DOI: 10.24292/01.OT.300619.03

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w okulistyce

Efficacy and safety of using non-steroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology

Jarosław Woroń[1, 2]

[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

For non-commercial use only

NAJWAŻNIEJSZE

Zasadniczą rolę w doborze NLPZ u określonego pacjenta odgrywa indywidualizacja terapii.

HIGHLIGHTS

The individualization of the therapy plays a fundamental role in the selection of NSAIDs in particular patients.

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) są jedną z najczęściej wykorzystywanych grup leków w farmakoterapii okulistycznej. Zarówno liczne wskazania do stosowania NLPZ, jak i rola prostaglandyn w patomechanizmie chorób narządu wzroku sprawiają, że grupa tych leków wciąż się rozwija. Lekarz okulista ma do dyspozycji kilka NLPZ, które różnią się między sobą głównie parametrami farmakokinetycznymi. Ich wybór powinien być zindywidualizowany, w każdym odrębnym przypadku należy wdrożyć najskuteczniejszy i najbezpieczniejszy lek.

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, prostaglandyny, przeciwzapalne leczenie miejscowe, farmakokinetyka leków

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used groups of drugs in ophthalmic pharmacotherapy. Numerous indications for the use of this group of drugs as well as the role of prostaglandins in the pathomechanism of the formation of eye diseases make this group of drugs still developing. The ophthalmologist has several NSAIDs available, which differ mainly in pharmacokinetic parameters. The choice of NSAIDs should be individualized to select the most effective and safest drug for a particular patient.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, anti-inflammatory topical treatment, drug pharmacokinetics

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 15.07.2025; 06:15,49

WSTĘP

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) są jedną z podstawowych grup leków stosowanych w farmakoterapii okulistycznej. Szeroki zakres wskazań NLPZ związany jest z ich podstawowym mechanizmem działania wynikającym z hamowania aktywności cyklooksygenazy (COX). Izoenzymy COX katalizują produkcję 5 klas prostaglandyn: PGE2, PGD2, PGF2α, PGI2 oraz tromboksanu A2. Aktualny stan wiedzy wskazuje, że istnieją 2 izoenzymy: COX, COX-1, jak również COX-2. COX-1 uczestniczy w fizjologicznych procesach i jego aktywność stwierdza się przede wszystkim w przewodzie pokarmowym, nerkach, krwinkach płytkowych oraz w śródbłonku naczyń. COX-2 to enzym indukowany, którego ekspresja pojawia się w odpowiedzi na uszkodzenie, czynnik działający prozapalnie i probólowo, a także stanowi reakcję na infekcję. W niektórych tkankach COX-2 działa fizjologicznie. Dominuje w nabłonku barwnikowym siatkówki i do jego wzmożonej ekspresji dochodzi pod wpływem czynników prozapalnych, przede wszystkim cytokin. Dodatkowo COX-2 uczestniczy istotnie w procesie angiogenezy, a także neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV, *choroidal neovascularization*) oraz w proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (PDR, *proliferative diabetic retinopathy*) [1, 2].

Z roli prostaglandyn w procesie zapalnym w narządzie wzroku wynika pakiet wskazań do stosowania miejscowych form NLPZ w okulistyce. Najczęściej w praktyce okulistycznej wskazania do stosowania tej grupy leków obejmują prewencję i leczenie zapalenia oraz torbielowatego obrzęku plamki po operacji zaćmy, hamowanie śródoperacyjnej miozy w czasie chirurgii zaćmy, a także redukcję bólu i fotofobii po chirurgii refrakcyjnej oraz po uszkodzeniu fototermicznym [3–5]. Niektóre z nich, takie jak niedostępny powszechnie w Polsce ketorolak, mogą być podawane pacjentom w politerapii w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek. Warto pamiętać, że wybór NLPZ we wskazaniach okulistycznych nie może być przypadkowy. Leki te charakteryzuje zróżnicowana wybiórczość wobec poszczególnych izoenzymów cyklooksygenazy, różnią się one czasem działania, a także tolerancją miejscową. Warto również pamiętać, że po zastosowaniu miejscowych NLPZ nie można wykluczyć występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych, co w szczególności należy brać pod uwagę w grupach pacjentów, u których w przeszłości po aplikacji NLPZ występowały działania niepożądane, zwłaszcza ciężkie [1–4].

PROSTAGLANDYNY

Prostaglandyny (PG) są grupą mediatorów o działaniu prozapalnym, a także stymulującym nocycepcję. Ich synteza odbywa się z kwasu arachidonowego, który jest uwalniany z uszkodzonych procesem zapalnym błon komórkowych. W narządzie wzroku PG uszkadzają ciągłość bariery krew–siatkówka, indukują wazodylatację oraz pobudzają migrację leukocytów. Co więcej, PG wpływają na nasilenie efektu prozapalnego innych mediatorów biologicznych, m.in. nasilają efekt działania czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Z uwagi na wzajemny efekt wzmacniania działania prozapalnego oraz naczynioaktywnego PG i innych mediatorów zablokowanie syntezy PG przez NLPZ wpływa pośrednio na zmniejszenie szeroko rozumianego zapalenia indukowanego synergicznym działaniem PG z innymi mediatorami. Zahamowanie syntezy PG korzystnie wpływa zatem na zapalenie wewnątrzgałkowe i obrzęk siatkówki, co jest jednym z czynników decydujących o profilu działania NLPZ [1, 6, 7].

PROFIL FARMAKOKINETYCZNY LEKU

Jeden z najbardziej znaczących czynników decydujących o skuteczności leku to jego profil farmakokinetyczny. W przypadku NLPZ stosowanych miejscowo w okulistyce istotne jest ich stężenie w cieczy wodnistej. Stężenie i czas jego utrzymywania się na poziomie terapeutycznym to jedne z najistotniejszych elementów strategii dawkowania leków w okulistyce, w szczególności NLPZ. Warto pamiętać, że częstsze i stałe podawanie NLPZ jest jednym z istotnych elementów eskalacji jego stężenia.

Wiadomo także, iż stężenia NLPZ osiągane w cieczy wodnistej i ciele szklistym bezpośrednio wpływają na wytwarzanie PG w przednim odcinku oka – ciele rzęskowym i tęczówce oraz tylnym odcinku oka – siatkówce i naczyniówce [5–7].

W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że izoenzym COX-1 był najsilniej hamowany przez ketorolak, a następnie przez bromfenak, amfenak, który jest czynnym metabolitem nepafenaku, oraz nepafenak. Z kolei najsilniejszy inhibitor izoenzymu COX-2 to amfenak, w mniejszym stopniu – bromfenak i ketorolak. Nepafenak jako jedyny jest prolekiem. Bardziej neutralna, mniej spolaryzowana cząsteczka leku ułatwia penetrację przez rogówkę, a następnie ulega konwersji do czynnego metabolitu amfenaku pod wpływem wewnątrzgałkowych hydrolaz. Parametrem odpowiedzialnym za miejscową tolerancję NLPZ jest jego szybkie przenikanie przez rogówkę, co minimalizuje jego akumulację na powierzchni gałki ocznej i wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych na jej powierzchni. Większość NLPZ to słabe kwasy ulegające jonizacji pod wpływem filmu łzowego, co zmniejsza ich penetrację przez rogówkę. Z kolei optymalizacja pH preparatu poprawiająca penetrację przez rogówkę może zwiększać ryzyko podrażnienia gałki ocznej.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 15.07.2025; 06:15,49

ZASTOSOWANIE NLPZ W OKULISTYCE

W tabeli 1 zebrano istotne informacje dla klinicystów związane z zastosowaniem miejscowych NLPZ w okulistyce [6–9].

Jak już wspomniano, wybór NLPZ w okulistyce wymaga indywidualizacji. W tabeli 2 zebrano najczęściej stosowane w praktyce miejscowe NLPZ [1, 6–9].

TABELA 1

Wskazania do miejscowego stosowania NLPZ w okulistyce.

Wskazanie	Istotne informacje kliniczne
Pseudofakijny torbielowaty obrzęk plamki (PCME, *pseudophakic cystoid macular edema*), zespół Irvine'a-Gassa	Nagromadzenie śród- i zewnątrzkomórkowego płynu w siatkówce, szczególnie w warstwie splotowatej zewnętrznej i jądrzastej wewnętrznej, występujące po zabiegu usunięcia zaćmy. W patomechanizmie istotne są stan zapalny, a także mechaniczne uszkodzenie tkanek i ekspozycja na światło podczas zabiegu. Szczególnie prostanoidy powodują uszkodzenie czynnościowe bariery krew–ciecz wodnista i krew–siatkówka, co z kolei skutkuje wzrostem przepuszczalności naczyń krwionośnych i akumulacją płynu w siatkówce. Miejscowe NLPZ stosuje się zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami podawanymi miejscowo. NLPZ są zalecane przez okres co najmniej 4 tygodni po operacji zaćmy.
PCME w przebiegu cukrzycy	NLPZ stosuje się jako protekcję PCME przed operacją zaćmy u chorych. Rekomendowane jest także skojarzenie NLPZ z glikokortykosteroidami – efekt addytywny w działaniu przeciwzapalnym.
Torbielowaty obrzęk plamki po zabiegach witreoretinalnych	U pacjentów stosujących okulistyczne postacie miejscowe NLPZ stwierdzono szybszą redukcję objętości plamki po zabiegu witrektomii, obserwowano także zmniejszenie zarówno objętości plamki, jak i grubości siatkówki.
Zapalenie błony naczyniowej i ograniczenie stanu zapalnego po operacji zaćmy	Działanie przeciwzapalne NLPZ – w tym wskazaniu szczególnie zalecany jest nepafenak, co wynika z jego profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego.
Chirurgia refrakcyjna	NLPZ redukują ból gałki ocznej występujący po zabiegach chirurgii refrakcyjnej. Mają zastosowanie w okresie zarówno przed-, jak i pooperacyjnym w łagodzeniu dolegliwości bólowych, łzawienia, podrażnienia gałki ocznej oraz efektu *glare* (niepożądany stan procesu widzenia definiowany jako doznanie wywołane jaskrawymi powierzchniami występującymi w polu widzenia).
Postać wysiękowa zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*)	Istotną rolę w patogenezie neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV, *choroidal neovascularization*) odgrywa VEGF, który wykazuje synergizm swojego efektu biologicznego z PG. Zahamowanie syntezy PG i redukcja stanu zapalnego zmniejszają aktywność VEGF.

TABELA 2

NLPZ stosowane miejscowo w okulistyce.

NLPZ stosowany miejscowo w okulistyce	Istotne informacje praktyczne
Indometacyna	Indometacyna – NLPZ z grupy pochodnych kwasu octowego – wykazuje silne działanie przeciwzapalne, a także przeciwbólowe, hamując głównie COX-1. Preparat jest wskazany do stosowania w okulistyce w czasie zabiegów chirurgicznych i pooperacyjnie: • w celu przeciwdziałania zwężeniu źrenicy oka • w zapobieganiu zapaleniu po operacjach usunięcia zaćmy i po operacjach przedniego odcinka oka • w leczeniu bólu w pierwszych dniach po operacji keratektomii fotorefrakcyjnej.
Diklofenak	Zahamowanie aktywności COX-2, a co za tym idzie – zwiększonej syntezy prostaglandyn, leży u podstaw przeciwbólowego i przeciwzapalnego działania diklofenaku. Ponadto, w odróżnieniu od innych NLPZ, diklofenak prawdopodobnie hamuje aktywność lipooksygenazy, enzymu odpowiedzialnego za powstawanie leukotrienów. Natomiast działanie przeciwagregacyjne diklofenaku jest słabsze i krótsze niż kwasu acetylosalicylowego, co zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z zahamowaniem funkcji płytek. Preparat jest wskazany do stosowania zewnętrznego w okulistyce: • w stanach zapalnych po operacji zaćmy i innych zabiegach chirurgicznych • w zapobieganiu torbielowatemu obrzękowi plamki po operacji zaćmy z implantacją soczewki • w pourazowych stanach zapalnych bez perforacji gałki ocznej • w przeciwdziałaniu objawom bólu oka i światłowstrętowi • w hamowaniu zwężenia źrenicy podczas operacji zaćmy.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 15.07.2025; 06:15,49

Nepafenak	Nepafenak to stosowany w okulistyce prekursor amfenaku będącego NLPZ. Amfenak jest silnym inhibitorem enzymów COX-1 i COX-2, stosowanym przeciwbólowo i przeciwzapalnie. Po podaniu NLPZ do worka spojówkowego najczęściej występują działania niepożądane w obrębie gałki ocznej (np. niewyraźne widzenie, zaburzenia ze strony rogówki, ból oka). Nepafenak jest wskazany w profilaktyce i leczeniu bólu pooperacyjnego oraz stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy u osób dorosłych, a także w zmniejszaniu ryzyka pooperacyjnego obrzęku plamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usuwania zaćmy u dorosłych osób z cukrzycą. Lek podaje się do worka spojówkowego. Po zakropleniu szybko przenika przez rogówkę i jest przekształcany do aktywnego amfenaku. Przekształcenie proleku w substancję czynną przebiega w siatkówce i naczyniówce, tęczówce i ciele rzęskowym oraz w rogówce, proporcjonalnie do stopnia unaczynienia tkanki. Nepafenak podawany do worka spojówkowego oka nie wywiera istotnego wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe. Po aplikacji do worka spojówkowego obojga oczu stwierdzano w osoczu obecność małych, ale oznaczalnych stężeń nepafenaku oraz jego metabolitów, głównie amfenaku, nie ma to jednak znaczenia klinicznego. Lek może wywoływać przejściowe niewyraźne widzenie, co może wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów. W okresie pooperacyjnym po usunięciu zaćmy nie zaleca się używania soczewek kontaktowych. Jeżeli jednak ich używanie podczas leczenia jest konieczne, należy je zdjąć przed podaniem leku i odczekać co najmniej 15 min przed ich ponownym założeniem. Inne leki stosowane do oczu powinno się podawać z zachowaniem co najmniej 5 min odstępu.
Bromfenak	Bromfenak jest lekiem zaliczanym do grupy NLPZ stosowanym w okulistyce. Wykazuje działanie przeciwzapalne będące wynikiem hamowania COX, głównie typu 2. W bardzo małym stopniu hamuje COX-1. Po podaniu NLPZ do worka spojówkowego najczęściej występują działania niepożądane w obrębie gałki ocznej (np. niewyraźne widzenie, zaburzenia ze strony rogówki, ból oka). Bromfenak jest wskazany w leczeniu zapalenia w obrębie gałki ocznej po chirurgicznym zabiegu usunięcia zaćmy. Lek podaje się do worka spojówkowego. Po zakropleniu przenika przez rogówkę. Największe stężenie w cieczy wodnistej osiąga 150–180 min po podaniu. Oznaczalne stężenia leku utrzymują się w głównych tkankach gałki ocznej, w tym w siatkówce, do 24 h. Po podaniu bromfenaku do worka spojówkowego stężenia w osoczu nie są oznaczalne. Po podaniu do worka spojówkowego biologiczny okres półtrwania leku w cieczy wodnistej wynosi 1,4 h. Inne leki stosowane do oczu należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowego odstępu.

Miejscowo stosowane NLPZ są na ogół dobrze tolerowane, tylko w niewielkiej grupie pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane, które mają charakter przemijający. Najczęściej zgłaszane przez pacjentów działania niepożądane, występujące podczas terapii okulistycznymi postaciami NLPZ, zebrano w tabeli 3 [2, 10].

TABELA 3

Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas terapii NLPZ w okulistyce.

Niewyraźne widzenie
Uczucie pieczenia i mrowienia po aplikacji do worka spojówkowego
Przekrwienie spojówek
Łzawienie
Ból oka
Świąd
Światłowstręt

Warto także pamiętać, że lekarz okulista w swojej praktyce może spotykać się z działaniami niepożądanymi w obrębie narządu wzroku. Są one konsekwencją podawania systemowego NLPZ. W tabeli 4 zebrano najczęściej występujące okulistyczne działania niepożądane systemowej terapii NLPZ [2, 10].

Nie bez znaczenia są także interakcje NLPZ stosowanych systemowo z innymi lekami i suplementami diety, które najczęściej prowadzą do wylewów krwawych do gałki ocznej. Leki i suplementy diety indukujące niekorzystne interakcje z NLPZ zebrano w tabeli 5 [7–9].

TABELA 4

Działania niepożądane NLPZ w obrębie narządu wzroku.

Zespół suchego oka
Alergiczne zapalenie spojówek
Uczucie pieczenia
Wzrost ciśnienia śródgałkowego
Wylewy krwawe do gałki ocznej
Nadwrażliwość na światło

TABELA 5

Niekorzystne interakcje NLPZ z innymi lekami i suplementami diety, zwiększające ryzyko krwawienia do gałki ocznej.

Leki przeciwpłytkowe – kwas acetylosalicylowy, tienopirydyny, cilostazol, tikagrelor
Leki przeciwkrzepliwe – acenokumarol, warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, heparyny drobnocząsteczkowe
Sulodeksyd
Nicergolina
Leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i w mniejszym stopniu wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
Leki roślinne i suplementy diety zawierające wyciągi z żeń-szenia, miłorzębu japońskiego, palmy sabałowej

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 15.07.2025; 06:15,49

PODSUMOWANIE

Wybór NLPZ stosowanych w okulistyce powinien być zindywidualizowany ze względu na specyfikę pacjenta, cechy leku, a także zagrożenie występowaniem działań niepożądanych. Indywidualizacja wyboru leku poprawia skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej terapii.

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. Lanas A (ed). NSAID and Aspirin, Recent Advances and Implications for Clinical Management. Springer, Switzerland 2016.
2. Shear NH. Litt's Drug Eruptions & Reactions Manual. 25th ed. CRC Press, Boca Raton 2019.
3. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Surv Ophthalmol 2010; 55: 108-133.
4. Jones B, Neville MW. Nepafenac: an ophthalmic nonsteroidal antiinflammatory drug for pain after cataract surgery. Ann Pharmacother 2013; 47: 892-896.
5. Sahoo S, Baruna A, Myint KT, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory agents for diabetic cystoid macular oedema (review). Cochrane Library 2015; 2: 1-17.
6. Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM, et al. Pharmacotherapy. Principles & Practice, McGraw-Hill Education, New York 2019.
7. Rosenthal LD, Burchum JR. Pharmacotherapeutics for Advances Practice Providers. Elsevier, St Louis 2018.
8. DiPiro JT, Talbert LR, Yee GC, et al. Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach. McGraw-Hill Education, New York 2017.
9. Wirfs MJ. Prescribing Drug Therapy. Springer Publishing Company, New York 2019.
10. Ray DS (ed). Side Effects of Drugs Annual 40. Elsevier, Amsterdam 2018.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 15.07.2025; 06:15,49