DOI: 10.24292/01.OT.300319.06

Nepafenak w praktyce lekarza okulisty – co decyduje o jego skuteczności i bezpieczeństwie stosowania?

Nepafenac in the practice of an ophthalmologist – what determines its effectiveness and safety of use?

Jarosław Woroń

[1] Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek
[2] Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Rafał Olszanecki

NAJWAŻNIEJSZE

Nepafenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym przeznaczonym do miejscowego stosowania w okulistyce o optymalnej farmakokinetyce i odpowiednim profilu bezpieczeństwa.

HIGHLIGHTS

Nepafenac is an non-steroid antiinflammatory drug designed for topical use in ophthalmology with an optimal pharmacokinetics and an suitable safety profile.

STRESZCZENIE

W terapii zapalnych chorób narządu wzroku okulista staje niejednokrotnie przed niełatwym wyborem strategii leczenia farmakologicznego. Warto pamiętać, że dostępne leki okulistyczne mogą zasadniczo różnić się między sobą, stąd tak istotne jest uwzględnienie profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego stosowanych leków. Odmienne mechanizmy działania, a także różna tolerancja miejscowo stosowanych leków mogą wpływać zarówno na efektywność, jak i bezpieczeństwo leczenia.

Słowa kluczowe: nepafenak, leczenie stanów zapalnych, zaćma

ABSTRACT

In the treatment of inflammatory eye diseases, the ophthalmologist often has to face a difficult choice of pharmacological treatment strategies. It is worth remembering that the available ophthalmic drugs may differ substantially from one another, hence it is important to take into account the pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of the drugs used. Different mechanisms of action as well as different tolerance of topically applied drugs can affect both the effectiveness and safety of the treatment.

Key words: nepafenac, inflammation treatment, cataract

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 01.08.2025; 22:05,43

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) w postaci kropli ocznych charakteryzują się znaczną różnorodnością zarówno pod względem struktury chemicznej, działań plejotropowych, jak i bezpieczeństwa stosowania. W praktyce lekarza okulisty wybór NLPZ, jeżeli istnieją wskazania kliniczne do jego użycia, nie może być przypadkowy i musi uwzględniać jego profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny. NLPZ, z uwagi na specyfikę działania, znalazły zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych i bólu przedniego odcinka gałki ocznej, w profilaktyce torbielowatego obrzęku plamki po procedurze fakoemulsyfikacji zaćmy oraz podtrzymywaniu znieczulenia i mydriazy w trakcie zabiegów okulistycznych. Jednym z NLPZ o szerokim spektrum wskazań oraz optymalnym profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym jest nepafenak. Jak już wspomniano, lek ten wyróżniają inne od dotychczas stosowanych NLPZ właściwości farmakologiczne [1–3]. Nepafenak jako jedyny lek w grupie jest prolekiem i charakteryzuje się obojętnie naładowaną lipofilną cząsteczką, która ułatwia jego dystrybucję do wszystkich tkanek oka. Po aplikacji na powierzchnię rogówki jest prawie natychmiast wchłaniany i przekształcany przez obecne wewnątrzgałkowo hydrolazy do amfenaku, który jest silnym i długo działającym inhibitorem COX-1 i COX-2. Po ok. 30 min od aplikacji osiąga stężenie maksymalne w cieczy wodnistej, przenika do siatkówki i naczyniówki, stabilizując barierę krew–oko. W praktyce jest stosowany w stanach zapalnych po operacji zaćmy, w prewencji rozwinięcia torbielowatego obrzęku plamki (CME, *cystoid macular edema*) u pacjentów z czynnikami ryzyka. Niewielka częstotliwość i natężenie działań niepożądanych oraz specyficzna dla leku farmakokinetyka powodują, że stanowi on ważny produkt w armamentarium lekarza okulisty. Warto przypomnieć, że czynnik uszkadzający błonę komórkową, w tym w narządzie wzroku, przyczynia się do aktywacji fosfolipazy A2 (PLA2), która rozkłada fosfolipidy błonowe do kwasu arachidonowego (AA, *arachidonic acid*). AA zostaje przekształcony do istotnych w procesie zapalenia mediatorów, jakimi są: prostaglandyny (E2, D2, F2-α), prostacykliny i tromboksany. Jednym z efektów działania NLPZ jest hamowanie aktywności cyklooksygenazy, co w konsekwencji doprowadza do zmniejszenia syntezy prostanoidów i hamuje nasilenie i propagację stanu zapalnego. Prostanoidy indukują również ekspresję czynników sprzyjających angiogenezie, takich jak VEGF i bFGF [4–7].

DLACZEGO NEPAFENAK?

W praktyce klinicznej musimy pamiętać, że większość NLPZ to słabe kwasy, które ulegają jonizacji pod wpływem filmu łzowego, co w konsekwencji ogranicza ich penetrację przez rogówkę. Optymalizacja pH preparatu poprawiająca penetrację przez rogówkę może zwiększać ryzyko podrażnienia gałki ocznej. Nepafenak z uwagi na unikalne właściwości fizykochemiczne to lek szczególny w tej grupie. Jest niesteroidowym prolekiem – amidowym analogiem amfenaku, który nie posiada ładunku powierzchniowego, o fizjologicznym pH wynoszącym 7,4 i lipofilnej strukturze, która sprawia, że własności farmakokinetyczne leku są optymalne. Jak już wspomniano, lek po aplikacji na powierzchnię oka jest metabolizowany *in situ* do amfenaku przez wewnątrzgałkowe hydrolazy. Ich aktywność maleje od siatkówki i naczyniówki, przez tęczówkę i ciało rzęskowe, do rogówki, co sprawia, że lek ulega celowanej dystrybucji do tych kompartmentów narządu wzroku, w których działanie przeciwzapalne leku jest szczególnie pożądane, ograniczając równocześnie ryzyko występowania działań niepożądanych. Amfenak jest silnym inhibitorem COX-1 (IC50 = 0,25 μM) i COX-2 (IC50 = 0,15 μM), co powoduje dłuższe i silniejsze hamowanie syntezy prostaglandyn w porównaniu z innymi NLPZ. *Ex vivo* jednorazowa aplikacja leku zmniejsza syntezę prostaglandyn w tęczówce i ciele rzęskowym o 85–95%, a w siatkówce i naczyniówce o 55%. W przeciwieństwie do dostępnych na rynku farmaceutycznym kropli ocznych diklofenaku 0,1% efekt ten utrzymuje się dłużej, odpowiednio 6 h i 4 h. Nepafenak, w przeciwieństwie do placebo, hamuje akumulację protein w cieczy wodnistej o 61%, a syntezę PGE2 o 98%. Ulega szybkiemu przenikaniu przez rogówkę i twardówkę, 5–6 razy szybciej niż diklofenak 0,1%, i osiąga tylny biegun oka. Perfuzja przez powierzchnię rogówki wynosi ok. 5 min, co w przypadku leków z grupy NLPZ jest okresem krótkim i z klinicznego punktu widzenia optymalnym. Z uwagi na brak kumulacji leku na powierzchni oka ograniczone zostaje ryzyko powikłań, które mogą obejmować rogówkę. Nepafenak osiąga stężenie maksymalne (C_{max}) w czasie 30 min od podania, po czym bezpośrednio dochodzi do metabolizmu do amfenaku, co potencjalizuje działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne leku. Nepafenak osiąga 3,6 razy wyższe stężenie maksymalne w cieczy wodnistej niż ketorolak i ponad 8 razy większe, niż osiąga w narządzie wzroku bromfenak. Nepafenak znajduje zastosowanie kliniczne w prewencji CME. Największa częstość występowania tego powikłania przypada na 4.–12. tydzień po zabiegu. Subkliniczny, „angiograficzny" CME występuje u blisko 20–30% pacjentów, ostra, pełnoobjawowa postać zaś u 1–2% osób, które przebyły niepowikłaną fakoemulsyfikację zaćmy. Sugerowany jest związek między rozwojem pooperacyjnego CME a przerwaniem bariery krew–ciecz wodnista, co uzasadnia – ze względu na profil farmakologiczny – zastosowanie NLPZ podawanych do worka spojówkowego. Nie sposób nie zauważyć, że pod wpływem urazu operacyjnego dochodzi do nasilenia syntezy prostanoidów i ich dystrybucji z tęczówki, ciała rzęskowego i nabłonka soczewki oraz do ich akumulacji w cieczy wodnistej. Nadmiar PGE2 prowadzi do destabi-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 01.08.2025; 22:05,43

lizacji bariery krew–siatkówka, wzrostu przepuszczalności naczyń i w efekcie do obrzęku siatkówki. Związane z tym pogorszenie widzenia zazwyczaj jest przejściowe, ale nawet po wycofaniu odczynu zapalnego jest możliwe jego trwałe upośledzenie, jeżeli nie zostanie zastosowane odpowiednie leczenie. W praktyce w leczeniu torbielowatego obrzęku plamki ważne jest wykrycie etiologii zaburzenia: pooperacyjny CME można leczyć, używając podawanych miejscowo glikokortykosteroidów i/lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych bądź w uzasadnionych przypadkach kojarząc jednocześnie obydwie grupy leków. Glikokortykosteroidy w postaci kropli ocznych skutecznie hamują stan zapalny; ale nie wolno zapominać o potencjalnych działaniach niepożądanych, szczególnie przy ich przedłużonym podawaniu. W przypadku stosowania nepafenaku jego szybka i równomierna dystrybucja w kierunku tylnego odcinka gałki ocznej jest kluczowa i możliwa z uwagi na to, że występuje on w postaci proleku. Kluczowe dla efektu klinicznego jest to, że po jego aplikacji dochodzi do silnego zahamowania aktywności COX i stabilizacji bariery krew–oko. Dla skuteczności terapeutycznej ważne jest, aby aplikowany lek osiągnął stężenie terapeutyczne w tkankach oka, a przede wszystkim w siatkówce, co w przypadku nepafenaku jest możliwe dzięki jego profilowi farmakokinetyczno-farmakodynamicznemu. Warto także pamiętać, że istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia CME są: utrzymujący się stan zapalny, zaburzenia powierzchni szklistkowo-siatkówkowej, retinopatia cukrzycowa, choroby serca i naczyń oraz zwyrodnienie barwnikowe siatkówki. W modelu eksperymentalnym udowodniono, że nepafenak cechuje zdolność hamowania zmian metabolicznych i morfologicznych powstających we wczesnej retinopatii cukrzycowej. Zatrzymanie apoptozy komórek śródbłonka, leukostazy oraz degeneracji kapilar uzyskano dzięki aplikacji kropli ocznych, w tym z NLPZ, bez konieczności stosowania leków systemowych i iniekcji. Warto pamiętać, że – co prawda powstający z nepafenaku – amfenak nie hamuje produkcji czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), jednak efektywnie redukuje syntezę prostanoidów oraz proliferację śródbłonka naczyń. Nepafenak również wstrzymuje neowaskularyzację. Nepafenak hamuje proces rewaskularyzacji, a działanie to jest bardziej efektywne niż w przypadku stosowania diklofenaku i ketoloraku [8–14].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA NEPAFENAKU

Lek jest wskazany w profilaktyce i leczeniu bólu pooperacyjnego oraz stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy u osób dorosłych, a także w celu zmniejszenia ryzyka pooperacyjnego obrzęku plamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usuwania zaćmy u dorosłych pacjentów z cukrzycą [14].

JAK DAWKOWAĆ NEPAFENAK?

Kluczowy dla skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania leku jest schemat jego dawkowania. W przypadku nepafenaku zaleca się, aby leczenie rozpoczynać przed zabiegiem i kontynuować jego podawanie przez dłuższy okres w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia późnego CME, nie wolno jednak zapominać, że przy przedłużonym stosowaniu należy monitorować stan pacjenta pod kątem możliwości pojawienia się niekorzystnych zmian w rogówce. W praktyce klinicznej sprawdza się schemat podawania leku, który zakłada aplikację 3 razy dziennie 1 kropli leku do worka spojówkowego roztworu 0,1% w dniu poprzedzającym zabieg. Następnie w dniu zabiegu nepafenak podawany jest podobnie 3 razy po 1 kropli, przy czym dodatkowo należy go podać 30–120 min przed zabiegiem. Po zakończeniu zabiegu lek powinien być stosowany również w dawce 3 × 1 kropla do worka spojówkowego przez okres 60 dni, nie należy jednak zapominać, że maksymalny czas stosowania leku nie powinien przekraczać 90 dni. Oczywiście mając na względzie personalizację terapii farmakologicznej, przedstawiony schemat podawania leku może ulegać modyfikacji, a istotnymi czynnikami, jakie należy wziąć pod uwagę, są: wiek pacjenta, zaawansowanie i stopień wyrównania cukrzycy oraz przebyte w przeszłości nawracające zapalenia przedniego odcinka oka. Nie bez znaczenia praktycznego są także charakterystyka przeprowadzonego zabiegu, rodzaj wszczepianej soczewki oraz przebieg zabiegu z powikłaniami. Warto pamiętać, że u pacjentów szczególnego ryzyka lek może być podawany nawet 3 dni przed terminem zbliżającej się operacji. Nepafenak może być łączony z miejscowo stosowanymi glikokortykosteroidami, których czas podawania nie powinien przekraczać 4 tygodni. W wyniku skojarzenia obydwu leków uzyskujemy efekt addycyjny, o czym warto pamiętać w praktyce lekarza okulisty. Co więcej, w przypadku stosowania roztworu 0,3% leku może on być podawany raz na dobę [12–14].

RYZYKO WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PODCZAS TERAPII NEPAFENAKIEM

Nepafenak charakteryzuje się optymalnym profilem bezpieczeństwa. Bardzo rzadko opisywano zapalenie rogówki, w tym punktowe, uczucie obecności ciała obcego w oczach, a także strupki na brzegach powiek. Rzadko mogą również wystąpić wysięk do naczyniówki, ból oka oraz dyskomfort w okolicy oczu, zapalenie powiek, świąd oka, nasilone łzawienie czy przekrwienie spojówek. Ponadto rzadko pojawiają się nudności, ból głowy i wymioty. W przypadku osób z cukrzycą warto pamiętać o możliwości wystąpienia punktowego zapalenia rogówki.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 01.08.2025; 22:05,43

CZY SĄ PACJENCI, U KTÓRYCH NIE MOŻNA ZASTOSOWAĆ NEPAFENAKU?

Leku nie należy stosować w przypadku nadwrażliwości na którykolwiek składnik preparatu lub inne NLPZ ze względu na to, że możliwe jest występowanie nadwrażliwości krzyżowej na nepafenak i inne NLPZ. Nepafenak w stężeniu 0,3% powinno się ostrożnie stosować u pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka pooperacyjnego obrzęku plamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy z uwagi na ograniczoną liczbę danych na ten temat. W trakcie leczenia należy unikać ekspozycji na światło słoneczne. Stosowanie miejscowych NLPZ może prowadzić do zapalenia rogówki. Istnieją doniesienia, że chlorek benzalkoniowy, będący jedną z substancji pomocniczych, może powodować punktowatą keratopatię i/lub toksyczną wrzodziejącą keratopatię, dlatego wymaga się starannego monitorowania osób często i długotrwale stosujących lek, dotyczy to w szczególności populacji pacjentów stosujących lek do 90 dni.

CO WIEMY NA TEMAT INTERAKCJI NEPAFENAKU Z INNYMI JEDNOCZEŚNIE STOSOWANYMI LEKAMI?

Ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji nepafenaku z innymi jednocześnie stosowanymi lekami jest bardzo niskie. Biorąc pod uwagę mechanizmy działania analogów prostaglandyn i nepafenaku, nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania. Jednoczesne podawanie miejscowych NLPZ oraz działających miejscowo glikokortykosteroidów może zwiększać ryzyko zaburzeń gojenia, jednak sytuacje takie w praktyce klinicznej są rzadko obserwowane. Jednoczesne stosowanie z lekami wydłużającymi czas krwawienia może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia, a ryzyko to powinno być oceniane indywidualnie.

PODSUMOWANIE

Wybór NLPZ w okulistyce powinien się opierać na skuteczności i bezpieczeństwie zastosowanej terapii farmakologicznej. Liczne NLPZ dostępne w postaci preparatów okulistycznych różnią się między sobą, stąd też istotne w praktyce lekarza okulisty jest dokonanie optymalnego wyboru leku dla pacjenta przy uwzględnieniu zarówno cech patologii narządu wzroku, jak i cech zastosowanego leku [14].

ADRES DO KORESPONDENCJI
dr n. med. Jarosław Woroń
Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo

1. Chin MS, Nagineni CN, Hooper LC, et al. Cyclooxygenase-2 gene expression and regulation in human retinal pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 2338-2346.
2. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Surv Ophthalmol 2010; 55: 108-133.
3. Jones B, Neville MW. Nepafenac: an ophthalmic nonsteroidal antiinflammatory drug for pain after cataract surgery. Ann Pharmacother 2013; 47: 892-896.
4. Guo S, Patel S, Baumrind B, et al. Management of pseudophakic cystoid macular edema. Surv Ophthalmol 2015; 60: 123-137.
5. O'Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1131-1137.
6. Schoenberger SD, Miller DM, Petersen MR, et al. Nepafenac for epiretinal membrane surgery. Ophthalmology 2011; 118: 1482.e1--1482.e3.
7. Naithani P, Puranik S, Vashisht N, et al. Role of topical nepafenac in prevention and treatment of macular edema after vitreoretinal surgery. Retina 2012; 32: 250-255.
8. Gamache DA, Graff G, Brady MT, et al. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma--induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. Inflammation 2000; 24: 357-370.
9. Colin J, Paquette B. Comparison of the analgesic efficacy of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: a phase II, randomized, double-masked trial. Clin Ther 2006; 28: 527-536.
10. Durrie DS, Kennard MG, Boghossian AJ. Effects of nonsteroidal ophthalmic drops on epithelial healing and pain in patients undergoing bilateral photorefractive keratectomy (PRK). Adv Ther 2007; 24(6): 1278-1285.
11. Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. Retina 2012; 32: 1804-1810.
12. Sahoo S, Baruna A, Myint KT, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory agents for diabetic cystoid macular oedema (review). The Cochrane Library 2015; 2: 1-17.
13. 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 band permeation of external ocular barriers. Inflammation 2000; 24(4): 371-384.
14. Cardascia N, Palmisano C, Centoducati T, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant therapy in the prevention of macular edema after cataract surgery. Int Ophthalmol 2017; 37: 1127-1131.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 01.08.2025; 22:05,43