

# Aplikační systémy pro léčení onemocnění vnitřního oka

PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.

**Onemocnění vnitřního oka se nemůže až na výjimky léčit topickou nebo systémovou aplikací léčiv. V současné době existuje řada terapeutických systémů umožňujících dodání léčiv do sklivce a zadních segmentů oka. Řadíme mezi ně oční implantáty (Vitrasert®, Retisert®, Surodex® aj.), oční injekce (Retaane®, Macugen®, Lucentis®), přípravky pro fotodynamickou terapii (Visudyne®) nebo systémy pro oční iotoforézu (Eyegate®, Ocuphor®, Visulex®). Některé z nich jsou již přístupné na farmaceutickém trhu, u jiných probíhají klinické zkoušky. Klíčová slova: oční implantáty, oční injekce, fotodynamická terapie, oční iotoforéza.**

Onemocnění zrakového ústrojí může vyvolat celá řada faktorů a postižený bývají jak přední, tak zadní segmenty oka. K léčení předních částí oka slouží převážně topická aplikace léčiv. Přesto, že biologická dostupnost léčiva po topickém podání je nízká, umožňuje celkem úspěšné léčení řady onemocnění. Avšak tento způsob zpravidla nedovolí dosáhnout terapeutických hladin léčiva ve sklivci a zadních segmentech oka, proto se až na výjimky nehodí k léčení chorob vnitřního oka. K nejzávažnějším chorobám, ohrožujícím miliony lidí na světě, řadíme onemocnění sítnice (makulární degenerace spojená s věkem, diabetická makulární degenerace, diabetická retinopatie, diabetický makulární edém, cytomegalovirová retinitida) a uveálního ústrojí (duhovky, cévnatky a řasnatého tělesa). Právě onemocnění sítnice spolu s glaukomem je nejčastější příčinou ztráty zraku v rozvinutých zemích světa. Se stárnutím populace a rostoucím procentem diabetiků v ní se dá očekávat, že případů onemocnění sítnice bude přibývat. Rovněž celosvětový nárůst onemocnění AIDS (koncem roku 2004 ve světě žilo cca 40 mil. HIV pozitivních a nemocných AIDS) k tomu přispívá: cytomegalovirová (CMV) retinitida komplikace AIDS postihuje asi třetinu těchto nemocných.

V dnešní době existuje jen velmi málo účinných prostředků a metod k léčení onemocnění vnitřního oka. Donedávna to byly převážně injekce léčiv do sklivce. K terapii vlhké formy makulární degenerace se používá laserová fotokoagulace. Výjimečně k těmto účelům

slouží systémové podání léčiv, protože krevně-oční bariéra velmi účinně brání prostupu léčiv do očních tkání.

Injekce do sklivce mají řadu nevýhod. Je to invazivní způsob aplikace léčiv, proto je s ním spojeno značné riziko dalších komplikací. Kromě toho se řada léčiv vyznačuje krátkým biologickým poločasem v očních tkáních, proto je nutné podání injekce mnohdy i častěji než jednou týdně.

Makulární degenerace (MD), ať spojená s věkem (age related macular degeneration – AMD) či jako komplikace cukrovky, má dvě formy: suchou a vlhkou. Suchá MD se zatím nedá léčit, jako prevence přechodu na vlhkou (exudativní, neovaskulární) formu MD slouží dodržování správné životosprávy. Vlhká forma MD postihuje asi třetinu pacientů a projevuje se tvorbou nových cévek pod sítnicí a žlutou skvrnou. Tyto cévky jsou velmi křehké, často praskají, krvácejí, způsobují vybulení žluté skvrny a může vést až k odchlípení sítnice, což pak vede k poruchám, nebo i ztrátě centrálního vidění. Laserová fotokoagulace je v dnešní době základní metodou léčby. Přes zornici namířeným laserem vyvolané teplo způsobuje koagulaci cílových buněk a okolní tkáň (novotvorby), přítomné cévky (choroidální neovascularizace – CNV) se rozruší a tvoří se jizvy. Změny na sítnici jsou však nevratné a výsledkem léčby není zlepšení vidění. Hlavní snahou je stabilizace nálezu a zpomalení průběhu postižení sítnice.

Protože onemocnění sítnice, příp. uveálního ústrojí oka stále přibývá, je v dnešní době výzkum v oblasti očních

léků z velké části zaměřen na vývoj léků umožňujících dodání léčiv do zadních segmentů oka, které jsou určeny k léčení již zmíněných onemocnění. Jenom během posledního desetiletí se na farmaceutický trh dostalo několik takových přípravků a řada terapeutických systémů je v posledních fázích klinických zkoušek.

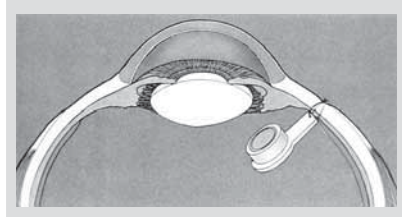
Tyto novější způsoby léčení můžeme rozdělit na invazivní (oční implantáty, oční injekce) a neinvazivní (fotodynamická terapie, oční iotoforéza).

## Oční implantáty

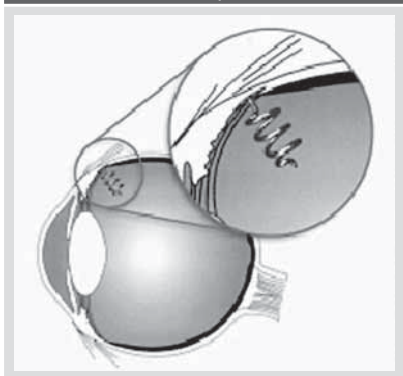
Oční implantáty obsahující léčivo donedávna tvořily velmi úzkou skupinu a používaly se převážně u očních operací k zabránění pooperačních komplikací. Ve výzkumných pracích posledních let se stále častěji setkáváme s implantáty, které rovněž mohou sloužit jako terapeutické systémy zaručující stálou dávku léčiva v očních tkáních po dobu měsíců až let. Prvním komerčním přípravkem je Vitrasert® (obrázek 1) na trh uvedený v roce 1996. Představuje nerozpustný implantát zásobníkového typu. Je vyroben v podobě tablety obsahující 4,5 mg gancicloviru a stearan hořečnatý. Tableta je potažena uvolňovací řídicí membránou z polyvinylalkoholu (PVA) a ethylenvinylacetátu. Vitrasert® je určen k léčení CMV retinitidy a je okem dobře tolerován (8). Aplikace vyžaduje pouze lokální anestezii a odstranění nebo výměna se provádí po vyčerpání léčiva asi za 6 až 8 měsíců.

Další nerozpustný implantát zásobníkového typu Retisert® obsahující 0,59 mg fluocinolon-acetonidu byl uveden na americký trh v letošním roce. Tableta, kde jako pomocné látky slouží stearan hořečnatý a mikrokrytalická celulóza, je umístěna v silikonovém pouzdru s otvorem. Mezi otvorem a tabletou je uvolňovací řídicí membrána z PVA. Uvolňování léčiva probíhá stálou rychlostí přes 30 měsíců

Obrázek 1. Implantát Vitrasert® v oku (převzato z [www.controldelivery.com](http://www.controldelivery.com))



Obrázek 2. InnoRx® systém v oku (převzato z [www.surmodics.com](http://www.surmodics.com))



a implantát je určen k léčení chronické neinfekční uveitidy.

Několik dalších nerozpustných implantátů je ve stádiu klinických zkoušek. Např. peleta s obsahem cyklosporinu potažená silikonem, u které se předpokládá zajištění terapeutické hladiny ve sklivci po dobu 10 let, nebo InnoRx® systém (obrázek 2) umožňující uvolňování léčiva po dobu několik měsíců až let (2). Z InnoRx® systému postupuje do klinických zkoušek implantát I-variation obsahující triamcinolon-acetonid.

Ze skupiny biodegradovatelných implantátů je pro klinickou praxi v některých zemích (Singapur, Čína, Mexiko) již schválen Surodex®, v řadě dalších zemí probíhají klinické zkoušky. Peleta z dexamethasonu (60 mg) a kopolymeru kyselin glykolové a mléčné (PLGA) (3) je určená k prevenci zánětlivých komplikací po operaci katarakty. Posurdex® je rovněž peleta z PLGA, jenom s vyšším obsahem dexamethasonu (350 nebo 700 mg). Tento implantát je ve stádiu klinických zkoušek (AMD, uveitida, makulární edém aj.).

### Oční injekce

Jak již bylo řečeno, klasické oční injekce vyžadují poměrně časté podávání, proto je snahou vyvinout depotní formulace. Ve stádiu výzkumu je řada přípravků založených na hydrogelech (např. kolagenový gel), hydrogelech vznikajících in-situ (převážně termosenzitivních) nebo na použití lékových mikroforem (mikro- a nanočástice, lipozomy). Nejvíce pokročil vývoj léčiv schopných delšího biologického poločasu v očních tkáních. U těchto přípravků se aplikuje jedna injekce za několik týdnů až měsíců. Jedná se o léčiva s anti-angiogenním účinkem. Koncem loňského roku byl na trh uveden první přípravek z této skupiny Macugen® (pegaptanib sodná

sůl) (5), ve stádiu klinických zkoušek je Lucentis® (ranibizumab) (4). Tyto léky se podávají každých 6 resp. 4 týdny. Přípravek Retaane® (anecortav-acetát) byl v květnu letošního roku schválen FDA (Food and Drug Administration) jako nový lék (New Drug Application). Je v posledním stádiu klinických zkoušek (7). Zatím je to jediný přípravek, u něhož stačí 1 injekce za 6 měsíců. Podává se v podobě suspenze speciálním aplikátorem do zadní části bělimy v blízkosti žluté skvrny, léčivo se pak váže na tkáň bělimy, čímž vzniká juxtasklerální depo. Uvedené přípravky jsou určeny k léčení vlhké formy AMD (zastavení CNV).

### Fotodynamická terapie

Je založena na kombinaci fotosenzibilizujících látek a laserové terapie a je určena k léčení vlhké formy AMD nebo chorobné krátkozrakosti (s tvorbou CNV). Na rozdíl od laserové fotokoagulace se laser při této metodě používá k aktivaci fotosenzibilizující látky, která pak rozruší jen nové cévky (neovaskularizaci) bez toho, že by byly zasaženy okolní tkáň. Lipozomální přípravek Visudyne® (9) (je registrován i v České republice) představuje lyofilizát, který se před použitím nejdříve disperguje ve vodě na injekci, potřebná dávka se pak získá zředěním vypočítaného množství disperze 5% roztokem glukózy nebo dextransů. Podává se 30 ml infúze rychlostí 3 ml za min. Po 15 minutách od začátku podávání infúze probíhá laserová fotoaktivace léčiva. Minimálně 48 hodin po aplikaci přípravku se pacient nesmí vystavovat přímému slunečnímu záření a oslnivému světlu v místnostech.

Ve stádiu klinických zkoušek je PhotoTarget®, systém založený na využití termolabilních lipozomů obsahujících fotosenzibilizující látku příp. fluorescenční pigment (10). Lipozomy se do krevního oběhu podávají intravenózně. Proudění krve je v CNV oproti normálním očním cévám několikanásobně zpomalené, což přispívá k zadržení lipozomů v místě ošetření. Nejdříve probíhá krátké zahřátí ošetřované oblasti přes zornici naměřeným laserem. Při teplotě 41 °C dochází k ruptuře stěny lipozomů a uvolnění léčiva. Pak následuje fotoaktivace léčiva krátkými sekvencemi laseru a destrukce CNV. Přítomnost fluorescenčního pigmentu umožňuje angiografickou kontrolu

základu. Na rozdíl od první metody je léčivo bez předchozího zahřátí nepřístupné, a proto případné silné světlo neohrožuje další tkáň pacienta.

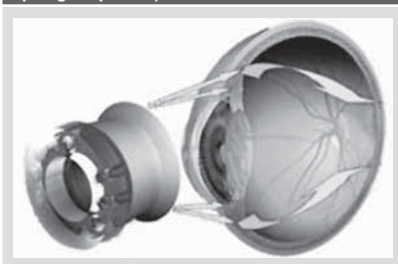
### Oční iontoforéza

Iontoforéza je metoda určená pro aktivní transport ionizovaných léčiv do tkání organismu pomocí slabého elektrického proudu. Pro oční aplikaci se zkouší již přes dvě desetiletí, avšak většinou ve výzkumných pracích na zvířatech. Hlavním důvodem, proč zavedení iontoforézy do klinické praxe trvalo tak dlouho, byla nedokonalost přístrojů, které neumožňovaly dosáhnout požadovaných vlastností elektrického proudu, proto občas docházelo k poškození citlivých tkání oka.

V současné době jsou ve stádiu klinických zkoušek tři systémy pro oční iontoforézu: Eyegate®, OcuPhor® a Visulex®. Nejblíže k uvedení do běžné klinické praxe je systém Eyegate (1). Přístroje Eyegate se již vyrábějí průmyslově, proběhly klinické zkoušky na stovkách pacientů a první komerční produkt Opt 11 Eyegate (obsahuje hemisukcinát methylprednisolonu) je v poslední fázi klinických zkoušek. Systém se skládá z mikrogenerátoru a jednorázového aplikátoru, jehož součástí je i stříkačka s léčivem. Aplikace trvá cca 3 minuty a umožňuje dodání řady léčiv do sklivce a zadních segmentů oka (obrázek 3). Systém OcuPhor® vyžaduje delší dobu podávání léčiva (cca 20 minut) a je v počátečních fázích klinických zkoušek (6). U systému Visulex® klinické zkoušky začínají v letošním roce.

Uvedené terapeutické systémy představují pokrok v oblasti léčení onemocnění vnitřního oka. Nutno však zdůraznit, že většina nových systémů a léků je velmi drahá. Např. jedna aplikace přípravku Visudyne®, který zatím jako jediný je v České republice dostupný, stojí cca 50 tis. Kč. Přitom málokdy postačí pouze jeden zákrok, je nutné léčbu zopako-

Obrázek 3. Princip působení iontoforetického systému Eyegate® (převzato z [www.optisgroup.com](http://www.optisgroup.com))



vat. Fotodynamickou léčbu v České republice provádějí tři oční kliniky – v Brně, Olomouci a Praze-Vinohradech. Zda se i další nové léky uplatní v klinické praxi v ČR bude (kromě registrace) ve velké míře záviset na finančních možnostech našeho zdravotnictví.

---

PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.  
Ústav technologie léků,  
Farmaceutická fakulta,  
Veterinární a farmaceutická  
univerzita Brno,  
Palackého 1/3, 612 42 Brno,  
e-mail: masteikovar@vfu.cz

---

#### Literatura

1. Halbal M, et al. Iontophoresis: from the lab to the bed side. *Exper Eye Res* 2004; 78: 751–757.
2. InnoRx® Sustained Release System: Sustained Release Implant for Intraocular Drug Delivery. Surmodics, Inc. 2005. 4 p.
3. Kodama M, et al. Effects of a new dexamethasone-delivery system (Surodex) on experimental intraocular inflammation models. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 927–933.
4. Michels S. Rosenfeld PJ. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with Ranibizumab/Lucentis™. *Klin Monatsbl Augenh* 2005; 222: 480–484.
5. Moshfeghi AA, Puliafito CA. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Inv Drug* 2005; 14: 671–682.
6. Parkinson TM, et al. Tolerance of ocular iontophoresis in healthy volunteers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003; 19: 145–151.
7. Slakter JS, et al. Baseline characteristics of a phase 3 clinical study of anecortave acetate 15 mg in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD). *Invest Ophthalm Vis Sci* 2005; 46 (Suppl): 1374.
8. Stivastava SK. Pathological findings in eyes with the ganciclovir implant. *Ophthalmology* 2005; 112: 780–786.
9. Strong HA. The Visudyne registry database: Collecting data from patients treated with verteporfin therapy for CNV due to AMD. *Invest Ophthalm Vis Sci* 2004; 45 (Suppl 2): U74.
10. Terry A, et al. Thermally Labile Liposomes for Treatment of Blinding Retinal Disease. *Drug Deliv Technol* 2003; 3: <http://www.drugdeliverytech.com>. 22. 7. 2005.