

(38)

Betaksolol w zapobieganiu posteroïdowym zwiykom cinienia wewnrzgakowego u pacjentów po keratotomii radialnej

Betaksolol in prevention from steroid-induced intraocular pressure elevations in patients after radial keratotomy

Bartomiej J. Kauzny

Z Kliniki Okulistycznej Akademii Medycznej w Bydgoszczy
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jzef Kauzny

Summary: Purpose: To investigate the effect of 0,25% betaxolol (Betoptic S) in the normal myopia eye, on steroid-induced intraocular pressure (IOP) elevations in patients undergoing radial keratotomy.
Material and methods: Radial keratotomy was performed on 27 patients (43 eyes). All these patients during the period of 3 months after surgery were treated with 0,1% dexamethasone drops in decreasing doses and 0,25% betaxolol (Betoptic S) drops twice a day. Ophthalmic examination and IOP measurements were made on 1, 2, 3, 14, 30, 60 day after operation.
Results: During 3 months of postoperative period 27,9% of eyes had IOP exceeding 25 mm Hg, or had an increase of IOP of 10 mm Hg or more.
Conclusions: The results of the current study and the study published by the author previously lead to conclusion, that 0,25% betaxolol (Betoptic S) in the normal myopia eye, decreases the risk of steroid-induced IOP elevation in patients after radial keratotomy, but does not prevent it.

Sowa kluczowe: keratotomia radialna, posteroïdowe zwiyki cinienia wewnrzgakowego, deksametazon, betaksolol.

Key words: radial keratotomy, steroid-induced intraocular pressure elevations, dexamethasone, betaxolol.

Glikokortykosteroidy ze wzgldu na swoje silne działanie przeciwzapalne znajdują szerokie zastosowanie w medycynie, również w okulistyce. Już w latach pidziesitych stwierdzono, że stosowane miejscowo i systemowo mog wywoy wzrost cinienia wewnrzgakowego (cw) nie tylko u pacjentów z jaskr, ale także u osób z prawdziwym cw (1,2,11). Udowodniono jednak, że nie u wszystkich chorych miejscowa terapia kortykosteroidami powoduje wzrost cw. W całej populacji to niekorzystne działanie uboczne stwierdza się u 18-36% osób (17). Szczególnie predysponowane są osoby z jaskr otwartego kąta (2), ale również u pacjentów z wysoką krótkowzrocznością prawdopodobieństwo wystpienia posteroïdowych zwiyek cw jest wyższe niż w całej populacji (13).

W przypadkach długotrwałego utrzymywania się posteroïdowych zwiyek cw występuje duże ryzyko nieodwracalnego upośledzenia funkcji oka (4,7). Spadea i wsp. na podstawie badań elektrofizjologicznych wykazali natomiast, że krótkotrwałe zwiyki cw po stosowaniu steroidów nie upośledzają czynności siatkówki i nerwu wzrokowego (16).

Miejscowo stosowane kortykosteroidy rni si między sobą między innymi się, z jaką wpywj na cw. Do tych, ktorch stosowanie wiąże się ze znacznym ryzykiem podwyszenia cw, należą: 0,1% deksametazon i 1% prednizolon, natomiast do tych obarczo-

nych mniejszym ryzykiem zaliczamy: 1% rimeksolon, 0,1% fluormetolon oraz 1% medryson (10,12).

Istnieje wiele okulistycznych wskaza do długotrwałej miejscowej steroidoterapii. Jednym z nich jest stan po keratotomii radialnej, kiedy to terapia trwa na ogół od kilku tygodni do kilku miesięcy i obejmuje osoby krótkowzroczne, w zwizku z czym ryzyko wystpienia posteroïdowych zwiyek cw w tych przypadkach jest wysokie. Liczba publikacji dotyczących tego problemu jest jednak niewielka (9). W ostatnich latach pojawiło się natomiast wiele prac oceniających dokładność pomiarów cw po operacjach refrakcyjnych rogówki (3,5,6,14). Autorzy są zgodni, że po zabiegach PRK i LASIK pomiary cw są fałszywie zaniżone o wartość od 2 do 4 mmHg, co wizane jest ze zmniejszeniem centralnej grubości rogówki. Wnioski dotyczące keratotomii radialnej nie są tak jednoznaczne. Faucher i wsp. zanotowali obniżenie się cw po keratotomii radialnej średnio o 1 mmHg (5), ale inni autorzy nie stwierdzili takiej zalenoci (3,14).

Wobec braku publikacji dotyczących posteroïdowych zwiyek cw u pacjentów po keratotomii radialnej przed pięcioma laty w bydgoskiej klinice podjęto badania, ktorch celem było dokonanie oceny tego zjawiska. Zastosowano metodyk podobną jak w niniejszej pracy, z tą rnic że obecnie w okresie pooperacyjnym pacjenci

oprócz 0,1% deksametazonu otrzymywali 0,25% betaksolol (Betoptic S) 2 razy dziennie. W poprzednich badaniach w okresie pooperacyjnym zanotowano wzrost cw powyżej 25 mmHg w 37,7% badanych oczu. Dodatkowo u 3,3% oczu z niskim wyjściowym cw stwierdzono wzrost większy niż 10 mmHg, jednak cw w tych oczach nie przekroczyło 25 mmHg. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że u krótkowidzów po keratotomii radialnej stosujących 0,1% deksametazon w okresie pooperacyjnym wyraźne zwyżki cw wystąpiły w 41% oczu. W omawianych badaniach średnie maksymalne cw w okresie pooperacyjnym wynosiło u kobiet 21,46 mmHg, a u mężczyzn 25,14 mmHg (9).

Problem posteroïdowych zwyżek cw dotyczy nie tylko pacjentów po keratotomii radialnej, która powoli przechodzi do historii. Również po wielu innych operacjach okulistycznych (np. LASIK) i w leczeniu licznych schorzeń oczu niekiedy długotrwałe stosuje się miejscową steroidoterapię.

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności 0,25% betaksololu (Betoptic S) stosowanego 2 razy dziennie do worka spojówkowego w zapobieganiu posteroïdowym zwyżkom cw u pacjentów po keratotomii radialnej.

Wcześniej podobnym zagadnieniem zajęli się Galin i wsp. Badali oni skuteczność laserowej trabekuloplastyki w zapobieganiu zwyżkom cw wywołanym długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów u pacjentów po keratotomii radialnej. W swojej publikacji, która ukazała się w 2000 roku, stwierdzili, że u 28% pacjentów w ciągu 4 tygodni po operacji cw wzrasta o 6 mmHg lub więcej (8). W tym samym roku Scherer i Hauber donieśli o korzystnym wpływie latanoprostu na podwyższone cw u pacjentów leczonych z różnych powodów sterydami podawanymi do worka spojówkowego. 0,005% latanoprost stosowany jeden raz dziennie, włączony już po stwierdzeniu zwyżki, obniżał cw średnio o 28% (15).

Materiał i metodyka

Ocenie poddano 27 pacjentów (16 kobiet – 26 oczu i 11 mężczyzn – 17 oczu), u których w 43 oczach wykonano keratotomię radialną. U 16 osób (59,3%) zabieg wykonano na obojgu oczach. Najmłodszy pacjent miał 21 lat, najstarszy – 48 lat (średnio $29,46 \pm 8,22$ roku). Ekwiwalent sferyczny wady wzroku zawierał się w przedziale od -0,50 do -13,00 dioptrii (średnio $-5,03 \pm 2,81$).

Keratotomię radialną wykonywano techniką amerykańską. Liczba nacięć wynosiła od 4 do 8, a ich głębokość sięgała 100% grubości rogówki w centrum. U wszystkich chorych od pierwszego dnia po operacji stosowano 0,1% deksametazon (Maxitrol) według schematu: 1-2 krople przez pierwsze 2 tygodnie 4 razy dziennie, przez następne 2 tygodnie 3 razy dziennie, przez dalszy miesiąc 2 razy dziennie i przez ostatni miesiąc 1 raz dziennie. Równocześnie z kroplami steroidowymi pacjenci otrzymywali 0,25% betaksolol (Betoptic S) 2 razy dziennie po 1-2 krople. Chorzy, u których we wczesnym okresie stwierdzono hiperkorekcję wady, nie otrzymywali miejscowo steroidów i nie byli włączani do badań. W przypadkach wyraźnych zwyżek cw zmniejszano dawkę kropli steroidowych lub je odstawiano.

Cw mierzono tonometrem bezkontaktowym (Reichert, USA) przed operacją oraz w 1., 2., 3., 14., 30., 60., 90. dobie po zabiegu. W przypadkach stwierdzenia podwyższonego cw pomiary weryfikowano tonometrem aplanacyjnym, a ponadto cw kontrolowano częściej i wydłużono czas obserwacji. Cw oznaczano zawsze w godzinach przedpołudniowych. Za znaczny wzrost cw uznano

zwyżkę powyżej 25 mmHg lub o 10 mmHg w stosunku do wyjściowego.

Przed operacją oraz przy każdej wizycie kontrolnej wykonywano pełne badanie okulistyczne. Przed zabiegiem oraz po zakończeniu leczenia dokonywano komputerowej oceny pola widzenia.

Istotność statystyczną zwyżek cw zbadano za pomocą testu t-Studenta dla zmiennych zależnych. Weryfikację istotności różnic między kobietami a mężczyznami wykonano za pomocą testu χ^2 . Do porównania istotności różnic pomiędzy grupą osób, u których wystąpiły zwyżki cw, a grupą bez zwyżek zastosowano test U Manna-Whitneya. Jako graniczny poziom istotności statystycznej przyjęto $p = 0,05$, a różnice o poziomie istotności $p = 0,01$ i niższym uznano za znacząco istotne statystycznie.

Wyniki

Przed operacją ciśnienie cw zawierało się w przedziale od 10 mmHg do 21 mmHg, wynosząc średnio $14,29 \pm 2,84$ mmHg dla całej badanej grupy, dla kobiet $13,83 \pm 2,76$ mmHg, a dla mężczyzn $15,00 \pm 2,89$ mmHg (tab. I). W pierwszych trzech dobach po zabiegu stwierdzono obniżenie się średniego cw (ryc. 1). W tym okresie u 7 osób (16,28%) wystąpił spadek cw poniżej 10 mmHg, jednak u żadnej z nich cw nie było niższe niż 5 mmHg. Począwszy od 14. doby przez cały okres obserwacji średnie cw, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, było wyższe od wyjściowego. Najwyższe średnie cw stwierdzono w 30. dobie, następnie zanotowano tendencję spadkową, jednak w 90. dobie cw nadal pozostawiło na poziomie wyższym niż przed operacją. Wzrost cw w 14., 30., 60. i 90. dobie był wysoce znamienny statystycznie w odniesieniu do cw przed operacją (tab. I).

Cw wyższe niż 25 mmHg stwierdzono w 11 oczach (25,6%), u kobiet w 7 oczach (26,9%), a u mężczyzn w 4 oczach (23,5%). Dodatkowo w jednym kobiecym oku z niskim wyjściowym cw stwierdzono wzrost większy niż 10 mmHg, jednak cw w tym oku nie przekroczyło 25 mmHg. W badanym materiale zwyżki cw wystąpiły łącznie w 12 oczach, co stanowi 27,9%.

Dla całej badanej grupy średnie maksymalne cw wynosiło $22,00 \pm 7,95$ mmHg. U kobiet maksymalne cw wahało się od 12 mmHg do 41,7 mmHg i wynosiło średnio $22,11 \pm 8,00$ mmHg, a u mężczyzn zawierało się w przedziale od 9,5 mmHg do 45 mmHg i wynosiło średnio $21,81 \pm 8,12$ mmHg.

Różnica w częstości występowania posteroïdowych zwyżek cw u kobiet i u mężczyzn nie jest statystycznie istotna ($\chi^2 = 0,00$). Nie stwierdzono również istotnego statystycznie związku między występowaniem zwyżek cw a wiekiem pacjentów ($p = 0,824$), wyjściową wadą wzroku ($p = 0,919$), czy też wyjściowym poziomem cw ($p = 0,505$).

Ze względu na ściśle określone terminy badań kontrolnych trudno dokładnie określić, po jakim czasie od rozpoczęcia steroidoterapii pojawiały się zwyżki cw. Niemniej w pięciorgu (11,63%) oczach już w 14. dobie po operacji stwierdzono cw powyżej 25 mmHg, w kolejnych pięciorgu (11,63%) oczach pojawiła się znaczna zwyżka cw w 30. dniu po operacji, w 60. dobie nie stwierdzono wystąpienia zwyżki u pacjentów z cw do tej pory prawidłowym, a w 90. dniu po zabiegu do grupy osób ze zwyżkami dołączyło jeszcze dwóch (4,65%) pacjentów.

Stwierdzenie podwyższonego cw wymagało podjęcia odpowiedniego postępowania. U pięciu pacjentów wystarczyło zmniejszenie dawek lub odstawienie deskametazonu, dwóch pacjentów

Czas Time Płeć Sex	Przed zabiegiem Before surgery	1. doba day 1	2. doba day 2	3. doba day 3	14. doba day 14	30. doba day 30	60. doba day 60	90. doba day 90	Maksymalne po zabiegu Maximal after surgery
Łącznie Whole group	14,29 ±2,84	10,43 ±3,33	11,92 ±3,41	12,56 ±3,86	19,91 ±5,78	21,31 ±7,85	19,09 ±6,58	18,59 ±4,53	28 22,00±7,95
Poziom p p value					0,000004	0,000005	0,000468	0,0000	0,000001
Kobiety Female	13,82 ±2,76	10,38 ±3,30	11,38 ±3,33	11,00 ±3,70	20,38 ±5,15	21,44 ±7,36	20,63 ±8,32	19,16 ±2,8	22,11 ±8,00
Mężczyźni Male	15,00 ±2,89	10,50 ±3,49	12,50 ±3,56	14,90 ±2,86	19,20 ±6,86	21,10 ±9,00	17,409 ±3,64	17,77 ±6,29	21,81 ±8,12

Tab. I. Zmiany średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w okresie pooperacyjnym w całym materiale, u kobiet i u mężczyzn (mmHg). Istotność różnicy cw w stosunku do wartości przed zabiegiem.

Tab. I. Changes of mean intraocular pressure in postoperative period in whole group, in female and in male group (mmHg). Statistical significance of changes of intraocular pressure comparing to before surgery values.

dotąd dodatkowo otrzymywało 2% dorzolamid (Trusopt), a dwóch 2% dorzolamid (Trusopt) oraz acetazolamid (Diuramid) przez 3 dni. U dwóch pacjentów, u których stwierdzono zwyżkę cw w 90. dobie, uzyskano normalizację w ciągu kolejnych 14 dni, natomiast u wszystkich pozostałych pacjentów objętych badaniami w 90. dniu cw nie przekraczało 25 mmHg.

U żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono pogorszenia ostrości wzroku czy pola widzenia, nie zaobserwowano również zmian tarczy nerwu wzrokowego.

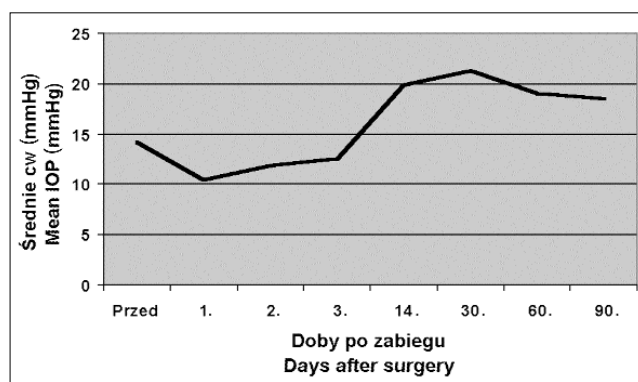
Omówienie

W pierwszych trzech dniach po keratotomii radialnej obserwowaliśmy niewielkie obniżenie się średniego cw. Spowodowane to było przede wszystkim tym, że u 16,28% oczu wystąpił spadek cw poniżej 10 mmHg, co mogło być związane z wystąpieniem mikroperforacji rogówek. Jednak u żadnego pacjenta cw nie było niższe niż 5 mmHg.

Mimo stosowania betaksololu terapia 0,1% deksametazonem już w 14. dobie po operacji spowodowała w 11,63% oczu zwyżkę cw powyżej 25 mmHg. W kolejnych 11,63% oczu znaczna zwyżka cw pojawiła się w 30. dniu po operacji, w 60. dobie nie stwierdzono zwyżki cw u pacjentów, u których było ono do tej pory dobre, a w 90. dniu po zabiegu zanotowano zwyżki cw jeszcze w 4,65% oczu.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że u krótkowidzów po keratotomii radialnej stosujących 0,1% deksametazon i 0,25% betaksolol w okresie pooperacyjnym znaczne zwyżki cw wystąpiły w 27,9% oczu.

Przed pięcioma laty przeprowadzono badania, w których zastosowano podobną metodykę jak w niniejszej pracy, z tą różnicą, że wtedy w okresie pooperacyjnym pacjenci otrzymywali tylko 0,1% deksametazon. Odnotowano, że u krótkowidzów po keratotomii radialnej stosujących 0,1% deksametazon w okresie pooperacyjnym znaczne zwyżki cw wystąpiły w 41% oczu (9). Porównując wyniki otrzymane w obu badaniach, możemy stwierdzić, że zastosowanie 0,25% betaksololu u pacjentów po keratotomii radialnej zmniejsza ryzyko wystąpienia znacznych posteroïdowych zwyżek cw o 32%. W obecnych badaniach w grupie mężczyzn uzyskano obniżenie



Ryc. 1. Zmiany średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego w okresie pooperacyjnym w całym materiale (mmHg).

Fig. 1. Changes of mean intraocular pressure in postoperative period in whole group (mmHg).

średniego maksymalnego cw (21,81±8,12) w stosunku do wyników sprzed pięciu lat (25,14±8,87), ale wśród kobiet nie stwierdzono takiej tendencji (obecnie: 22,11±8,00; przed pięcioma laty: 21,46±7,51).

Uzyskane wyniki świadczą o tym, że 0,25% betaksolol wyraźnie zmniejsza ryzyko wystąpienia posteroïdowych zwyżek cw, ale im nie zapobiega. Wyniki badań przeprowadzonych przez Galina dowodzą, że trabekuloplastyka laserowa również nie rozwiązuje tego problemu, a uzyskane korzyści są zbliżone do tych, które daje zastosowanie 0,5% betaksololu (8).

Wobec doniesienia o dobrych efektach monoterapii 0,005% latanoprostem w leczeniu posteroïdowych zwyżek cw (15) celowe wydaje się przeprowadzenie badań oceniających działanie analogów prostaglandyn u pacjentów z krótkowzrocznością otrzymujących długotrwale kortykosteroidy po zabiegach refrakcyjnych rogówek.

0,1% deksametazon należy do kortykosteroidów o największym potencjale wywoływania zwyżek cw. Mając na uwadze częstość występowania zwyżek cw w czasie długotrwałej terapii 0,1% deksametazonem oraz trudności w zapobieganiu tym zwyżkom, należy rozważyć szersze stosowanie kortykosteroidów o mniejszym

wplywie na cw.

Wniosek

U krótkowidzów po keratotomii radialnej zastosowanie w okresie pooperacyjnym 0,25% betaksololu równocześnie z 0,1% deksametazonem wyraźnie zmniejsza ryzyko wyståpienia posteroïdowych zwyżek cw, ale im nie zapobiega.

PIŚMIENNICTWO: 1. Armaly M. F.: *Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I: the effect of dexamethasone in the normal eye.* Arch. Ophthalmol., 1963, 70, 482-491. 2. Armaly M. F.: *Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. II: the effect of dexamethasone in the glaucomatous eye.* Arch. Ophthalmol., 1963, 70, 492-499. 3. Burvenich H., Sallet G., De Clercq J.: *The correlation between IOP measurement, central corneal thickness and corneal curvature.* Bull. Soc. Belge. Ophthalmol., 2000, 276, 23-26. 4. Chrzanoska-Srzednicka K.: *Kortykoidy a jaskra.* Klin. Oczna, 1974, 44, 421-423. 3. Faucher A., Gregoire J., Blondeau P.: *Accuracy of Goldmann tonometry after refractive surgery.* J. Cataract Refract. Surg., 1997, 23, 832-838. 4. Filipecka I., Gierek-Ciaciura S.: *Zmiana grubości rogówki a pomiar ciñnienia wewnåtrzgåtkowego po zabiegach chirurgii refrakcyjnej.* Klin. Oczna, 2001, 103, 25-27. 5. Francois J., Vitoria-Troncoso V.: *Corticosteroid glaucoma.* Ophthalmologica, 1977, 174, 195-209. 6. Galin M. A., Gould H., Hofmann I.: *Does laser*

trabeculoplasty prevent steroid glaucoma? Ophthalmol. Surg. Lasers, 2000, 31, 107-110. 7. Kałuźny J. J., Kałuźny B. J.: *Posteroïdowe zwyżki ciñnienia wewnåtrzgåtkowego u osób po keratotomii radialnej.* Klin. Oczna, 1999, 101, 339-342. 8. Leibowitz H. M., Bartlett J., Rich R., McQuirter H., Stewart R., Assil K.: *Intraocular Pressure-Raising Potential of 1,0% Rimexolon in Patients Responding to Corticosteroids.* Arch. Ophthalmol., 1996, 114, 933-937. 9. Linner E.: *Adrenocortical steroids and aqueous humor dynamics.* Doc. Ophthalmol., 1959, 13, 210-220. 10. Mindel J., Tavittian H., Smith H., Walker E.: *Comparative Ocular Pressure Elevation by Medrysone, Fluorometholone and Dexamethasone Phosphate.* Arch. Ophthalmol., 1980, 98, 1577-1578. 11. Podos S., Becker B., Morton W.: *High myopia and primary open glaucoma.* Am. J. Ophthalmol., 1966, 62, 1039. 12. Sastry S. M., Sperduto R. D., Waring G. O.: *Radial keratotomy does not affect intraocular pressure.* Refract. Corneal Surg., 1993, 9, 459-464. 13. Scherer W. J., Hauber F. A.: *Effect of latanoprost on intraocular pressure in steroid-induced glaucoma.* J. Glaucoma, 2000, 9, 179-182. 14. Spadea L., Dragani T., Magni R., Rinaldi G., Balestrazzi E.: *Effect of myopic excimer laser photorefractive keratectomy on the electrophysiologic function of the retina and optic nerve.* J. Cataract Refract. Surg., 1996, 22, 906-909. 15. Tripathi R. C., Parapuram S. K., Tripathi B. J., Zhong Y., Chalam K. V.: *Corticosteroids and glaucoma risk.* Drugs and aging, 1999, 15, 439-450.

Praca wplynęła do Redakcji 4.11.2002 r. (163).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. med. Bartłomiej J. Kałuźny
ul. Kilińskiego 3
85-670 Bydgoszcz