

Andrzej Szymański, Ariadna Gierek-Łapińska, Barbara Żyłka,  
Anna Sobieraj i Damian Otrzonsek

## Śródoperacyjne wspomaganie trabekulektomii mitomycyną

Support of trabeculectomy with mitomycine

**Summary:** The authors evaluated the efficacy of pharmacological support of trabeculectomy by intraoperative application of mitomycine. It was used in selected cases, those of high risk glaucoma as regards to poor surgical effect, in concentrations 0.2 mg/ml and 0.5 mg/ml. There were 32 eyes with following types of secondary glaucoma: neovascular glaucoma in diabetes, glaucoma in aphakic and pseudophakic eyes and simple glaucoma in the eyes after ineffective trabeculectomy. Normalization of the intraocular pressure was achieved in 21 eyes (65.6%). The 1.5-year follow-up revealed that with higher concentrations of mitomycine normalization of the pressure was more frequent but there occurred more complications than with lower concentrations. Long-lasting hypotony is a difficult complication.

Hasła: jaskra, trabekulektomia, mitomycyna  
Key words: glaucoma, trabeculectomy, mitomycin

W 1986 r. Chen i wsp.<sup>1</sup> donieśli o możliwości farmakologicznego wspomaganie trabekulektomii za pomocą mitomycyny — antymetabolitu hamującego proces gojenia rany filtracyjnej. Aktualnie przeważa pogląd, że wspomaganie trabekulektomii za pomocą mitomycyny daje korzystniejsze rezultaty niż wspomaganie za pomocą 5-fluorouracylu (5-FU)<sup>1,2,4</sup>.

Z 5-FU związane są 2 główne cechy — zazwyczaj zachodzi konieczność kilkakrotnego podawania leku w iniekcji podspojówkowej w pierwszych dniach po operacji oraz daje on często powikłania rogówkowe (ścieńczenie, złuszczenie lub ubytki nabłonka rogówki)<sup>4</sup>. Mitomycyna jest antymetabolitem; hamuje syntezę DNA, szczególnie w fazie G1 i S; hamuje w hodowli tkankowej replikację fibroblastów przez okres 4-6 tygodni, z tym że nie usmierca ich, populacja fibroblastów w 90% traci zdolność podziału<sup>3</sup>. Farmakokinetyka mitomycyny została szeroko przebadana u ludzi, po podaniu ogólnego leku ujawniono podobny półokres trwania w różnych tkankach; poza tym stwierdzono, że półokres trwania mitomycyny jest podobny do półokresu trwania 5-FU w tkankach ocznych<sup>4</sup>. Badania in vitro wykazały, że potencjał antyproliferacyjnego oddziaływania 0,2 mg mitomycyny jest równoważny z oddziaływaniem 20 mg 5-FU<sup>4</sup>.

Mitomycynę, jako środek wspomagający trabekulektomię aplikuje się śródoperacyjnie jednorazowo; stężenie roztworu leku wynosi od 0,2 do 0,5 mg/ml, czas oddziaływania wynosi ok. 5 min.<sup>1,2,4</sup>. Istnieje w zasadzie zgodność dotycząca poglądu, że wykonanie trabekulektomii z zastosowaniem śródoperacyjnym mitomycyny należy ograniczyć do rodzajów jaskry wybranych w sposób selektywny, to znaczy wywodzących się z grupy „wysokiego ryzyka” niepowodzenia operacyjnego<sup>1,2,4</sup>.

Celem prezentowanej pracy była ocena skuteczności farmakologicznego wspomaganie operacji przeciwjaskrowej filtrującej (trabekulektomii) za pomocą mitomycyny w przypadku wybranych rodzajów jaskry z grupy wysokiego ryzyka niepowodzenia operacyjnego; praca miała również wykazać czy skuteczniejszy efekt pooperacyjny jest zależny od stężenia mitomycyny.

### Materiał i metodyka

Grupy chorych objętych badaniem utworzyły przypadki, które wymagały operacji przeciwjaskrowej filtrującej z powodu jaskry wtórnej: neowaskularnej — 8 oczu (8 chorych w wieku 25-60 lat), w oku afakijnym — 8 oczu (8 chorych w wieku 40-65 lat), w oku pseudofakijnym — 8 oczu (8 chorych w wieku 48-70 lat); oraz przypadki jaskry prostej po przebytej nieefektywnej trabekulektomii (8 chorych w wieku 51-71 lat). Były to rodzaje jaskry z grupy wysokiego ryzyka. Wskazaniem do operacji było trwałe utrzy-

mywanie się wysokiego ciśnienia śródgałkowego lub postępujący ubytek pola widzenia znamieny dla procesu jaskrowego pomimo stosowania maksymalnej terapii miejscowej przeciwjaskrowej. Ciśnienie śródgałkowe (P) uważano za unormowane, gdy  $P < 20$  mmHg. U wszystkich chorych przed i po operacji wykonano podstawowe badania okulistyczne: badanie ostrości wzroku, pola widzenia, dna oczu oraz gonioskopię, tenometrię i tonografię; badanie aparatu ochronnego i przedniego odcinka oka przeprowadzono za pomocą biomikroskopu z lampą szczelinową; szczelność rany pooperacyjnej oceniono stosując próbę Seidla. Pole widzenia badano automatycznym perymetrem Octopus 500EZ, stosując program G1X. Pogorszenie ostrości wzroku rozpoznano, gdy ostrość wzroku obniżyła się o 1 rząd tablicy Snellena lub więcej. W trakcie badania biomikroskopowego oceniano głębokość komory przedniej za pomocą 3-stopniowej klasyfikacji Spaetha<sup>5</sup>.

Utworzono dwie grupy badawcze wg kryterium stężenia i czasu oddziaływania śródoperacyjnego użytej mitomycyny; w grupie I zastosowano mitomycynę 0,2 mg/ml przez 5 min, w grupie II zastosowano mitomycynę 0,5 mg/ml przez 5 min. Każdy rodzaj jaskry w poszczególnych grupach był reprezentowany przez 4 oczu (4 chorych).

Trabekulektomię z użyciem śródoperacyjnym mitomycyny rozpoczynano utworzeniem płaski spojówkowego z podstawą w rąbku; cięcie spojówki i pochwłki gałki ocznej (torebki Tenona) prowadzono tak daleko od rąbka jak tylko to było możliwe (w odległości ponad 8 mm). Następnie preparowano prostokątny płatek (3 × 4 mm) utworzony z powierzchniowych warstw twardówki (1/2 grubości twardówki). Na tym etapie operacji pod płakiem twardówki umieszczono gąbczasty płatek spongostanu (Spongel, Yamanouchi Pharmaceuticals) nasączony roztworem mitomycyny (Bristol-Myers) o stężeniu 0,2 mg/ml (grupa I) lub 0,5 mg/ml (grupa II). Nasączony płatek spongostanu miał zawsze takie rozmiary aby nieco wystawał spod płaski twardówki. Płatek twardówki i spojówki układano ponad płakiem spongostanu w pierwotnym położeniu. Tak przykryty płatek spongostanu nasączony mitomycyną utrzymywano śród-twardówkowo przez 5 minut. W ciągu tego okresu, w oparciu o własny pogląd dotyczący zmniejszenia szkodliwego wpływu mitomycyny na rogówkę, wykonano w sposób prawie ciągły płukanie powierzchni rogówki i spojówki roztworem 0,9% NaCl, używając 20 cm<sup>3</sup> roztworu. Po upływie 5 minut usuwano płatek spongostanu i wykonywano kilkakrotne płukanie okolicy pola operacyjnego (szczególnie okolicy pod płakiem twardówkowym) roztworem 0,9% NaCl z następnym osuszeniem, używając łącznie około 25 cm<sup>3</sup> roztworu 0,9% NaCl (zgodnie z zaleceniem Kitazawa i wsp.<sup>1,2,4</sup>). Dalsze postępowanie polegało na wycięciu bloku głębszych warstw twardówki pod płakiem twardówkowym, wykonaniu irydektomii przypodstawowej, ustaleniu położenia płaski twardówkowego w pierwotnym położeniu za pomocą

4 szwów 10-0, i zamknięciu rany pochwłki gałki ocznej oraz spojówkowej możliwie najszczelniej, szwem ciągłym 10-0. Bezpośrednio po operacji podawano w iniekcji podspojówkowej Decadron (4 mg) w odległości 180° od miejsca filtracji w okolicy sklepienia spojówki; miejscowo zakraplano roztwór antybiotyku, sterydu i roztwór 1% atropiny.

Chorzy byli badani 1-2 dni przed operacją, w dniu operacji, codziennie przez kilka dni po operacji, w 2, 4, 8, 12 tygodniu oraz po upływie co najmniej 1,5 roku od operacji.

### Wyniki

Najczęstszymi powikłaniami w okresie pooperacyjnym wczesnym były ubytki nabłonka rogówki, hipotomia, obecność krwi w komorze przedniej, rozjęście się brzegów rany spojówkowej wymagające zeszyca (tab. I)

Tabela I

Powikłania po trabekulektomii wspomaganie farmakologicznie za pomocą mitomycyny

Rodzaj powikłania	Stężenie mitomycyny i czas jej oddziaływania			
	0,2 mg/ml przez 5 min (grupa I)		0,5 mg/ml przez 5 min (grupa II)	
	Liczba	%	Liczba	%
Ubytki nabłonka rogówki	1	6	3	17
Zmętnienie rogówki	0	0	0	0
Unaczynienie rogówki	0	0	0	0
Skleromalacja	0	0	0	0
Splycenie komory przedniej (III <sup>5</sup> wg Spaetha)	1	6	1	6
Odłączenie naczynek	0	0	0	0
Zapalenie tęczówki	0	0	0	0
Krew w komorze przedniej	3	17	3	17
Rozjęście się brzegów rany spojówkowej wymagającej zeszyca	1	6	3	17
Hipotomia	1	6	3	17
Zaćma	0	0	0	0

Wyższy odsetek oczu z ubytkami nabłonka rogówki zaobserwowano w grupie II (3 oczu; 17%). Ubytki te były punktowe, zlokalizowane w pobliżu miejsca operacji. W 1 oku (jaskra wtórna w oku z pseudofakią) ubytki nabłonka rogówki pojawiły się w 4 dniu po operacji, uległy one epitelizacji po 48 godzinach. W pozostałych 2 oczach (oba z jaskrą wtórną neowaskularną w przebiegu cukrzycy) ubytki nabłonka rogówki pojawiły się w 20-27 dniu po operacji i utrzymywały się przez 10-14 dni. W grupie I ubytki nabłonka rogówki, punktowe, zlokalizowane w sąsiedztwie miejsca operacji, wystąpiły w 1 oku, z jaskrą wtórną neowaskularną w przebiegu cuk-

rzeczy. Powikłanie wystąpiło w 3 dniu po operacji, ustąpiło po upływie 4 dni. W każdym przypadku rozpoznanie ubytków nabłonka rogówki odstawiano miejscowo podawany steryd. Rozejście się brzegów rany spojówkowej wymagające zamknięcia chirurgicznego w większym odsetku wystąpiły w grupie II (3 oczu; 17%) o długości 2-3 mm, natomiast w grupie I w 1 oku (6%) o długości 1-1,5 mm; w obrębie odcinków rozejścia się brzegów ran spojówkowych próba Seidla była dodatnia. W grupie II były to przypadki jaskry wtórnej w oku afakijnym, pseudofakijnym i jaskry wtórnej neowaskularnej; w grupie I jaskry wtórnej neowaskularnej. Spłycenie komory III<sup>o</sup> (wg klasyfikacji Spaetha<sup>2</sup>) wystąpiło w 1 oku (6%) zarówno w grupie I i II; spłycenia te ustąpiły w drugim tygodniu po operacji. Powikłaniu temu nie towarzyszyło odłączenie naczyniówki, natomiast wystąpiło odcinkowe rozejście się brzegów rany spojówkowej wymagające zeszczenia. W stanach przedłużającego się spłycenia komory przedniej zwiększono częstość zakraplania roztworu 1% atropiny do 4 razy dziennie, podawano doustnie acetazolamid 2 razy 1/2 tabletki dziennie. Hipotonię we wczesnym okresie pooperacyjnym najczęściej rozpoznano w grupie II (3 oczu; 17%), w grupie I wystąpiła w 1 oku (6%). W 2 oczu grupy II hipotonia wykazywała charakter przewlekły, utrwalony ( $P < 6$  mmHg); były to przypadki jaskry prostej po przebytej nieefektywnej trabekulektomii. Przewlekłej hipotonii, w obu przypadkach, towarzyszyło pogorszenie ostrości wzroku (o 2-3 rzędy tablicy Snellena); hipotonia ta utrzymywała się przez cały okres obserwacji.

W okresie obserwacji, co najmniej 1,5 rocznym, normalizacji ciśnienia śródgałkowego utrzymywała się w grupie I w 10 oczu (62%), w grupie II w 11 oczu (69%). W przypadku wszystkich oczu z unormowanym ciśnieniem śródgałkowym (oprócz 2 oczu z hipotonią) stosowano leczenie dodatkowe miejscowe (roztwór 0,5% timololu 2 x dziennie). Stosując leczenie miejscowe dodatkowe w przypadku jaskry prostej po nieefektywnej trabekulektomii starano się obniżyć ciśnienie śródgałkowe poniżej 15 mmHg, w pozostałych leczonych rodzajach jaskry poniżej 20 mmHg.

Niedostateczna normalizacja ciśnienia śródgałkowego w grupie I wystąpiła w 6 oczach (37%) — w 3 oczach z jaskrą wtórną neowaskularną i w 3 oczach z jaskrą wtórną w pseudofakii; w grupie II brak normalizacji ciśnienia śródgałkowego rozpoznano w 5 oczach — w 3 oczach z jaskrą wtórną w pseudofakii i w 2 oczach z jaskrą wtórną neowaskularną; oczy te wymagały powtórnej operacji przeciwjaskrowej. Pogorszenie ostrości wzroku (o 1-2 rzędy tablicy Snellena) w oczach z unormowanym ciśnieniem śródgałkowym wystąpiło w późniejszym okresie obserwacji we wszystkich przypadkach z jaskrą wtórną neowaskularną (zarówno w grupie I, jak i II) i w 2 przypadkach jaskry prostej po nieefektywnej trabekulektomii, u których utrzymywała się trwała hipotonia (grupa II). W obserwowanych przypad-

kach fakijnych nie zaobserwowano rozwoju zaćmy. We wszystkich przypadkach z  $P < 20$  mmHg po upływie okresu obserwacyjnego (co najmniej 1,5 rocznego) zaobserwowano pogorszenie pola widzenia w zakresie 4-8 dB, w porównaniu z okresem przedoperacyjnym.

### Omównienie

Podstawowym celem przedstawionej oprawy było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy skuteczniejsze i bezpieczniejsze jest wspomaganie farmakologiczne trabekulektomii mitomycyną o stężeniu 0,2 mg/ml, czy o stężeniu wyższym 0,5 mg/ml w przypadku jaskry z grupy wysokiego ryzyka. Wyniki uzyskane z porównania grup I i II sugerują, że skuteczniejszy i trwalszy efekt hipotensyjny daje stężenie wyższe mitomycyny 0,5 mg/ml. Przy czym zwiększenie stężenia mitomycyny związane jest ze zwiększoną częstością występowania powikłań pooperacyjnych. Analiza powikłań (przedstawionych w tabeli I) wykazuje, poza przypadkami trwałej hipotonii (w oczach z jaskrą prostą po przebytej nieefektywnej trabekulektomii), że obserwowane powikłania chirurg mógł w sposób rutynowy bez większego trudu opanować we wczesnym okresie pooperacyjnym; nie miały one wpływu na późniejsze kształtowanie się obrazu klinicznego. Wystąpienie trwałej hipotonii łącznie ze znacznym pogorszeniem się ostrości wzroku jedynie w grupie II w przypadkach jaskry prostej po przebytej nieefektywnej trabekulektomii, wskazuje, że w tego rodzaju jaskrze należy wspomagać powtórna trabekulektomię mitomycyną o stężeniu niższym; 0,2 mg/ml. Powyższe rozważania, oparte o wyniki pracy, skłaniają do poglądu, że w przypadkach leczenia operacyjnego jaskry wtórnej z grupy wysokiego ryzyka (jaskra wtórna: neowaskularna, w oku afakijnym lub pseudofakijnym) lepszy rezultat osiągnie się stosując wspomaganie trabekulektomii mitomycyną o wyższym stężeniu; natomiast w przypadku jaskry prostej po przebytej nieefektywnej trabekulektomii bezpieczniejszym wyborem jest wybór mitomycyny o niższym stężeniu. Przypuszcza się, że na brak wystąpienia cięższych powikłań pooperacyjnych w badanym materiale klinicznym miała w jakimś stopniu wpływ zastosowana metoda wypłukiwania mitomycyny, którą można by nazwać metodą podwójnego wypłukiwania. Związek między czasem i częstością płukania a częstością powikłań w przypadku wspomagania trabekulektomii mitomycyną wyraźnie zauważa Kitazawa i wsp.<sup>4</sup>

Własne obserwacje, i wyniki badań innych autorów<sup>1,2,4</sup> wskazują, że po trabekulektomii wspomaganą mitomycyną w przypadku jaskry z grupy wysokiego ryzyka można się spodziewać stabilizacji funkcji widzenia, normalizacji ciśnienia śródgałkowego przy małej ilości powikłań pooperacyjnych. Jednocześnie śródoperacyjnego podania mitomycyny,

ograniczenie jej oddziaływania do wybranych struktur tkankowych oka, możliwość śródoperacyjnego wypłukiwania leku, najprawdopodobniej zmniejsza toksyczne oddziaływanie mitomycyny i ogranicza odczyn zapalny w okolicy operacji; stwarzając to może większą przydatność mitomycyny jako środka wspomagającego operację przeciwjaskrową filtrującą niż np. 5-FU. Jednak aby powyższe sprostowanie można było uznać za w pełni przekonujące istnieje konieczność przeprowadzenia podobnych badań na większej ilości przypadków, w ciągu dłuższego okresu obserwacyjnego, aby wykluczyć możliwość wystąpienia reakcji toksycznych późnych.

### Piśmiennictwo

1. Geijssan H.C., Greve E.L.: Mitomycine, suturelysis and hypotony. Intern. Ophthalm. 16: 371-374 (1992). — 2. Hung P.T.: Ocular surgery news (International Edition) 4:45-60 (1993). — 3. Khaw P.T., Sherwood M.B., Doyle W., Smith M.F., Grierson I., McGorray S., Schultz G.S.: Intraoperative and postoperative treatment with 5-Fluorouracil and mitomycin-c: long term effects in vitro on subconjunctival and scleral fibroblasts. Intern. Ophthalm. 16: 381-385 (1992). — 4. Kitazawa Y., Kawase K., Matsushita M., Minobe M.: Trabeculectomy with Mitomycin. A Comparative study with fluorouracil. Arch. Ophthalm. 109: 1693-1698 (1991). — 5. Spaeth G.L.: A prospective, controlled study to compare the Scheie procedure with Watson's trabeculectomy. Ophthalmic Surg. 11: 688-694 (1980).

Praca wpłynęła 22.08.1994

### Komunikat

W związku z licznymi reklamacjami dotyczącymi prenumeraty "Kliniki Ocznej" uprzejmie prosimy o wypełnianie przekazów z wpłatą na maszynie. Większość otrzymanych przekazów jest mało czytelna i stanowi przyczynę pomyłek w wysyłce.

REDAKCJA