

(52)

Podspojówkowe zastosowanie 5-fluorouracylu po leczeniu operacyjnym jaskry metodą sklerektomii głębokiej – wskazania, powikłania, wstępna ocena skuteczności

Subconjunctival application of 5-fluorouracil (5-FU) following surgical treatment of glaucoma with deep sclerectomy – indications, complications and initial evaluation of efficacy

Małgorzata Wojtulewicz, Marek Rękas, Joanna Wierzbowska

Z Kliniki Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Summary: Purpose: 5-FU is an antimetabolite which increases efficacy of deep sclerectomy by inhibiting subconjunctival fibrosis and fibroblast proliferation. The objective of the study was to analyze glaucoma patients who had undergone sclerectomy and in a post-surgery period required subconjunctival 5-FU injections.
Material and methods: Out of 120 patients who had undergone deep sclerectomy between January through November 2004, 17 were included in the study since they required subconjunctival 5-FU injections in a post-operative period. The analysis comprised of: (1) indications for antimetabolite administration; (2) time that elapsed from the surgery to the first antimetabolite administration; (3) mean dosage; (4) complications observed; and (5) initial evaluation of the treatment.
Results: In 13 patients (76.4%), the indication for 5-FU application was persistent intraocular pressure exceeding 15 mmHg; in one patient (5.8%), the 5-FU treatment was started due to an abrupt increase of the pressure from hypotony; in 6 subjects (35.2%), it was the thickening and vascular dilatation in the filtering bleb; in one subject (5.8%) encapsulated filtering bleb. Mean time of administering 5-FU was between the 2nd and 3rd week following surgery. Mean number of injections applied was 3.7 (18.5 mg 5-FU). The following complications were encountered: corneal superficial punctuate keratopathy (6 subjects), choroidal detachment (1 person), irregular astigmatism (1 person). In most cases IOP was well controlled by the end of the follow-up period (≤ 15 mmHg).
Conclusions: 5-FU is safe and does not increase the perioperative risk, and has turned out to be effective in most cases of increased scarring in the filtering bleb site.

Słowa kluczowe: jaskra, sklerektomia głęboka, 5-fluorouracyl, dysfunkcja pęcherzyka filtracyjnego.
Key words: glaucoma, deep sclerectomy, 5-fluorouracil, filtering bleb dysfunction.

Wstęp

Sklerektomia głęboka, wprowadzona po raz pierwszy przez Fiodorowa w 1989 r. (1), zaliczana jest obecnie do kanonu operacji przeciwjaskrowych. Zabieg ten polega na usunięciu głębokiej warstwy twardówki i otwarciu zewnętrznej ściany kanału Schlemma z pozostawieniem nieznaruszonej warstwy przyrąbkowej błony Descemeta i trabekulum, czyli tzw. membrany filtracyjnej (trabecular-Descemet membrane), co ma miejsce w przypadku sklerektomii niepenetrującej oraz przerwania tej membrany w sytuacji wykonania sklerektomii penetrującej.

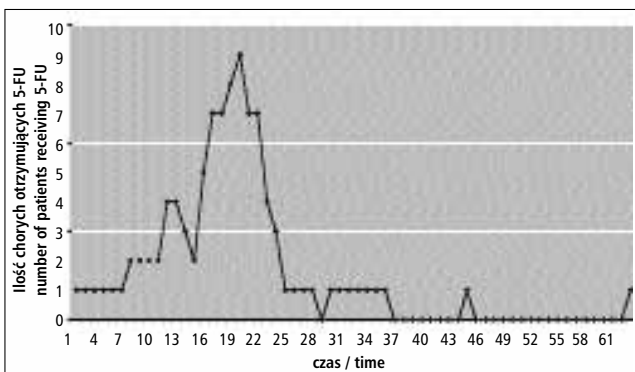
W celu przedłużenia funkcjonowania membrany filtracyjnej oraz zagwarantowania właściwej wydolności pęcherzyka filtracyjnego, co stanowi główny czynnik determinujący długotrwałe utrzymywanie się niskiego ciśnienia wewnątrzgałkowego, stosuje się needling, goniopunkturę, suturolizę oraz antymetabolity (mitomycynę C lub 5-fluorouracyl).

Zastosowanie 5-FU w okulistyce zainicjował Blumenkrautz w 1982 r. w leczeniu witreoretinopatii (2). W 1984 r. Gressel i wsp. zastosowali 5-FU w zabiegach filtracyjnych w jaskrze wstępnie na

modelu zwierzęcym, potem u człowieka (3). Początkowo zastosowanie antymetabolitów było zarezerwowane do leczenia pacjentów z grupy wysokiego ryzyka niepowodzenia operacji przetokowych z powodu bliznowacenia i proliferacji fibroblastów w miejscu poduszki filtracyjnej.

Za czynniki ryzyka uznano: nieskuteczny zabieg filtracyjny w wywiadzie, zbliznowacenia spojówki po wcześniejszej operacji w kwadrantach górnych, pseudosoczewkowość, bezsoczewkowość, młody wiek, długotrwałe stosowanie leków przeciwjaskrowych, nawracające zapalenia błony naczyniowej, jaskrę u przedstawicieli rasy czarnej, jaskrę krwotoczną oraz pourazową (2,3,4,5,6,7). Obecnie po dokładnym oszacowaniu skutecznej dawki i profilu ryzyka zastosowania 5-FU coraz więcej chirurgów wprowadza antymetabolity u pacjentów z niskim ryzykiem niepowodzenia operacji z nadzieją na poprawienie wyników końcowych również w tej grupie (2,5,6,8,9).

Celem pracy jest analiza przypadków chorych z jaskrą, poddanych zabiegom sklerektomii, wymagających w późniejszym okresie pooperacyjnym zastosowania iniekcji podspojówkowych z 5-FU, jak również przedstawienie wskazań do leczenia iniekcjami z antymetabolitu, średniego czasu upływającego od zabiegu do rozpoczęcia leczenia, średniej zastosowanej dawki preparatu oraz określenie bezpieczeństwa podspojówkowego podawania leku i dokonanie wstępnej oceny skuteczności.



Ryc. 1. Podspojówkowe zastosowanie 5-FU po operacji sklerektomii głębokiej.

Fig. 1. Subconjunctival application of 5-FU after deep sclerectomy.

Materiał i metody

Spośród 120 osób, u których wykonano zabieg sklerektomii głębokiej, analizie retrospektywnej poddano 17 oczu u 17 chorych (7 kobiet i 10 mężczyzn) w wieku od 56 do 85 lat (średnia wieku 70 lat), które wymagały w późniejszym okresie pooperacyjnym podspojówkowego podawania 5-FU. Operację wykonywał jeden chirurg w Klinice Okulistycznej WIM w Warszawie w okresie od stycznia do listopada 2004 r. Spośród 17 chorych u 14 występowała jaskra pierwotna, u 3 – jaskra wtórna otwartego kąta. W 13 przypadkach wykonano sklerektomię w połączeniu z fakoemulsyfikacją, w 4 – samą sklerektomię głęboką. Badania przeprowadzono dobę przed zabiegiem operacyjnym, w 1. dobie po operacji, następnie co 3 dni przez pierwsze 2 tygodnie, 2x w tygodniu przez kolejne 2 tygodnie, po 1 miesiącu kontrole odbywały się 1x w tygodniu, po 2 miesiącach zakończono okres obserwacji. Ocenie poddane zostały: ostrość wzroku, ciśnienie wewnątrzgałkowe mierzone za pomo-

cą tonometru aplanacyjnego Goldmanna, wygląd poduszki filtracyjnej i przedni odcinek oka w badaniu w lampie szczelinowej oraz tylny odcinek za pomocą wznikowania pośredniego z użyciem soczewki Volka. Wskazaniami do podania 5-FU były pogrubienie i wrastanie naczyń w spojówkę w obrębie poduszki filtracyjnej, otorbianie się pęcherzyka filtracyjnego lub pooperacyjny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego >15 mmHg (2,3,5). 5-FU aplikowano w dawce po 5 mg, podspojówkowo, 180° od miejsca rany operacyjnej, w okolicy załamka dolnego po wcześniejszym miejscowym znieczuleniu Alcainą. Schemat podawania leku był dwojaki: iniekcje stosowano dzień po dniu, rzadziej co 2. dzień w zależności od stanu miejscowego przetoki filtracyjnej i regulacji ciśnień wewnątrzgałkowych. Maksymalna przewidywana dawka wynosiła 6 iniekcji. 5-FU odstawiano w przypadku dobrej regulacji ciśnień lub wystąpienia powikłań. W okresie pooperacyjnym wszyscy chorzy dodatkowo otrzymywali do worka spojówkowego kortykosteroidy z antybiotykiem oraz niesterydowe leki przeciwzapalne.

Do oceny stopnia regulacji ciśnień wewnątrzgałkowych zastosowano dwa kryteria. Za dobrą regulację uznano wartości ciśnień ≤15 mmHg, za względnie dobrą – ciśnienie <21 mmHg niezależnie od stosowanych leków przeciwjaskrowych (2,5,10,11,12).

Wyniki

Spośród 17 osób otrzymujących podspojówkowo iniekcje z 5-FU po zabiegach sklerektomii głębokiej u 13 chorych (76,4%) wskazaniem do rozpoczęcia leczenia antymetabolitem był brak dobrej regulacji ciśnień w okresie pooperacyjnym (IOP > 15 mmHg). W przypadku 1 osoby wartość ciśnienia była prawidłowa, a o rozpoczęciu aplikacji 5-FU zdecydował gwałtowny skok ciśnienia z poziomu hipotonii. W pozostałych przypadkach wskazaniami do podawania 5-FU były otorbianie się pęcherzyka filtracyjnego u 1 osoby (5,8%) oraz pogrubienie i przekrwienie spojówki w obrębie poduszki filtracyjnej u 6 osób (35,2%). Średni czas, który upłynął od operacji do momentu rozpoczęcia leczenia 5-FU, wynosił 16,2 dni ± 9,5 (ryc. 1). Zastosowano średnią dawkę 18,5 mg 5-FU (3,7 iniekcji). W 1 przypadku podano 1 dawkę leku, maksymalna liczba dawek wynosiła 6.

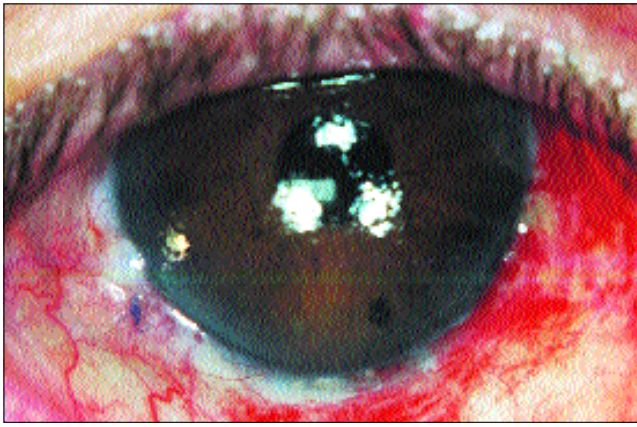
Powikłania wystąpiły u 8 osób (47%): ubytki nabłonka rogówki u 6 osób (35,2%), odłączenie naczyniówki u 1 osoby (5,8%). W 1 przypadku zaobserwowano zmiany powierzchni rogówki o charakterze astygmatyzmu nieregularnego. Ubytki nabłonka rogówki były przejściowe i ustąpiły po odstawieniu fluorouracylu (ryc. 2).

Odłączenie naczyniówki obserwowano skroniowo, na dalekim obwodzie. Po zastosowaniu leczenia uległo cofnięciu (ryc. 3).

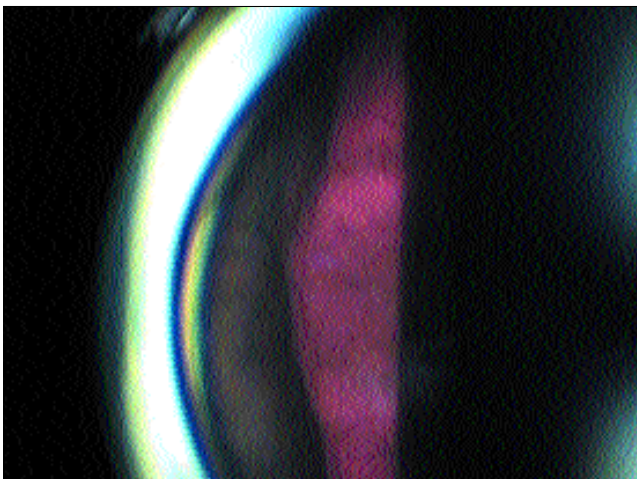
Astygmatyzm nieregularny był również zjawiskiem przejściowym, utrzymującym się 4 tygodnie (ryc. 4).

Wyniki badań poddano analizie statystycznej, posługując się testem t-Studenta dla prób zależnych. Poziom istotności w pracy ustalono następująco: $p < 0,05$.

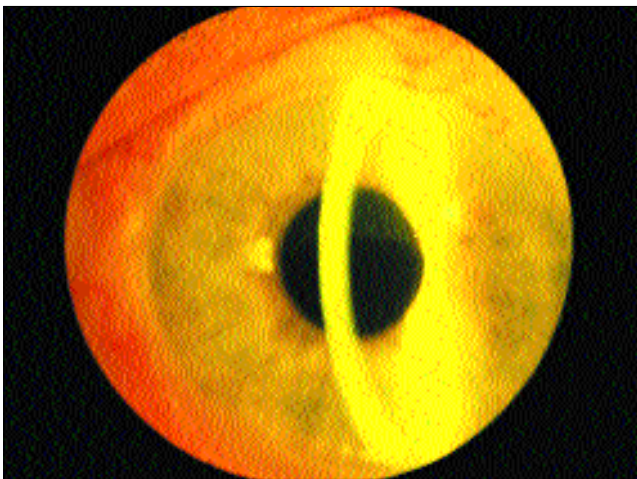
Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe przed zabiegiem operacyjnym (To) wynosiło $20,5 \pm 5,5$ mmHg, w pierwszej dobie po zabiegu (T1) $11,8 \pm 3,8$ mmHg ($p < 0,05$), w momencie rozpoczęcia leczenia 5-FU (T2) – $19,5 \pm 4,0$ mmHg, bezpośrednio po zakończeniu iniekcji (T3) – $13,5 \pm 2,9$ mmHg ($p < 0,05$), natomiast dwa miesiące po zabiegu (T4) kształtowało się w przedziale $14,6 \pm 3,5$ mmHg (ryc. 5). Pomiędzy To i T4 zaistniała również różnica statystycznie ($p < 0,05$), a wybrana metoda – sklerektomia głęboka z podspojówkowym zastosowaniem 5-FU – okazała się skuteczna w okresie 2 miesięcy od operacji.



Ryc. 2. Ubytki nabłonka rogówki po leczeniu 5-FU.
Fig. 2. Corneal superficial punctate keratopathy after 5-FU treatment.



Ryc. 3. Odłączenie naczyniówki po leczeniu 5-FU.
Fig. 3. Choroidal detachment after 5-FU treatment.



Ryc. 4. Zmiany rogówki po leczeniu 5-FU.
Fig. 4. Corneal changes after 5-FU treatment.

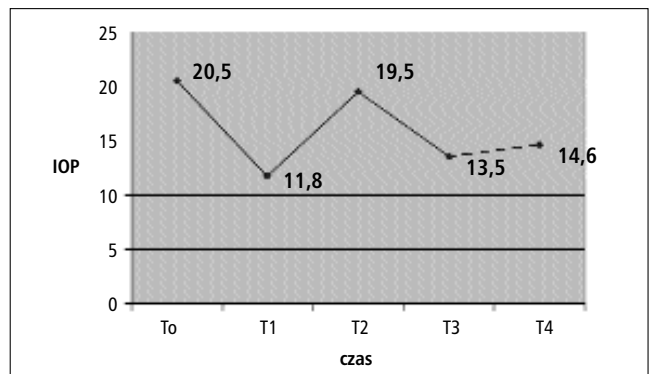
Dobłą regulację ciśnienia wewnątrzgałkowego w momencie zakończenia obserwacji uzyskano u 10 osób (58,8%), względnie dobrą zaś u 17 osób (100%). Trzech chorych wymagało dodatkowo leczenia farmakologicznego. W dwóch przypadkach do terapii włączono 1 lek, w jednym 2 leki.

Dyskusja

5-fluorouracyl jest analogiem pirymidyny. Efekt antyproliferacyjny polega na blokowaniu syntezy tymidyny, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA. 5-FU działa selektywnie na fazę S (synthesis) i fazę G2 (growth) syntezy DNA i RNA w cyklu komórkowym (3). W efekcie 5-FU hamuje proliferację fibroblastów, dodatkowo uszkadzając je, a także blokuje produkcję kolagenu I przez fibroblasty skórne (3,13). Zalecana przez FFSSG (Fluorouracil Filtering Surgery Study Group) dawka 5-FU we wczesnym okresie pooperacyjnym wynosi 10 mg dziennie przez 7 dni, potem 5 mg dziennie przez tydzień (łączna dawka 105 mg – 21 iniekcji) (3). Obecnie rzadko podaje się go w takich ilościach. Zauważa się spadek średniej stosowanej dawki. Akarsu i wsp. (14) aplikowali 5-FU podspojówkowo przeciętnie 4 ± 1 razy (22,4 mg 5-FU), Mora i wsp. (2) $5,3 \pm 2,7$ (26,5 mg 5-FU), Lewandowska i wsp. (5) 7 razy (35 mg 5-FU). W naszym badaniu średnia liczba iniekcji wynosiła 3,7, a średnia całkowita podana dawka – 18,5 mg 5-FU. 5-fluorouracyl zwykle stosuje się już od 1. tygodnia (6,7,12,13,15). W badaniu średni czas rozpoczęcia iniekcji przypadł na przełom 2. i 3. tygodnia.

Podspojówkowe stosowanie 5-FU umożliwia kontrolę procesu gojenia poduszki filtracyjnej oraz elastyczną modulację momentu rozpoczęcia leczenia. Zmniejsza to koszty terapii i sumaryczną wielkość zastosowanej dawki. W pracy przedstawiono dwa kryteria oceny stopnia regulacji ciśnień wewnątrzgałkowych. Kryterium I zakłada, że w okresie pooperacyjnym IOP powinno być utrzymane na poziomie ≤ 15 mmHg. Takie wartości zazwyczaj prowadzą do stabilizacji pola widzenia i zachowania stałej ostrości wzroku (2,5,10,12). Kryterium II (IOP < 21 mmHg), pomimo że traci na aktualności, jako częściej stosowane w dotychczas opisywanych badaniach, umożliwia analizę porównawczą wyników z różnych ośrodków (3,4,6,9,14,15).

W badaniu dobrą regulację ciśnień 2 miesiące po zabiegu operacyjnym uzyskano według I kryterium w 58,8%, według II kryterium w 100%. Mora i wsp. (2) w obserwacji trwającej średnio 16 miesięcy ± 10 otrzymali według I kryterium 72%, według II – 92%, Singh i wsp. (16) po 2 latach według I – 80%, Akarsu i wsp. (14) po roku według II – 73,6%.



Ryc. 5. Średnie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w trakcie obserwacji. IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe w mmHg, To – IOP przed operacją, T1 – IOP w 1. dobie po operacji, T2 – IOP w dniu rozpoczęcia iniekcji z 5-FU, T3 – IOP po ostatniej iniekcji 5-FU, T4 – IOP na zakończenie obserwacji (2 miesiące po operacji).

Fig. 5. Mean intraocular pressure during follow-up. IOP – intraocular pressure (IOP) in mmHg, To – preoperative IOP, T1 – IOP at 1st day after operation, T2 – IOP at the beginning of 5-FU injection, T3 – IOP at the end of 5-FU injection, T4 – IOP at the end of 2-months follow-up.

Efekt antyproliferacyjny po 5-FU dotyczy nie tylko fibroblastów, ale również pozostałych proliferujących tkanek. Na tym tle rozwijają się objawy uboczne po antymetabolitach. Powikłania obserwowano w 47% oczu: ubytki nabłonka rogówki (35,2%), odłączenie naczyniówki (5,8%), astygmatyzm nieregularny (5,8%). Ciężkich powikłań nie odnotowano, natomiast te występujące w badaniu okazały się przejściowe. Na liczbę powikłań zasadniczy wpływ miała prawdopodobnie mała wielkość całkowitej podanej dawki 5-FU. Natomiast u Akarsu i wsp. (14) po zastosowaniu 22,4 mg 5-FU wystąpiły ubytki nabłonka rogówki (10,5%), odłączenie naczyniówki (2,7%), u Mora i wsp. (2) (26,5 mg 5-FU) kolejno 23% i 8%, a u Stilma i wsp. (6) (57,5 mg 5-FU) – 4,3% i 2,8%. W dostępnych publikacjach nie spotkano się z astygmatyzmem nieregularnym jako powikłaniem po leczeniu 5-FU, dlatego zjawisko to wymaga wnikliwej analizy i dodatkowych badań.

Przedstawione obserwacje wskazują, że 5-fluorouracyl stosowany podspojówkowo w okresie pooperacyjnym jest bezpieczny. Wstępne dane dowodzą natomiast skuteczności przeprowadzonego postępowania. Dalsze obserwacje dostarczą kolejnych informacji.

PIŚMIENNICTWO:

1. Fyodorow S. N.: *Non-penetrating deep sclerectomy in open angle glaucoma*. Eye Microsurg., 1990, 44-46.
2. Mora J. S., Nguyen N., Iwach A. G., Gaffney M. M., Hetherington J. Jr., Hoskins H. D. Jr., Wong P. C., Tran H., Dickens Ch. J.: *Trabeculectomy with intraoperative sponge 5-fluorouracil*. Ophthalmology, 1996, 103, 963-970.
3. Chang S. H., Hou C. H.: *Needling revision with subconjunctival 5-fluorouracil in failing filtering blebs*. Chang Gung Med. J., 2002, 25, 97-103.
4. Durak I., Ozbek Z., Yaman A., Soyler M., Cingil G.: *The role of needle revision and 5-fluorouracil application over the filtration site in the management of bleb failure after trabeculectomy; a prospective study*. Doc. Ophthalmol., 2003, 106, 189-193.
5. Lewandowska-Furmanik M., Toczolowski J.: *Zastosowanie 5-fluorouracylu we wczesnym okresie po trabekulektomii*. Klin. Oczna, 1996, 98, 427-428.
6. Stilma J. S.: *Trabeculectomy with 5-fluorouracil in complicated glaucoma*. Klin. Oczna, 1993, 95, 81-83.
7. Zaczek A.: *5-fluorouracyl w chirurgii jaskry*. Klin. Oczna, 1994, 96, 329-331.
8. Chaundhry I. A., Pasha M. A., O'Connor D. J., Weitzman M. L., Caprioli J.: *Randomized, controlled study of low-dose 5-fluorouracil in primary trabeculectomy*. Am. J. Ophthalmol., 2000, 130, 700-703.
9. 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 C in primary trabeculectomy*. Am. J. Ophthalmol., 2002, 134, 521-528.
10. 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.
11. Mielke C., Dawka V. K., Anand N.: *Intraoperative 5-fluorouracil application during primary trabeculectomy in Nigeria; a comparative study*. Eye, 2003, 17, 829-834.
12. Singh K., Egbert P. R., Byrd S., Budenz D. L., Williams A. S., Decker J. H., Dadzie P.: *Trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C*. Am. J. Ophthalmol., 1997, 123, 48-53.
13. Szaflik J., Zalewska-Żmijewska A.: *Farmakologiczne metody zwiększania efektywności zabiegów przetokowych*. Klin. Oczna, 2004, 106, 273-278.
14. Akarsu C., Onol M., Hasanreisoglu B.: *Postoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C in high-risk glaucoma filtering surgery: extended follow up*. Clin. Exp. Ophthalmol., 2003, 31, 199-205.
15. Anonymous: *Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study*. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Am. J. Ophthalmol., 1996, 121, 349-366.
16. Singh R. P., Goldberg I., Mohsin M.: *The efficacy and safety of intraoperative and/or postoperative 5-fluorouracil in trabeculectomy and phacotrabeculectomy*. Clin. Exp. Ophthalmol., 2001, 29, 296-302.

Praca wpłynęła do Redakcji 30.03.2005 r. (737).

Zakwalifikowano do druku 6.04.2005 r.

II Sympozjum Sekcji Okulistyki Wojskowej PTO, Kraków 19–21.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. med. Małgorzata Wojtulewicz
Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa