

(73)

Farmakologiczne metody zwiększania efektywności zabiegów przetokowych

Pharmacological methods improving the effectiveness of filtering procedures

Jerzy Szaflik, Anna Zaleska-Żmijewska

Z Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

Summary: Different antiproliferative agents: 5- fluorouracil, mitomycin C, growth factors antibodies, cyclosporine A, used as an adjunct to improve the success rate in filtering surgery and most common complications associated with them, are described.

Słowa kluczowe: jaskra, antymetabolity, przeciwciała przeciwko czynnikom wzrostu, cyklosporyna A, zabiegi przetokowe.

Key words: Glaucoma, antiproliferative agents, filtering surgery.

Wstęp

Przyjmuje się, że na jaskrę choruje ok. 70 milionów ludzi na świecie, a do roku 2000 niemal 7 milionów straciło nieodwracalnie wzrok z powodu jaskrowego zaniku nerwu wzrokowego (48). Ze względu na częstość występowania oraz niepomysłne rokowania nieleczona jaskra uznawana jest obecnie za chorobę cywilizacyjną. Jedynym jak do tej pory sposobem leczenia jaskry jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Przystępując do leczenia jaskry, należy sobie uświadomić, że jest to choroba nieuleczalna, a naszym celem jest zahamowanie jej rozwoju i zachowanie użytecznej dla pacjenta ostrości wzroku, gwarantującej mu dobrą jakość życia.

Celem leczenia jest osiągnięcie indywidualnego dla każdego pacjenta i co więcej – zmieniającego się w ciągu jego życia – ciśnienia docelowego (target pressure). Jest to taka wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego, przy którym nie postępuje uszkodzenie jaskrowe zarówno pod względem morfologicznym w obrazie tarczy nerwu, jak i funkcjonalnym, którego odzwierciedleniem jest obraz pola widzenia.

Podstawą leczenia większości rodzajów jaskry jest leczenie zachowawcze farmakologiczne. Nieskuteczność leczenia farmakologicznego lub/ i laserowego albo małe prawdopodobieństwo ich skuteczności, ze względu na wysoki wyjściowy poziom ciśnienia wewnątrzgałkowego, przemawiają za wdrożeniem szybszego leczenia chirurgicznego, zwłaszcza w przypadkach zaawansowanych neuropatii jaskrowych.

Podstawową techniką operacyjną znajdującą zastosowanie w większości rodzajów jaskry jest trabekulektomia.

Wieloośrodkowe badania w Europie dowodzą, że skuteczność pierwotnej trabekulektomii u osób z niskim ryzykiem niepowodzenia zabiegu wynosi 50-80% (41).

Niestety, zgodnie z wynikami wielu badań połowa pacjentów wymaga włączenia leczenia przeciwjaskrowego w ciągu 2 lat od pierwotnej trabekulektomii. Średnie ciśnienie 5 lat po operacji wynosi od

16 mmHg do 21 mmHg i u 35-58% z tych pacjentów obserwowana jest progresja zmian w polu widzenia (41). Dla porównania, gdy ciśnienie śródgałkowe utrzymuje się na poziomie ≤ 15 mmHg, ryzyko pogorszenia pola widzenia dotyczy tylko 6-18% pacjentów (41).

Proces gojenia się rany pooperacyjnej, w tym wypadku przetoki, jest głównym czynnikiem determinującym długotrwałe utrzymywanie się niskiego ciśnienia śródgałkowego i także stanowi główną przyczynę niepowodzenia zabiegu. Nie ma idealnego schematu postępowania zapobiegającego zarastaniu przetoki filtracyjnej.

Opisywano wiele różnych metod, między innymi takie jak:

- ❖ zaprzestanie stosowania sympatykomimetyków po podjęciu decyzji o leczeniu operacyjnym,
- ❖ minimalna urazowość w czasie zabiegu,
- ❖ stosowanie czynników zapobiegających tworzeniu się lub usuwających włókien, np. heparyny, tkankowego aktywatora plazminogenu,
- ❖ stosowanie antagonistów czynników wzrostu, np. przeciwciał przeciwko czynnikom wzrostu (suramina, CAT 152),
- ❖ stosowanie leków o działaniu przeciwzapalnym: steroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- ❖ stosowanie leków hamujących syntezę kwasów nukleinowych: 5-fluorouracylu, mitomycyny C,
- ❖ stosowanie leków o działaniu przeciwskurczowym,
- ❖ stosowanie inhibitorów angiogenezy,
- ❖ stosowanie czynników stymulujących apoptozę komórek fibroblastów.

Skuteczność zabiegów przetokowych znacznie zwiększyła się, gdy zastosowano leki hamujące namnażanie się fibroblastów. Są to leki z grupy antymetabolitów.

Do niedawna stosowanie antymetabolitów było zarezerwowane dla grup wysokiego ryzyka niepowodzenia trabekulektomii. W przypadkach, gdy spodziewamy się zwiększonego ryzyka niepowodzenia, to jest u osób młodych z silnymi zdolnościami regenera-

cyjnymi, w jaskrze wtórnej, a także u osób z zaawansowanymi zmianami jaskrowymi, często już po innych zabiegach przeciwjaskrowych lub obciążonych chorobami naczyniowymi, rozpowszechnione jest wspomaganie śródoperacyjne lekami z grupy cytostatyków. Obecnie coraz powszechniej są one stosowane także w pierwotnych trabekulektomiach, u osób bez obciążonego wywiadu okulistycznego. Za względne wskazania do zastosowania antymetabolitów w pierwotnej trabekulektomii należy uznać (27):

- ❖ wcześniejsze przewlekłe leczenie miejscowe,
- ❖ przewlekłe zapalenie spojówek,
- ❖ wcześniejsze operacje na spojówkach, w tym także operacje odwarstwienia siatkówki.

Zastosowanie antymetabolitów w pierwotnych trabekulektomiach może być korzystne, zwłaszcza gdy zależy nam na osiągnięciu niskiego ciśnienia docelowego, tzn. u pacjentów z jaskrą normalnego ciśnienia, z dużym zagłębieniem jaskrowym tarczy nerwu wzrokowego, z dużymi postępującymi zmianami w polu widzenia, a także gdy obecne są czynniki ryzyka progresji jaskry i chcemy jej przeciwdziałać (27). Inne korzyści są natury ekonomicznej. Niskie ciśnienie śródgałkowe bez leków pozwala pacjentowi na swobodniejsze, bardziej komfortowe życie bez konieczności wpuszczania kropli kilka razy dziennie. Poza tym leki przeciwjaskrowe są drogie, a często również one mogą stać się powodem wystąpienia niepożądanych objawów ubocznych, wpływając na komfort życia i jakość widzenia pacjenta (27).

Według danych Amerykańskiego Towarzystwa Jaskrowego 3/4 chirurgów amerykańskich używa przy trabekulektomii jednego z dwóch antymetabolitów: 5-fluorouracylu lub mitomycyny C (44).

Pierwsze badania nad zastosowaniem 5-fluorouracylu (5-FU) datuje się na lata 80. XX wieku. 5-fluorouracyl jest analogiem pirymidyny, szeroko stosowanym w leczeniu nowotworów. Właściwości hamowania proliferacji fibroblastów poprzez zablokowanie fazy S syntezy DNA oraz wpływ na przemianę RNA sprawiły, że 5-FU stał się uznanym lekiem wspomagającym skuteczność zabiegów przeciwjaskrowych. Powoduje on zahamowanie namnażania fibroblastów, a nie ich śmierć (8). Badania molekularne ostatnich lat dowiodły, że 5-FU ma właściwości antagonizujące transkrypcję i ekspresję genu dla kolagenu 1 A2 (COL1A2), zależną od TGF beta, i w ten sposób blokuje produkcję kolagenu I przez skórne fibroblasty (56).

Oryginalnie był stosowany w postaci iniekcji podspojówkowych 5 mg w 0,5 ml 2 x dziennie przez 7 dni i potem 1 x dziennie przez tydzień (łącznie 21 zastrzyków). Obecnie rzadko jest stosowany w tak dużych ilościach. Najczęściej podaje się od 1 do 10 iniekcji przez kilka tygodni po operacji, w zależności od wskazań. Zwykle jest to 7 zastrzyków codziennie w pierwszym tygodniu po zabiegu i 1 tygodniowo w ciągu kolejnych 6 tygodni.

Zaletą stosowania 5-fluorouracylu jest możliwość późnego kontrolowania procesu gojenia się przetoki i w razie potrzeby odległa interwencja, nawet kilkanaście tygodni po zabiegu. Główna niedogodność to konieczność częstych iniekcji, a co się z tym wiąże – większy dyskomfort dla pacjenta i konieczność częstszych kontroli. Istnieje też ryzyko wprowadzenia leku do gałki ocznej lub wystąpienia wylewów podspojówkowych w czasie wykonywania zastrzyku.

Inne często opisywane powikłania po podaniu 5-FU dotyczą uszkodzeń nabłonka rogówki, przecieków w obrębie cystowatego pęcherzyka, zapalenia pęcherzyka filtracyjnego i przewlekłej hipotonii.

W 1992 roku po raz pierwszy opisano śródoperacyjne zastosowanie 5-fluorouracylu w postaci przymoczek, w stężeniu 50 mg/ml przez 3-5 min (44).

Drugim najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej antymetabolitem jest mitomycyna C.

Mitomycyna C (MMC) jest antybiotykiem wytwarzanym przez *Streptomyces caespitosus*. Charakteryzuje się szczególną strukturą zawierającą 3 grupy o działaniu cytotoksycznym (8,17,49,53). MMC była pierwszym poznany i szeroko stosowanym w terapii nowotworów lekiem alkilującym.

Mitomycyna ulega aktywacji *in vivo* do formy biologicznie czynnej drogą redukcji grupy chinonowej przez system enzymatyczny zależny od NADPH, w warunkach hipoksji. Po aktywacji przez wewnątrzkomórkową reduktazę dochodzi do rozerwania wiązań wewnętrznych w spirali DNA, w wyniku czego ulega zahamowaniu synteza DNA i białka. W komórce gromadzi się nadmiar RNA, powodując jej balonowate rozdęcie. Uszkodzeniu ulega błona komórkowa, w wyniku czego komórka obumiera. Dodatkowo w procesie metabolizowania mitomycyny powstają czynne metabolity, przedłużające jej toksyczne działanie w miejscu podania, oraz wolne rodniki, nasilające uszkodzenie błon komórkowych i struktury DNA. Działanie hamujące syntezę DNA najwyraźniej występuje w późnej fazie G1 oraz we wczesnej fazie S cyklu komórkowego (5,49,53,55). Dobrze rozmieszcza się w organizmie, ale nie przechodzi przez barierę krew – mózg. W hodowli tkankowej wykazano, że mitomycyna C hamuje replikację fibroblastów przez okres 4-6 tygodni, z tym że w większości nie powoduje ich śmierci. Populacja fibroblastów w 85-90% traci zdolność podziału (49,53).

MMC jest lekiem droższym niż 5-fluorouracyl. 5-fluorouracyl jest dostarczany w postaci roztworu stabilnego w temperaturze pokojowej i nie traci swej aktywności do końca daty ważności na opakowaniu. Mitomycyna jest pakowana w postaci pudru z mannitolem i musi być bezpośrednio przed użyciem rozcieńczona wodą destylowaną. Gotowy roztwór MMC można użyć w ciągu 7 dni, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej i chroniony przed światłem dziennym, lub w ciągu 14 dni, gdy umieścimy go w lodówce.

Już w latach 60. zaczęto stosować roztwory MMC jako pierwszy lek alkilujący w leczeniu nowotworów pierwotnych, np. raka płuc, przewodu pokarmowego, pęcherza moczowego, jajnika, piersi oraz guzów przerzutowych, np. do płuc czy do wątroby (4).

MMC stosowana jest w terapii nowotworów jako jedyne leczenie lub jako leczenie wspomagające np. wcześniej wykonaną resekcję guza. Może być podawana ogólnie lub miejscowo.

Właściwości MMC, hamujące proliferację fibroblastów, znalazły zastosowanie w okulistyce w miejscowym leczeniu:

1. spojówkowej i rogówkowej dysplazji nabłonka – krople (58),
2. skrzydlika, zwłaszcza nawrotowego – krople, iniekcje podspojówkowe, przymoczek (37,40,5),
3. czerniaka złośliwego spojówki – krople (10,15),
4. pierwotnej i nabytej melanozy z atopią – krople (10,15),
5. ciężkich wiosennych zapaleń spojówki i rogówki – krople (1),
6. w chirurgii refrakcyjnej – przymoczek.

Zastosowanie mitomycyny C w trabekulektomii

Po raz pierwszy śródoperacyjne podanie MMC w czasie trabekulektomii zostało opisane przez Chena i wsp. w 1981 roku (7). Od tego momentu zaczęto się interesować skutecznością działania oraz powikłaniami związanymi z zastosowaniem tego cytostatyku.

Dwa randomizowane, wieloosrodkowe badania z 1991 roku i 1992 roku dowiodły większej skuteczności MMC w utrzymaniu

niskiego ciśnienia śródgałkowego w porównaniu z pooperacyjnie stosowanym 5-fluorouracylem (25,45).

Według Skuty i wsp. liczba powikłań po użyciu każdego z tych antymetabolitów jest podobna, z wyjątkiem znacznie częściej spotykanych po 5-FU ubytków nabłonka rogówki. Podobnie jak Kitazawa (25) wykazał on, że stosując MMC, uzyskujemy ostatecznie niższe ciśnienia śródgałkowe niż w trabekulektomii z 5-FU (45).

Zwracano szczególną uwagę na zastosowanie wspomaganie tymi lekami pierwotnych trabekulektomii, bez wysokiego ryzyka niepowodzenia. U większej liczby pacjentów przy zastosowaniu MMC udało się doprowadzić do co najmniej 30% spadku ciśnienia śródgałkowego w odniesieniu do wartości wyjściowych (54). Porównywano również te dwa cytostatyki, podawane w podobny sposób jako przymocza śródoperacyjnie – MMC średnio 0,4 mg/ml przez 2-5 min, 5-FU-50 mg/ml przez 5 min (44,47,54). Nie wykazano w rocznych obserwacjach znamienych różnic w sukcesie operacji (44).

Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za bliznowacenie i zarastanie przetoki filtracyjnej, a co za tym idzie – niepowodzenie operacji, jest proliferacja i migracja podspojówkowych fibroblastów oraz syntetyzowanie przez nie kolagenu i innych zewnątrzkomórkowych substancji.

Według większości autorów główną rolę w długotrwałym utrzymywaniu się niskiego ciśnienia śródgałkowego po trabekulektomii z mitomycyną C odgrywa nadmierna filtracja w obrębie pęcherzyka. Jest to wynik zmian w architekturze pęcherzyka filtracyjnego. W badaniach histopatologicznych tkanki podspojówkowej i twardówkowej poddanych działaniu MMC stwierdzano całkowicie zaburzoną prawidłową strukturę tkanek: utratę tkanki łącznej, brak fibroblastów, dezorganizację kolagenu, duże wolne przestrzenie między włóknami kolagenowymi, wydłużenie włókien kolagenowych. Zahamowanie proliferacji fibroblastów jest miejscowe jedynie w rejonie podania antymetabolitu (23,35). Nuyts i wsp. na podstawie badań w mikroskopie elektronowym tkanek poddanych działaniu MMC wysunuli wniosek, że może ona powodować również śmierć fibroblastów i komórek śródbłonna naczyń krwionośnych w obszarze podania. Według nich ma więc wpływ na blokowanie angiogenezy poprzez uszkodzenie śródbłonna naczyń i komórek macierzystych rąbka. Według Nuytsa MMC początkowo hamuje namnażanie się fibroblastów i zmniejsza ich żywotność. W późniejszej fazie prowadzi do ich śmierci (35).

Dietelhorst i wsp. uważają, że głównym mechanizmem obniżenia ciśnienia śródgałkowego po śródoperacyjnym podaniu MMC jest jej działanie cyklodestrukcyjne, czyli zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej przez niszczące działanie na struktury ciała rzęskowego, co zostało potwierdzone badaniami histopatologicznymi (12,42).

Do końca nie poznano stężenia MMC w cieczy wodnistej, które działając toksycznie na nabłonek bezbarwnikowy ciała rzęskowego, nie wywiera podobnego efektu na znajdujące się w bliskim sąsiedztwie komórki śródbłonna rogówki czy fotoreceptory siatkówki. Wielu autorów starało się znaleźć odpowiedź na pytania, jakie są optymalne stężenie i dawka mitomycyny C, które nie powodowałyby groźnych dla narządu wzroku powikłań. Wielu autorów uważa, że zarówno czas aplikacji, jak i stężenie leku powinno być indywidualnie uzależnione od czynników ryzyka niepowodzenia zabiegu filtracyjnego.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Jaskrowego w pierwotnych trabekulektomiach powinno się stosować dawkę 0,4 mg/ml przez 2 minuty (44).

Najczęściej używane są stężenia od 0,2 do 0,5 mg/ml. Różny jest też czas aplikacji: od 1 do 5 minut.

W przypadku pierwotnych trabekulektomii, wspomaganym miejscowym podaniem MMC, sukces operacji, czyli utrzymywanie się ciśnienia śródgałkowego ≤ 21 mmHg bez leków, sięga w wielu pracach wartości zbliżonych do 90% lub większych, natomiast w grupach zwiększonego ryzyka niepowodzenia operacji przetokowej procenty te są niższe, średnio 65-75% (8,19,24,27,33,34,39,41,44,57). Są to jednak wartości większe niż sukces samej trabekulektomii bez wspomaganie cytostatykami (średnio 45%). Częściej też w tych grupach pacjentów zachodzi konieczność dodatkowego leczenia przeciwjaskrowego lub/ i przeciwzapalnego. U pacjentów z niskim ryzykiem niepowodzenia operacji zastosowanie mitomycyny C w pierwotnej trabekulektomii daje średnie ciśnienie śródgałkowe od 4 do 10 mmHg (33).

Powikłania

Stosowanie antymetabolitów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zarówno wczesnych, jak i odległych w czasie. Najczęściej spotykanym jest zbyt niskie ciśnienie śródgałkowe, czyli hipotonia. Według większości autorów jest to ciśnienie poniżej 8 mmHg lub 6 mmHg. Zbyt niskie ciśnienie śródgałkowe, utrzymujące się przez co najmniej pierwsze 2 tygodnie po trabekulektomii z użyciem antymetabolitów, jest wynikiem zarówno nadmiernej filtracji przez pęcherzyk filtracyjny, jak i uszkodzenia nabłonka ciała rzęskowego. Zwiększone ryzyko hipotonii występuje u osób młodych (19,38), z niewielkiego stopnia krótkowzrocznością (27), w pierwotnych trabekulektomiach (24,26,27,33,34), przy dłuższym czasie aplikacji MMC oraz przy zbyt wczesnym, przed upływem 2 tygodni od operacji, przecięciu laserowym szwów twardówkowych (27).

W związku z zaburzeniem funkcjonowania tkanki podspojówkowej i twardówkowej w miejscu podania cytostatyku często dochodzi do tworzenia się dużych cienkościennych, słabo unaczynionych pęcherzyków filtracyjnych (4,35). Nieprawidłowe funkcjonowanie pęcherzyka prowadzi do przecieków w jego obrębie, pojedynczych lub wieloogniskowych. Przy śródoperacyjnym zastosowaniu antymetabolitów częściej dochodzi do wczesnych nieszczelności w obrębie pęcherzyka, które zwykle ulegają samoistnemu wycofaniu. Przy zastosowaniu mitomycyny procent przecieków wynosi 4,2-10%. Jest on porównywalny z występującym po trabekulektomiach bez antymetabolitów, ale w przypadku MMC pojawiają się one szybciej.

Makulopatia hipotoniczna, będąca poważnym powikłaniem mogącym trwale pogorszyć ostrość wzroku, zdarza się po trabekulektomiach z antymetabolitami w 3-15% przypadków.

Jednym z najgroźniejszych, bo mogących prowadzić do trwałego znacznego pogorszenia ostrości wzroku, jest zapalenie wnętrza gałki ocznej, często poprzedzane przez zapalenie pęcherzyka filtracyjnego lub mu towarzyszące. Już sama interwencja chirurgiczna zwiększa ryzyko infekcji. Nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania zakażeń pęcherzyka filtracyjnego i rozwoju zapalenia wnętrza gałki ocznej po trabekulektomii bez (1,3%) oraz z zastosowaniem antymetabolitów (5-FU-1,3%, MMC – 1,1%).

Zarówno sama jaskra leczona farmakologicznie, jak i zabieg operacyjny mogą być również czynnikami przyspieszającymi rozwój zaćmy (13). W wielu pracach pogorszenie widzenia z powodu postępujących zmętnień w soczewkach występuje na zbliżonym poziomie, tzn. od 15 do 38%, i nie wykazuje zależności od zastosowania śródoperacyjnie mitomycyny C (13,31,27).

Znany jest toksyczny wpływ mitomycyny C na struktury gałki ocznej przy jej bezpośrednim podaniu do komory przedniej czy ciała szklistego. W badaniach na królikach Derrick i wsp. obserwowali całkowite zmętnienie i pogrubienie rogówki po 72 godzinach od podania do komory przedniej 50 μ l roztworu MMC o stężeniu 0,5 mg/ml. W badaniu histologicznym wykazano całkowite zniszczenie komórek śródbłonna rogówki (11).

Badania Kawasego i wsp. dowiodły, że mitomycyna C, przy podaniu w stężeniu 0,4 mg/ml przez 5 min na odpreparowany płatek twardówki, osiąga stężenie 5,4-12 μ g/g w strukturach beleczkowania kąta przesączania (21). Jest to duże stężenie, uznane za toksyczne i co więcej w bliskim kontakcie z komorą przednią. Na tej podstawie McDermontt i wsp. wysnuli przypuszczenie, że istnieje możliwość toksycznego wpływu MMC na śródbłonek rogówki, nawet przy jej podaniu przed otwarciem komory przedniej (28). Dreyer i wsp. porównywali utratę komórek śródbłonna po zabiegach trabekulektomii wspomaganą mitomycyną C lub 5-fluorouracylem. W rocznym okresie obserwacji odpowiednio zanotowano spadek o 8% liczby komórek śródbłonna po zastosowaniu 5-fluorouracylu i 7% po MMC (25). Liczby te nie różnią się znamienne od opisywanych przez innych autorów procentów po trabekulektomiach bez wspomaganie chemioterapeutykami. Nie zanotowano też znaczących zmian w morfologii komórek śródbłonna po roku od operacji (13). W badaniach funkcjonowania śródbłonna jako bariery po operacji przetokowej z użyciem MMC wykazano, że zastosowanie antymetabolitu działa przejściowo toksycznie na śródbłonek. Prawidłowe funkcjonowanie bariery śródbłonkowej zaobserwowano po 6 miesiącach od zabiegu (50).

Ideałem nowoczesnej terapii hamującej procesy bliznowacenia jest zastosowanie leku, który miałby jedynie miejscowe toksyczne działanie, bez wpływu na pozostałe odcinki gałki ocznej.

Oprócz najczęściej stosowanych, 5-FU i MMC, w badaniach klinicznych są również inne leki mogące korzystnie wpływać na stan przetoki operacyjnej. Do chwili obecnej jednak żaden z nich nie znalazł powszechnego zastosowania klinicznego.

Jednym z przykładów prób wykorzystania wcześniej już stosowanego chemioterapeutyku jest suramina. Suramina jest substancją, która specyficznie hamuje działanie czynników wzrostu przez kompetycyjne wiązanie się z ich receptorami obecnymi na komórkach dzielących się. W latach 50. XX wieku została zsyntetyzowana jako lek przeciw pasożytniczy. Działa hamująco na enzym odwrotną transkryptazę. Jest analogiem heparyny. Wśród czynników wzrostu, których działanie może być blokowane przez suraminę, należy wymienić: TGF 1,2,3, PDGF A, B, E, G, F, IGF-I, IGF-II, a także cytokiny (32).

Sposób podania leku jest podobny jak w przypadku MMC, tzn. w czasie operacji na spongostanie w stężeniu 200-250 mg/ml, objętość 0,1 ml przez 5 min. W okresie pooperacyjnym wykonywane są dwie iniekcje z suraminy do pęcherzyka w takim samym stężeniu jak w czasie operacji w 2. i 4. dobie (32).

W doświadczalnych badaniach na królikach Mietz i wsp. wykazali podobny do mitomycyny C wpływ suraminy na hamowanie proliferacji fibroblastów (32). Funkcjonowanie pęcherzyka filtracyjnego znamienne wydłużyło się w grupach z podaną suramią lub mitomycyną C w porównaniu z grupą placebo. Znamienne obniżenie ciśnienia śródgałkowego utrzymywało się dłużej w grupie z mitomycyną C w porównaniu z grupą z podaną śródoperacyjnie suramią.

W 2001 roku zostały opublikowane przez Mietza pierwsze kliniczne badania z zastosowaniem suraminy u ludzi. Lek ten podano

10 pacjentom z zaawansowanymi zmianami jaskrowymi i słabymi rokowaniami co do funkcji widzenia. Grupę tę porównywano z grupą pacjentów z podaną śródoperacyjnie mitomycyną C. W obu grupach zanotowano znamienne obniżenie ciśnienia śródgałkowego po trabekulektomii, ale w grupie z MMC po 18-miesięcznych obserwacjach notowano mniejszą średnią liczbę stosowanych leków obniżających ciśnienie śródgałkowe. Stwierdzono mniej powikłań hipotonii, odłączenia naczyniówki czy pogorszenia ostrości wzroku po zastosowaniu miejscowym auraminy (31). Jednakże podkreślić należy, że grupa ta była wysoko wyselekcjonowana, spośród pacjentów z dużym ryzykiem niepowodzenia trabekulektomii. Z wielu doniesień różnych autorów wiadomo także, że procent wyżej wymienionych powikłań jest zwykle zdecydowanie mniejszy wśród takich pacjentów w porównaniu z pierwotnymi trabekulektomiami. Do roku 2003 była to jedyna opublikowana praca dotycząca użycia suraminy wśród ludzi i zapewne jej stosowanie wymagać będzie jeszcze wielu analiz porównawczych (31).

W chwili obecnej prowadzone są w Polsce i na świecie wieloosrodkowe badania kliniczne nad zastosowaniem ludzkich monoklonalnych przeciwciał, które neutralizują TGF beta 2 (CAT 152). Wcześniej badania na królikach dowiodły, że podanie 7 podspojówkowych iniekcji z 1 mg/ml CAT 152 w znamienny sposób poprawiło skuteczność i wydłużyło czas funkcjonowania przetoki u zwierząt doświadczalnych. Wykazano znamiennej redukcję kolagenu podspojówkowego zarówno w porównaniu z grupą kontrolną placebo, jak i z grupą z podanym pooperacyjnie w takich samych ilościach i formie 5-fluorouracylem. Zastosowanie CAT 152 poprawiło też morfologię pęcherzyka filtracyjnego i było lepiej tolerowane, to znaczy bez przedłużającej się epikeratopatii (29).

Inną próbą wpływu na mechanizmy zarostania przetoki filtracyjnej jest zastosowanie leku immunosupresyjnego cyklosporyny A (52). W badaniach *in vitro* wykazano, że cyklosporyna A ma zdolność do kontrolowania proliferacji komórek fibroblastów poprzez indukowanie ich apoptozy (9). W klinicznych, randomizowanych badaniach stwierdzono podobny odsetek skuteczności trabekulektomii z miejscowym zastosowaniem kropli z cyklosporyny A w ze śródoperacyjnym podaniem MMC (52).

Należy zwrócić uwagę, że brak jest istotnych danych w piśmiennictwie polskim, dotyczących zarówno efektywności, jak i działań ubocznych podawanych śródoperacyjnie cyostatyków.

PIŚMIENNICTWO: 1. Akman A., Bilezikci B., Kucukerdonmez C., Demirhan B., Aydin P.: *Suramin modulates wound healing of rabbit conjunctiva after trabeculectomy: comparison with mitomycin C*. *Curr. Eye Res.*, 2003, 26, 37-43. 2. Akpek E. K., Hasiripi H., Christen W. G., Kalayci D.: *A randomized trial of low-dose topical mitomycin C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis*. *Ophthalmology* 2000, 107 (2), 263-269. 3. Anduze A. L., Burnett J. M.: *Indications for and complications of mitomycin-C in pterygium surgery*. *Ophthalmic Surgery & Lasers*, 1996, 27, 667-673. 4. Apostolov V. I., Siarov N. P.: *Subconjunctival injection of low-dose Mitomycin-C for treatment of failing human trabeculectomies*. *Int. Ophthalmol.*, 1996-97, 20, 101-105. 5. Berreta G., Cartei, Girdali T.: *Mitomycin C. Pharmacology and clinical uses*. Minerva Medica Publishers, Turin, 1990. 6. Buffenn A. N., Saetre S. B., Higginbotham E. J., Musch D. C., Kincaid M. C.: *Transconjunctival mitomycin C as an adjunct to conventional glaucoma filtration surgery in rabbits*. *J. Glaucoma*,

- 1997, 6, 314-318. 7. Chen C. W., Huang H. T., Bair J. S., Lee C. C.: *Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma*. J. Ocul. Pharmacol., 1990, 6, 175-182.
8. Costa V. P., Moster M. R., Wilson R. P., Schmidt C. M., Gahdham S., Smith M.: *Effects of topical mitomycin C on primary trabeculectomies and combined procedures*. B. J. Ophthalmol. 1993; 77: 693-697. 9. Cristofanilli M., Pescosolido N., Risuelo G., Scarsella G.: *A murine culture model for post-trabeculectomy antifibrotic treatment: Induction of apoptosis by Cyclosporin*. Acta Ophthalmol. Scand., 2001, 79, 309-312. 10. Demirci H., McCormick S. A., Finger P. T.: *Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations*. Arch. Ophthalmol. 2000, 118: 885-91.
11. Derrick R. J., Pasquale L., Quigley H. A., Jampel H.: *Potential toxicity of mitomycin C*. Arch. Ophthalmol., 1991, 109, 1635. 12. Diestelhorst M., Krieglstein G. K.: *Effect of mitomycin C on aqueous humor flow after trabeculectomy*. Ophthalmologie, 1995, 92, 542-545. 13. Dreyer E. B., Chaturvedi N., Zurakowski D.: *Effect of Mitomycin C and Fluorouracil-supplemented trabeculectomies on the anterior segment*. Arch. Ophthalmol., 1995, 113, 578-580. 14. El-Harazi S. M., Feldman R. M., Villanueva G., Carter-Dawson L., Mietz H., Chuang A. Z.: *Low-dose postoperative transconjunctival application of mitomycin C in rabbit trabeculectomy*. J. Glaucoma, 1999, 8, 374-379. 15. Finger P. T., Czechowska G., Liarikas S.: *Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia*. Br. J. Ophthalmol., 1998, 82, 476-479. 16. Frucht-Pery J., Sugar J., Baum J., Sutphin J. E., Pe'er J., Savir H., Holland E. J., Meisler D. M., Foster J. A., Folberg R., Rozenman Y.: *Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience*. Ophthalmology, 1997, 104, 2085-2093. 17. Glaubiger D., Ramu A.: *Antitumor antibiotics. Mitomycin C. Pharmacological principles of cancer treatment*. Chabner B (wyd.), W. B. Saunders Comp., 1982, 407-410. 18. Hagiwara Y., Yamamoto T., Kitazawa Y.: *The effect of mitomycin C trabeculectomy on the progression of visual field defect in normal-tension glaucoma*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2000, 238, 232-236. 19. Jacobi P. C., Dietlein T. S., Krieglstein G. K.: *Adjunctive mitomycin C in primary trabeculectomy in young adults: a long-term study of case-matched young patients*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1998, 236, 625-627. 20. Kański J. J., McAllister J. A., Solmon J. F.: *Jaskra*. Urban & Partner, Wrocław, 1998.
21. Kawase K., Matsushita H., Yamamoto T., Kitazawa Y.: *Mitomycin concentration in rabbit and human ocular tissues after topical administration*. Ophthalmology, 1992, 99, 203. 22. Khaw P. T., Doyle J. W., Sherwood M. B., Smith M. F., McGorray S.: *Effects of intraoperative 5-fluorouracil or mitomycin C on glaucoma filtration surgery in the rabbit*. Ophthalmology, 1993, 100, 367-372. 23. Khaw P. T., Sherwood M. B., Doyle W., Smith M. F., Grieson I., McGorray S., Schulz G. S.: *Intraoperative and postoperative treatment with 5-Fluorouracil and mitomycin C: long term effects in vitro on subconjunctival and scleral fibroblasts*. Int. Ophthalmol., 1992, 16, 381-385. 24. Kim Y. Y., Sexton R. M., Shin D. H., Kim C., Ginde S. A., Ren J., Lee D., Kupin T. H.: *Outcomes of primary phakic trabeculectomies without versus with 0,5- to 1-minute versus 3- to 5-minute mitomycin C*. Am. J. Ophthalmol., 1998, 126, 755-762. 25. Kitazawa Y., Kawase K., Matsushita H., Minobe M.: *Trabeculectomy with mitomycin: a comparative study with fluorouracil*. Arch. Ophthalmol., 1991, 109, 1693-1698. 26. Kitazawa Y., Suemori-Matsushita H., Yamamoto T., Kawase K.: *Low-dose and high-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open angle glaucoma*. Ophthalmology, 1993, 100, 1624-1628. 27. Kupin T. H., Juzych M. S., Shin D. H., Khatana A. K., Oliver M. M. G.: *Adjunctive mitomycin C in primary trabeculectomy in phakic eyes*. Am. J. Ophthalmol., 1995, 119, 30-39. 28. McDermott M. L., Wang J., Shin D. H.: *Mitomycin and the human corneal endothelium*. Arch. Ophthalmol., 1994, 112, 533-537. 29. Mead A. L., Wong T. T., Cordeiro M. F., Anderson I. K., Khaw P. T.: *Evolution of anti-TGF-beta2 antibody as a new postoperative anti-scarring agent in glaucoma surgery*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003, 44, 3394-33401. 30. Mietz H., Jacobi P. C., Krieglstein G. K.: *Postoperative application of mitomycin for trabeculectomies*. Arch. Ophthalmol., 2000, 118, 1341-1348. 31. Mietz H., Krieglstein G. K.: *Suramin to enhance glaucoma filtering procedures: a clinical comparison with mitomycin C*. Ophthalmic. Surg. & Lasers, 2001, 32, 358-369. 32. Mietz H.: *Filtering glaucoma operations can growth factor blockers replace antimetabolites?* Ophthalmologie, 1997, 94, 242-247. 33. Mirza G. E., Karakucuk S., Dogan H., Erkilic K.: *Filtering surgery with mitomycin C in uncomplicated (primary open angle) glaucoma*. Acta Ophthalmologica, 1994, 72, 155-161. 34. Nuyts R. M., Vernimmen R. C., Webers C. A.: *Mitomycin C primary trabeculectomy in primary glaucoma of white patients*. J. Glaucoma, 1997, 6, 293-297. 35. Nuyts R. M., Felten P. C., Pels E., Langerhorst C. T., Geijssen H. C., Grossniklaus H. E., Greve E. L.: *Histopathologic effects of mitomycin C after trabeculectomy in human glaucomatous eyes with persistent hypotony*. Am. J. Ophthalmol., 1994, 118, 225-237. 36. Olivier M. M., Kupin T. H., McDermott M. L., Shin D. H.: *Intracameral tissue plasminogen activator in neovascular glaucoma*. Arch. Ophthalmol., 1993, 111, 586. 37. Panda A., Das G. K., Tuli S. W., Kumar A.: *Randomized trial of intraoperative mitomycin C in surgery for pterygium*. Am. J. Ophthalmol., 1998, 125, 59-63. 38. Perkins T. W., Gangnon R., Ladd W., Kaufman P. L., Heatley G. A.: *Trabeculectomy with mitomycin C: intermediate-term results*. J. Glaucoma, 1998, 7, 230-236. 39. Rasheed el S.: *Initial trabeculectomy with intraoperative mitomycin-C application in primary glaucomas*. Ophthalmic Surgery & Lasers, 1999, 30, 360-366. 40. Rubinfeld R. S., Stein R. M.: *Topical mitomycin-C for pterygia: is single application appropriate?* Ophthalmic Surgery & Lasers, 1997, 28, 662-669. 41. Scott I. U., Greenfield D. S., Schiffman J., Nicoleta M. T., Rueda J. C., Tsai J. C., Palmberg P. F.: *Outcomes of primary trabeculectomy with the use of adjunctive mitomycin*. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 286-291. 42. Schraermeyer U., Diestelhorst M., Bieker A., Theisohn M., Mietz H., Ustundag C., Joseph G., Krieglstein G. K.: *Morphologic proof of the toxicity of mitomycin C on the ciliary body in relation to different application methods*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1999, 237, 593-600. 43. Shin D. H., Simone P. A., Song M. S., Reed S. Y., Juzych M. S., Kim C., Hughes B. A.: *Adjunctive subconjunctival mitomycin C in glaucoma triple procedure*. Ophthalmology, 1995, 102, 1550-1558. 44. Singh K., Mehta K., Shaikh N. M., Tsai J. C., Moster M. R., Budenz D. L., Greenfield D. S., Chen P. P., Cohen J. S., Baerveldt G. S., Shaikh S.: *Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-Fluorouracil. Prospective randomized clinical trial*. Ophthalmology, 2000, 107, 2305-2309. 45. Skuta G. L., Beeson C. C., Higginbotham E. J., et al.: *Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma – filtering surgery*. Ophthalmology, 1992, 99, 438-444. 46. Skuta G., Parrish R.: *Wound healing in glaucoma filtering surgery*. Surv. Ophthalmol., 1987, 32, 149-170. 47. Smith M. F., Doyle J. W., Nguyen Q. H., Sherwood M. B.: *Results of intraoperative 5-fluorouracil or lower dose*

- mitomycin-C administration on initial trabeculectomy surgery*. J. Glaucoma, 1997, 6, 104-110. **48.** Sommer A.: *Epidemiology as it relates to screening for glaucoma*. Sur. Ophthalmol., 1989, 33, 441, 12/6/01. **49.** Spanswick V. J., Cummings J., Smyth J. F.: *Current issues in the enzymology of mitomycin C metabolic activation*. General Pharmacology, 1998, 31, 539-544. **50.** Szymanski A., Gierek-Łapińska A., Koziak M., Gierek-Ciaciura S.: *A fluorophotometric study of corneal endothelium after trabeculectomy using different concentrations of Mitomycin-C*. Int. Ophthalmol. 1996-1997, 20, 95-99. **51.** Turacali M. E., Gunduz K., Aktan G., Sencer H.: *Topical cyclosporine as a possible new antimetabolite in trabeculectomy*. Ophthalmic Surg. & Lasers, 1996, 27, 438-444. **52.** Turacli E., Gunduz K., Aktan G., Tamer C.: *A comparative clinical trial of mitomycin C and cyclosporin A in trabeculectomy*. Eur. J. Ophthalmol., 1996, 6, 398-401. **53.** Verweij J., Pinedo H. M.: *Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations*. Anti-Cancer Drugs, 1990, 1, 5-13. **54.** Vijaya L., Mukhesh B. N., Shantha B., Ramalingam S., Sathi Devi A. V.: *Comparison of low-dose intraoperative mitomycin-C vs. 5-fluorouracil in primary glaucoma surgery: a pilot study*. Ophthalmic Surgery & Lasers, 2000, 31, 24-30. **55.** Watanabe J., Sawaguchi S., Fuku-
chi T., Abe H., Zhou L.: *Effects of mitomycin C on the expression of proliferating cell nuclear antigen after filtering surgery in rabbits*. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1997, 235, 234-240. **56.** Wendling J., Marchand A., Mauviel A., Verrecchia F.: *5-fluorouracil blocks transforming growth factor-beta-induced alpha 2 type I collagen gene (COL1A2) expression in human fibroblasts via c-Jun NH2-terminal kinase/ activator protein-1 activation*. Mol. Pharmacol., 2003, 64, 707-713. **57.** Wilensky J. T., Chen T. C.: *Long-term results of trabeculectomy in eyes that were initially successful*. Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1996, 94, 147-64. **58.** Wilson M. W., Hugerford J. L., George S. M., Madreperla S. A.: *Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia*. Am. J. Ophthalmol., 1997, 124, 303-311. **59.** WuDunn D. cantor L. B., Palanca-Capistrano A. M., Hoop J., Alvi N. P., Finley C., Lakhani V., Burnstein A., Knotts S. L.: *A prospective randomized trial comparing intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin mitomycin in primary trabeculectomy*. Am. J. Ophthalmol., 2002, 134, 521-528.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.02.2004 r. (440).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Anna Zaleska- Żmijewska
Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny
ul. Sierakowskiego 13
03-709 Warszawa