

תרופות נוגדות דלקת מקומיות למחלת העין היבשה

תקציר:

מחלת העין היבשה ("עין יבשה") היא מחלה מרובת גורמים של משטח העין. עין יבשה היא מחלת העיניים השכיחה ביותר, המשפיעה על 5%-50% באוכלוסייה הכללית בכל הגילים. עדויות רבות מראות שדלקת משנית בעין יבשה והיפר-אוסמולריות של הדמעות נחשבות למנגנון הליבה העיקרי הגורם להסתמנות הקלינית בעין יבשה. היפר-אוסמולריות גורמת ליצור ציטוקינים, כימוקינים, אנזימי MMP (matrix metalloproteinase) וחומרי דלקת אחרים. מתווכי דלקת אלו גורמים לנזק במשטח העין של הלוקים בעין יבשה, מובילים לתמס (Lysis) במעטפות התא וצמתים בין תאיים בתאי האפיתל. בסופו של דבר תהליכים אלו גורמים למוות של תאי אפיתל בקרנית ובלחמית, וגם לפגיעה ומוות של תאי הגביע בלחמית.

התרופות נוגדות הדלקת לעין יבשה כוללות: קורטיקוסטרואידים במתן מקומי, תכשירים אימונומודולטוריים וחומצות שומן חיוניות. לאחרונה, אנטגוניסט ל¹-LFA integrin lymphocyte function-associated antigen-1, lifitegrast, במתן מקומי (Xiidra) אושר בארה"ב ובישראל לטיפול בעין היבשה. lifitegrast חוסם את החיבור של הליגנד ICAM-1 intercellular adhesion molecule-1 אל LFA-1. במאמר סקירה זה מוצגות כל התרופות נוגדות הדלקת הנוכחיות לטיפול בעין יבשה.

ניר ארדינסט
אברהם סלומון

שירות הקרנית, מערך העיניים, המרכז הרפואי האוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים

מילות מפתח: עין יבשה; טיפול נוגד דלקת; קורטיקוסטרואידים; תרופות אימונומודולטוריות/תכשירים אימונומודולטוריים; חומצות שומן חיוניות; נסיון (סרום) אוטולוגי.

KEY WORDS: Dry eye; Anti-inflammation; Corticosteroids; Immunomodulator agents; Essential fatty acids; Autologous serum

הקדמה

שכיחות עין יבשה נעה, בהתאם להגדרות שונות, בין 5%-50% בכלל האוכלוסייה עם וללא תסמינים [1]. ככלל, עם עליית הגיל ואצל נשים בפרט שכיחות העין היבשה עולה. בשנת 2007 הוגדרה העין היבשה כמחלה מרובת גורמים של הדמעות ומשטח העין שתוצאתה תלונות על חוסר נוחות, הפרעות בראייה וחוסר יציבות בדוק הדמעות עם נזק אפשרי לשטח פני העין [1]. עין יבשה מלווה בהיפר-אוסמולריות של הדמעות ובדלקת של משטח העין. בשנת 2017 נוספו להגדרה של עין יבשה גם איבוד הומיאוסטזיס של משטח הדמעות ואנומליות בעצבוב של משטח העין [1].

ניתן לסווג את הסיבות לעין היבשה לשתי קבוצות עיקריות: הראשונה – אידוי מוגבר של הדמעות, והשנייה – חוסר היכולת לייצר דמעות [1-3]. באידוי מוגבר של הדמעות, התפקוד של בלוטת הדמעות תקין וההפרעה נובעת מאידוי מוגבר של הדמעות על רקע בעיות בעפעפיים או בייצור המרכיב השומני של הדמעות [1-3]. כאשר אין יכולת לייצר דמעות, חלה הפחתה בנפח הדמעות המיוצרות על ידי בלוטת הדמעות, על רקע ירידה בתחושה במשטח העין או פגיעה ראשונית בבלוטות הדמעות [1-3]. בחלק מהתהליכים

יש הפרעות המשלבות את שתי הקבוצות, כמו מצבים של אידוי מוגבר של הדמעות וגם חוסר יכולת לייצר דמעות [1-3]. ירידת נפח ושינוי בהרכב הדמעות גורמת לחוסר יציבות של דוק הדמעות. בנוסף תיתכן פגיעה בשחלוף הדמעות, ויחד עם ירידת הנפח ושינוי הרכב הדמעות, גורמת פגיעה זו להצטברות תוצרי דלקת ולעלייה באוסמולריות [1]. העלייה באוסמולריות גורמת לגירוי ולפגיעה הן בתאי האפיתל והן בגירוי העצבי של משטח העין [1]. מצב זה מוביל בסופו של דבר לשחרור נוסף של מתווכי דלקת, לאותות (סיגנלים) של עקה ולעלייה נוספת באוסמולריות [1, 3, 4]. מצב זה גורם למעגל דלקת כרוני המחזק את עצמו ופוגע קשות במשטח העין [1, 3, 4]. מעטפות התאים וצמתים בין תאיים עוברים פירוק, בעיקר בתאי האפיתל של משטח העין [1, 4]. במקרים קשים יתכן מוות נרחב של תאי אפיתל בקרנית ובלחמית כולל תאי הגביע בלחמית [1, 4].

התסמינים העיקריים כוללים אי נוחות, תחושת שריפה, תחושת גוף זר, כאב, רגישות לאור, טשטוש ראייה ואף דמעת [1-4]. מחקרים בסיסיים, מחקרים על מודל העין היבשה בחיות מעבדה ומחקרים קליניים הגיעו למסקנה כי המנגנון העיקרי שעומד בבסיס תסמונת העין היבשה הוא תהליך דלקתי כרוני בעצמות נמוכה עד בינונית במשטח

fluorometholone אינם משמשים לטיפול במצבים קלים של עין יבשה. הוריה לטיפול בסטרואידים במתן מקומי שמורה למצבים בינוניים עד חריפים של עין יבשה ומחלות חמורות של משטח העין הגורמות לעין יבשה.

אימונומודולטורים

אימונומודולטורים הם קבוצת תרופות חדשה יחסית עם קשת רחבה ביותר של השפעות ביולוגיות, והם מנוצלים במגוון תחומים ברפואה. ל-cyclosporine A (ציקלוספורין A) ו-tacrolimus (טקרולימוס) מנגנון פעולה עיקרי זהה המתבסס בעיקרו על עיכוב calcineurin בתאי T. תרופות אלו מכונות calcineurin inhibitors ופועל יוצא של עיכוב calcineurin הינו מניעה של גורם השעתוק NFAT לנוע מהציטופלזמה אל הגרעין של תאי T. כתוצאה מכך מעוכבים השחרור של ציטוקינים דלקתיים תלויי NFAT כגון אינטרליקין 2,4,6,8 ו-tumour necrosis factor- α 13 ואינטרפרון גמא [7].

cyclosporine A (ציקלוספורין A):

ציקלוספורין A הוא תרופה לדיכוי המערכת החיסונית אשר לראשונה הייתה בהוריה למניעת דחייה של איברים מושתלים ומאוחר יותר לטיפול באטופיק דרמטיטיס [7]. ציקלוספורין A היא מולקולה ליפופילית המבודדת מפטריית *Beauveria nivea*. ציקלוספורין A ניתן כתרופה במתן מקומי בריכוז של 0.05% כאשר ריכוז זה אינו גורם לגירוי יתר של העין וכאמור בעל מנגנון פעולה של calcineurin inhibitors [7]. בשנת 2003 הוכרזה זו כתרופת מרשם בארה"ב לטיפול בעין היבשה, ולמעשה עד לאחרונה הייתה זו התרופה הלא סטרואידית היחידה לטיפול בעין יבשה [7]. בישראל, התרופה הוכנסה משנת 2014 לסל שירותי הבריאות לטיפול בתסמונת סיוגן (Sjögren's syndrome) בלבד. הטיפול בציקלוספורין A בטיפות עיניים מציג יעילות בטיפול בתסמונת העין היבשה בחולים במצב קל עד בינוני. לתרופה השפעות לוואי פחות חמורות מסטרואידים במתן מקומי, אך לטיפול בציקלוספורין A נדרשים מספר שבועות להשגת אפקט קליני מרבי [7]. ניתן לטפל בתרופה כמעט ללא הגבלת זמן. יחד עם זאת, יעילותו של ציקלוספורין A במתן מקומי שנויה במחלוקת. קיים בתרופה מרכיב לובריקנטי (המתפקד בתור נשא ליפופילי לציקלוספורין A) שבעצמו מסייע ככל הנראה לטיפול בעין יבשה [11].

Tacrolimus (טקרולימוס):

טקרולימוס הוא תרופה מאקרולידית אימונומודולטורית (נקראה בעבר FK506), הדומה לציקלוספורין A במנגנון הפעולה של עיכוב calcineurin, אך עוצמתה גדולה פי מאה בהשוואה לציקלוספורין [7]. טקרולימוס מופק על ידי תסיסה של *streptomyces tsukubaensis* ונערך בו שימוש נרחב בהשתלת לשד עצם (bone marrow), דרמטיטיס אטופית, והשתלת כליה וכבד [7]. תכשירי עיניים עבור טקרולימוס אינם זמינים בצורה מסחרית ונרקחים בהכנה רוקחית כתכשירים מקומיים המיועדים לאלרגיה בעיניים [7]. הטיפול בעין יבשה באמצעות טקרולימוס דומה להיגיון העומד מאחורי הטיפול בציקלוספורין A בתכשיר מקומי [7]. במחקר פרוספקטיבי שהתבצע בחולים שפיתחו אי סבילות לטיפול

העין ובבלוטת הדמעות [1-4]. כפועל יוצא מכך, במרוצת השנים נוספו תרופות נוגדות דלקת רבות לטיפול בעין יבשה במתן מקומי [1-4]. המטרה במאמר זה היא לסקור את מגוון התרופות המקומיות נוגדות הדלקת הקיימות כיום, ואת הידע שהצטבר עליהם בטיפול בתסמונת העין היבשה.

טיפול בעין יבשה

הטיפול בעין יבשה מגוון ותלוי בחומרת המחלה. הקו הראשון בטיפול כולל תחליפי דמעות (לובריקנטיים או דמעות מלאכותיות) שהם הטיפול הנפוץ ביותר. הקו השני בטיפול של תרופות נוגדות דלקת הכוללות חומצות שומן מסוג אומגה 3, קורטיקוסטרואידים (סטרואידים) ואימונומודולטורים במתן מקומי. הקו השלישי שמור למצבים חמורים, שבהם נדרשת סגירת דרכי ניקוז הדמעות (Punctal occlusion) [5].

תרופות נוגדות דלקת

מחקרים קליניים רבים הראו שתרופות בעלות זיקה נוגדת דלקת יעילות ביותר לטיפול בעין היבשה. תרופות נוגדות דלקת נרשמות לרוב בהוריה של טיפול בעין יבשה בחומרה בינונית עד קשה [6]. בין התרופות נוגדות הדלקת המסייעות לטיפול בעין יבשה, אפשר למנות את הסטרואידים במתן מקומי שהיו התרופות הראשונות שניתנו כטיפול. אלו כוללים loteprednol etabonate ו-fluorometholone. כמו כן, אימונומודולטורים במתן מקומי כגון cyclosporine A (Restasis) הניתן כטיפול החל משנת 2003, tacrolimus (Protopic) ולאחרונה lifitegrast (Xiidra).

טיפול בקורטיקוסטרואידים (סטרואידים)

סטרואידים במתן מקומי הם הטיפול השכיח ביותר בעין יבשה ובעלי ההשפעה המהירה ביותר. מנגנון הפעולה נוגד הדלקת של סטרואידים מגוון ביותר וכולל חסימת מסלולי ציקלואוקסיגנאזה וליפואוקסיגנאזה. בנוסף, הם מעכבים מגוון ליקוציטים ומפחיתים את הביטוי הגני של הציטוקינים הפרו-דלקתיים דרך בקרת שעתוק (transcriptional regulators) במסלול Nuclear factor Kappa B (NF- κ B) [7]. טיפול ארוך טווח בסטרואידים מלווה בהשפעות לוואי משמעותיות. בין השפעות הלוואי ניתן למנות עלייה בלחץ התוך עיני, דלקת קרנית חידקית, עיכוב בהחלמת אפיתל ועלייה בסיכון לזיהום פטרייתי, והיווצרות ירוד (קטרקט) תת קופסיתי אחורי [8,9]. הסטרואידים הקלאסיים הם בעלי יעילות רבה בטיפול בעין יבשה. בשנים האחרונות גדל היקף הטיפול בסטרואידים במתן מקומי המוגדרים "רכים". סטרואידים אלו נחשבים לבעלי פרופיל בטיחות גבוה יותר מהסטרואידים הקלאסיים [10]. סטרואידים במתן מקומי המוגדרים "רכים" כדוגמת etabonate loteprednol (Lotemax) ו-fluorometholone (FML) הוכיחו את יעילותם בהפחתת הדלקת [10]. תוצאות מחקרים הצביעו על כך שלסטרואידים קלאסיים במתן מקומי יש השפעה רבה יותר מאשר ל-loteprednol etabonate ול-fluorometholone, אך לאלה האחרונים יש פרופיל בטיחות עדיף בהרבה. נכון לעתה כמו יתר הסטרואידים במתן מקומי גם loteprednol etabonate

שהוא מכיל חומרים נוגדי דלקת רבים, אך הנסיוב מכיל אף הוא מתווכים המעודדים דלקת [18, 19]. הנסיוב מכיל את רוב מרכיבי הדמעות, והוא בעל אוסמולריות והרכב ביוכימי דומה ביותר לדמעות עצמן [18, 19]. בנסיוב יש ריכוזים גבוהים של מרכיבים המסייעים לשיקום משטח העין לרבות (EGF) epidermal growth factor, (saline) fibronectin ו־transforming growth factor-β (TGF-β) factors [19, 18]. הנסיוב נרקח עם מיהול בתמיסת מי מלח (saline) בריכוז 0.9% להשגת ריכוז נסיוב הנע בין 20% עד 50% וללא תוספות של חומר משמר. בזכות תאימותו הרבה לדמעות העין, הנסיוב האוטולוגי מאפשר מתן תחליף בעל מאפיינים, מרכיבים ותכונות הקרובות ביותר לדמעות העין בטיפול של עין יבשה [18, 19]. יעילות הנסיוב לטיפול בעין יבשה נמצאה גם במחקרים נוספים, אך הטיפול לא נמצא בשגרה בגלל קשיים לוגיסטיים הכרוכים בהכנתו, מפאת החשש לזיהומים ובשל עלות הכנה גבוהה יחסית [18, 19].

חומצות שומן רב בלתי רוויות:

לחומצות שומן רב בלתי רוויות תפקידים חשובים במניעת דלקת. הקבוצות העיקריות כוללות חומצות שומן רב בלתי

רוויות מסוג 18:3 n-3 (אומגה 3) ו־18:2 n-6 (אומגה 6) אשר תוצרתם היא איקוסנואידים שלהם תפקידים מרכזיים בדלקת ותפקוד חיסוני בגוף [20]. מלבד תוצרי איקוסנואידים נוגדי דלקת של אומגה 3, יש לחומצות שומן השפעה תאית ותוך תאית נוגדת דלקת [20-22]. אומגה 3 מעכבת שפעול (אקטיביציה) של תאי T ומפחיתה את פעילות תאי המקרופגים ותאי המונוציטים. בנוסף, ברמה התוך תאית, אומגה 3 מפחית ייצור ציטוקינים דלקתיים כדוגמת אינטרליקין 1 ו־Tumour necrosis factor-α [20-22]. נגזרות חומצות שומן רב בלתי רוויות ו־Alpha-linolenic acid (חומצה אלפא-לינולנית) בפרט כוללות את הרזולבינים [20-22]. במשך שנים רבות הומלץ על תוספי תזונה של אומגה 3 לחולי עין יבשה [23]. אולם במחקר שפורסם לאחרונה נבדקו חולים הסובלים מעין יבשה שנטלו תוסף מזון של אומגה 3 במינון של 3000 מ"ג [23] ולא נמצא כל הטבה בעין היבשה בקרב החולים בהשוואה לאינבו (פלצבו) [23].

מעבדתנו חקרה את ההשפעות נוגדות הדלקת של חומצות שומן רב בלתי רוויות ונגזרותיהן בתאי משטח העין ואת המנגנונים המולקולאריים הקשורים בתהליך זה. במחקר נמצא כי ההשפעה נוגדת הדלקת של חומצה אלפא-לינולנית הייתה חזקה יותר מיתר חומצות השומן הרב בלתי רוויות. במחקר

בציקלוספורין A, נבדקה היעילות של טקרולימוס בעין יבשה. תוצאות המחקר העלו, כי הטיפול בטקרולימוס שיפר באופן משמעותי את הסימנים והתסמינים של עין יבשה [12]. במחקרים נוספים בבני אדם וחיות הוצגה היעילות של טקרולימוס לטיפול בעין יבשה, והתוצאות היו טובות יותר בהשוואה לציקלוספורין A [13, 14].

lifitegras (Xiidra):

תרופה נוגדת דלקת נוספת לטיפול בעין יבשה שאושרה לטיפול לאחרונה היא lifitegras ובשמה המסחרי Xiidra. זוהי התרופה המקומית המסחרית השנייה אחר רסטאזיס לטיפול בעין יבשה. Lifitegras קיימת כתרופה לעין יבשה בריכוז של 5%. Lifitegras שייך לקבוצת תרופות הנקראת אנטגוניסטים ל־1 lymphocyte function-associated antigen (LFA-1). בתאי משטח העין מתרחשת דלקת בתיווך תאי T. LFA-1 הוא חלבון הממוקם בפני התא של תאי T וחיבורו של LFA-1 עם הליגנד intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) גורם לשחרור ציטוקינים. Lifitegras, בהיותו אנטגוניסט ל־1 LFA-1 מונע את האינטראקציה בין LFA-1 ל־1 ICAM-1 ובכך מעכב את תאי T בתהליך הדלקתי. תרופה זו נבדקה במחקר קליני רב מרכזי שלב III [25]. המחקר ארך 12 שבועות וכלל 718 נבדקים. מתוצאותיו הודגם שיפור משמעותי בתסמינים של עין יבשה, אך סימני עין היבשה לא השתפרו [25]. מחקרים אחרים העלו תוצאות טובות יותר בשיפור סימני וגם תסמיני יובש [26-28]. יכולת השיפור של lifitegras בתסמיני עין יבשה נצפו כבר בשבוע השני לאחר תחילת הטיפול [27, 28]. מרבית המחקרים הציגו סבילות גבוהה של הנבדקים לתרופה [27, 28].

טיפול בנוגדי דלקת שאינם סטרואידים במתן מקומי

נוגדי הדלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs) פועלים במנגנון של עיכוב האנזים ציקלואוקסיגנאזה (cyclooxygenase). עיכוב אנזים זה מונע הפרשת פרוסטגלנדינים וטרומבוקסן שהם מתווכי דלקת [15]. ברפואת עיניים, תרופות נוגדות דלקת שאינם סטרואידים משמשות בעיקר כמשככי כאבים לאחר ניתוחי עיניים שונים ולהפחתת הבצקת המקולרית לאחר ניתוחי ירוד [15]. במחקר נמצא כי טיפול נוגדי הדלקת שאינם סטרואידים מסוג nepafenac הביא לשיפור משמעותי ברמת צביעת הפלורסצאין בקרנית תוך שבועיים של טיפול [16]. טיפול בנוגדי דלקת שאינם סטרואידים מסוג ketorolac, diclofenac ו־bromfenac אף הצליח להפחית משמעותית את צביעת הפלורסצאין בקרנית אך בפרק זמן כפול [17]. ככלל נוגדי הדלקת שאינם סטרואידים אינם מומלצים ואינם זוכים להצלחה בטיפול בעין יבשה מאחר והם מורידים את רגישות הקרנית ומעכבים ריפוי של תאי אפיתל הקרנית [15].

טיפול בתכשירים אחרים

נסיוב עצמי (אוטולוגי):

נסיוב (סרום) אוטולוגי הוצע לראשונה לטיפול בעין היבשה ביפן בסוף שנות התשעים של המאה הקודמת [18]. בספרות הנסיוב מוזכר לעיתים כבעל השפעה אנטי דלקתית כיוון

■ **מחלת העין היבשה פוגעת קשות באיכות החיים של החולים ומנגנון הליבה של המחלה הוא דלקת בעצימות נמוכה.**

■ **תרופות נוגדות דלקת נמצאו יעילות ביותר לטיפול במחלת העין היבשה; תרופות אימונומודולטוריות במתן מקומי שהן בעלות השפעה נוגדת דלקת נרחבת, מחליפות בשנים האחרונות את הקורטיקוסטרואידים במתן מקומי.**

■ **התרופות האימונומודולטוריות במתן מקומי כוללות ציקלוספורין A (רסטאזיס) וטקרולימוס (פרוטופיק), ולאחרונה אושרו לטיפול בארה"ב ובישראל lifitegras (Xiidra).**

טבלה 1:
רשימת תכשירים נוגדי דלקת לעין יבשה

שם מסחרי	שם גנרי	קטגוריה	סטטוס	מגנן פעולה	השפעה אנטי-דלקתית	הערות
Loteprednol etabonate	LOTEMAX	סטרואידים	קיים בישראל	חסימת מסלולי ציקלואוקסיגנאז והליפואוקסיגנאז	▲▲▲▲▲	
Fluorometholone	FML	סטרואידים	קיים בישראל	חסימת מסלולי ציקלואוקסיגנאז והליפואוקסיגנאז	▲▲▲▲▲	
Tacrolimus	PROTOPIC	אימונומודולטורים	כמשחה לטיפול באטופיק דרמטיטיס	Calcineurin Inhibitors	▲▲▲▲	נפוץ לטיפול באלרגיה עינית
Cyclosporine A	RESTASIS	אימונומודולטורים	קיים בישראל	Calcineurin Inhibitors	▲▲▲	בסל שירותי הבריאות לטיפול ב־ Sjögren's syndrome
Lifitegrast	XIIDRA	אנטגוניסט ל־LFA-1	קיים בארה"ב ובישראל	חוסם את החיבור בין LFA-1 ו־ICAM-1	אין מספיק נתונים	
Bromfenac	YELLOX	NSAID	קיים בישראל	עיכוב האנזים ציקלואוקסיגנאז	▲	מורידים רגישות קרנית ומעכבים ריפוי
Diclofenac	VOLTAROL OPTHHA	NSAID	קיים בישראל	עיכוב האנזים ציקלואוקסיגנאז	▲	מורידים רגישות קרנית ומעכבים ריפוי
Ketorolac	ACULAR	NSAID	קיים בישראל	עיכוב האנזים ציקלואוקסיגנאז	▲	מורידים רגישות קרנית ומעכבים ריפוי
Rebamipide	MUCOSTA	נגזרות quinolone	ביפן בלבד	אנלוג לחומצת אמינו 2(HI) quinolone	אין מספיק נתונים	Mucosta טיפות עיניים בריכוז 2%
Resolvin	RX-10045	חומצות שומן רב בלתי רוויות	מחקר קליני, פאזה II	השפעה על (NF-κB)	אין מספיק נתונים	אנלוג של רזולבין מסוג E1
RGN-259	RGN-259	חלבון thymosin β4	מחקר קליני, פאזה III	רגולציה של אקטין ושגשוג תאים	אין מספיק נתונים	
Tofacitinib	CP-690,550	מעכבי JAK	מחקר קליני, פאזה I/II	עיכוב מסלול JAK-STAT	אין מספיק נתונים	

תרופה נוגדת דלקת נוספת מתבססת על נגזרות חומצות שומן רב בלתי רוויות. התרופה נושאת את השם הזמני RX-10045 והיא אנלוג של רזולבין מסוג E1 [29]. במחקר עם מודל של עין יבשה בעכברים, RX-10045 נמצא יעיל משמעותית בהפחתת הסימנים של עין יבשה. בנוסף הטיפול ב־RX-10045 הפחית את סימני הדלקת, הגן על אובדן תאי גביע ושיפר את תפוקת הדמעות [29]. יעילותו בהפחתת סימני הדלקת נמצאה במחקר מודל עין יבשה של עכבר [29]. תרופה נוגדת דלקת נוספת לטיפול בעין יבשה נמצאה במחקר שלב III ומכונה RGN-259 (חברת RegeneRx Biopharmaceuticals) [26-28]. תרופה זו מכילה את חלבון ה־thymosin beta שהוא בעל השפעה נוגדת דלקת [26-28]. במחקר נמצא, כי חלבון 4 thymosin beta מעודד צמיחת והחלמה של תאי אפיתל הקרנית במהירות רבה יותר מתמיסת מי מלח, doxycycline או cyclosporine [26-28]. תרופה שמעוררת עניין רב לטיפול בעין יבשה היא Tofacitinib. חברת פיזר פיתחה את התרופה להוריה מקורית של טיפול בדלקת מפרקים [26-28]. לתרופה יש השפעה נוגדת דלקת הפועלת במנגנון עיכוב בררני (סלקטיבי) של סיגנלי Janus kinase (JAK) לרבות JAK1 ו־JAK3 [26-28]. סיגנלי JAK בשילוב מסלול signal transducer and activator of transcription (STAT) תוך תאיים חשובים ביותר לתהליכי מערכת החיסון ושחרור מתווכים דלקתיים [26-28]. עיכוב מסלול של JAK-STAT מפחית דלקת ושחרור

נמצא, כי ההשפעה נוגדת הדלקת התבססה על תיווך של Nuclear factor Kappa B (NF-κB) [20]. במחקר נוסף במעבדתנו נבדקה ההשפעה נוגדת הדלקת של תוצרי נגזרות חומצות שומן רב בלתי רוויות מסוג Resolvin (רזולבינים). רזולבין D1 הדגים עוצמה גבוהה ביותר בהשוואה ליתר חומצות השומן הרב בלתי רוויות בתאי משטח העין [24]. ההשפעה נוגדת הדלקת של רזולבין D1 הייתה גם בתיווך של NF-κB בדומה לחומצת השומן אלפא לינולנית [24].

תרופות נוגדות דלקת הנמצאות בשלבי מחקר ופיתוח

Rebamipide הוא אנלוג לחומצה האמינית 2 (1H)-quinolinone ונפוץ משנות השמונים של המאה הקודמת [26-28]. התרופה שייכת לקבוצה של נגזרות quinolone לטיפול בכיבים עיכוליים (פפטיים). התרופה Rebamipide משווקת ביפן ומתבססת על מנגנון פעולה שמעכב את ה־Luminol ו־lucigenin שמגיבים עם reactive oxygen species (ROS) [26-28]. הדבר גורם לעידוד הפרשת מוצין, לירידה ברדיקלים בחופשיים, להגברת זרימת דם ולהשפעה נוגדת דלקת [26-28]. התרופה מפחיתה משמעותית רמות של TNF-alpha, IL-8 ו־IL-6 במשטח העין [26-28]. כמו כן התכשיר גורם לירידה בהסננה של אאוזינופילים (Eosinophils), שמירה על התווך התאי ועל ציטוסקלטון (cytoskeleton) של תאי האפיתל [26-28].

אולם הפתוגנזה של עין יבשה עדיין אינה מובנת במלואה. עליית קשת התרופות נוגדות הדלקת תספק מענה יעיל יותר וממוקד יותר. בעתיד, פתרון יעיל אף יותר לטיפול בעין יבשה יהיה תלוי בקשר הדוק בין יכולות אבחון מתקדמות לבין התאמת התרופה המתאימה.

שלמי תודה: ד"ר ניר ארדינסט מודה למלגת פוסט-דוקטורנטים הבינלאומית של תוכנית עמיתי עזריאלי ולמלגת הצטיינות פוסט דוקטורט של האגף למחקר ופיתוח במרכז הרפואי האוניברסיטאי הדסה עין כרם.

מחבר מכותב: אברהם סלומון

מערך העיניים, מרכז רפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם
 ירושלים, 91120
טלפון: 02-6776365
פקס: 02-6428896
דוא"ל: dr.avi.solomon@gmail.com

ציטוקינים רבים לרבות IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 [26-28]. לאחרונה, במחקר חדש שנערך במודל עין יבשה בעכבר, נבדקה השפעת Tofacitinib בריכוז 0.003%. תוצאות המחקר העלו, כי התרופה הצליחה להפחית בצורה משמעותית את מתווכי הדלקת ובפרט את TNF, אינטרליקין 23 ואינטרליקין 17A בלחמית [30].

לסיכום

הבנת הפתוגנזה, האבחון והטיפול בעין היבשה השתפרה רבות בשנים האחרונות. תרופה חדשה נוגדת דלקת הושקה לאחרונה, וכעת נבחן מספר רב של תרופות נוגדות דלקת חדשות. העובדה כי תהליך הדלקת הכרונית בעין היבשה הוא הגורם המרכזי בהסתמנות הקלינית של העין היבשה, תרמה לעלייה במספר המחקרים הבסיסיים הקליניים בתחום,

ביבליוגרפיה

- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK & al, TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-83.
- Baldini C, Luciano N, Mosca M & al, Salivary Gland Ultrasonography in Sjögren's Syndrome: Clinical Usefulness and Future Perspectives. *The Israel Medical Association journal: IMAJ.* 2016;18(3-4):193-6.
- Alunno A, Carubbi F, Bistoni O & al, Novel Therapeutic Strategies in Primary Sjögren's Syndrome. *The Israel Medical Association journal: IMAJ.* 2017;19(9):576-80.
- Nichols KK, Nichols JJ & Mitchell GL, The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea.* 2004;23(8):762-70.
- Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):108-52.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92.
- Erdinest N & Solomon A, Topical immunomodulators in the management of allergic eye diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014.
- Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED & al, The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(4):593-602.
- Prabhasawat P & Tseng SC, Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(6):666-75.
- Amon M & Busin M, Loteprednol etabonate ophthalmic suspension 0.5 %: efficacy and safety for postoperative anti-inflammatory use. *Int Ophthalmol.* 2012;32(5):507-17.
- Donnenfeld E & Pflugfelder SC, Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Survey of ophthalmology.* 2009;54(3):321-38.
- Sanz-Marco E, Udaondo P, Garcia-Delpech S & al, Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(8):776-83.
- Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB & al, Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea.* 2012;31(8):945-9.
- Radziejewski K & Balicki I, Comparative clinical evaluation of tacrolimus and cyclosporine eye drops for the treatment of canine keratoconjunctivitis sicca. *Acta Veterinaria Hungarica.* 2016;64(3):313-29.
- Aragona P, Stilo A, Ferreri F & al, Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjogren's syndrome patients. *Eye (Lond).* 2005;19(5):535-9.
- Lekhanont K, Park CY, Smith JA & al. Effects of topical anti-inflammatory agents in a botulinum toxin B-induced mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(1):27-34.
- Avisar R, Robinson A, Appel I & al, Diclofenac sodium, 0.1% (Voltaren Ophtha), versus sodium chloride, 5%, in the treatment of filamentary keratitis. *Cornea.* 2000;19(2):145-7.
- Tsubota K, Goto E, Fujita H & al, Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(4):390-5.
- Noble BA, Loh RS, MacLennan S & al, Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(5):647-52.
- Erdinest N, Shmueli O, Grossman Y & al, Anti-inflammatory effects of alpha linolenic acid on human corneal epithelial cells. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(8):4396-406.
21. Aragona P, Bucolo C, Spinella R & al, Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjogren's syndrome patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(12):4474-9.
 22. Kokke KH, Morris JA & Lawrenson JG, Oral omega-6 essential fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. Cont Lens Anterior Eye. 2008;31(3):141-6.
 23. Assessment DE & Group MSR, n= 3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. New England Journal of Medicine. 2018.
 24. Erdinest N, Ovadia H, Kormas R & al, Anti-inflammatory effects of resolvin-D1 on human corneal epithelial cells: in vitro study. J Inflamm (Lond). 2014;11(1):6.
 25. Tauber J, Karpecki P, Latkany R & al, Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease: results of the randomized phase III OPUS-2 study. Ophthalmology. 2015;122(12):2423-31.
 26. Bielory BP, Shah SP, O'Brien TP & al, Emerging therapeutics for ocular surface disease. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2016;16(5):477-86.
 27. Agrahari V, Aulgur Z, Thukral S & al, Recent Patents and Emerging Therapeutics on Ocular Inflammation and Allergy. Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. 2017;11(2):92-106.
 28. Donnenfeld ED, Perry HD, Nattis AS & al, Lifitegrast for the treatment of dry eye disease in adults. Expert opinion on pharmacotherapy. 2017;18(14):1517-24.
 29. De Paiva CS, Schwartz CE, Gjorstrup P & al, Resolvin E1 (RX-10001) reduces corneal epithelial barrier disruption and protects against goblet cell loss in a murine model of dry eye. Cornea. 2012;31(11):1299-303.
 30. Stevenson W, Sadrai Z, Hua J & al, Effects of topical Janus kinase inhibition on ocular surface inflammation and immunity. Cornea. 2014;33(2):177-83.

כרוניקה

שיעור מוגבר של סרטן בקרב לוקי זאבת



כלשהו הוגדר כ־SIR=1.90. SIR לגבי סרקומה של רקמות רכות ולגבי לימפומה שאינה הודג'קין היה 12.1, ולגבי סרטן הכליה הערך היה 7.79. המחברים מסכמים כי מחקרם מאשש את החשד שללוקים בזאבת יש סיכון מוגבר ללקות במספר סוגי סרטן בעיקר אלה שזוכרו לעיל.

איתן ישראלי

טלבלקה וחב' (Scan J Rheumatol 2018;47:461) יזמו מחקר לברר האם שיעור התחלואה בסרטן מוגבר בקרב לוקי זאבת בפילנד. המעקב נערך אחר 183 נשים ו־23 גברים שטופלו בבית חולים בהלסינקי בין השנים 1967-1987. זמן המעקב הממוצע אחר המטופלים היה 25.7 שנים. ארבעים וחמישה מתוך 205 הנכללים במחקר אובחנו כלוקים בסרטן, והסיכון המוגבר ללקות בסרטן

כרוניקה

מאה שנה למגפת השפעת הספרדית, העולם אינו פחות פגיע היום...



מסוגלת בזמן מגיפה עולמית לספק את התרכיבים בהיקף הדרוש. בנוסף, קווי האספקה של מוצרי מוצא לתעשייה זו, המבוססים בעיקר על יבוא מסין, רגישים לתקלות בהיקף גלובלי, והם עלולים לקרוס עם פרוץ המגיפה. אחד הפתרונות לבעיה זו הוא פיתוח תרכיב אוניברסלי, המכונן נגד אנטיגן משותף, שיגן בפני זנים שונים של שפעת.

לדברי אוסטרלהולם, אנו נמצאים במרחק של לפחות 5-8 שנים לפני שתרכיב מסוג זה יהיה זמין לחיסון ברחבי העולם. (נקווה שתהיה לו הפתעה לטובה בעקבות פיתוח ושיווק תרכיב כזה בישראל). הוא מצטט כי התקציב לפיתוח מסוג זה בארה"ב הוא 80 מיליון דולר בלבד, בעוד שבעולם השקיעו מעל מיליארד דולר בפיתוח תרכיבים נגד איידס. הוא ממליץ לרשויות הבריאות להקציב משאבים מוגברים למחקר ופיתוח תרכיב אוניברסלי לשפעת, שיכלול להיות יעילים גם אם יינתנו אחת ל־10-20 שנים.

איתן ישראלי

לפני מאה שנה התפרצה מגפת השפעת הספרדית, בזמן מלחמת העולם הראשונה, שלפי הערכות קטלה 20-40 מיליון איש לפחות. מספרי הנפטרים אינם מדויקים עקב התנאים ששררו בזמן המלחמה, ורוב הנפטרים היו אנשים צעירים ובריאים, כלומר חיילים, שמתו עקב התופעה הידועה בשם "סערת ציטוקינים". בראיון לכתב העת JAMA מעלה מייקל אוסטרלהולם חשש שגם בימינו, העולם פגיע, ואפילו יותר מאשר בשנת 1918 למגפת שפעת בקנה מידה דומה.

אוסטרלהולם טוען כי למרות פיתוח התרכיבים, התרופות ותנאי הבריאות והניקיון המשופרים, עדיין יש אזורים בעולם שהצפיפות בהם גדולה מאד, וסך הכול אוכלוסיית כדור הארץ שילשה את היקפה במאה השנים שחלפו. אחת הבעיות שהוא מעלה היא יעילות התרכיבים נגד השפעת, שמיוצרים בביצי תרנגולת, שייטכן ועברו שינויים באנטיגנים, ויעילותם במגיפה בשנת 2009 הייתה 50%-55% בלבד. כמו כן, התעשייה הפארמצבטית לא תהיה