

Zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w chorobach siatkówki

SCOTT D. SCHOENBERGER, STEPHEN J. KIM

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są powszechnie wykorzystywane w okulistyce w łagodzeniu bólu i światłowstrętu po zabiegach laserowej korekcji wad wzroku, jak również w celu zmniejszenia skłonności do zwężania się źrenicy, ograniczenia stanu zapalnego i torbielowatego obrzęku płamki po operacjach zaćmy. W ostatnich latach amerykańska organizacja Food and Drug Administration zarejestrowała nowe NLPZ do stosowania miejscowego, a wcześniejsze rejestracje leków z tej grupy zmodyfikowano. Modyfikacje mogą ułatwić przenikanie leków do siatkówki i zwiększyć korzyści terapeutyczne. Na przykład możliwe staje się osiągnięcie efektu terapeutycznego w retinopatii cukrzycowej lub zwyrodnieniu płamki związanym z wiekiem. Autorzy przedstawiają uaktualniony przegląd przesłanek naukowych i klinicznych przemawiających za stosowaniem NLPZ w leczeniu chorób siatkówki.

Vanderbilt Eye Institute,
Vanderbilt University
Medical Center,
Nashville, TN 37232,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Stephen J. Kim,
Vanderbilt Eye Institute,
Vanderbilt University
Medical Center,
Nashville,
TN 37232, USA;
e-mail: skim30@gmail.com

International Journal of
Inflammation,
Volume 2013,
Article ID 281981,
8 pages

Wprowadzenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to jedna z klas najczęściej przepisywanych leków. Stosuje się je rutynowo ze względu na ich właściwości przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne. NLPZ są silnymi inhibitorami izoenzymów cyklooksygenazy (COX), dzięki czemu hamują syntezę sprzyjających rozwojowi zapalenia prostaglandyn (PG). W okulistyce NLPZ podaje się miejscowo, by w czasie zabiegów wewnątrzgałkowych utrzymać poszerzenie źrenicy, wykorzystuje się je również w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek, pooperacyjnego odczynu zapalnego, dolegliwości bólowych oraz torbielowatego obrzęku płamki (cystoid macular edema, CME) [1]. Skuteczność terapeutyczną NLPZ podawanych miejscowo z wymienionych wskazań dobrze udokumentowano [1,2]. Pojawia się też coraz więcej dowodów świadczących o roli PG w patogenezie retinopatii cukrzycowej i zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (age-related macular degeneration, AMD). W ostatnich latach zwiększyła się liczba badań oceniających terapeutyczną rolę NLPZ u osób dotkniętych tymi chorobami [1]. Celem niniejszego doniesienia jest przedstawienie potencjalnych zastosowań NLPZ w leczeniu chorób siatkówki.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ są klasą leków pozbawioną typowego dla steroidów szkieletu węglowego w formie czterech sprzężonych pierścieni. Hamują one izoenzymy COX [1]. Izoenzymy COX katalizują produkcję pięciu klas PG: PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ oraz tromboksanu A₂. Istnieją dwa podstawowe izoenzymy COX, COX-1 oraz COX-2 [3], natomiast trzeciego [COX-3] nadal nie scharakteryzowano dokładnie [4]. COX-1 bierze udział w prawidłowych, fizjologicznych procesach i występuje w przewodzie pokarmowym, nerkach, krwinkach płytkowych oraz śródbłonku naczyń [1]. COX-2 to enzym indukowany, którego ekspresja pojawia się w odpowiedzi na ból, gorączkę i reakcję zapalną, choć w niektórych układach następuje również w warunkach prawidłowych. COX-2 jest dominującym izoenzymem COX w nabłonku barwnikowym siatkówki (retinal pigment epithelium, RPE) a do jego wzmożonej ekspresji dochodzi w obecności cytokin prozapalnych [5]. COX-2 odgrywa istotną rolę w procesie angiogenezy i prawdopodobnie uczestniczy w procesie neowaskularyzacji podsiatkówkowej (choroidal neovascularization, CNV) oraz w proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (proliferative diabetic retinopathy, PDR) [1].

Prostaglandyny są ważną grupą mediatorów zapalnych. Ich biosynteza następuje z kwasu arachidonowego, będącego częścią błon komórkowych. W oku PG przerywają ciągłość bariery krew-siatkówka, nasilają poszerzenie naczyń krwionośnych i pobudzają migrację leukocytów [1]. Wchodzą też w interakcje z wieloma innymi rozpuszczalnymi mediatorami, np. czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), i nasilają ich działanie [1,6,7]. Zahamowanie działania PG korzystnie wpływa zatem na zapalenie wewnątrzgałkowe i obrzęk siatkówki [8].

Formy leku

Na rynku są dostępne liczne formy NLPZ do stosowania miejscowego w okulistyce, w tym ketorolak, diklofenak, nepafenak, bromfenak i flurbiprofen. W zależności od preparatu ich dawkowanie waha się od podania kropli raz na dobę (Bromday, bromfenak 0,09%, ISTA Pharmaceuticals) do czterech razy na dobę (Acular, ketorolak 0,5%, Allergan, Inc.). Ketorolak jest uznawany za najsilniejszy inhibitor COX-1, natomiast bromfenak i amfenak są najsilniejszymi inhibitorami COX-2 [9-13]. Bromfenak może być 3-18 razy silniejszym inhibitorem COX-2 niż diklofenak, ketorolak i amfenak (czynny metabolit nepafenaku) [9,12], choć nie we wszystkich doniesieniach jednoznacznie potwierdzono to działanie [13]. Nie udowodniono również znaczenia hamowania COX-1 w porównaniu z hamowaniem COX-2 w chorobach oczu [1].

Stężenia w cieczy wodnistej

W kilku badaniach mierzono wewnątrzgałkowe stężenia NLPZ po ich miejscowym zastosowaniu u ludzi. Po pojedynczym podaniu możliwe było oznaczenie największego stężenia w cieczy wodnistej następujących leków: 0,1% roztworu diklofenaku (82 ng/ml, największe stężenie po 2,4 godz.), 0,03% roztworu flurbiprofenu (60 ng/ml, największe stężenie po 2,0 godz.), 0,1% roztworu nepafenaku (205,3 ng/ml, największe stężenie po 30 min), amfenaku (70,1 ng/ml), 0,4% roztworu ketorolaku (57,5 ng/ml, największe stężenie po 60 min) oraz 0,09% roztworu bromfenaku (25,9 ng/ml) [13,14]. Acuvail (Allergan, Inc.) to nowszy preparat (roztwór 0,45%) ketorolaku pozbawiony środków konserwujących. Stosuje się go 2 razy na dobę, co pozwala na osiągnięcie dużo większego stężenia w cieczy wodnistej po pojedynczym podaniu w porównaniu ze stężeniami starszych postaci, choć dotychczas nie przeprowadzono badań skuteczności tego leku u ludzi [15]. Częstsze i stałe podawanie leku jeszcze bardziej zwiększa jego stężenia w cieczy wodnistej.

Podano, że stosowanie przez 2 doby 12 dawek 0,4% roztworu ketorolaku i 0,1% roztworu nepafenaku pozwala na osiągnięcie stężenia w cieczy wodnistej wynoszącego 1079 ng/ml dla 0,4% ketorolaku i 353,4 ng/ml dla amfenaku, który jest metabolitem 0,1% nepafenaku [16]. Znacząco przekracza to opisywane wartości stężenia hamującego 50 (IC₅₀) izoenzymów COX-1 i COX-2 dla obu NLPZ: ketorolaku (COX-1 5,3-7,5 ng/ml, COX-2 33,9-45,2 ng/ml) i amfenaku (COX-1 35,6-63,6 ng/ml, COX-2 0,51-38,1 ng/ml).

Stężenia w ciele szklistym

W odróżnieniu od informacji o stężeniu leków w cieczy wodnistej, niewiele jest doniesień o wynikach pomiarów stężeń NLPZ w ciele szklistym po miejscowym ich podaniu u ludzi. Opublikowano zaledwie jedno badanie, podczas którego mierzono stężenia w ciele szklistym następujących leków stosowanych przez 3 doby poprzedzające witrektomię: 0,4% ketorolaku podawanego cztery razy na dobę, 0,09% bromfenaku podawanego dwa razy na dobę lub 0,1% nepafenaku podawanego trzy razy na dobę [17]. Stężenia tych leków w ciele szklistym wyniosły odpowiednio 2,8, 0,96 i 2,0 ng/ml, ale znamienne zmniejszenie stężenia PGE₂ w ciele szklistym obserwowano jedynie po podaniu ketorolaku. Wydaje się, że stężenia NLPZ osiągnęte w cieczy wodnistej i ciele szklistym bezpośrednio wpływają na wytwarzanie PG w przednim odcinku oka (ciele rzęskowym i tęczęwce) oraz tylnym odcinku oka (siatkówce i naczyniówce).

Pooperacyjny torbielowaty obrzęk plamki

Torbielowaty obrzęk plamki to nagromadzenie w obrębie siatkówki płynu zewnątrzkomórkowego spowodowane przez przeciek z rozszerzonych naczyń włosowatych. Jest on najczęstszą przyczyną pogorszenia widzenia po operacji zaćmy [1], a opisano go po raz pierwszy ponad pół wieku temu [18]. Częstość występowania torbielowatego obrzęku plamki w angiografii fluoresceinowej (AF) wynosi od 9 do 19%, a w optycznej koherentnej tomografii (optical coherence tomography, OCT) 41%, ale CME mający znaczenie kliniczne spotyka się zdecydowanie rzadziej [19-21]. Za główną przyczynę pooperacyjnego CME uznaje się proces zapalny [1], dlatego w wielu badaniach oceniano znaczenie stosowania NLPZ w zwalczaniu ostrego i przewlekłego CME, a także w zapobieganiu jego powstawaniu.



Ostry i przewlekły CME

Leczenie CME powstałego po operacji zaćmy można rozpocząć wcześniej (do 6 miesięcy) lub później (po co najmniej 6 miesiącach) od ustalenia jego rozpoznania [1]. Te dwie postaci choroby określa się mianem ostrego i przewlekłego CME. Skuteczność NLPZ stosowanych miejscowo w leczeniu obu postaci choroby omówiono szczegółowo w innym artykule. Chociaż przeprowadzono niewiele dobrze zaprojektowanych badań, przyjęto wspólne stanowisko, zgodnie z którym leczenie za pomocą NLPZ jest korzystne (zmniejsza obrzęk płamki i może poprawić ostrość wzroku, przynajmniej na krótko) [1]. Warren i wsp. oceniali ostatnio 39 chorych z przewlekłym CME, którym oprócz doszkliskowego stosowania triamcynolonu i bewacyzumabu podawali przez 16 tygodni 0,1% roztwór nepafenaku, 0,1% roztwór diklofenaku, 0,4% roztwór ketorolaku, 0,09% roztwór bromfenaku lub placebo [22]. Dodatkowe leczenie nepafenakiem i bromfenakiem bardziej zmniejszało grubość siatkówki badaną w 12 i 16 tygodniu, ale tylko nepafenak znacząco poprawiał ostrość widzenia. Również w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym bez grupy kontrolnej leczenie 0,1% roztworem nepafenaku zmniejszało grubość siatkówki i poprawiało jakość widzenia u chorych z przewlekłym CME opornym na dotychczasowe postępowanie.

Zapobieganie CME

W wielu badaniach oceniano zastosowanie NLPZ w zapobieganiu powstawaniu CME po operacjach zaćmy. W niniejszym artykule omówiono jedynie wyniki dobrze zaprojektowanych badań poświęconych temu zagadnieniu. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo Flach i wsp. wykazali, że profilaktyczne podawanie 0,5% roztworu ketorolaku chorym z afakią, którzy wcześniej nie otrzymywali kortykosteroidów, skutecznie zmniejszało częstość rozpoznawania CME w angiografii [24]. Autorzy wieloośrodkowego prospektywnego badania porównywali wpływ podawanego miejscowo 0,1% roztworu diklofenaku z wpływem 0,1% roztworu fluorometolonu (FML) w zapobieganiu CME w oczach poddawanych nowoczesnej fakoemulsyfikacji przez małe cięcie [25]. Pięć tygodni po zabiegu CME uwidoczniło w AF w 5,7% oczu leczonych diklofenakiem i 54,7% oczu leczonych FML. Przenikanie FML do wnętrza gałki ocznej jest ograniczone, dlatego wyniki te mogą być zbliżone do skuteczności diklofenaku w porównaniu z działaniem placebo. W późniejszym randomizowanym badaniu, w którym porównywano miejscowe stosowanie 0,4% roztworu ketorolaku i kortykosteroidu ze

stosowaniem samego kortykosteroidu, stwierdzono, że u chorych obciążonych małym ryzykiem leczenie skojarzone znacząco zmniejszyło częstość powstawania CME po operacji zaćmy [26]. Natomiast bezwzględna częstość występowania lub podejrzenia CME była w obu grupach niewielka (2,4% w grupie kortykosteroidu i 0% w grupie ketorolaku z kortykosteroidem), nie obserwowano też różnicy w ostrości wzroku. Wyniki tego badania podważają efektywność kosztową rutynowego stosowania profilaktyki zarówno kortykosteroidami, jak i NLPZ u chorych obciążonych małym ryzykiem powstania CME. Z drugiej strony uzasadnione jest rutynowe podejmowanie takiego działania u chorych na cukrzycę lub z zapaleniem błony naczyniowej, u których ryzyko wystąpienia CME po operacji jest większe [27].

Miejscowe podawanie NLPZ w połączeniu z kortykosteroidem określa się niekiedy mianem synergistycznego. Klinicznego wrażenia synergii działania leków nie potwierdzono i wydaje się ono mało prawdopodobne, ponieważ mechanizmy działania obu grup leków nakładają się [8]. Zgodnie z definicją synergia polega na skojarzonym działaniu dwóch lub więcej leków w celu osiągnięcia skutku niemożliwego do uzyskania w następstwie działania każdego z leków z osobna. Klasycznym przykładem synergii jest łączne stosowanie penicyliny i antybiotyków z grupy aminoglikozydów, dzięki czemu znacząco zmniejsza się wartość IC_{50} każdego z tych leków wobec określonych drobnoustrojów. W dużym randomizowanym badaniu prospektywnym wykazano wprawdzie większą skuteczność 0,5% roztworu ketorolaku w porównaniu ze skutecznością 0,1% roztworu soli sodowej fosforanu deksametazonu w odtworzeniu bariery krew-ciecz wodnista po operacji, ale różnice w postaci leków i ich stężeń wewnątrz gałki ocznej uniemożliwiają wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków na temat synergii ich działania [28]. Co więcej, chociaż w wielu badaniach prospektywnych stwierdzono większą skuteczność skojarzenia NLPZ z kortykosteroidem w leczeniu CME i poprawie widzenia po zabiegach wewnątrzgałkowych w porównaniu ze skutecznością monoterapii kortykosteroidem, wyniki te można tłumaczyć addytywnym działaniem drugiego leku przeciwzapalnego.

CME po zabiegach witreoretinalnych

W kilku badaniach oceniano korzyści wynikające z zastosowania NLPZ w zapobieganiu CME po zabiegach witreoretinalnych. W prospektywnym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo stwierdzono, że miejscowe podawanie 0,4% roztworu ketorolaku zmniejszało zarówno grubość siatkówki (9%), jak i całkowitą

Tabela 1. Badania, w których oceniano miejscowe zastosowanie NLPZ u chorych na wysiękową postać AMD

Badanie	Projekt badania, liczba oczu i czas trwania	NLPZ	Grupy leczenia	Wyniki	Wnioski autorów
Boyer i wsp. (2007) [55]	Randomizowane prospektywne badanie z grupą kontrolną przyjmującą placebo, 57 oczu, 3 miesiące	Diklofenak 0,1%	Diklofenak z PDT (C) vs PDT u chorych z poddołkową klasyczną CNV	Brak poprawy VA, zmniejszenia powierzchni i GLD zmiany, zahamowania przecieku fluoresceiny i zmniejszenia CMT	U chorych z poddołkową klasyczną CNV dodanie diklofenaku do PDT nie przynosi dodatkowych korzyści
Grant (2008) [56]	Retrospektywne badanie porównawcze, 60 oczu, 6 miesięcy	Bromfenak 0,09%	Bromfenak z IVR (C) vs IVR w wysiękowym AMD	Większa poprawa VA w grupie C ($p=0,001$), mniej wstrzyknięć w grupie C ($p=0,0002$)	Leczenie skojarzone z bromfenakiem może być skuteczniejsze od monoterapii IVR
Zweifel i wsp. (2009) [53]	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, 22 oczu, 2 miesiące	Bromfenak 0,09%	Bromfenak z IVR/IVB u chorych z utrzymywaniem się SRF/IRF	Pod koniec badania VA i CMT bez zmian	Dodanie bromfenaku do postępowania standardowego nie przyniosło dodatkowych korzyści
Chen i wsp. (2010) [54]	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, 25 oczu, 3 miesiące	Nepafenak 0,1%	Nepafenak z IVR/IVB u chorych z utrzymywaniem się SRF/IRF/PED	Pod koniec badania VA i CMT bez zmian	Dodanie nepafenaku nie zmieniło znamiennej VA ani obrazu OCT
Flaxel i wsp. (2012) [57]	Randomizowane prospektywne badanie z grupą kontrolną, 30 oczu, 12 miesięcy	Bromfenak 0,09%	Bromfenak z IVR (C) vs IVR w nowo rozpoznany/w wysiękowym AMD	Brak różnic w VA i liczbie wstrzyknięć, ale w grupie C zmniejszenie CMT ($p=0,03$)	Skojarzenie leczenia z bromfenakiem może być skuteczniejsze od monoterapii IVR
Gomi i wsp. (2012) [58]	Randomizowane prospektywne badanie z grupą kontrolną przyjmującą placebo, 38 oczu, 6 miesięcy	Bromfenak 0,1%	Bromfenak z IVR vs IVR w wysiękowym AMD	W grupie C mniej wstrzyknięć ($p=0,03$), wartości VA zbliżone ($p=0,31$), w grupie C skłonność CMT do zmniejszania się CMT ($p=0,06$)	Bromfenak może ograniczać konieczność wstrzyknięć doszkliskowych

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, AMD – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, C – leczenie skojarzone, PDT – terapia fotodynamiczna, CNV – neowaskularyzacja podsiatkówkowa, VA – ostrość wzroku, GLD – największy wymiar liniowy, CMT – centralna grubość plamki, IVR – ranibizumab podawany doszkliskowo, IVB – bewacyzumab podawany doszkliskowo, SRF – płyn podsiatkówkowy, IRF – płyn śródsiatkówkowy, PED – odłączenie nabłonka barwnikowego, OCT – optyczna koherentna tomografia.

objętość plamki (6%), żadna z tych wartości nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej [29]. Schoenberger i wsp. wykazali, że miejscowe stosowanie nepafenaku szybciej zmniejszało objętość plamki u chorych po witrektomii przeprowadzonej z powodu błon przedsiatkówkowych, takiego działania nie obserwowano jednak w żadnym innym badaniu oceniającym skuteczność nepafenaku [30, 31].

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem

U chorych z wysiękową (neowaskularną) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)

najczęstszą przyczyną utraty widzenia jest CNV [32,34]. AMD jest główną przyczyną ślepoty w Stanach Zjednoczonych i do 2020 r. zachoruje na nie niemal 8 milionów Amerykanów [32]. U wielu chorych dotkniętych AMD utrata widzenia w lepszym oku jest umiarkowana (od 20/50 do 20/100), co sprawia, że wyniki oceny jakości ich życia osiągają wartości mniejsze o 32% od prawidłowych i są zbliżone do obserwowanych u chorych z dławicą piersiową o ciężkim przebiegu lub złamaniem bliższego odcinka kości udowej [33]. U coraz większego odsetka chorych z AMD utrata widzenia jest ciężka (20/800), co pogarsza jakość życia o 60% i zbliża ją do obserwowanej u chorych przykutych do łóżka z powodu udaru mózgu o poważnych następstwach.

Tabela 2. Badania, w których oceniano dozsklistkowe podawanie NLPZ u chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki

Badanie	Liczba oczu i czas trwania	NLPZ	Grupa(y) leczenia	Wyniki dotyczące ostrości wzroku	Wyniki anatomiczne
Soheilian i wsp. (2010) [83]	5 oczu, 8 tygodni	Diklofenak 500 µg/0,1 ml	Tylko diklofenak (brak grupy kontrolnej)	Poprawa VA u 2 chorych, pogorszenie u 2, brak zmian u 1	Pogorszenie CMT u 4 spośród 5 chorych po 2 tygodniach, średnia wartość CMT gorsza po 8 tygodniach
Reis Ado i wsp. (2010) [85]	40 oczu, miesiąc	Ketorolak 500 µg/0,1 ml	Ketorolak (20 oczu) vs grupa kontrolna (20 drugich oczu tych samych chorych)	Poprawa VA w oku badanym w stosunku do oka kontrolnego (p=0,039)	Brak różnicy w grubości siatkówki w dołku lub objętości plamki
Maldonado i wsp. (2011) [86]	25 oczu, 30 dni	Ketorolak 3000 µg/0,1 ml	Tylko ketorolak (brak grupy kontrolnej)	Po 30 dniach poprawa VA o ≥5 liter w 28% oczu	Brak znamiennego zmniejszenia grubości plamki
Elbendary i Shahin (2011) [84]	32 oczu, 12 tygodni	Diklofenak 500 µg/0,1 ml	Diklofenak (16 oczu) vs IVT 4 mg (16 oczu)	Brak różnic w ostatecznej średniej wartości VA lub poprawy VA. Jedynie niewielka poprawa w grupie IVT	W obu grupach zmniejszenie CMT, ale różnica nieznamienista statystycznie

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, VA – ostrość wzroku, CMT – centralna grubość plamki, IVT – triamcynolon podawany dozsklistkowo.

Potwierdzono, że VEGF jest najważniejszym mediatorem odpowiedzialnym za rozwój CNV. Inhibitory VEGF przyczyniły się do znaczącego postępu w leczeniu wysiękowej postaci AMD, nie zwalniają jednak tempa procesu powodującego wystąpienie choroby. VEGF odgrywa też kluczową rolę w zapewnieniu prawidłowej homeostazy komórek siatkówki, dlatego następstwa przewlekłego hamowania jego działania mogą być niekorzystne [35]. Oczywiście staje się zatem, że całkowite zahamowanie VEGF nie modyfikuje wieloczynnikowej patogenezy CNV ani przyczyn indukcji VEGF. Coraz więcej dowodów naukowych przemawia za zasadniczą rolą stanu zapalnego w rozwoju CNV [36,37]. Lepsze poznanie znaczenia mediatorów zapalenia w indukcji CNV może więc stworzyć szansę na opracowanie strategii zapobiegawczych.

Obecność COX-2 można wykryć w podsiatkówkowych błonach neowaskularnych u ludzi [38], a wiele dowodów naukowych świadczy, że COX jest promotorem angiogenezy [39,40]. Wśród chorych przyjmujących regularnie NLPZ umieralność z powodu raka jelita grubego zmniejsza się o 40-50%, a cechą wyróżniającą te nowotwory jest silna ekspresja COX [41]. Farmakologiczne zahamowanie COX osłabia ekspresję VEGF w hodowlach ludzkich komórek RPE i hamuje wytwarzanie VEGF w modelach angiogenezy siatkówkowej spowodowanej zarówno urazem, jak i niedokrwieniem [42-44]. W różnych modelach doświadczalnych zahamowanie COX-2 powstrzymywało angiogenezę. W badaniach

in vitro wykazano, że PGE₂ zwiększa ekspresję VEGF w hodowlach komórek Müllera, a działanie agonistyczne lub antagonistyczne wobec receptorów EP₄ dla PGE₂ odpowiednio nasila lub hamuje wytwarzanie VEGF [42].

Badania na zwierzętach

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach jednoznacznie wykazano, że NLPZ zmniejszają CNV lub hamują jej powstawanie CNV. Kim i wsp. udowodnili, że roztwór ketorolaku podawany miejscowo lub dozsklistkowo zmniejsza przeciek widoczny w angiografii oraz stężenia PGE₂ i VEGF w siatkówce w zwierzęcym modelu CNV [45,46]. U myszy pozbawionych COX-2 przebieg CNV powstałego w następstwie działania lasera był wyraźnie łagodniejszy, co można tłumaczyć mniejszym stężeniem VEGF w siatkówce [47]. Inni autorzy niezależnie przedstawiali podobne wyniki obserwacji po miejscowym lub doustnym zastosowaniu NLPZ [48,49].

Badania kliniczne

W przeciwieństwie do dość pewnych danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach, brakuje dowodów pochodzących z badań klinicznych potwierdzających wyraźnie korzystny wpływ NLPZ u chorych z AMD. Podczas prospektywnej oceny grupy chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stwierdzono rzadsze występowanie wśród nich AMD [50], prawdopodobnie z powodu długotrwałego przyjmowania leków przeciwzapalnych. Z kolei autorzy dużego badania

retrospektywnego donieśli o rzadszym występowaniu CNV u chorych z AMD przyjmujących kwas acetylosalicylowy [51]. W Blue Mountains Eye Study nie wykazano natomiast związku między układowym stosowaniem NLPZ a częstością występowania AMD w trakcie pięcioletniej obserwacji [52].

Wyniki badań oceniających skutki miejscowego podawania NLPZ u chorych z wysiękową postacią AMD (tab. 1) [53-58] również nie były jednoznaczne. Autorzy randomizowanego badania z grupą kontrolną nie obserwowali korzystnego wpływu dołączenia leczenia diklofenakiem do terapii fotodynamicznej na ostrość wzroku lub rozległość zmiany u chorych z poddołkową CNV [55]. W dwóch badaniach retrospektywnych nie wykazano korzyści wynikających z dodatkowego miejscowego podawania bromfenaku lub nepafenaku chorym z utrzymującym się czynnym wysiękowym AMD, leczonym doszkliskowo inhibitorami VEGF [53,54]. Natomiast w dwóch prospektywnych randomizowanych badaniach z grupą kontrolną stwierdzono zmniejszenie grubości siatkówki i ograniczenie licznych wstrzyknięć inhibitorów VEGF dzięki miejscowemu stosowaniu bromfenaku. Flaxel i wsp. oceniali przydatność leczenia skojarzonego zawierającego miejscowe podawanie 0,09% roztworu bromfenaku u chorych z nowo rozpoznany lub nawracającym wysiękowym AMD [57]. Chorzy raz w miesiącu przez 4 miesiące otrzymywali doszkliskowo ranibizumab (intravitreal ranibizumab, IVR). Następnie leczono ich w razie potrzeby po losowym przydzieleniu do grupy postępowania skojarzonego lub do grupy monoterapii. Między grupami nie obserwowano różnic w ostrości wzroku ani liczbie wstrzyknięć leku, stwierdzono natomiast znamienne korzystniejszy wpływ postępowania skojarzonego na zmniejszenie centralnej grubości siatkówki w płamce (-81,56 μm w porównaniu z -42,5 μm w grupie leczonej ranibizumabem). Gomi i wsp. przeprowadzili niezależne badanie oceniające skojarzone leczenie 0,1% roztworem bromfenaku i ranibizumabem, którego wyniki wykazały znamienne zmniejszenie liczby wstrzyknięć inhibitora VEGF w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z ich liczbą w grupie monoterapii ranibizumabem [58].

Cukrzycowy obrzęk plamki i retinopatia cukrzycowa

Retinopatia cukrzycowa (diabetic retinopathy, DR) jest w krajach rozwiniętych najczęstszą przyczyną ślepoty prawnej u osób w wieku produkcyjnym [59]. Najczęstszą

przyczyną utraty widzenia przez chorych na cukrzycę jest cukrzycowy obrzęk plamki (diabetic macular edema, DME), rozpoznawany co roku w Stanach Zjednoczonych u kolejnych około 75 000 osób [60]. Potwierdzono znaczenie obniżania zbyt wysokich wartości ciśnienia tętniczego krwi i ścisłej kontroli glikemii w zapobieganiu rozwojowi DR [61,62]. Pojawia się też coraz więcej dowodów świadczących o roli zapalenia w patogenezie tej choroby [63].

Za tą teorią przemawia stale zwiększająca się liczba cytokin prozapalnych w cieple szklistym chorych z zaawansowaną DR [64-66], a także zapobieganie lub opóźnianie jej progresji dzięki leczeniu NLPZ, obserwowane w badaniach na zwierzętach. Wyniki uzyskane ostatnio przez autorów tego opracowania ujawniły zwiększone stężenia PGE₂ w próbkach ciała szklistego pobranych od chorych z proliferacyjną DR, korelujące ze stężeniami VEGF w cieple szklistym i potwierdzających rolę PG w patogenezie DR [67].

Badania doświadczalne i badania na zwierzętach

Zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i w modelach zwierzęcych wykazano pobudzanie wytwarzania VEGF przez PG [45,68]. Następstwa tego działania to przeciek z naczyń krwionośnych i rozwój nowych naczyń w obrębie siatkówki [69]. W hodowlach komórek Müllera wykazano, że działanie agonistyczne lub antagonistyczne na receptory EP₄ dla PGE₂ odpowiednio zwiększa lub zmniejsza wytwarzanie VEGF, a jego nasilenie zależy od dawki [42]. W przebiegu DR komórki siatkówki nasilają ekspresję COX i zwiększają stężenia PG [43,70], a w naczyniach siatkówki szczurów chorych na cukrzycę stężenie PGE₂ wzrasta o 40% [70]. Miejscowe podanie 0,1% roztworu nepafenaku wyraźnie hamuje zmiany w mikronaczyniach siatkówki zachodzące pod wpływem cukrzycy, a leczenie celekoksybem osłabia ekspresję VEGF w siatkówce i zmniejsza przeciek naczyniowy u szczurów chorych na cukrzycę wywołaną działaniem streptozotocyny [71,72]. Stosowanie innych NLPZ (nepafenaku, kwasu acetylosalicylowego, meloksykamu) również hamowało zmiany w mikronaczyniach siatkówki powodowane przez cukrzycę i zapobiegało wczesnemu rozwojowi DR [71,73].

Leczenie układowe

W kilku zaledwie badaniach klinicznych oceniano skuteczność układowego stosowania NLPZ u chorych z DR. Rzadsze występowanie DR wśród chorych przyjmujących salicylany z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów zaobserwowano już przed pół wiekiem [74].

Spostrzeżenie to weryfikowano następnie w dwóch dużych badaniach wieloośrodkowych: ETDRS [75] i DAMAD [76]. Podczas Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) oceniano wpływ działania 650 mg kwasu acetylosalicylowego u chorych na zaawansowaną DR [75], natomiast autorzy Dipyridamole Aspirin Microangiopathy of Diabetes (DAMAD) Study [76] oceniali wpływ działania 990 mg kwasu acetylosalicylowego u chorych na wczesną postać DR [76]. U uczestników badania ETDRS z bardziej zaawansowaną DR nie obserwowano korzyści terapeutycznych takiego postępowania, natomiast w badaniu DAMAD podawanie większych dawek kwasu acetylosalicylowego zwalniało rozwój mikrotętniaków naczyń siatkówki. Wyniki badania DAMAD potwierdzono w pilotażowym randomizowanym badaniu z trzyletnim okresem obserwacji, w trakcie którego niesteroidowy lek przeciwzapalny sulindak zapobiegał rozwojowi i progresji DR [77]. W prospektywnym badaniu z grupą kontrolną przeprowadzonym niedawno przez National Eye Institute doustne stosowanie celekoksytu znacząco zmniejszało przeciek naczyń u chorych z DR mimo przedwczesnego przerwania tego leczenia w obawie przed działaniami niepożądanymi ze strony układu sercowo-naczyniowego [78]. W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym niedawno przez Diabetic Retinopathy Clinical Research (DRCR) Network doszkliskowe podawanie kortykosteroidu (acetonidu triamcynolonu) znacząco hamowało progresję DR, co również potwierdza skuteczność terapii opartej na lekach przeciwzapalnych [79].

Leczenie miejscowe

Opublikowano opisy przypadków uczestników badań przeprowadzonych bez grupy kontrolnej, potwierdzające poprawę stanu anatomicznego siatkówki oraz ostrości wzroku po miejscowym stosowaniu NLPZ z powodu DME. Hariprasad i wsp. opisali kilku chorych z obrzękiem płamki (u większości był to CME), których leczono 0,1% roztworem nepafenaku [80]. U jednego z nich po 6 miesiącach takiego postępowania grubość siatkówki zmniejszyła się z 378 do 215 μm , a na tablicach służących badaniu ostrości wzroku uzyskano 3 linie. W innym badaniu do 6 oczu 5 chorych z DME podawano 0,1% roztwór nepafenaku przez średnio 210 dni [81]. Mediana wartości logarytmu minimalnego kąta rozdzielczości (logMAR) ostrości wzroku poprawiła się znacząco statystycznie z 0,78 wyjściowo do 0,67 podczas ostatniej wizyty. Średnia grubość siatkówki w dołeczku zmniejszyła się znacząco statystycznie z 417 μm wyjściowo do 267 μm . Trwa nabór uczestników

randomizowanego badania II fazy z podwójnie ślełą próbą, którzy przez rok będą otrzymywali placebo lub 0,1% roztwór nepafenaku z powodu DME poza częścią centralną siatkówki [82].

Leczenie doszkliskowe

Autorzy czterech badań oceniali skuteczność diklofenaku lub ketorolaku podawanych doszkliskowo chorym z DME (tab. 2). Soheilian i wsp. badali bezpieczeństwo i skuteczność pojedynczego wstrzyknięcia diklofenaku (500 $\mu\text{g}/0,1$ ml) do ciała szklistego 5 oczu z DME [83]. Po ośmiu tygodniach poprawę ostrości wzroku uzyskano w 2 oczu, pogorszenie w 2 i stabilizację w jednym oku, ale średnia centralna grubość siatkówki w płamce (central macular thickness, CMT) pogorszyła się w porównaniu ze stanem wyjściowym. W randomizowanym badaniu Elbendary i Shahin porównywali skuteczność doszkliskowego stosowania diklofenaku (500 $\mu\text{g}/0,1$ ml) ze skutecznością doszkliskowego stosowania triamcynolonu (4 $\mu\text{g}/0,1$ ml) w leczeniu rozlanej postaci DME [84]. W grupie leczonej diklofenakiem CMT zmniejszyła się z 419,8 μm wyjściowo do 323,5 μm po miesiącu oraz 271,1 μm po 3 miesiącach. Między grupami nie stwierdzono różnic w CMT, ostatecznej ostrości wzroku, średniej poprawie liczby rzędów widzianych na tablicach oceniających ostrość wzroku ani w odsetku oczu z poprawą ostrości wzroku. Reis Ado i wsp. leczyli 20 chorych z obustronnym DME opornym na działanie lasera [85]. Do jednego oka podawali doszkliskowo ketorolak (500 $\mu\text{g}/0,1$ ml), drugie było okiem kontrolnym. Po miesiącu w oczach, w których stosowano lek, stwierdzono znaczącą poprawę ostrości wzroku, nie zmieniły się natomiast grubość dołeczka ani objętość płamki. W grupie 25 chorych z DME opornym na działanie lasera Maldonado i wsp. stosowali pojedyncze wstrzyknięcie ketorolaku (3000 $\mu\text{g}/0,1$ ml). Po miesiącu u 28% z nich stwierdzili poprawę ostrości widzenia co najmniej o 5 liter, nie obserwowali natomiast znaczących różnic w grubości płamki [86].

Podsumowanie

Chociaż zgromadzone wyniki badań dowodzą skuteczności NLPZ w leczeniu CME i zapobieganiu jego powstawaniu po operacjach zaćmy, nadal nie są znane odległe korzyści takiego postępowania, ponieważ CME może ustąpić samoistnie. Dobrze znana jest już rola zapalenia w patogenezie AMD, DR i DME, ale wyniki badań klinicznych świadczą o jedynie ograniczonej

roli NLPZ w leczeniu chorych dotkniętych takimi zmianami, wykazanej głównie w niewielkich badaniach retrospektywnych bez grupy kontrolnej. Mimo ważnych przesłanek naukowych, dowody pozwalające na rutynowe stosowanie NLPZ w leczeniu takich chorych są niewystarczające, konieczne jest zatem zgromadzenie dodatkowych danych pochodzących z badań klinicznych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Oświadczenie

Badanie wspierane nieograniczonym grantem przez Research to Prevent Blindness to the Vanderbilt University School of Medicine, Department of Ophthalmology and Visual Sciences.

Copyright © 2013 S. D. Schoenberger and S. J. Kim. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Piśmiennictwo

- S. J. Kim, A. J. Flach, and L. M. Jampol, "Nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology," *Survey of Ophthalmology*, vol. 55, no. 2, pp. 108–133, 2010.
- H. N. Sheldahl and L. M. Jampol, "Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update," *Retina*, vol. 31, no. 1, pp. 4–12, 2011.
- D. L. Simmons, R. M. Botting, and T. Hla, "Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition," *Pharmacological Reviews*, vol. 56, no. 3, pp. 387–437, 2004.
- N. M. Davies, R. L. Good, K. A. Roupe, and J. A. Yáñez, "Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, or splice error?—not as easy as 1, 2, 3," *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 7, no. 2, pp. 217–226, 2004.
- M. S. Chhin, C. N. Nagineni, L. C. Hooper, B. Detrick, and J. J. Hooks, "Cyclooxygenase-2 gene expression and regulation in human retinal pigment epithelial cells," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 42, no. 10, pp. 2338–2346, 2001.
- S. Shinomiya, H. Naraba, A. Ueno et al., "Regulation of TNF α and interleukin-10 production by prostaglandins I₂ and E₂: studies with prostaglandin receptor-deficient mice and prostaglandin E-receptor subtype-selective synthetic agonists," *Biochemical Pharmacology*, vol. 61, no. 9, pp. 1153–1160, 2001.
- T. Cheng, W. Cao, R. Wen, R. H. Steinberg, and M. M. LaVail, "Prostaglandin E₂ induces vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA expression in cultured rat Muller cells," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 39, no. 3, pp. 581–591, 1998.
- R. Reddy and S. J. Kim, "Critical appraisal of ophthalmic ketorolac in the treatment of pain and inflammation following cataract surgery," *Clinical Ophthalmology*, vol. 5, pp. 751–758, 2011.
- M. Ahtuja, A. S. Dhake, S. K. Sharma, and D. K. Majumdar, "Topical ocular delivery of NSAIDs," *The AAPS Journal*, vol. 10, no. 2, pp. 229–241, 2008.
- D. Riendeau, S. Charleson, W. Cromlish, J. A. Mancini, E. Wong, and J. Guay, "Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays," *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 75, no. 9, pp. 1088–1095, 1997.
- D. A. Gamache, G. Graff, M. T. Brady, J. M. Spellman, and J. M. Yami, "Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of antiinflammatory efficacy," *Inflammation*, vol. 24, no. 4, pp. 357–370, 2000.
- L. D. Waterbury, D. Silliman, and T. Jolas, "Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular antiinflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 22, no. 6, pp. 1133–1140, 2006.
- T. Walters, M. Raizman, P. Ernest, J. Gayton, and R. Lehmann, "In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 33, no. 9, pp. 1539–1545, 2007.
- P. P. Ellis, D. S. Pfoff, D. C. Bloedow, and M. Riegel, "Intraocular diclofenac and flurbiprofen concentrations in human aqueous humor following topical application," *Journal of Ocular Pharmacology*, vol. 10, no. 4, pp. 677–682, 1994.
- M. Attar, R. Schiffman, L. Borbridge, Q. Farnes, and D. Welty, "Ocular pharmacokinetics of 0.45% ketorolac tromethamine," *Clinical Ophthalmology*, vol. 4, no. 1, pp. 1403–1408, 2010.
- F. A. Bucci Jr., L. D. Waterbury, and L. M. Amico, "Prostaglandin E₂ inhibition and aqueous concentration of ketorolac 0.4% (Acular LS) and nepafenac 0.1% (Nevanac) in patients undergoing phacoemulsification," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 144, no. 1, pp. 146–147, 2007.
- J. S. Heier, C. C. Awli, B. G. Busbee et al., "Vitreous nonsteroidal antiinflammatory drug concentrations and prostaglandin E₂ levels in vitrectomy patients treated with ketorolac 0.4%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1%," *Retina*, vol. 29, no. 9, pp. 1310–1313, 2009.
- S. R. Irvine, "A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 36, no. 5, pp. 499–619, 1953.
- S. J. Kim, R. Equi, and N. M. Bressler, "Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 5, pp. 881–889, 2007.
- C. L. Lobo, P. M. Faria, M. A. Soares, R. C. Bernardes, and J. G. Cunha-Vaz, "Macular alterations after small-incision cataract surgery," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 30, no. 4, pp. 752–760, 2004.
- P. G. Ursell, D. J. Spalton, S. M. Whitcup, and R. B. Nussenblatt, "Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 25, no. 11, pp. 1492–1497, 1999.
- K. A. Warren, H. Bahrani, and J. E. Fox, "NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema," *Retina*, vol. 30, no. 2, pp. 260–266, 2010.
- S. M. Hariprasad, L. Akduman, J. A. Clever, M. Ober, F. M. Recchia, and W. F. Mieler, "Treatment of cystoid macular edema with the new-generation NSAID nepafenac 0.1%," *Clinical Ophthalmology*, vol. 3, no. 1, pp. 147–154, 2009.
- A. J. Flach, R. C. Stegman, J. Graham, and L. P. Kruger, "Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids: a paired-comparison, placebo-controlled doublemasked study," *Ophthalmology*, vol. 97, no. 10, pp. 1253–1258, 1990.
- K. Miyake, K. Masuda, S. Shirato et al., "Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial," *Japanese Journal of Ophthalmology*, vol. 44, no. 1, pp. 58–67, 2000.
- J. R. Wittmann, S. Silverstein, J. Heier, K. R. Kenyon, J. D. Hunkeler, and M. Earl, "A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4%

- plus steroid *vs.* steroid alone in low-risk cataract surgery patients," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 146, no. 4, pp. 554–560, 2008.
- 27 S. J. Kim and N. M. Bressler, "Optical coherence tomography and cataract surgery," *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 20, no. 1, pp. 46–51, 2009.
 - 28 A. J. Flach, M. C. Kraff, D. R. Sanders, and L. Tanenbaum, "The quantitative effect of 0.5% ketorolac tromethamine solution and 0.1% dexamethasone sodium phosphate solution on postsurgical blood-aqueous barrier," *Archives of Ophthalmology*, vol. 106, no. 4, pp. 480–483, 1988.
 - 29 S. J. Kim, W. R. Lo, G. B. Hubbard et al., "Topical ketorolac in vitreoretinal surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-masked trial," *Archives of Ophthalmology*, vol. 126, no. 9, pp. 1203–1208, 2008.
 - 30 S. D. Schoenberger, D. M. Miller, M. R. Petersen, R. E. Foster, C. D. Riemann, and R. A. Sisk, "Nepafenac for epiretinal membrane surgery," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 7, pp. 1482.e1–1482.e3, 2011.
 - 31 P. Naithani, S. Puranik, N. Vashisht, S. Khanduja, S. Kumar, and S. Garg, "Role of topical nepafenac in prevention and treatment of macular edema after vitreoretinal surgery," *Retina*, vol. 32, no. 2, pp. 250–255, 2012.
 - 32 D. S. Friedman, B. J. O'Colmain, B. Munoz et al., "Prevalence of age-related macular degeneration in the United States," *Archives of Ophthalmology*, vol. 122, no. 4, pp. 564–572, 2004.
 - 33 G. C. Brown, M. M. Brown, S. Sharma et al., "The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis," *Transactions of the American Ophthalmological Society*, vol. 103, pp. 173–186, 2005.
 - 34 J. C. Folk and E. M. Stone, "Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 17, pp. 1648–1655, 2010.
 - 35 P. A. Yourey, S. Gohari, J. L. Su, and R. F. Alderson, "Vascular endothelial cell growth factors promote the *in vitro* development of rat photoreceptor cells," *Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 18, pp. 6781–6788, 2000.
 - 36 M. A. Zarbin, "Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration," *Archives of Ophthalmology*, vol. 122, no. 4, pp. 598–614, 2004.
 - 37 M. Patel and C. C. Chan, "Immunopathological aspects of age-related macular degeneration," *Seminars in Immunopathology*, vol. 30, no. 2, pp. 97–110, 2008.
 - 38 S. C. Maloney, B. F. Fernandes, E. Castiglione et al., "Expression of cyclooxygenase-2 in choroidal neovascular membranes from age-related macular degeneration patients," *Retina*, vol. 29, no. 2, pp. 176–180, 2009.
 - 39 Y. Monnier, J. Zaric, and C. Rtiegg, "Inhibition of angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: from the bench to the bedside and back," *Current Drug Targets: Inflammation and Allergy*, vol. 4, no. 1, pp. 31–38, 2005.
 - 40 S. Gately and R. Kerbel, "Therapeutic potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in the management of tumor angiogenesis," *Progress in Experimental Tumor Research*, vol. 37, pp. 179–192, 2003.
 - 41 W. K. K. Wu, J. J. Sung, C. W. Lee, J. Yu, and C. H. Cho, "Cyclooxygenase-2 in tumorigenesis of gastrointestinal cancers: an update on the molecular mechanisms," *Cancer Letters*, vol. 295, no. 1, pp. 7–16, 2010.
 - 42 S. E. Yanni, J. M. Barnett, M. L. Clark, and J. S. Penn, "The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 50, no. 11, pp. 5479–5486, 2009.
 - 43 A. C. Amrite, S. P. Ayalasmayajula, N. P. S. Cheruvu, and U. B. Kompella, "Single periocular injection of celecoxib-PLGA microparticles inhibits diabetes-induced elevations in retinal PGE2, VEGF, and vascular leakage," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 47, no. 3, pp. 1149–1160, 2006.
 - 44 K. Takahashi, Y. Saishin, Y. Saishin et al., "Topical nepafenac inhibits ocular neovascularization," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 44, no. 1, pp. 409–415, 2003.
 - 45 S. J. Kim, H. S. Toma, J. M. Barnett, and J. S. Penn, "Ketorolac inhibits choroidal neovascularization by suppression of retinal VEGF," *Experimental Eye Research*, vol. 91, no. 4, pp. 537–543, 2010.
 - 46 S. J. Kim and H. S. Toma, "Inhibition of choroidal neovascularization by intravitreal ketorolac," *Archives of Ophthalmology*, vol. 128, no. 5, pp. 596–600, 2010.
 - 47 K. A. Rezaei, H. S. Toma, J. Cai, J. S. Penn, P. Sternberg, and S. J. Kim, "Reduced choroidal neovascular membrane formation in cyclooxygenase-2 null mice," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 52, no. 2, pp. 701–707, 2011.
 - 48 W. Hu, M. H. Criswell, A. Ottlecz et al., "Oral administration of lumiracoxib reduces choroidal neovascular membrane development in the rat laser-trauma model," *Retina*, vol. 25, no. 8, pp. 1054–1064, 2005.
 - 49 H. Takahashi, Y. Yanagi, Y. Tamaki, S. Uchida, and K. Muranaka, "COX-2-selective inhibitor, etodolac, suppresses choroidal neovascularization in a mice model," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 325, no. 2, pp. 461–466, 2004.
 - 50 P. L. McGeer and J. Sibley, "Sparing of age-related macular degeneration in rheumatoid arthritis," *Neurobiology of Aging*, vol. 26, no. 8, pp. 1199–1203, 2005.
 - 51 H. L. Wilson, D. M. Schwartz, H. R. F. Bhatt, C. E. McCulloch, and J. L. Duncan, "Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 137, no. 4, pp. 615–624, 2004.
 - 52 J. J. Wang, P. Mitchell, W. Smith, M. Gillies, F. Billson, and Blue Mountains Eye Study, "Systemic use of anti-inflammatory medications and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study," *Ophthalmic Epidemiology*, vol. 10, no. 1, pp. 37–48, 2003.
 - 53 S. A. Zweifel, M. Engelbert, S. Khan, and K. B. Freund, "Retrospective review of the efficacy of topical bromfenac (0.09%) as an adjunctive therapy for patients with neovascular age-related macular degeneration," *Retina*, vol. 29, no. 10, pp. 1527–1531, 2009.
 - 54 E. Chen, M. S. Benz, R. H. Fish et al., "Use of nepafenac (Nevanac) in combination with intravitreal anti-VEGF agents in the treatment of recalcitrant exudative macular degeneration requiring monthly injections," *Clinical Ophthalmology*, vol. 4, no. 1, pp. 1249–1252, 2010.
 - 55 Adjunctive Diclofenac with Verteporfin (ADD-V) Study Group, D. S. Boyer, P. M. Beer et al., "Effect of adjunctive diclofenac with verteporfin therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: phase II study," *Retina*, vol. 27, no. 6, pp. 693–700, 2007.
 - 56 C. A. Grant, "Combination therapy: Lucentis (ranibizumab injection) and xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09% in the treatment of chroidal neovascular membrane secondary to age-related macular degeneration," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 49, 2008, E-abstract 563.
 - 57 C. Flaxel, M. B. Schain, S. C. Hamon, and P. J. Francis, "Prospective randomized controlled trial of combination ranibizumab (Lucentis) and bromfenac (Xibrom) for neovascular age-related macular degeneration," *Retina*, vol. 32, no. 3, pp. 417–423, 2012.
 - 58 F. Gomi, M. Sawa, M. Tsujikawa, and K. Nishida, "Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration," *Retina*, vol. 32, no. 9, pp. 1804–1810, 2012.
 - 59 D. A. Antonetti, R. Klein, and T. W. Gardner, "Diabetic retinopathy," *New England Journal of Medicine*, vol. 366, no. 13, pp. 1227–1239, 2012.
 - 60 N. Bhagat, R. A. Grigorian, A. Tutela, and M. A. Zarbin, "Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment," *Survey of Ophthalmology*, vol. 54, no. 1, pp. 1–32, 2009.
 - 61 "Progression of retinopathy with intensive *versus* conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group," *Ophthalmology*, vol. 102, no. 4, pp. 647–661, 1995.
 - 62 "Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group," *British Medical Journal*, vol. 317, no. 7160, pp. 703–713, 1998.

- 63 A. P. Adamis and A. J. Berman, "Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy," *Seminars in Immunopathology*, vol. 30, no. 2, pp. 65–84, 2008.
- 64 C. A. Lange, P. Stavarakas, U. F. Luhmann et al., "Intraocular oxygen distribution in advanced proliferative diabetic retinopathy," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 152, no. 3, pp. 406–412, 2011.
- 65 Y. Suzuki, M. Nakazawa, K. Suzuki, H. Yamazaki, and Y. Miyagawa, "Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion," *Japanese Journal of Ophthalmology*, vol. 55, no. 3, pp. 256–263, 2011.
- 66 J. Zhou, S. Wang, and X. Xia, "Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy," *Current Eye Research*, vol. 37, no. 5, pp. 416–420, 2012.
- 67 S. D. Schoenberger, S. J. Kim, J. Sheng, K. A. Rezaei, M. Lalezary, and E. Cherny, "Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy and correlation with VEGF and inflammatory cytokines," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 53, no. 9, pp. 5906–5911, 2012.
- 68 T. Cheng, W. Cao, R. Wen, R. H. Steinberg, and M. M. LaVail, "Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA expression in cultured rat Muller cells," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 39, no. 3, pp. 581–591, 1998.
- 69 L. P. Aiello, R. L. Avery, P. G. Arrigg et al., "Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders," *New England Journal of Medicine*, vol. 331, no. 22, pp. 1480–1487, 1994.
- 70 E. I. M. Johnson, M. E. Dunlop, and R. G. Larkins, "Increased vasodilatory prostaglandin production in the diabetic rat retinal vasculature," *Current Eye Research*, vol. 18, no. 2, pp. 79–82, 1999.
- 71 T. S. Kern, C. M. Miller, Y. Du et al., "Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology," *Diabetes*, vol. 56, no. 2, pp. 373–379, 2007.
- 72 S. P. Ayalamayajula and U. B. Kompella, "Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits retinal vascular endothelial growth factor expression and vascular leakage in a streptozotocin-induced diabetic rat model," *European Journal of Pharmacology*, vol. 458, no. 3, pp. 283–289, 2003.
- 73 A. M. Jousen, V. Poulaki, N. Mitsiades et al., "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression," *The FASEB Journal*, vol. 16, no. 3, pp. 438–440, 2002.
- 74 E. D. Powell and R. Field, "Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis," *The Lancet*, vol. 284, no. 7349, pp. 17–18, 1964.
- 75 "Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," *Ophthalmology*, vol. 98, no. 5, supplement, pp. 757–765, 1991.
- 76 "Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. be DAMAD Study Group," *Diabetes*, vol. 38, no. 4, pp. 491–498, 1989.
- 77 Y. Hattori, K. Hashizume, K. Nakajima, Y. Nishimura, M. Naka, and K. Miyanaga, "The effect of long-term treatment with sulindac on the progression of diabetic retinopathy," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 23, no. 8, pp. 1913–1917, 2007.
- 78 E. Y. Chew, J. Kim, H. R. Coleman et al., "Preliminary assessment of celecoxib and microdiode pulse laser treatment of diabetic macular edema," *Retina*, vol. 30, no. 3, pp. 459–467, 2010.
- 79 N. M. Bressler, A. R. Edwards, R. W. Beck et al., "Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetonide with focal/grid photocoagulation," *Archives of Ophthalmology*, vol. 127, no. 12, pp. 1566–1571, 2009.
- 80 S. M. Hariprasad, D. Callanan, S. Gainey, Y. G. He, and K. Warren, "Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1%," *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 23, no. 6, pp. 585–589, 2007.
- 81 D. Callanan and P. Williams, "Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema," *Clinical Ophthalmology*, vol. 2, no. 4, pp. 689–692, 2008.
- 82 July 2012, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331005>.
- 83 M. Soheilian, S. Karimi, A. Ramezani, and G. A. Peyman, "Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies," *Retina*, vol. 30, no. 3, pp. 509–515, 2010.
- 84 A. M. Elbendary and M. M. Shahin, "Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema," *Retina*, vol. 31, no. 10, pp. 2058–2064, 2011.
- 85 C. Reis Ado, R. N. Vianna, R. S. Reis, and G. P. Cardoso, "Intravitreal injection of ketorolac tromethamine in patients with diabetic macular edema refractory to retinal photocoagulation," *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, vol. 73, no. 4, pp. 338–342, 2010.
- 86 R. M. Maldonado, R. N. G. Vianna, G. P. Cardoso, A. V. de Magalhães, and M. N. Burnier Jr., "Intravitreal injection of commercially available ketorolac tromethamine in eyes with diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation," *Current Eye Research*, vol. 36, no. 8, pp. 768–773, 2011.

KOMENTARZ



Dr n. med.
Joanna Siwiec-Prościńska
 Katedra Okulistyki
 i Klinika Okulistyczna,
 Uniwersytet Medyczny
 w Poznaniu

OPANOWANIE STANU ZAPALNEGO JEST MOŻLIWE dzięki zastosowaniu kortykosteroidów, terapia ta może jednak powodować wiele powikłań o poważnych następstwach. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) ciągle nie w pełni utrwaliły się w naszej świadomości jako skuteczny element terapii chorób narządu wzroku. Być może lektura omawianego artykułu, przedstawiającego od podstaw wskazania i efektywność podawania NLPZ, zmieni ten punkt widzenia. W dobie medycyny opartej na dowodach nie do przecenienia są przytoczone przez autorów wyniki badań uwzględniających grupę kontrolną, prowadzonych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby lub randomizowanych,

Wymienione we wstępie artykułu wskazania do podawania NLPZ, takie jak zapobieganie zwężeniu źrenicy w trakcie lub po operacji zaćmy, leczenie alergicznego zapalenia spojówek, pooperacyjnego stanu zapalnego, bólu lub torbielowatego obrzęku płamki, nie kończą listy wszystkich wskazań do ich stosowania. Wspomnieć można także o wykorzystywaniu tych leków w chorobach przedniego odcinka, takich jak zapalenie nadtwardówki i twardówki, po zabiegach keratotomii refrakcyjnej lub w takich chorobach tylnego odcinka oka, jak zwyrodnienie płamki związane z wiekiem albo retinopatia cukrzycowa. Dyskusja nad tymi ostatnimi wskazaniami wydaje się najciekawszą częścią prezentowanego artykułu. Udowodniono, że w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem znaczenie terapeutyczne może mieć także hamowanie odczynu zapalnego. Hipotezę tę potwierdza m.in. skuteczność w tej jednostce chorobowej octanu triamcynolonu. Choć w badaniach na zwierzętach potwierdzono, że NLPZ hamują rozwój neowaskularyzacji, konieczne są dalsze, bardziej szczegółowe badania kliniczne, także nad stosowaniem miejscowych NLPZ, choć na przykład w prospektywnych randomizowanych badaniach wykazano już skuteczność bromfenaku w terapii skojarzonej zwyrodnienia płamki. Dzięki NLPZ udało się również zahamować progresję związanego z cukrzycą obrzęku

plamki albo retinopatii cukrzycowej, być może w mechanizmie hamowania VEGF. W większości jednak były to preparaty stosowane doustnie. Gdy leki przeciwzapalne podawano bezpośrednio doszkliskowo, nie uzyskiwano jednoznacznych wyników, tak więc i ten obszar zastosowań NLPZ wymaga dalszych badań. Natomiast skuteczność tych leków w terapii torbielowatego obrzęku płamki wydaje się dowiedziona. Nepafenak okazał się najskuteczniejszym z NLPZ w leczeniu przewlekłego torbielowatego obrzęku płamki, będącego powikłaniem operacji zaćmy. Na podstawie wiarygodnych badań autorzy proponują ponadto stosowanie steroidów i NLPZ w profilaktyce obrzęku płamki w grupie chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia tego powikłania, tj. u chorych na cukrzycę i zapalenie błony naczyniowej. Ponadto za godne rozważenia uważają stosowanie NLPZ po zabiegach witreoretinalnych.

Autorzy omawianego artykułu rzetelnie stwierdzają, że brakuje szczegółowych badań nad mechanizmem dystrybucji leków do ciała szklistego i ich biodostępności u ludzi oraz sugerują konieczność prowadzenia dalszych obserwacji w tym zakresie. Pamiętać należy bowiem, że aby lek mógł wywrzeć swoje działanie, musi odpowiednio szybko i w dostatecznym stopniu przenikać do tkanki docelowej. Stężenie NLPZ w cieczy wodnistej zostało już oznaczone, trwają jednak badania nad ich przenikaniem do komory ciała szklistego. Kluczowym problemem w stosowaniu NLPZ w chorobach tylnego odcinka jest ich siła działania i właśnie stopień penetracji do komory ciała szklistego, a zatem i do siatkówki. Czołowe miejsca na liście leków dobrze penetrujących w głąb gałki ocznej zajmują ketorolak, bromfenak i amfenak (czynny metabolit nepafenaku). Według cytowanych przez autorów artykułu badań największe stężenie w ciele szklistym osiągają ketorolak, działający na pierwszą izoformę cyklooksygenazy, a także nepafenak, hamujący drugą izoformę tego enzymu. W świetle tej informacji rozstrzygnąć należy jeszcze, która z izoform ma największe znaczenie w modulowaniu stanu zapalnego w narządzie wzroku.

W końcowych rozważaniach trzeba zwrócić uwagę na konieczność kontrolowania stanu rogowki chorych przyjmujących NLPZ dłużej niż miesiąc, a także ostrożne rozważenie wskazań do ich podawania w przypadku nasilonego zespołu suchego oka albo po chirurgii refrakcyjnej (o czym informowano w odniesieniu do diklofenaku). Na pewno konieczne jest wtedy ograniczenie ilości środków konserwujących. Taką możliwość stwarza stosowanie wspomnianego w artykule nowego preparatu ketorolaku.