



## NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE U CHORYCH LECZONYCH INIEKCJAMI DOSZKLISTKOWYMI – CODZIENNA PRAKTYKA CZY DORAŻNE DZIAŁANIE?



Non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients treated with intravitreal injections - daily practice or ad hoc action?

Małgorzata Figurska

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Okulistyki, Polska

### Streszczenie:

Iniekcje leków do ciała szklistego są jednymi z najczęstszych zabiegowych procedur okulistycznych w codziennej praktyce klinicznej. Do ciała szklistego podaje się przede wszystkim leki blokujące czynniki wzrostu śródbłonna naczyń. Iniekcje doszkliskowe wykonuje się w znieczuleniu miejscowym kroplowym, ale nie wszystkim chorym zapewnia ono wystarczającą analgezję. Dlatego okuliści sięgają po inne leki o działaniu przeciwbólowym, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne. Dodatkowo zapalenie stanowi wspólny element patogenyzy szeregu chorób plamki leczonych iniekcjami doszkliskowymi, np. wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem.

W artykule przedstawiono mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz wskazania okulistyczne do ich zastosowania. Opisano wpływ tej grupy leków na zmniejszenie dolegliwości bólowych, które towarzyszą iniekcjom doszkliskowym. Przedstawiono korzystny wpływ terapii złożonej z miejscowymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi na częstotliwość podań leków blokujących czynniki wzrostu śródbłonna naczyń i morfologię siatkówki u chorych na wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem.

Wnioski. Należy rozważyć niesteroidowe leki przeciwzapalne jako terapię uzupełniającą do doszkliskowych iniekcji preparatów o działaniu blokującym czynniki wzrostu. Ponadto działanie przeciwbólowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych uzasadnia ich użycie w codziennej praktyce klinicznej w okresie okołoiniekcyjnym, zwłaszcza u osób odczuwających nasilone dolegliwości bólowe w związku z powtarzalnymi zabiegami.

### Abstract:

Intravitreal drug injections are one of the most common ophthalmic surgical procedures in everyday clinical practice. Drugs that block vascular endothelial growth factors are administered intravitreal. Intravitreal injections are performed under local drip anesthesia, but not all patients are provided with sufficient analgesia. Therefore, ophthalmologists reach for other analgesic drugs, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs. In addition, inflammation is a common component in the pathogenesis of several macular diseases treated with intravitreal injections, such as exudative age-related macular degeneration.

The article presents the mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ophthalmological indications for their use. The effect of this group of drugs on the reduction of pain associated with intravitreal injections has been described. The beneficial effect of combination therapy with topical non-steroidal anti-inflammatory drugs on the frequency of administration of drugs blocking vascular endothelial growth factors and retinal morphology in patients with exudative age-related macular degeneration is presented.

Conclusions. Non-steroidal anti-inflammatory drugs should be considered as an adjunct therapy to intravitreal injections of growth factor blocking agents. In addition, the analgesic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs justifies their use in everyday clinical practice in the peri-injection period, especially in patients experiencing increased pain in connection with repetitive procedures.

**Słowa kluczowe:** iniekcje doszkliskowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, leki anti-VEGF.

**Keywords:** intravitreal injections, non-steroidal anti-inflammatory drugs, wet age-related macular degeneration, anti-VEGF drugs.

DOI 10.53301/lw/162024

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.12.2022

Zaakceptowano do druku: 09.03.2023

## Wprowadzenie

Iniekcje leków do ciała szklistego są obecnie jednymi z najczęstszych zabiegowych procedur okulistycznych w codziennej ambulatoryjnej praktyce klinicznej. Do ciała szklistego podaje się przede wszystkim leki blokujące czynniki wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF). Preparaty anty-VEGF stosuje się w przewlekłej terapii chorób siatkówki, takich jak wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. *wet age-related macular degeneration* – wAMD), cukrzycowy obrzęk plamki (ang. *diabetic macular edema* – DME), obrzęk plamki wiktający zakrzep żyły środkowej siatkówki [1].

Iniekcje doszkliskowe (ang. *intravitreal injection* – IVI) mają charakter inwazyjny i w różnym stopniu wiążą się z odczuciem dyskomfortu lub bólu [2, 3]. IVI wykonuje się typowo w znieczuleniu miejscowym kroplami zawierającymi proksymetakinę, proparakinę lub tetrakinę, ale nie wszystkim chorym zapewnia to wystarczającą analgezję [4, 5]. Rzadziej przed IVI stosuje się też inne formy znieczulenia, jak podspojówkowe czy okołogałkowe iniekcje ksylokainy, przymoczek nasączony lekiem znieczulającym lub żele. Redukują one ból, chociaż każda z metod w innym stopniu [6, 7]. Znieczulenie inne niż kroplowe może wiązać się z działaniami niepożądanymi, jak np. obrzęk spojówki, wylew po podaniu leku pod spojówkę lub zmiany w nabłonku rogówki po żelu z lidokainą. Dlatego okuliści sięgają po inne leki o działaniu przeciwbólowym, jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Zapalenie stanowi wspólny element patogenezы szeregu chorób plamki, jak wspomniane już wAMD. Stąd można się spodziewać dodatkowych, potencjalnych korzyści ze stosowania NLPZ u chorych leczonych iniekcjami doszkliskowymi.

W pracy dokonano przeglądu dostępnego i aktualnego piśmiennictwa poruszającego tematykę wielokierunkowego działania miejscowych NLPZ u chorych poddanych przewlekłej terapii IVI, przede wszystkim z powodu wAMD. Przy doborze analizowanego piśmiennictwa uwzględniono przede wszystkim pozycje dostarczające danych o wpływie NLPZ na przebieg leczenia IVI oraz towarzyszące mu odczucia bólowe.

## Mechanizm działania NLPZ a wskazania okulistyczne

Mechanizm działania NLPZ związany jest z hamowaniem enzymu – cyklooksygenazy (COX), odpowiedzialnego za wytwarzanie m.in. prostaglandyn i tromboksanu. Wyodróżniamy dwa rodzaje cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2. COX-1 jest stale obecna w tkankach, a białka przez nią wytwarzane odpowiadają m.in. za ochronę śluzówki przewodu pokarmowego, regulację funkcji płytek krwi. COX-2 występuje z kolei w tkankach objętych stanem zapalnym. Odpowiada tam za powstawanie prostaglandyn,

## Autor do korespondencji:

Małgorzata Figurska  
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut  
Badawczy, Klinika Okulistyki, Warszawa  
e-mail: malgorzata-figurska@wp.pl

będących mediatorami stanu zapalnego. Prostaglandyny przyczyniają się do miejscowej bolesności i obrzęku tkanki oraz do wzrostu przepuszczalności naczyń. Uwrażliwiają one zakończenia nerwowe i nasilają działanie bradykininy, co wywołuje odczucie bólu w doświadczalnych modelach zwierzęcych [8-12]. NLPZ mogą hamować oba rodzaje cyklooksygenazy lub wybiórczo tylko jedną z nich. NLPZ stabilizują błony komórkowe i hamują przemianę kwasu arachidonowego do prostaglandyn, stymulowaną przez cyklooksygenazy.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach jednoznacznie wykazano, że NLPZ hamują powstanie neowaskularyzacji naczyniówkowej (ang. *choroidal neovascularization* – CNV) lub ograniczają jej wielkość i aktywność. Kim i wsp. udowodnili w oparciu o doświadczalny model zwierzęcy, że roztwór ketorolaku podawany miejscowo lub doszkliskowo zmniejsza przeciek z CNV widoczny w angiografii oraz stężenia prostaglandyn i VEGF w siatkówce [13, 14]. U myszy pozbawionych COX-2 aktywność CNV powstałej w następstwie działania lasera była wyraźnie mniejsza, co można tłumaczyć mniejszym stężeniem VEGF w siatkówce [15]. Inni autorzy niezależnie przedstawiali podobne wyniki obserwacji po miejscowym lub doustnym zastosowaniu NLPZ [16, 17].

Jednym z najlepiej poznanych NLPZ, podawanych do worka spojówkowego w kroplach okulistycznych, jest diklofenak sodu będący silnym inhibitorem syntezy prostaglandyn [18]. Stanowi on pochodną kwasu aminofenolooctowego. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu aktywności enzymów COX-1 i COX-2 oraz aktywności fosfolipazy A2, lipooksygenazy, agregacyjnego działania tromboksanu, prozapalnego działania prostaglandyny E2 (PGE2), interleukiny-6 (IL-6). Wykazuje silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Według charakterystyki produktu leczniczego diklofenak sodu w formie kropli (1 mg/ml) zalecany jest do hamowania zwężenia źrenicy w trakcie operacji zaćmy, zapobiegania zapaleniu w operacjach zaćmy i przedniego odcinka oka, do zwalczania bólu gałki ocznej po zabiegach chirurgii refrakcyjnej [19, 20]. Inne miejscowe NLPZ mogą też być, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zalecane w leczeniu podostrych, przewlekłych, niezakaźnych zapaleń powiek, spojówek [21]. NLPZ w postaci doustnej (najczęściej tabletki powoli uwalniające lek) również mogą być wykorzystane w okulistycznych stanach chorobowych, którym towarzyszą bóle czy odczyn zapalny [22]. Badania kliniczne wskazują, że krople z diklofenakiem efektywnie redukują ból po zabiegach chirurgii refrakcyjnej [23, 24] czy po fotokoagulacji siatkówki [25], podobnie jak łagodzą ból po zabiegach operacyjnych w tylnym odcinku gałki ocznej [26]. Dodatkowo podanie jednej doustnej dawki diklofenaku przed zabiegiem panretinalnej fotokoagulacji siatkówki jest skuteczne w łagodzeniu towarzyszących zabiegowi dolegliwości bólowych [27].

## Biodostępność NLPZ podawanych miejscowo do worka spojówkowego

W kilku badaniach mierzono wewnątrzgałkowe stężenia NLPZ po ich miejscowym zastosowaniu u ludzi. Po jednorazowym podaniu do worka spojówkowego oznaczono największe stężenie w cieczy wodnistej następujących leków: 0,1% roztworu diklofenaku (82 ng/ml, największe stężenie po 2,4 godz.), 0,03% roztworu flurbiprofenu (60 ng/ml, największe stężenie po 2 godz.), 0,1% roztworu nepafenaku (205,3 ng/ml, największe stężenie po 30 min.), amfenaku (70,1 ng/ml), 0,09% roztworu bromfenaku (25,9 ng/ml), 0,4% roztworu ketorolaku (57,5 ng/ml, największe stężenie po 60 min.) [28, 29]. Ketorolak hamował przede wszystkim COX-1, podczas gdy amfenak – COX-2. Badacze wykazali istotnie większą biodostępność napafenaku.

Częstsze i stałe podawanie leku jeszcze bardziej zwiększa jego stężenie w cieczy wodnistej. Zbadano, że stosowanie przez dwie doby 12 dawek 0,4% roztworu ketorolaku i 0,1% roztworu nepafenaku pozwala na osiągnięcie stężenia 1079 ng/ml w cieczy wodnistej dla 0,4% ketorolaku i 353,4 ng/ml dla amfenaku, który jest metabolitem 0,1% nepafenaku [30]. Znacząco przekracza to opisywane wartości stężenia hamującego 50 (IC50) izoenzymów COX-1 i COX-2 dla obu NLPZ: ketorolaku (COX-1 5,3-7,5 ng/ml, COX-2 33,9-45,2 ng/ml) i amfenaku (COX-1 35,6-63,6 ng/ml, COX-2 0,51-38,1 ng/ml).

W odróżnieniu od informacji o stężeniu leków w cieczy wodnistej niewiele jest doniesień o stężeniach NLPZ w ciele szklistym po miejscowym ich podaniu u ludzi. Opublikowano badanie, w którym mierzono stężenia w ciele szklistym następujących leków stosowanych przez 3 doby poprzedzające witrektomię: 0,4% ketorolaku (podawanego 4 x na dobę), 0,09% bromfenaku (podawanego 2 x na dobę) lub 0,1% nepafenaku (podawanego 3 x na dobę) [31]. Stężenia tych leków w ciele szklistym wyniosły odpowiednio 2,8, 0,96 i 2,0 ng/ml, ale znamienne zmniejszenie stężenia PGE2 w ciele szklistym obserwowano jedynie po podaniu ketorolaku. Wydaje się, że stężenia NLPZ osiągnęte w cieczy wodnistej i ciele szklistym bezpośrednio wpływają na wytwarzanie prostaglandyn w przednim odcinku oka (ciele rzęskowym i tęczęwce) oraz tylnym odcinku oka (siatkówce i naczyńcówce).

## Działanie przeciwbólowe NLPZ a iniekcje doszklistkowe

Krople okulistyczne zawierające różne NLPZ są stosowane do wspomaganie znieczulenia miejscowego podczas IVI. 0,1% ketorolak, 0,9% bromfenak podawane w kroplach przed IVI, podobnie jak 0,1% napafenak podawany po IVI, przynoszą efekty w postaci zmniejszenia towarzyszących zabiegowi odczuć bólowych [32-34].

Popovic i wsp. dokonali analizy wpływu różnych miejscowych NLPZ na odczucie bólu po iniekcjach doszklistkowych [35]. W tym celu przeprowadzili metaanalizę badań randomizowanych (ang. *randomized controlled trials* – RCTs). W analizie literatury z medycznych baz MEDLINE, EMBASE i Cochrane uwzględniono tylko RCTs, w których chorym podawano miejscowo NLPZ i oceniano ból po IVI. Piśmiennictwo podzielono w zależności od czasu

oceny odczucia bólu: godzina bądź krócej od IVI, 6 godzin po IVI, 24 godziny po IVI lub więcej. Ból ewaluowano w skali 10-stopniowej. W analizie uwzględniono też czas podania NLPZ – przed iniekcją lub po iniekcji doszklistkowej. Ostatecznie spośród 241 obserwacji wyłoniono 9 badań RCTs o łącznej grupie 598 oczu. Po miejscowym podaniu NLPZ stwierdzono istotnie mniejsze średnie odczucie bólu w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich okresach czasowych. Większy efekt przeciwbólowy występował u chorych, którym do worka spojówkowego podano miejscowy NLPZ przed iniekcją w porównaniu do podania po IVI. Ograniczeniami badania były między innymi różnice w odczuciu bólu zależne od wieku, płci, liczby wcześniejszych iniekcji doszklistkowych, metodologii wykonywania samej procedury iniekcji. Dodatkowa metaanaliza wykazała, że napafenak podany miejscowo przed IVI istotnie bardziej redukuje odczucie bólu w porównaniu z ketorolakiem i diklofenakiem. Badania w zakresie wpływu miejscowych NLPZ na odczucia bólu związane z IVI wymagają na pewno kontynuowania i rozszerzenia, ze zwróceniem uwagi na ujednoczenie grup badawczych i metodologii.

Z kolei Makri i wsp. dokonali oceny działania przeciwbólowego diklofenaku u chorych leczonych IVI [36]. Było to jednoosódkowe, prospektywne, randomizowane badanie przeprowadzone w Szpitalu w Patras. Objęło 74 chorych. Podzielono ich na grupy:

- grupa 1: 25 chorych – 45 minut przed iniekcją podawano miejscowo 0,1% diklofenak sodu,
- grupa 2: 25 chorych – 4 h przed IVI podawano doustnie tabletkę 75 mg diklofenaku + 45 minut przed IVI zakraplano do worka spojówkowego 0,1% diklofenak sodu,
- grupa 3: 24 chorych – placebo, nie otrzymujących NLPZ przed IVI.

Do oceny nasilenia bólu posłużono się kwestionariuszem McGilla (SF-MPQ). Dolegliwości bólowe ewaluowano bezpośrednio po iniekcji i 6 godzin później. Bezpośrednio po iniekcji, pacjenci grupy 2 raportowali istotnie mniejsze odczucia bólu w porównaniu z grupą placebo. Nie było istotnych różnic w odczuciu bólu między grupą, która otrzymała diklofenak miejscowo, a placebo. Sześć godzin po IVI pacjenci obu grup leczonych diklofenakiem raportowali istotnie mniejszy ból w porównaniu z grupą placebo. Badacze dowiedli, że połączenie podania miejscowego diklofenaku z doustnym daje lepszy efekt przeciwbólowy niż tylko miejscowe działanie kropli zarówno bezpośrednio po IVI, jak i kilka godzin później.

Farmakokinetyka kropli z diklofenakiem sodu nie była szczegółowo badana w oczach ludzkich. W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego kropli zawierających diklofenak sodu maksymalne stężenie leku w obrębie rogówki i spojówki królików występowało około 30 minut od podania leku. Eliminacja leku jest szybka i niemal całkowita po 6 godzinach, przy wspomnianym już maksymalnym stężeniu w komorze przedniej po około 2 godzinach [29]. W cytowanym badaniu kroplę roztworu diklofenaku sodu podawano do worka spojówkowego 45 minut przed IVI, natomiast tabletkę powolnie uwalniającą substancję czynną diklofenak 75 mg podawano doustnie na 4 godziny przed IVI. Szczyt stężenia diklofenaku w surowicy przypada na 4 godziny od przyjęcia leku w takiej postaci

doustnej, a istotne stężenie leku utrzymuje się około 16 godzin. Dzięki takiemu złożonemu postępowaniu można uzyskać działanie analgetyczne diklofenaku sodu w bezpośrednim okresie czasowym IVI, co stanowi uzupełnienie dla działania przeciwbólowego miejscowego tego NLPZ.

### Działanie przeciwzapalne NLPZ a terapia anti-VEGF

Istotne elementy patogenezы wAMD – zapalenie i związana z wiekiem aktywacja układu dopełniacza – uzasadniają stosowanie miejscowych NLPZ [37]. Li i wsp. dokonali systemowego przeglądu badań klinicznych, w którym porównywano efektywność terapii złożonej względem monoterapii anti-VEGF wAMD [38]. Dane z wyselekcjonowanych badań zostały poddane metaanalizie. Łącznie materiał badawczy stanowiło 278 chorych, z czego: 62% było leczonych ranibizumabem, 19% afliberceptem, 19% bewacyzumabem; 63% chorych otrzymywało miejscowo bromfenak, pozostali ketorolak. Przyjęto różne schematy terapii anti-VEGF z lub bez fazy nasycenia. Okres obserwacji wynosił 6-12 miesięcy. Badacze wykazali, że terapia złożona z NLPZ daje możliwość ograniczenia liczby potrzebnych iniekcji anti-VEGF i istotnie zmniejsza grubość centralnej siatkówki, co wynika z redukcji przestrzeni płynowych. Badacze nie wykazali istotnych różnic czynnościowych, w zależności od zastosowania NLPZ. Chorzy otrzymujący bromfenak wymagali istotnie mniej iniekcji anti-VEGF. Mechanizmy działania bromfenaku i ketorolaku różnią się między sobą. Bromfenak działa bardziej selektywnie na COX-2, podczas gdy ketorolak na COX-1 i właśnie z tych różnic mogą wynikać implikacje terapeutyczne [39]. Z pewnością potrzebne są kolejne badania potwierdzające wpływ bromfenaku na ograniczenie liczby iniekcji anti-VEGF oraz parametry czynnościowe. Wyględowska-Promieńska i wsp. stwierdzili istotnie lepsze efekty czynnościowe dla terapii łączonej wAMD – iniekcje afliberceptu i miejscowo podawany bromfenak – w porównaniu z monoterapią afliberceptem [40].

Z kolei Someraro i wsp. sprawdzili wpływ miejscowych kropli z ketorolakiem na efekty terapii wAMD [41]. Badacze przeprowadzili prospektywne randomizowane badanie pilotażowe w grupie 75 nowych chorych na wAMD. Dokonano randomizacji 1:1:1 – monoterapią iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu, iniekcje ranibizumabu + ketorolak, iniekcje ranibizumabu + terapia fotodynamiczna z werteporfiną. W podgrupach, gdzie zastosowano terapie łączone, w okresie 12 miesięcy wykonano istotnie mniej iniekcji, niż w podgrupie poddanej monoterapii ranibizumabem. W podgrupie leczzonej ranibizumabem i 0,45% ketorolakiem (3 x dz.) stwierdzono lepsze efekty czynnościowe i morfologiczne (istotna redukcja grubości centralnej siatkówki). Ostrość wzroku zmieniła się odpowiednio w 12. miesiącu:  $-0,14 \pm 0,52$  logMAR (20/73  $\pm$  20/29) dla ranibizumabu,  $-0,25 \pm 0,60$  logMAR (20/46  $\pm$  20/27) dla ranibizumabu i ketorolaku,  $-0,10 \pm 0,30$  (20/97  $\pm$  20/40) logMAR dla ranibizumabu i terapii fotodynamicznej. Średnia grubość centralnej siatkówki uległa odpowiedni redukcji o:  $125 \pm 15$   $\mu$ m dla ranibizumabu,  $141 \pm 21$   $\mu$ m dla ranibizumabu i ketorolaku oraz o  $130 \pm 15$   $\mu$ m dla ranibizumabu i terapii fotodynamicznej. Badacze wnioskują, że terapia złożona wAMD, w tym z użyciem NLPZ, daje lepsze wyniki u chorych z aktywną neowaskularyzacją plamkową.

### Potencjalne problemy powierzchni oka u chorych leczonych iniekcjami doszklistkowymi

Li i wsp. opisali niepożądane efekty u chorych leczonych IVI [38]. Najczęstszymi były: uczucie ciała obcego, kłucie, swędzenie, ból oka, ból głowy, zapalenie spojówek, suchość oka, męty w polu widzenia, nadwrażliwość na światło. Spośród nich tylko uczucie ciała obcego było istotnie częstsze u chorych otrzymujących miejscowo NLPZ. Verrecchia i wsp. zbadali wpływ powtarzalnych IVI na stan powierzchni oka. Było to prospektywne badanie, w którym wzięty udział trzy ośrodki [42]. Pacjenci otrzymywali IVI do jednego oka. Do odkażania worka spojówkowego i aparatu ochronnego oczu przy każdej IVI używano roztworu jodowanego powidonu o odpowiednim stężeniu. Pierwotnym punktem końcowym badania było wykazanie różnic między stanem powierzchni oka (przy użyciu *Ocular Surface Disease Index*) przed iniekcją i jeden dzień po IVI. Wtórny punkt końcowy stanowiła ewaluacja czynników predykcyjnych do wystąpienia zaburzeń powierzchni oka i odczucia bólu dzień po IVI, a także ocena porównawcza filmu łzowego oka poddanego IVI z okiem towarzyszącym. W badaniu wzięto udział 219 chorych, średnio w wieku  $75,9 \pm 10$  lat. W oku poddanym iniekcji wystąpił istotnie krótszy czas nieinwazyjnego przerywania filmu łzowego w porównaniu z okiem towarzyszącym, co korelowało z dolegliwościami bólowymi i liczbą stosowanych kropli p/jaskrych (u chorych leczonych z powodu jaskry). Badacze wnioskują, że u chorych leczonych IVI należy poprawić wyjściowy film łzowy, maksymalnie skracać czas ekspozycji na powidon, ewentualnie modyfikować leczenie miejscowe innych chorób. Należy też pamiętać o wpływie środków konserwujących takich jak chlorek benzalkonium na destabilizację filmu łzowego, żywotność komórek nabłonka rogówki, utratę komórek kubkowych [43-44]. Zważywszy na problemy powierzchni oka w grupie chorych leczonych IVI należy rozważyć NLPZ w postaci kropli bez środków konserwujących, aby uniknąć nasilenia objawów i pogorszenia stanu miejscowego.

### Podsumowanie

Aktualnie nie ma rekomendacji towarzystw okulistycznych dla okołoiniekcyjnej miejscowej antybiotykoterapii, podawania steroidów czy NLPZ. Podobnie nie ma jednoznacznego stanowiska okulistów praktyków co do stosowania NLPZ w tej grupie chorych. Jednak patogenezа wAMD tłumaczy leczenie miejscowymi NLPZ. Dodatkowo działanie przeciwbólowe NLPZ uzasadnia ich użycie w codziennej praktyce klinicznej w okresie okołoiniekcyjnym, zwłaszcza u osób odczuwających nasilone dolegliwości bólowe w związku z powtarzalnymi zabiegami.

### Piśmiennictwo

1. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*, 2014; 34: 1-18
2. Segal O, Segal-Trivitz Y, Nemet AY, et al. Anxiety levels and perceived pain intensity during intravitreal injections. *Acta Ophthalmol*, 2016; 94 (2): 203-204
3. Massamba N, Elluard M, Agoune W, et al. Assessment of ocular pain following ranibizumab intravitreal injection. *Acta Ophthalmol*, 2015; 93 (3): e231-2



4. Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*, 2009; 29: 875-912
5. Blaha GR, Tilton EP, Barouch FC, Marx JL. Randomized trial of anesthetic methods for intravitreal injections. *Retina*, 201; 31: 535-539
6. Cintra LP, Lucena LR, Da Silva JA, et al. Comparative study of analgesic effectiveness using three different anesthetic techniques for intravitreal injection of bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2009; 40: 13-18
7. de Andrade GC, de Carvalho AC. Comparison of 3 different anesthetic approaches for intravitreal injections: a prospective randomized trial. *Arq Bras Oftalmol*, 2015; 78: 27-31
8. Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal disease. *Int J Inflam*, 2013. doi: 10.1155/2013/281981. Epub 2013 Jan 14
9. Kim SJ, Schoenberger SD, Thorne JE, et al. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2015; 122 (11): 2159-2168
10. Schoenberger SD, Kim SJ, Shah R, et al. Reduction of interleukin 8 and platelet-derived growth factor levels by topical ketorolac, 0.45%, in patients with diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2014; 132 (1): 32-37
11. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, et al. Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53 (9): 5906-5911
12. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, Calcutt MW. Reduction of vitreous prostaglandin E2 levels after topical administration of ketorolac 0.45%. *JAMA Ophthalmol*, 2014; 132 (2): 150-154
13. Kim SJ, Toma HS, Barnett JM, Penn JS. Ketorolac inhibits choroidal neovascularization by suppression of retinal VEGF. *Exp Eye Res*, 2010; 91(4): 537-43
14. Kim SJ, Toma HS. Inhibition of choroidal neovascularization by intravitreal ketorolac. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128 (5): 596-600
15. Rezaei KA, Toma HS, Cai J, et al. Reduced choroidal neovascular membrane formation in cyclooxygenase-2 null mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52 (2): 701-707
16. Hu W, Criswell MH, Ottlecz A, et al. Oral administration of lumiracoxib reduces choroidal neovascular membrane development in the rat laser-trauma model. *Retina*, 2005; 25 (8): 1054-1064
17. Takahashi H, Yanagi Y, Tamaki Y, et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 325 (2): 461-466
18. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*, 2010; 26 (7): 1715-1731
19. Chiambaretta F, Creuzot-Garcher C, Pilon F, et al. Ocular tolerance of a new formulation of nonpreserved diclofenac. *J Fr Ophthalmol*, 2004; 27 (7): 739-744
20. Giannaccare G, Finzi A, Sebastiani S, et al. The Comparative Efficacy and Tolerability of Diclofenac 0.1% and Bromfenac 0.09% Ophthalmic Solutions after Cataract Surgery. *Curr Eye Res*, 2018; 43 (12): 1445-1453
21. Zhang Y, Du Y, Jiang Y, et al. Effects of Pranoprofen on Aqueous Humor Monocyte Chemoattractant Protein-1 Level and Pain Relief During Second-Eye Cataract Surgery. *Front Pharmacol*, 2018; 17 (9): 783
22. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; (7): CD004768
23. McDonald MB, Brint SF, Caplan DI, et al. Comparison of ketorolac tromethamine, diclofenac sodium, and moist drops for ocular pain after radial keratotomy. *J Cataract Refract Surg*, 1999; 25: 1097-108
24. Mohammadpour M, Jabbarvand M, Nikdel M, et al. Effect of preemptive topical diclofenac on postoperative pain relief after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2011; 37: 633-672
25. Weinberger D, Ron Y, Lichter H, et al. Analgesic effect of topical sodium diclofenac 0.1% drops during retinal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84: 135-137
26. Lesnoni G, Coppe AM, Manni G, et al. Analgesic effect of topical diclofenac versus betamethasone after posterior segment surgery. *Retina*, 1995; 15: 34-36
27. Zakrzewski PA, O'Donnell HL, Lam WC. Oral versus topical diclofenac for pain prevention during panretinal photocoagulation. *Ophthalmology*, 2009; 116: 1168-1174.
28. 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 (9): 1539-1545
29. Ellis PP, Pfoff DS, Bloedow DC, Riegel M. Intraocular diclofenac and flurbiprofen concentrations in human aqueous humor following topical application. *J Ocul Pharmacol*, 1994; 10 (4): 677-682
30. Bucci FA Jr, Waterbury LD. Prostaglandin E2 inhibition of ketorolac 0.45%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1% in patients undergoing phacoemulsification. *Adv Ther*, 2011; 28 (12): 1089-1095
31. Heier JS, Awh CC, Busbee BG, et al. Vitreous nonsteroidal antiinflammatory drug concentrations and prostaglandin E2 levels in vitrectomy patients treated with ketorolac 0.4%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1%. *Retina*, 2009; 29 (9): 1310-1313
32. Georgakopoulos CD, Tsapardoni F, Makri OE. Effect of bromfenac on pain related to intravitreal injections: A Randomized Crossover Study. *Retina*, 2017; 37: 388-395.
33. Georgakopoulos CD, Vasilakis PT, Makri OE, et al. Effect of ketorolac 0.5% drops on patients' pain perception during intravitreal injection procedure. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012; 28: 455-458
34. Ulrich JN. Topical nepafenac after intravitreal injection: a prospective double-masked randomized controlled trial. *Retina*, 2014; 34: 509-511
35. Popovic MM, Muni RH, Nichani P, Kertes PJ. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Pain Resulting from Intravitreal Injections: A Meta-Analysis. *Ophthalmol Retina*, 2020; 4 (5): 461-470
36. Makri OE, Tsapardoni FN, Pagoulatos DD, et al. Diclofenac for pain associated with intravitreal injections: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017; 45 (9): 867-874
37. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*, 2006; 58 (3): 353-363
38. Li S, Hu A, Wang W, Ding X, Lu L. Combinatorial treatment with topical NSAIDs and anti-VEGF for age-related macular degeneration, a meta-analysis. *PLoS One*, 2017; 12 (10): e0184998
39. Waterbury LD, Silliman D, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin*, 2006; 22 (6): 1133-1140
40. Wyględowska-Promieńska D, Piotrowska-Gwózdź A, Piotrowska-Seweryn A, Mazur-Piotrowska G. Combination of Aflibercept and Bromfenac Therapy in Age-Related Macular Degeneration: A Pilot Study Aflibercept and Bromfenac in AMD. *Med Sci Monit*, 2015; 21: 3906-3912

41. Semeraro F, Russo A, Delcassi L, et al. Treatment of exudative age-related macular degeneration with ketorolac eyedrops or photodynamic therapy. *Retina*, 2015; 35 (8): 1547-1554
42. Verrecchia S, Chiambaretta F, Kodjikian L, et al. A prospective multicentre study of intravitreal injections and ocular surface in 219 patients: IVIS study. *Acta Ophthalmol*, 2021; 99 (8): 877-884
43. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, et al. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)*, 2022; 36 (2): 361-368
44. Zhang R, Park M, Richardson A, et al. Dose-dependent benzalkonium chloride toxicity imparts ocular surface epithelial changes with features of dry eye disease *Ocul Surf*, 2020; 18 (1): 158-169