

Topikális szemészeti készítmények szisztémás mellékhatásai

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Szemészeti Klinika, Szeged (Igazgató: Prof. Dr. Tóth-Molnár Edit egyetemi tanár)

A szemészeti betegségek kezelésére használt gyógyszerek jelentős része lokálisan, szemcsepp vagy kenőcs formájában kerül alkalmazásra. A készítmények lokális mellékhatásai általában jól ismertek, diagnosztizálásuk ritkán okoz problémát, hiszen az alkalmazás helyén jelentkeznek. A szisztémás mellékhatások lényegesen ritkábbak, de felismerésüket nehezíti az alkalmazás helyétől távoli, más szervekben, illetve szervrendszerekben történő megjelenésük, kockázatuk ugyanakkor sokkal nagyobb, akár életet veszélyeztető is lehet.

Jelen közlemény áttekinti a leglényegesebb ismereteket a topikális gyógyszerbeviteli út farmakokinetikai sajátosságairól, a mellékhatások kialakulása szempontjából különösen szenzitív betegcsoportokról, valamint összefoglalót ad néhány olyan hatóanyagról, amelyek potenciálisan súlyos, akár életet veszélyeztető szisztémás mellékhatást is okozhat.

Systemic side effects of topically applied ophthalmic compounds. Review article

Many of the medications used to treat eye diseases are applied topically, as eye drops or ointments. The local side effects of these products are generally well known, and diagnosis is rarely a problem, as they occur at the site of application. Systemic side effects are much less common but are more difficult to detect since they occur in other organs or organ systems distant from the site of application, while the risk is much higher and can be life-threatening.

The present article reviews the most relevant knowledge on the pharmacokinetics of the topical route of administration, the patient populations that are particularly sensitive to the development of adverse reactions and summarizes some of the agents that have the potential to cause serious, potentially life-threatening systemic adverse reactions.

KULCSSZAVAK

szemcsepp, szisztémás mellékhatás, farmakokinetika

KEYWORDS

eyedrop, systemic side effect, pharmacokinetics

A gyógyító tevékenység egyik alapszabálya a „nil nocere” azaz „nem ártani” elv. A kezelés során alkalmazott gyógyszerek esetében ezért a természetesen elvárt gyógyító hatás mellett feltétlenül szükséges a terápia biztonságosságát is szem előtt tartani: ez a szemlélet alapozza meg a készítményekkel kapcsolatos kettős elvárást, azaz a hatékonyság és a biztonságos alkalmazhatóság együttes teljesülését.

A szemészeti betegségek kezelésére használt gyógyszerek jelentős része lokálisan, szemcsepp vagy kenőcs formájában kerül alkalmazásra. A topikális gyógyszeradagolás biztonságfarmakológiai megítélésében egyrészt az alkalmazás helyén esetlegesen kialakuló lokális mellékhatásokra, másrészt pedig a lehetséges szisztémás káros hatásokra szükséges figyelemmel lenni (2, 8, 22). A lokális mellékhatások

általában jól ismertek, kialakulásuk leggyakrabban a készítmény irritatív vagy allergizáló hatásának következménye, felismerésük pedig ritkán okoz problémát, hiszen az alkalmazás helyén jelentkeznek. A szisztémás mellékhatások ugyanakkor lényegesen ritkábbak, de felismerésüket nehezíti az alkalmazás helyétől távoli, más szervekben, illetve szervrendszerekben történő megjelenésük, kockázatuk pedig

Kézirat beérkezése: 2022.08.29. Közlésre elfogadva: 2022.09.05.

1. táblázat: Tabletta és szemcsepp formában is hozzáférhető hatóanyagok beviteli mennyisége. Többféle dózistartalommal hozzáférhető tablettá esetében a legkisebb kiszerelés (1 db tablettá) hatóanyag tartalma, szemcsepp esetében pedig 1 csepp hatóanyag tartalma (az általánosan elfogadott 1 ml = 20 csepp formula alapján) került felhasználásra az S/T arány számításához. S=szemcsepp, T=tablettá

Hatóanyag	Szisztémás alkalmazás 1 db tablettá hatóanyag-tartalma	Topikális szemészeti alkalmazás (1 csepp hatóanyag-tartalma)	Arány S/T
Timolol	Blocadren 5, 10, 20 mg	Huma-Timolol (5 mg/ml) 0,25 mg	20×
Betaxolol	Lokren 20 mg	Betoptic (5 mg/ml) 0,25 mg	80×
Ofloxacin	Tarivid 200 mg	Floxal (3 mg/ml) 0,15 mg	1334×
Moxifloxacin	Avelox 400 mg	Vigamox (5 mg/ml) 0,25 mg	1600×
Prednizolon	Prednizolon 5 mg	Ultracortenol (5 mg/ml) 0,25 mg	20×
Diclofenac	Voltaren 25, 75 mg	Voltaren (1 mg/ml) 0,05 mg	500×
Indometacin	Indometacinum 25 mg	Indocollyre (1 mg/ml) 0,05 mg	500×
Cyclosporin	Sandimmun Neoral 10, 25, 50, 100 mg	Ikervis (1 mg/ml) 0,05 mg	200×

sokkal nagyobb, akár életet veszélyeztető is lehet (19, 22, 28, 29). A topikális szemészeti szerek biztonsági megítélése során az alkalmazott hatóanyag farmakológiai, biztonságfarmakológiai és toxikológiai tulajdonságai mellett két, az alkalmazás módja miatt fontos szempontot érdemes figyelembe venni: az alkalmazott hatóanyag mennyiségét és az alkalmazás módja és helye miatti farmakokinetikai sajátosságokat.

Topikálisan alkalmazott szemészeti készítmények hatóanyag-mennyisége

A topikális szemészeti készítmények esetében sajnos nem ritka az a téves nézet, amely szerint az esetleges szisztémás mellékhatás kialakulásának elhanyagolható a veszélye az alkalmazott hatóanyag rendkívül kis mennyisége miatt. Az 1. táblázatban néhány olyan hatóanyag kerül bemutatásra, amelyek orális (tablettá vagy kapszula) és topikális szemészeti készítmény formájában is hozzáférhetőek. A kis mennyiségű hatóanyag-tartalomra vonatkozó megállapítások a táblázat utolsó sorában található szisztémás/topikális dózisarányok alapján általában igazak, hiszen pl. szemcsepp formájában ugyanazon hatóanyag orális adagolásához képest gyakran

valóban elenyésző mennyiség kerül alkalmazásra. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy ez az arány hatóanyagokként és készítményeként széles határok között változhat, mert míg például az ofloxacin és moxifloxacin szemcseppek esetében a készítmény 1 cseppjének hatóanyag-tartalma kevesebb, mint ezred része a hasonló tartalmú tablettá hatóanyag-tartalmának, addig az 5 mg-os Blocadren vagy a szintén 5 mg-os Prednizolon tablettá esetében a szemcsepp-készítmények 1 cseppje a tablettá hatóanyag-tartalmának egy huszadát tartalmazza. Ez utóbbi készítmények esetében mindkét szembe 2 csepp adagolását feltételezve a szemészeti adagolás során kezelésenként már a tablettá hatóanyag-tartalmának egy ötödét visszük be. Ez a mennyiség pedig – figyelembe véve a szemfelszínre történő lokális adagolás később ismertető farmakokinetikai sajátosságait – már az orális adagolással nagyságrendileg összevethető szisztémás megjelenést eredményezhet (9).

Szemészeti készítmények topikális alkalmazásának farmakokinetikai sajátosságai

Fontos figyelembe venni, hogy a hatóanyag-tartalom mellett a gyógyszer alkalmazásának speciális helye

is lényegesen befolyásolja a topikális szerek használatának kockázatát. A conjunctivára juttatott hatóanyag ugyanis részben magáról a kötőhártyáról, részben pedig a könnycsatornán az orrüregbe jutva az orrüreg nyálkahártyáján keresztül szívódik fel, kikerülve ilyen módon a portális keringést és az orálisan adagolt szerek farmakokinetikájában lényeges szerepet játszó ún. „first pass” mechanizmust (2, 4). Orális adagolás esetén a hatóanyagok a gyomorból, illetve a bélből szívódnak fel, majd a tápcsatorna ezen szakaszaiból a vért összegyűjtő vena portae rendszerén keresztül a májba kerülnek, ahol metabolizációjuk, konjugációjuk és sok esetben kiválasztásuk, valamint ennek következtében jelentős koncentrációcsökkenésük következik be. Gyakori, hogy a májban a hatóanyagok kémiai szerkezetátalakuláson esnek át, és a szisztémás keringésbe már ez az átalakult forma kerül be (4). Orális adagolásnál fontos tényező emellett az a hatóanyagokként változó időintervallum, amely a tápcsatornából történő felszívódáshoz és a májon történő átjutáshoz szükséges. Ez utóbbi tényezők miatt a szájon át bevett szerek hatása általában késéssel jelentkezik, az ilyen adagolás mellett a plazma csúcskoncentrációk kialakulásához hatóanyagtól függően általában legalább fél-egy óra szükséges és a hatás elhúzódó. Mindezen fo-

lyamatok azt eredményezik, hogy a csúcskoncentráció lényegesen kisebb lehet, mint ugyanolyan mennyiségű hatóanyagok a „first pass” mechanizmust elkerülő úton történő bevitelénél. A fentiekkel szemben a szemfelszínre/kötőhártyaszákba adagolt szerek a conjunctiváról és az orr nyálkahártyáról rendkívül gyorsan szívódnak fel, és a portális rendszeren elkerülve gyakorlatilag azonnal (néhány perc alatt) a szisztémás keringésbe juthatnak (9). Érdemes megjegyezni, hogy farmakokinetikai vizsgálatok alapján a szemcseppek hatóanyagának véráramba jutásában jelentős szerepet játszik az orrnyálkahártya felülete, amelyről a legtöbb hatóanyag nagy intenzitással szívódik fel – ezt a jelenséget használják ki a kokainisták is a szer orrüregbe történő felszívása során. A szemcseppek – 2 cseppet számolva – általában 60-100 µl mennyiségben jutnak a szemfelszínre. Ez a volumen meghaladja a conjunctiva-zsák térfogatát, ezért az alkalmazott szer jelentős része a könnycsatornán keresztül lejut az orrüregbe, ahonnan a szisztémás keringésbe szívódik fel. β-adrenerg blokkoló carteolol azonos dózisát az orrüreg nyálkahártyájára, illetve az orrüregbe történő lejutás megakadályozása mellett a conjunctivára adagolva japán kutatók azt találták, hogy az orrüregbe juttatott szer gyorsabban, nagyobb mennyiségben és nagyobb koncentrációt elérve jelent meg a keringésben, mint a conjunctivára történő adagolás esetében (13). Az orrnyálkahártya felületéről történő felszívódás csökkentésének legegyszerűbb módja az orrüregbe jutó hatóanyag mennyiségének mérséklése. Ez történhet folyadék alapú készítmények helyett kenőcsök vagy gélek alkalmazásával, mivel ezek kevésbé jutnak le a könnycsatornán keresztül, illetve a könnyelvezető rendszer bemeneti nyílásának lezárásával a folyadék cseppentését követően néhány percig a belső szemzuga ujjbeggyel alkalmazott nyomással. Bár a topikálisan alkalmazott szerek hatóanyag-mennyisége általában kicsi, fontos megjegyezni,

hogy az így adagolt hatóanyagoknak szinte minden esetben több, mint 50%-a, de a szer fizikokémiai tulajdonságaitól függően akár 80%-a is megjelenhet a keringésben, míg magába a szembe az alkalmazott dózis maximum 10%-a abszorbeálódik (22, 29). A fent említett tényezőknek (a gyors felszívódásnak és a máj „first pass” mechanizmus kikerülésének) köszönhetően tehát a szemcseppekben adagolt hatóanyagok az orális adagoláshoz viszonyítva rendkívül gyorsan és az alkalmazott mennyiség lényegesen nagyobb hányadával jelenhetnek meg a szisztémás keringésben.

Mellékhatásszem-pontból különleges betegcsoportok

Terhes anyák

A terhesség biztonságfarmakológiai szempontból különleges és kiemelt figyelmet igénylő állapot bármilyen gyógyszeres terápia alkalmazása esetén. Általános szabályként megfogalmazható, hogy az első trimeszterben (organogenezis időszaka) lehetőség szerint kerülni kell minden gyógyszeres kezelést, illetve mérlegelni kell az alternatív – nem gyógyszeres – megoldásokat (glaukóma esetén pl. a trabekuláris hálózat lézeres műtétei). A terhesség további időszakában is a lehető legkisebb dózis és a lehető legrövidebb kezelési periódus választandó (21, 25, 29). Szemcseppek alkalmazása esetén célszerű a fent említett módon a cseppentést követően néhány percig ujjbeggyel pressziót alkalmazni a belső szemzuga, lezárva ezzel a könnyelvezető rendszert. A manőverrel csökkenthető az orrnyálkahártyára jutó és onnan nagyon gyorsan a szisztémás keringésbe kerülő hatóanyag mennyisége, csökkentve ezzel egyidejűleg a magzat expozícióját.

Laktáció

Szoptatós anyák esetében a hatóanyagok változó mértékben ugyan, de kiválasztódnak az anyatejben és

így bekerülhetnek a csecsemő szervezetébe is. Általános tanácsként ezért az fogalmazható meg, hogy a szemészeti szerekkel történő kezelés időpontjait célszerű a szoptatás idejével összeegyeztetni (29). A szemcseppel történő kezelés lehetőleg közvetlenül a szoptatás után történjen. Bár a szer anyatejben történő megjelenése így sem védhető ki, a csecsemő expozíciója ezzel a módszerrel minimalizálható, mert az alkalmazást követően így biztosítható a következő szoptatásig a leghosszabb metabolizációs és excretiós időszak a szisztémás keringésben gyorsan megjelenő hatóanyagok számára.

Újszülöttek, csecsemők, kisdetek

Újszülöttek és csecsemők kezelése esetén feltétlenül figyelemmel kell lenni az fejlődési és anatómiai sajátosságokra. A felnőtt páciensekhez viszonyítva fejletlen és nagyobb permeabilitású nyálkahártya-felületek gyorsabb felszívódást eredményeznek, a kisebb mértékű könnytermelés és a következményes alacsonyabb hígulás miatt pedig magasabb hatóanyag-koncentrációk alakulhatnak ki (7, 18, 23, 24). A csecsemőknél fennálló citokrom P450-deficiencia miatt a májba jutó hatóanyag metabolizációja is lényegesen gyengébb, a felnőtt korcsoporttól jelentős mértékben különböző májenzim-aktivitások és az éretlen metabolizációs aktivitás együttesen pedig a szisztémás rendszerbe kerülő hatóanyagok elhúzódóbb és toxikusabb hatását eredményezhetik. Szintén csecsemőknél az éretlen vér-agy gát miatt a központi idegrendszeri mellékhatások is kifejezettebbek lehetnek. Gyermekkorú populáció esetében – elsősorban etikai szempontok által indokoltan – a farmakokinetikai-farmakodinámiai vizsgálatok rendkívül ritkák, ugyanakkor a fent részletezett okok miatt az alkalmazott gyógyszerhatóanyagok farmakokinetikájának, metabolizmusának módosulásával kell számolni. Feltétlenül mérlegelendő az

alkalmazott dózisok nagyságának és a hatóanyag-koncentrációnak az esetleges csökkentése a csecsemő- és gyermekkori szemészeti problémák kezelésekor. Sajnálatos módon egyéb gyógyszer alkalmazási formáktól eltérően szemészeti topikális készítményekből jelenleg nem állnak rendelkezésre gyermekeknek szánt kiszerezési formák (14, 32).

Idős betegek

Idős betegek esetében a legnagyobb problémát az előrehaladott életkorra általában jellemző számos kisérbetegség és az ezek kezelésére használt gyógyszerek miatti polipragmázia jelenti (12). Az ilyen betegek esetében ezért a szemészeti terápia megkezdése előtt feltétlenül szükséges felmérni a felhasználandó hatóanyag esetleges negatív hatásait az ismert fennálló társbetegségekre, illetve a már alkalmazott gyógyszerekkel lehetséges kölcsönhatásokat, valamint a hasonló hatásmechanizmusú szerekkel potenciálisan létrejövő hatáskumulációt. Így például glaukóma kezelésére beállítandó β -blokkoló szer esetében figyelemmel kell lenni az esetleges krónikus obstruktív légúti betegségekre vagy diabéteszre, amelyet a β -adrenerg blokkoló ronthat. Mérlegelni kell továbbá a beteg esetleges szívritmuszavarait és/vagy a szedett bradikardizáló szereket, mert az orális ivabradin vagy β -blokkoló mellé adott topikális β -adrenerg blokkoló szer a hatáskumuláció révén súlyos bradycardiát is okozhat (8, 9, 11). A polipragmázia jelentősen fokozza a káros gyógyszerkölcsönhatások előfordulásának valószínűségét is, amelyek közül kiemelendő az egyidejűleg szedett citokróm P450 2D6 (CYP2D6)-inhibitor hatású szerek (pl. az antidepresszáns paroxetin, fluoxetin) jelentősége: ezek nagyban fokozhatják egyes topikálisan alkalmazott szemészeti szerek – pl. a β -blokkoló timolol – nem kívánt szisztémás hatásait. A β -blokkoló szerek ugyanis elsősorban a májban, a CYP2D6 enzim által metabolizálódnak. Azoknál a betegek-

nél, akiknél hiányzik a funkcionális CYP2D6, vagy akik egyidejűleg erős CYP2D6 gátló gyógyszereket vagy per os β -blokkolót alkalmaznak, topikális β -blokkoló használata esetén hatványozottan nő a súlyos szívre gyakorolt mellékhatások kockázata (9).

Topikálisan gyakran alkalmazott, veszélyes szisztémás mellékhatást okozni képes hatóanyagok

Az alábbiakban – a teljesség igénye nélkül, elsősorban figyelemfelhívás céljából – néhány topikálisan gyakran alkalmazott hatóanyagcsoport kerül ismertetésre, amelyek potenciálisan akár életet is veszélyeztető szisztémás – elsősorban kardiopulmonális – mellékhatásokat provokálhatnak.

Szimptomimetikumok

A szimpatikus hatást sejtszinten közvetítő adrenerg receptorokat *Ahlquist* klasszikus munkája alapján α - és β -adrenerg receptorokra osztjuk (3). Az α_1 -adrenerg receptor aktiválása az erek konstriktóját és következményes vérnyomás-emelkedést okoz, míg a szemben legjellemzőbb hatásuk az iris radier irányú izomrostjainak kontrakciója (*musculus dilatator pupillae*) és az így létrejövő pupillatágulat. A felsorolt hatások miatt a relatíve szelektív α_1 -adrenerg agonista fenilefrin jól használható pupilladilatátorként többek között szemészeti vizsgálatok előkészítése, illetve tág pupillát igénylő műtéti beavatkozások során. Alkalmazásakor azonban feltétlenül figyelemmel kell lenni lehetséges szisztémás, vérnyomás-emelő és egyéb kardiovaszkuláris hatásaira is. Humán adatok metaanalízise egyértelműen igazolta a 10%-os fenilefrin szemcsepp enyhe, de egyértelmű és szignifikáns (átlagosan 15 Hgmm-es) vérnyomás-emelő hatását, amely a szer alkalmazása után már 5 perccel kimutatható volt (28). Ugyanez a

koncentráció a szívfrekvencia szintén enyhe, de szignifikáns (átlagosan 4-5/min) emelkedését is kiváltotta. Szintén fenilefrin szemcsepp hatását követően írták le 5 hónapos csecsemőben kialakuló hipertenzív krízis esetét, illetve idős felnőttben a kezelés megkezdését követő miokardiális infarktusz bekövetkezését (24, 28). A fentiek miatt hipertóniás, ismert aneurizmás, tachikardiára hajlamos vagy más kardiális problémával rendelkező betegnél a fenilefrin alkalmazása fokozott figyelmet követel, illetve használata lehetőleg kerülendő, míg csecsemőknél és a fent felsorolt problémákkal ismertem nem rendelkező idős betegeknél használata csak kis koncentrációban megengedett.

β -adrenerg receptor-blokkolók

A β -adrenerg receptorokat három csoportba osztjuk: β_1 -, β_2 - és β_3 -receptorok ismeretesek (31). A β_1 -receptorok elsősorban a szívizomban találhatóak, ahol a myocardium adrenerg stimulálásra adott pozitív inotróp és kronotróp válaszáért felelősek, azaz blokkolásuk bradycardiát és a kontraktilitás csökkenését idézi elő. A β_2 -receptorok főleg a simaizomokban, így például az érfal, az uterus és a bronchusok izomelemeiben fordulnak elő és ingerlésük a simaizomzat relaxációját idézi elő. A bronchusfalban található β_2 -receptorok gátlása ezért a β -adrenerg blokkoló szerek egyik legveszélyesebb mellékhatását, a gyógyszeresen kiváltott bronchospazmust idézheti elő elsősorban arra érzékeny (pl. asthma bronchiale-s) betegekben. A legkésőbb felfedezett β_3 -receptorok fiziológiai szerepe még nem teljesen tisztázott, de valószínűleg szerepet játszanak a lipolízis szabályozásában (31). A szemben a β -adrenerg receptorok blokkolása csökkenti a csarnokvíz termelését és ezen keresztül az intraokuláris nyomást. A folyamatban szerepet játszó receptorok típusa egyelőre nem tisztázott, de metaanalízisek alapján úgy tűnik, hogy a rendelkezésre álló nem szelektív

topikális β -adrenerg blokkoló szerek (timolol, carteolol, levobunolol) nagyobb mértékben csökkentik a szemnyomást, mint a szemészeti szerként egyedül hozzáférhető szelektív β_1 -blokkoló betaxolol. Ez utóbbi szer ugyanakkor – szelektivitásának köszönhetően – kisebb valószínűséggel válthat ki bronchiális mellékhatást. A β -adrenerg blokkoló szerek alkalmazása minden esetben nagyfokú körültekintést igényel, mivel az általuk okozott kardiális és pulmonális mellékhatások rendkívül súlyos, akár fatális következményekkel is járhatnak (16, 20). Esetleírásokban rendszeresen találkozhatunk topikális szemészeti készítmény formájában alkalmazott β -blokkoló szerek által kiváltott bradyarrhythmia (1, 5, 15) syncope (1, 5, 19) kardiális vezetési zavarok (6, 33) eseteivel, illetve β -blokkoló szemcsepp által kiváltott bronchospasmus és asztmás roham ismertetésével (20). Újszülöttek és csecsemők esetében a β -blokkoló szerek ismerten apnoét okozhatnak. Ezt a tényt nemcsak a gyermekek szemészeti problémájának kezelésekor szükséges figyelembe venni, hanem a szoptatás időtartama során az anya esetleges terápiájának megtervezésekor is: 0,5%-os timolol szemcsepp alkalmazása után a szer ugyanis kimutathatóvá vált a kezelt glaukómás szoptató nő anyatejében (22, 25). A csecsemőkre jellemző, légzési depresszióra és apnoéra való hajlam miatt a hatástani csoporthoz tartozó szerek szoptatás alatt történő alkalmazása ezért lehetőleg kerülendő.

Paraszimpatomimetikumok

A paraszimpatomimetikumok hatástani csoportjába tartozó kolinerg agonista szerek (pl. pilocarpin) közel 150 éve használatosak a szemnyomás csökkentésére. A hatásmechanizmus hátterében a ciliaris izom kontrakciója áll. Az izomkontrakció direkt hatást gyakorol a sclerasarkantyúra, és facilitálja a trabekuláris hálózat trakcióját. Ezen hatások következménye a csarnokvíz elfo-

lyásának elősegítése. Az utóbbi két évtizedben a korszerű szerek – így a prosztaglandin analógok és a karboanhidráz-blokkolók – megjelenésével használatuk háttérbe szorult a nyitott zugú glaukóma terápiájában. Ma többnyire akut glaukómás roham kezelésének részeként és egyes lézeres szivárványhártya beavatkozások (pl. YAG-lézer iridotomia) előkészítése során használatosak. A paraszimpatomimetikus szerek a szimpatolitikus hatóanyagokhoz hasonlóan bradycardiát, vérnyomásesést és bronchospazmust okozhatnak, illetve asztmás rohamot provokálhatnak (9, 17). Intraoperatív használatuk során hatásuk a bulbusra gyakorolt kompresszió által kiváltott bradycardiával (oculocardiális reflex), valamint az anesztézia során használt szerek által okozott hipotóniával összeadódva súlyos keringési problémákat okozhat (17).

Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID)

Szemészeti – nem infekciós eredetű – gyulladások esetén általában a kortikoszteroidok az első választandó, illetve választott szerek a gyulladás csökkentésére, azonban sajnálatosan széles mellékhatásspektrumuk miatt alkalmazásuk sok esetben limitált lehet. A nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) széles körben használt készítmények a gyógyászatban, és egyre szélesebb indikációs területtel rendelkeznek a szemészeti gyakorlatban is. Topikálisan alkalmazva effektíven csökkentik a különböző etiológiájú gyulladásos reakciókat, emellett jelentős analgetikus hatással is rendelkeznek. Használatuk mellett szól az a tény is, hogy mellékhatásprofiljuk lényegesen jobb, mint a szteroidszármazékoknak. Topikális szemészeti használatukat vízdékonyságuk erősen korlátozza: lokális használatra elsősorban a fenilecetsav és a fenilalkánsav-származékok jönnek szóba. Általában komoly technológiai kihívást jelent ezeknek a vegyületeknek a szem felületén megfelelő

módon hasznosuló készítménnyé formálása. Az NSAID vegyületek ugyanis általában gyenge savak, ezért a könny pH-ján ionizált formában vannak jelen, így nem képesek átjutni az anionos (foszfolipid kettős réteg) corneán. A készítmény pH-jának savi irányba történő eltolása növeli a hatóanyag-molekula anionos frakciójának – azaz hasznosuló formájának – arányát, a savasabb közeg azonban irritáló hatású lehet a szemfelszínen. Ez a technológiai probléma áll legtöbbször a topikális NSAID-készítmények lokális mellékhatásainak hátterében. Lehetséges szisztémás mellékhatásaik hasonlóak lehetnek az orálisan adott NSAID gyógyszerekéhez, azonban a különböző káros hatások megjelenési gyakorisága eltérő: orális adagolás mellett a legjellemzőbb mellékhatás a gasztrointesztinális ulceráció, míg a ciklooxygenáz gátlás miatt felszaporodó leukotriének okozta asthma bronchiale exacerbációja („aspirin-asthma”) viszonylag ritkábban fordul elő (30). Topikális szemészeti adagolás mellett a gasztrointesztinális ulceráció megjelenése nem ismeretlen, de rendkívül ritka jelenség. Ennek magyarázata feltehetőleg a direkt gyomornyálkahártya-kontaktus hiányában rejlik. Az asztmás tünetek exacerbációja ugyanakkor lokális szemészeti alkalmazás mellett sem tekinthető extrém ritka szövődménynek, ezért ismert asthma bronchialis beteg szemészeti kezelése során ezek a szerek lehetőleg kerülendők, illetve célszerűbb a kortikoszteroidok preferálása ezen betegcsoportnál (26, 27). Emellett az NSAID-kezelés topikális szemészeti készítmény formájában történő alkalmazása során is fokozott figyelmet igényelnek az antikoagulált betegek: a vérárvadás és a thrombocyta-aggregáció együttes gátlása ugyanis növelheti a vérzéses szövődmények kialakulásának esélyét (10).

Egyéb topikálisan alkalmazott hatóanyag

Számos egyéb topikálisan alkalmazott hatóanyag is képes szisz-

témás mellékhatások kiváltására. Ezen általános tünetek ugyan lehetnek akár igen kellemetlenek is a beteg számára, azonban felnőttkorban nem járnak életveszélyes következményekkel (csecsemők esetében azonban pl. a karboanhidráz-inhibitorok súlyos, akár életveszélyes állapotot okozó metabolikus acidózist hozhatnak létre) (7, 23). Szükséges ismerni például a lokális karboanhidráz-inhibitorok ritkán kialakuló szisztémás mellékhatásait (pl. ízérzésváltozás, vörösvértestszám és a vér klorid-koncentrációjának változása – metabolikus acidózis, pszichiátriai és neurológiai eltérések: depresszió, apátia, inszomnia szédülés, fülzúgás stb.) valamint a prosztaglandin analógok által kiváltott szisztémás mellékhatásokat (fejfájás, vérnyomás-emelkedés, palpitáció, tachycardia, szédülés) hiszen ezeket a hatóanyagokat igen gyakran, hosszú távon alkalmazzuk a simplex glaukóma kezelésére (8, 29). Külön kiemelendő, hogy a prosztaglandin

analóg származékok jelentős része (latanoproszt, tafluproszt, travoproszt) viszonylag ritkán ugyan, de a már meglévő asztmás alapbetegség fellángolását eredményezheti, amire a beteg figyelmét fel kell hívni, illetve ilyen panaszok jelentkezése esetén a terápiát módosítani szükséges.

Következtetések

A topikális szemészeti készítmények hatóanyag-tartalma általában kisebb az orális alkalmazási formáknál, azonban a conjunctiváról és – a könnycsatornán történő lejutást követően – az ornyálkahártyáról történő felszívódásnak és a máj „first pass” mechanizmus kikerülésének köszönhetően a szer az orális adagoláshoz viszonyítva rendkívül gyorsan és viszonylag nagy mennyiségben jelenhet meg a szisztémás keringésben. Ilyen módon a kisebb hatóanyag-mennyiség is akár a nagyobb orális dózishoz hasonló plazmaszintet és következménye-

sen hasonló szisztémás hatást, illetve mellékhatást válthat ki. Az alkalmazásra kerülő hatóanyagoknak ezért az esetleges szisztémás hatásaira is fokozott figyelemmel kell lenni a terápia tervezése során. Különös figyelmet kell fordítani arra a tényre, hogy újszülötteknél, csecsemőknél és idős betegeknél a súlyos, akár életveszélyes szisztémás mellékhatások kockázata magasabb lehet. Minden esetben célszerű a beteg állapotára, egyéb panaszaira, betegségeire és az azokra alkalmazott gyógyszerekre figyelemmel kialakított, egyénre szabott kezelést alkalmazni.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy összefoglaló, továbbképző közleménye megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

1. Abbas SA, Hamadani SM, Ahmad U, et al. Ophthalmic Timolol and Hospitalization for Symptomatic Bradycardia and Syncope: A Case Series. *Cureus* 2020; 12(3): e7270. <https://doi.org/10.7759/cureus.7270>
2. Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res* 2016; 6(6): 735–754. <https://doi.org/10.1007/s13346-016-0339-2>
3. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153(3): 586–600. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586>
4. Attar M, Shen J, Ling K-H, Tang-Liu D. Ophthalmic drug delivery considerations at the cellular level: drug metabolising enzymes and transporters. *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 2: 891–908. <https://doi.org/10.1517/17425247.2.5.891>
5. Canpolat U, Gürses KM, Aytimir K, Oto A. Severe bradycardia and syncope due to topical ophthalmic timolol. *Herz* 2013; 38(5): 556–7. <https://doi.org/10.1007/s00059-012-3725-7>
6. Chun JG, Brodsky MA, Allen BJ. Syncope, bradycardia, and atrioventricular block associated with topical ophthalmic levobunolol. *Am Heart J* 1994; 127(3): 689–90. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90682-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90682-3)
7. Coppens G, Stalmans I, Zeyen T, Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 46(1): 12–8. <https://doi.org/10.3928/01913913-20090101-05>
8. Farkouh A, Frigo P, Czejka M. Systemic side effects of eye drops: A pharmacokinetic perspective. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 2433–41. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S118409>
9. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Chambers WA (eds). *Clinical Ocular Toxicology: Drugs, Chemicals, and Herbs*. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders, 2015. 7th edition. ISBN: 9781437719673
10. Gaynes BI, Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf* 2002; 25(4): 233–250. <https://doi.org/10.2165/00002018-200225040-00002>
11. Goldberg I, Adena MA. Co-prescribing of topical and systemic beta-blockers in patients with glaucoma: a quality use of medicine issue in Australian practice. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35(8): 700–5. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01573.x>
12. Huber M, Kölsch M, Stahlmann RI. Ophthalmic drugs as part of polypharmacy in nursing home residents with glaucoma. *Drugs Aging* 2013; 30(1): 31–8. <https://doi.org/10.1007/s40266-012-0036-x>
13. Ishii Y, Nakamura K, Matsuki S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between ocular and nasal instillation of carteolol on intraocular pressure and heart rate in Japanese men with high CYP2D6 activity. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(9): 1020–6. <https://doi.org/10.1177/009127000204200909>
14. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res* 2015; 77(1): 2–9. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.143>
15. Lin L, Wang Y, Chen Y, Liu M. Bradyarrhythmias secondary to topical levobunolol hydrochloride solution. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1741–5.

<https://doi.org/10.2147/CIA.S69420>

16. Maenpaa J, Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 11: 1549–1561.

<https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1225718>

17. Mishra P, Calvey TN, Williams NE, Murray GR. Intraoperative bradycardia and hypotension associated with timolol and pilocarpine eye drops. *Br J Anaesth* 1983; 55(9): 897–9. <https://doi.org/10.1093/bja/55.9.897>

18. Moore W, Nischal KK. Pharmacologic management of glaucoma in childhood. *Paediatr Drugs* 2007; 9(2): 71–9.

<https://doi.org/10.2165/00148581-200709020-00001>

19. Muller ME, van der Velde N, Krulder JWM, van der Cammen TJM. Syncope and falls due to timolol eye drops. *BMJ* 2006; 332: 960–961.

<https://doi.org/10.1136/bmj.332.7547.960>

20. Nelson WL, Fraunfelder FT, Sills JM, et al. Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978–1985. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 606–11.

[https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90532-5](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90532-5)

21. Salim S. Glaucoma in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25(2): 93–7. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000029>

22. Salminen L. Review: Systemic absorption of topically applied ocular drugs in human. *J Ocul Pharmacol* 1990; 6(3): 243–9.

<https://doi.org/10.1089/jop.1990.6.243>

23. Samant M, Medsinghe A, Nischal KK. Pediatric glaucoma: Pharmacotherapeutic options. *Paediatr Drugs* 2016; 18(3): 209–19. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0174-4>

24. Sbaraglia F, Mores N, Garra R, et al. Phenylephrine eye drops in pediatric patients undergoing ophthalmic surgery: incidence, presentation, and management of complications during general anesthesia. *Pediatr Anaesth* 2014; 24(4): 400–5. <https://doi.org/10.1111/pan.12329>

25. Sethi HS, Naik M, Gupta VS. Management of glaucoma in pregnancy: risks or choices, a dilemma? *Int J Ophthalmol* 2016; 9(11): 1684–90.

<https://doi.org/10.18240/ijo.2016.11.24>

26. Sharir M. Exacerbation of asthma by topical diclofenac. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(2): 294–295. doi: 10.1001/archophth.1997.01100150296037.

27. Sitenga GL, Ing EB, Van Dellen RG, et al. Asthma caused by topical application of ketorolac. *Ophthalmology* 1996; 103(6): 890–892.

[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30591-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30591-5)

28. Stavert B, McGuinness MB, Harper CA, et al. Cardiovascular adverse effects of phenylephrine eyedrops: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(6): 647–52.

<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.0325>

29. Vaajanen A, Vapaatalo H. A singled drop in the eye – effects on the whole body? *Open Ophthalmol J* 2017; 11: 305–314.

<https://doi.org/10.2174/1874364101711010305>

30. Vonkeman HE, Van de Laar MAFJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 294–312. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.001>

31. Wachter SB, Gilbert EM. Beta-adrenergic receptors from their discovery and characterization through their manipulation to beneficial application. *Cardiology* 2012; 122: 104–112. <https://doi.org/10.1159/000339271>

32. Walsh J, Bickmann D, Breitzkreutz J, Chariot-Goulet M. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. *Int J Pharm.* 2011; 415(1–2): 221–231.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.048>

33. Wang Z, Denys I, Chen F, Cai L, et al. Complete atrioventricular block due to timolol eye drops: a case report and literature review. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019; 20(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0370-2>

LEVELEZÉSI CÍM

Prof. Dr. Tóth-Molnár Edit Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. e-mail: tme@tmedit.hu; toth-molnaredit@med.u-szeged.hu

FELHÍVÁS

Tisztelt MSZT Tagok!

A Magyar Szemorvostársaság tisztségviselői 2019. november 29-én szerzett mandátuma ez év végén lejár, ezért tisztújító közgyűlés megtartását szervezzük. A tisztújítás az Elnök, Elnökségi tagok, Bizottsági tagok, Vezetőségi tagok vonatkozásában esedékes. Kérjük javaslatukat az egyes tisztségekre juttassák el a Jelölő Bizottság tagjaihoz mielőbb. A tisztújító közgyűlés tervezett dátuma 2022. december 2. 14 órakor a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika tanterme (1085 Budapest, Mária utca 39.), pontos meghívót és részleteket a későbbiekben küldünk. A Jelölő Bizottság tagjai: *B. Tóth Barbara, Kölkedi Zsófia, Récsán Zsuzsa, Szalczer Lajos, Ujhelyi Bernadett.*

Tisztelettel várjuk a jelöléseket!

az MSZT Elnöksége