

Andrzej Szymański, Ariadna Gierek-Łapińska i Mariusz Koziak

Wpływ sterydowych i niesterydowych leków przeciwzapalnych na pooperacyjną barierę krew-ciecz wodnista w pseudofakii

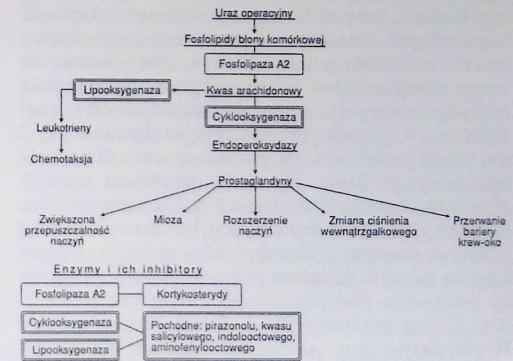
Influence of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the post-operative blood-aqueous barrier in pseudophakia

Summary: Fluorophotometric evaluation of the tightness of blood-aqueous barrier was made in 2 groups of patients who underwent cataract surgery with IOLs implantation. The first group was treated with nonsteroidal (Naclof, Tolectin) and the second with steroidal (Dexametazon, Hydrokortyzon) anti-inflammatory drugs. Fluorophotometry of the anterior segment of the eye was performed for the quantitative examination of the inflammatory reaction. The leakage of fluorescein through the blood-aqueous barrier was evaluated and compared with the fellow, non-operated eye. The individual leakage coefficient, calculated according to Sanders, was lower in the group of patients treated with nonsteroidal drugs but the differences were not statistically significant. The results suggest that nonsteroidal drugs could be as efficient or even more efficient in the treatment of inflammatory reaction after cataract surgery with IOLs implantation.

Hasła: bariera krew-ciecz wodnista, leki przeciwzapalne, fluorofotometria, pseudofakia
Key words: blood-aqueous barrier, antiinflammatory drugs, fluorophotometry, pseudophakia

Wstęp

Uważa się powszechnie, że fluorofotometria przedniego odcinka oka zapewnia znaczną obiektywność, powtarzalność i możliwość ilościowej oceny poziomu stanu zapalnego w obrębie przedniej komory oka. Wyniki tych badań korelują zazwyczaj z wynikami klinicznymi^{2,4,5}. Podczas nieuniknionego urazu operacyjnego prostaglandyny uwalniane są z tkanek oka, szczególnie w polu ciała rzęskowego i z przedniego odcinka oka przemieszczają się w kierunku siatkówki. Prostaglandyny rozszerzają włosniczki, zwiększają ich przepuszczalność, przerywają barierę krew-ciecz wodnista. Aby zapobiec temu niepożądanemu zjawisku stosuje się leki przeciwzapalne. Niesterydowe leki przeciwzapalne prawdopodobnie nie inaktywują wytworzonych już prostaglandyn, natomiast hamują ich syntezę poprzez hamowanie cyklo-oxygenazy. Leki te wykazują dobrą penetrację do tkanek oka zarówno po doustnym podawaniu jak i przy miejscowym stosowaniu. Glikokortykosteroidy natomiast hamując fosfolipazę A2 hamują również syntezę prostaglandyn, a ich oddziaływanie na proces



Ryc. 1. Ważniejsze enzymy i ich inhibitory biorące udział w reakcji zapalnej wywołanej urazem operacyjnym

zapalny ma szerszy zakres ponieważ osłabiają migrację makrofagów i neutrofilów, zmniejszają przepuszczalność włosniczek i hamują rozszerzenie się naczyń krwionośnych. Hamują także degranulację neutrofilii, bazofili i komórek tucznych jak również osłabiają aktywność limfokin. W dodatku glikokortykosteroidy hamują nie tylko syntezę prostaglandyn, ale również redukują formowanie się leukotrienów¹ (ryc. 1).

Z I Katedry i Kliniki Okulistyki Śląskiej AM
Kierownik: prof. dr hab. Ariadna Gierek-Łapińska
Reprint requests to:
Doc. dr hab. Andrzej Szymański,
ul. Sikorskiego 24 m. 31, 40-282 Katowice

WYKAZ
PRZEDSTAWICIELI

CONSULTRONIX LASERS



**TE LASERY
NIE MAJĄ
SOBIE RÓWNYCH**

TOMEY ULTRASONOGRAFY OKULISTYCZNE,
SYSTEMY DO TOPOGRAFII ROGÓWKI,
SPECIALISTYCZNA APARATURA DIAGNOSTYCZNA

SURGIDEV WSZCZEPIALNE SOCZEWKI WEWNĄTRZGAŁKOWE

PARADIGM FAKOEMULSYFIKATORY

LDT SYSTEMY DO LASEROWEJ TOPOGRAFII SIATKÓWKI,
LASEROWY ANALIZATOR WARSTWY WŁÓKNIEN NERWOWYCH
SIATKÓWKI

ul. Kościelnej Jadwigi 37b/7, 30-209 Kraków • tel. (0 12) 21 58 10, 21 63 91, 22 86 51; fax: (0 12) 21 71 46

CONSULTRONIX PROWADZI RÓWNIEŻ

BANK SOCZEWEK WSZCZEPIALNYCH

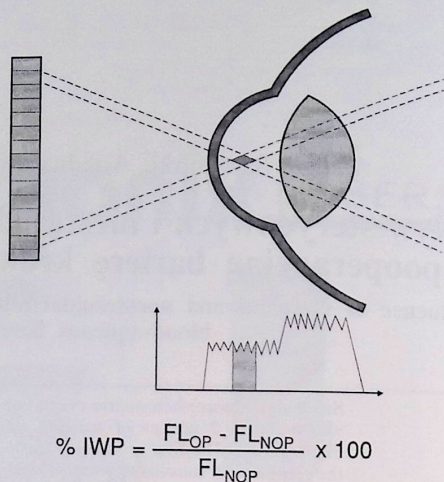
SURGIDEV
CORPORATION

DOSTAWA NA MIEJSCE DO 48 GODZIN OD ZAMÓWIENIA

Celem obecnej pracy było rozstrzygnięcie, czy lepszym lekiem przeciwzapalnym po operacji zaćmy ze wszczepem sztucznej soczewki są sterydowe czy niesterydowe środki przeciwzapalne.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 30 chorych, w wieku od 47 do 72 lat, u których wykonano operację zewnątrztorebkowego usunięcia zaćmy z następowym wszczepieniem soczewki tylnokomorowej. Wszystkie zabiegi zostały przeprowadzone jednakowym sposobem bez śródoperacyjnego użycia substancji viskoelastycznej. Grupę kontrolną stanowiły oczy nieoperowane tych samych chorych. U badanych wykluczono jakiegokolwiek schorzenia ogólne oraz obecność pierwotnych ognisk zakażenia, a w badaniu okulistycznym poza zaćmą nie stwierdzono innych schorzeń narządu wzroku. U żadnej z operowanych osób nie wystąpiły powikłania śródoperacyjne. Analizowana grupa chorych obejmowała przypadki ze średnim stopniem klinicznego pooperacyjnego zapalenia tkanek gałki ocznej oraz z ostrością wzroku w 1-2 dobie po operacji w zakresie 5/50-5/25. Stan zapalny i stopień jego nasilenia oceniano biorąc pod uwagę przekrwienie i obrzęk spojówki, oraz obrzęk rogówki. Zmiany zapalne w obrębie cieczy wodnistej oceniano za pomocą biomikroskopu stosując maksymalne powiększenie i wąską skośną wiązkę światła szczelinowego, określając liczbę komórek wysiękowych i zmętnienie wg kryteriów *Kańskiego*³. Dno oka badano w ziernikowaniu bezpośrednim i pośrednim, określając w pierwszych dniach po operacji intensywność czerwonego odbłasku z dna oka, a w miarę cofania się zmian wysiękowych w obrębie cieczy wodnistej i ciała szklatego szczegóły obrazu dna oka. Ciśnienie śródgałkowe w okresie pooperacyjnym badano co 2 dni przed południem, za pomocą pneumatotonografu aplanacyjnego firmy Alcon. W przeddzień operacji chorzy otrzymywali miejscowo 0,3% roztwór gentaminy 5 razy dziennie oraz 0,1% roztwór diclofenacu natrium (Naclof) 3 razy dziennie. Bezpośrednio po zabiegu operacyjnym w każdym przypadku podawano podspojówkowo antybiotyk ze sterydem (2 mg gentaminy + 2 mg dexametazonu). W pierwszym dniu po operacji chorych podzielono losowo na dwie 15 osobowe grupy. W grupie I stosowano miejscowo 0,3% roztwór gentaminy wraz z preparatem Naclof 5 razy dziennie oraz ogólnie niesterydowy lek przeciwzapalny Tolectin (tolmetin sodium dihydrate) 3 razy dziennie 400 mg. W grupie II podawano miejscowo 0,3% roztwór gentaminy oraz 0,1% roztwór fosforanu dexametazonu 5 razy dziennie a ogólnie w iniekcji dożylnej hydrocortyzon 150 mg co 12 godzin. Dodatkowo obie grupy otrzymywały ogólnie antybiotyk z grupy Cefalosporiny. Leczenie ogólne stosowano przez okres tygodnia, leczenie miejscowe co najmniej przez 2 tygodnie.



Ryc. 2. Schematyczny obraz fluorofotometrycznego pomiaru stężenia fluoresceiny w komorze przedniej oka oraz wzór na obliczenie indywidualizowanego współczynnika przecieku (IWP)

W 1 i 2 tygodniu po zabiegu przeprowadzono w obu oczach badania stężenia fluoresceiny w komorze przedniej. Pomiary wykonywano fluorometrem Fluorotron Master po 30 minutach od podania dożylnie 10% roztworu fluoresceiny w dawce 7 mg/kg, przyjmując jako wynik indywidualizowany współczynnik przecieku (IWP). Jest to wynik procentowy wzrostu stężenia fluoresceiny w oku operowanym w stosunku do oka nie operowanego. Obliczamy go wg Sandersa stosując równanie: $IWP = [(FL_{op} - FL_{nop}) : FL_{nop}] \cdot 100\%$; FL_{op} — stężenie fluoresceiny w komorze przedniej oka operowanego, FL_{nop} — stężenie fluoresceiny w komorze przedniej oka nie operowanego⁵ (ryc. 2).

Średnie wartości wyników fluorofotometrycznych (IWP) uzyskanych w obu grupach porównano za pomocą testu „t”, przyjmując poziom istotności $p=0,05$. Całość obliczeń statystycznych wykonano z pomocą programu komputerowego BMDP wersja SOLO.

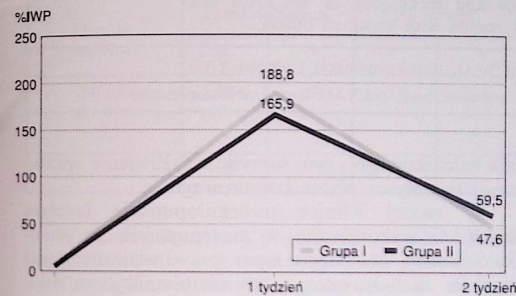
Wyniki

Wyniki badań fluorofotometrycznych przedstawiono w tabeli I. Po upływie pierwszego tygodnia od operacji średnia wartość IWP w grupie I wynosiła 188,8% i była wyższa w porównaniu z grupą II, gdzie średnia wartość IWP osiągnęła poziom 165,9%.

Między średnimi wartościami IWP w obu grupach nie stwierdzono jednak różnicy statystycznie istotnej ($p>0,05$). W okresie pomiarów fluorofotometrycznych, czyli po upływie tygodnia od operacji, w obu grupach klinicznych poziom zapalenia

Tabela I

Lp.	Grupa I			Grupa II		
	Wiek	% IWP po I tyg.	% IWP po II tyg.	Wiek	% IWP po I tyg.	% IWP po II tyg.
1	53	184	61	48	171	93
2	62	192	33	58	174	61
3	71	209	49	72	180	48
4	58	175	55	67	148	71
5	49	171	56	70	156	43
6	68	187	38	47	174	68
7	59	195	47	54	168	38
8	60	201	54	68	159	67
9	64	170	45	66	177	58
10	71	189	49	56	154	60
11	56	162	52	69	162	49
12	53	193	47	71	134	61
13	63	191	39	62	198	73
14	72	184	41	48	171	46
15	56	229	50	54	163	56
Średnio	61±7,1	188±16,5	47,6±7,5	60,6±9,0	165,9±15,0	59,5±13,9



Ryc. 3. Wykres obrazujący zmiany wartości indywidualizowanego współczynnika przecieku (IWP) w kolejnych tygodniach po operacji w obu badanych grupach

w obrębie przedniego odcinka gałki ocznej uległ znacznemu zmniejszeniu w porównaniu ze stanem w pierwszych dwóch dniach po operacji, a ostrość wzroku po korekcji okularowej osiągnęła poziom 5/16-5/10. Pomiary fluorofotometryczne wykonane po upływie dwóch tygodni od operacji wykazały spadek IWP w obu grupach, w grupie I średnia wartość IWP wynosiła 47,6%, a w grupie II 59,5%. Różnice te były statystycznie istotne ($p>0,05$) (ryc. 3).

W okresie tym badanie za pomocą biomikroskopu przedniego odcinka gałki ocznej nie ujawniło uchwytanych cech zapalenia, a ostrość wzroku po korekcji okularowej wynosiła 5/12-5/8. Ciśnienie śródgałkowe w całym okresie badawczym osiągało wartości w zakresie 12-18 mmHg.

Omówienie

Autorzy oceniający za pomocą fluorometrii szczelność bariery krew-oko w obrębie przedniego odcinka gałki ocznej po operacji zaćmy, ze wszczepieniem lub

bez sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej, uważają zgodnie że metoda ta w sposób ilościowy i obiektywny rozpoznaje poziom pooperacyjnego zapalenia i daje bardziej porównywalne wyniki niż metoda określania stopniami (od I do IV) ilości komórek wysiękowych i zmętnienia w obrębie cieczy wodnistej za pomocą biomikroskopu z lampą szczelinową^{2,4,5}. Uważa się, że fluorometryczny pomiar stężenia fluoresceiny w cieczy wodnistej koreluje z poziomem stanu zapalnego po operacji zaćmy, a także koreluje z nagromadzeniem komórek wysiękowych i zmętnieniem w obrębie cieczy wodnistej^{1,2,4,5}. W przedstawionej pracy IWP u wszystkich operowanych chorych wahał się w pierwszym tygodniu po operacji w zakresie od 134 do 209% i wynosił średnio 177%. Oznacza to, że w oczach operowanych w tym okresie występował około 2 razy większy przeciek fluoresceiny do komory przedniej niż w oczach nie operowanych. Średnia wartość IWP w 7 dniu po operacji w grupie leczonej lekami przeciwzapalnymi niesterydowymi była wyższa, a w 14 dniu niższa w porównaniu z grupą, w której zastosowano leki sterydowe. Różnice te nie były jednak statystycznie istotne ($p>0,05$). W niniejszej pracy szczelność bariery krew-ciecz wodnista wzrosła szybko w drugim tygodniu po operacji w obu leczonych grupach.

Stan zapalny w ocenianych przypadkach należy wiązać z urazem operacyjnym i obecnością sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej. Z praktycznych obserwacji klinicznych wynika, że prawidłowe gojenie się rany rąbkowej i związana z tym jej szczelność ma znaczący wpływ na pooperacyjny poziom zapalenia gałki ocznej. Teoretycznie sterydy uważa się za leki o silniejszym oddziaływaniu przeciwzapalnym w porównaniu z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi¹. Jednakże mogą one zaburzać gojenie ran pooperacyjnych przez hamowanie replikacji fibroblastów, co może być przyczyną osłabienia szczelności błony i potęgować odczyn zapalny. Dawac to może w przedstawionym, jak i w podobnych modelach badawczych wrażenie silniejszego działania p/zapalnego leków niesterydowych. Od czasu ich zastosowania w praktyce klinicznej powyższe problemy są ciągle aktualne, a pełne rozstrzygnięcie naukowe tych zagadnień prawdopodobnie dopiero nastąpi.

Piśmiennictwo

1. Flach A.J.: Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology* 36: 259-284 (1992).
2. Flach A.J., Kruff M.C., Sanders D.R., Tanenbaum L.: The quantitative effect of 0.5% ketorolac tromethamine solution and 0.1% dexamethasone sodium phosphate solution on postsurgical blood-aqueous barrier. *Arch. Ophthalmol.* 106: 480-483 (1988).
3. Kanski J.J.: *Clinical Ophthalmology. A systematic approach*, str. 137-138 (Butterworth-Heinemann, Oxford 1989).
4. Kruff M.C., Sanders D.R., McGuigan L.: Inhibition of blood-aqueous humor barrier breakdown with diclofenac. A fluorophotometric study. *Arch. Ophthalmol.* 108: 380-383 (1990).
5. Sanders D.R., Kruff M.C.: Steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents. Effect on postsurgical inflammation and blood-aqueous humor barrier breakdown. *Arch. Ophthalmol.* 102: 1453-1456 (1984).