

Stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego w sprawie stosowania nepafenaku w profilaktyce pooperacyjnego obrzęku plamki powstałego wskutek chirurgicznego leczenia zaćmy u chorych na cukrzycę

The opinion of the Expert Group of the Polish Society of Ophthalmology on using nepafenac in the prevention of postoperative macular edema after cataract surgery in diabetic patients

Członkowie Grupy Ekspertów: Iwona Grabska-Liberek (przewodnicząca), Alina Bakunowicz-Łazarczyk, Grażyna Malukiewicz, Marta Misiuk-Hojto, Ewa Mrukwa-Kominek, Wanda Romaniuk, Bożena Romanowska-Dixon, Piotr Jurowski, Dariusz Kęcik, Wojciech Lubiński, Wojciech Omulecki, Jerzy Szaflik, Jacek P. Szaflik, Marta Pietruszyńska, Izabella Karska-Basta, Joanna Stafiej, Wojciech Gosławski

Streszczenie:

Chorzy na cukrzycę są obarczeni podwyższonym ryzykiem rozwoju obrzęku plamki po operacji zaćmy. Nepafenak to innowacyjny niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w okulistyce w celu zapobiegania powstaniu obrzęku plamki po operacji zaćmy. Nepafenak oddziałuje przeciwzapalnie i ma pewne właściwości wyróżniające go spośród innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Postać prekursorowa leku ulega hydrolizie do postaci aktywnej – amfenaku – po przeniknięciu przez rogówkę do cieczy wodnistej oraz w aparacie rzęskowym. Częsteczka nepafenaku jest obojętna elektrycznie i ma właściwości lipofilne. Nepafenak nie akumuluje się w rogówce i nie powoduje jej degeneracji. Ponadto szybciej niż inne niesteroidowe leki przeciwzapalne osiąga wyższe stężenia w cieczy wodnistej. Cechują go wysokie selektywność i aktywność wobec izoformy enzymu COX-2, która pełni kluczową rolę w procesie indukcji inicjującego stanu zapalnego. Nepafenak posiada również unikatowe szlaki dystrybucji: twardówkowy i podnaczyniówkowy. Stosowanie nepafenaku nie wpływa istotnie na wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Nepafenak powinien być wprowadzony do terapii przed zabiegiem fakoemulsyfikacji zaćmy. Leczenie należy kontynuować odpowiednio długo, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia późnego obrzęku plamki. Według opinii Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego stosowanie nepafenaku w celu zapobiegania powstaniu pooperacyjnego obrzęku plamki po usunięciu zaćmy u chorych na cukrzycę jest celowe i zasadne. Zaproponowany przez ekspertów schemat stosowania nepafenaku w okresach przed- i pooperacyjnym może podlegać modyfikacjom w celu zindywidualizowania terapii.

Słowa kluczowe:

Summary:

nepafenak, obrzęk plamki, profilaktyka, cukrzyca.

Diabetic patients constitute a high risk group for developing macular edema after cataract surgery.

Nepafenac is an innovative non-steroidal anti-inflammatory drug used in ophthalmology for the prevention of macular edema after cataract surgery. Along with its anti-inflammatory effect, nepafenac has some unique properties which distinguish it from other non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is a prodrug activated to amfenac after it penetrates through the corneal layers to the aqueous humour and the ciliary body. Having electrically neutral molecules of lipophilic properties, nepafenac does not accumulate in the cornea and does not cause its degeneration. Additionally, it quickly achieves higher concentrations in the aqueous humour as compared to other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nepafenac shows high selectivity and activity against COX-2 isoform, the key enzyme implicated in inducing inflammation, which is the main cause of macular edema. Furthermore, nepafenac has the unique scleral and suprachoroidal distribution pathways. Finally, its effect on the intraocular pressure is none to negligible.

Nepafenac treatment should be initiated prior to cataract surgery and continued long enough to reduce the risk of late-onset macular edema. The Expert Group of the Polish Society of Ophthalmology consider using nepafenac in the prevention of postoperative macular edema in diabetic patients undergoing cataract surgery as expedient and reasonable. The proposed optimum pre- and postoperative treatment regimen can be modified for individualised therapy.

Key words:

nepafenac, macular edema, prevention, diabetes.

Wstęp

Cukrzyca stanowi obecnie istotny problem zdrowia publicznego w Polsce (1). W badaniu WOBASZ obserwowano jej występowanie u 7,4% mężczyzn i u 6,2% kobiet. Nieprawidłową tolerancję glukozy stwierdzono u 12,4% mężczyzn i u 6,9% kobiet. Spośród wszystkich chorujących na cukrzycę uczestników tego badania leczonych było 51,9% mężczyzn i 62,0% kobiet (2). Według raportu Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (International Diabetes Federation – IDF) w 2011 roku w Polsce na cukrzycę chorowało około 3,1 mln ludzi, czyli 10,6% dorosłej populacji. W tym prawie milion osób (około 30% wszystkich chorych na cukrzycę) to chorzy niezdiagnozowani i nieleczeni, niemający zatem świadomości, że chorują (3). Prognozy opracowane przez IDF wskazują, że w 2035 roku liczba chorujących na cukrzycę w skali światowej zwiększy się o połowę (4).

Chorzy na cukrzycę – grupa podwyższonego ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po operacji zaćmy

Chorych na cukrzycę zaliczamy do szczególnej grupy ryzyka rozwinięcia się torbielowatego obrzęku płamki (Cystoid Macular Edema – CME) po operacji zaćmy (5, 6). Ponadto u chorych na cukrzycę ze względu na zmiany występujące w obrębie oka, w tym zmiany w komórkach receptorowych oraz naczyniach krwionośnych prowadzące do niedotlenienia siatkówki, i zaburzenia krzepnięcia krwi (7) oraz wyjściowo wyższe niż u osób zdrowych stężenie prostaglandyn (PG) ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych i pogorszenia widzenia jest zwiększone (8). Wyniki badań dowiodły, że głównym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju CME jest nasilony stan zapalny indukowany chirurgiczną ingerencją w tkanki oka. W efekcie tej ingerencji dochodzi do przebiegającej kaskadowo reakcji zapalnej zakończonej aktywacją PG, które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych i zwiększenie ich przepuszczalności, a zatem są bezpośrednią przyczyną powstania CME (9). Szczególne znaczenie w tym procesie odgrywa enzym COX-2, dlatego zahamowanie jego produkcji i aktywności jest priorytetowe w profilaktyce CME po operacji zaćmy u chorych na cukrzycę (10–14).

Nepafenak na tle innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych – jego wyjątkowe właściwości

Nepafenak to innowacyjny produkt należący do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stosowanych w okulistyce do prewencji CME po operacji zaćmy (15). Nepafenak podobnie jak inne NLPZ oddziałuje przeciwzapalnie, lecz oprócz tego ma pewne odmienne właściwości. Lek aplikowany do oka w postaci prekursorowej ulega hydrolizie do postaci aktywnej – amfenaku, kiedy przeniknie przez warstwy rogówki do cieczy wodnistej i aparatu rzęskowego (16). Jego cząsteczka jest obojętna elektrycznie i ma właściwości lipofilne. Dzięki temu nepafenak nie akumuluje się w rogówce i nie powoduje jej degeneracji, a w cieczy wodnistej szybko osiąga stężenia wyższe niż inne NLPZ (13, 16–18). Ponadto nepafenak jest wysoce selektywny i aktywny wobec izoformy enzymu COX-2, a jednocześnie stosunkowo nisko aktywny wobec COX-1 (17, 18). Wyniki badań wskazują, że szlaki dystrybucji nepafenaku są odmienne od szlaków dystrybucji innych ocznych NLPZ, w przypadku nepafenaku są to szlaki dystrybucji twardówkowej i podnaczyńkowej (19). Co więcej, nepafenak nie wpływa istotnie na war-

tości ciśnienia wewnątrzgałkowego (Intraocular Pressure – IOP) (20). Zdolność nepafenaku do inhibicji syntezy PG otworzyła nowe możliwości – lek można zastosować do leczenia schorzeń spowodowanych wysiękiem z naczyń, takich jak zapalenie przedniego odcinka gałki ocznej, oraz CME po operacji zaćmy (21).

Nepafenak jest również skuteczny w ograniczaniu bólu pooperacyjnego (22), a także w hamowaniu rozwoju wczesnej retinopatii oraz metabolicznych i fizjologicznych nieprawidłowości przyczyniających się do powstania i rozwoju chorób siatkówki u chorych na cukrzycę (23). Przytoczona charakterystyka nepafenaku jest zgodna z opisem wzorcowego leku, opracowanym przez Grupę Ekspertów PTO, który powinien cechować się: wysoką biodostępnością, dobrym przenikaniem przez rogówkę, bezpieczeństwem w okresie zabezpieczania przed wystąpieniem późnego CME, brakiem zdolności do akumulacji w przedniej części oka, wysoką aktywnością względem COX-2 oraz brakiem szkodliwego oddziaływania na rogówkę.

Danych na temat efektywności nepafenaku w zapobieganiu wystąpieniu CME u chorych na cukrzycę i bezpieczeństwa leczenia nim dostarcza wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane nośnikiem badanie z randomizacją, które przeprowadzono z udziałem 263 dorosłych chorych na cukrzycę typów 1. lub 2. i rozpoznaną nieproliferacyjną retinopatię cukrzycową oraz wymagających operacji zaćmy (24). Wyniki tego badania stały się podstawą do rejestracji leku Nevanac® (nepafenak) we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego CME związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę (25).

Efektywność nepafenaku w zapobieganiu powstawaniu pooperacyjnego obrzęku płamki po chirurgicznym leczeniu zaćmy u chorych na cukrzycę

Wyniki opisanego wcześniej badania (24) dowiodły, że w 30., 60. i 90. dniu od operacji zaćmy CME istotnie statystycznie częściej rozwinął się u chorych na jaskrę stosujących nośnik niż u chorych na jaskrę leczonych nepafenakiem. Torbielowaty obrzęk płamki został zdefiniowany jako zwiększenie grubości płamki w centralnym subpolu („central subfield macular thickness”) o minimum 30% w porównaniu do grubości zmierzonej przed operacją (tab. I).

Ponadto w 14., 30., 60. i 90. dniu od operacji zaobserwowano, że średnie grubości płamki były istotnie mniejsze u chorych przyjmujących nepafenak niż u chorych stosujących nośnik ($p < 0,001$ dla każdej sparowanej obserwacji). W porównaniu do okresu przedoperacyjnego średnia maksymalna zmiana grubości płamki podczas każdej z wizyt kontrolnych przewidzianych protokołem badania była istotnie statystycznie mniejsza u chorych przyjmujących nepafenak niż u chorych stosujących nośnik (średnia dla badanych z każdej z tych grup wynosiła odpowiednio $18,9 \pm 19,5 \mu\text{m}$ i $40,8 \pm 49,0 \mu\text{m}$; $p < 0,001$). Również średnia procentowa zmiana objętości płamki była istotnie mniejsza u chorych przyjmujących nepafenak niż u chorych stosujących nośnik ($p = 0,005$ – obserwacja z 14. dnia od operacji, $p < 0,001$ – obserwacja z 30., 60. i 90. dnia od operacji).

Podsumowując, nepafenak rzadziej niż nośnik indukował CME, a zmiany grubości i objętości płamki po leczeniu nim były mniejsze (24). U badanych oceniano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku do dali (distance Best Corrected Visual Acuity

Obrzęk plamki/ Macular Edema	Nepafenak/ Nepafenac n=125		Nośnik/ Vehicle n=126		Wartość p/ P-value
	n	(%)	n	(%)	
W ciągu 30 dni od operacji zaćmy/ Within 30 days following cataract surgery	3	(2,4)	11	(8,7)	0,029
W ciągu 60 dni od operacji zaćmy/ Within 60 days following cataract surgery	3	(2,4)	19	(15,1)	<0,001
W ciągu 90 dni od operacji zaćmy/ Within 90 days following cataract surgery	4	(3,2)	21	(16,7)	<0,001

Tab. I. Odsetek pacjentów z obu badanych grup, u których doszło do obrzęku plamki.

Tab. I. Percentage of patients with macular edema in both study groups.

Źródło: (24)/ Reference: (24)

Ostrość wzroku: obniżenie o >5 liter od dnia 7./ Visual acuity decrease of >5 letters from day 7.	Nepafenak/ Nepafenac n=124		Nośnik/ Vehicle n=122		Wartość p/ P-value
	n	(%)	n	(%)	
Dzień 30./ Day 30.	3	(2,4)	18	(14,8)	<0,001
Dzień 60./ Day 60.	3	(2,4)	16	(13,1)	0,002
Dzień 90./ Day 90.	7	(5,6)	14	(11,5)	0,102
Dzień 90. – korekcja/ Day 90. – corrected	3	(2,5)	14	(11,5)	0,006

Tab. II. Odsetek pacjentów, u których ostrość wzroku zmniejszyła się o więcej niż 5 liter (BCVA do dali).

Tab. II. Percentage of patients with visual acuity decrease of more than five letters (distance BCVA).

Źródło: (24)/ Reference: (24)

– distance BCVA). Wykazano istotne statystycznie różnice w liczbie chorych, u których distance BCVA zmniejszyła się o więcej niż 5 liter w 30. i 60. dniu od operacji (tab. II).

W 90. dniu badania u 7 pacjentów z grupy leczonych nepafenakiem (5,6%) doszło do pogorszenia widzenia o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu sprzed operacji. U 4 spośród nich nie miało ono związku ze stosowaniem nepafenaku – wynikało ze zmętnienia tylnej torebki (n=2), powierzchniowego punktowego zapalenia rogówki (n=1) oraz krwotoku do ciała szklistego (n=1). Tych chorych zatem wykluczono z analizy i uzyskano wyniki istotne statystycznie (tab. II).

Wniosków dotyczących skuteczności stosowania nepafenaku w prewencji CME dostarczają również wyniki innych badań klinicznych (26–28).

Naithani i wsp. (26) porównali wpływ 0,1-procentowego nepafenaku i placebo, stosowanych przez 4 tygodnie, na występowanie obrzęku plamki i ostrość wzroku u badanych poddanych zabiegom chirurgii witreoretinalnej (witrektomia pars plana), lecz nieobciążonych cukrzycą. Wyniki badania nie wskazywały, aby nepafenak wpływał na pogorszenie ostrości wzroku, ponadto wykazały brak różnic między średnimi grubościami plamki u chorych z obu grup w 4. i 8. tygodniu badania. Zaobserwowano różnice w ocenie stanu zapalnego w 1. dniu od operacji, mierzono go za pomocą skali SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature), przyznano średnio $0,95 \pm 0,6$ punktu pacjentom przyjmującym nepafenak i $1,78 \pm 0,7$ punktu badanym stosującym placebo (p=0,002).

Porównano oddziaływania na struktury powierzchni oka (rogówkę i spojówkę) i na film łzowy 0,1-procentowego diklofenaku i nepafenaku w tym samym stężeniu, okazało się, że ne-

pafenak jest bezpieczniejszy oraz korzystniej wpływa na jakość filmu łzowego. Ostatnio opublikowane wyniki badania Kawahary i wsp. (27) dowodzą, że po podaniu fluoresceiny w oczach leczonych nepafenakiem stwierdza się mniej wybarwień obszarów spojówki i rogówki (p<0,001) niż w oczach leczonych diklofenakiem. Co więcej, ocena parametrów jakościowych i ilościowych filmu łzowego (na podstawie testów Schirmera i Tear Break-up Time – T-BUT) oraz menisku filmu łzowego w oczach leczonych nepafenakiem była znacząco lepsza. W tym badaniu oba leki podawano w okresie okołoperacyjnym (podawano je przed zabiegiem w odstępach godzinnych – łącznie 3 razy) oraz przez 4 tygodnie od operacji.

Miyake i wsp. (28) porównywali, jak 0,1-procentowy nepafenak i 0,1-procentowy fluorometolon (lek steroidowy), stosowane przez 5 tygodni od operacji zaćmy, oddziałują zapobiegawczo na powstawanie CME; bardziej skuteczny okazał się nepafenak. W 5. tygodniu od operacji zaćmy częstość występowania CME, mierzona za pomocą badania angiografii fluoresceinowej (Fluorescein Angiography – FA), wynosiła 14,3% w grupie leczonych nepafenakiem i 81,5% w grupie leczonych fluorometolonem (p<0,001). Poprawę ostrości wzroku w porównaniu do stanu sprzed operacji częściej obserwowano u leczonych nepafenakiem (80,0%) niż u leczonych fluorometolonem (55,2%) (p=0,0395). Porównywano również, u chorych nieobciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia CME po operacji zaćmy, skutki leczenia 0,1-procentowym nepafenakiem stosowanym łącznie z 0,1-procentowym deksametazonem (lekiem steroidowym) do skutków leczenia samym steroidem (29).

W odniesieniu do parametrów określających: zmiany objętości plamki mierzonej za pomocą optycznej koherentnej tomo-

grafii (Optical Coherence Tomography – OCT) w 3. i 6. tygodniach badania ($p < 0,001$), odsetek badanych, u których obszar obrzęku przekraczał $10 \mu\text{m}$ w 3. tygodniu badania ($p < 0,0001$) i w 6. tygodniu badania ($p = 0,02$), średnią intensywność zjawiska tyndalizacji po 1. dniu od operacji ($p = 0,029$), intensywność bólu w 1. dobie od operacji ($p < 0,001$) oraz stopnie nasilenia dyskomfortu ocznego i fotofobii w okresie 3 tygodni od operacji (odpowiednio $p = 0,0058$ i $p = 0,0052$), u badanych z obu grup zaobserwowano różnice przemawiające na korzyść nepafenaku.

Dodatkowo opisy serii przypadków (30, 31) oraz rezultaty przeprowadzonego z udziałem 39 pacjentów jednośrodkowego badania klinicznego z randomizacją, w którym porównywano wyniki leczenia CME i cukrzycowego obrzęku plamki (Diabetic Macular Edema – DME) nepafenakiem, diklofenakiem, ketorolakiem i bromfenakiem oraz kontrolnie *placebo*, potwierdzają wysoką skuteczność nepafenaku (32).

Bezpieczeństwo nepafenaku w zapobieganiu powstawaniu pooperacyjnego obrzęku plamki po chirurgicznym leczeniu zaćmy u chorych na cukrzycę

Singh i wsp. (24) w trakcie badania własnego nie odnotowali żadnych zgonów. Spośród wszystkich zgłoszonych ciężkich zdarzeń niepożądanych (Serious Adverse Events – SAEs) 13 zarejestrowano w grupie stosującej nośnik (były to: zastoinowa niewydolność serca, zamknięcie tętnicy wieńcowej i zapalenie trzustki), one wykluczyły z badania – przed jego zakończeniem – 3 pacjentów. Odnotowano też nieciężkie zdarzenia niepożądane (Nonserious Adverse Events – NSAEs), z powodu których z udziału w badaniu zrezygnowało 4 innych chorych, w tym 2 przypadki punktowego zapalenia rogówki (po jednym w każdej z badanych grup) zostały powiązane z zastosowanym leczeniem. Ogólnie uznano, że z leczeniem nepafenakiem miały związek 2 przypadki punktowego zapalenia rogówki oraz jeden przypadek uszkodzenia nabłonka rogówki. Dowiedziono również związku stosowania nośnika z jednym przypadkiem punktowego zapalenia rogówki. W badaniu nie zaobserwowano żadnych przypadków erozji rogówki, które stanowiłyby zdarzenia niepożądane szczególnej uwagi.

Wyniki badania wykazały, że nepafenak nie przyczynia się do powstawania uszkodzeń nabłonka rogówki (ocenianych na podstawie barwienia fluoresceiną) i wzrostu wartości IOP oraz nie oddziałuje niekorzystnie na elementy dna oka (siatkówkę wraz z plamką, naczyniówkę i nerw wzrokowy) i na komórki układu odpornościowego, nie wpływa także na powstawanie obrzęku rogówki ani zjawisk tyndalizacji.

Podsumowując, wyniki badania nie wykazały żadnych nowych istotnych klinicznie zagrożeń związanych z wydłużeniem czasu stosowania nepafenaku do 90 dni, nawet u chorych na cukrzycę obciążonych podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ocznych (24). Należy pamiętać, że u pacjentów z oznakami uszkodzenia nabłonka rogówki należy natychmiast przerwać stosowanie nepafenaku i dokładnie kontrolować stan rogówki (25).

Wyniki innego badania, przeprowadzonego z udziałem pacjentów poddanych obuocznym zabiegom chirurgicznego usunięcia zaćmy, wykazały, że nepafenak stosowany w czasie do 8 tygodni od operacji nie powoduje wzrostu wartości IOP (20).

Afrashi i wsp. (33) w badaniu na modelu zwierzęcym udowodnili, że nepafenak podawany w iniekcjach doszkliskowych

nie jest toksyczny. Badacze nie stwierdzili żadnych zmian klinicznych w strukturze badanych oczu ani zmian w funkcji bioelektrycznej systemów czopkowego i pręcikowego mierzonych w badaniu elektretinografii. Nie zaobserwowali także niekorzystnego wpływu nepafenaku na grubość siatkówki ani żadnych innych śladów toksyczności. Toksyczności nepafenaku nie odnotowano również w innym badaniu przeprowadzonym na modelu zwierzęcym, w którym uwzględniono dodatkowo obciążenie cukrzycą (23).

Zalecany schemat stosowania nepafenaku

Leczenie nepafenakiem powinno się rozpoczynać przed zabiegiem fakoemulsyfikacji zaćmy i kontynuować odpowiednio długo, aby można było obniżyć ryzyko wystąpienia późnego CME. Jeśli terapia jest długotrwała, należy kontrolować stan rogówki (25). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Lecniczego (ChPL) leku Nevanac® 0,1% (25) stosowanie nepafenaku w prewencji CME u chorych na cukrzycę powinno przebiegać wg następującego schematu:

- 1 kropla leku Nevanac® podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 3 razy na dobę w dniu poprzedzającym zabieg,
- 1 kropla leku Nevanac® podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 3 razy na dobę w dniu operacji oraz dodatkowe podanie na 30–120 minut przed operacją,
- 1 kropla leku Nevanac® podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) 3 razy na dobę przez okres do 60 dni od zabiegu.

Możliwości modyfikacji schematu leczenia

Ekspersi dopuszczają możliwość indywidualizacji schematu terapii za pomocą leku nepafenak, biorąc pod uwagę:

- cechy chorego takie jak: wiek, rodzaj cukrzycy, występowanie chorób towarzyszących, w tym nawracających zapaleń przedniego odcinka oka,
- charakterystykę przeprowadzonego zabiegu, w tym: rodzaj wszczepianej soczewki, rodzaj wszczepienia: do- lub natorebkowe, oraz występowanie powikłań śródoperacyjnych. Ekspersi zalecają stosowanie nepafenaku w oparciu o zmodyfikowany schemat:

- 1 kropla leku Nevanac® podawana do worka spojówkowego chorego oka 3 razy na dobę 1–3 dni przed operacją,
- 1 kropla leku Nevanac® podawana do worka spojówkowego chorego oka 4 razy na dobę w dniu operacji, w tym podanie 30–120 minut przed operacją,
- 1 kropla leku Nevanac® podawana do worka spojówkowego chorego oka 3 razy na dobę przez okres 60–90 dni od zabiegu.

U pacjentów szczególnego ryzyka podawanie nepafenaku można rozpocząć już 1–3 dni przed operacją (34). Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Singh i wsp. (24) eksperci stwierdzają, że w okresie pooperacyjnym nepafenak może być stosowany maksymalnie do 90 dni od zabiegu – zależnie od stanu miejscowego i w zmniejszającej się dawce. Ponadto wskazują, że można go stosować w połączeniu ze steroidami. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Okulistycznego w odniesieniu do leków steroidowych umożliwiają ich stosowanie w opiece pooperacyjnej – steroidy oddziałujące miejscowo mogą być stosowane przez 4 tygodnie (35).

Eksperti podkreślają, że w celu ułatwienia pacjentom stosowania się do zaleceń lekarskich można także rozważyć stosowanie nepafenaku w preparacie o stężeniu 0,3-procentowym – 1 lub 2 razy dziennie.

Warto pamiętać o tym, że do CME może dojść w wyniku oddziaływania innych mechanizmów patofizjologicznych, wówczas może być wymagane przeprowadzenie dokładnej diagnostyki różnicowej.

Podsumowanie

Według opinii Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego stosowanie nepafenaku w profilaktyce pooperacyjnego obrzęku płamki powstałego po chirurgicznym zabiegu usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę jest celowe i uzasadnione. Zaproponowany optymalny schemat stosowania nepafenaku w okresach przed- i pooperacyjnym może być modyfikowany w celu indywidualizacji terapii.

Podziękowania

Autorzy dziękują firmie Proper Medical Writing Sp. z o.o. za usługi medical writing oraz pomoc w przygotowaniu publikacji.

Piśmiennictwo:

1. *Niebieska Księga Cukrzycy – Koalicja na rzecz walki z cukrzycą*. Warszawa 2013
2. Polakowska M, Piotrowski W: *Incidence of diabetes in the Polish population*. Pol Arch Med Wewn. 2011; 121(5): 156–163.
3. IDF Atlas 5th Edition 2011.
4. IDF Atlas 6th Edition 2013.
5. Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, Engin G: *Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity*. Can Ophthalmol. 2006; 41(6): 699–703.
6. Lobo C: *Pseudophakic Cystoid Macular Edema*. Ophthalmologica. 2012; 227: 61–67.
7. Janeczko-Sosnowska E: *Przewlekłe powikłania cukrzycy*. Kształcenie Podyplomowe. 2012; 5(3): 30–34.
8. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, Rezaei KA, Lalezary M, Cherney E: *Increased prostaglandin E2 (PGE₂) levels in proliferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 5906–5911.
9. Miyake K, Ibaraki N: *Prostaglandins and cystoid macular edema*. Surv Ophthalmol. 2002; 47(suppl 1): S203–S218.
10. Chen L, Yang G, Grosser T: *Prostanoids and inflammatory pain*. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2013; 104–105: 58–66.
11. Rouzer CA, Marnett LJ: *Cyclooxygenases: structural and functional insights*. J Lipid Res. 2009; 50: S29–S34.
12. Chin MS, Nagineni CN, Hooper LC, Detrick B, Hooks JJ: *Cyclooxygenase-2 Gene Expression and Regulation in Human Retinal Pigment Epithelial Cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42: 2338–2346.
13. Ahuja M, Dhake AS, Sharma SK, Majumdar DK: *Topical ocular delivery of NSAIDs*. AAPS J. 2008; 10: 229–241.
14. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM: *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology*. Surv Ophthalmol. 2011; 55: 108–133.
15. Javey G, Schwartz SG, Flynn HW Jr.: *Emerging Pharmacotherapies for Diabetic Macular Edema*. Exp Diabetes Res. 2011, doi:10.1155/2012/548732
16. Acosta MC, Luna C, Graff G, Meseguer VM, Viana F, Gallar J, et al.: *Comparative effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug nepafenac on corneal sensory nerve fibers responding to chemical irritation*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 182–188.
17. Walters T, Raizman M, Ernest P, Gayton J, Lehmann R: *In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac*. J Cataract Refract Surg. 2007; 33(1): 1539–1545.
18. Jones BM, Neville MW: *Nepafenac: An ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug for pain after cataract surgery*. Ann Pharmacother. 2013; 47: 892–896.
19. Chastain JE, Sanders ME, Curtis MA, Chemuturi NV, Gadd ME, Kapin MA, et al.: *Distribution of topical ocular nepafenac and its active metabolite amfenac to the posterior segment of the eye*. Exp Eye Res. 2016; 45: 58–67.
20. Paaraj D, Shah K, Ramchandani B, Jain R: *Effect of nepafenac eye drops on intraocular pressure: A randomized prospective study*. Am J Ophthalmol. 2014; 157: 735–738.
21. 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 and Opin. 2006; 22(2): 397–404.
22. Nardi M, Lobo C, Bereczki A, Cano J, Zagato E, Potts S, et al.: *For the International C-04-65 Study Group: Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of nepafenac 0.1% for cataract surgery*. Clin Ophthalmol. 2007; 1(4): 527–533.
23. Kern TS, Miller CM, Du Y, Zheng L, Mohr S, Ball SL, et al.: *Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology*. Diabetes. 2007; 56: 373–379.
24. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, Lehmann RP, Lim J, Reiser HJ, et al.: *Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy*. Clin Ophthalmol. 2012; 6: 1259–1269.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nevanac 1 mg/ml.
26. Naithani P, Puranik S, Vasisth N, Khanduja S, Kumar S: *Role of topical nepafenac in prevention and treatment of macular edema after vitreoretinal surgery*. Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases 2011; 10(10).
27. Kawahara A, Utsunomiya T, Kato Y, Takayanagi Y: *Comparison of effect of nepafenac and diclofenac ophthalmic solutions on cornea, tear film, and ocular surface after cataract surgery: the results of a randomized trial*. Clinical Ophthalmology. 2016; 10: 385–391.
28. Miyake K, Ota I, Miyake G, Numaga J: *Nepafenac 0.1% versus fluoromethalone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery*. J Cataract Refract Surg. 2011; 37: 1581–1588.
29. Zaczek A, Artzen D, Laurell CG, Stenevi U, Montan P: *Nepafenac 0.1% plus dexamethasone 0.1% versus dexamethasone alone: Effect on macular swelling after cataract surgery*. J Cataract Refract Surg. 2014; 40: 1498–1505.
30. Callanam D, Williams P: *Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema*. Clin Ophthalmol. 2008; 2(4): 689–692.
31. Hariprasad SM, Callanan D, Gainey S, He YG, Warren K: *Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1%*. J Ocul Pharmacol Ther. 2007; 23(6): 585–589.

32. Warren KA, Bahrani H, Fox JF: *NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema*. Retina J Ret Vit Dis. 2010; 30(2): 261–266.
33. Afrashi F, Hashas ASK, Shahbazov, Arici M, Yikilmaz MS, Deveci Rnet, et al.: *Reliability of intravitreal nepafenac in rabbits*. J Ocul Pharmacol Ther. 2015; 31(1): 43–50.
34. Kessel L, Tendal B, Jorgenson KJ, Erngaard E, Flesner P, Andreassen JL, et al.: *Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review*. Ophthalmology. 2014; 121(100): 1915–1924.
35. Postępowanie okołoperacyjne w chirurgii zaćmy – wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (stan na 10 grudnia 2014, aktualizacja z dnia 13 kwietnia 2016).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n med. Iwona Grabska-Liberek, prof. nadzw. UHT
Oddział Kliniczny Okulistyki SPSK im. prof. W. Orłowskiego CMKP
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa
e-mail: iliberek@gmail.com

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

www.pto.com.pl

e-mail: pto@pto.com.pl