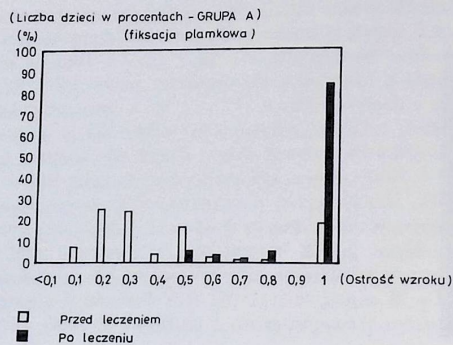
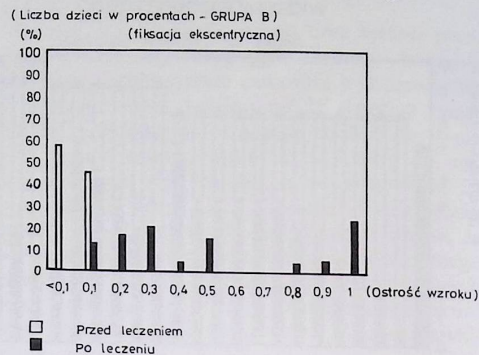


Ostrość wzroku oka zezującego



Ostrość wzroku oka zezującego



Ryc. 5. Ostrość wzroku oka zezującego na początku i na końcu leczenia pryzmatami przedstawiono w odsetkach w grupie A i B

dono u dzieci z fiksacją plamkową w 93% a u dzieci z fiksacją ekscentryczną w 84%. U wszystkich dzieci nastąpiła poprawa wzroku. Ostrość wzroku 1,0 w oku zezującym w grupie A stwierdzono w 84% a w grupie B w 24%.

W grupie B poprawę wzroku w oku zezującym w granicach od 0,3 do 1,0 uzyskano w 72%. Po 10-ciu latach uzyskano pełne wyleczenie u wszystkich dzieci. Warunkiem było stałe noszenie zalecanych okularów oraz cierpliwość w ich wieloletnim stosowaniu.

Przedstawiony materiał świadczy o możliwości bezoperacyjnego wyleczenia dzieci z zezem zbieżnym, tak mającym fiksację plamkową jak i ekscentryczną oraz mającym na początku leczenia duży kąt zez.

Piśmiennictwo

1. Baranowska-George T.: Zastosowanie hypercorekcji pryzmatycznej w leczeniu zezów. *Roczniki P.A.M.* 14: 345-388 (1968).
2. Baranowska-George T., Zielińska H., Przedomska A.: Olsniowanie przyplamkowych okolic siatkówki obu oczu jako czynnik przyspieszający kształtowanie prawidłowego widzenia

obuocznego. *Przegląd Lekarski* 24: 755-778 (1968). — 3. Baranowska-George T., Drewnowska-Sochańska A., Karczewicz D., Klein Z., Tokasz-Sawińska E., Zielińska H.: Zastosowanie penalizacji w leczeniu zezów metodą lokalizacyjną. *Klin. Oczna* 43: 1111-1116 (1973). — 4. Baranowska-George T.: Leczenie zezów ze szczególnym uwzględnieniem metody szczecińskiej (PZWL, Warszawa 1985). — 5. Cupers C.: 1) Moderne Schielbehandlung. *Klin. Mbl. Augenhk.* 129: 579-604 (1956), 2) Grenzen und Möglichkeiten der pleoptischen Therapie. *Klin. Mbl. Augenhk.* 38: 1-68 (1961). — 6. Starkiewicz W.: Fizjologiczne podstawy przestrzennych wrażeń wzrokowych ze szczególnym uwzględnieniem tworzenia normalnego widzenia obuocznego u zezujących (PZWL, Warszawa 1969). — 7. Starkiewicz W., Baranowska-George T., Biernacka M., Drewnowska-Sochańska A., Karczewicz D., Klein Z., Zielińska H.: Wyniki leczenia zezów metodą lokalizacyjną w warunkach ambulatoryjnych na podstawie wieloletnich obserwacji 970 przypadków. *Klin. Oczna* 42: 1357-1361 (1972). — 8. Starkiewicz W., Baranowska-George T., Biernacka M., Drewnowska-Sochańska A., Klein Z., Zielińska H.: Wyniki leczenia ambliopii i ekscentrycznej fiksacji na podstawie wieloletniej obserwacji 484 chorych z zezem jednostronnym leczonych metodą lokalizacyjną w warunkach ambulatoryjnych. *Klinika Oczna* 42: 1363-1369 (1972). — 9. Starkiewicz W.: Okulistyka Współczesna T. II — Choroba zezowa — Metoda lokalizacyjna leczenia zezów (PZWL, Warszawa — 1977).

Praca wpłynęła: 26.04.1994

Anna Zaczek

5-Fluorouracyl w chirurgii jaskry

5-fluorouracil in glaucoma surgery

Summary. The paper presents a contemporary review on 5-fluorouracil in glaucoma surgery.

Hasła: 5-fluorouracyl, jaskra, zabiegi filtrujące

Key words: 5-fluorouracil, glaucoma, filtration surgery

Wytworzenie przetoki pomiędzy komorą przednią a przestrzenią podspojówkową jest powszechnie przyjętą metodą operacyjną leczenia jaskry w przypadkach, w których ciśnienie wewnątrzgałkowe nie może być kontrolowane farmakologicznie lub laserem. Istnieją jednak przypadki i stany, w których zabiegi te nie dają spodziewanych wyników.

Główną przyczyną niepowodzenia zabiegu przeciwjaskrowego u tych chorych jest pooperacyjne bliznowacenie z proliferacją fibroblastów w obrębie torebki Tenona i tkanki nadtworówkowej. Prowadzi to do zarośnięcia przetoki i ponownego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego w kilka miesięcy lub kilka lat po operacji²². W większości tych przypadków proces gojenia się rany pooperacyjnej zależy od różnego typu zmian w obrębie spojówki. Mogą to być anatomiczne czynniki jak np. grubość torebki Tenona, która u osób młodych jest nieporównywalnie większa, co powoduje, że proces gojenia się i bliznowacenia jest bardziej nasilony^{3,24}.

Inne zmiany to bliznowacenia spojówki spowodowane wcześniejszym zabiegiem operacyjnym, np. zez²⁴, zaćmy^{5,31}, odwarstwienia siatkówki¹⁵, czy w przypadkach jaskry dziecięcej po gonitomii czy trabekulotomii³⁰. Wcześniejsze zabiegi operacyjne przeprowadzone w obrębie spojówki mogą powodować subkliniczne objawy stanu zapalnego i wzmoczoną aktywność komórkową w miejscu blizny filtracyjnej, co może indukować bardziej nasilone i „agresywne” gojenie się rany pooperacyjnej, prowadzące do zarośnięcia przetoki²⁴. Warto jeszcze wspomnieć o zmianach zachodzących w obrębie spojówki po długotrwałym stosowaniu leków przeciwjaskrowych.

Przeprowadzone badania histologiczne wykazały znaczny wzrost leukocytów, makrofagów, limfocytów, fibroblastów i komórek tucznych w obrębie substancji właściwej spojówki u chorych, którzy otrzymywali leki przeciwjaskrowe przez okres średnio około 7,7 lat¹⁹. Fibroblasty znaleziono zwłaszcza w warstwach głębszych spojówki i w obrębie torebki Tenona, co jak sugerują autorzy może mieć olbrzymi wpływ na działanie przetoki pooperacyjnej. Nauwa się więc pytanie jaki jest optymalny czas wykonania operacji przeciwjaskrowej i czy wcześniejsze jej wykonanie zwiększy skuteczność leczenia.

Zdaniem niektórych autorów także u osób młodych po trabekuloplastyce laserem argonowym może wystąpić silna „zapalna” odpowiedź¹² powodująca szybszy proces bliznowacenia rany pooperacyjnej, podobnie jak w oczach po aktywnym procesie zapalnym⁶.

W przypadkach jaskry krwotocznej przyczyną niepowodzenia zabiegu może być stan zapalny występujący przed operacją przeciwjaskrową lub pooperacyjne krwawienie. Powikłania te charakterystyczne dla tej postaci jaskry, mogą wpływać na stopień proliferacji fibroblastów i przez to również na powodzenie zabiegu operacyjnego¹⁷. Niepowodzenie poprzedniego zabiegu przeciwjaskrowego^{10,31} czy jaskra występująca u rasy czarnej^{13,34} należą również do przypadków o wysokim stopniu ryzyka.

W wielu ośrodkach na całym świecie poszukuje się farmakologicznych środków i substancji, które hamowałyby proces gojenia się rany i tym samym zapobiegały zarastaniu przetoki pooperacyjnej. Miejscowe zastosowanie steroidów w okresie pooperacyjnym zwiększyło skuteczność i powodzenie zabiegów przeciwjaskrowych. Jest to związane z ich działaniem przeciwzapalnym polegającym na hamowaniu proliferacji fibroblastów²³.

Wczesne lata 80-te przyniosły dalszy przełom w poszukiwaniu nowych i skuteczniejszych leków. Badania prowadzone w kilkunastu ośrodkach nauko-

Z Krakowskiego Szpitala Okulistycznego
Dyrektor: lek. med. Paweł Papée

Reprint requests to:
Lek. med. Anna Zaczek
ul. Grunwaldzka 9, 31-526 Kraków

wych w USA nad wpływem 5-fluorouracylu (5-FU) na ranę pooperacyjną, wykazały pozytywne działanie tego leku. 5-FU jest antymetabolitem hamującym syntezę DNA w proliferujących komórkach, znanym i stosowanym w leczeniu nowotworów od ponad 20 lat. Zastosowanie 5-FU u chorych okulistywnych po zabiegach przeciwjaskrowych jest nową metodą postępowania. Podspojówkowe, pooperacyjne^{10,11} czy śródoperacyjne² wstrzyknięcie 5-FU zwiększa powódzenie zabiegu przeciwjaskrowego w przypadkach wysokiego ryzyka. Ostatnio zarówno doświadczalnie¹⁶ jak i klinicznie⁹ obserwacje wskazują, że jednocześnie, śródoperacyjne zastosowanie mitomicyny C(MMC) hamuje w sposób skuteczny proliferację fibroblastów. MMC jest substancją wyizolowaną ze *Streptomyces caespitosus*. Antynowotworowe działanie MMC związane jest z hamowaniem replikacji DNA w komórce, co prowadzi do jej śmierci. Te własności MMC były wykorzystane dotychczas w okulistyce miejscowo po zabiegach skrzydlika, celem zahamowania ponownego jego wzrostu²⁰.

Histologiczne porównanie wpływu 5-FU i MMC (podanych królikom w czasie zabiegu przeciwjaskrowego) na proces gojenia się spojówki i twardówki po operacji przedstawił *Khaw* i inni⁸. Śródoperacyjna 5 minutowa ekspozycja na 5-FU opóźnia wzrost fibroblastów na okres około 1 tygodnia, po zastosowaniu MMC okres ten wydłuża się do 30 dni. Pęczcherz filtracyjny po wstrzyknięciu 5-FU i MMC funkcjonuje lepiej i dłużej, utrzymując ciśnienie wewnątrzgałkowe na niskim poziomie.

Według *Ruderman*¹⁸ ocena wyników po zabiegach filtracyjnych z zastosowaniem 5-FU przeprowadzona po 18 miesiącach od operacji wskazuje na wyraźny wpływ 5-FU na normalizację ciśnienia pooperacyjnego. Średnia wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego przed operacją w grupie chorych, u których zastosowano 5-FU wynosiła 38,4 mmHg, a w grupie kontrolnej 41,2 mmHg. Wartości po operacji kształtowały się odpowiednio: 14,4 mmHg i 30,7 mmHg.

Metoda podawania 5-FU

5-FU (La Roche) dostępny jest w ampułkach 10 ml zawierających 500 mg tego leku. 5 ml (250 mg) leku, dla otrzymania rozcienzenia 250 mg/25 jest mieszana z 20 ml bakteriostatycznego roztworu soli. Po otrzymaniu takiego rozcienzenia, 5 mg (0,5 ml) preparatu po naciągnięciu do strzykawki tuberkulinowej, może być wstrzyknięte podspojówkowo znieczulił Alcaine (5% proparcine hydrochloride). Zabieg ten może być wykonany w lampie szczelinowej, dzięki czemu można uniknąć uszkodzenia naczyń spojówki. Pierwsza iniekcja jest zazwyczaj wykonana po 24 lub 48 godz. po zabiegu operacyjnym, kiedy nie stwierdza się wycieku z rany przy użyciu 2% fluoresceiny. Zazwyczaj wykonuje się ją

około 180 stopni od miejsca operacyjnego. Ilość wykonanych iniekcji zależy od stanu klinicznego. W przypadkach o bardzo wysokim ryzyku niezbędne jest nawet codzienne podawanie tego leku przez okres kilku dni, w innych można podawać lek co 2 lub 3 dni, około 12 lub 13 wstrzyknięć³¹.

W piśmiennictwie możemy spotkać się również z śródoperacyjnym stosowaniem 5-FU². Obecnie prowadzone są także badania nad wbudowaniem 5-FU czy innych antymetabolitów w substancje takie jak collagen⁷ czy polimery¹², które mogłyby być implantowane w czasie zabiegu operacyjnego w okolicie rany pooperacyjnej. Implanty te umożliwiałyby stałe wydzielanie antymetabolitów w niskich stężeniach, co w rezultacie zmniejszyłoby ryzyko powikłań. Lek dozowany w ciągłych i stałych dawkach pozwala unikać częstych podspojówkowych iniekcji bardzo nieprzyjemnych dla chorego.

Powikłania i objawy uboczne występujące po leczeniu 5-FU

Pacjenci skarżą się w czasie leczenia podspojówkowego 5-FU na uczucie ciała obcego, na ból gałki ocznej, czasami na zaburzenia widzenia²⁶. Najczęstszymi powikłaniami po stosowaniu 5-FU są patologiczne zmiany w obrębie nabłonka rogówki występujące prawie w 45,8% przypadków²⁶. Pojawiają się w różnym stopniu nasilenia objawów klinicznych, od punktowatych do prawie całkowitych ubytków nabłonka rogówki^{11,26}. Zmiany te goją się zazwyczaj natychmiast po zaprzestaniu podawania 5-FU i po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia: miejscowego podawania kropli antybiotykowych i zasłonięcia oka opatrunkiem. Badania przeprowadzone w USA w ramach 5-fluorouracil filtering study (FFSS) sugerują, że podawanie 5-FU w dawce 5 mg dwa razy dziennie daje wysoki odsetek powikłań rogówkowych. Zmniejszenie dawki dobowej lub rzadsze podawanie leku zmniejsza znacznie liczbę powikłań²⁸, a dawki te są tak samo skuteczne¹⁷. Badania porównawcze z zastosowaniem 5-FU i MMC wskazują na podobieństwo powikłań²¹ ze znacznie częściej występującymi zaburzeniami rogówkowymi w grupie leczonych 5-FU.

Pęczcherze filtracyjne po 5-FU mogą być czasami bardzo cienkie, i cystowate tak, że mogą często prowadzić do przewlekłych lub przejściowych przecieków, a nawet perforacji spojówki^{11,17,25}.

Innymi opisywanymi powikłaniami są: zapalenie naczyń i zapalenie wnętrza gałki ocznej²⁵. Są one związane z występowaniem przejściowych i często niewidocznych przedarć w obrębie pęczcherza filtracyjnego, które mogą być wrotami zakażenia. Olbryzmie i cystowate pęczcherze filtracyjne mogą niekiedy „nawisnąć” na rogówkę, powodując zadrażnienia gałki ocznej i wystąpienie dolegliwości subiektywnych. W tych przypadkach czasem niezbędna jest interwencja chirurgiczna²⁵. Opisywano również przypadki

toksycznego uszkodzenia siatkówki¹⁴ i zwężenia dróg łzowych⁵. Innym rzadko występującym po stosowaniu 5-FU powikłaniem jest hipotonia gałki ocznej, która może prowadzić do makulopatii czy zaćmy²⁸.

Przeciwwskazania do terapii 5-FU

5-FU nie należy podawać w stanach, które mogą predysponować do rozwoju pooperacyjnych powikłań ze strony nabłonka rogówki. Zalicza się tu: niedomykalność powiek, nieprawidłowe wrastanie rzęs, blizny spojówkowe, np. po oparzeniach, bliznowaciejący pemphigoid. Podawane 5-FU po zabiegu operacyjnym, podobnie jak miejscowe zastosowanie steroidów u chorych z istniejącymi przed zabiegiem operacyjnym przewlekłymi zmianami w obrębie rogówki (obrzęk, keratopathia bullosa, keratoconjunctivitis sicca, nawracające erozje rogówki)^{10,11}, może doprowadzić do poważnych powikłań: wtórnych zakażeń prowadzących do owrzodzeń i nawet do perforacji rogówki. Leczenie 5-FU jest przeciwwskazane u chorych po przeszczepieniu rogówki oraz przy stwierdzeniu wczesnego, pooperacyjnego wycieku z rany pooperacyjnej¹¹.

Podsumowanie

Antymetabolity jak np. 5-FU, zwiększają efektywność zabiegu przeciwjaskrowego, poprzez hamowanie proliferacji fibroblastów w obrębie rany pooperacyjnej. Są one wskazane dla oczu z wysokim ryzykiem, ale ich zastosowanie i dawkowanie powinno być dokładnie przeanalizowane ze względu na możliwość wystąpienia powikłań. 5-FU wykazuje nie tylko korzystny wpływ na proces bliznowacenia przetoki pooperacyjnej, ale także na redukcję wczesnych pooperacyjnych stanów zapalnych gałki ocznej, nie zapobiegając jednak pojawiającym się w kilka miesięcy po zabiegu operacyjnym zapaleniom naczyń i naczyń^{6,28}. Zaletą stosowania 5-FU po trabeculectomii jest to, że większość pacjentów nie wymaga dodatkowej terapii hipotensyjnej. Zastosowanie „drug delivery device”, wydaje się być również idealnym rozwiązaniem w ekstremalnych przypadkach jaskry wrodzonej. Codzienne, podspojówkowe iniekcje 5-FU u małego pacjenta wymagałyby wielokrotnych znieczuleń ogólnych. Prawdopodobnie wprowadzenie w przyszłości nowego systemu transportu 5-FU będzie wymagać jedynie jednorazowego znieczulenia do wykonania zabiegu przetokowego, w czasie którego lek implantowany będzie w okolicy rany pooperacyjnej²⁶. Dzięki temu ryzyko miejscowych i ogólnych powikłań, nie tak obojętnych dla młodego, rozwijającego się organizmu dziecka wyraźnie obniżył się. Jak dotychczas pooperacyjne, podspojówkowe iniekcje substancji antyproliferacyjnych takich jak 5-FU stosowane są z dobrym efektem w wielu ośrodkach okulistywnych na całym świecie.

Piśmiennictwo

1. *Allaen R.C., Bellows A.R., Hutchinson B.T., Murphy S.D.*: Filtration Surgery in the Treatment of Neovascular Glaucoma. *Ophthalmology* 89: 1181-1189 (1982). — 2. *Dietze P.J., Feldman*

R.M., Gross R.L.: Intraoperative Application of 5-Fluorouracil during Trabeculectomy. *Ophthalm. Surgery* 10: 662-665 (1992). — 2. *Gressel M.G., Heuer D.K., Parrish R.K.*: Trabeculectomy in Young Patients. *Ophthalmology* 91: 1242-1246 (1984). — 4. *Haidak D.J., Hurwitz B.S., Yeung K.Y.*: Tear-duct fibrosis (Dacryostenosis) due to 5-fluorouracil. *Ann. Int. Med.* 88: 657 (1978). — 5. *Heuer D.K., Gressel M.G., Parrish E.K. II.*: Trabeculectomy in Aphakic Eyes. *Ophthalmology* 91: 1045-1051 (1984). — 6. *Jampel H.D., Jabs D.A., Quigley H.A.*: Trabeculectomy With 5-Fluorouracil for Adult Inflammatory Glaucoma. *Amer. J. Ophthalm.* 109: 168-173 (1990). — 7. *Kay J.S., Litin B.S., Jones M.A., et al.*: Delivery of antifibrotic agents as adjuncts to filtration surgery-Part II: Delivery of 5-fluorouracil and bleomycin in a collagen implant: pilot study in the rabbit. *Ophthalm. Surgery* 17: 796-801 (1986). — 8. *Khaw P.T., Doyle J.W., Sherwood M.B., Grierson I., Schultz G., McGorray S.*: Prolonged Localized Rissue Effects From 5-Minute Exposures to Fluorouracil and Mitomycin C. *Arch. Ophthalm.* 111: 263-267 (1993). — 9. *Kitazawa Y., Kawase K., Matsushita H., Minobe M.*: Trabeculectomy with Mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch. Ophthalm.* 109: 1693-1698 (1991). — 10. *Knapp A., Heuer D.K., Stern G.A., Driebe W.T.*: Serious Corneal Complications of Glaucoma Filtering Surgery With Postoperative 5-Fluorouracil. *Amer. J. Ophthalm.* 103: 183-187 (1987).

11. *Lee D.A., Hersh P., Kersten D., Melamed S.*: Complications of Subconjunctival 5-Fluorouracil Following Glaucoma Filtering Surgery. *Ophthalm. Surgery* 18: 187-190 (1987). — 12. *Lee D.A., Leang K.W., Panek W.C., et al.*: The use of bioerodible polymers and 5-fluorouracil in glaucoma filtration surgery. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci* 29: 1692-1997 (1988). — 13. *Miller R.D., Barber J.C.*: Trabeculectomy in black patients. *Ophthalmic Surgery*. 12: 46-50 (1981). — 14. *Nao-i N., Honda Y.*: Toxic effect of fluorouracil on the rabbit retina. *Amer. J. Ophthalm.* 96: 641-643 (1983). — 15. *Ophir A., Ticho U.*: Trabeculectomy with 5-FU subsequent to circular buckling operation and cataract extraction. *Ann. Ophthalm.* 24: 386-390 (1992). — 16. *Prasquale L.R., Thibault D., Dorman-Pease M.E., et al.*: Effect of topical mitomycin-C on glaucoma filtration surgery in monkeys. *Ophthalmology* 99: 14-18 (1992). — 17. *Rockwood E.J., Parrish R.K.II., Heuer D.K., Skuta G.L., Hodapp E., Palmberg P.F., Gressel M.G., Feuer W.*: Glaucoma Filtering Surgery with 5-Fluorouracil. *Ophthalmology* 94: 1071-1078 (1987). — 18. *Ruderman J.M., Welch D.B., Smith M.F., Shoch D.E.*: A Randomized Study of 5-Fluorouracil and Filtration Surgery. *Amer. J. Ophthalm.* 104: 218-224 (1987). — 19. *Sherwood M.B., Grierson J., Millar L., Hitchings E.A.*: Long-term Morphologic Effects of Antiglaucoma Drugs on the Conjunctiva and Tenon's Capsule in Glaucoma Patients. *Ophthalm.* 96: 327-335 (1989). 20. *Singh G., Wilson M.R., Foster C.S.*: Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 95: 813-21 (1988).

21. *Skuta G.L., Beeson C., Higginbotham E.J., Lichten P.R., Musch D.C., Bergstrom T.J., Klein T.B., Falck F.Y.*: Interoperative Mitomycin versus Postoperative 5-Fluorouracil in High-risk Glaucoma Filtering Surgery. *Ophthalm.* 99: 438-444 (1992). — 22. *Skuta G.L., Parrish R.K.II.*: Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv. Ophthalm.* 32: 149-170 (1987). — 23. *Starita R.J., Fellman R.L., Speath G.L.*: Short and long term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalm.* 92: 938-945 (1985). — 24. *Sturmer J., Broadway D.C., Hitchings R.A.*: Young Patient Trabeculectomy. Assessment of Risk factors for failure. *Ophthalmology* 100: 928-939 (1993). — 25. *Ticho U., Ophir A.*: Late Complications After Glaucoma Surgery With Adjunctive 5-Fluorouracil. *Ophthalmology* 115: 506-510 (1993). — 26. *Watanabe J., Iwata K., Sawaguchi S., Namba K.*: Trabeculectomy with 5-fluorouracil. *Acta Ophthalm.* 69: 455-461 (1991). — 27. *Watson P.G., Grierson I.*: The place of trabeculectomy in the treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 88: 175-196 (1981). — 28. *Whiteside-Michel J., Liebmann J.M., Richt R.*: Initial 5-FU trabeculectomy in Young Patients. *Ophthalmology* 99: 7-13 (1992). — 29. *Weinreb R.N.*: Adjusting the Dose of 5-Fluorouracil after Filtration to Minimize Side Effects. *Ophthalmology* 94: 564-570 (1987). — 30. *Zalish M., Leiba H., Oliver M.*: Subconjunctival Injection of 5-Fluorouracil Following Trabeculectomy for Congenital and Infantile Glaucoma. *Ophthalmic surgery* 23: 203-205 (1992).

31. Fluorouracil Filtering Surgery Study Group: Fluorouracil filtering surgery one-year follow-up. *Amer. J. Ophthalm.* 108: 625-635 (1989).—