

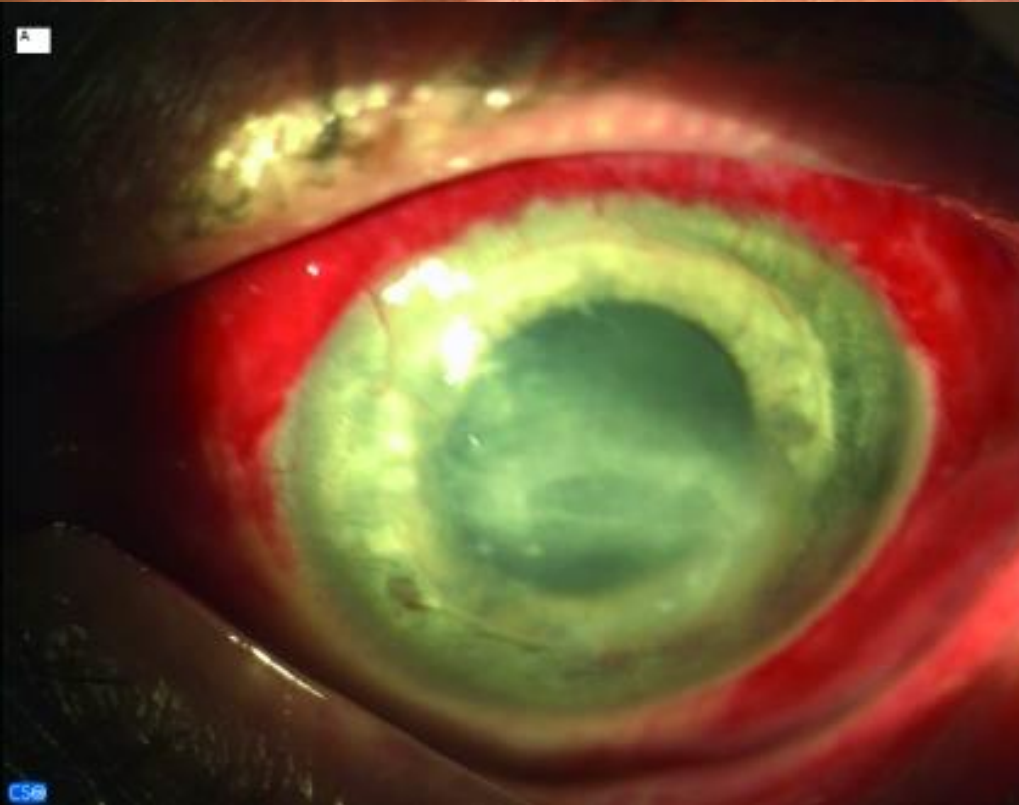
Leki w okulistyce

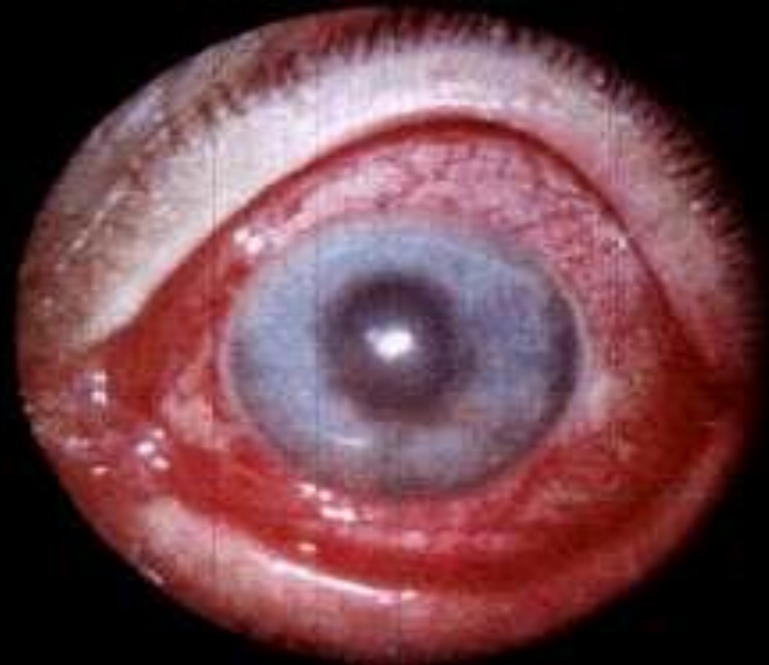
Joanna Przybek

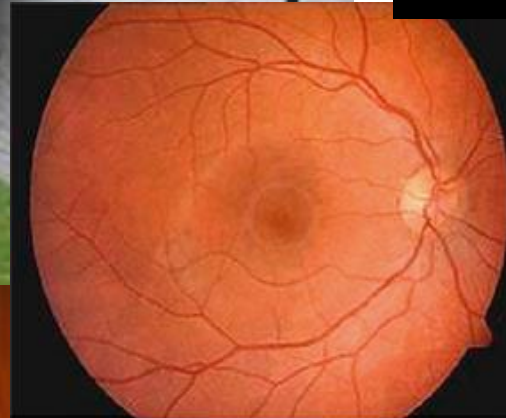
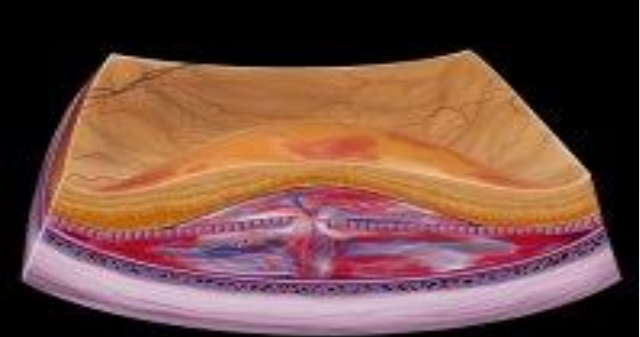
- 1) Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
- 2) Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie



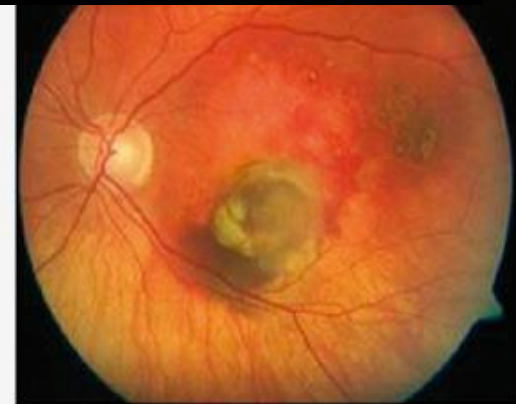
Źródło: dcrlaser.pl



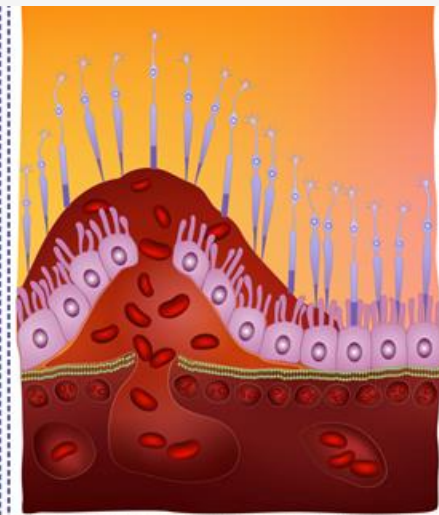
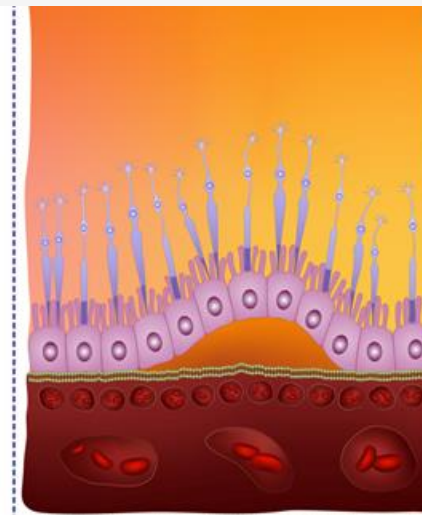




Normaler Befund



Feuchte AMD



Cel leczenia w okulistyce

Eliminacja objawów

Suche oko, alergia, infekcja

Zapobieganie ślepotcie!!!

infekcje

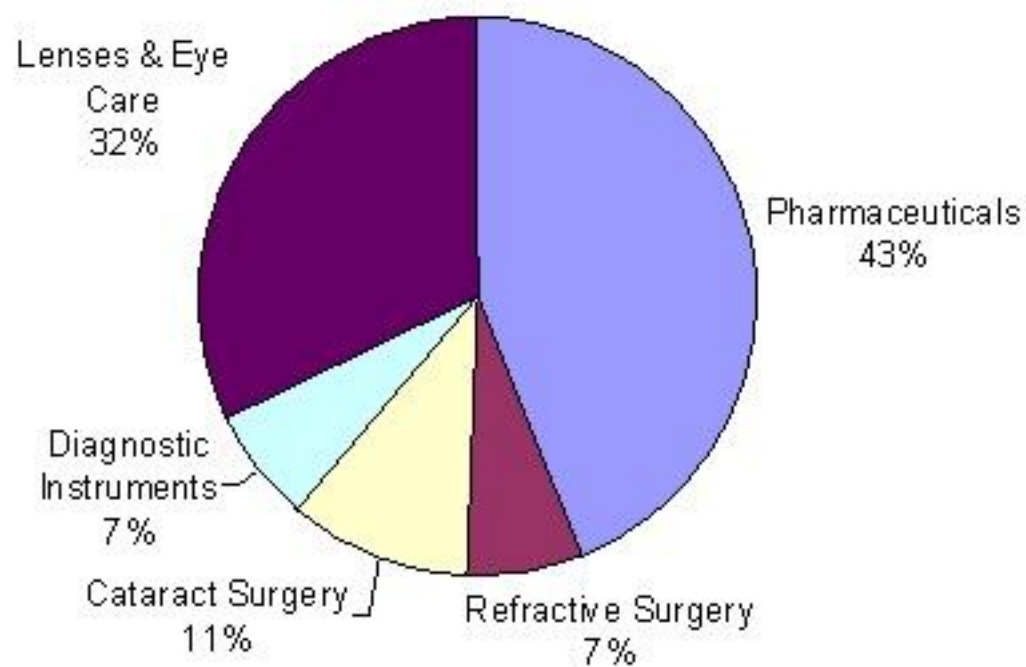
AMD

jaskra

Zahamowanie progresji choroby

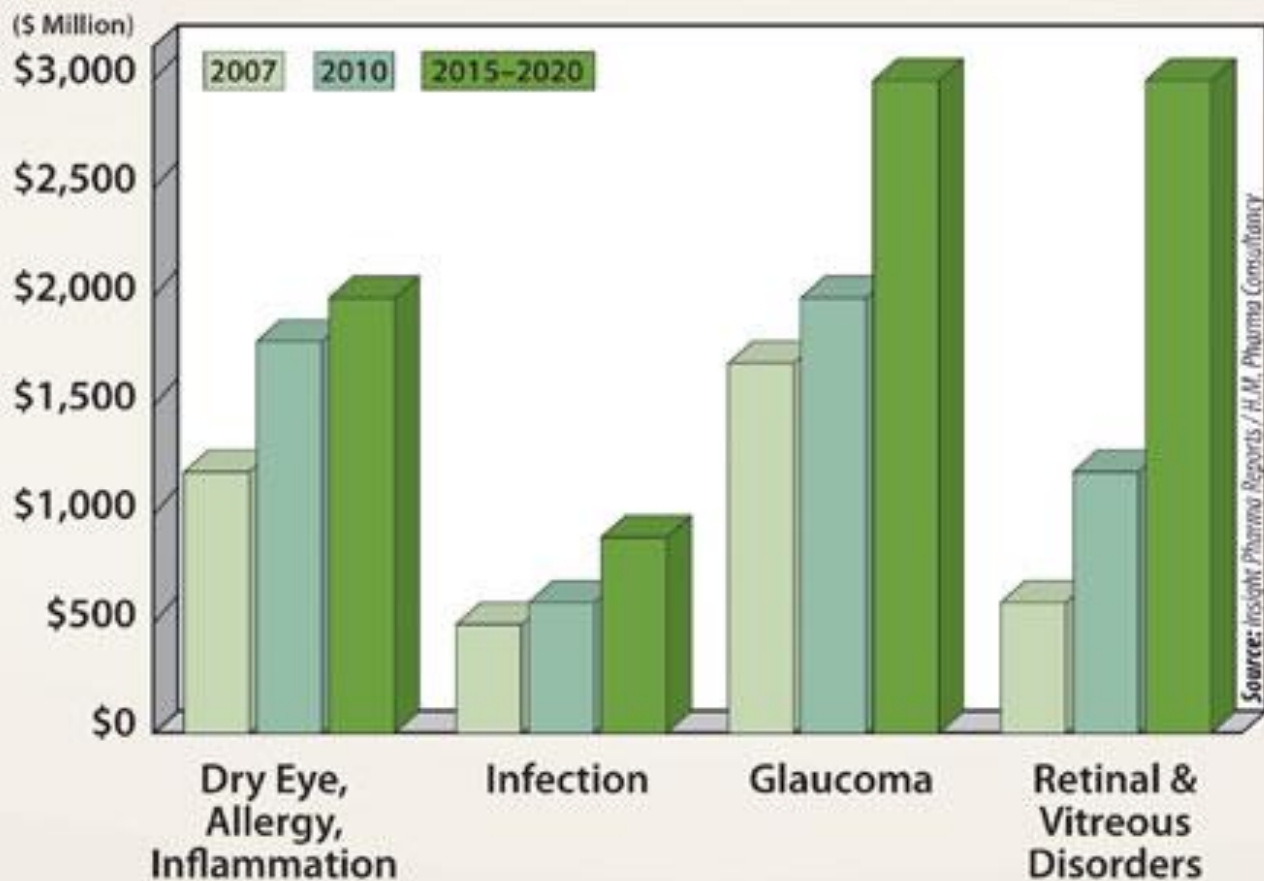
jaskra

Total Ophthalmic Products Market by Segment, 2006

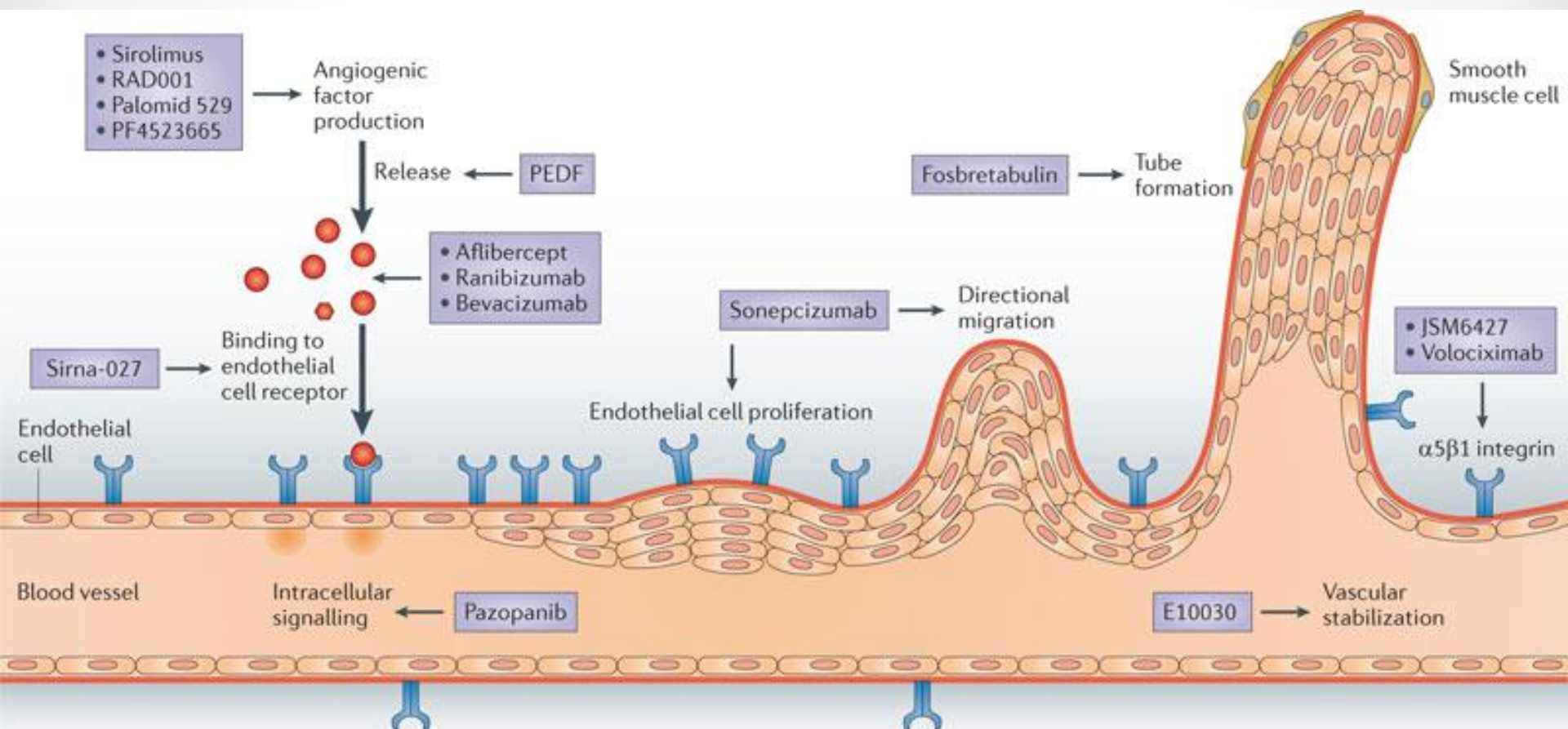


Source: MedMarket Diligence, LLC

U.S. Prescription Ophthalmological Drug Market



W fazie badań...



Podanie leku w okulistyce

- 1 kropla 40 μm
- Objętość worka spojówkowego 30 μm
- Przenikanie leków do oka: iniekcja podspojówkowa > krople, maści > ogólne
- Leki podane miejscowo osiągają stężenie terapeutyczne do poziomu ciała rzęskowego
- Po podaniu kropli mniejszość jest absorbowana przez powierzchnię rogówki, większość przez spojówkę jest wchłaniania do krążenia

Krople do oczu

- Gdy leki działają ogólnoustrojowo:
- ucisk punktu łzowego,
- podanie na rogówkę,
- zamknięcie oczu po zakropleniu



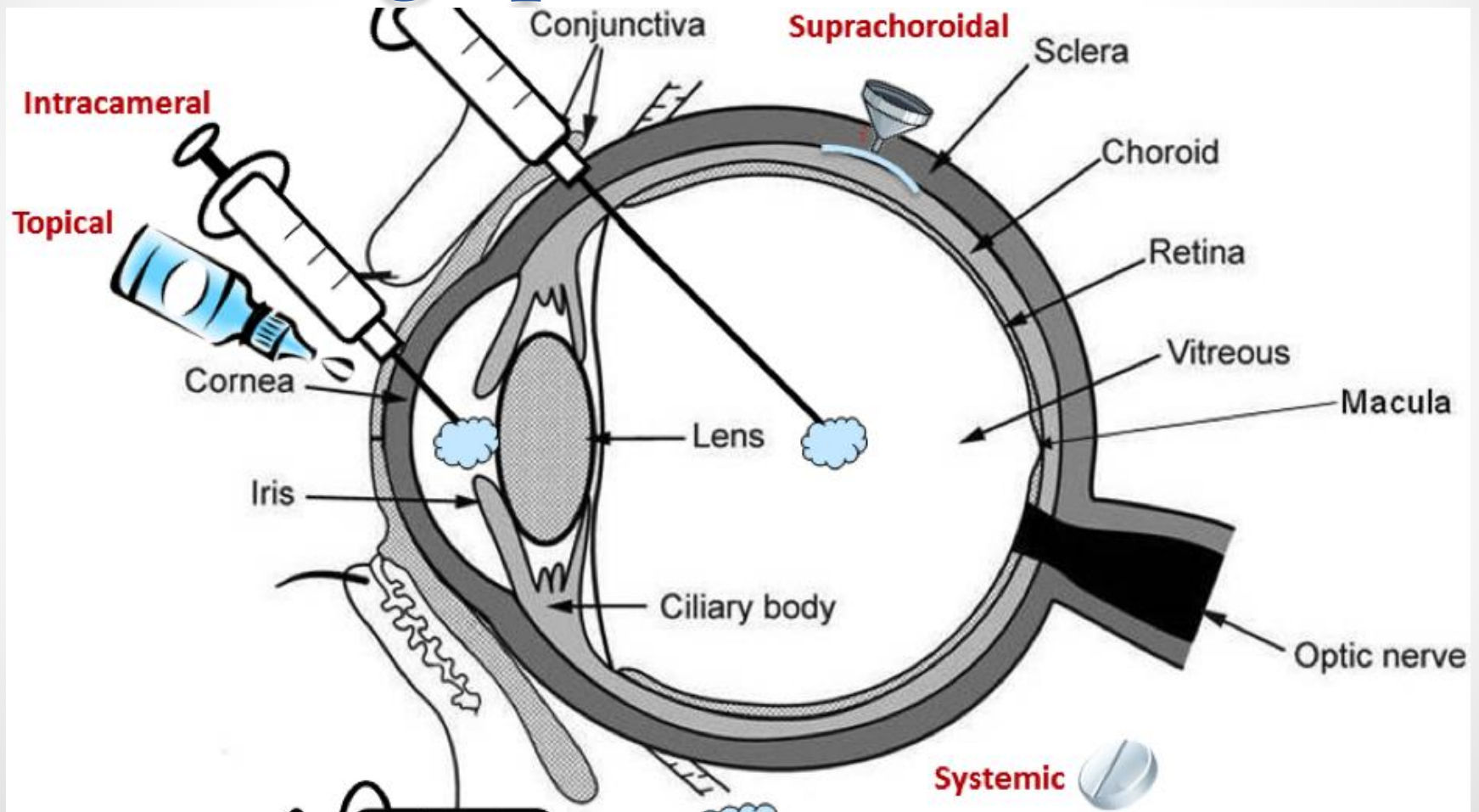
Źródło: google.pl

MAŚCI

- Przedłużony czas działania na powierzchni oka
- Przejściowe pogorszenie widzenia
- Podawanie leku na noc
- Sklejają rzęsy



Drogi podania leków



Codziennność...

1 wizyta

- 1. wywiad
- 2. badanie okulistyczne:
 - A) przedni odcinek w lampie szczelinowej
 - B) ciśnienie śródgałkowe
 - (znieczulenie → lek nr 1) C) tylny odcinek (mydriaza-
> lek nr 2)

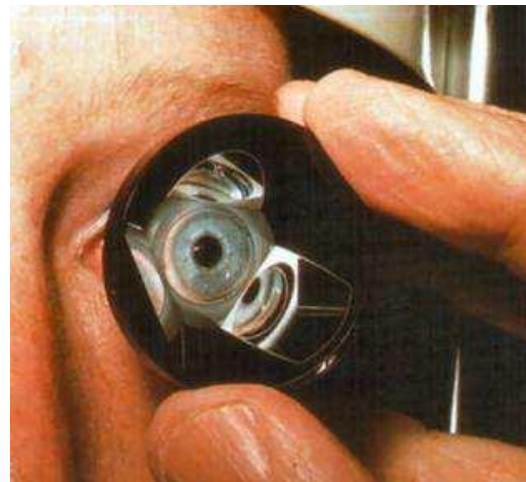


Aby znieczulić...

0.5% chlorowodorek proksymetakainy (Alcaine)

Początek działania 20 sek, czas działania 10-15 min
DN: uszkodzenie rogówki

tonometria
gonioskopia
usuwanie ciał obcych
pobranie zeszkobin
drobne zabiegi



Mydriaza (rozszerzenie źrenicy)

Tropicamid
(1%, 0.5%)

Mydriaza +cykloplegia

3x co 5 min

max cykloplegia po 2-25 min

Czas działania 5-6 godzin

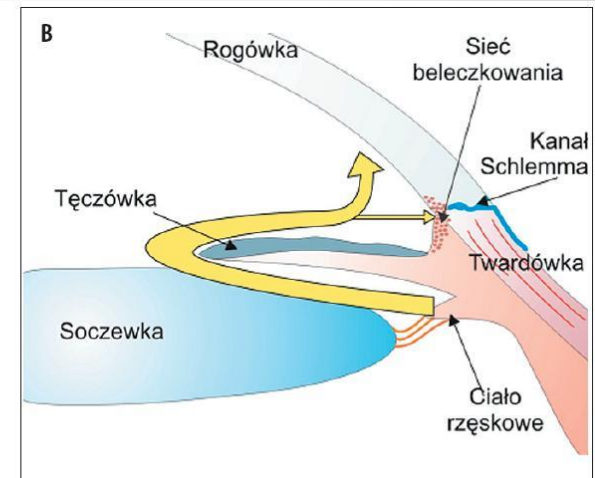
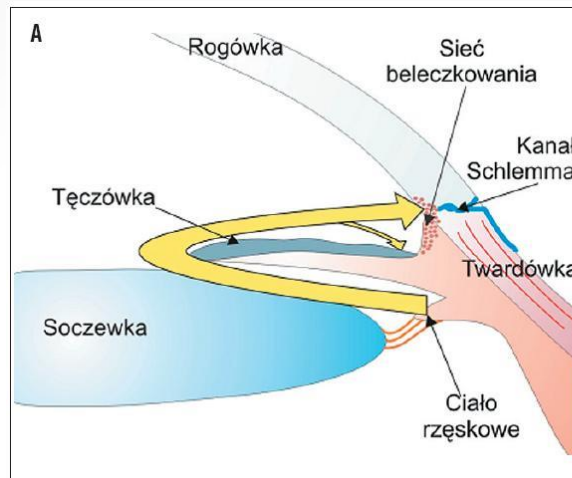
Chlorowodorek fenylefryny (2.5%, 10%)
Tylko mydriaza, max działania po 30 min, efektr twa 2-3 godziny

1% Atropinum
Efekt po 2-30 min
Czas działania 2 tyg , gł dla dzieci

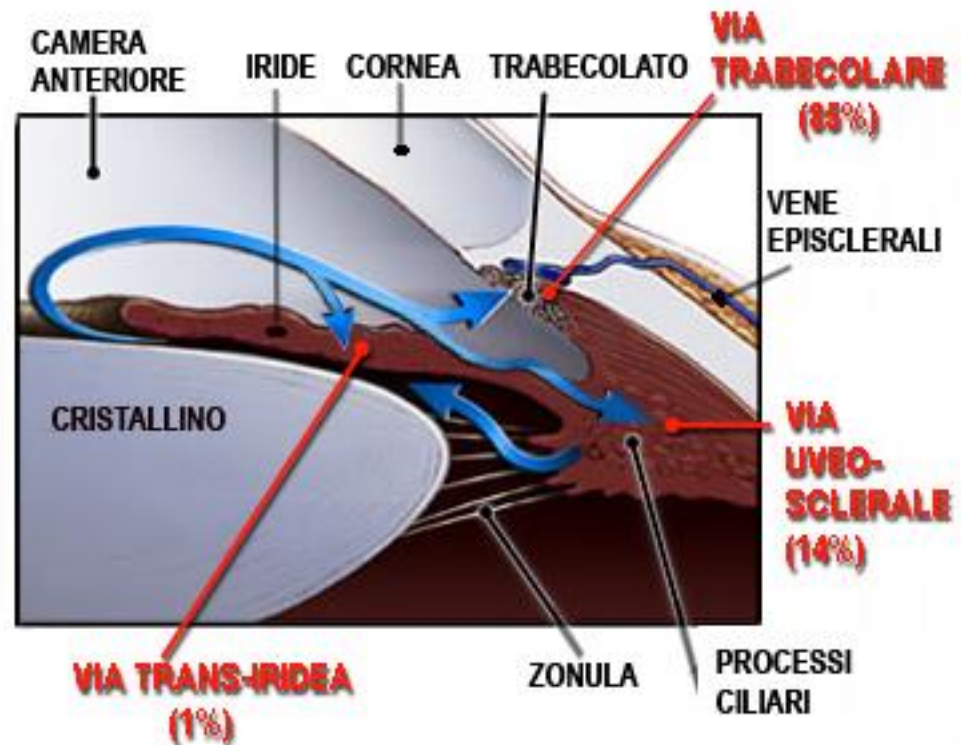
Cyclopentolat
Efekt po 3-6 min,
czas działania 24 h

JASKRA

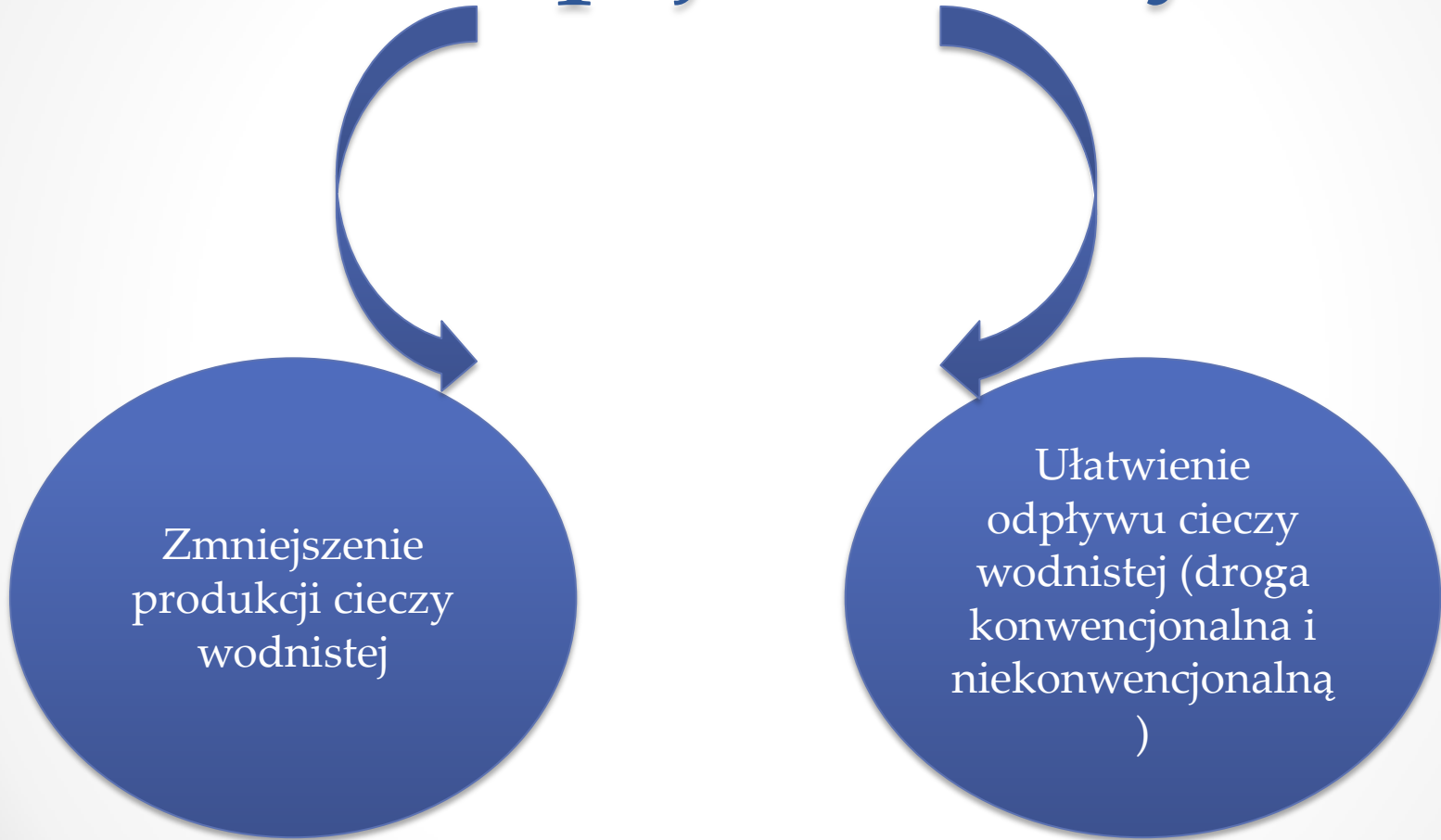
Drogi odpływu cieczy wodnistej



DEFLUSSO DELL'UMOR ACQUEO



Mechanizm działania leków p/jaskrowych



Mechanizm działania

Zmniejszenie produkcji
cieczy wodnistej:

- 1) beta-adrenolityki
- 2) alfa2-blokery
- 3) inhibitory anhidrazy węglanowej

Zwiększenie odpływu drogą
nadnaczyniówkowo-
twardówkową:

- 1) analogi prostaglandyn
- 2) parasympatykomimetyki
- 3) leki osmotyczne

Receptory
alfa i beta
na
trabeculum

Grupy leków p/jaskrowych

- **1) beta-adrenolityki**
- **2) analogi prostaglandyn**
- 3) inhibitory anhidrazy węglanowej
- 4) parasympatykomimetyki
- 5) alfa2-antagoniści
- 6) leki osmotyczne (mannitol, glicerol)

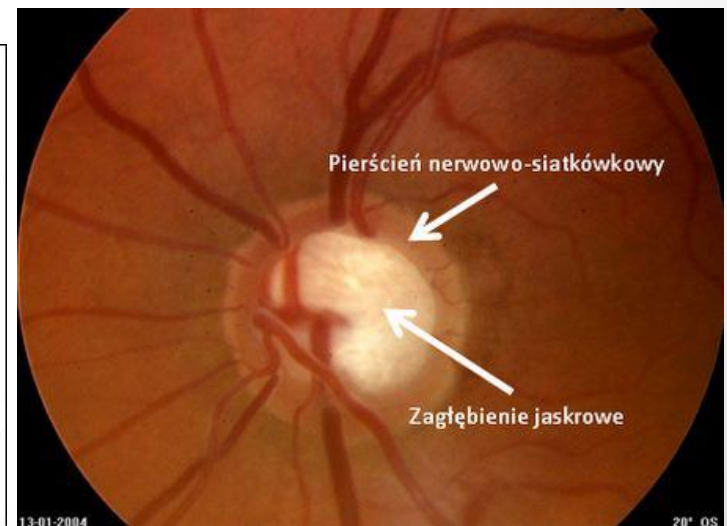
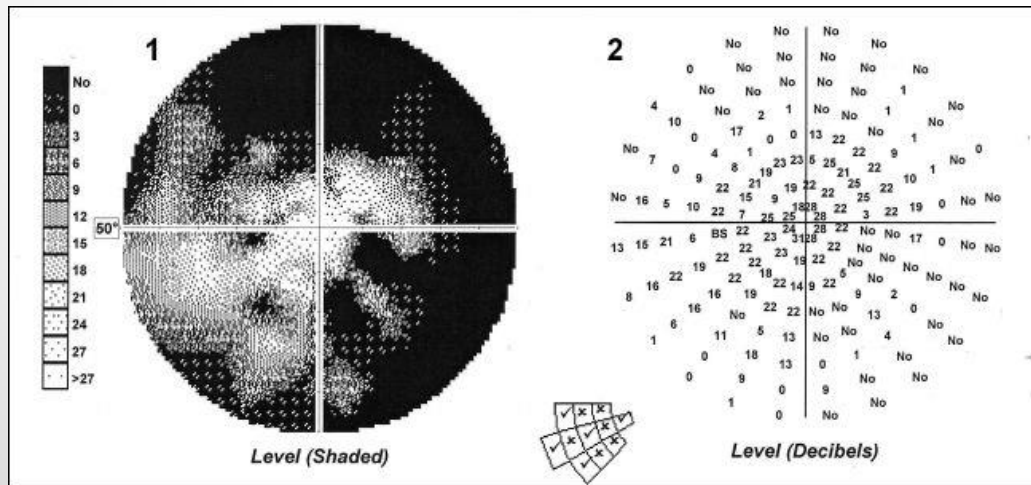
Jaskra

Cel leczenia?

Modyfikowalne czynniki ryzyka?

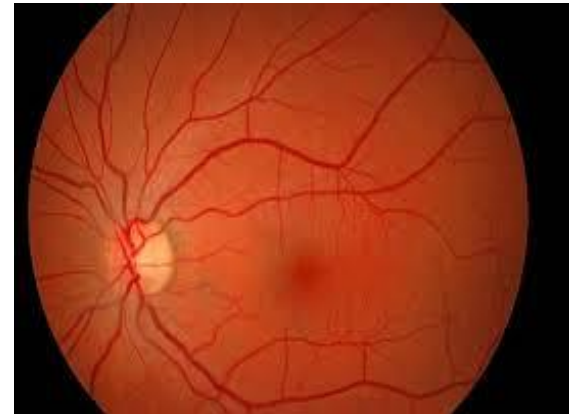
Co jest czynnikiem ryzyka progresji jaskry???

- 1) Wysokie ciśnienie śródgałkowe
- 2) Zaburzone ukrwienie nerwu wzrokowego
- 3) Zaburzony metabolizm nerwu II
- 4) Nieprawidłowości macierzy zewnątrzkomórkowej



Kogo leczyć?

- IOP >22 (25) mmHg
- IOP > 18 mmHg + poszerzone zagłębienie, zmiany w polu widzenia
- Case: 39-letnia pacjentka skierowana przez lek. medycyny pracy, w badaniach okresowych ciśnienie śródgałkowe 22 mmHg OPL i bóle głowy,
- w gabinecie 2x IOP 31-32 mmHg
-



- Lascaratos G, Garway-Heath DF, Burton R, et al. The United Kingdom Glaucoma Treatment Study: a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled trial: baseline characteristics. *Ophthalmology* 2013; 120:2540.

Analogi prostaglandyn

- **Najefektywniej obniżająca ciśnienie**
- **śródgąłkowe grupa leków (ok 30%)**

Zwiększają odpływ cieczy wodnistej drogą niekonwencjonalną (ciało rzęskowe-> twardówka-> splot nadtwardówkowy-> naczynia limfatyczne)

Latanoprost (Xalatan), trawoprost (Travatan), bimatoprost (Lumgan), tafluprost (Taflotan)
1xdz na noc

Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology* 2016; 123:129.

Analogi prostaglandyn

- Przeciwwskazania: nadwrażliwość
- Nie łączyć z pilokarpiną
- Działania niepożądane: przekrwienie spojówek, uczucie podrażnienia oczu, wzrost pigmentacji tęczówki, wydłużenie rzęs, ubytki nabłonka rogówki (chlorek benzalkonium wyj. Taflotan)



Beta-adrenolityki

- Druga grupa leków pierwszego rzutu leczenia jaskry (poza prostaglandynami)
- Obniżają ciśnienie śródgałkowe o ok. 20-25%

- Timolol (Oftensin, Timoptic, Timo-Comod 0.25%, 0.5%)
- Betaksolol-selektywny beta 1 (Betoptic 0.25%, 0.5%)
- Karteolol (Arteoptic 1%, 2 %)

Stosowane 1x lub 2xdz dziennie

Zmniejszają produkcję cieczy wodnistej

- Hedman K, Alm A, Gross RL. Pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month studies comparing intraocular pressure-reducing effects of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension. J Glaucoma 2003; 12:463.

Beta-adrenolityki

Przeciwwskazania:

Astma oskrzelowa
Blok przedsionkowo-komorowy
II/III st
bradykardia
Uczulenie na lek
Niewydolność krążenia
Cięża i okres karmienia
Uwaga: chwiejna cukrzyca

Działania niepożądane:

Miejscowe: Podrażnienie
spojówek, pieczenie, suche oko,
przejściowe zaburzenia widzenia
Ogólne: skurcz oskrzeli, duszność,
ból głowy, zwolnienie czynności
serca, hipotensja, niedokrwienie,
niemiarowość

Inhibitory anhidrazy

- Anhidraza w wyrostkach rzęskowych
- Działania leku utrzymuje się 5-7 dni
- Obniża IOP o ok 15-20%
- Kumuluje się w erytrocytach (stężenie 24 h)

Miejscowe:
dorzolamid,
brynzolamid

Ogólnie: acetazolamid

Inhibitory anhydrazy

- Przeciwwskazania: nadwrażliwość, kwasica hiperchloremiczna, ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby
- DN: zapalenie powiek, ból i uczucie suchości oczu, przekrwienie, świąd, uczucie ciała obcego
- Uczucie goryczy w ustach, suchość w ustach, bóle głowy, nudności wymioty



Parasympatykomimetyki

Pilocarpina 1%, 2%, 4%
karbachol

- Nieselektywny agonista receptorów muskarynowych
- Skurcz zwieracza źrenicy (zwężenie źrenicy), skurcz m. rzęskowego-> rozciągnięcie beleczkowania-> poszerzenie drogi odpływu cieczy wodnistej-> obniżenie IOP
- Jaskra z zamykającym się kątem przesączania
- Pwsk: zapalenie błony naczyniowej, zapalenie rogówki, , OS, karmienie piersią
- DN: podrażnienie rogówki, przekrwienie spojówek, łzawienie, OS, zmętnienie soczewki
- DN ogólne: bóle i zawroty głowy, zmniejszenie częstotliwości rytmu serca, ślinienie, nudności, biegunka, potliwość, skurcz oskrzeli

Jaskra a ciąża

Okres ciąży	Bezpieczne leki	uwagi	Inne procedury rekomendowane
I trymestr	brymonidyna	-	SLT
II trymestr	brymonidyna	-beta-adrenolityki pod kontrolą tętna serca i wzrostu płodu -miejscowe inhibitory AW (pod kontrolą wzrostu płodu)	SLT
III trymestr	miejscowe inhibitory AW	-Brymonidyna przerwać miesiąc przed porodem -beta adrenolityki odstawić w 8 miesiącu ciąży lub 2-3 dni przed porodem	SLT

AMD (age-related macular
degeneration) –

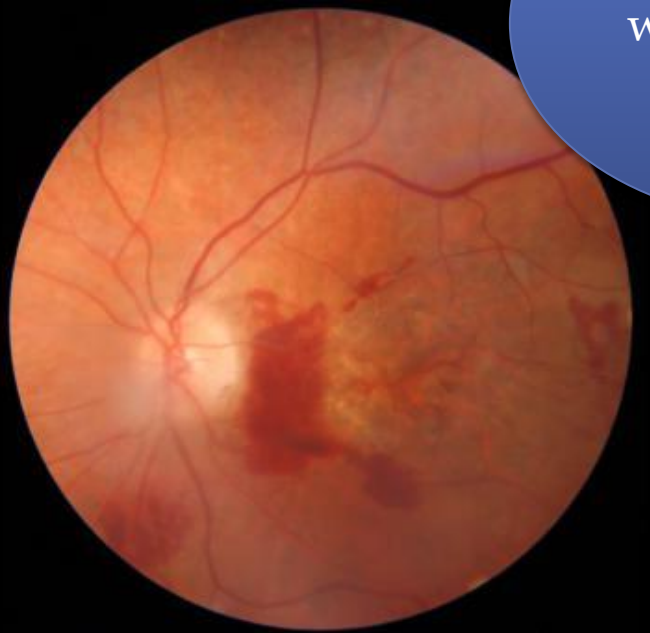
zwyrodnienie
plamki związane z
wiekiem



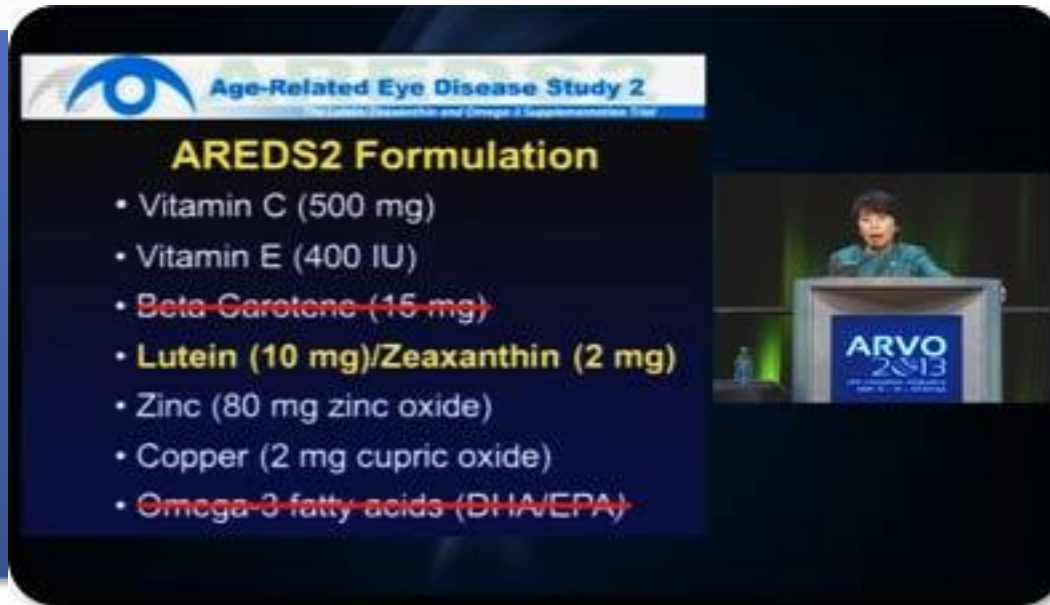
AMD

Suche
(80-90%)

„mokre” -
wysiękowe (10-
20%)



Leczenie- postać sucha



Age-Related Eye Disease Study 2

AREDS2 Formulation

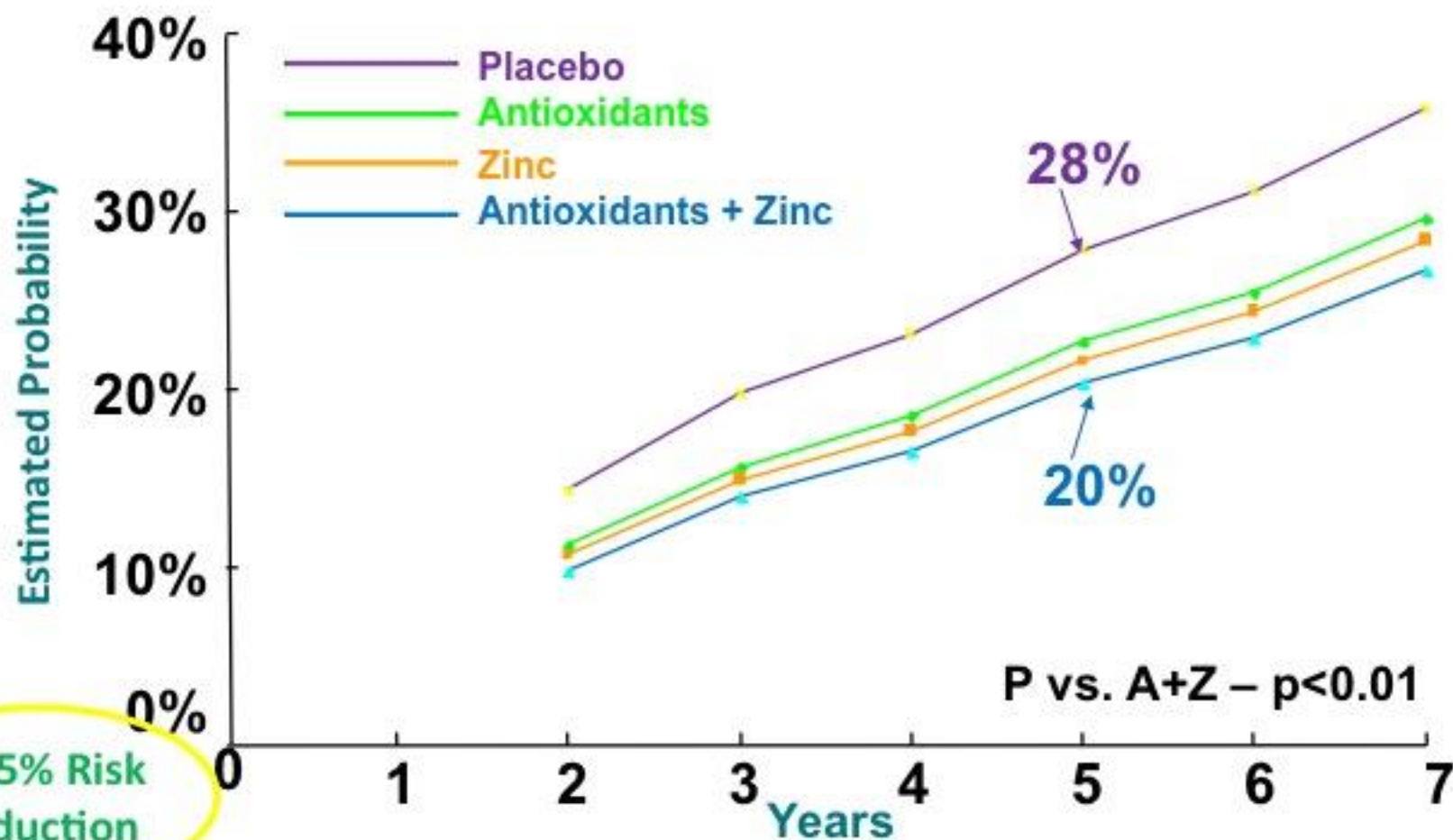
- Vitamin C (500 mg)
- Vitamin E (400 IU)
- ~~Beta-Carotene (15 mg)~~
- **Lutein (10 mg)/Zeaxanthin (2 mg)**
- Zinc (80 mg zinc oxide)
- Copper (2 mg cupric oxide)
- ~~Omega-3 fatty acids (DHA/EPA)~~

ARVO 2013

Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA 2013; 309:2005.

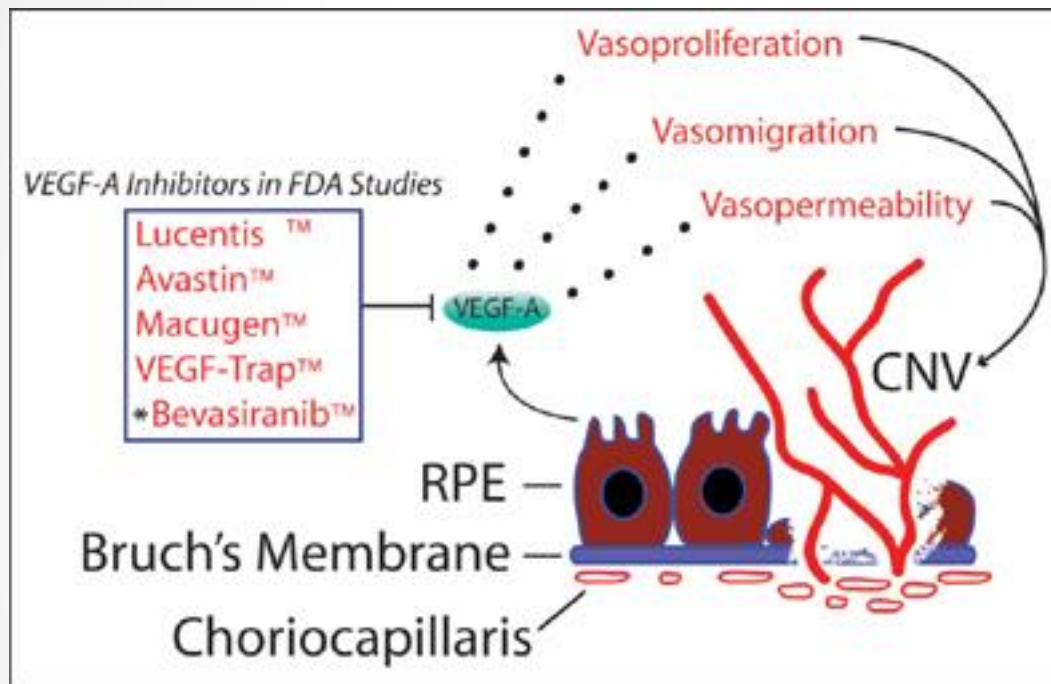
Progression to advanced AMD

AMD Categories 3 and 4 by Treatment Group

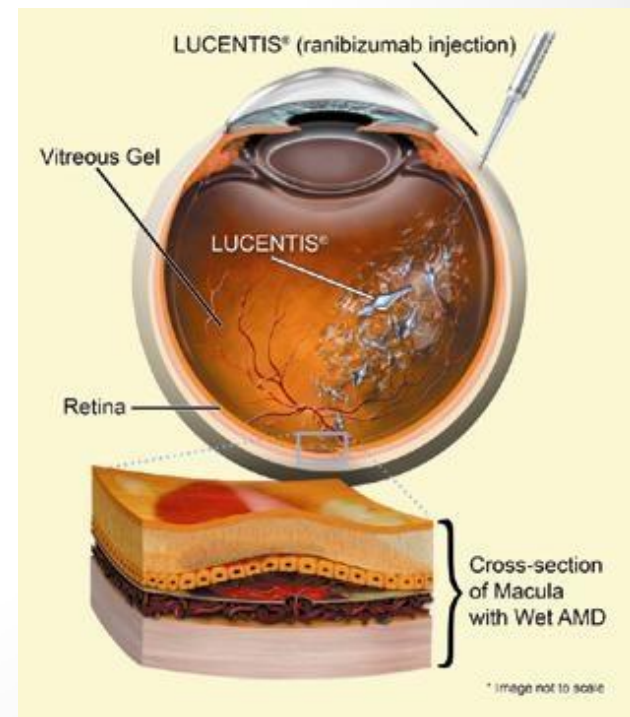


Leczenie- postać mokra

- 1) ranimizumab
- 2) bewacizumab
- 3) aflibercept
- * podobne leczenie cukrzycowego obrzęku plamki

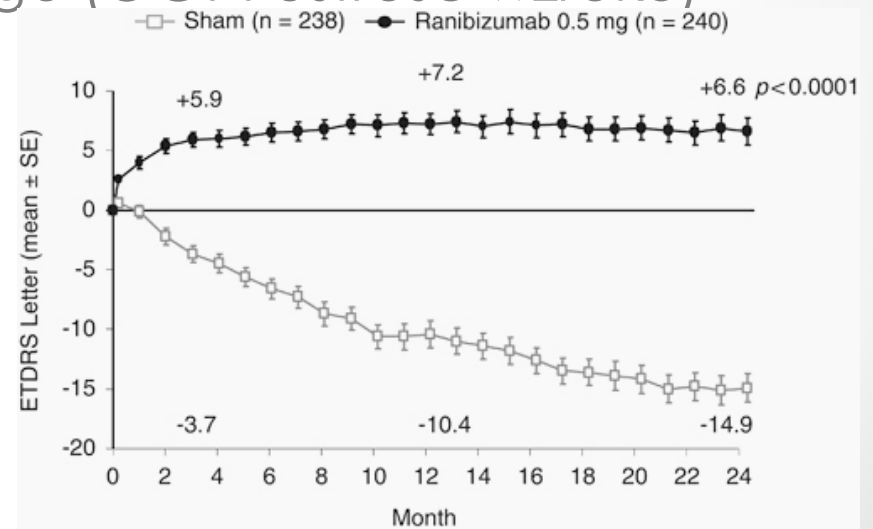
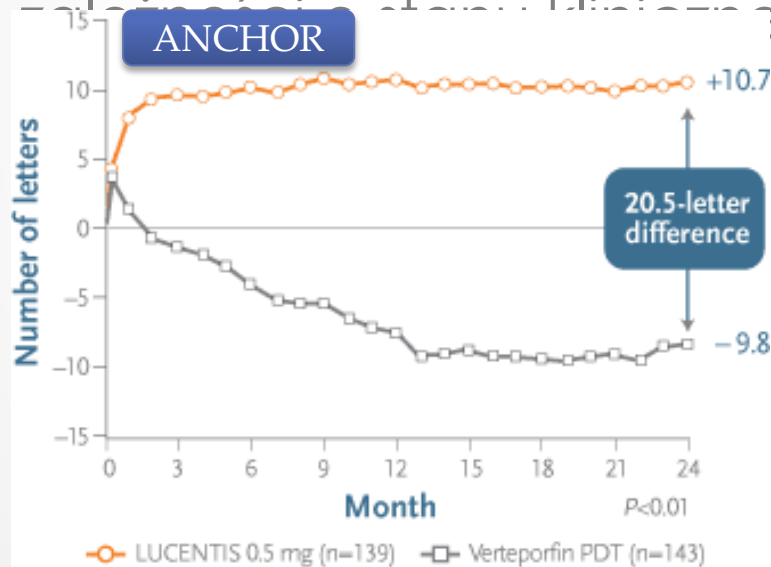


IMAGES APPEAR COURTESY OF THE AUTHORS.



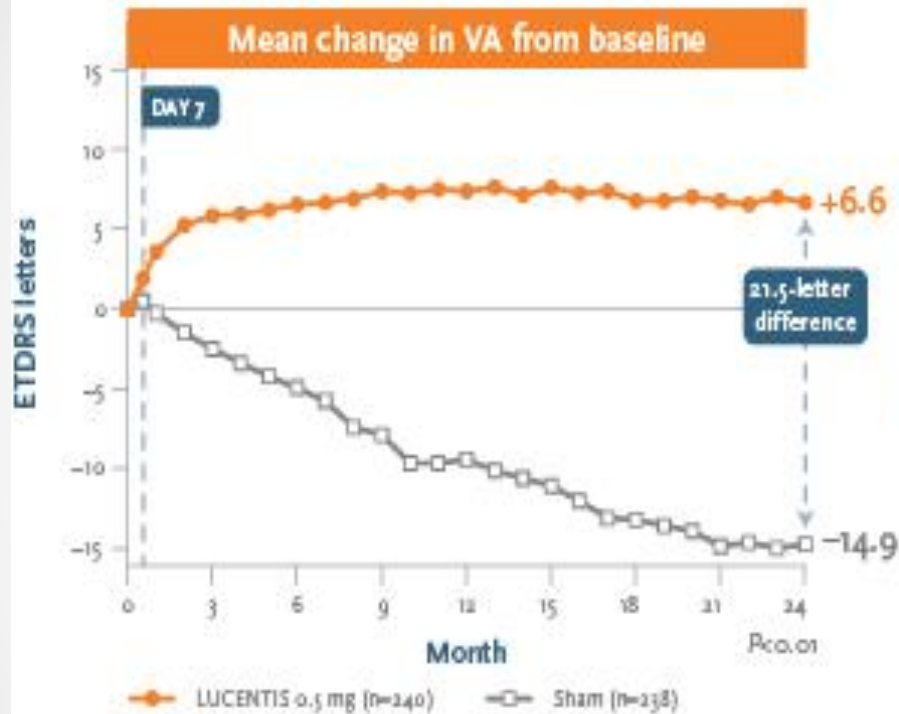
Ranibizumab

- Rekombinowane przeciwciało monoklonalne anty-VEGF,
 - iniekcja doszklistkowa
 - 0.5 mg 1x na miesiąc przez 3 miesiące, następnie w
- w badaniu ANCHOR — stopniowo zmniejszono (OCT i ostrość wzroku)

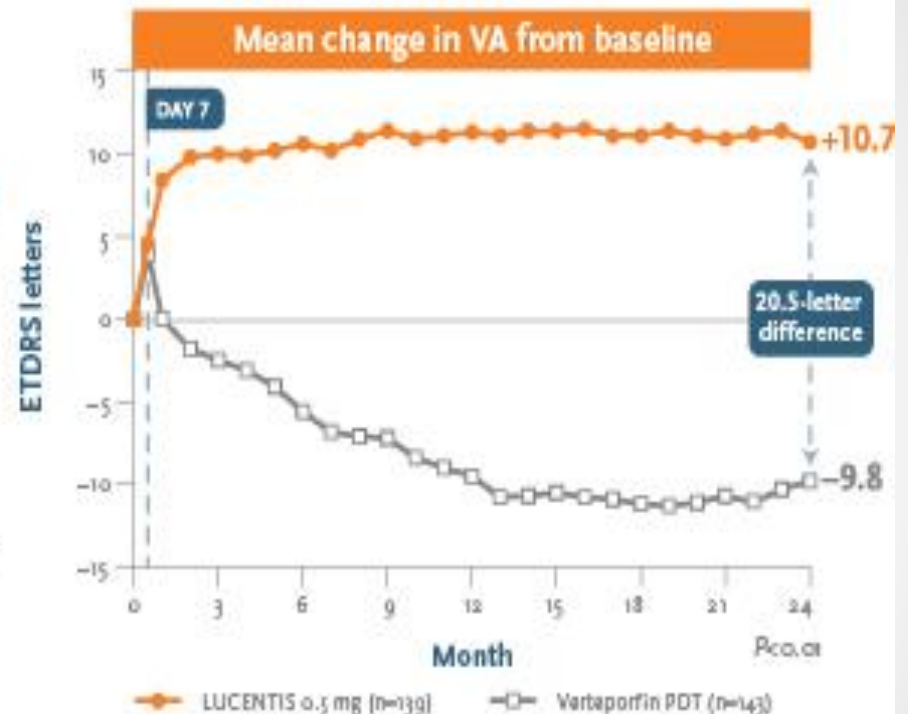


- Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:915.

MARINA: 2-year results¹

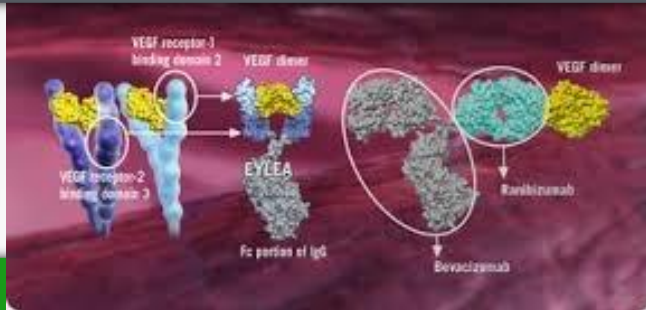


ANCHOR: 2-year results²



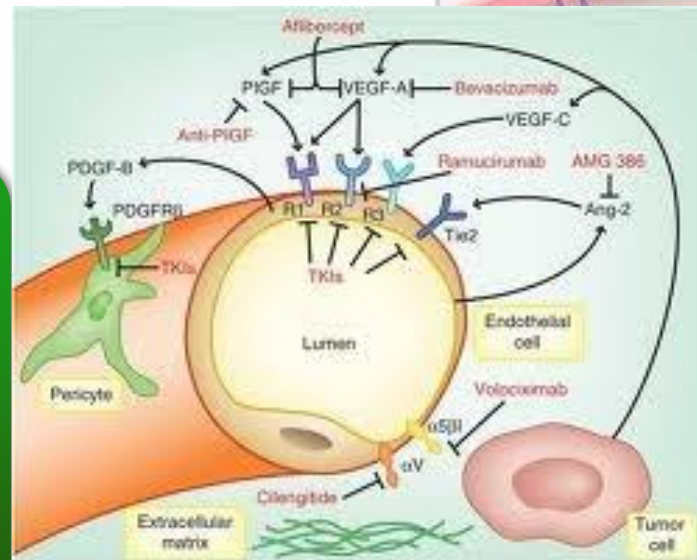
VA was measured at a distance of 2 meters.³

Aflibercept

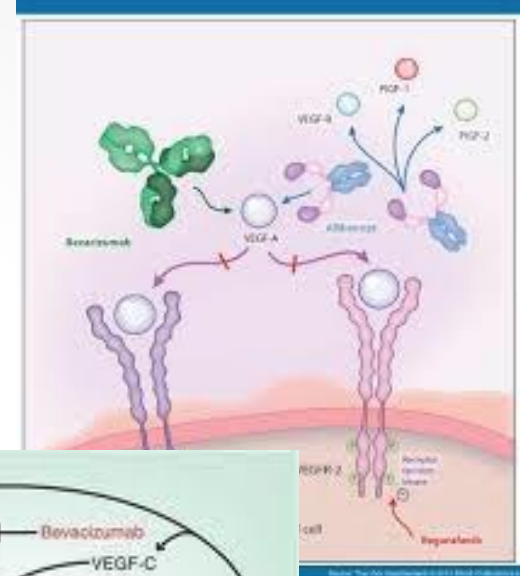


- receptor składający się z domen ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłona naczyniowego VEGF 1 i VEGF 2

wykazuje aktywność w stosunku do PlGF (łożyskowy czynnik wzrostu), substancji stymulującej tworzenie nowych naczyń

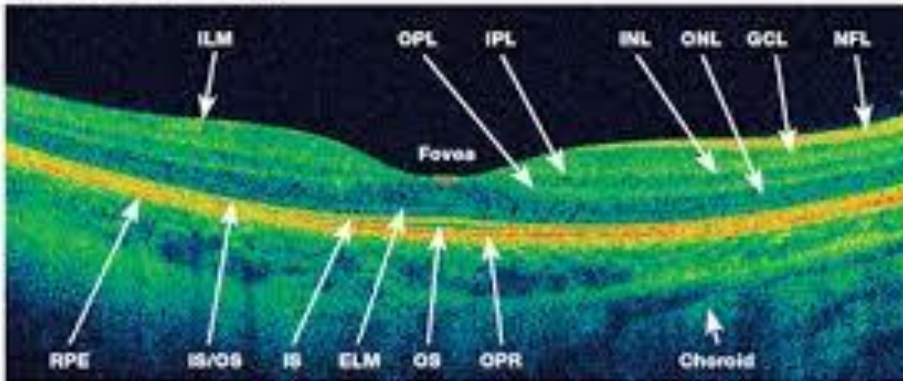


powinowactwo afliberceptu do swoich ligandów jest ok 140 x wyższe niż dotychczas stosowanych mAb



Monitorowanie...

An HD-OCT scan of a healthy eye



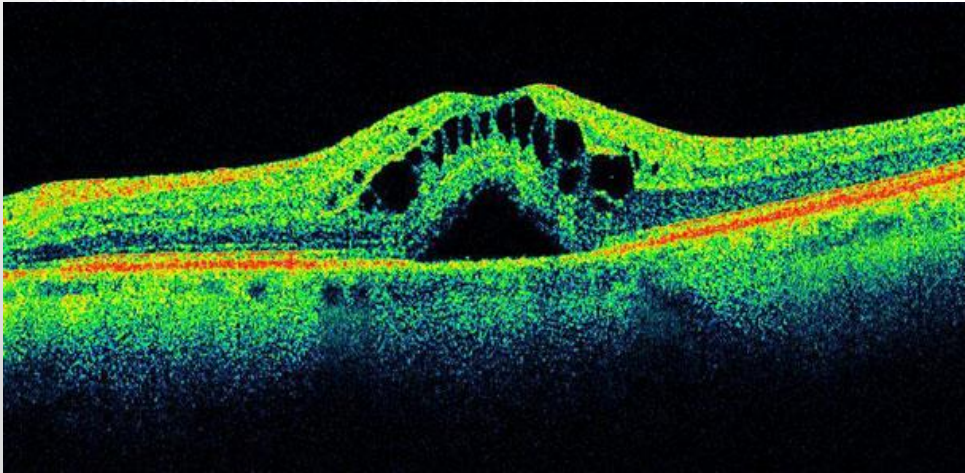
NFL: nerve fiber layer
ILM: inner limiting membrane
GCL: ganglion cell layer
IPL: inner plexiform layer
INL: inner nuclear layer

OPL: Outer plexiform layer
ONL: Outer nuclear layer
ELM: External limiting membrane
IS: Photoreceptor inner segment
OS: Photoreceptor outer segment

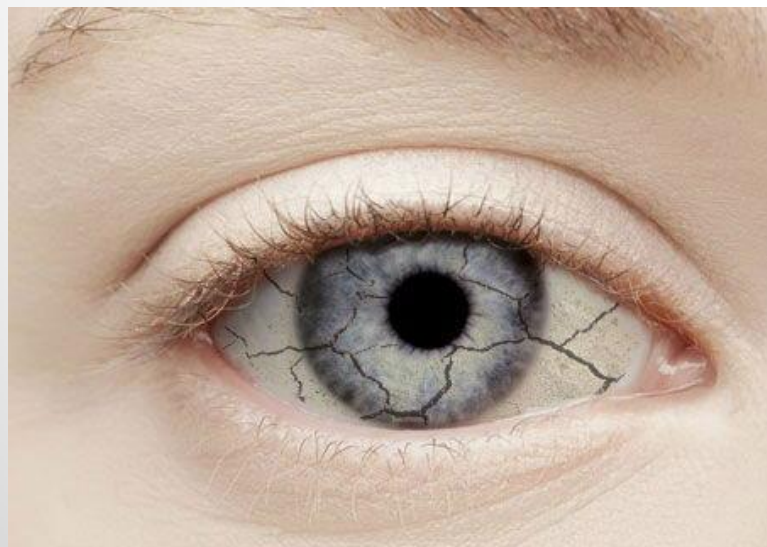
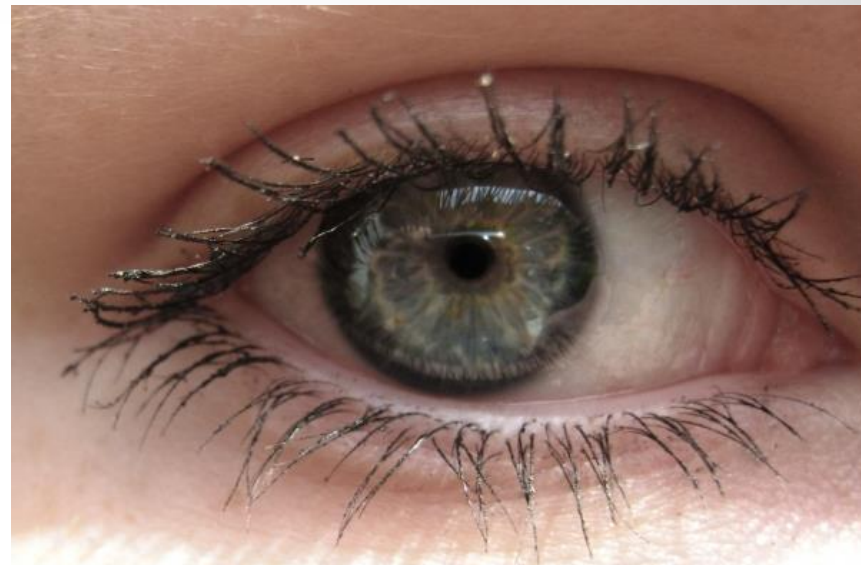
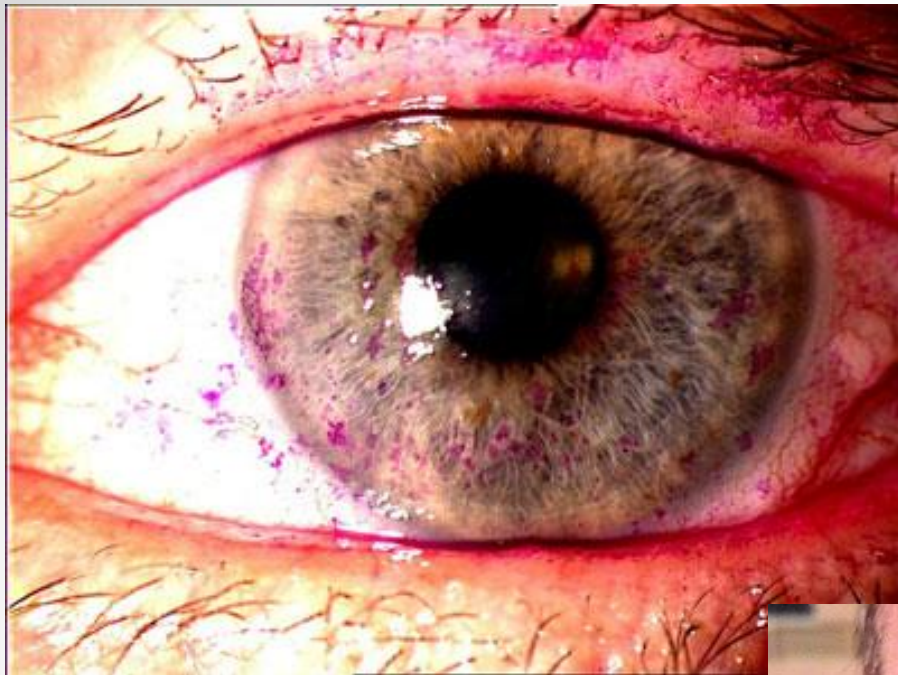
IS/OIS: Interface between IS and OIS
RPE: Retinal pigment epithelium
OPR: Outer photoreceptor/
RPE complex



- 1) OCT
- 2) BCVA (tablice EDTRS)

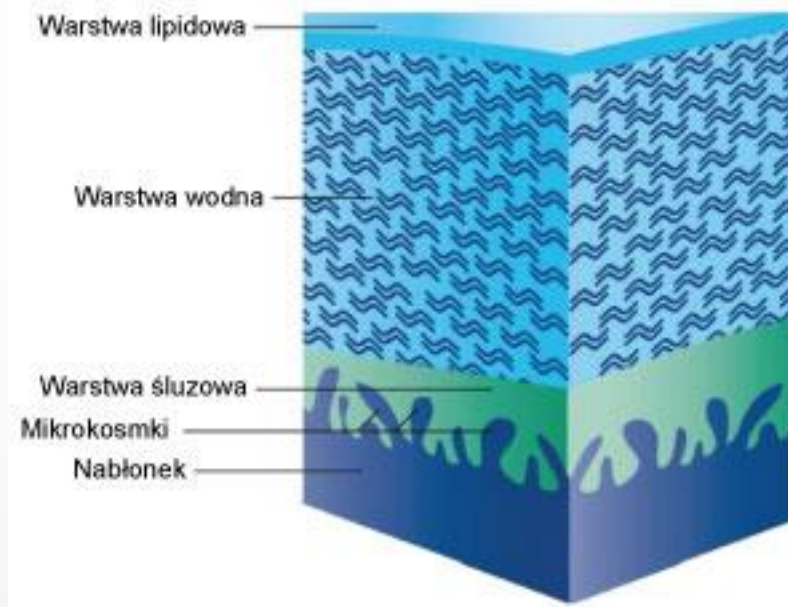


Suche oko...



Suchoe oko

- 1) nadmierne parowanie
- 2) brak warstwy wodnej
- 3) nadmierna resorbcja łez



**APOPTOZA /
ZAPALENIE**
HYPERSEKRECJANIESTA
BILNY FILM ŁZOWY,
UTRATA KOMÓREK
KUBKOWYCH, KINAZA
MAP, AKTYWACJA MMP;
WZROST EKSPRESJI IL-1
ALFA, WZROST
EKSPRESJI TNF ALFA
AKTYWACJA CD 116 I
MHC KL. II, CD4+(TH1)
WZROST EKSPRESJI
RECEPTORA CCR4

Źródło: www.google.pl

Suche oko na świecie

Badanie	n	Wiek (lata)	Częstość występowania (%)
Stany Zjednoczone			
Salisbury Eye Study	2420	≥65	14,6
Beaver Dam	3722	≥48	14,4
Women's Health Study	36 995	≥49	7,8
Physicians Health Studies I i II	25 655	≥50, ≥55	
Australia			
Blue Mountains	1075	≥50	15,3–16,6
Melbourne Visual Impairment Project (Projekt badań zaburzeń widzenia w Melbourne)	926	≥40	5,5
Azja			
Shihpai	2038	≥65	33,7
Badanie prowadzone na Sumatrze	1058	≥21	27,5

Polimery zawarte w kroplach nawilżających

	Przykłady
Estry celulozy	Metyloceluloza
	Karboksymetyloceluloza (CMC)
	Hydroksyetyloceluloza (HMC)
	Hydroksypropylometyloceluloza (HPMC)
Pochodne winylu	Alkohol poliwinylowy
	Glikol polietylenowy
	Glikol propylenowy
	Powidon (pirolidon poliwinylu)
Środki wiskoelastyczne	Kwas hialuronowy
	Siarczan chondroityny

Polimery zapewniają nawilżenie, zwiększają lepkość, wydłużają czas utrzymywania się preparatu i sprzyjają stabilizacji filmu łzowego
Najpowszechniej stosowane polimery – CMC i kwas hialuronowy

Preparaty sztucznych łez

nośniki

Karboksymetyloceluloza (CMC)

- Zwiększenie uwodnienia powierzchni gałki ocznej
- Silne właściwości adhezyjne wobec mucyny¹
- Ochrona komórek poprzez wiązanie się z powierzchnią rogówki i spojówki²

Kwas hialuronowy (HA)

- Zwiększenie uwodnienia powierzchni gałki ocznej
- HA ulega rozrzedzeniu wobec naprężenia ścinającego: jest lepki przy zakropleniu do oka, ale dobrze rozprowadza się podczas mrugania³
- Matryca do rekonstrukcji uszkodzonej tkanki
- Promotor migracji komórek
- Stabilizator bariery nabłonkowej na powierzchni oka
- Aktywator CD 44 (receptpr dla HA)
- **Stymulator proliferacji w mechanizmie stymulacji kaskady kinazy**

Środki osmoprotekcyjne

	Właściwości	Hamowanie sygnałowania zapalnego?	Ochrona komórek przed hiperosmolarnością/ wysuszeniem?
Erytrytol	• Mały polisacharyd transportowany przez kanały akwagliceroporyny • Stabilizacja białek • Składowa filmu łzowego	✓	✓
Tauryna	• Aminokwas • Składowa filmu łzowego • Zapewnienie ochrony metabolicznej u wielu zwierząt • Rozpowszechniona w tkankach zwierzęcych		✓
Trehaloza	• Mały disacharyd o działaniu osmoprotekcyjnym, występujący w drożdżach i u owadów	✓	✓
Glicerol	• Polialkohol • Szybko wydostaje się na zewnątrz komórek		✓
L-karnityna	• Aminokwas transportowany do cytozolu przez transporter L-karnityny OCTN2 • Uważa się, że stabilizuje powierzchnie białkowe • Składowa filmu łzowego	✓	✓

Podsumowanie

- **1) krople, maści** działają w chorobach przedniego odcinka oka (infekcje spojówek, rogówki, tęczówki), jaskra, suche oko
- **2) jaskra** grupy leków (beta-blokery: timolol, prostaglandyny: latanoprost, inhibitory anhidrazy: dorzolamid, brinzolamid, parasympatykomimetyki: pilokarpina, analogi-alfa2: brymonidyna, mannitol)
- **3) AMD** iniekcje z anty-VEGF (ranibizumab, bewacizumab, aflibercept)

Pytania z egzaminu



Egzamin 2012

- Pyt. 69 W jaskrze stosuje się:
- 1. timolol
- 2. tropicamid
- 3. acetazolamid
- 4. pilokarpinę

Egzamin 2013

- Pyt. 90
- Wskaż prawdziwe zestawy lek- wskazanie do stosowania:
- 1. tymolol – jaskra
- 2. bisoprolol- zdekompensowana skurczowa niewydolność serca
- 3. propranolol- pomocniczo w nadczynności tarczycy
- 4. metoprolol- profilaktyka migreny

Egzamin 2010

- Pyt. 70 Na ciśnienie śródgałkowe wpływa:
- 1. timolol
- 2. acetazolamid
- 3. mannitol
- 4. pilokarpina

Egzamin 2011

- Pyt. 86 Cholinomimetyki bezpośrednie są stosowane w leczeniu:
- 1. kaszlu- objawowo
- 2. nużliwości mięśni
- 3. choroby wrzodowej
- 4. jaskry

Egzamin 2009

- Pyt. 82 Ciśnienie śródgałkowe zmniejsza:
- 1. acetazolamid
- 2. mannitol
- 3. timolol
- 4. pilokarpina

Dziękuję za uwagę 😊