

(40)

Skuteczność i bezpieczeństwo etabonianu loteprednolu w leczeniu chorób zapalnych oczu

Safety and efficacy of loteprednol etabonate in treatment of ocular inflammatory diseases

Monika Łazicka-Galecka^{1,2}, Tomasz Galecki², Jacek P. Szaflik^{1,2}

¹ Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

² Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie
Dyrektor: prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik

Streszczenie: Glikosteroidy to jedne z najczęściej stosowanych leków przeciwzapalnych. W okulistyce są stosowane krótkookresowo po operacjach zaćmy lub jaskry oraz długookresowo w leczeniu zapaleń błony naczyniowej i po przeszczepach rogówki. Kluczowym mechanizmem ich działania przeciwzapalnego jest hamowanie fosfolipazy A2. To hamuje powstawanie prostaglandyn, prostacyklin oraz leukotrienów. Etabonian loteprednolu wykazuje wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, które jest 4,3 raza większe od powinowactwa deksametazonu. Stosowanie steroidów, szczególnie długotrwałe, stwarza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Największą obawą podczas długotrwałej terapii jest wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, który nieleczony może doprowadzić do rozwoju jaskry posteroideowej. Szybka i przewidywalna inaktywacja etabonianu loteprednolu przez esterazy rogówkowe i spojówkowe powoduje, że osiąga on niskie stężenia w obrębie ciała rzęskowego. To minimalizuje jego wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe. Etabonian loteprednolu – ze względu na swoją budowę chemiczną – nie ma możliwości tworzenia wiązań kowalencyjnych z białkami soczewki. To bezpośrednio przekłada się na mniejsze działanie kataraktogenne. Ponadto etabonian loteprednolu wykazuje wysoką siłę działania przeciwzapalnego oraz niższy niż pozostałe steroidy potencjał do wywoływania działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: etabonian loteprednolu, zaćma, jaskra, ciśnienie wewnątrzgałkowe, zapalenie, leki przeciwzapalne.

Summary: Topical corticosteroid drops are routinely used after cataract surgery, glaucoma surgery, keratoplasty and in treatment of ocular inflammatory diseases. By inhibiting the activation of phospholipase A2, corticosteroids prevent arachidonic acid formation like prostaglandins, prostacyclin and leukotrienes. Compared with dexamethasone, their binding affinity to a glucocorticoid receptor was 4.3 times higher. Long term use of topical steroids is likely to induce adverse effects, such as elevated intraocular pressure, which can lead to glaucoma. Loteprednol etabonate is rapidly metabolized by tissue esterases, limiting its concentration in ciliary body and thus reducing the risk of adverse effects. Due to its chemical structure, loteprednol etabonate does not form covalent bonds with crystalline lens proteins, which prevents cataract formation. Loteprednol etabonate is a very potent anti-inflammatory agent and its administration is associated with a decreased risk of side effects.

Key words: loteprednol etabonate, cataract, glaucoma, uveitis, intraocular pressure, anti-inflammatory agents.

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą/ The authors declare no conflict of interest

Wprowadzenie

Glikokortykosteroidy (GK) w formie kropli do oczu zostały wprowadzone do leczenia w latach 50. XX wieku (1). Od tego czasu są uznawane za najskuteczniejsze leki do leczenia chorób zapalnych i kontroli stanu zapalnego (2).

Ludzkie oko posiada wiele mechanizmów chroniących je przed rozwojem stanu zapalnego. Są to m.in. bariera krew–ciecz wodnista, bariera krew–siatkówka oraz odmiennosc immunologiczna związana z komorą przednią (ang. Anterior Chamber-Associated Immune Deviation – ACAID). Uraz chirurgiczny oraz procesy zapalne, zakaźne i alergiczne doprowadzają do uszkodzenia naturalnych mechanizmów obronnych, dochodzi wówczas do przenikania komórek układu immunologicznego i mediatorów zapalnych do wnętrza gałki ocznej. To indukuje rozwój reakcji zapalnej z typowymi objawami takimi jak ból, za-

czerwienienie, zwiększone ucieplenie, obrzęk i zaburzenie funkcji zajętej tkanki (3).

Nieleczony stan zapalny w obrębie tkanek oka może prowadzić do upośledzenia ostrości wzroku lub trwałej utraty widzenia (4). Z tego powodu konieczne jest szybkie włączenie skutecznego leczenia przeciwzapalnego, którego podstawą są GK. Kluczowym mechanizmem ich działania przeciwzapalnego, kiedy w cytozolu połączą się z receptorem glikokortykosteroidowym (ang. Glucocorticoid Receptor – GR), jest hamowanie fosfolipazy A2, która przekształca fosfolipidy błon komórkowych w kwas arachidonowy. To przekształcenie jest istotą rozwoju kaskady zapalnej (5, 6), ponieważ aktywuje szlak cyklooksygenazy prowadzący do powstania prostaglandyn i prostacyklin oraz szlak lipooksygenazy, w wyniku którego powstają prozapalne leukotrieny. Ponadto GK wywołują szereg dodatkowych

działań przeciwzapalnych, takich jak hamowanie rozszerzenia naczyń, zmniejszenie przepuszczalności naczyń krwionośnych, zmniejszanie adhezji i migracji komórek zapalnych, redukcja produkcji histaminy, stabilizacja błony komórkowej oraz hamowanie degradacji komórek tucznych.

Leczenie glikokortykosteroidami przynosi oczywiste korzyści, lecz ich długotrwałe stosowanie jest związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich jak: wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. Intraocular Pressure – IOP), rozwój zaćmy, opóźnione gojenie ran oraz zwiększone ryzyko wtórnych zakażeń.

Największą obawą podczas długotrwałej terapii GK jest wzrost IOP, który nieleczone może doprowadzić do rozwoju jaskry posteroideowej. Do wzrostu IOP częściej dochodzi wskutek stosowania klasycznych GK – deksametazonu i prednizolonu (7). Wyniki badań wskazują, że po 6 tygodniach miejscowego stosowania deksametazonu u około 30% chorych IOP wzrasta o 6–15 mmHg (u pacjentów średnio wrażliwych), a u 4–6% chorych o więcej niż 15 mmHg (u pacjentów wysoce wrażliwych) (8). Najprawdopodobniej przyczyną wzrostu IOP jest nadmierna ekspresja genu miocyliny w obrębie siateczki beleczkowania. Aktywacja tego genu powoduje zmniejszenie odpływu cieczy wodnistej drogą konwencjonalną poprzez zwiększenie oporu w obrębie beleczkowania. Dochodzi do tego na skutek odkładania się macierzy zewnątrzkomórkowej i zwiększenia usieciowania włókien kolagenowych w jego obrębie (9).

Drugim najpoważniejszym działaniem niepożądanym GK jest rozwój zaćmy. Hipoteza rozwoju zaćmy posteroideowej zakłada powstawanie wiązań kowalencyjnych między grupą ketonową C-20 a białkami jądra soczewki. Etabonian loteprednolu w pozycji C-20 nie ma reszty ketonowej, dzięki temu nie może tworzyć wiązań kowalencyjnych z białkami soczewki, w konsekwencji przekłada się to bezpośrednio na jego mniejsze działanie kataraktogenne (10).

Etabonian loteprednolu – charakterystyka leku

Obecnie dostępnych jest wiele glikokortykosteroidów miejscowych, które różnią się między sobą siłą działania oraz potencjałem wywoływania działań niepożądanych. Wyróżniającą się substancją jest etabonian loteprednolu (ang. Loteprednol Etabonate – LE), który łączy w sobie dużą siłę działania przeciwzapalnego z wysokim profilem bezpieczeństwa.

Etabonian loteprednolu jest pochodną prednizolonu. Grupę ketonową przy węglu C-20 cząsteczki prednizolonu zastąpiono chlorometylową grupą estrową. Jego cząsteczka została zaprojektowana tak, żeby po zmetabolizowaniu powstawały tylko nieczynnne produkty, czyli Δ 1-kwas kortienowy i etabonian kwasu kortienowego.

Moc steroidu stosowanego miejscowego w postaci kropli nie jest równa jego mocy po podaniu ogólnym (11). Moc steroidu miejscowego zależy od jego zdolności do przenikania przez tkanki oka, która jest uzależniona od formy chemicznej substancji. Najłatwiej przez tkanki oka penetrują substancje w formie octanów, następnie zawiesiny alkoholowe, a najslabiej fosforany. Obecnie spośród znanych miejscowych steroidów najsilniej działa lipofilny 1-procentowy octan prednizolonu (ang. Prednisolone Acetate – PA). Jego bezpośrednią pochodną jest LE, którego lipofilność jest 10 razy większa niż deksametazonu (12).

Ponadto LE wykazuje wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, które jest 4,3 raza większe od powinowactwa deksametazonu do tego receptora. To wszystko sprawia, że siła działania LE, chociaż mniejsza od siły działania PA i alkoholowego roztworu deksametazonu, jest większa od siły działania fosforanu deksametazonu i różnych postaci fluorometolonu. Z danych opublikowanych przez Amerykańską Akademię Okulistyki (ang. American Academy of Ophthalmology – AAO) dotyczących siły działania miejscowych GK zdolność do redukcji odczynu zapalnego w komorze przedniej po podaniu miejscowym była większa dla LE (100) niż fosforanu deksametazonu (90) i octanu fluorometolonu (80). Amerykańska Akademia Okulistyki uszeregowwała GKS wg ich potencjału przeciwzapalnego w warunkach podania miejscowego *in vitro* (tab. I) (13).

Lek/ Drug	Potencjał <i>in vitro</i> / <i>In vitro</i> potęcy
Octan prednizolonu 1%/ Prednisolone Acetate 1%	600
Etabonian loteprednolu/ Loteprednol Etabonate	550
Fosforan deksametazonu/ Dexamethasone phosphate	400
Octan fluometolonu/ Fluorometholone Acetate	350
Rimexolon/ Rimexolon	300

Tab. I. Potencjał działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów po podaniu miejscowo *in vitro* (wg AAO).

Tab. I. *In vitro* anti-inflammatory potency of topical steroids (according to AAO).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LE w leczeniu chorób zapalnych oczu zostały potwierdzone wynikami licznych badań.

Skuteczność LE w leczeniu odczynu zapalnego po operacjach okulistycznych

Pomimo postępu technologicznego uraz chirurgiczny nadal jest związany z występowaniem odczynu zapalnego w postaci bólu i zadrażnienia oka, łagodnego odczynu zapalnego tęczęwki, zwiększenia ilości białka i liczby komórek zapalnych w komorze przedniej oka (14). Nieleczone zapalenie po operacji sprzyja występowaniu torbielowatego obrzęku płamki, zmętnień torebki tylnej oraz przedłużającego się obrzęku rogówki (15). Z tego powodu rutynowo po zabiegach okulistycznych stosuje się leki przeciwzapalne – często GK łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Pierwszymi badaniami, których wyniki udowodniły skuteczność LE w leczeniu odczynu zapalnego po operacji zaćmy, były wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania prowadzone przez The Loteprednol Etabonate Postoperative Inflammation Study Group 1 i 2. W obu badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo 0,5-procentowego LE w odniesieniu do *placebo* w kontrolowaniu stanu zapalnego po operacji zaćmy. W obu badaniach chorym podawano leki 4 razy dziennie do 14. dnia od operacji. Za kryterium skuteczności przyjęto ustąpienie odczynu zapalnego w obrębie komory przedniej. W badaniu The Loteprednol Etabonate Postoperative Inflammation Study Group 1 odczyn zapalny w komorze przedniej

ustąpił u 64% pacjentów przyjmujących 0,5-procentowy LE i zaledwie u 29% pacjentów z grupy *placebo* ($p < 0,001$). Również w redukcji dodatkowych objawów zapalenia, takich jak obrzęk spojówki, przekrwienie spojówki, ból, światłowstręt i łzawienie, LE okazał się skuteczniejszy niż *placebo* ($p < 0,05$). U trójga pacjentów doszło do istotnego klinicznie wzrostu IOP (powyżej 10 mmHg w porównaniu do wartości wyjściowych), ale nie osiągnęło to istotności statystycznej w porównaniu do grupy *placebo*. W badaniu The Loteprednol Etabonate Postoperative Inflammation Study Group 2 skuteczność LE w redukcji stanu zapalnego po 14 dniach od operacji wyniosła 55% – istotnie więcej niż w grupie *placebo* (28%; $p < 0,001$). U żadnego pacjenta z obu grup nie doszło do istotnego klinicznie wzrostu IOP.

Comstock i wsp. porównali skuteczność 0,5-procentowego żelu zawierającego LE ze skutecznością *placebo* u pacjentów poddanych operacji zaćmy (16). Do badania włączono 805 pacjentów, którzy otrzymywali lek 4 razy dziennie przez 14 dni. Całkowite ustąpienie stanu zapalnego obserwowano u 27% badanych przyjmujących LE i u 12,5% badanych z grupy *placebo* ($p < 0,0001$). U pacjentów przed ich włączeniem do badania odczyn zapalny w komorze przedniej był oceniany średnio na 3,7 (skala od 1 do 9). Po leczeniu uległ on redukcji o średnio 2,6 u pacjentów z grupy LE i o 1,1 u badanych z grupy *placebo*. Dolegliwości bólowych nie odczuwało 75,5% badanych z grupy LE i tylko 43,1% badanych z grupy *placebo*. Po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia światłowstręt występował u 40% badanych z grupy LE i u 58,8% badanych z grupy *placebo*, a łzawienie odpowiednio: u 16,4% i u 25,1%. U badanych z obu grup średnie wartości IOP obniżyły się, ale u 4 badanych z grupy LE i u jednego badanego z grupy *placebo* IOP wzrosło powyżej 10 mmHg.

Lane i Holland (17) porównali skuteczność 0,5-procentowego LE ze skutecznością 1-procentowego PA u pacjentów poddanych operacji zaćmy. Pacjenci przyjmowali lek 4 razy dziennie przez 21 dni. Po 3 tygodniach terapii u badanych z obu grup osiągnięto podobny stopień ustąpienia cech stanu zapalnego. U żadnego z pacjentów z grupy LE nie doszło do istotnego wzrostu IOP, u 1 pacjenta z grupy PA natomiast IOP wzrosło powyżej 10 mmHg. Chociaż nie osiągnięto różnic statystycznych między grupami, badacze zauważyli, że w grupie LE profil IOP był lepszy i występowały mniejsze fluktuacje.

Wyniki prospektywnego badania Price'a i wsp. (18) wykazały, że 0,5-procentowy LE był tak samo skuteczny w zapobieganiu epizodom odrzucania immunologicznego po przeszczepie błony Descemeta (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty – DMEK) jak 1-procentowy PA. Znaczący wzrost IOP natomiast dwukrotnie częściej obserwowano u pacjentów leczonych 1-procentowym PA.

Udowodniono też skuteczność LE w leczeniu innych chorób zapalnych oczu, takich jak: olbrzymiobrodawkowe zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, suche zapalenie rogówki oraz sezonowe alergiczne zapalenie spojówek.

Asbell i Hous (19) w badaniu własnym wskazali na wyższość LE względem *placebo* w leczeniu olbrzymiobrodawkowego zapalenia spojówek związanego z użytkowaniem soczewek kontaktowych. Po 6 tygodniach terapii stan spojówki poprawił się u 75% pacjentów leczonych LE i u zaledwie 50% stosujących *placebo* ($p < 0,001$). U pacjentów z grupy LE wystąpiła również większa poprawa w odniesieniu do objawów świądu

(92% vs. 76%) i nietolerancji soczewek kontaktowych (84% vs. 66%). Nie było różnic statystycznych w zmianach wartości IOP, ale u trzech pacjentów z grupy LE wartości IOP znacząco wzrosły.

W kilku badaniach oceniono skuteczność LE w leczeniu zapalenia brzegów powiek i zapalenia spojówek. Jednym z ostatnich badań, którego wyniki opublikowano, jest wielośrodkowe i randomizowane badanie Chena i wsp. (20). Oceniano w nim skuteczność 14-dniowego leczenia pacjentów z dwóch grup: LE + tobramycyna, oraz 0,1-procentowy deksametazon + tobramycyna. U pacjentów z obu grup poprawa objawów zapalenia była porównywalna, u pacjentów leczonych deksametazonem natomiast dwukrotnie częściej dochodziło do znaczących wzrostów wartości IOP.

The Loteprednol Etabonate US Uveitis Study Group (21) porównała skuteczność leczenia ostrego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej 0,5-procentowym LE i 1-procentowym PA. U badanych z obu grup zaobserwowano znaczącą redukcję liczby komórek zapalnych i stopnia przymglenia cieczy wodnistej w komorze przedniej, ale odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy stanu zapalnego był większy w grupie 1-procentowego PA (87%) niż w grupie 0,5-procentowego LE (72%) ($p = 0,15$). Wzrost wartości IOP istotnie częściej obserwowano u pacjentów leczonych 1-procentowym PA. Badacze zauważyli, że pomimo nieco mniejszej skuteczności LE, ale wobec dobrego profilu jego bezpieczeństwa, może być on stosowany w leczeniu zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej szczególnie u pacjentów o wysokiej wrażliwości na GK oraz w leczeniu podtrzymującym i zapobiegającym nawrotom.

Etabonian loteprednolu – pomimo wysokiej siły działania przeciwzapalnego – odznacza się zdecydowanie niższym niż inne silne steroidy potencjałem do wywoływania działań niepożądanych, tj. podnoszenia IOP i stymulowania rozwoju zaćmy.

Szybka i przewidywalna inaktywacja LE przez esterazy rogówkowe i spojówkowe powoduje, że osiąga on niskie stężenia w obrębie ciała rzęskowego, dzięki temu jego wpływ na IOP zostaje zminimalizowany.

Niewielki wpływ LE na wzrost wartości IOP wykazano już w badaniach przedklinicznych. W badaniu na królikach Bodora i wsp. porównali, jak na IOP wpływają 0,1-procentowy octan deksametazonu, 0,1-procentowy LE i *placebo*. Zaobserwowali, że po 8 zakropleniach octanu deksametazonu średnie wartości IOP wzrosły o 4 mmHg, a zakropienie LE i *placebo* istotnego statystycznie wzrostu nie spowodowało (22).

Po wprowadzeniu LE do sprzedaży wyniki wielu badań potwierdziły, że jego wpływ na wartości IOP jest niewielki. Jedno z pierwszych badań porównujących zmiany IOP po długookresowym stosowaniu LE, 1-procentowego PA i *placebo* przeprowadzili Novacka i wsp. (23). Wzięło w nim udział 1648 osób (zdrowych ochotników oraz pacjentów ze stanami zapalnymi i alergiami), które przyjmowały leki dłużej niż 28 dni. Wzrost IOP większy niż 10 mmHg względem wartości wyjściowych wystąpił u 1,7% badanych przyjmujących LE, u 6,7% badanych przyjmujących PA i u 0,5% badanych przyjmujących *placebo*. W ten sposób autorzy wykazali niski potencjał LE do wywoływania istotnego klinicznie wzrostu IOP.

Holland i wsp. (24) natomiast w wielośrodkowym randomizowanym i podwójnie zaślepionym badaniu porównali, jak na wartości IOP wpływają terapie łączone: 0,5-procentowym LE z 0,3-pro-

centową tobramycyną, a także 0,1-procentowy deksametazon z tobramycyną. W badaniu wzięło udział 306 zdrowych ochotników, którzy przez 28 dni 4 razy dziennie aplikowali krople do obojga oczu. Ciśnienie wewnątrzgałkowe mierzono w 1., 3., 8., 15., 22. i 29. dobie od rozpoczęcia terapii. Na każdej wizycie znaczący wzrost IOP powyżej 10 mmHg częściej obserwowano u leczonych deksametazonem (7,48%) niż u leczonych LE (1,95%) ($p = 0,02$). Zaobserwowano również, że na wszystkich wizytach średnia zmiana IOP względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie niższa w grupie LE niż w grupie deksametazonu ($p < 0,05$).

Etabonian loteprednolu w niewielkim stopniu wpływa na wartości IOP także u osób o wysokiej wrażliwości na steroidy. Barlet i wsp. (25) przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z udziałem tych pacjentów, porównali w nim zmiany wartości IOP u pacjentów z dwóch grup: leczonych LE i 1-procentowym PA. Po 6-tygodniowej terapii przyjmowanymi 4 razy dziennie lekami u badanych oceniano IOP. W grupie LE średnie wartości IOP wzrosły z 17,4 mmHg do 21,5 mmHg, a w grupie PA ten wzrost był istotnie statystycznie wyższy – z 18,1 mmHg do 27,1 mmHg.

Holland i wsp. wykazali normalizację nadciśnienia ocznego po zamianie 1-procentowego PA na 0,5-procentowy LE u pacjentów po przeszczepie rogówki wysoce wrażliwych na steroidy (26). Do badania włączono 30 pacjentów, u których w trakcie stosowania 1-procentowego PA doszło do podwyższenia IOP przekraczającego 21 mmHg. Po zamianie na 0,5% LE ciśnienie wewnątrzgałkowe oceniano po 3 i 39 tygodniach od zamiany. Średnia redukcja IOP po zamianie na LE wyniosła 32,6% po 3 tygodniach oraz 44,9% po 39 tygodniach (średnio 12,9 mmHg). W badaniu nie zaobserwowano objawów odrzucania przeszczepu. Badacze zasugerowali, że LE może być dobrą alternatywą dla PA w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepu rogówki.

W naszej klinice (SPKSO w Warszawie) od około 10 lat LE jest lekiem standardowo stosowanym po przeszczepach rogówki. Nie zaobserwowaliśmy, aby częstość odrzucania przeszczepu po jego zastosowaniu była większa niż po stosowanym wcześniej deksametazonie. Po terapii LE natomiast zdecydowanie rzadziej obserwujemy wzrost wartości IOP.

Podsumowanie

Etabonian loteprednolu został opracowany jako tak zwany „miękki steroid” (ang. soft drug). Ta nazwa może być myląca, ponieważ „miękki” odnosi się do nielicznych działań niepożądanych, a nie do dużej siły działania przeciwzapalnego. Dzięki swojej budowie estrowej LE na wzrost IOP oraz rozwój zaćmy wpływa nieznacznie. Wyniki licznych badań udowodniły jego wysoką skuteczność oddziaływania na różne stany zapalne oczu, a także po zabiegach okulistycznych. Wyniki licznych badań klinicznych przeprowadzonych po wprowadzeniu LE na rynek medyczny potwierdzają, że jego atutem jest wysoki profil bezpieczeństwa.

Piśmiennictwo:

1. Raizman M: *Corticosteroid therapy of eye disease. Fifty years later*. Arch Ophthalmol. 1996; 114: 1000–1001.
2. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H: *Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks*. Drug Saf. 2002; 25: 33–55.
3. Stein-Streilein J, Streilein JW: *Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy*. International Reviews of Immunology. 2002; 21(2–3): 123–152.
4. Abelson MB, Schaefer K: *Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy*. Survey of Ophthalmology. 1993; 38: 115–132.
5. Rhen T, Cidlowski JA: *Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs*. New England Journal of Medicine. 2005; 353(16): 1711–1658.
6. Barnes PJ: *Corticosteroid effects on cell signalling*. Eur Respir J. 2006; 27(2): 413–426. doi: 10.1183/09031936.06.00125404.
7. Pleyer U, Ursell PG, Rama P: *Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same?* Ophthalmol Ther. 2013; 2(2): 55–72.
8. Urban RC Jr., Dreyer EB: *Corticosteroid-induced glaucoma*. Int Ophthalmol Clin. 1993; 33(2): 135–139.
9. Kersey JP, Broadway DC: *Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature*. Eye. 2005; 20: 407–416.
10. Manabe S, Bucala R, Cerami A: *Nonenzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts*. Journal of Clinical Investigation. 1984; 74(5): 1803–1810.
11. McGhee CN: *Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids*. Br J Ophthalmol. 1992; 76: 681–684.
12. Alberth M, Wu WM, Winwood D, Bodor N: *Lipophilicity, solubility and permeability of loteprednol etabonate: a novel, soft anti-inflammatory steroid*. Journal of Biopharmaceutical Sciences. 1991; 2: 115–125.
13. Weiner G: *Savvy Steroid Use*, EyeNet Magazine; February 2013, www.AAO.org
14. El-Harazi SM, Feldman RM: *Control of intra-ocular inflammation associated with cataract surgery*. Curr Opin Ophthalmol. 2001; 12: 4–8.
15. Guex-Crosier Y: *The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases*. Doc Ophthalmol. 1999; 97: 297–309.
16. Comstock TL, Paterno MR, Singh A, Erb T, Davis E: *Safety and efficacy of loteprednol etabonate ophthalmic ointment 0.5% for the treatment of inflammation and pain following cataract surgery*. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 177–186.
17. Lane SS, Holland EJ: *Loteprednol etabonate 0.5% versus prednisolone acetate 1.0% for the treatment of inflammation after cataract surgery*. J Cataract Refract Surg. 2013;39:168–173.
18. Price MO, Feng MT, Scanameo A, Price FW Jr.: *Loteprednol etabonate 0.5% gel vs. prednisolone acetate 1% solution after descemet membrane endothelial keratoplasty: prospective randomized trial*. Cornea. 2015; 34(8): 853–858.
19. Asbell P, Howes J: *A double-masked, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the treatment of giant papillary conjunctivitis*. CLAO Journal. 1997; vol. 23, no. 1, pp. 31–36.
20. Chen M, Gong L, Sun X: *A multicenter, randomized, parallel-group, clinical trial comparing the safety and efficacy of loteprednol etabonate 0.5%/tobramycin 0.3% with dexamethasone 0.1%/tobramycin 0.3% in the treatment of Chinese patients with blepharokeratoconjunctivitis*. Curr Med Res Opin. 2012; 28(3): 385–394.
21. The loteprednol etabonate US Uveitis Study Group. *Controlled Evaluation of loteprednol etabonate and prednisolone acetate in*

- the treatment of acute anterior uveitis*. Am J Ophthalmol. 1999; 127: 537–544.
22. Bodor N, Bodor N, Wu WM: *A comparison of intraocular pressure elevating activity of loteprednol etabonate and dexamethasone in rabbits*. Current Eye Research. 1992; vol. 11, no. 6, pp. 525–530.
23. Novack GD, Howes J, Crockett RS, Sherwood MB: *Change in intraocular pressure during long-term use of loteprednol etabonate*. J Glaucoma. 1998; 7(4): 266–269.
24. Holland EJ, Bartlett JD, Paterno MR, Usner DW, Comstock TL: *Effects of loteprednol/tobramycin versus dexamethasone/tobramycin on intraocular pressure in healthy volunteers*. Cornea. 2008; 27: 50–55.
25. Bartlett JD, Woolley TW, Adams CM. *Identification of high intraocular pressure responders to topical ophthalmic corticosteroids*. J Ocul Pharmacol. 1993;9:35–45.
26. Holland EJ, Djalilian AR, Sanderson JP: *Attenuation of ocular hypertension with the use of topical loteprednol etabonate 0.5% in steroid responders after corneal transplantation*. Cornea. 2009; 28: 1139–1143.

Praca wpłynęła do Redakcji 04.12.2017 r. (KO-00144-2017)
Zakwalifikowano do druku 04.02.2018 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Monika Łazicka-Galecka
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
w Warszawie
ul. Sierakowskiego 13
03-709 Warszawa
e-mail: lazgal@wp.pl

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

e-mail: pto@pto.com.pl