznej.



parametry				
Zanik mikrokosmków i mikrofałdów powierzchniowych	Zniszczenie kształtu komórek**	CVS 50†	Rodzaj powikłań ocznych/liczba chorych‡	Uwagi
↑ aberracji powierzchniowych, zniekształcenie kosmków,	Widoczne			Preparaty tkankowe oceniano w skaningowym mikroskopie elektronowym
↑ liczby fałdów				Ciężkość uszkodzeń narastała od obwodu ku środkowi rogówki
NS	Umiarkowanie ciężkie			Wydaje się, że BAK znacząco uszkadza wszystkie badane parametry
NS	Widoczne			
↑ aberracji powierzchniowych, zniekształcenie kosmków,	Największe			
↑ liczby fałdów				
		0 – diklofenak z chlorobutanolem i polisorbatem 1 – diklofenak bez konserwantu 0 – bromfenak z BAK i polisorbatem 3 – bromfenak bez konserwantu Zgodnie z ↓ żywotnością komórek: diklofenak bez konserwantu ≥ bromfenak bez konserwantu >> diklofenak z konserwantem = bromfenak z konserwantem		Toksyczne okazały się polisorbat 80 i BAK
			Ciężkie zapalenie rogówki/2 Owzrodzenia rogówki i spojówki bez utraty tkanki/3 Rozmiękanie rogówki lub twardówki/6 Perforacja rogówki/5	W czasie wystąpienia powikłań 2 spośród 16 chorych używało kropli bez konserwantów

Piśmiennictwo

- 1 Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;232:235.
- 2 Ku EC, Lee W, Kothari HV, Scholer DW. Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am J Med* 1986;80:18-23.
- 3 Bhattacharjee P. The role of arachidonate metabolites in ocular inflammation. The ocular effects of prostaglandins and other eicosanoids, New York: Alan R Liss, 1989: 211-227.
- 4 Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992;36:259-284.
- 5 Ke TL, Graff G, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. *In vitro* bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation* 2000;24(4):371-384.
- 6 Rojanasakul Y, Robinson JR. Transport mechanisms of the cornea: characterization of barrier permselectivity. *Int J Pharm* 1989;55:237-246.
- 7 Schalmus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica* 2003;217:89-98.
- 8 Gupta M, Majumdar DK. Effect of concentration, pH and preservatives on *in vitro* transcorneal permeation of ibuprofen and flurbiprofen from non-buffered aqueous drops. *Indian J Exp Biol* 1997;35:844-849.
- 9 Ahuja M, Dhake AS, Majumdar DK. Effect of formulation factors on *in vitro* permeation of diclofenac from experimental and marketed aqueous eye drops through excised goat cornea. *Yakugaku Zasshi* 2006;126:1369-1375.
- 10 Ahuja M, Dhake AS, Sharma SK, Majumdar DK. Topical ocular delivery of NSAIDs. *AAPS J* 2008;10(2):229-241.
- 11 Walters T, Raizman M, Ernest P. *In vivo* pharmacokinetics and *in vitro* pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1539-1545.
- 12 Waterbury LD, Silliman D, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1133-1140.
- 13 Kothari HV, Lee WH, Ku EC. An alternate mechanism for regulation of leukotriene production in leukocytes: studies with an anti-inflammatory drug, sodium diclofenac. *Biochim Biophys Acta* 1987;921(3):502-511.
- 14 Maier TJ, Tausch L, Hoernig M, et al. Celecoxib inhibits 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol* 2008;76(7):862-872.
- 15 Flach AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Tasman W (ed.): *Duanes Foundations of Clinical Ophthalmology*, vol. 2. Philadelphia, PA, Lippincott, 1994.
- 16 Stjemschantz JW. From PGF₂(alpha)-isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of xalatan: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(6):1134-1145.
- 17 Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118(4):445-450.
- 18 Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization *in vivo* by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(23):10457-10461.
- 19 Ayalasmayajula SP, Kompella UB. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits retinal vascular endothelial growth factor expression and vascular leakage in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Eur J Pharmacol* 2003;458(3):283-289.
- 20 Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy *via* TNF-alpha suppression. *FASEB J* 2002;16(3):438-440.
- 21 Maloney SC, Fernandes BF, Castiglione E, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in choroidal neovascular membranes from age-related macular degeneration patients. *Retina* 2009;29(2):176-180.
- 22 Senmlaub F, Valamanesh F, Vazquez-Tello A, et al. Cyclooxygenase-2 in human and experimental ischemic proliferative retinopathy. *Circulation* 2003;108(2):198-204.
- 23 Powell ED, Field RA. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1964;2:17-18.
- 24 Hattori Y, Hashizume K, Nakajima K, et al. The effect of long-term treatment with sulindac on the progression of diabetic retinopathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23(8):1913-1917.
- 25 McGeer PL, Sibley J. Sparing of age-related macular degeneration in rheumatoid arthritis. *Neurobiol Aging* 2005;26:1199-1203.
- 26 Takahashi H, Yanagi Y, Tamaki Y, et al. COX-2 – selective inhibitor, etodolac, suppresses choroidal neovascularization in a mice model. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;325(2):461-466.
- 27 Du Y, Sarthy V, Kern TS. Interaction between NO and COX pathways in retinal cells exposed to elevated glucose and retina of diabetic rats. *Am J Physiol* 2004;287:R735-741.
- 28 Libondi T, Jonas JB. Topical nepafenac for treatment of exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010;88(2):e32-33.
- 29 Song Q, McCollum GW, Macrorie-Fairweather R, et al. Nepafenac Metabolite, Amfenac, Inhibits VEGF Induced Phosphorylation of ERK in Human Retinal Microvascular Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:E-Abstract 4204.
- 30 Amrite AC, Kompella UB. Celecoxib inhibits proliferation of retinal pigment epithelial and choroid-retinal endothelial cells by a cyclooxygenase-2-independent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324(2):749-758.
- 31 Cryan LM, Paroan L, Hiscott P, et al. Expression of COX-2 and prognostic outcome in uveal melanoma. *Curr Eye Res* 2008;33(2):177-184.
- 32 Souza Filho JP, Martins MC, Correa ZM, et al. The expression of cyclooxygenase 2 in retinoblastoma: primary enucleated eyes and enucleation after conservative treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):625-631.
- 33 de Souza Filho JP, Correa ZM, Marshall JC, et al. The effect of a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor on the proliferation rate of retinoblastoma cell lines. *Eye* 2006;20(5):598-601.
- 34 Fernandes BF, Marshall JC, Di Cesare S, et al. Amfenac increases the radiosensitivity of uveal melanoma cell lines. *Eye* 2008;22(5):701-706.
- 35 Marshall JC, Fernandes BF, Di Cesare S, et al. The use of a cyclooxygenase-2 inhibitor (Nepafenac) in an ocular and metastatic animal model of uveal melanoma. *Carcinogenesis* 2007;28(9):2053-2058.
- 36 Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):757-765.
- 37 Zweifel SA, Engelbert M, Khan S, Freund KB. Retrospective review of the efficacy of topical bromfenac (0.09%) as an adjunctive therapy for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29(10):1527-1531.
- 38 Kaiser PK, Pineda R. A study of topical nonsteroidal anti-inflammatory drops and no pressure patching in the treatment of corneal abrasions. Corneal Abrasion Patching Study Group. *Ophthalmology* 1997;104(8):1353-1359.
- 39 Zielińska E, Szaflik JP, Wielogorski M i wsp. Wpływ 0,1% kropli diclofenaku na odczyn zapalny i stan plamki po operacji fakoemulsyfikacji – doniesienie wstępne. *Okulistyka* 2010;3:65-71.
- 40 Wittmann JR, Silverstein S, Heier J, et al. Acular LS for Cystoid Macular Edema (ACME) Study Group. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid *vs* steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):554-560.
- 41 Heier JS, Topping TM, Baumann W, et al. Ketorolac *versus* prednisolone *versus* combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 2000;107(11):2034-2038; discussion 2039.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 15