

Ocena skuteczności kropli do oczu w postaci 0,1-procentowego roztworu zawierającego jako substancję czynną pranoprofen w leczeniu niezakaźnego zapalenia spojówek u pacjentów z objawami zespołu suchego oka

Agata Brązert, Jarosław Kocięcki

Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wstęp: Zespół suchego oka (*dry eye disease* – DED) może być uwarunkowany wieloma różnymi czynnikami i stanami chorobowymi. Jest to schorzenie wieloaspektowe, a w jego patogeniezie istotną rolę odgrywa stan zapalny powierzchni oka.

Cel badania: Ocena skuteczności kropli do oczu w postaci roztworu o stężeniu 0,1% zawierającego jako substancję czynną pranoprofen w leczeniu niezakaźnego zapalenia spojówek u pacjentów z objawami zespołu suchego oka.

Materiał i metody: Prospektywne, jednoramienne badanie nieinterwencyjne prowadzone metodą otwartej próby. U uczestników określono najlepszą skorygowaną ostrość wzroku do bliży i dali. Wykonano pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) przy pomocy tonometru bezkontaktowego oraz test Schirmera I. Przeprowadzono także ocenę przekrwienia gałki ocznej i spojówek, badanie czasu przerwania filmu łzowego (TBUT), barwienie rogówki i spojówek oraz ocenę obecności fałdów spojówkowych równoległych do brzoju powieki (LIPCOF). Przy użyciu lampy szczelinowej zbadano odcinek przedni i dno oka. U uczestników badania stosowano krople do oczu w postaci 0,1-procentowego roztworu zawierającego pranoprofen 4 razy dziennie przez 2–4 tygodnie.

Wyniki: Ocenie przesiewowej poddano 13 pacjentów, z czego 12 spełniło kryteria włączenia do badania. Najbardziej istotną poprawę zaobserwowano pod względem objawów subiektywnych suchego oka zgłaszanych przez pacjentów (jednocie we wszystkich sekcjach kwestionariusza OSDI). Stwierdzono poprawę stanu w zakresie przekrwienia spojówek oraz wyniku oceny barwienia spojówek i rogówki fluoresceiną (w skali oksfordzkiej). Nie odnotowano zmian w wynikach badań TBUT i LIPCOF. W okresie objętym badaniem odnotowano dwa zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie.

Wnioski: Krople do oczu w postaci roztworu o stężeniu 0,1% zawierającego jako substancję czynną pranoprofen stanowią skuteczną i bezpieczną substancję w leczeniu niezakaźnego zapalenia spojówek z towarzyszącymi objawami suchego oka o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Leczenie uzupełniające przy zastosowaniu kropli do oczu w postaci 0,1-procentowego roztworu pranoprofenu znacząco zmniejszyło subiektywne objawy odczuwane przez pacjentów wyrażone wynikiem OSDI.

KEY WORDS: regranoprofen, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), zespół suchego oka, DED, niezakaźne zapalenie spojówek.

WPROWADZENIE

Zespół suchego oka (*dry eye disease* – DED) może być spowodowany wieloma różnymi czynnikami i stanami chorobowymi. Schorzenie wpływa na jakość życia pacjenta, zdolność czytania, komfort widzenia i stan powierzchni oka. W ciągu ostatnich dziesięcioleci obserwowany jest wzrost liczby pacjentów zgłaszających się do okulistów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zespołu suchego oka [1, 2]. Na podstawie dostępnych badań częstość występowania tej

choroby przebiegającej z objawami podmiotowymi oraz przedmiotowymi lub bez objawów waha się od około 5 do 50% [3].

Najnowszą definicję zespołu suchego oka można znaleźć w opracowanym przez *Tear Film and Ocular Surface Society* raporcie *International Dry Eye Workshop II* (TFOS DEWS II): zespół suchego oka jest wieloczynnikowym schorzeniem powierzchni oka charakteryzującym się zaburzeniem homeostazy łez i towarzyszącymi dolegliwościami ze strony narządu wzroku powodowanymi przez szereg czynników etiologicz-

AUTOR DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki, Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. A. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań, e-mail: okulista@ump.edu.pl

nych, spośród których główną rolę odgrywają: niestabilność i hiperosmolarność filmu łzowego, stan zapalny i uszkodzenie powierzchni oka oraz zaburzenia neurosensoryczne [4, 5].

Leczeniem pierwszego wyboru w zespole suchego oka są sztuczne łzy, najlepiej bez konserwantów. W przypadku nasilonych objawów leczenie można uzupełnić o leki przeciwzapalne, takie jak kortykosteroidy, tetracykliny lub cyklosporynę [6, 7].

W leczeniu DED wykorzystywane są różne środki przeciwzapalne. Ich działanie polega na zmniejszaniu nasilenia stanu zapalnego na powierzchni oka i w układzie łzowym, a tym samym na przerwaniu tzw. błędnego koła DED [8]. W piśmiennictwie dostępne są doniesienia dotyczące stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), m.in. bromfenaku sodu w postaci kropli do oczu, u pacjentów z zespołem suchego oka o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [9]. Mechanizm działania leków z grupy NLPZ polega na hamowaniu cyklooksygenaz, co powoduje zmniejszenie produkcji prostaglandyn [10]. Okuliści chińscy wykazali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kropli do oczu w postaci roztworu 0,1-procentowego zawierającego pranoprofen w leczeniu zespołu suchego oka o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Wskazuje się również, że skuteczność leczenia może być związana z redukcją czynników zapalnych w komórkach nabłonka spojówki [11, 12].

CEL PRACY

Celem pracy była ocena skuteczności kropli do oczu w postaci roztworu o stężeniu 0,1% zawierającego jako substancję czynną pranoprofen w leczeniu niezakaźnego zapalenia spojówek u pacjentów z objawami zespołu suchego oka.

MATERIAŁ I METODY

W ramach prospektywnego, jednoramiennego, nieinterwencyjnego badania prowadzonego metodą otwartej próby oceniano skuteczność kropli do oczu w postaci roztworu o stężeniu 0,1% zawierającego pranoprofen w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia spojówek u pacjentów z objawami zespołu suchego oka. Badanie przeprowadzono w Klinice Okulistycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie od 26.06.2018 r. do 27.02.2019 r. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym (Zgoda Komisji Bioetycznej nr 63/2018).

Badanie zostało przeprowadzone według zasad etycznych ujętych w Deklaracji Helsińskiej, zgodnych z Międzynarodową Radą ds. Harmonizacji (ICH)/Dobrą Praktyką Klinikzną (GCP), oraz obowiązującymi wymogami regulacyjnymi.

Kryteria włączenia i wyłączenia do/z badania przedstawiono w tabeli I. Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i podpisali formularz świadomej zgody, zostali zakwalifikowani do udziału w badaniu. Podczas wizyty początkowej od wszystkich uczestników zebrano informacje o wcześniejszych schorzeniach narządu wzroku, z uwzględnieniem czasu trwania DED, oraz pełen wywiad lekarski. W ramach badania okulistycznego zbadano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku do bliży i dali. Wykonano pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą tonometru bezkontaktowe-

go oraz test Schirmera. Przeprowadzono badanie przedniego odcinka i dna oka lampą szczelinową. Aby określić nasilenie DED, w badaniu w lampie szczelinowej oceniano następujące parametry: przekrwienie gałki ocznej, obrzęk spojówek, czas przzerwania filmu łzowego (TBUT), stopień wybarwienia rogówki i spojówek oraz obecność fałdów spojówkowych równoległych do brzożu powieki (LIPCOF). W każdym oku wykonano test Schirmera I. Stopień przekrwienia gałki ocznej oceniano w skali od 0 do 5 (0 – prawidłowe; 1 – śladowe; 2 – łagodne; 3 – umiarkowane; 4 – ciężkie). Pomiar TBUT wykonano trzykrotnie, a następnie obliczono wartość średnią. Stopień wybarwienia rogówki i spojówek fluoresceiną oceniano, analizując spojówki od strony nosowej i skroniowej oraz rogówkę w każdym oku badanym według zmodyfikowanej skali oksfordzkiej (*Modified Oxford Grading Scale*, 0 – brak wybarwienia, 5 – silne wybarwienie). Wynik wyrażano z dokładnością do 0,5 punktu. Obliczono również wynik całkowity (ocena łączna spojówek i rogówki).

Od wszystkich uczestników zebrano informacje dotyczące głównego objawu zespołu suchego oka (nadmierne łzawienie, uczucie ciała obcego, zmęczenie oczu, podrażnienie, niewyraźne widzenie, suchość i pieczenie) oraz jego zmiany w tygodniu 2. i tygodniu 4. badania w porównaniu z wartością początkową.

Objawy subiektywne określano przy pomocy kwestionariusza diagnostycznego oceny zaburzeń powierzchni oka (*Ocular Surface Disease Index* – OSDI). Dwanaście pozycji kwestionariusza OSDI podzielono na 3 podskale obejmujące objawy ze strony narządu wzroku (5 pytań), funkcję wzrokovą (4 pytania) oraz czynniki środowiskowe (3 pytania). Wszystkie pozycje kwestionariusza OSDI poddano ocenie w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza „nigdy”, a 4 „zawsze”, natomiast 1, 2 i 3 mieszczą się pomiędzy tymi dwiema skrajnymi wartościami. Całkowity wynik OSDI obliczono z następującego wzoru: $OSDI = [(suma\ punktów\ we\ wszystkich\ pytaniach,\ na\ które\ udzielono\ odpowiedzi) \times 100] / [(całkowita\ liczba\ pytań,\ na\ które\ udzielono\ odpowiedzi) \times 4]$. Wynik OSDI wyrażono w skali od 0 do 100, gdzie wyższa wartość oznacza większy stopień dysfunkcji.

Podczas wizyty początkowej u uczestników określono „oko badane”, czyli objęte obserwacją, na podstawie następujących kryteriów:

- oko, które spełniało wszystkie kryteria włączenia i nie spełniało żadnego z kryteriów wyłączenia,
- oko o większym stopniu przekrwienia spojówek,
- oko o większym stopniu wybarwienia powierzchni fluoresceiną (łącznie rogówki i spojówek).

Jeżeli u danego uczestnika badania oboje oczu spełniało wszystkie kryteria włączenia i żadne nie spełniało kryteriów wyłączenia, a wyniki oceny przekrwienia spojówek i stopnia wybarwienia powierzchni oka fluoresceiną były takie same, do obserwacji wybierano oko prawe.

Uczestnicy badania stosowali krople do oczu w postaci roztworu 0,1-procentowego zawierającego pranoprofen (PRATTACK®, Senju Poland Sp. z o.o., Polska) 4 razy dziennie przez 2 tygodnie, przy czym leczenie mogło być przedłu-

Tabela I. Kryteria włączenia i wyłączenia

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
1. Osoby w wieku co najmniej 18 lat, niezależnie od płci, które były w stanie samodzielnie wyrazić zgodę i wziąć udział w badaniu 2. Co najmniej jeden objaw przedmiotowy niezakaźnego zapalenia spojówek (np. przekrwienie i/lub obrzęk spojówek) 3. Wynik oceny barwienia fluoresceiną powierzchni rogówki 2 lub 3 w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej 4. Całkowity wynik oceny barwienia fluoresceiną powierzchni spojówek (po stronie nosowej i skroniowej) od 3 do 6 w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej 5. Wynik oceny objawów subiektywnych schorzenia > 20 w kwestionariuszu OSDI 6. Objawy podmiotowe zespołu suchego oka, które nie uległy zmniejszeniu po leczeniu preparatami nawilżającymi do oczu przez co najmniej miesiąc przed wizytą początkową 7. Spełnienie kryteriów kwalifikujących do leczenia kroplami do oczu w postaci roztworu 0,1-procentowego zawierającego pranoprofen (oprócz stosowania preparatu nawilżającego do oczu) oraz obserwacji zgodnie ze schematem badania w ramach standardowej opieki	1. Przebyte alergiczne zapalenie spojówek w ciągu ostatniego roku od poziomu początkowego 2. Występowanie ciężkiego schorzenia rogówki i/lub zespołu Sjögrena 3. Występowanie wymagających leczenia chorób oczu innych niż zapalenie spojówek 4. Leczenie w ciągu ostatnich 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania lub planowane leczenie następującymi lekami (ogólnoustrojowymi lub okulistycznymi) w okresie badania: kortykosteroidy, NLPZ, leki przeciwocholinergiczne, leki immunosupresyjne, preparaty nawilżające do oczu inne niż aktualnie stosowane – w tym zmiana stosowanych preparatów nawilżających w ciągu 4 tygodni od wizyty początkowej 5. Pacjenci, którzy nosili soczewki kontaktowe w ciągu ostatniego miesiąca przed wizytą początkową lub chcą nosić soczewki kontaktowe w okresie objętym badaniem

zone o kolejne 2 tygodnie, jeżeli wykazano korzyść z leczenia, a w opinii badacza efekt nie był zadowalający po dwutygodniowej terapii. Pacjenci stosowali zwykle środki nawilżające do oczu, jednak w celu zminimalizowania błędów systematycznego wymagano stałego używania danego preparatu nawilżającego przez co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem leczenia kroplami do oczu zawierającymi pranoprofen o stężeniu 0,1%. W całym okresie obserwacji pacjenci stosowali sztuczne łzy jak dotychczas oraz dodatkowo krople do oczu w postaci 0,1-procentowego roztworu zawierającego pranoprofen. Skuteczność kropli do oczu zawierających 0,1-procentowy pranoprofen oceniano na podstawie poniższych kryteriów:

- zmiana stopnia przekrwienia i obrzęku spojówek w 2. tygodniu podczas ostatniej obserwacji,
- zmiana stopnia wybarwienia fluoresceiną (rogówki i spojówek) w 2. tygodniu podczas ostatniej obserwacji,
- zmiana pod względem objawów subiektywnych w 2. tygodniu podczas ostatniej obserwacji.

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu oprogramowania statystycznego R (wersja 3.5).

WYNIKI

Ocenie przesiewowej poddano 13 pacjentów, z czego 12 spełniło kryteria włączenia do badania. Pierwsza wizyta pierwszego pacjenta odbyła się 26 czerwca 2018 r., a ostatnia wizyta ostatniego pacjenta miała miejsce 27 lutego 2019 r. Spośród 12 uczestników 1 pacjent wycofał się z badania przed jego zakończeniem, podając własną decyzję jako powód rezygnacji. Badanie ukończyło 11 pacjentów. Średni czas leczenia pranoprofenem wynosił $23,5 \pm 7,7$ dnia. Najkrótszy czas leczenia wynosił 8 dni (ze względu na wycofanie zgody przez pacjenta). U 3 uczestników leczenie zakończono po 2. tygodniu, a u pozostałych 8 kontynuowano do 4. tygodnia ze względu na spodziewane korzyści. Spośród 3 pacjentów, którzy odstawili krople do oczu w postaci 0,1-procentowego roztworu zawierającego pranoprofen po 2. tygodniu, 2 osoby

zakończyły leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (ból oka), natomiast w przypadku trzeciego uczestnika przyczyną była niewystarczająca skuteczność leczenia.

Charakterystykę początkową grupy badanej przedstawiono w tabeli II.

Podczas początkowej oceny stanu żaden z objawów zespołu suchego oka nie był wskazywany przez pacjentów znacząco częściej niż inne główne objawy schorzenia. Nadmierne łzawienie występowało u 3 osób, natomiast po 2 pacjentów wskazywało na suchość, podrażnienie oraz uczucie ciała obcego w oku jako główne objawy. Czas trwania głównych objawów ocznych był bardzo zróżnicowany, przy czym u połowy pacjentów objawy utrzymywały się przez co najmniej 25,2 miesiąca (mediana). Najkrótszy podany przez uczestnika okres wynosił 2,2 miesiąca, a najdłuższy – prawie 20 lat (238,1 miesiąca). Na początku badania u pacjentów przeprowadzono test Schirmera w obu oczach, uzyskując wynik $11,9 \pm 8,8$ i $12,1 \pm 7,5$ odpowiednio w oczach prawych i lewych.

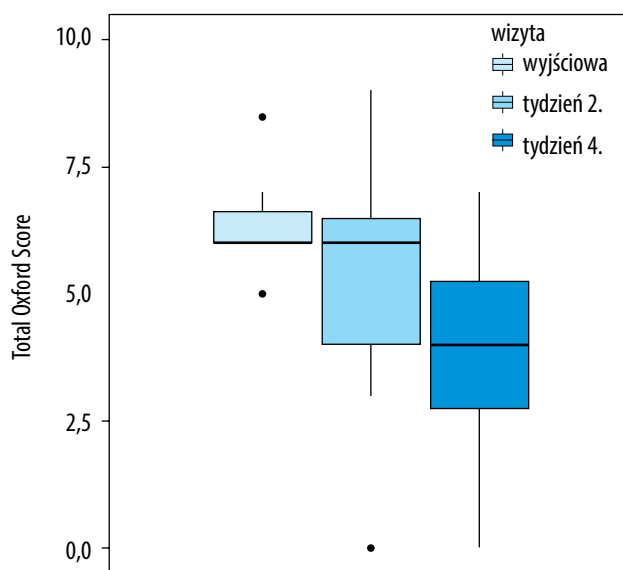
Początkowa średnia wartość przekrwienia spojówek gałkowych wynosiła $1,4 \pm 0,5$ i uległa zmniejszeniu do $1,1 \pm 0,5$ po 2. tygodniu badania. Po 4. tygodniu odnotowano dalszy spadek do $0,9 \pm 0,4$. U 6 z grupy 7 pacjentów ze stwierdzonym na początku badania śladowym przekrwieniem spojówek (stopień 1.) stan uległ stabilizacji i nie zmienił się podczas ostatniej obserwacji. U 1 spośród tych 7 pacjentów odnotowano całkowite ustąpienie przekrwienia spojówek. U 5 pacjentów podczas oceny początkowej stwierdzono łagodne przekrwienie spojówek (stopień 2.). U 3 z nich odnotowano poprawę do stopnia 1. (przekrwienie śladowe), natomiast u 2 nastąpiła stabilizacja stanu na poziomie 2. (przekrwienie łagodne). U żadnego z pacjentów podczas leczenia pranoprofenem nie wystąpiło pogorszenie przekrwienia spojówek.

U 1 pacjenta podczas wizyty początkowej stwierdzono obrzęk spojówek gałkowych, jednak podczas oceny w tygodniu 2. stwierdzono ustąpienie tego objawu, które utrzymało się aż do oceny w 4. tygodniu badania.

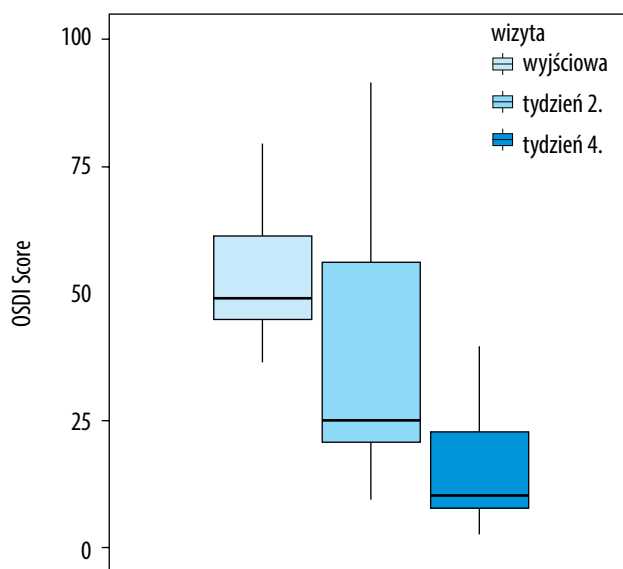
Tabela II. Charakterystyka początkowa grupy badanej

Zmienna/Parametr	Grupa badana (n = 12)
Wiek	
średnia (SD)	63,4 (12,6)
mediana (min.–maks.)	64 (38–85)
Płeć	
kobiety	12 (100%)
Ciąża	
nie	5 (41,7%)
tak	0 (0%)
po menopauzie	7 (58,3%)
Palenie tytoniu	
tak	1 (8,3%)
nie	11 (91,7%)
Używanie komputera	
brak	7 (58,3%)
0–2 godz./dobę	1 (8,3%)
2–4 godz./dobę	1 (8,3%)
4–8 godz./dobę	2 (16,7%)
≥ 8 godz./dobę	1 (8,3%)
Czynniki środowiskowe	
tak	0 (0%)
nie	11 (91,7%)
nieznane	1 (8,3%)
Noszenie soczewek kontaktowych	
tak	1 (8,3%)
nie	11 (91,7%)
Operacja chirurgiczna w wywiadzie	
tak	3 (25%)
nie	9 (75%)
Cukrzyca	
tak	1 (8,3%)
nie	11 (91,7%)

Wyniki oceny pacjentów w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej zestawiono w tabeli III. Medianę wyniku całkowitego w skali oksfordzkiej przedstawiono graficznie na rycinie 1. Całkowity wynik w skali oksfordzkiej w badanej populacji zmniejszył się w trakcie badania ze średniej wartości początkowej $6,3 \pm 0,9$ do $5,3 \pm 2,5$ (wizyta w 2. tygodniu), a następnie $3,9 \pm 2,3$ (wizyta w 4. tygodniu). Stopień poprawy był najbardziej wyraźny w wynikach oceny rogówki (z $2,2 \pm 0,3$ do $1,8 \pm 1,0$ i ostatecznie $1,1 \pm 1,0$). U 8 z 11 pacjentów poddanych ocenie w 2. tygodniu badania zaobserwowano poprawę w co najmniej jednej z ocen cząstkowych. U 3 pacjentów odnotowano brak zmiany i/lub pogorszenie jednej oceny cząstkowej. U 8 pacjentów ocena rogówki wykazała poprawę, w 1 przypadku nie odnotowano zmiany, a w 2 przypadkach



Rycina 1. Wyniki oceny w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej



Rycina 2. Wyniki OSDI

stwierdzono nieznaczne pogorszenie (z 3 do 3,5 i z 2 do 3). Jeden z pacjentów, u którego stwierdzono pogorszenie oceny rogówki, był jednocześnie jednym z 2 uczestników badania zgłaszających ból oka zaklasyfikowany jako zdarzenie niepożądane (*adverse event* – AE). Pod względem oceny spojówek (od strony skroniowej lub nosowej) poprawę odnotowano w 5 przypadkach, brak zmiany w kolejnych 5, a pogorszenie u 1 pacjenta. Chory, u którego doszło do pogorszenia stanu spojówek, był drugim pacjentem z bólem oka zaklasyfikowanym jako AE. Analizując całkowity wynik w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej, poprawa nastąpiła w 8 przypadkach, a w 3 – nieznaczne pogorszenie (od 0,5 do 1 punktu w porównaniu z wartością początkową). U 3 uczestników badania, u których wystąpiło pogorszenie stanu, dotyczyło ono oceny rogówki

Tabela III. Wynik oceny rogówki i spojówek w oku badanym w zmodyfikowanej skali oksfordzkiej

Parametr	Poziom początkowy (n = 12)	Tydzień 2. (n = 11)	Tydzień 4. (n = 8)
Wynik – ocena rogówki			
średnia (SD)	2,2 (0,3)	1,8 (1,0)	1,1 (1,0)
mediana (min.–maks.)	2,0 (2,0–3,0)	2,0 (0,0–3,5)	1,0 (0,0–3,0)
Wynik – ocena spojówki			
od strony nosowej			
średnia (SD)	2,2 (0,4)	1,7 (0,8)	1,4 (0,7)
mediana (min.–maks.)	2,0 (2,0–3,0)	2,0 (0,0–3,0)	1,5 (0,0–2,0)
od strony skroniowej			
średnia (SD)	2,0 (0,6)	1,8 (0,9)	1,4 (0,7)
mediana (min.–maks.)	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (0,0–3,0)	1,5 (0,0–2,0)
Całkowity wynik w skali oksfordzkiej			
średnia (SD)	6,3 (0,9)	5,3 (2,5)	3,9 (2,3)
mediana (min.–maks.)	6,0 (5,0–8,5)	6,0 (0,0–9,0)	4,0 (0,0–7,0)

lub spojówek od strony skroniowej. U żadnego z pacjentów nie doszło do pogorszenia wszystkich wyników cząstkowych oceny.

Średni całkowity początkowy wynik OSDI wyniósł $53,8 \pm 14,3$ ($n = 12$; wynik najniższy 36,4; wynik najwyższy 79,5). Podczas wizyty kontrolnej w 2. tygodniu badania wynik całkowity uległ obniżeniu do wartości średniej $39,9 \pm 31,3$ ($n = 11$). W ocenie końcowej w grupie bezpieczeństwa (wizyta w 4. tygodniu) wynik osiągnął wartość $15,2 \pm 12,9$ ($n = 8$), co stanowiło znaczny, ponad trzykrotny spadek w porównaniu z wizytą początkową (rycina 2). U 7 pacjentów stwierdzono poprawę ogólnego stanu powierzchni oka. U 2 osób stan uległ stabilizacji, a u 2 – pogorszeniu. Poprawa była widoczna w poszczególnych podskalach kwestionariusza OSDI, przy czym największy stopień poprawy odnotowano w pierwszej części, dotyczącej objawów ocznych (tabela IV).

Podczas wizyt w 2. i 4. tygodniu badania pacjentów poproszono o ocenę zmiany pod względem głównego objawu ocznego zespołu suchego oka (nadmierne łzawienie, uczucie ciała obcego, zmęczenie oczu, podrażnienie, niewyraźne widzenie, suchość i pieczenie) w stosunku do wartości początkowej. Oceny dokonano w pięciopunktowej skali: od 1 – zdecydowana poprawa do 5 – zdecydowane pogorszenie. Siedmiu uczestników badania zgłosiło poprawę (w tym 1 radykalną poprawę), 2 pacjentów – brak zmiany, a 2 – pogorszenie głównego objawu ocznego.

Wartość TBUT na początku badania wynosiła $9,9 \pm 5,6$. Podczas wizyty w 2. tygodniu badania nie odnotowano zmia-

Tabela IV. OSDI – wyniki cząstkowe

Parametr	Poziom początkowy (n = 12)	Tydzień 2. (n = 11)	Tydzień 4. (n = 8)
OSDI P1-P5 objawy ze strony narządu wzroku			
średnia (SD)	9,6 (3,8)	7,3 (6,5)	2,1 (2,5)
mediana (min.–maks.)	9,0 (6,0–19,0)	5,0 (1,0–18,0)	1,0 (0,0–7,0)
OSDI P6-P9 funkcja wzroku			
średnia (SD)	6,6 (3,8)	5,5 (4,8)	1,6 (1,6)
mediana (min.–maks.)	7,5 (0,0–14,0)	4,0 (1,0–14,0)	1,0 (0,0–4,0)
OSDI P10-P12 środowiskowe czynniki wyzwalające			
średnia (SD)	6,9 (3,1)	5,1 (4,6)	2,4 (2,3)
mediana (min.–maks.)	7,0 (3,0–12,0)	3,0 (0,0–12,0)	1,5 (0,0–6,0)

ny ($10,4 \pm 5,4$), jednak w 4. tygodniu badania stwierdzono, że wartość średnia TBUT wzrosła do $13 \pm 7,9$.

Średni wynik oceny LIPCOF podczas wizyty początkowej wynosił $2,1 \pm 0,3$ i nie uległ zmianie podczas badania. U 11 spośród 12 pacjentów stopień początkowy LIPCOF wynosił 2, a u 9 z nich utrzymywał się na stałym poziomie (stopień 2.) podczas leczenia. U 1 pacjenta stwierdzono obniżenie wartości LIPCOF do stopnia 1. po 4. tygodniu badania, a u kolejnego pacjenta pogorszenie wyniku oceny LIPCOF do stopnia 3. Wszyscy pacjenci odczytywali litery z tablicy podczas badania wzroku. Podczas oceny początkowej średnia ostrość wzroku uczestników badania wynosiła $0,8 \pm 0,1$. Podczas kolejnej wizyty ostrość uległa nieznacznej poprawie ($0,9 \pm 0,1$) i utrzymywała się na tym samym poziomie podczas oceny przeprowadzonej w 4. tygodniu. Średnia wartość początkowa ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiła $12,4 \pm 2,2$ mm Hg. Po 2 tygodniach wartość ta zmniejszyła się do $11,9 \pm 2,1$ mm Hg, a po 4 tygodniach od rozpoczęcia badania uległa dalszemu obniżeniu do wartości średniej $11 \pm 1,7$ mm Hg.

W trakcie badania odnotowano dwa zdarzenia niepożądane. W obu przypadkach był to ból oka, który został zaklasyfikowany jako inne niż ciężkie nagłe zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, skutkujące wycofaniem się pacjentów z badania.

DYSKUSJA

Z uwagi na fakt, że stan zapalny odgrywa istotną rolę w patogenezie i patofizjologii zespołu suchego oka, celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności leczenia przeciwzapalnego z zastosowaniem kropli do oczu w postaci 0,1-procentowego roztworu zawierającego pranoprofen w grupie pacjentów z niezakaźnym zapaleniem spojówek i objawami zespołu suchego oka. Do elementów „błędnego koła” w zespole suchego oka zaliczyć należy niestabilność filmu łzowego, osmolarność łez, apoptozę komórek rogówki

i spojówki, zapalenie powierzchni oka i zmianę homeostazy spojówek, które utrwalają przewlekły proces zapalny i objawy suchego oka [13].

Pranoprofen (roztwór 0,1-procentowy) w postaci kropli do oczu jest skutecznym środkiem przeciwzapalnym należącym do klasy NLPZ. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu cyklooksygenaz 1 i 2 (COX-1, COX-2), które odpowiadają za syntezę prostaglandyn w przebiegu stanu zapalnego. Prostaglandyny należą do grupy autakoidów lipidowych. Są wytwarzane miejscowo przez organizm w odpowiedzi na uraz lub uszkodzenie tkanki. Związki te odpowiadają za indukcję stanu zapalnego. Blokując powstawanie prostaglandyn, pranoprofen może łagodzić stany zapalne oczu spowodowane różnymi schorzeniami narządu wzroku. Pranoprofen jest także stosowany u pacjentów po okulistycznych zabiegach chirurgicznych w ramach profilaktyki zapalenia oka [14, 15].

W przeprowadzonym badaniu najbardziej istotną poprawę zaobserwowano w zakresie objawów subiektywnych suchego oka zgłaszanych przez uczestników. Istotną sukcesywną poprawę odnotowano zwłaszcza pod względem oceny OSDI, jednolicie we wszystkich sekcjach kwestionariusza OSDI. Zmiany OSDI podczas leczenia kroplami do oczu zawierającymi pranoprofen (roztwór 0,1-procentowy) potwierdziły spójność ogólnego wyniku badania, a także wykazały, w jakim stopniu ustąpienie objawów subiektywnych przełożyło się na poprawę jakości życia badanych pacjentów. Potwierdzeniem korzyści z leczenia pod względem zmniejszenia objawów suchego oka były również subiektywne oceny głównych dolegliwości ocznych zgłaszanych przez pacjentów podczas wizyty początkowej oraz ogólny wynik leczenia, który został oceniony przez badaczy jako poprawa (dane nieprzedstawione). Subiektywna poprawa pod względem objawów ze strony narządu wzroku jest spójna z wynikami przedstawionymi w dotychczasowych doniesieniach naukowych. Wykazano ją również w innych badaniach oceniających pranoprofen, m.in. badaniu obserwacyjnym Chen i wsp. [11]. Badacze chiński Zhang i wsp. wykazali, że przedoperacyjne stosowanie kropli do oczu zawierających pranoprofen zmniejszyło ból odczuwany przez pacjentów podczas operacji zaćmy drugiego oka, zwłaszcza gdy odstęp między operacją pierwszego i drugiego oka wynosił 1 tydzień oraz 6 tygodni. Mechanizm uśmierzenia bólu indukowany przez pranoprofen, gdy operacja drugiego oka była wykonywana po upływie tygodnia od operacji pierwszego, był zależny od MCP-1 – cytokiny związanej z reakcją bólową. Wyniki badania wskazują, że odpowiedź zapalna związana z MCP-1 pojawia się w drugim oku po upływie 1 tygodnia od operacji pierwszego, wywołując bardziej nasilony ból podczas operacji drugiego oka. Natężenie bólu można obniżyć, stosując pranoprofen [16]. Poprawa jakości życia pacjentów dzięki złagodzeniu subiektywnych objawów ocznych w wyniku leczenia jest – z praktycznego punktu widzenia – najważniejszym rezultatem. W pracy przeglądowej Gomes i wsp. wykazali, że zgłaszane przez pacjentów objawy DED z reguły ulegają zmniejszeniu po zastosowaniu miejscowych preparatów zastępujących łzy, pobudzających

wydzielanie łez albo przeciwzapalnych w porównaniu ze stanem początkowym lub leczeniem stosowanym w grupie kontrolnej [17].

Mniejszy stopień poprawy odnotowano w zakresie obiektywnych wskaźników objętych badaniem. Do typowych objawów stanu zapalnego należy przekrwienie i obrzęk. Obecnie uważa się, że przewlekła reakcja zapalna jest jednym z głównych mechanizmów w patogenezie DED. Stopień przekrwienia jest zależny od nasilenia komponentu zapalnego [18]. Choć przekrwienie należy do charakterystycznych objawów DED, zmiana nasilenia przekrwienia spojówek gałkowych obserwowana podczas badania była niewielka, a wręcz nieistotna. Należy jednak podkreślić, że już na poziomie początkowym stopień przekrwienia spojówek gałkowych u badanych pacjentów był śladowy lub łagodny.

Ocena bezpieczeństwa wykazała łagodne działania niepożądane związane z leczeniem pranoprofenem (ból oka) u 2 osób, co stanowi mniej niż 20% badanej populacji. Ten wynik analizy bezpieczeństwa, choć dotyczy niewielkiej badanej próby, wydaje się zgodny z wynikami badań chińskich przeprowadzonych przez Chen i wsp. [11]. Kortykosteroidy mogą wywoływać reakcję w postaci umiarkowanego wzrostu IOP (6–15 mm Hg) u 33% zdrowej populacji. Z kolei u 4–6% zdrowej populacji obserwuje się wzmoczoną odpowiedź na kortykosteroidy (wzrost IOP >15 mm Hg) [19]. W opisywanym badaniu nie stwierdzono wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. W okresie objętym obserwacją średnia wartość IOP w badanej grupie utrzymywała się na stałym poziomie. Analogiczne wyniki otrzymano w prospektywnym badaniu Zhu i wsp. Badacze wykazali, że u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta leczonych latanoprostem terapia skojarzona z pranoprofenem może nie tylko w istotny sposób wzmacniać efekt obniżenia IOP wywołany przez latanoprost, ale także łagodzić dyskomfort oczny wywołany przez latanoprost [20]. Pozostałe wyniki, m.in. zmiana w badaniu TBUT i ostrość wzroku, nie były statystycznie istotne. Ponieważ już na początku badania nie stwierdzono znaczącego upośledzenia ostrości wzroku, nie oczekiwano istotnej zmiany tego parametru w związku z leczeniem. Z klinicznego punktu widzenia brak pogorszenia TBUT i ostrości wzroku oraz wzrostu IOP należy uznać za wynik zadowolający.

Przeprowadzone badanie miało dwa podstawowe ograniczenia. Przede wszystkim zostało przeprowadzone w jednym ośrodku, z udziałem ograniczonej liczby pacjentów. Mniej reprezentatywna grupa mogłaby obniżyć moc statystyczną obserwacji, ale ponieważ badanie miało charakter nieinterwencyjny, zasadniczo planowano zastosowanie opisowych metod statystycznych. Mniejsza liczba pacjentów objętych obserwacją była spowodowana ograniczoną dostępnością populacji docelowej w ośrodku badawczym w okresie prowadzenia badania. Większość konsultowanych i leczonych pacjentów spełniała kryteria wyłączenia z badania, ponieważ stosowała inne leki okulistyczne lub ogólnoustrojowe.

Drugim ograniczeniem był otwarty schemat badania bez randomizacji i z jednym ramieniem terapeutycznym, który

mógł potencjalnie przyczynić się do obciążenia błędem wyników oceny.

Uwzględniając ograniczone w czasie i relatywnie krótkotrwałe leczenie kroplami do oczu w postaci roztworu 0,1-procentowego zawierającego pranoprofen (14–28 dni), należy uznać, że lek może stanowić opcję terapeutyczną u pacjentów z zespołem suchego oka. Przydatne byłyby kolejne badania z większą próbą badaną oraz grupą kontrolną, aby określić rolę pranoprofenu w regeneracji uszkodzeń i przywróceniu integralności nabłonka powierzchni oka dzięki przeciwzapalnemu mechanizmowi działania leku.

WNIOSKI

1. Krople do oczu w postaci roztworu 0,1-procentowego zawierającego jako substancję czynną pranoprofen umożliwiają skuteczne i bezpieczne leczenie niezakaźnego zapalenia spojówek z towarzyszącymi objawami suchego oka o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Leczenie uzupełniające roztworem 0,1-procentowym pranoprofenu w postaci kropli do oczu doprowadziło do znaczącego ustąpienia zgłaszanych przez pacjentów objawów subiektywnych (wyrażonych wy-

kiem oceny OSDI), które uprzednio nie uległy poprawie po miesięcznym bądź dłuższym stosowaniu preparatów nawilżających do oczu.

2. W świetle wyników uzyskanych w chińskich badaniach klinicznych nad pranoprofenem należy przypuszczać, że działanie przeciwzapalne kropli do oczu w postaci roztworu 0,1-procentowego zawierającego pranoprofen mogło przyczynić się do zmniejszenia objawów subiektywnych zgłaszanych przez pacjentów uczestniczących w naszym badaniu.

3. Aby dokładniej określić rolę pranoprofenu w regeneracji uszkodzeń powierzchni oka, niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań z większą próbą badaną oraz ramieniem kontrolnym.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują lek. Lidii Głowce i lek. Agnieszce Jan-kowskiej za pomoc w przeprowadzeniu badania.

OŚWIADCZENIE

Projekt został przeprowadzony jako badanie kliniczne sponsorowane przez firmę Senju.

Piśmiennictwo

1. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM i wsp. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017; 15: 404-437.
2. Mathews PM, Ramulu PY, Swenor BS i wsp. Functional impairment of reading in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 481-486.
3. Stapleton F, Alves M, Bunya VY i wsp. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 2017; 15: 334-365.
4. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK i wsp. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017; 15: 276-283.
5. Dastjerdi MH, Dana R. Corneal nerve alterations in dry eye-associated ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin* 2009; 49: 11-20.
6. Jones L, Downie LE, Korb D i wsp. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* 2017; 15: 575-628.
7. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M i wsp. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 90-95.
8. Baudouin C, Irkec M, Messmer EM i wsp. ODISSEY European Consensus Group Members. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol* 2018; 96: 111-119.
9. Fujishima H, Fuseya M, Ogata M i wsp. Efficacy of Bromfenac Sodium Ophthalmic Solution for Treatment of Dry Eye Disease". *Asia Pac J Ophthalmol* 2015; 4: 9-13
10. Waterbury L, Kunysz EA, Beuerman R. Effects of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents on corneal wound healing. *J Ocul Pharmacol* 1987; 3: 43-54.
11. Chen JY, Dong F, Chen W i wsp. Clinical efficacy of 0.1% pranoprofen in treatment of dry eye patients: a multi-center, randomized, controlled clinical trial. *Chin Med J* 2014; 127: 2407-2412.
12. Li Z, Mu G, Chen W, Gao L i wsp. Comparative evaluation of topical pranoprofen and fluorometholone in cases with chronic allergic conjunctivitis. *Cornea* 2013; 32: 579-582.
13. Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens* 2014; 40: 248-256.
14. Notivol R, Martinez M, Bergamini MV. Treatment of chronic nonbacterial conjunctivitis with a cyclo-oxygenase inhibitor or a corticosteroid. Pranoprofen Study Group. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 651-656.
15. Akyol-Salman I, Lece-Sertoz D, Baykal O. Topical pranoprofen 0.1% is as effective anti-inflammatory and analgesic agent as diclofenac sodium 0.1% after strabismus surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23: 280-283.
16. Zhang Y, Du Y, Jiang Y i wsp. Effects of Pranoprofen on Aqueous Humor Monocyte Chemoattractant Protein-1 Level and Pain Relief During Second-Eye Cataract Surgery. *Front Pharmacology* 2018; 9: 783.
17. Gomes JAP, Santo RM. The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: A review. *Ocul Surf* 2019; 17: 9-19.
18. Zhang X, M VJ, Qu Y i wsp. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1398.
19. Roberti G, Oddone F, Agnifili L i wsp. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol* 2020; 65: 458-472.
20. Zhu S, Wang D, Han J. Effect of a Topical Combination of Latanoprost and Pranoprofen on Intraocular Pressure and the Ocular Surface in Open-Angle Glaucoma Patients. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 7474086.