

Miejscowa farmakoterapia jaskry a powierzchnia oka – czy leki bez konserwantów jako standard postępowania to nadal aktualne i wystarczające zalecenie, dowody i teorie naukowe w praktyce klinicznej

Topical pharmacotherapy of glaucoma and the ocular surface: are preservative-free drugs used as standard care still a current and sufficient recommendation – evidence and scientific theory in clinical practice



Foto: archiwum Autorów



Foto: archiwum Autorów

Dr n. med. ANNA MARIA AMBROZIAK^{1,2,3}, OLIWIA BERKOWSKA³
Uniwersytet Warszawski¹, Uczelnia Medyczna MSC², Centrum Okulistyczne Świat Oka, Warszawa³

Słowa klucze: *powierzchnia oka, farmakoterapia miejscowa, jaskra, leki bez konserwantów*

Key words: *ocular surface, topical pharmacotherapy, glaucoma, preservative-free drugs*

Streszczenie

Analiza substancji czynnych leków oryginalnym i generycznych, szczególnie składu preparatów podawanych na powierzchnię oka to wyzwanie nowoczesnej okulistyki. Powierzchnia oka zmienia się i zmiana ta ma charakter progresywny i dynamiczny. Dominują przewlekłe procesy immunologiczne i nowe czynniki środowiskowe. Wpływają one istotnie na homeostazę i zaburzenie dobrostanu na powierzchni oka, obecność biomarkerów zapalnych, zarówno tych wysoce i mniej specyficznych. Cyfrowe zmęczenie wzroku jest obecnie stanem poniekąd krytycznym i dotyczy wszystkich nas, również pacjentów jaskrowych. Drugim dominującym czynnikiem jest zanieczyszczenie powietrza.

Leki bez konserwantów to standard, ale pamiętajmy o farmakokinetyce i działaniach niepożądanych zarówno substancji czynnych, jak i o tym, że to substancje dodatkowe, takie jak bufony czy substancje izotonizujące, wpływają istotnie na przewlekły stan zapalny na powierzchni oka związany z użytkowaniem leków przeciwjaskrowych.

Abstract

Analyzing the active substances in original and generic drugs, particularly the composition of drugs used on the ocular surface, is a challenging task for modern ophthalmology. The ocular surface is dynamic and undergoes progressive changes. Chronic immunological processes and environmental factors significantly impact the homeostasis and well-being of the eye surface, and the presence of inflammatory biomarkers, both specific and nonspecific. Digital eye fatigue is a critical condition that affects everyone, including patients with glaucoma. Air pollution is the second significant factor that affects the tear film and cornea. While medicines without preservatives are standard, it is crucial to consider the pharmacokinetics and side effects of active substances and the impact of additional substances, such as buffers or ionizing substances, on chronic inflammation on the ocular surface caused by the use of antiglaucoma drops.

Wprowadzenie do aktualizacji znanego tematu skłania do kilku wspomnień

Ponad 10 lat temu pojawia się na polskim rynku pierwszy preparat bez konserwantów stosowany miejscowo w leczeniu jaskry – substancją czynną jest w nim timolol. Za chwil parę, czyli jeśli pomnę, kilka miesięcy, poznamy nadal królujący nam powszechnie, latanoprost bez konserwantów. W tamtych czasach koncentrujemy się na działaniach niepożądanych i rodzajach konserwantów stosowanych w kroplach okulistycznych, ale równocześnie nowe technologie wkraczają szeroko na rynek okulistycznej farmakologii miejscowej – poza kroplami pojawiają się pierwsze inserty, żele, systemy terapeutyczne, w tym soczewki kontaktowe uwalniające latanoprost czy emulsje wykorzystujące nanotechnologie. Badamy wiele substancji czynnych i możliwości ich dostarczenia na powierzchnię oka i do komory przedniej w formie leków i proleków.

Leczenie miejscowe jaskry pierwotnej otwartego kąta (JPOK) i nadciśnienia ocznego (NO) od około 10 lat to standardowo leki bez konserwantów i lekiem pierwszego rzutu są prostaglandyny w monoterapii, ze wskazaniem na latanoprost. Badania kliniczne tej prostaglandyny pozwalają nam na to, aby latanoprost bez konserwantów był uznany za najlepiej, najdłużej i najwnikliwiej przebadaną miejscową substancję czynną o działaniu hypotensyjnym. Polskie, europejskie i światowe wytyczne mówią o tym jednym wspólnym głosem. Pamiętajmy też o tym, iż stosując więcej niż dwie substancje czynne zlecamy lek złożony, a jeżeli nie uda nam się osiągnąć ciśnienia docelowego, to nie dokładamy kolejnych leków, tylko decydujemy o zabiegu laserowym lub chirurgicznym. Schematy postępowania proponują również rozpoczynanie terapii od zabiegów, szczególnie tych laserowych i mikroinwazyjnych chirurgicznych, a dopiero wówczas, zależnie od stanu klinicznego, włączanie terapii miejscowej. Pamiętajmy o kontrolowaniu wahań dobowych i uważnym monitorowaniu asymetrii włókien nerwowych, w tym różnicy ciśnień wewnątrzgałkowych. Od lat wiemy, że IOP jest to tylko jeden z czynników ryzyka neuropatii jaskrowej. Patrzymy na naszych pacjentów holistycznie, szczególnie uważnie na ich profil kardiologiczny. Dbajmy o neurogenezę wspomaganą przez wypląszczanie krzywych glukozowo-insulinowych, adaptogeny, psychoplastogeny oraz wysiłek fizyczny i intelektualny.

W ostatnich latach coraz więcej i coraz uważniej przyglądamy się substancjom czynnym, lekom oryginalnym i generycznym, szczególnie składowi preparatów podawanych na powierzchnię oka. Powierzchnia oka zmienia się i zmiana ta ma charakter progresywny i dynamiczny. Dominują przewlekłe procesy immunologiczne i nowe czynniki środowiskowe. Wpływają one istotnie na homeostazę i zaburzenie dobrostanu na powierzchni oka, obecność biomarkerów zapalnych, zarówno tych wysoce i mniej specyficznych. Cyfrowe zmęczenie wzroku jest obecnie stanem poniekąd krytycznym i dotyczy wszystkich nas, również pacjentów jaskrowych. Drugim dominującym czynnikiem jest zanieczyszczenie powietrza.

Leki bez konserwantów to standard, ale pamiętajmy o farmakokinetyce i działaniach niepożądanych zarówno substancji czynnych, jak i o tym, że to substancje dodatkowe takie jak bufory czy substancje izotonizujące, wpływają istotnie na przewlekły stan zapalny na powierzchni oka związany z użytkowaniem leków jaskrawych.

W nowoczesnej farmakoterapii okulistycznej brak konserwantów to podstawa, ale wymagajmy więcej. Korzystajmy z wysoce nowoczesnych preparatów, dbając o powierzchnię oka, a szcze-

gólnie nabłonek rogówki. Stosujmy algorytmy terapeutyczne uznane w świecie obejmujące higienę brzegów powiek, substytucję filmu łzowego oraz zabiegi fotobiostymulacji i regeneracji.

Przywilejem i wyjątkowością farmakologii okulistycznej jest możliwość podawania większości leków w postaci kropli wodnych do worka spojówkowego, leki te muszą jednak spełniać szereg parametrów, m.in. jałowość, zgodność pH, napięcia powierzchniowego i osmolarności z filmem łzowym, a także cechować się odpowiednią lepkością. Podanie miejscowe, bezpośrednio do oka, pozwala na osiągnięcie odpowiedniego stężenia terapeutycznej substancji leczniczych, jednak ze względu na specyfikę narządu wzroku i wrażliwość oka na działanie czynników zewnętrznych, lekom tym stawia się wysokie wymagania co do ich składu i właściwości farmakokinetycznych, w tym czynników formulacyjnych odpowiedzialnych za szybkość przenikania substancji czynnej.

Zapewniają to substancje pomocnicze takie jak:

- Substancje izotonizujące: glukoza, glicerol (jego pochodne wytypowano do szczególnie wnikliwej analizy z powodu potencjalnie wysoko toksycznego profilu), sorbitol, mannitol, chlorek sodu.
- Bufory: fosforanowy (według niektórych badaczy najbardziej potencjalnie niekorzystny), boranowy, cytrynianowy, lizyna, trometamol.
- Polimery zwiększające lepkość.
- Współrozpuszczalniki.
- Solublizatory.
- Przeciwtleniacze.

Leki miejscowe zawierające wodę zgodnie z wymaganiami farmakopealnymi występują w opcji bez i ze środkami konserwującymi. O rodzajach i działaniach konserwantów wiemy wiele i uczymy się od lat i ten aspekt nie jest przedmiotem tej pracy. Podobnie nie rozpatrujemy tu zagadnień związanych ze stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich.

Na rynku dostępne są aktualnie bardzo różne preparaty kropli do oczu niezawierające środków konserwujących dopuszczone i stosowane w leczeniu JPOK i NO.

Mając na celu zmniejszenie ich skutków ubocznych na powierzchni oka i poprawę tolerancji oraz skuteczności i stabilności działania terapeutycznego badacze analizują interakcje zawartych w nich substancji pomocniczych ze zdrową powierzchnią oka.

Substancje pomocnicze w lekach do oczu: Anna Kluk, Małgorzata Sznitowska

Kliniczna Farmakologia Okulistyczna: Marek E. Prost Comparative Toxicity of Preservatives on Immortalized Corneal and Conjunctival Epithelial Cells Seth P. Epstein, Michael Ahdoot, Edward Marcus, and Penny A. Asbell. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. Volume 25, Number 2, 2009 © Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/jop.2008.0098

Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells. Adrian Smedowski, Jussi J. Paterno, Elisa Toropainen, Debasish Sinhae, Edward Wylegala, and Kai Kaarniranta. J Biochem Pharmacol Res. 2014 December 1; 2(4): 175-184

Należy w tym miejscu dodatkowo położyć nacisk na słowo poli-pragmatyzja – najczęściej popełniane przez nas lekarzy błędne decyzje o politerapii. Grupy szczególnie narażone są na wystąpienie działań niepożądanych konserwantów, to pacjenci:

- z istniejącymi chorobami powierzchni oka,
- stosujący kilka rodzajów kropli zawierających konserwanty,
- stosujący krople z powodów innych niż jaskra,
- wymagający stosowania więcej niż jednego preparatu do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego,
- z atopią,
- z trądzikiem różowatym,
- z chorobami rogówki,
- po operacjach rogówkowych (zabiegi refrakcyjne, przeszczepienia rogówki),
- z chorobami układowymi tkanki łącznej,
- kobiety w wieku okołomenopauzalnym
- użytkownicy soczewek kontaktowych,
- cukrzycy,
- dzieci i młodzież,
- osoby pracujące przed monitorami urządzeń cyfrowych,
- palący papierosy.

Mario A. Economou, Helene Kolstad Laukeland, Iwona Grabska-Liberek, Jean-François Rouland: *Better tolerance of preservative-free latanoprost compared to preserved glaucoma eye drops: the 12-month real-life FREE study. Clin Ophthalmol. 2018; 12: 2399–2407*

Thygesen J. *Glaucoma therapy: preservative-free for all? Clin Ophthalmol. 2018; 12:707–717*

Klinicznie toksyczne działanie konserwantów doprowadza do powstania:

- zwiększonego przekrwienia spojówki,
- ubytków nabłonka spojówki, wybarwiający się fluoresceiną i różem bengalskim,
- dysfunkcji gruczołów Meiboma,
- zmniejszenia wydzielania łez w teście Schirmera,
- skrócenia czasu przzerwiania filmu łzowego (TBUT),
- zwiększenia osmolarności filmu łzowego,
- zmniejszenia czucia rogówkowego.

Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C.: *Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? Clin Ophthalmol. 2015; 9:785–793*

Jaenen N et al.: *Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. Eur J Ophthalmol. 2007; 17:341–349*

Monika Gatecka-Łozicka: *Wpływ terapii jaskry produktami bez konserwantów na stosowanie się pacjentów do zaleceń. Okulistyka w Polsce*

Jatrogenne zaburzenia powierzchni oka wywołane leczeniem miejscowym zalecenia apo

- Przed rozpoczęciem leczenia jaskry oceń pacjenta pod kątem stanu powierzchni oka i monitoruj ją okresowo.
- O ile to możliwe, unikaj polipragmazji (próbuj leków z innych grup terapeutycznych lub łączonych zamiast dodawania kolejnych preparatów).
- O ile to możliwe, stosuj zawsze raczej mniej niż więcej leków.
- O ile to możliwe, unikaj wszelkich leków zawierających środki konserwujące.
- Zanim rozpoczniesz wieloletnią farmakoterapię jaskry, pomyśl o alternatywach (leczenie laserowe, np. SLT/MLT, usunięcie soczewki własnej w przypadku początkowej zaćmy).
- Zalecaj dodatkowe nawilżanie i pielęgnację powierzchni oka i brzegów powiek u przewlekle leczonych pacjentów.

- Myśl o przewidywanej długości życia twojego pacjenta (czy ciężki stan powierzchni oka w wieku lat 50 jest do zaakceptowania przez kolejne 30–40 lat).
- Nie zapominaj, że zmiany powierzchni oka wywołane przez środki konserwujące w większości przypadków prowadzą do istotnego zmniejszenia tolerancji kropli do oczu, w tym skuteczności leczenia jaskry.
- W przypadku stwierdzenia ubytków nabłonka rogówki należy unikać niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Anna M. Ambroziak: *Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów Akademii Powierzchni Oka*

W uzupełnieniu DEWS II i APO polecam opublikowaną 6–7 maja 2023 roku pierwszą prezentację Najnowszego Raportu TFOS, tym razem w całości poświęconego stylowi życia.

<https://www.tearfilm.org/lifestyle-report-2023>

TFOS Lifestyle Report Executive Summary: A Lifestyle Epidemic – Ocular Surface Disease

Jennifer P. Craig, Monica Alves, James S. Wolffsohn, Laura E. Downie, Nathan Efron, Anat Galor, Josè Alvaro P. Gomes, Lyndon Jones, Maria Markoulli, Fiona Stapleton, Christopher E. Starr, Amy Gallant Sullivan, Mark D.P. Willcox, David A. Sullivan

TFOS Lifestyle: Impact of elective medications and procedures on the ocular surface

The Ocular Surface 29(2023): 331–385

José Alvaro P. Gomes, Dimitri T. Azar, Christophe Baudouin, Ety Bitton, Wei Chen, Farhad Hafezi, Pedram Hamrah, Ruth E. Hogg, Jutta Horwath-Winteri, Georgios A. Kontadakis, Jodhbir S. Mehta, Elisabeth M. Messmer, Victor L. Perez, David Zadok, Mark D.P. Willcox

Używane w tym raporcie słowo „elektywne/wybieralne” odnosi się do leków i zabiegów podejmowanych z wyboru lub przy niższym stopniu priorytetyzacji (nie pilne, czyli planowe). Pacjenci zazwyczaj stosują leki lub poddają się zabiegom w celu leczenia stanów patologicznych. Interwencje te mogą wpływać na homeostazę filmu łzowego i powierzchni oka i potencjalnie predysponować i powodować istotne konsekwencje anatomiczne i biologiczne, takie jak keratopatie neuropatyczne i neurotroficzne. W związku z tym generują oznaki i objawy, które mogą pogorszyć jakość życia pacjenta.

W tym roku podczas Konferencji TFOS 2024 zaprezentowany będzie wyczekiwany z utęsknieniem Raport DEWS III, który poda twarde dane kliniczne dotyczące wielu zagadnień związanych z zaburzeniami powierzchni oka, również w aspekcie okulistycznego leczenia miejscowego pacjentów jaskrowych.

Podsumowując:

1. U wszystkich pacjentów jaskrowych uważnie i wnikliwie obserwujemy powierzchnię oka.
2. Stosujemy maksymalnie dwie / trzy substancje czynne ze wskazaniem na preparaty złożone i tylko leki bez konserwantów o sprawdzonym i potwierdzonym klinicznie działaniu hipotensyjnym.
3. Dbamy o minimalizację działań niepożądanych indukowanych zmianami lepkości i pH oraz profilem cytokinowym.
4. Zmniejszamy zaburzenia homeostazy eliminując potencjalnie toksyczne substancje pomocnicze stosowanych preparatów takie jak bufor fosforanowy czy pochodne glicerolu.
5. Priorytetowo troszczymy się o jakość życia pacjenta.