

# OKULISTYKA

KWARTALNIK MEDYCZNY

ISSN 1505-2753

## PROGRAM EDUKACYJNY „KOMPENDIUM OKULISTYKI”

### **WPLYW PRZEWLEKŁEGO LECZENIA PRZECIWKASKROWEGO NA POWIERZCHNIĘ GAŁKI OCZNEJ I LECZENIE OPERACYJNE**

dr n. med. Anna Zaleska-Żmijewska



Klinika Chorób Oczu I Katedry Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. N. Barlickiego,  
90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22  
tel. +48(42) 6776 800, fax. +48(42) 6776 801  
www.pto.com.pl e-mail: pto@pto.com.pl

*Szanowna Pani Doktor,  
Szanowny Panie Doktorze,*

*Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom środowiska lekarzy okulistów oraz lekarzy specjalizujących się z zakresu okulistyki, przedstawiamy Państwu PROGRAM EDUKACYJNY „KOMPENDIUM OKULISTYKI”.*

*Kontynuujemy program w celu pogłębiania wiedzy z zakresu zarówno podstawowych zagadnień okulistycznych, takich jak diagnostyka jaskry, leczenie przeciwbakteryjne, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem i suche oko, jak i tematyki interdyscyplinarnej z zakresu objawów okulistycznych chorób ogólnych czy leczenia stanów zapalnych u dzieci, oraz realizacji programu samodoskonalenia zawodowego.*

*Rozwiązanie zadań testowych odnoszących się do tematyki danego numeru pozwoli na uzyskanie punktów edukacyjnych potwierdzonych odpowiednim zaświadczeniem.*

*Sądzę, że opracowania tematyczne, jakie będziemy cyklicznie wydawać, zainteresują Państwa i przyczynią się do wzbogacenia naszej codziennej praktyki okulistycznej.*

prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki  
Przewodniczący Zarządu Głównego PTO

PROGRAM EDUKACYJNY  
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”  
PROGRAM EDUKACYJNY  
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”  
PROGRAM EDUKACYJNY  
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

**Zeszyt 4'2013 (24)**

**WPLYW PRZEWLEKŁEGO LECZENIA PRZECIWIĄSKROWEGO  
NA POWIERZCHNIĘ GAŁKI OCZNEJ I LECZENIE OPERACYJNE**

dr n. med. Anna Zaleska-Żmijewska

**PATRONAT**

POLSKIE TOWARZYSTWO OKULISTYCZNE  
KATEDRA I KLINIKA OKULISTYKI II WYDZIAŁU LEKARSKIEGO  
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

**Opiekun merytoryczny**

prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

**Koordynator programu**

dr n. med. Anna M. Ambroziak

OFTAL

WARSZAWA 2013

**RADA PROGRAMOWA**

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik  
 Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz  
 Prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk  
 Prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki  
 Dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek  
 Dr n. med. Anna M. Ambroziak

**WYDAWCA**

OFTAL Sp. z o.o.  
 ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa  
 Oddział: ul. Sierakowskiego 13  
 03-709 Warszawa  
 tel./fax 22 670-47-40, 22 511-62-00 w. 6245  
 Dyrektor Wydawnictwa – Elżbieta Bielecka  
 e-mail: ored@okulistyka.com.pl  
 www.okulistyka.com.pl

**Zgodnie z ustawą o samodoskonaleniu  
 zawodowym uczestnikom programu  
 przysługuje 5 pkt edukacyjnych za zeszyt**

© by Oftal Sp. z o.o.

**PROJEKT GRAFICZNY**

Robert Stachowicz

**SKŁAD KOMPUTEROWY**

– QLCO. Agencja Reklamowo-Wydawnicza

**DRUK**

„Regis” Sp. z o.o.

Forma graficzna i treść niniejszej publikacji stanowią utwór chroniony przepisami prawa autorskiego; jakiegokolwiek wykorzystanie bez zgody Wydawcy całości lub elementów tej formy stanowi naruszenie praw autorskich ścigane na drodze karnej i cywilnej (art. 78, 79 i n. oraz art. 115 i n. ustawy z dn. 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych), niezależnie od ochrony wynikającej z przepisów o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji. Możliwy jest przedruk streszczeń.

**W LATACH 2008-2013 UKAZAŁY SIĘ:**

**ZESZYT 1., marzec 2008 (1)**  
 JASKRA DIAGNOSTYKA ZMIAN JASKROWYCH  
 – PRAKTYCZNE ASPEKTY

**ZESZYT 2., czerwiec 2008 (2)**  
 LECZENIE PRZECIWBAKTERYJNE

**ZESZYT 3., wrzesień 2008 (3)**  
 POWIKŁANIA OKULISTYCZNE CUKRZYCY

**ZESZYT 4., grudzień 2008 (4)**  
 SUCHE OKO

**ZESZYT 1., marzec 2009 (5)**  
 STANY ZAPALNE NARZĄDU WZROKU U DZIECI I MŁODZIEŻY

**ZESZYT 2., czerwiec 2009 (6)**  
 ALERGIA

**ZESZYT 3., wrzesień 2009 (7)**  
 OBJAWY CHOROŃ OGÓLNYCH W OKULISTYCE

**ZESZYT 4., grudzień 2009 (8)**  
 AMD

**ZESZYT 1., marzec 2010 (9)**  
 OBJAWY OKULISTYCZNE W PRZEBIEGU TĘTNIĄKÓW MÓZGU

**ZESZYT 2., czerwiec 2010 (10)**  
 WSPÓŁCZESNE ASPEKTY DIAGNOSTYKI I LECZENIA  
 STWARDNIENIA ROZSIANEGO Z UWZGLĘDNIENIEM ROLI  
 LEKARZA OKULISTY

**ZESZYT 3., wrzesień 2010 (11)**  
 OBJAWY OKULISTYCZNE PRZETOKI SZYJNO-JAMISTEJ

**ZESZYT 4., grudzień 2010 (12)**  
 LECZENIE JASKRY

**ZESZYT 1., marzec 2011 (13)**  
 ROLA LEKARZA OKULISTY W DIAGNOSTYCE I LECZENIU  
 GUZÓW PRZYSADKI MÓZGOWEJ

**ZESZYT 2., czerwiec 2011 (14)**  
 GRUCZOŁY MEIBOMA – PODSTAWY ANATOMII, FIZJOLOGII  
 ORAZ REGULACJI WYDZIELANIA

**ZESZYT 3., wrzesień 2011 (15)**  
 OKULISTYCZNE ASPEKTY ORZEKANIA O INWALIDZTWIE

**ZESZYT 4., grudzień 2011 (16)**  
 KRÓTKOWZROČNOŚĆ – PODSTAWY EPIDEMIOLOGII  
 I PATOGENEZY, ZASADY POSTĘPOWANIA I LECZENIA,  
 PUŁAPKI CODZIENNEJ PRAKTYKI

**ZESZYT 1., czerwiec 2012 (17)**  
 NORMY OKULISTYCZNE W MEDYCYNIE PRACY

**ZESZYT 2., wrzesień 2012 (18)**  
 ODWARSTWIENIE SIATKÓWKI

**ZESZYT 3., grudzień 2012 (19)**  
 WIDZENIE BARW

**ZESZYT 4., grudzień 2012 (20)**  
 ZABURZENIA POWIERZCHNI OKA W UJĘCIU  
 IMMUNOLOGICZNYM ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM  
 SPOJÓWKI I NABŁONKA ROGÓWKI

**ZESZYT 1., marzec 2013 (21)**  
 WYBRANE ZAGADNIENIA Z ORZECZNICTWA W OKULISTYCE

**ZESZYT 2., sierpień 2013 (22)**  
 ZABURZENIA POWIERZCHNI OKA

**ZESZYT 3., grudzień 2013 (23)**  
 ZABURZENIA POWIERZCHNI OKA PO ZABIEGACH  
 REFRAKCYJNYCH

## SPIS TREŚCI

Wstęp .....	4
Toksyczność środków konserwujących .....	6
Chlorek benzalkonium (benzalkonium chloride – BAK) .....	6
Zmiany na powierzchni gałki ocznej a BAK .....	7
Toksyczność BAK w badaniach <i>in vitro</i> na liniach hodowanych komórek nabłonka spojówki i rogówki .....	8
Zmiany w beczkowaniu a BAK .....	9
BAK a chirurgia jaskry .....	10
Podsumowanie .....	16
Piśmiennictwo .....	18
Pytania .....	19
Odpowiedzi na pytania zawarte w zeszyt 3'2013 (23) .....	22

## Wstęp

Nadal jedyną uznaną metodą, która opóźnia progresję neuropatii jaskrowej, jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego – bądź za pomocą leczenia kroplowego, bądź metodami laserowymi i chirurgicznymi. Rozpoznanie jaskry w większości przypadków wiąże się z wdrożeniem przewlekłego leczenia zachowawczego kroplami obniżającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe. Jeśli uzna się, że leczenie kroplami jest wystarczające, aby można było kontrolować chorobę, zaleca się stosowanie tej metody terapii przez wiele lat. Na podstawie wyników badań klinicznych nad lekami obniżającymi ciśnienie należy przyjąć, że tolerancja leczenia jest zadowalająca i bez szkody może być ono stosowane przez długi czas. Jednakże wszyscy doskonale zdajemy sobie sprawę, jak bardzo praktyka kliniczna różni się od badań klinicznych. Po pierwsze badania kliniczne są prowadzone w określonym, z góry ustalonym czasie, najczęściej przez 6 miesięcy do 1 roku, i w tym czasie pacjenci otrzymują jeden rodzaj terapii. Z badania są wyłączone te osoby, u których wcześniej stwierdzono złą tolerancję leczenia, oraz te, u których stwierdzono aktywne zaburzenia powierzchni oka (takie jak zespół suchego oka, alergia oczna czy przewlekłe zapalenie brzegów powiek). W codziennej praktyce wymagający leczenia chorzy na jaskrę to najczęściej osoby starsze, obciążone licznymi schorzeniami ogólnymi. Możemy zatem założyć, że jeśli jeszcze nie występują u nich opisane wcześniej schorzenia, które dyskwalifikują z badań klinicznych, to z pewnością wkrótce się pojawią.

Ograniczenia w możliwościach leczenia zachowawczego jaskry do lat 90. XX wieku powodowały, że pacjenci szybciej byli kwalifikowani do leczenia chirurgicznego. Z powodu wprowadzenia do leczenia nowych substancji obniżających ciśnienie w gałce ocznej od końca lat 90. XX wieku do pierwszej dekady XXI wieku obserwowano stały spadek liczby zabiegów przeciwjaskrowych. Według niektórych źródeł liczba zabiegów wykonywanych w ciągu jednego roku, przede wszystkim trabekulektomii, zmniejszyła się średnio o 30%. Równocześnie zwiększyła się liczba chorych na jaskrę, których leczono kilkoma rodzajami kropli przeciwjaskrowych. Według badań CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) nawet 75% pacjentów może wymagać zastosowania dwóch lub więcej preparatów obniżających ciśnienie po 2 latach od postawienia diagnozy. Długotrwała farmakoterapia miejscowa często wiąże się z występowaniem działań ubocznych, które mogą wpływać na obniżenie jakości życia chorego na jaskrę oraz na skuteczność terapii. Objawami, które najczęściej zgłaszają pacjenci przewlekłe leczeni kroplami przeciwjaskrowymi, są: pieczenie, łzawienie, zaczerwienienie oczu i zamglone widzenie. Na występowanie przynajmniej jednego z ww. objawów uskarża się aż 62% chorych. Nordmann i wsp. analizowali jakość życia 204 losowo wybranych pacjentów leczonych z powodu jaskry. Prawie 93% pacjentów zgłaszało co najmniej jedno działanie uboczne związane z leczeniem kroplowym. Wśród nich 25,4% zgłaszało pieczenie, 20,8% zamglone widzenie i 20,2% łzawienie. Co piąty pacjent zgłaszał

występowanie wszystkich objawów ubocznych. Dolegliwości związane z przewlekłym stosowaniem kropli negatywnie wpływają na komfort życia pacjenta, zmniejszają satysfakcję z leczenia oraz są trzecią co do częstości przyczyną zmiany leczenia.

W badaniach epidemiologicznych, przeprowadzonych w 2002 roku przez Pisellę i wsp., z udziałem 4107 chorych na jaskrę porównywano nasilenie subiektywnych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, którzy stosowali krople ze środkiem konserwującym i bez niego. Wszystkie objawy uboczne znacząco częściej zgłaszali pacjenci leczeni kroplami z konserwantem. I tak dyskomfort podczas wpuszczania kropli odczuwało 43% pacjentów z grupy leczonych kroplami zawierającymi konserwant i 17% pacjentów z grupy leczonych kroplami bez konserwantu, uczucie ciała obcego odpowiednio – od 31% do 14% w obu grupach, swędzenie powiek – od 18% do 10%. Częstotliwość objawów ubocznych była zależna od dawki leków i zwiększała się wraz z liczbą stosowanych kropli. W badaniach Zimmermana, obejmujących prawie 14 tysięcy pacjentów, wykazano, że 55,4% pacjentów zaprzestaje stosowania zalecanych kropli już w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii. Obecnie jednymi z najczęściej przepisywanych leków przeciwjaskrowych są leki z grupy lipidów hipotensyjnych, analogi prostaglandyn (PG). Analogi prostaglandyn obniżają ciśnienie poprzez poprawę odpływu cieczy wodnistej drogą niekonwencjonalną – naczyniówkowo-twardówkową. Wywierają również niewielki wpływ na układ beczkowania, poprawiając odpływ cieczy drogą

konwencjonalną. Nie wpływają natomiast, w przeciwieństwie do beta-blokerów, alfa-2 agonistów i inhibitorów anhidrazy węglanowej, na ilość produkowanej cieczy wodnistej. Nieselektywny beta-bloker, timolol, jest stosowany w preparatach złożonych z PG, które znajdują zastosowanie jako leki drugiego rzutu, kiedy monoterapia PG jest nieskuteczna.

Ostatnie badania wskazują, że problem zaburzeń powierzchni oka, znany pod nazwą OSD (ocular surface disorders), dotyczy średnio 42% chorych na jaskrę (od 20% do 59%), a w formie ciężkich zaburzeń – 36% chorych (od 14% do 66%). Częstość jego występowania zwiększa się wraz ze wzrostem liczby stosowanych kropli przeciwjaskrowych. Objawy OSD są niespecyficzne i mogą być uznane zarówno za wynik reakcji toksycznej, alergicznej, jak i zapalnej na powierzchni gałki ocznej. Przewlekła politerapia kroplami przeciwjaskrowymi może być też dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu alergicznego zapalenia spojówek, zapalenia brzegów powiek, zespołu suchego oka, a nawet nieprawidłowego ustawienia brzegów powiek.

Badania na zwierzętach i te z udziałem ludzi wykazały, że przewlekłe, codzienne stosowanie kropli przeciwjaskrowych może prowadzić do zaburzeń filmu łzowego, zniszczenia i remodelingu powierzchniowych struktur gałki ocznej, a także do zwiększenia prozapalnych cytokin na powierzchni gałki ocznej. Powoduje to, że stosowanie leków staje się niekomfortowe, pojawiają się dolegliwości podczas wpuszczania kropli, a w konsekwencji może to niekorzystnie wpływać na stosowanie się do zaleceń

lekarza. Zmiany zachodzące na powierzchni gałki ocznej mogą też być potencjalnym ryzykiem niepowodzenia chirurgicznych zabiegów przeciwiwaskrowych, których skuteczność uzależniona jest od dobrego funkcjonowania spojówki i tkanki podspojówkowej.

W przypadku leczenia zachowawczego jaskry należy zawsze brać pod uwagę konsekwencje przewlekłego stosowania zarówno środka konserwującego zawarte go kroplach, jak i samej substancji czynnej. U pacjentów leczonych przewlekłe kroplami spojówka działa jak półprzepuszczalna błona, która we współpracy z rogówką umożliwia wchłonięcie leku. W wyniku przewlekłego podawania kropli zawierających środek konserwujący dochodzi do zmian zapalnych w spojówce, z towarzyszącym jej bliznowaceniem, keratynizacją i, w ciężkich powikłaniach, z tworzeniem patologicznych naczyń, które zmieniają architekturę i funkcję tkanki. W obrębie spojówki zwiększa się liczba fibroblastów i komórek zapalnych, indukuje to metaplastkę nabłonkową. U pacjentów leczonych przewlekłe miejscowo beta-blokerami stwierdzano wysokie stężenia makrofagów, limfocytów, fibroblastów i komórek tłuszcznych i jednocześnie zmniejszenie gęstości komórek kubkowych w spojówce. Zmiany w obrębie komórek spojówki prowadzą do niestabilności filmu łzowego, powoduje to większe narażenie spojówki i rogówki na działanie czynników zewnętrznych.

## Toksyczność środków konserwujących

- Kiedy stężenia są wysokie – liza komórki przez rozpuszczanie błon komórkowych (działanie detergentu).
- Kiedy stężenia są niskie – zaburzenie interakcji międzykomórkowych istotnych dla przeżycia komórki.
- Wtórna degeneracja w wyniku biologicznej kaskady prowadzącej do apoptozy.
- Reakcje immunologiczne i zapalne – uszkodzenie komórek, denaturacja białek oraz zmiany metaboliczne w komórkach.

## Chlorek benzalkonium (benzalkonium chloride – BAK)

Najczęściej i najdłużej stosowanym środkiem konserwującym jest chlorek benzalkonium. BAK działa jak detergent, uszkadza nie tylko błony komórkowe bakterii, ale też przewlekłe stosowany może uszkadzać komórki zdrowych tkanek. Ma on działanie bakteriobójcze w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, hamuje rozwój zarodników bakteryjnych, wirusów i grzybów. Mechanizm działania BAK polega na jego łączeniu się z lipidami błon komórkowych drobnoustrojów, to prowadzi do zaburzenia procesów metabolicznych i śmierci komórki bakteryjnej. Zmiany zachodzące w spojówce i rogówce pod wpływem BAK zostały potwierdzone w wie-



lu badaniach *in vivo* i *in vitro*. Toksyczny wpływ BAK jest zależny od kumulacji dawki i może być widoczny nawet wtedy, kiedy konserwant jest stosowany w niskich stężeniach, ale przez długi czas, jak w przypadku pacjentów leczonych zachowawczo z powodu jaskry. Objawy uboczne wywołane przez środek konserwujący zawarty w kroplach są niekiedy trudne do identyfikacji, ponieważ dają mało specyficzne, a czasem także odległe w czasie zmiany. Stosowanie wielu dawek BAK nawet przez krótki czas wywołuje zmiany na powierzchni gałki ocznej i towarzyszący im wzrost stężenia markerów zapalnych. Zmiany mogą być stwierdzone nawet już po jednym dniu stosowania kropli z BAK. Toksyczne działanie BAK na powierzchnię oka obejmuje trzy mechanizmy: działanie powierzchniowo czynne – prowadzące do destabilizacji filmu łzowego, bezpośrednie działanie uszkadzające komórki nabłonka spojówki i rogówki oraz reakcje immunologiczne. BAK w stężeniach antyseptycznych zwiększa przepuszczalność nabłonka rogówki dla substancji hydrofilnych. Potencjalnie w ten sposób ułatwione jest przenikanie leku do komory przedniej, ale równocześnie nie należy zapominać, że wraz z substancją czynną do wnętrza gałki przedostaje się środek konserwujący. W badaniach na królikach wykazano, że BAK zwiększa przepuszczalność nabłonka rogówki i zmniejsza ekspresję białka – okludyny odpowiedzialnej za ścisłe połączenia między komórkami nabłonka rogówki. W konsekwencji penetracja BAK jest lepsza niż substancji czynnej i tym samym stężenie BAK w komorze przedniej jest większe, kiedy krople zawie-

rające ten środek konserwujący są stosowane przewlekłe. Należy zatem brać pod uwagę także potencjalne szkodliwe działanie BAK na komórki śródbłonka układu beleczkowania i innych wewnętrznych struktur gałki ocznej. Uszkodzenie powierzchni oka w trakcie przewlekłego leczenia kroplami z BAK wynika z zaburzenia równowagi między codzienną regeneracją komórek a dzienną niską, ale cytotoksyczną dawką środka konserwującego. Przejście tego stanu w stan przewlekły powoduje przewlekłe zapalenie i nacieczenie spojówki komórkami immunokompetentnymi.

## Zmiany na powierzchni gałki ocznej a BAK

Stężenie BAK w kroplach przeciwnaskrowych waha się od 0,004% do 0,02%. Zmiany zachodzące w wyniku przewlekłego stosowania kropli zawierających środki konserwujące dotyczą zarówno spojówki, rogówki, jak i filmu łzowego. Cvenkel i Ihan w badaniu cytometrii przepływowej oceniali stężenie antygeny HLA-DR (białka pobudzanego przez makrofagi, limfocyty B i aktywowane limfocyty T) w próbkach spojówki pacjentów leczonych latanoprostem, timololem lub betaxololem (wszystkie preparaty z BAK), u których nie stwierdzono znamienych klinicznie cech stanu zapalnego. We wszystkich próbkach tkanki spojówkowej stwierdzono podwyższone stężenie HLA DR, świadczące o subklinicznym odczynie zapalnym. Nadekspresja antygenów HLA DR na powierzchni na-

błonka spojówki była większa u pacjentów stosujących kilka leków przeciwjaskrowych niż u pacjentów stosujących monoterapię. Broadway i wsp. potwierdzili zmiany w komórkach powierzchni gałki ocznej u pacjentów stosujących przez co najmniej 3 lata krople przeciwjaskrowe (beta-bloker, miotyki i symatykomimetyki). Wykazali zmniejszenie liczby komórek kubkowych i zwiększenie liczby makrofagów i limfocytów w komórkach nabłonka spojówki oraz zwiększenie liczby fibroblastów, makrofagów, komórek tucznych i limfocytów w istocie właściwej spojówki. BAK wpływa też niekorzystnie na warstwę lipidową i śluzową filmu łzowego. Powoduje skrócenie czasu przerwania filmu łzowego (BUT). Zmiany w strukturze filmu łzowego są wynikiem zarówno metaplastyki nabłonka spojówki, jak i zmian zapalnych oraz zaburzeń struktury łańcuchów mucyny MUC5AC. Cechy metaplastyki nabłonka spojówki obserwowane są już po dwóch tygodniach od rozpoczęcia terapii. W początkowym okresie zmiany te mogą być odwracalne, jeśli wyeliminujemy z codziennego użytku środek konserwujący. Wielu autorów podkreśla związek między intensywnością leczenia, tj. liczbą i częstością stosowania kropli, a nasileniem zmian w powierzchniowych tkankach gałki ocznej. Zmiany w obrębie komórek nabłonka spojówki gałkowej i powiekowej, takie jak utrata mikrosmków, keratynizacja, zmniejszenie liczby komórek kubkowych, prowadzą do zaburzenia warstwy śluzowej filmu łzowego. W badaniach na królikach Furrer i wsp. stwierdzili mikroerozje rogówki obejmujące 9% jej powierzchni już po 28 dniach terapii beta-blo-

kerem z 0,01% BAK. Przewlekłe stosowanie preparatów z BAK zwiększa przepuszczalność nabłonka rogówki. Zmiana sposobu leczenia, polegająca na zamianie substancji czynnej (timololu) na jej roztwór, ale niezawierający BAK, przyczyniła się do zmniejszenia przepuszczalności nabłonka rogówki o 27%. Świadczy to o poprawie funkcji nabłonka rogówki. Rozwój podspojówkowego włóknienia nawet bez klinicznych jego cech został udokumentowany przez Baudouina u pacjentów stosujących przez wiele lat leki przeciwjaskrowe z BAK. Włóknienie jest wynikiem zwiększonej gęstości fibroblastów w podnabłonkowej istocie właściwej spojówki i zwiększonej aktywności komórek zapalnych. W obrębie rogówki BAK powoduje aktywację keratocytów i zaburza proliferację komórek nabłonka rogówki, opóźniając procesy gojenia. Przewlekłe narażenie rogówki na chlorek bezalkonium może powodować nie tylko zmiany w jej powierzchniowych warstwach, ale również obrzęk istoty właściwej czy zmiany zwyrodnieniowe śródbłonka.

### **Toksyczność BAK w badaniach *in vitro* na liniach hodowanych komórek nabłonka spojówki i rogówki**

BAK w stężeniach 0,1% i 0,05% powodował lizę komórek nabłonka spojówki. Ekspozycja na 0,01% BAK powodowała śmierć komórki po 24 godzinach, a stężenia od

0,005% do 0,0001% indukowały apoptozę komórki w ciągu 72 godzin. Pisella i wsp. w badaniach opublikowanych w 2004 roku porównywali działanie na hodowlę linii komórek nabłonka spojówki dwóch roztworów z BAK (latanoprostu i timololu), timololu bez BAK i samego 0,02% BAK. Nie zaobserwowano toksycznych zmian jedynie w komórkach poddanych działaniu timololu bez BAK. Stwierdzono ponadto większe stężenie markerów apoptozy w hodowli komórek poddanej działaniu samego BAK w porównaniu do hodowli komórek poddanej działaniu latanoprostu i timololu z BAK. Świadczyć to może o większej toksyczności samego roztworu BAK niż roztworu BAK w połączeniu z substancją leczniczą.

Zmiany stwierdzane w badaniu histopatologicznym spojówki i rogówki, związane z kroplami przeciwwjaskrowymi, które zawierają konserwant, stosowanymi przewlekłe (Cornea 1998;17: 574–583)

- Zmniejszenie populacji komórek kubkowych spojówki
- Keratynizacja nabłonka rogówki i spojówki
- Metaplazja kolczystokomórkowa
- Utrata mikrokosmków
- Zwiększenie liczby desmosomów
- Zwiększenie liczby podnabłonkowych fibroblastów
- Podnabłonkowa fibroza
- Zmniejszenie międzynacyniowych przestrzeni
- Zwiększenie stężenia podnabłonkowych limfocytów i komórek plazmatycznych
- Pogrubienie błony podstawnej

U części pacjentów przewlekłe stosujących politerapię kroplami z BAK może dochodzić do nieodwracalnych zmian w obrębie brzegów powiek, łącznie z powstawaniem pseudopemfigoidu, zarastaniem załamek, bliznowaceniem spojówki, wrastaniem naczyń i przymgleniami rogówki. Konsekwencją takiego stanu będzie już nie tylko zła tolerancja kropli przeciwwjaskrowych, ale też pogorszenie widzenia. Dużą trudność stwarza też decyzja o interwencji chirurgicznej, ponieważ z góry możemy założyć, że sukces operacji będzie niezadowalający. W tej grupie pacjentów możemy również spodziewać się większej progresji jaskry mimo podjęcia różnych metod leczenia.

## Zmiany w beleczkowaniu a BAK

U chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta stwierdza się znacząco mniejszą liczbę żywych komórek beleczkowania niż u osób zdrowych. W dużych stężeniach BAK powoduje martwicę komórek, w niskich zaś stymuluje apoptozę komórek. Już w opublikowanych przez Samplesa w 1989 roku badaniach *in vitro* wykazano, że 0,002% chlorek benzalkonium hamuje wzrost komórek beleczkowania i nabłonka rogówki. Nawet krótkotrwałe potraktowanie hodowli komórek beleczkowania roztworem BAK zwiększa markery proapoptotyczne i zmniejsza wzrost komórek. Już po 24 godzinach od ekspozycji na badane roztwory BAK w immu-

nofluorescencji wykrywane były komórki beleczkowania rozpoczynające proces apoptozy. Zaobserwowano znamienne różnice w żywotności komórek beleczkowania po ekspozycji na różne stężenia BAK. I tak największe stężenia żywych komórek beleczkowania, tj. 72%, występowały podczas ekspozycji na 0,005% BAK, następnie kolejno stwierdzano: 62% żywych komórek – roztwór 0,01% BAK, i 33% – roztwór 0,02% BAK. Przeciwciała proapoptotyczne stwierdzone w beleczkowaniu poddane mu działaniu roztworom BAK to HLA DR, wimentyna, CD45RO i rzadziej CD11a, CD11b i HLA DQ. Broadway i wsp. w próbkach beleczkowania pobranych w czasie trabekulektomii stwierdzili znamienne większe nacieczenia komórkami zapalnymi i większe stężenia HLA DR i wimentyny u pacjentów leczonych wcześniej wieloma lekami przeciwjaskrowymi niż u pacjentów poddanych monoterapii. U osób nieleczonych, poddanych operacji trabekulektomii, jako leczeniu pierwszego rzutu, stężenia antygenów prozapalnych są praktycznie nieoznaczalne. Nadekspresja markerów zapalnych w beleczkowaniu u osób przewlekle leczonych preparatami z BAK świadczy o przewlekłej reakcji zapalnej nie tylko na powierzchni gałki ocznej, ale też w jej głębszych strukturach.

Uważa się, że w leczeniu jaskry należy dbać nie tylko o obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego, ale też o zachowanie jak największej stabilności i żywotności komórek beleczkowania. Utrzymanie odpowiedniej liczby żywych komórek beleczkowania jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania konwencjonalnej drogi odpływu

cieczy wodnistej. Powinno to być traktowane na równi z obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego jako priorytet w leczeniu i monitorowaniu jaskry pierwotnej otwartego kąta. Często nie docenia się znaczenia wpływu BAK na komórki beleczkowania lub nawet się go pomija. Zwraca się większą uwagę na zaburzenia powierzchni gałki ocznej. Ale właśnie niekorzystny wpływ na struktury kąta przesączania może mieć duże znacznie, kiedy dokonujemy wyboru rodzaju zabiegów przeciwjaskrowych i przewidujemy ich skuteczność.

## BAK a chirurgia jaskry

Najczęstszą przyczyną kwalifikowania pacjentów do zabiegu przeciwjaskrowego jest stwierdzenie progresji neuropatii jaskrowej. Można, więc założyć, że są to chorzy leczeni przewlekle kilkoma rodzajami kropli przeciwjaskrowych. U większości pacjentów kwalifikowanych do zabiegu przeciwjaskrowego należy się więc spodziewać zmian w tkance spojówki, wydłużonego czasu regeneracji nabłonka rogówki i niestabilności filmu łzowego. Na co dzień zmiany te powodują dyskomfort, kiedy wpuszcza się krople obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe, ale są też niekorzystnym rokowniczo czynnikiem w chirurgii jaskry. Od lat 90. XX wieku dostępnych jest wiele prac, w których autorzy opisują, jak przewlekłe leczenie zachowawcze jaskry wpływa na wynik zabiegów przetokowych. W 1994 roku Broadway i wsp. opublikowali wyniki badania przeprowa-

dzionego z udziałem 124 pacjentów poddanych zabiegowi filtrującemu. W 6-miesięcznym okresie obserwacji największy sukces operacji, tj. 93%, zanotowano u pacjentów leczonych wcześniej tylko jednym preparatem – beta-blokerem, najmniejszy zaś, tj. 45%, u pacjentów leczonych trzema preparatami (beta-blokerem, miotykiem i sympatykomimetykiem). Przewlekłe, tj. co najmniej jednoroczne, stosowanie politerapii preparatami z BAK jest uważane za jeden z czynników ryzyka niepowodzenia zabiegu filtrującego.

Prawidłowy stan tkanek spojówki determinuje sukces każdej operacji przetokowej. Duża liczba nowych technik operacyjnych jest odpowiedzią na znane ograniczenia dotychczasowych metod operacyjnych, które obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe. Do niedawna techniki te koncentrowały się na udoskonalaniu metod operacyjnych polegających na wytworzeniu sztucznej drogi odpływu cieczy wodnistej do tkanek podspojówkowych. Były nie tylko doskonalszą wersją metod już istniejących, ale też wykorzystano w nich nowe substancje i materiały zapobiegające zarastaniu przetoki filtracyjnej. W każdej jednak sytuacji podstawą długotrwałego sukcesu operacji przetokowej jest utrzymanie sprawnego pęcherzyka filtrującego, za to odpowiedzialny jest stan tkanek spojówki i podspojówki. W ostatniej dekadzie odnotowano tendencje wzrostowe w rozwoju nowych zabiegów przeciwjaskrowych. Wprowadzane są do użytku nowe techniki chirurgii minimalnie inwazyjnej – MIGS (Minimally Invasive Glaucoma Surgery), których sukces operacyjny

nie zależy w tak dużym stopniu, jak w przypadku zabiegów przetokowych, od prawidłowego stanu powierzchniowych struktur gałki ocznej. Należy pamiętać, że dużym ograniczeniem nowych technik są koszty związane z potrzebnym sprzętem.

Obserwowana jest także tendencja do zmniejszania się długoterminowej skuteczności zabiegów przetokowych. Wykazano, że co najmniej 3-letnia terapia kilkoma rodzajami kropli przeciwjaskrowych znacznie zwiększa odsetek niepowodzeń zabiegów filtracyjnych, do 45–72% u chorych leczonych co najmniej dwoma lekami. Istotnym czynnikiem ryzyka niepowodzenia operacji przeciwjaskrowej jest też skumulowany czas trwania farmakoterapii miejscowej. Można więc założyć, że nawet wieloletnia monoterapia zwiększa ryzyko niepowodzenia zabiegu przetokowego. Ma to duże znaczenie zwłaszcza u osób z przewidywanym długim czasem życia, u których zaczynamy leczenie przeciwjaskrowe. Stąd też coraz większe zainteresowanie wzbudzają zabiegi laserowe na kącie przesączania, jako leczenie pierwszego rzutu, ponieważ ich wykonanie może odsunąć w czasie włączenie przewlekłego leczenia kroplami. Alternatywnym rozwiązaniem są też zabiegi MIGS, które u osób z niezbyt dużym uszkodzeniem jaskrowym umożliwiają kontrolę jaskry bez stosowania leków kroplowych.

Wiadomo, że większość sztucznie wytworzonych w czasie zabiegu przetokowego dróg odpływu jest problematyczna w krótszym lub dłuższym czasie po operacji. W celu zwiększenia skuteczności zabiegu przetokowego zalecane jest minimali-

zowanie uszkodzenia spojówki w trakcie preparowania tkanek. Stopień uszkodzenia tkanek w czasie zabiegu, reakcja otaczających tkanek na uraz i ewentualnie wszczepiony implant oraz uszkodzenia prawidłowych dróg odpływu cieczy wodnistej są czynnikami wpływającymi na długoterminowy sukces operacji. Kluczem do sukcesu operacji przetokowej jest wytworzenie długo działających kanałów, które drenują ciecz wodnistą ze spojówki. Zdrowa spojówka pozwala na wytworzenie kanałów drenujących i zmniejsza ryzyko zapalenia i bliznowacenia tkanek po zabiegu. Uważa się, że wytworzenie długo działających kanałów drenujących jest związane z obecnością limfatycznych kanałów drenujących. Pod wpływem cieczy wodnistej dodatkowo dochodzi też do zmian w strukturach tych kanałów. Możliwe, że zmiany zachodzące w składzie cieczy wodnistej po zabiegach przetokowych też mają wpływ na skuteczność przetoki. Ciecz wodnista zawiera różne czynniki wzrostu, które mogą mieć działanie chemotaktyczne i mitogenne dla fibroblastów i komórek zapalnych. Normalnie ciecz wodnista wywiera efekt hamujący proliferację fibroblastów, ale ciecz wodnista zbierająca się po operacji przetokowej w obszarze filtrującym ma działanie przyciągające fibroblasty, dlatego może sprzyjać ich namnażaniu się. Jaskra wpływa też na właściwości cieczy wodnistej. Badanie cieczy wodnistej osób niechorujących na jaskrę, poddanych operacji zaćmy, wykazało wzrost proliferacji fibroblastów po operacji o 30%. U chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta notowany był wzrost proliferacji fibroblastów w cieczy wodnistej

o 60%, a w przypadku jaskry neowaskularnej nawet o 176%.

Ciecz wodnista u chorych na jaskrę zawiera znamienne większe stężenia wszystkich białek, zwłaszcza TGF-beta 2, w porównaniu do składu cieczy u osób zdrowych. TGF-beta pełni funkcję regulacyjną dla innych czynników wzrostu oraz nasila syntezę i akumulację molekuł macierzy zewnątrzkomórkowej.

Po zabiegach operacyjnych powierzchnia gałki ocznej również odgrywa bardzo istotną rolę, ponieważ ciecz wodnista, która dostaje się pod spojówkę, oddziałuje na jej tkanki, a zawarte w niej substancje, w tym czynniki prozapalne, mogą stymulować podspojówkowe bliznowacenie. W konsekwencji może to prowadzić do blokady odpływu cieczy i niepowodzenia zabiegu filtrującego. Przedoperacyjne, nawet subkliniczne, odczyny zapalne w spojówce zwiększają ryzyko pooperacyjnego podspojówkowego włóknienia.

Prawidłowo funkcjonujący pęcherzyk filtracyjny zbudowany jest z prawidłowego nabłonka spojówki, luźnej tkanki łącznej zawierającej prawidłowe włókna kolagenowe i rozrzucone luźne puste przestrzenie podnabłonkowe, które tworzą kanały drenujące ciecz wodnistą. Z tych kanałów ciecz wodnista przez komórki nabłonka spojówki swobodnie przenika do filmu łzowego oraz do podnabłonkowych naczyń krwionośnych i limfatycznych. Również niektóre naczynia mogą tworzyć anastomozy łączące obszar filtracyjny z głębszymi nadtwardówkowymi i twardówkowymi splotami żylnymi. W przestrzeni podspojówkowej ciecz wodnista może wywierać

toksyczne działanie na fibroblasty i tkankę łączną, przez to może korzystnie wpływać na filtrację, ale może też nasilać włóknienie podspojówkowe, zwłaszcza jeśli są w niej obecne markery zapalne.

Niepowodzenia trabekulektomii najczęściej są spowodowane złym funkcjonowaniem pęcherzyka filtracyjnego – albo w wyniku włóknienia podspojówkowego i nadtworówkowego, albo wskutek otorbienia pęcherzyka przez grubą tkankę włóknistą.

Pęcherzyki filtracyjne, które ulegają zwłóknieniu w ciągu pierwszych 6 miesięcy od zabiegu chirurgicznego, są unaczynione i zmienione zapalnie, zawierają makrofagi, limfocyty, aktywnie proliferujące fibroblasty, kurczące się mikrofilamenty i są otoczone włóknami kolagenowymi o różnej gęstości. W przypadku późnego, tj. po co najmniej 9 miesiącach od operacji, niepowodzenia filtracji pęcherzyki są otorbione przez bardzo grubą tkankę łączną. Pęcherzyki takie są słabo unaczynione, zwykle zawierają niewiele elementów komórkowych i zapalnych.

U chorych na jaskrę operowanych z powodu zaćmy stwierdzone są większe wartości odczynu zapalnego w komorze przedniej w badaniu flarymetrii w 3. dobie po zabiegu oraz po 1 i 2 tygodniach w porównaniu do tych samych parametrów u pacjentów poddanych fakoemulsyfikacji, niestosujących timololu. Przerwanie bariery krew–ciecz wodnista jest nasilone w 1.–2. tygodniu po operacji zaćmy. Wynika z tego, że sam timolol z BAK nie działa jako bezpośredni mediator zapalny, ponieważ wówczas odpowiedzi zapalnej należa-

łyby się spodziewać już w pierwszej dobie po operacji. Timolol może więc nasilać proces proliferacji i pseudometaplazji komórek nabłonka soczewki, które zostały uszkodzone w trakcie zabiegu fakoemulsyfikacji.

Chirurgia jaskry dzieli się na:

- a. chirurgię inwazyjną z dostępu *ab externo*,
- b. chirurgię minimalnie inwazyjną z dostępu *ab interno*.

Podział w zależności od mechanizmu działania zabiegu:

1. stwarzające nowe drogi odpływu cieczy wodnistej
  - a. trabekulektomia,
  - b. AqueSys,
  - c. sztuczne zastawki filtrujące (setony i mini setony);
2. wspomagające naturalne drogi odpływu cieczy wodnistej
  - a. konwencjonalną
    - kanalooplastyka,
    - trabektom,
    - Istent,
    - Hydrus,
  - b. niekonwencjonalną
    - CyPass,
    - Istent Supra;
3. zabiegi o złożonym mechanizmie działania
  - a. sklerektomia głęboka nieperforująca z implantem – 4 potencjalne drogi odpływu cieczy wodnistej po przejściu przez jeziorko skleralne (błonę Descemeta – beleczkowanie)
    - podspojówkowy pęcherzyk filtracyjny,

- śródtwardówkowy pęcherzyk filtracyjny,
  - droga naczyniówkowo-twardówkowa,
  - drenaż nadtwardówkowy przez kanał Schlemma;
4. zabiegi cyklodestrukcyjne
- a. cyklofotokagulacja laserem diodowym,
  - b. endocyklofotokoagulacja laserem diodowym,
  - c. cyklokrioplikacja,
  - d. cyklodiatermia pod płatkim twar-dówki.

Lokalizacja	Nieprawidłowości	Wpływ na wynik zabiegu przeciwjaskrowego/ postępowanie lecznicze
Aparat ochronny oka, przydatki	nieprawidłowe ustawienie powiek	zwiększone ryzyko wystąpienia dyskomfortu związanego z pęcherzykiem i/lub infekcji pęcherzyka filtracyjnego; zwiększone napięcie tkanek w obrębie załamka po wcześniejszych zabiegach plastycznych na powiekach (blepharoplastyce i podnoszeniu powieki górnej) – jeśli można, należy skorygować odpowiednio wcześniej przed zabiegiem
	zapalenie brzegów powiek	zwiększone ryzyko infekcji we wczesnym i późnym okresie pooperacyjnym – konieczne leczenie
Spojówka	odczyn alergiczny, toksyczny	do rozważenia odstawienie wszystkich kropli powodujących odczyn alergiczny lub toksyczne uszkodzenie powierzchni oka oraz ewentualnie rozważenie w okresie przedoperacyjnym zasadności podania steroidów miejscowo w celu wyciszenia reakcji zapalnej
	suche oko, zespół suchego oka	zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych po zabiegu przeciwjaskrowym – konieczne leczenie, zaawansowane postaci cyklosporyną A miejscowo i/lub stosowanie zatycek do punktów łzowych
Bliznowacenie spojówki	wcześniejsze operacje usunięcia skrzydlika lub innych zmian, w tym nowotworów spojówki	ograniczona ruchomość spojówki, większe ryzyko bliznowacenia pęcherzyka – należy rozważyć zastosowanie antymetabolitów w czasie operacji przetokowej lub inną metodę operacyjną, po zastosowaniu której nie wytwarza się pęcherzyk filtracyjny
	wcześniejsze pozatoretobkowe usunięcie zaćmy	bliznowacenie w obrębie spojówki, rąbka rogówki i twardówki – należy rozważyć zastosowanie antymetabolitów w czasie operacji przetokowej lub inną metodę operacyjną, po zastosowaniu której nie wytwarza się pęcherzyk filtracyjny



Lokalizacja	Nieprawidłowości	Wpływ na wynik zabiegu przeciwwąskowego/ postępowanie lecznicze
	wcześniejsze leczenie operacyjne odwarstwienia siatkówki: witrektomia przez pars plana lub plomba nadtwardówkowa	bliznowacenie spojówki w obrębie rąbka i ku tyłowi od rąbka – należy rozważyć zastosowanie antymetabolitów w czasie operacji przetokowej lub inną metodę operacyjną, po zastosowaniu której nie wytwarza się pęcherzyk filtracyjny
Rogówka	wcześniejsza infekcja wirusem z grupy <i>Herpes</i>	należy rozważyć leczenie przeciwwirusowe we wczesnym okresie pooperacyjnym
	wcześniejszy przeszczep drążący rogówki	trudności techniczne z wykonaniem trabekulektomii, zwłaszcza należy unikać okolic zrostów przednich i granicy płatka przeszczepu; trzeba rozważyć zastosowanie antymetabolitów w czasie operacji przetokowej lub inną metodę operacyjną, po zastosowaniu której nie wytwarza się pęcherzyk filtracyjny
Błona naczyniowa	zapalenia błony naczyniowej	intensywne leczenie zapalenia w okresie przedoperacyjnym – ryzyko hipotonii pooperacyjnej z powodu zaburzeń ciała rzęskowego i obniżonej produkcji cieczy wodnistej
Tęczówka, kąta przesączania	obwodowe zrosty przednie	należy wykonać gonioskopię, aby uniknąć umiejscowienia przetoki w okolicy zrostów
	uraz	należy unikać sklerektomii głębokiej w pobliżu ubytku tęczówki, ponieważ może dojść do upływu ciała szklistego (zwłaszcza jeśli w tym miejscu występuje ubytek włókien obwódki rzęskowej)
	neowaskularyzacja tęczówki	jeśli to możliwe, należy wykonać intensywną panfotokoagulację siatkówki, z ewentualnym wcześniejszym podaniem iniekcji anty- VEGF oraz miejscowo steroidów, po ww. leczeniu zaleca się odczekanie kilku tygodni, zanim podejmie się decyzję, jaki rodzaj zabiegu przeciwwąskowego wybrać; trzeba rozważyć zastosowanie antymetabolitów w czasie operacji przetokowej lub inną metodę operacyjną, po zastosowaniu której nie wytwarza się pęcherzyk filtracyjny
Soczewka	bezsoczewkowość	zwiększone ryzyko hipotonii pooperacyjnej i krwawienia nadnaczyniówkowego oraz bliznowacenia spojówki i ścieńczeń twardówki – należy rozważyć zastosowanie antymetabolitów w czasie operacji przetokowej lub inną metodę operacyjną, po zastosowaniu której nie wytwarza się pęcherzyk filtracyjny

Lokalizacja	Nieprawidłowości	Wpływ na wynik zabiegu przeciwjaskrowego/ postępowanie lecznicze
	pseudosoczewkowość	mniejsze ryzyko spłycenia komory przedniej po operacji przetokowej
	soczewka własna	nieznacznie większe ryzyko spłycenia komory przedniej po operacji przetokowej, zachodzi możliwość progresji zmętnień soczewki i rozwoju zaćmy po operacji przeciwjaskrowej
Wady refrakcji	krótkowzroczność	cieńsza twardówka – w przypadkach średniej i wysokiej krótkowzroczności większe ryzyko hypotonii pooperacyjnej i wystąpienia makulopatii hipotonicznej; należy zachować ostrożność podczas stosowania antymetabolitów (rozważyć, jakie jest ryzyko, a jaka korzyść)
	nadwzroczność	większe ryzyko spłycenia komory przedniej po operacji – ryzyko rozwoju bloku rzęskowego (jaskry złośliwej)
Siatkówka	współistniejące choroby siatkówki	mogą mieć negatywny wpływ na zachowanie funkcji widzenia niezależnie od stopnia zaawansowania jaskry

## Podsumowanie

Według wytycznych towarzystw jaskrowych europejskiego (EGS) i amerykańskiego (AGS) głównym celem leczenia jaskry jest zachowanie użytecznej ostrości wzroku i pola widzenia, a zarazem minimalizowanie niepożądanych działań wynikających ze stosowanego leczenia. Należy dążyć do unikania niekorzystnego wpływu leczenia na jakość życia pacjenta. Wobec ww. założeń powinniśmy dążyć do ograniczania liczby stosowanych kropli przeciwjaskrowych, które zawierają środek konserwujący. Najlepiej i najkorzystniej zamienić je na preparaty zupełnie pozbawione konserwantów, a w przypadku, kiedy zostaną stwierdzone progresja jaskry

lub nietolerancja leczenia miejscowego, należy rozważyć wcześniejsze wdrażanie nowoczesnych technik chirurgicznych. Należy też pamiętać, że o długoterminowej skuteczności zabiegów przeciwjaskrowych decyduje prawidłowa struktura powierzchni tkanek gałki ocznej i struktur kąta przesączania. Zmniejszenie liczby kropli zawierających środki konserwujące lub ich zmiana na formułę bez konserwantów prowadzą do poprawy stanu klinicznego powierzchni oka.

U chorych, którzy stosują przewlekle krople bez konserwantów, objawy uboczne, takie jak przekrwienie spojówek, punktowate zapalenie rogówki czy zapalenie brzegów powiek, występują 2–3 razy rzadziej niż u chorych, którzy są leczeni kroplami zawierającymi środki konserwujące.

W przewlekłym leczeniu zachowawczym jaskry zalecane jest stosowanie roztworów wolnych od chlorku benzalkonium lub takich, które są zupełnie pozbawione środków konserwujących. Dotyczy to zwłaszcza

tych pacjentów, u których wcześniej rozpoznano zaburzenia powierzchni oka, wiadomo bowiem, że w takich przypadkach ryzyko wystąpienia objawów ubocznych leczenia miejscowego jest duże.

**Piśmiennictwo:**

1. Ammar D.A., Kahook M.Y.: *Effects of benzalkonium chloride- or polyquad-preserved fixed combination glaucoma medications on human trabecular meshwork cells*. Mol. Vis. 2011; 17: 1806–1813.
2. Horsley M.B., Kahook M.Y.: *Effects of prostaglandin analog therapy on the ocular surface of glaucoma patients*. Clin. Ophthalmol. 2009; 3: 291–295.
3. Stewart W.C., Stewart J.A., Nelson L.A.: *Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma*. Curr. Eye Res. 2011; 36 (5): 391–398.
4. Baudouin C., Labbé A., Liang H., Pauly A., Bri-gnole-Baudouin F.P.: *Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly*. Prog. Retin. Eye Res. 2010; 29(4): 312–334.
5. Yu D.Y., Morgan W.H., Sun E.N., Cringle S.J., Yu P.K., House P. et al.: *The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery*. Retin. Eye Res. 2009; 28 (5): 303–328.
6. Baudouin C.: *Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships*. Dev. Ophthalmol. 2012; 50: 64–78.
7. Lima de Faria N.V., Russ H.H., Rose P., Noronha L., Mello P.A., Montiani- Ferreira F. et al.: *Conjunctival changes and inflammatory aspects in rabbits' conjunctivas induced by fixed combinations of prostaglandin analogues and timolol maleate*. Ophthalmic. Inflamm. Infect. 2013; 3: 22.
8. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C.: *Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication*. Br. J. Ophthalmol. 2002; 86 (4): 418–423.
9. Miyake K., Ota I., Ibaraki N. et al.: *Enhanced Disruption of the Blood-Aqueous Barrier and the Incidence of Angiographic Cystoid Macular Edema by Topical Timolol and Its Preservative in Early Postoperative Pseudophakia*. Arch. Ophthalmol. 2001; 119 (3): 387–394.
10. Ihan A., Cvenkel B.: *Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in glaucoma patients and its influence on the outcome of filtration surgery*. Br. J. Ophthalmol. 2000 June; 84(6): 648–650.
11. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hichings R.A.: *Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery*. Arch. Ophthalmol. 1994; 112 (11): 1446–1454.
12. Baudouin C.: *Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs?* Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1996; 16 (1): 29–41.
13. Mosaed S., Dustin L., Minckler D.S.: *Comparative Outcomes between Newer and Older Surgeries for Glaucoma*. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2009 December; 107: 127–133.
14. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hichings R.A.: *Reversal of Topical Antiglaucoma Medication Effects on the Conjunctiva*. Arch. Ophthalmol. 1996; 114: 262–267.

## PYTANIA

1. **Objawem ubocznym, najczęściej zgłaszanym przez pacjentów leczonych przewlekle z powodu jaskry, jest:**
  - A. Swędzenie oczu.
  - B. Zamglone widzenie.
  - C. Pieczenie oczu.
  - D. Metaliczny smak w ustach.
  - E. Śluzowa wydzielina w worku spojówkowym.
2. **Jaki procent pacjentów wg badania CIGTS wymaga stosowania politerapii po 2 latach od rozpoznania jaskry:**
  - A. 50%.
  - B. 100%.
  - C. 25%.
  - D. 75%.
  - E. 40%.
3. **Jaki procent chorych na jaskrę ma stwierdzone zaburzenia powierzchni oka (OSD):**
  - A. 42%.
  - B. 62%.
  - C. 30%.
  - D. 75%.
  - E. 25%.
4. **W wyniku przewlekłego stosowania preparatów zawierających chlorek benzalkonium może dochodzić do następujących zmian w obrębie powiek:**
  - A. Pseudopemfigoidu.
  - B. Zarastania gruczołów Meiboma.
  - C. Nieprawidłowego wzrostu rzęs.
  - D. Wszystkich powyżej wymienionych.
  - E. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.
5. **Zmiany spojówkowe powstałe w wyniku przewlekłego narażenia na chlorek benzalkonium to:**
  - A. Zwiększenie liczby komórek kubkowych.
  - B. Zmniejszenie liczby komórek kubkowych.
  - C. Zmniejszenie proliferacji fibroblastów.
  - D. Brak antygenu HLA DR w komórkach nabłonka spojówki.
  - E. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.
6. **Chlorek benzalkonium:**
  - A. Oddziałuje bakteriostatycznie na bakterie Gram+.
  - B. Nie oddziałuje na wirusy i grzyby.
  - C. Zaburza procesy metaboliczne komórek bakteryjnych.
  - D. Nie uszkadza błon komórkowych zdrowych komórek.
  - E. Prawidłowe są odpowiedzi A i C.
7. **W której warstwie filmu łzowego chlorek benzalkonium powoduje zaburzenia:**
  - A. Wodnej.
  - B. Śluzowej.
  - C. Tłuszczowej.
  - D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.
  - E. We wszystkich warstwach.
8. **Nasilonego odczynu zapalnego w komorze przedniej u chorych na jaskrę, poddanych operacji zaćmy, należy spodziewać się:**
  - A. W 1. dobie po zabiegu.
  - B. Tydzień po zabiegu.
  - C. Dwa tygodnie po zabiegu.
  - D. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.
  - E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.
9. **Zabiegiem należącym do grupy zabiegów MIGS, które stwarzają nową drogę odpływu cieczy wodnistej, jest:**
  - A. Trabektom.
  - B. Aque Scls.
  - C. Istent.
  - D. Hydrus.
  - E. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.
10. **Do zabiegów MIGS, które poprawiają odpływ cieczy wodnistej drogą niekonwencjonalną, zaliczamy:**

- A. Hydrus.
- B. Istent.
- C. ExPress.
- D. Cy Pass.
- E. ECP.

**11. Pęcherzyka filtracyjnego nie powinniśmy obserwować po następującym zabiegu:**

- A. ExPress.
- B. Kanaloplastyki.
- C. Sklerektomii głębokiej nieperforującej.
- D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.
- E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.

**12. Wybierz nieprawidłowe stwierdzenie odnoszące się do oceny ryzyka niepowodzenia zabiegów filtrujących:**

- A. Wykazano, że co najmniej 3-letnia terapia kilkoma rodzajami kropli przeciwjaskrowych zamiennie zwiększa odsetek niepowodzeń zabiegów filtracyjnych.
- B. Istotnym czynnikiem ryzyka niepowodzenia operacji przeciwjaskrowej jest skumulowany czas trwania farmakoterapii miejscowej.
- C. Monoterapia, nawet wieloletnia, nie zwiększa ryzyka niepowodzenia zabiegu przetokowego.
- D. Przedoperacyjne nawet subkliniczne odczyny zapalne w spojówce zwiększają ryzyko pooperacyjnego podspojówkowego włóknienia.
- E. Zmiany w kącie przesączania zachodzące pod wpływem chlorku benzalkonium mogą mieć duże znaczenie dla skuteczności zabiegów filtrujących.

**13. Jaki procent pacjentów zaprzestaje stosowania zalecanych kropli już w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii:**

- A. 20%.
- B. 55%.
- C. 90%.

- D. 10%.
- E. 35%.

**14. Największe stężenia żywych komórek beleczkowania są stwierdzone przy ekspozycji na BAK w stężeniu:**

- A. 0,01%.
- B. 0,005%.
- C. 0,2%.
- D. 0,02%.
- E. 0,015%.

**15. Przeciwciała proapoptotyczne stwierdzone w beleczkowaniu poddanemu działaniu roztworów chlorku benzalkonium to:**

- A. HLA DR.
- B. HLAPQ.
- C. CD150.
- D. CD9a.
- E. HLA A12.

**16. W obrębie rogówki chlorek benzalkonium powoduje:**

- A. Aktywację keratocytów.
- B. Zaburzenie proliferacji komórek nabłonka rogówki.
- C. Obrzęk istoty właściwej.
- D. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

**17. Zmiany w obrębie aparatu ochronnego u pacjenta kwalifikowanego do operacji przeciwjaskrowej mogą powodować:**

- A. Dyskomfort związany z pęcherzykiem filtracyjnym, po operacji przetokowej.
- B. Zwiększone ryzyko infekcji pęcherzyka filtracyjnego.
- C. Opóźnienie zarostania przetoki filtracyjnej.
- D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.
- E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.

**18. Zastosowanie antymetabolitów w czasie operacji przetokowej należy rozważyć u pacjentów:**

- A. U których wcześniej usunięto skrzydlik.  
 B. U których założono plombę nadtwardówkową.  
 C. U chorych na retinopatię cukrzycową proliferacyjną.  
 D. U pacjentów z bezsoczewkowością.  
 E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.
- 19. Ostrożność podczas stosowania antymetabolitów w czasie operacji przetokowej należy zachować, kiedy mamy do czynienia z oczami:**  
 A. Po urazie.  
 B. Z retinopatią cukrzycową.  
 C. Krótkowzrocznymi.  
 D. Prawidłowe są odpowiedzi A i C.  
 E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.
- 20. Zmiany w strukturze filmu łzowego pod wpływem chlorku benzalkonium są wynikiem:**  
 A. Metaplazji nabłonka spojówki.  
 B. Zmian zapalnych.  
 C. Zaburzeń struktury łańcuchów mucyny MUC5AC.  
 D. Prawidłowe są odpowiedzi A i C.  
 E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.
- 21. Do czynników wpływających na długoterminowy sukces operacji przetokowej należą:**  
 A. Stopień uszkodzenia tkanek w czasie zabiegu.  
 B. Stopień uszkodzenia prawidłowych dróg odpływu cieczy wodnistej.  
 C. Wytworzenie limfatycznych kanałów drenujących ze spojówki.  
 D. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.  
 E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.
- 22. Do zmian uwidocznionych w badaniu histopatologicznym spojówki i rogówki, związanych ze stosowaniem kropli przeciwwaskowych, które zawierają konserwant i są stosowane przewlekłe, należą:**  
 A. Keratynizacja nabłonka rogówki i spojówki.  
 B. Zmniejszenie liczby desmosomów.  
 C. Zwiększenie liczby podnabłonkowych fibroblastów.  
 D. Zwiększenie międzynaczyniowych przestrzeni.  
 E. Zmniejszenie stężenia podnabłonkowych komórek plazmatycznych.
- 23. Pęcherzyki filtracyjne ulegające zwłóknieniu w ciągu pierwszych 6 miesięcy od zabiegu operacyjnego:**  
 A. Są unaczynione i zmienione zapalnie.  
 B. Są otorbione przez bardzo grubą tkankę łączną.  
 C. Zawierają niewiele elementów komórkowych i zapalnych.  
 D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.  
 E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.
- 24. Do bliznowacenia spojówki może dochodzić w wyniku:**  
 A. Usunięcia skrzydlika.  
 B. Założenia plomb nadtwardówkowej.  
 C. Przewlekłego leczenia kroplami zawierającymi chlorek benzalkonium.  
 D. Operacji pozatorebkowego usunięcia zaćmy.  
 E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.
- 25. Do zabiegów wspomagających konwencjonalną drogę odpływu cieczy wodnistej należą:**  
 A. Kanaloplastyka, trabektom.  
 B. CyPass, Hydrus.  
 C. Trabektom, CyPass.  
 D. Istent Supra, Hydrus.  
 E. Istent, Aque Sys.

PROGRAM EDUKACYJNY  
**„KOMPENDIUM OKULISTYKI”**

**Zeszyt 3'2013 (23)**

**ZABURZENIA POWIERZCHNI OKA PO ZABIEGACH REFRAKCYJNYCH**

*prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek*

**Odpowiedzi na pytania**

<b>1B</b>	<b>6E</b>	<b>11D</b>	<b>16D</b>	<b>21E</b>
<b>2A</b>	<b>7D</b>	<b>12C</b>	<b>17A</b>	<b>22D</b>
<b>3C</b>	<b>8E</b>	<b>13C</b>	<b>18A</b>	<b>23D</b>
<b>4D</b>	<b>9A</b>	<b>14D</b>	<b>19E</b>	<b>24E</b>
<b>5A</b>	<b>10A</b>	<b>15B</b>	<b>20A</b>	<b>25A</b>



PROGRAM EDUKACYJNY  
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

**Zeszyt 4'2013 (24)**

**WPLYW PRZEWLEKŁEGO LECZENIA PRZECIWIĄSKROWEGO  
NA POWIERZCHNIĘ GAŁKI OGZNEJ I LECZENIE OPERACYJNE**

dr n. med. Anna Zaleska-Żmijewska

**Odpowiedzi na pytania\***

imię i nazwisko .....

adres .....

tel. .... e-mail: .....

1.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

2.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

3.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

4.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

5.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

6.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

7.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

8.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

9.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

\* Odpowiedzi na pytania zawarte w zeszytce 4'2013 (24) prosimy odsyłać do 15 kwietnia 2014 roku.



10.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

11.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

12.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

13.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

14.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

15.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

16.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

17.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

18.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

19.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

20.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

21.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

22.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

23.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

24.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

25.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celach marketingowych z zachowaniem gwarancji poufności danych osobowych zawartych w niniejszym zgłoszeniu zgodnie z wymogami ustawy o ochronie danych osobowych z dnia 29 sierpnia 1997 r. (Dz.U. z 1997 r., Nr 133, poz. 883 z późniejszymi zmianami).

podpis .....

data .....

## ISOPT March 7.–10. 2013, Paris, France

**W podejmowanych pracach podjęto tematykę oceny wiarygodności (czułości i specyficzności) testów diagnostycznych, stosowanych standardowo w przypadku zaburzeń powierzchni oka, oraz korelacji objawów subiektywnych i wykonywanych testów.**

Według DEWS sekwencja stosowanych w codziennej praktyce testów diagnostycznych powinna zawierać:

- wywiad kliniczny (historię choroby),
  - kwestionariusz dotyczący występujących objawów,
  - czas przerwania filmu łzowego z fluoresceiną (FBUT),
  - ocenę barwienia powierzchni oka fluoresceiną z zastosowaniem filtra żółtego w oparciu o skalę stopniującą,
  - test Schirmera I bez znieczulenia lub ze znieczuleniem i/lub test Schirmera II ze stymulacją jamy nosowej,
  - ocenę morfologii brzegów powiek oraz gruczołów Meiboma,
  - ocenę wydzieliny (ekspresję) gruczołów Meiboma,
- Pozostałe dostępne testy mogą być indywidualnie dołączone do schematu zależnie od ich dostępności, możliwości wykonania oraz celu badania.

Profesor Gysbert van Setten omawiając aktualne aspekty diagnostyki zaburzeń powierzchni oka, podkreślił korelację objawów („signs”) CFS (Corneal Fluorescein Staining) – barwienia rogówki fluoresceiną – i symptomów („symptoms”) indeksu OSDI (Ocular Surface Disease Index); najwyższa dla tych dwóch parametrów.

Ciężki zespół suchego oka: OSDI >lub = 33.

ODDISEY algorytm (europejski konsensus dotyczący diagnostyki oraz leczenia KCS – keratoconjunctivitis sicca) – w przypadku ciężkiego zespołu suchego oka w celu jego rozpoznania, jeśli brakuje korelacji w testach podstawowych (OSDI i CFS), zaleca wykonanie dodatkowych testów wybranych spośród poniżej wymienionych 14 testów klinicznych i biologicznych. Są to:

- ocena CFS (barwienie rogówki fluoresceiną) zgodnie ze skalą Oxford,
- ocena osmolarności (hyperosmolarność >328 mOsm/l to kryterium ciężkiego zespołu suchego oka),
- test Schirmera,
- cytologia impresyjna,
- obecność filamentów (cechy „filamentary keratitis”),
- barwienie spojówkowe,
- dysfunkcja gruczołów Meiboma (MGD) lub zapalenie brzegów powiek,
- blepharospasm,
- czas przerwania filmu łzowego (Tear Break-Up Time; TBUT),
- aberrometria,
- mikroskopia konfokalna,
- markery stanu zapalnego: HLA-DR, MMP-9, cytokiny prozapalne i inne charakterystyczne łańcuchy białkowe,
- pogorszenie widzenia,
- oporność na standardowe leczenie.

OSDI wydaje się najbardziej uznanym wskaźnikiem stanu powierzchni oka, dobrze ocenianym w analizach porównawczych z NEI VFQ 25 czy z kwestionariuszem McMonniesa lub Wersją Skróconą Form-12 Health Status Questionnaire oraz dobrze korelującym z uzyskanymi w nich wynikami i stosowaniem substytutów filmu łzowego.

Wynik powyżej 15 wskazuje na zespół suchego oka (czułość 60%, specyficzność 83%), jego wykonanie zajmuje jedynie minutę. Połączenie OSDI z testami klinicznymi (Schirmera I, barwienia zielenią lizaminą) i odczuwaniem zespołu suchego oka przez pacjenta podnosi czułość do 80%, ale tym samym nieznacznie obniża specyficzność do 79%.

*Opracowała dr n. med. Anna M. Ambroziak*

**Informacje dotyczące programu  
dostępne są na stronie [www.pto.com.pl](http://www.pto.com.pl)**

PARTNER PROGRAMU



Po wypełnieniu dołączonej karty odpowiedzi  
proszę przekazać ją przedstawicielowi firmy Santen OY  
Przedstawicielstwo w Polsce  
lub odesłać na adres:

Santen Oy S.A. Przedstawicielstwo w Polsce  
ul. Bitwy Warszawskiej 1920 r. Nr 18/107  
02-366 Warszawa

W przypadku jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt telefoniczny:

+48(22) 668 60 04

+48(22) 668 59 88

lub mailowy na adres: [biuro@santen.com.pl](mailto:biuro@santen.com.pl)