

Miejscowe zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w terapii obrzęku plamki w oczach po *pars plana* witrektomii z endotamponadą olejem silikonowym – opis przypadków

The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of macular edema in eyes after pars plana vitrectomy with silicon oil endotamponade – a case series report



Izabella Karska-Basta, Bożena Romanowska-Dixon,
Agnieszka Kubicka-Trzaska

Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej, Katedra Okulistyki, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

NAJWAŻNIEJSZE

Udział ciała szklanego w transporcie wewnątrzgałkowym do tylnego odcinka oka niesteroidowych leków przeciwzapalnych podawanych w postaci kropli ocznych jest ograniczony.

HIGHLIGHTS

Involvement of the vitreous body in the distribution of ophthalmic suspension containing a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug within the posterior segment of the eye does not seem to be considerable.

STRESZCZENIE

Cel pracy: Ocena wpływu miejscowego podania nepafenaku w postaci kropli do oka na obrzęk centralnej siatkówki.

Materiał i metody: Trzech chorych w wieku średnio 68 lat leczono miejscowo niesteroidowym preparatem przeciwzapalnym 0,1% nepafenaku z powodu obrzęku plamki w oczach po *pars plana* witrektomii z endotamponadą olejem silikonowym. Ocenie poddano morfologię plamki za pomocą optycznej koherentnej tomografii i funkcję oka na podstawie badania ostrości wzroku na tablicach Snellena.

Wyniki: U wszystkich chorych w obrazie optycznej koherentnej tomografii stwierdzono poprawę morfologii plamki z redukcją centralnej grubości siatkówki, najlepiej skorygowana ostrość wzroku utrzymywała się na tym samym poziomie w okresie obserwacji.

Wniosek: Nasze obserwacje sugerują ograniczony udział ciała szklanego w transporcie wewnątrzgałkowym do tylnego odcinka oka niesteroidowych leków przeciwzapalnych podawanych w postaci kropli ocznych.

Słowa kluczowe: nepafenak, obrzęk plamki, witrektomia

ABSTRACT

The aim of the study: To evaluate the influence of ophthalmic suspension of nepafenac on the central retina edema.

Material and method: Three patients treated with a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug nepafenac 0.1% ophthalmic suspension for the reduction of postoperative macular edema associated with *pars plana* vitrectomy with silicon oil endotamponade. In all patients macular morphology was assessed using optical coherence tomography and best corrected visual acuity with Snellen charts.

Results: Improvement of macular morphology and central retinal thickness reduction were observed in all patients. Best corrected visual acuity remained unchanged during the follow-up period.

Conclusion: Based on our observations we suggest that the involvement of the vitreous body in the distribution of ophthalmic suspension of a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug within the posterior segment of the eye does not seem to be significant.

Key words: nepafenac, macular edema, vitrectomy

WSTĘP

Zawiesina 0,1% nepafenaku to niesteroidowy preparat przeciwzapalny przeznaczony do stosowania w postaci kropli ocznych. Produkt został dopuszczony do użycia jako lek przeciwbólowy i przeciwzapalny okołoperacyjnie w leczeniu zaćmy [1] w 2007 r. w Stanach Zjednoczonych i Europie. Ponadto w Europie stosowany jest miejscowo w postaci kropli do oka w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po operacjach zaćmy u chorych z cukrzycą [2–4].

Unikatowość nepafenaku wynika z tego, że ma on właściwości proleku, tj. ulega deaminacji do aktywnego wolnego analogu kwasu arylooctowego – amfenaku [5]. Oba są odwracalnymi inhibitorami cyklooksygenaz COX-1 i COX-2 [5, 6], co zapobiega tworzeniu mediatorów stanu zapalnego, w tym prostaglandyn, uczestniczących w przerwaniu bariery krew–ciecz wodnista i zwiększających przepuszczalność naczyń krwionośnych będącą przyczyną obrzęku i zapalenia [7, 8]. Hamowanie syntezy prostaglandyn i nieuszczelnności naczyń po miejscowym podaniu nepafenaku do oka wykazali Kapin i wsp. [9].

CEL

Celem naszej pracy jest prezentacja trzech przypadków klinicznych leczonych nepafenakiem z powodu rozpoznanego obrzęku płamki w oczach po *pars plana* witrektomii z endotamponadą olejem silikonowym.

MATERIAŁ I METODY

Obserwacją objęto trzech chorych: dwóch mężczyzn i jedną kobietę w wieku 64–75 lat (średni wiek: 68 lat), u których w Klinice Okulistyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie wykonano 23G *pars plana* witrektomię z powodu otworopochodnego odwarstwienia siatkówki. Dwojgu chorym podano olej silikonowy 1000, w jednym oku został użyty Densiron. Podczas pierwszej wizyty kontrolnej, po 7 dniach od zabiegu, zdiagnozowano obrzęk płamki przy użyciu optycznej koherentnej tomografii (OCT, *optical coherence tomography*). Włączono leczenie w postaci kropli ocznych: zawiesiny 0,1% nepafenaku 3 razy dziennie przez 60 dni. Oceniano najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA, *best corrected visual acuity*), centralną grubość siatkówki (CRT, *central retinal thickness*) oraz obrzęk płamki przy użyciu OCT przed włączeniem leczenia i następnie po 60 dniach od rozpoczęcia terapii.

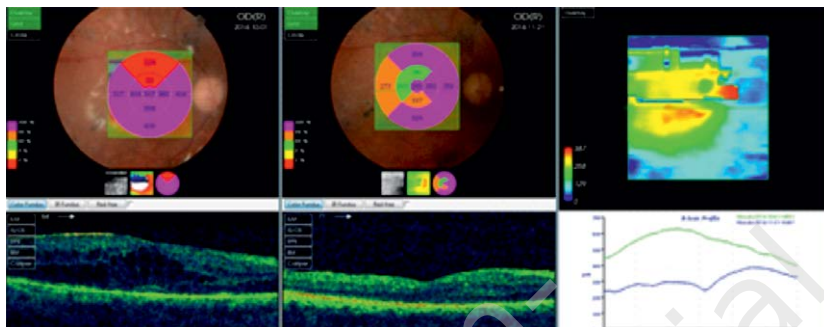
WYNIKI

Centralna grubość siatkówki w OCT zmniejszyła się średnio z 502 µm do 317 µm (o 37% w stosunku do wartości wyjściowej) (ryc. 1).

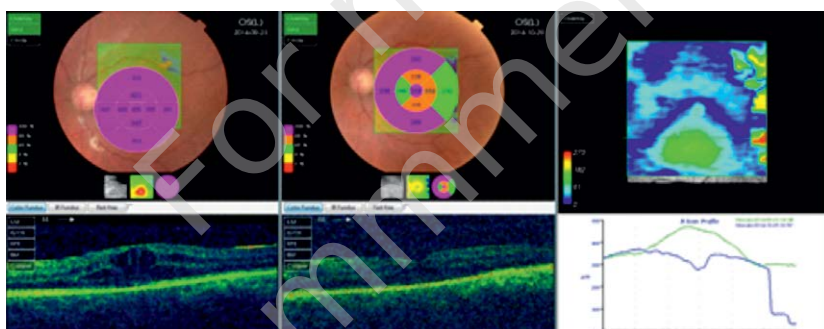
RYCINA 1

Obrazy optycznej koherentnej tomografii z wartościami centralnej grubości siatkówki wyjściowo oraz po 60 dniach od włączenia leczenia miejscowego nepafenakiem w badanej grupie chorych.

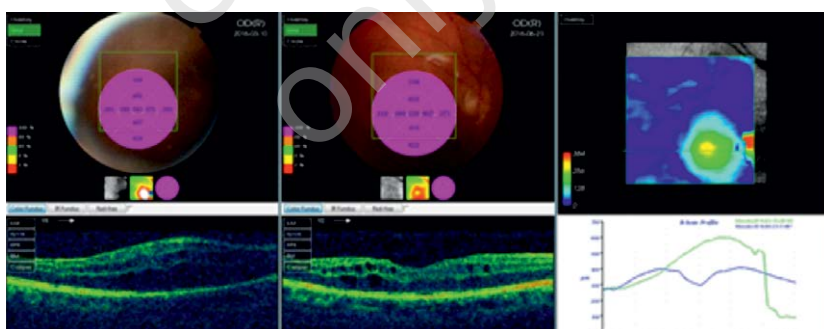
Pacjent 1. S.W., 75 lat.



Pacjent 2. S.S., 66 lat.



Pacjent 3. J.H., 64 lata.



Najlepiej skorygowana ostrość wzroku przed włączeniem leczenia wynosiła u kolejnych pacjentów: 0,2; 0,2; 0,05; i utrzymywała się na tym samym poziomie podczas wizyty kontrolnej po zakończeniu terapii.

U wszystkich chorych podczas kontrolnego OCT stwierdzono poprawę morfologii siatkówki z redukcją obrzęku. Widoczne było uszkodzenie warstwy fotoreceptorów w plamce. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli 1.

TABELA 1

Wyniki badań wyjściowe oraz kontrolne po 60 dniach od włączenia leczenia miejscowego nepafenakiem w badanej grupie chorych.

Numer pacjenta i jego wiek	Ocena CRT		Ocena BCVA	
	Wyjściowa (μm)	60. dzień (μm)	Wyjściowa (Snellen)	60. dzień (Snellen)
1. 75 lat	507	295	0,05	0,05
2. 66 lat	455	318	0,2	0,2
3. 64 lata	543	339	0,2	0,2

CRT (*central retinal thickness*) – centralna grubość siatkówki, BCVA (*best corrected visual acuity*) – najlepsza skorygowana ostrość wzroku.

OMÓWIENIE

Nie do końca są znane szlaki dystrybucji nepafenaku, lecz skuteczność miejscowego zakraplania na powierzchnię oka w leczeniu obrzęku centralnej siatkówki świadczy o tym, że substancja czynna dociera do tylnego odcinka oka. Potwierdzeniem tego mogą być opisane przez nas przypadki trzech chorych skutecznie leczonych miejscowo kroplami 0,1% nepafenaku z powodu obrzęku plamki. U pacjentów tych ze względu na wcześniejszą endotamponadę olejem silikonowym dotarcie substancji czynnej do centralnej siatkówki przez ciało szkliste było utrudnione lub wręcz niemożliwe. W wytłumaczeniu drogi dystrybucji leku należy brać pod uwagę drogę naczyniówkową.

W badaniach *in vitro* i *ex vivo* wykazano, że nepafenak szybko przenika przez rogówkę i twardówkę, po czym pod wpływem amidaz ulega przekształceniu w amfenak. Proces ten zachodzi przede wszystkim w tęczęwce i ciele rzęskowym oraz siatkówce/naczyniówce [10]. Należy również zauważyć, że stężenie prostaglandyn i aktywność COX są najwyższe w tęczęwce i ciele rzęskowym, niższe zaś, choć nadal istotne klinicznie – w obrębie siatkówki [11, 12].

Przedkliniczne i kliniczne badania farmakodynamiki leku w siatkówce [3, 13] dostarczają dowodów wskazujących, że po podaniu miejscowym nepafenaku on sam i/lub amfenak docierają do siatkówki, naczyniówki i ciała szklistego. Zgodnie z powyższym Bucolo i wsp. [14] donoszą, iż nepafenak podawany miejscowo do oka szczura w modelu zwierzęcym zapalenia błony naczyniowej wywołanego podaniem lipopolisacharydu skutecznie obniża stężenie prostaglandyn (PGE_2) w siatkówce, choć w mniejszym stopniu niż indometacyna czy bromfenak. A zatem zasadniczym celem badań opisanych w niniejszym artykule była ocena wpływu podania miejscowego do oka na biodostępność nepafenaku i amfenaku w odcinku tylnym oka oraz poszerzenie zrozumienia potencjalnych szlaków dystrybucji tych cząstek do tkanek odcinka tylnego oka. Biodystrybucję nepafenaku i amfenaku oceniano w badaniach na królikach i małpach po jednorazowym lub wielokrotnym podaniu zawiesiny nepafenaku w postaci kropli ocznych do jednego oka.

Penetracja do tkanek oka i siła działania to kluczowe czynniki skuteczności leków okulistycznych. Natomiast właściwości anatomiczne i fizjologiczne oka, takie jak jego ukrwienie, metabolizm, oraz obecność receptorów/transporterów błonowych i ścisłych połączeń międzykomórkowych stanowią unikalne wyzwanie dla rozprowadzenia leku w obrębie odcinka przedniego, a jeszcze bardziej odcinka tylnego oka [15–17].

Szlaki dystrybucji leków okulistycznych od podania do worka spojówkowego do dotarcia do odcinka tylnego oka nie zostały dobrze poznane. Jeden z proponowanych szlaków dystrybucji do odcinka tylnego gałki ocznej (a konkretnie do ciała szklistego) prowadzi przez rogówkę, komorę przednią, soczewkę, źrenicę i tęczęwkę oraz wyrostki ciała rzęskowego [15, 17]. Szlak ten jednak wydaje się najmniej prawdopodobny, ponieważ obejmuje rozmieszczenie leku w kierunku przeciwnym do przepływu cieczy wodnistej, a dostępne dowody nie przemawiają za kluczową rolę szklistki w dystrybucji leków w obrębie odcinka tylnego oka. Pomimo opisywanych w badaniach na królikach i małpach wysokich stężeń nepafenaku i amfenaku w tęczęwce i ciele rzęskowym niskie i krótkotrwałe stężenia obu analizowanych substancji w ciele szklistym wskazują, iż najprawdopodobniej nie odgrywa ono istotnej roli jako rezerwuuar leku czy też element jego szlaku dystrybucji. Nie wpływa to na możliwość penetracji przezrogówkowej leku do komory przedniej ani na jego rozprowadzanie do twardówki w mechanizmie odpływu wraz z następczą dystrybucją z odcinka przedniego do tylnego. Niemniej jednak nie są dostępne dane mechanistyczne potwierdzające bądź podważające istnienie takiego szlaku.

Alternatywny i bardziej prawdopodobny szlak wychwytu leku w odcinku tylnym po podaniu miejscowym wiedzie przez spojówkę i leżącą poniżej twardówkę, następnie zaś dociera do naczyniówki oraz nabłonka barwnikowego siatkówki [15, 17]. Sugerowano, iż do sterowania procesem dyfuzji biernej leków przez twardówkę i naczyniówkę oraz do ich rozprowadzenia w obrębie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*) niezbędny

jest trwały gradient stężeń [18]. Przytoczone wyniki badań przedstawiają wysokie, utrzymujące się stężenia nepafenaku i amfenaku w twardówce i naczyniówce po zakropieniu nepafenaku do oka [19].

Na podstawie uzyskanych przez Chastaina i wsp. [19] wyników badań na zwierzętach zaproponowano szlak dystrybucji nepafenaku i amfenaku do tkanek odcinka tylnego oka, obejmujący transport leku do twardówki, naczyniówki i siatkówki w drodze wchłaniania przez spojówkę/twardówkową, z transportem z odcinka przedniego do tylnego omijającym ciało szkliste, najprawdopodobniej w obrębie naczyniówki bądź przestrzeni nadnaczyniówkowej. Możliwy jest również alternatywny szlak okołogałkowy obejmujący penetrację leku obecnego w filmie łzowym do sklepień spojówki z szybką penetracją przez spojówkę gałkową do twardówki i oczodołu, skąd lek dociera do siatkówki [18]. Należy przy tym zauważyć, że sklepienie spojówki rozciąga się aż do równika, co daje lekom podawanym miejscowo istotny dostęp do przestrzeni pozagałkowej.

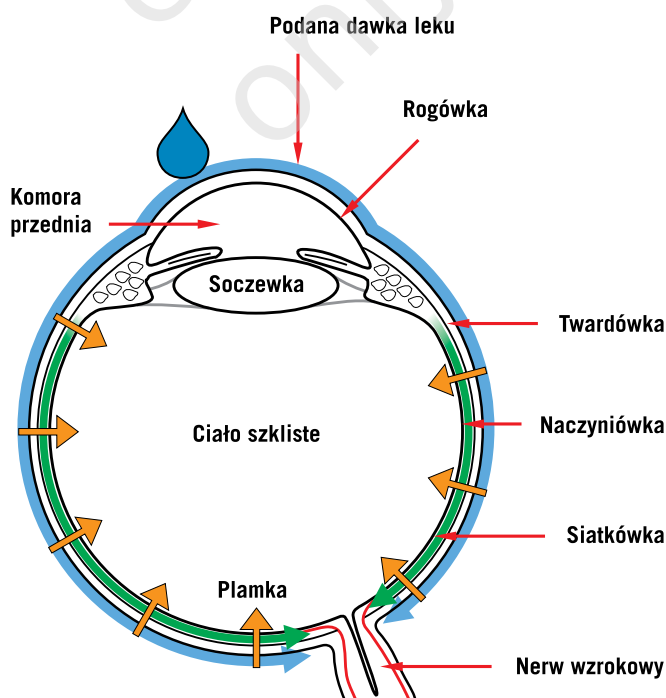
Wyniki badań doświadczalnych wykazały również, iż przedostanie się leku do odcinka tylnego oka zachodzi przede wszystkim przez miejscowe szlaki dystrybucji. Ponadto na podstawie gradientu stężeń stwierdzonego

w tkankach tylnego odcinka gałki ocznej można przypuszczać, iż ciało szkliste nie uczestniczy w istotnym stopniu w szlaku dystrybucji nepafenaku i amfenaku do centralnej części siatkówki oraz naczyniówki. Dodatkowo, obserwowane utrzymujące się stężenia nepafenaku w tylnym odcinku oka sugerują obecność rezerwuaru leku będącego stałym źródłem uwalniania jego i jego metabolitu. Jest to spójne z wynikami badań klinicznych przeprowadzonych na ludziach, które wykazały, iż nepafenak w postaci zawiesiny okulistycznej 0,1% (schemat podawania: trzy razy dziennie) i 0,3% (schemat podawania: raz dziennie) skutecznie znosi ból i zapalenie po operacjach zaćmy [1, 20, 21] Ponadto nepafenak 0,1% w postaci kropli do oczu cechował się istotną statystycznie i klinicznie skutecznością w profilaktyce obrzęku płamki u pacjentów z cukrzycą po zabiegach chirurgicznych zaćmy [3].

Na podstawie łącznych wyników badań na królikach i małpach zasugerowano szlak dystrybucji nepafenaku i amfenaku do tkanek odcinka tylnego oka obejmujący najprawdopodobniej transport tych cząstek z odcinka przedniego do tylnego drogą naczyniówkową/nadnaczyniówkową lub okołogałkową, a także przez twardówkę do naczyniówki i siatkówki [19] (ryc. 2).

RYCINA 2

Proponowany schemat przenikania nepafenaku i amfenaku do tkanek tylnego odcinka oka po miejscowym podaniu zawiesiny nepafenaku w postaci kropli do oczu. Strzałki niebieska i zielona przedstawiają odpowiednio szlaki okołogałkowy i naczyniówkowy/nadnaczyniówkowy. Strzałka pomarańczowa wskazuje rozmieszczenie drogą wewnątrzgałkową przez twardówkę, naczyniówkę i siatkówkę.



WNIOSKI

Podanie miejscowo nepafenaku w postaci kropli do oka u pacjentów po zabiegu *pars plana* witekтомii z endotamponadą olejem silikonowym wpływa korzystnie na morfologię płamki. Udział szklistki w rozprowadzaniu leku w obrębie tylnego odcinka oka po podaniu miejscowym wydaje się minimalny, co potwierdzają również nasze obserwacje. Do uwiarygodnienia tych wyników konieczne są jednak randomizowane badania kontrolne oraz objęcie obserwacją większej grupy chorych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Izabella Karska-Basta

Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej, Katedra Okulistyki,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
31-501 Kraków, ul. Kopernika 38
e-mail: izabasta@gmail.com

Piśmiennictwo

- Lane SS, Modi SS, Lehmann RP, et al. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 53-58.
- Hariprasad SM, Callanan D, Gainer S, et al. Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1%. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23: 585-590.
- Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1259-1269.
- Wolf EJ, Braunstein A, Shih C, et al. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1546-1549.
- Walters T, Raizman M, Ernest P, et al. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1539-1545.
- Gamache A, 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.
- Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992; 36: 259-284.
- Smyth EM, Fitzgerald GA. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes & related compounds. In: Katzung B. (ed). *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw Hill, New York 2007: 293-308.
- Kapin MA, Yanni JM, Brady MT, et al. Inflammation-mediated retinal edema in the rabbit is inhibited by topical nepafenac. *Inflammation* 2003; 27: 281-291.
- Ke TL, Graff G, Spellman JM, et al. 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: 371-384.
- Kulkarni PS, Srinivasan BD. Cyclooxygenase and lipoxygenase pathways in anterior uvea and conjunctiva. *Prog Clin Biol Res* 1989; 312: 39-52.
- Radi ZA, Render JA. The pathophysiologic role of cyclooxygenases in the eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24: 141-151.
- Lindstrom R, Kim T. Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 397-404.
- Bucolo C, Marrazzo G, Platania CBM, et al. Effects of topical indomethacin, bromfenac and nepafenac on lipopolysaccharide-induced ocular inflammation. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66: 954-960.
- Koevary SB. Pharmacokinetics of topical ocular drug delivery: potential uses for the treatment of diseases of the posterior segment and beyond. *Curr Drug Metab* 2003; 4: 213-222.
- Maurice DM, Mishima S. Ocular pharmacokinetics. In: Sears ML (ed). *Pharmacology of the Eye: Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer-Verlag, Berlin 1986: 19-116.
- Maurice DM. Drug delivery to the posterior segment from drops. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 41-52.
- Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, et al. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 2010-2032.
- Chastain JE, Sanders ME, Curtis MA, et al. Distribution of topical ocular nepafenac and its active metabolite amfenac to the posterior segment of the eye. *Exp Eye Res* 2016; 145: 58-67.
- Nardi M, Lobo C, Bereczki A, et al. Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of nepafenac 0.1% for cataract surgery *Clin Ophthalmol* 2007; 1: 527-533.
- Modi SS, Lehmann RP, Walters TR, et al. Once-daily nepafenac ophthalmic suspension 0.3% to prevent and treat ocular inflammation and pain after cataract surgery: phase 3 study. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40: 203-211.