



Zapalenie błony naczyniowej ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego – wybór optymalnej farmakoterapii

Agnieszka Kubicka-Trzaska^{1,2}

¹Katedra Okulistyki, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

²Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

STRESZCZENIE

Zapalenia błony naczyniowej (ZBN) są piątą przyczyną ślepoty w krajach rozwiniętych. Pojawiające się powikłania miejscowe w ich przebiegu są wynikiem nie tylko samego toczącego się zapalenia, lecz także terapii glikokortykosteroidami, która stanowi podstawę leczenia tej grupy schorzeń. Glikokortykosteroidy podawane w postaci kropli ocznych, iniekcji okołogałkowych, doszkliskowych, nadnaczyniówkowo czy systemowo są istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju wielu powikłań okulistycznych. Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych terapii glikokortykosteroidami jest wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, który może prowadzić do rozwoju jaskry wtórnej indukowanej glikokortykosteroidami, a ta nieleczona może być przyczyną nieodwracalnego uszkodzenia widzenia. Dlatego wskazane jest regularne monitorowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych na ZBN. Wśród wielu czynników ryzyka wzrostu ciśnienia w trakcie terapii glikokortykosteroidami wymienia się m.in. stosowanie glikokortykosteroidów o dużej mocy działania przeciwzapalnego: prednisolonu, deksametazonu. Z kolei glikokortykosteroidy o mniejszej mocy działania – loteprednol czy

fluorometolon – charakteryzuje niskie ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Osobnicza reakcja na glikokortykosteroid w postaci wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego dotyczy około 35% populacji, a osoby te są określane jako wrażliwe na glikokortykosteroidy (*steroid-responders*). W przypadku zdiagnozowania jaskry konieczna jest modyfikacja prowadzonego leczenia glikokortykosteroidami, której celem jest zachowanie równowagi między utrzymaniem pełnej kontroli nad ZBN a normalizacją ciśnienia wewnątrzgałkowego. Lekami przeciwjaskrowymi I rzutu w terapii jaskry u chorych na ZBN są β -adrenolityki oraz inhibitory anhidrazy węglanowej. α 2-agonistów zalicza się do leków II rzutu. Prostaglandyny i leki hiperosmotyczne mają ograniczone zastosowanie w tej grupie chorych. Lekami bezwzględnie przeciwwskazanymi są miotyki. Celem artykułu jest przedstawienie klasyfikacji oraz współczesnej wiedzy na temat patofizjologii, czynników ryzyka i postępowania farmakologicznego u chorych na ZBN ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

SŁOWA KLUCZOWE: glikokortykosteroidy, zapalenie błony naczyniowej, jaskra zapalna, nadciśnienie oczne indukowane glikokortykosteroidami, jaskra steroidowa.

Zapalenia błony naczyniowej (ZBN) są piątą przyczyną ślepoty w krajach rozwiniętych [1, 2]. Dane epidemiologiczne wskazują, iż obecnie dotkniętych jest tym schorzeniem ponad 2 miliony ludzi na świecie [3]. W Polsce wg danych opublikowanych przez Polski Związek Niewidomych w 2017 roku żyje około 175 000 osób z zaburzeniami widzenia spowodowanymi ZBN [4]. Zapalenia błony naczyniowej mogą dotyczyć wszystkich grup wiekowych, jednak najczęściej, bo aż w 70–90% przypadków, rozwijają się u osób w wieku między 20. a 60. rokiem życia [2, 5].

Większość ZBN to zapalenia nieinfekcyjne, które stanowią 67–90% wszystkich przypadków [5]. Mogą one towarzyszyć systemowym chorobom o podłożu autoimmunologicznym

lub być ograniczone tylko do narządu wzroku, jak np. zespół zapalenia błony naczyniowej Fuchsa [2, 3].

Zarówno toczące się zapalenie, jak i powikłania miejscowe rozwijające się w jego przebiegu mogą prowadzić do poważnego uszkodzenia wzroku. Wśród nich należy wymienić: keratopatię taśmowatą, zaćmę, jaskrę, pozapalne zmiany w ciele szklistym, rozwój proliferacji szkliskowo-siatkówkowych, zapalny obrzęk płamki, rzadziej wysiękowe odwarstwienie siatkówki, obrzęk, zanik tarczy nerwu wzrokowego [5]. Jednym z najpoważniejszych powikłań ZBN jest jaskra. Dotyczy ona ponad 65% chorych z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej, 13% z zapaleniem naczyniówki i 4% z zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej [5, 6].

AUTOR DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Agnieszka Kubicka-Trzaska, Katedra Okulistyki, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 38, 31-501 Kraków, Polska, e-mail: agnieszka.kubicka-trzaska@uj.edu.pl

Pomimo coraz szerszego stosowania w leczeniu ciężkich nieinfekcyjnych ZBN leków immunosupresyjnych, immunomodulujących oraz terapii biologicznej, to właśnie glikokortykosteroidy stanowią wciąż podstawę ich leczenia [5]. W zapaleniach błony naczyniowej glikokortykosteroidy mogą być podawane systemowo lub miejscowo; w postaci kropli, iniekcji okołogałkowych, iniekcji lub implantów doszkliskowych, a także nadnaczyniówkowo [7-11]. W przypadku braku skuteczności miejscowej terapii glikokortykosteroidami istnieją wskazania do włączenia terapii doustnej lub dożylniej w postaci pulsów długo działającego glikokortykosteroidu [8, 9, 12]. Niezależnie jednak od drogi podania przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów również jest związane z ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań ze strony narządu wzroku, takich jak: wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskra steroidowa, rozwój zaćmy, opóźnione gojenie ran, gorsze gojenie ubytków nabłonka rogówki, zwiększone ryzyko wtórnych zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych [13-16].

Należy podkreślić, że wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego i rozwój jaskry wtórnej u chorych z ZBN mogą być związane zarówno z samym procesem zapalnym, jak i długo trwającą terapią glikokortykosteroidami, przy czym ta ostatnia istotnie podwyższa to ryzyko [6, 17].

Celem artykułu jest przedstawienie klasyfikacji oraz współczesnej wiedzy na temat patofizjologii i postępowania farmakologicznego u chorych z ZBN ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

JASKRA WTÓRNA ZAPALNA

W 1813 roku Joseph Beer po raz pierwszy przedstawił związek pomiędzy ZBN a jaskrą wtórną u chorego z zapaleniem tęczówki towarzyszącym zapaleniu stawów [18]. Obecnie wiadomo, że powikłanie to dotyczy 20–46% chorych na ZBN i najczęściej jest powikłaniem przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej [6, 18-21]. Jednym z czynników ryzyka rozwoju jaskry wtórnej zapalnej jest wiek, częściej bowiem rozwija się ona u dorosłych aniżeli u dzieci. Wśród dzieci najczęściej jaskra wtórna zapalna dotyczy przypadków z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów [22]. Zapalenia błony naczyniowej o etiologii wirusowej – herpetycznej – także predysponują do wystąpienia wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i rozwoju jaskry zapalnej [18, 22].

Jaskra wtórna zapalna może wystąpić jako jaskra wtórna zapalna zamkniętego kąta z blokiem żrenicznym lub bez bloku żrenicznego, jaskra wtórna zapalna otwartego kąta oraz jako jaskra związana z zapaleniem beleczkowania, czyli *trabeculitis* [18, 20, 21].

Jaskra wtórna zapalna zamkniętego kąta

Jaskra wtórna zapalna zamkniętego kąta z blokiem żrenicznym

Patogeneza rozwoju tej postaci jaskry zapalnej jest ściśle związana z powstaniem zlepień lub zrostów tylnych, które w przypadku objęcia 360° obwodu otworu żrenicznego prowadzą do zaburzenia krążenia cieczy wodnistej. Niemożność

swobodnego przepływu cieczy wodnistej z tylnej do przedniej komory oka przez otwór żreniczny prowadzi do wzrostu ciśnienia w tej pierwszej, co powoduje uwypuklenie tęczówki ku przodowi i powstania *iris bombé*, co ostatecznie skutkuje zamknięciem kąta przesączenia. Postępowanie w tych przypadkach polega na farmakologicznym „zrywaniu” zlepień lub zrostów tylnych za pomocą mydriatyków, takich jak: 1-procentowy tropikamid, 10-procentowa fenylefryna, 1-procentowa atropina, a w przypadku nieskuteczności kropli można podać podspojówkowo roztwór adrenaliny przygotowany w rozcieńczeniu 1 : 1000 (roztwór o stężeniu 0,1%) [19, 20].

Poza działaniem na bezpośrednią przyczynę zamknięcia kąta przesączenia stosuje się leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe. W celu zapobiegania powstawaniu zrostów przednich (tęczówkowo-rogowkowych) stosuje się intensywną miejscową terapię glikokortykosteroidami.

Jaskra wtórna zapalna zamkniętego kąta bez bloku żrenicznego

Ta postać jaskry zapalnej rozwija się w zapaleniu ziarninującym. Ziarniniak powstający u podstawy tęczówki w okolicy kąta przesączenia, obkurczając się, może powodować zamknięcie kąta przesączenia.

Postępowanie w tej postaci jaskry jest podobne jak w przypadku jaskry wtórnej zapalnej zamkniętego kąta z blokiem żrenicznym [19, 20].

Jaskra wtórna zapalna otwartego kąta

Jaskra wtórna zapalna otwartego kąta jest wynikiem zablokowania beleczkowania przez komórki zapalne.

Leczenie polega na stosowaniu leków przeciwzapalnych – glikokortykosteroidów oraz leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe [19, 20].

ZAPALENIE BELECZKOWANIA – TRABECULITIS

W zapaleniu beleczkowania, którego najczęstszą przyczyną jest infekcja wywołana wirusami: *Herpes simplex* i *Herpes zoster*, postępowanie obejmuje stosowanie leków przeciwzapalnych, tj. glikokortykosteroidów, wraz z lekami przeciwwirusowymi i obniżającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe [19-21]. Leki przeciwwirusowe mogą być stosowane miejscowo oraz systemowo.

WZROST CIŚNIENIA PO GLIKOKORTYKOSTEROIDACH I JASKRA WTÓRNA STEROIDOWA W PRZEBIEGU ZAPALENIA BŁONY NACZYNIOWEJ

Jaskra steroidowa (*steroid induced glaucoma* – SIG) po raz pierwszy została opisana przez Gordona i McLeana w 1951 roku u chorego leczonego hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) [23]. Obecnie wiadomo, iż najczęściej wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje u chorych leczonych glikokortykosteroidami podawanymi miejscowo w postaci kropli, iniekcji okołogałkowych oraz preparatów podawanych doszkliskowo. Rzadziej jaskra posteroidea rozwija się w przypadku glikokortykosteroidów podawanych donosowo,

w postaci inhalacji, preparatów stosowanych ogólnie, a także maści i kremów dermatologicznych [24-27].

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego jako reakcja na terapię glikokortykosteroidami (*steroid-induced ocular hypertension* – SIOH) może pojawić się po kilku tygodniach, zwykle po 2–6 tygodniach, rzadziej wcześniej, tj. już po kilku dniach od jej włączenia. Wczesny wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego obserwuje się u osób szczególnie wrażliwych na glikokortykosteroidy [24, 25]. I odwrotnie, w literaturze opisano przypadki późnego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, nawet po kilku miesiącach po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu [24, 28].

Gdy wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego indukowany glikokortykosteroidami nie zostanie odpowiednio szybko zdiagnozowany, jego przewlekłe podwyższone wartości mogą prowadzić do rozwoju SIG, która nieleczona prowadzi z kolei do nieodwracalnego uszkodzenia widzenia [25].

Osobnicza reakcja na glikokortykosteroid w postaci wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego jest uwarunkowana genetycznie, a osoby te są nazywane osobami wrażliwymi na glikokortykosteroidy (*steroid-responders*).

W 1965 roku Armaly i Becker w oparciu o stopień wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP – *intraocular pressure*) po podaniu deksametazonu i betametazonu do worka spojówkowego przedstawili trzy kategorie reakcji na glikokortykosteroidy [29]:

- osoby reagujące dużym wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego, tzw. *steroid high responders* (5% populacji), u których stwierdza się IOP > 31 mm Hg lub wzrost IOP o więcej niż 15 mm Hg w stosunku do badania wyjściowego;
- osoby reagujące miernym wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego, tzw. *steroid moderate responders* (30% populacji), u których wzrost IOP waha się między 25 a 31 mm Hg lub wzrost IOP sięga od 6–15 mm Hg w stosunku do badania wyjściowego;
- osoby niereagujące wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego na terapię glikokortykosteroidami, tzw. *steroid non-responders* (65% populacji); w tej grupie chorych IOP jest niższe od 20 mm Hg lub wzrost IOP nie przekracza 6 mm Hg w stosunku do badania wyjściowego. W tej grupie osób ten niewielki wzrost IOP może wystąpić po dłuższym okresie stosowania glikokortykosteroidu.

Patofizjologia

Przyczyną wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego po glikokortykosteroidach jest indukowana przez leki z tej grupy nadmierna ekspresja receptorów α w jądrach komórek budujących beleczkowanie [30, 31].

W jądrach komórek beleczkowania znajdują się dwa rodzaje receptorów dla glikokortykosteroidów: receptory α i β . Receptory β hamują aktywność receptorów α , które są odpowiedzialne za produkcję glikozaminoglikanów i macierzy zewnątrzkomórkowej. W oczach z jaskrą steroidową receptory β nie działają prawidłowo, co powoduje „ucieczkę” receptorów α spod ich kontroli [30, 32]. Wzrost liczby i pobudzenie receptorów α pod wpływem glikokortykosteroidów powo-

duje wzrost ekspresji białek w macierzy pozakomórkowej: fibronektyny, glikozaminoglikanów, elastyny, kolagenu typu IV. Ponadto glikokortykosteroidy powodują supresję fagocytocy, co prowadzi do wzrostu odkładania się powyższych białek w okołokanalikowej przestrzeni beleczkowania [32, 33]. Wszystkie te zjawiska prowadzą do zmniejszenia liczby komórek tworzących trabekulum i jednocześnie do wzrostu objętości pozakomórkowych depozytów, co ostatecznie jest przyczyną wzrostu oporu odpływu cieczy wodnistej i wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego [30, 31, 33].

Jaskra steroidowa jest powikłaniem uwarunkowanym genetycznie; zidentyfikowano 48 polimorfizmów 33 genów, prawdopodobnie odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po glikokortykosteroidach. Wśród nich wymienia się polimorfizmy genów kodujących miocyninę, $\alpha 1$ -antychymotrypsynę, czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego, czynnik transkrypcyjny 6 wywodzący się z rogówki, syntazę prostaglandyny D2 [33, 34]. Najważniejszym i zarazem jednym z pierwszych i najlepiej poznanych genów związanych z rozwojem jaskry jest gen *MYOC* (dawniej *TIGR* – *trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response protein*), którego mutacje stwierdza się u 2–4% chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta (JPOK), u 10–22% pacjentów z rodzinną JPOK oraz u 8–20% pacjentów z młodzieńczą JPOK [34, 35]. Gen *MYOC* koduje białko zwane miocyniną, która pod wpływem glikokortykosteroidów ulega silnej ekspresji na komórkach trabekulum, w tęczęwce i w ciele rzęskowym. Jej ekspresja wykazuje związek ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego indukowanego glikokortykosteroidami. Istnieją jednak doniesienia podważające istnienie zależności między genem *TIGR* a wzrostem ciśnienia po glikokortykosteroidach [36].

Czynniki ryzyka rozwoju jaskry steroidowej

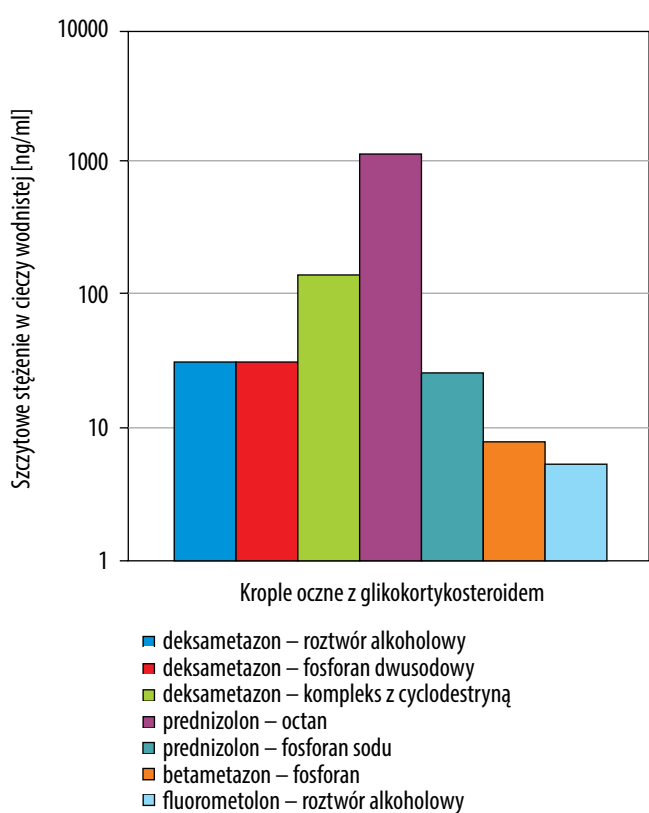
Poza czynnikami genetycznymi odpowiedzialnymi za rozwój jaskry steroidowej istnieje kilka, zarówno miejscowych, jak i ogólnych czynników predykcyjnych dla rozwoju tego schorzenia.

Jednym z najistotniejszych czynników rozwoju jaskry steroidowej jest JPOK, w przebiegu której aż w 80–90% przypadków obserwuje się wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego indukowanego steroidami [6, 25]. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest pozytywny wywiad rodzinny w kierunku JPOK, wysoka krótkowzroczność, a także jaskra wtórna związana z samym zapaleniem błony naczyniowej [6, 30]. Częściej na wzrost ciśnienia po glikokortykosteroidach narażone są również osoby po zabiegu penetrującej keratoplastyki, szczególnie w oczach z dystrofią Fuchsa i stożkiem rogówki [6, 32]. Do chorób ogólnych obciążonych ryzykiem rozwoju SIG należą cukrzyca i choroby tkanki łącznej [32]. Jaskra steroidowa częściej rozwija się u osób w starszym wieku oraz u dzieci poniżej 6. roku życia [6, 17].

Ważnym czynnikiem ryzyka wzrostu ciśnienia w trakcie terapii glikokortykosteroidami jest także stosowanie leków o dużej mocy działania, takich jak prednizolon i deksametazon [6, 37].

Tabela I. Względna moc działania przeciwzapalnego kropli ocznych z glikokortykosteroidem w stosunku do mocy hydrokortyzonu *in vitro* i *in vivo* na podstawie danych opublikowanych przez Samudre i wsp.

Rodzaj kropli ocznych ze steroidem	Względna moc działania przeciwzapalnego <i>in vivo</i>	Względna moc działania <i>in vitro</i>
Octan fluorometolonu	40	350
Roztwór alkoholowy fluorometolonu	40	350
Fosforan sodowy deksametazonu	25	400
Etabonian loteprednolu	25	550
Octan prednizolonu	4	600
Fosforan sodowy prednizolonu	4	600



Rycina 1. Szczytowe stężenia w płynie przedniokomorowym steroidów podawanych do worka spojówkowego według Awana i wsp. (dzięki uprzejmości prof. Amer Awana, Shifa College of Medicine, Shifa Tameer-e-Millat University, Islamabad – Pakistan)

WYBÓR OPTIMALNEGO GLIKOKORTYKOSTEROIDU W LECZENIU CHOREGO NA ZAPALENIE BŁONY NACZYNIOWEJ I ZE WZROSTEM CIŚNIENIA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO

Skuteczność leczenia przeciwzapalnego glikokortykosteroidami podawanymi do worka spojówkowego zależy od wielu czynników, wśród których należy wymienić moc działania leku, jego zdolność przenikania przez rogówkę, a także jego stężenie i formację oraz częstość i sposób jego aplikacji przez chorego. Względna moc działania przeciwzapalnego

kropli ocznych z glikokortykosteroidem w stosunku do mocy hydrokortyzonu *in vitro* i *in vivo* przedstawiono w tabeli I na podstawie danych opublikowanych przez Samudre i wsp. [38].

Skuteczność danego glikokortykosteroidu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej zależy nie tylko od jego mocy działania przeciwzapalnego, ale także od jego zdolności penetracji przez rogówkę. Awan i wsp. wykazali, że spośród kropli ocznych z glikokortykosteroidem największe stężenie w cieczy wodnistej u człowieka osiąga 1-procentowy roztwór prednizolonu (w Polsce jest dostępna zawiesina octanu prednizolonu o stężeniu 0,5%) oraz 0,1-procentowy roztwór deksametazonu i dlatego też są one glikokortykosteroidami I rzutu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej [39]. Na rycinie 1 przedstawiono szczytowe stężenia w cieczy wodnistej różnych glikokortykosteroidów podawanych do worka spojówkowego; największe stężenie w płynie przedniokomorowym osiąga roztwór octanu prednizolonu, następnie plasują się preparaty deksametazonu (kompleks deksametazonu z cyclodekstryną nie jest dostępny w Polsce), najniższą przenikalność do przedniej komory oka wykazują krople z fluorometolonom [39].

Biorąc także pod uwagę różne formy tego samego glikokortykosteroidu, tj. zawiesinę lub roztwór, kliniczne obserwacje wykazały przewagę leków podawanych w postaci roztworów nad zawiesinami ze względu na stałość dawki w każdej aplikowanej kropli leku. W przypadku zawiesiny nie ma gwarancji podania przy każdym zakropieniu zalecanej dawki leku, dlatego też w celu zminimalizowania tego zjawiska zaleca się wstrząsnąć butelką przed każdym zakropieniem preparatu do worka spojówkowego. Ponadto w zawiesinie ze względu na obecność drażniących cząstek fazy stałej istnieje większe ryzyko wystąpienia złej tolerancji takiego leku [40].

Czy istnieje zatem idealny preparat steroidowy w leczeniu zapalenia błony naczyniowej? Optymalny glikokortykosteroid dla chorego z zapaleniem błony naczyniowej to taki, który charakteryzuje się dużą mocą działania przeciwzapalnego, osiąga odpowiednie stężenie w płynie przedniokomorowym, nie powoduje wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, a jego formuła zapewnia dostarczenie w każdej kropli leku stałej, niezmiennej jego dawki [37, 38].

Moc działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidu, jak również częstość oraz czas trwania terapii glikokortykosteroidami korelują z ich potencjałem do podnoszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Ryzyko wystąpienia SIOH podczas leczenia preparatami o dużej mocy działania i dobrej penetracji do cieczy wodnistej, tj. deksametazonem i prednizolonom, jest duże, podczas gdy prawdopodobieństwo wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego przy zastosowaniu glikokortykosteroidów o mniejszej mocy działania przeciwzapalnego, tj. fluorometolonu czy loteprednolu, w porównaniu z powyżej wymienionymi lekami, jest niskie [40, 41]. Należy przy tym pamiętać, że niskie ryzyko indukowania wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego jest związane ze słabą przenikalnością przez rogówkę tych dwóch ostatnich glikokortykosteroidów, które tym samym charakteryzują się mniejszą skutecznością w uzyskaniu kontroli nad zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej [41].

Czas, po którym obserwuje się wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, jest zależny od potencjału danego glikokortykosteroidu; w przypadku glikokortykosteroidów o dużej mocy działania przeciwzapalnego, do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego może dochodzić już w ciągu pierwszych tygodni leczenia, podczas gdy słabsze preparaty mogą powodować wzrost ciśnienia dopiero po paru miesiącach od rozpoczęcia terapii glikokortykosteroidami [42].

U chorych z przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej wymagających długotrwałego stosowania kropli ocznych z glikokortykosteroidem (często miesiącami) należy rozważyć włączenie glikokortykosteroidu bez substancji konserwujących, np. Dexafree (fosforan deksametazonu). Długotrwałe stosowanie kropli zawierających konserwanty nie tylko podrażnia oczy, lecz może także wywołać objawy alergii oraz suchego oka.

ZASADY POSTĘPOWANIA W PRZEBIEGU MIEJSCOWEJ TERAPII GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI U CHOREGO Z ZAPALENIEM BŁONY NACZYNIOWEJ

Przed rozpoczęciem leczenia glikokortykosteroidami zawsze należy wykonać wyjściowy pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego. Po włączeniu miejscowej terapii glikokortykosteroidami w postaci kropli ocznych należy ponownie zmierzyć ciśnienie wewnątrzgałkowe po około 2 tygodniach, a następnie kontrolować je co 4 tygodnie przez 2–3 miesiące, a następnie co 6 miesięcy, jeśli terapia ma być kontynuowana. Taki schemat monitorowania dotyczy chorych, u których podczas badań kontrolnych nie stwierdza się nieprawidłowych wartości IOP. W przypadku stwierdzenia tendencji do jego wzrostu IOP, odstęp między wizytami należy dostosować indywidualnie do pacjenta.

Po doszkliskowej iniekcji glikokortykosteroidu lub po wstrzyknięciu implantu z długo działającym glikokortykosteroidem, zaleca się pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego po 30 minutach od zabiegu, następnie po 1 tygodniu, 2 tygodniach, a później co miesiąc przez okres do 6 miesięcy [28].

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po steroidach podawanych w postaci kropli ocznych zazwyczaj pojawia się po 2–4 tygodniach. Rzadziej może wystąpić ostra reakcja na steroid w postaci wzrostu ciśnienia już w pierwszych godzinach od rozpoczęcia leczenia deksametazonem [43]. Po iniekcji doszkliskowej steroidu wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego obserwuje się u osób wrażliwych na glikokortykosteroidy podobnie jak po kroplach ocznych, po 3–4 tygodniach od iniekcji, ale znane są również przypadki wzrostu ciśnienia po kilku miesiącach od zabiegu. W oczach z rzekomosoczewkowością i po zabiegu witrektomii, w których podano do komory ciała szklistego glikokortykosteroid, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego może wystąpić znacznie wcześniej [44]. Należy jednak podkreślić, że pojawienie się wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, jak również czas, po jakim ten wzrost występuje, zależne są od rodzaju glikokortykosteroidu oraz od jego dawki. Po doszkliskowej iniekcji triamcynolonu wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego dotyczy nawet 50% chorych, po podaniu implantu deksametazonu i fluocinolonu wzrost

ciśnienia wewnątrzgałkowego odnotowano odpowiednio u 26,9–41,5% oraz u 11–38,4% chorych [45, 46].

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po leczeniu steroidowymi kroplami ocznymi nie zawsze jest odzwierciedleniem potencjalnej reakcji, jaka może pojawić się na inne glikokortykosteroidy stosowane w innych postaciach i podawane innymi drogami. Wykazano jednak, iż wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje częściej w przypadku steroidów podawanych w postaci iniekcji okołogałkowych aniżeli preparatów stosowanych do worka spojówkowego [47]. Z kolei wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego pojawia się częściej po kroplach steroidowych niż w przypadku leczenia steroidami stosowanymi ogólnie [15, 45]. W tym ostatnim przypadku zaleca się, aby osoby stosujące przewlekle doustnie prednizon w dawce ≥ 10 mg/dobę miały monitorowane ciśnienie wewnątrzgałkowe w 1., 3. i 6. miesiącu terapii, a następnie co 6 miesięcy [45].

W przypadku wystąpienia wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego w trakcie terapii glikokortykosteroidami istnieje kilka metod postępowania. Jedną z opcji jest odstawienie glikokortykosteroidu. W przypadku przerwania steroidoterapii przewlekła odpowiedź steroidowa zwykle ustępuje w ciągu 1–4 tygodni, podczas gdy ostra odpowiedź może ustąpić w ciągu kilku dni od odstawienia leku. Jeśli leczenie glikokortykosteroidami było prowadzone 18 miesięcy lub dłużej, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe może utrzymywać się pomimo odstawienia leku. Dane literaturowe wskazują, iż w około 3% przypadków reakcja na glikokortykosteroidy może być nieodwracalna [42]. W praktyce jednak często niemożliwe jest całkowite odstawienie glikokortykosteroidu. Zazwyczaj postępowanie polega na redukcji dawki lub dawkowania glikokortykosteroidu albo zamianie go na inny, którego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (fluorometolon, loteprednol) [37, 40]. Można również wziąć pod uwagę zamianę glikokortykosteroidu na niesteroidowy lek przeciwzapalny lub dołączenie niesteroidowego leku przeciwzapalnego do stosowanego glikokortykosteroidu po zredukowaniu jego dawkowania [48]. Rzadko jednak udaje się uzyskać kontrolę nad zapaleniem błony naczyniowej przy stosowaniu monoterapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W przypadku wystąpienia wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas leczenia glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie wskazana jest redukcja dawki i następnie zastąpienie glikokortykosteroidu lekiem immunosupresyjnym lub immunomodulującym lub w przypadku braku skuteczności tych ostatnich – włączenie terapii biologicznej [8, 48].

Chociaż jaskra wtórna steroidowa jest niebezpiecznym powikłaniem terapii glikokortykosteroidami zagrażającym utratą widzenia, to rokowanie może być dobre, jeśli zostanie ona wcześniej rozpoznana i jeśli szybko rozpocznie się leczenie przeciwjaskrowe [25].

Lekami I rzutu w leczeniu jaskry indukowanej glikokortykosteroidami u chorych z ZBN są β -adrenolityki oraz inhibitory anhidrazy węglanowej [30, 31]. Te ostatnie są stosowane w postaci kropli ocznych i/lub preparatów podawanych doustnie. α 2-agoniści są zaliczane do leków II rzutu; mogą

być one stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami należącymi do grupy leków I rzutu [30, 31].

Prostaglandyny są względnie przeciwwskazane u chorych na zapalenie błony naczyniowej, gdyż ich stosowanie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku w płamce oraz mogą powodować nasilenie wewnątrzgałkowego odczynu zapalnego [30, 49].

Ograniczone zastosowanie mają także leki hiperosmotyczne, gdyż ich skuteczność jest ograniczona z powodu uszkodzenia bariery krew-siatkówka w oczach z ZBN [30, 31].

Bezwzględnie przeciwwskazane są miotyki, które pogłębiają uszkodzenie bariery krew-przednia komora oka i sprzyjają powstawaniu zlepow lub zrostów tylnych [30].

Wielkie nadzieje wiąże się z nowymi terapiami, wśród których ważną rolę w leczeniu jaskry steroidowej może odegrać inhibitor kinazy Rho (netarsudil), który w badaniach doświadczalnych wykazał istotne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego poprzez przywrócenie odpływu cieczy wodnistej przez trabekulum u myszy [50].

Gdy farmakologiczne obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego w oczach z zapaleniem błony naczyniowej jest nieskuteczne, wskazane może być wykonanie laserowych zabiegów przeciwjaskrowych, a gdy te nie przyniosą poprawy, należy rozważyć działania chirurgiczne [51]. W przypadku jaskry zapalnej zamkniętego kąta z blokiem żrenicznym skuteczna może być laserowa iridotomia obwodowa, która jest bezpieczniejsza od chirurgicznej, zwłaszcza w przypadku aktywnego zapalenia błony naczyniowej [51]. Selektowna laserowa trabekuloplastyka (SLT) znajduje zastosowanie w leczeniu wtórnej jaskry – zarówno zapalnej, jak i steroidowej, przy czym w przypadku jaskry zapalnej bezwzględnie nie zaleca się wykonywania tej procedury w oczach z aktywnie toczącym się zapaleniem [52, 53]. Zabiegi cyklodestrukcyjne (cyklotokoagulacja, cyklokrioterapia) mogą nasilać odczyn zapalny, prowadzić do hypotonii i do zaniku gałki ocznej. Z tego względu powinny być one wykonywane tylko w ostateczności, gdy inne metody leczenia nie dają zadowalających wyników [51]. Wśród chirurgicznych zabiegów przeciwjaskrowych w oczach z jaskrą zapalną wymienia się sztuczne przetoki filtrujące z wszczepianiem implantów filtrujących, jak np. implant Ahmeda czy Baerveldta [51, 54, 55]. Trabekulektomia standardowa lub w połączeniu z implantacją

stentu w asyście antymetabolitów; 5-fluorouracylu lub mitomycyny C zmniejszając bliznowacenie oraz odsetek niepowodzeń zabiegu w oczach z zapaleniem błony naczyniowej [54, 55]. Minimalnie inwazyjne zabiegi przeciwjaskrowe są również coraz częściej wykorzystywane w leczeniu wtórnej jaskry zapalnej. *Ab interno* trabekulotomia zwiększa odpływ cieczy wodnistej poprzez usunięcie części beleczkowania, które może być zablokowane np. komórkami zapalnymi [51, 54]. Kanalo-plastyka również budzi duże zainteresowanie, powoduje ona bowiem poszerzenie kanału Schlemma oraz rozciągnięcie okołokanalikowej przestrzeni beleczkowania, w której pod wpływem przewlekle stosowanej steroidoterapii dochodzi do nadmiernej ekspresji białek w macierzy pozakomórkowej, co prowadzi do wzrostu oporu odpływu cieczy wodnistej [53, 55].

PODSUMOWANIE

- Zarówno aktywne zapalenie błony naczyniowej, jak i podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe związane z samym ZBN i/lub prowadzoną terapią glikokortykosteroidami mogą prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia widzenia.
- Ze względu na zwiększone ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych na ZBN leczonych glikokortykosteroidami należy pamiętać o regularnym monitorowaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego w tej grupie pacjentów.
- W przypadku wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych na ZBN konieczna jest modyfikacja prowadzonego leczenia, która ma na celu zachowanie równowagi między normalizacją ciśnienia a utrzymaniem pełnej kontroli nad zapaleniem. Zaleca się redukcję dawkowania glikokortykosteroidu lub zamianę na preparat charakteryzujący się mniejszym ryzykiem indukowania wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz dodatkowo włączenie zachowawczego leczenia przeciwjaskrowego.
- W oczach, w których niemożliwe jest uzyskanie farmakologicznej kontroli nad ciśnieniem wewnątrzgałkowym, należy rozważyć zabiegi laserowe (iridotomia obwodowa, trabekuloplastyka) lub przeciwjaskrowe procedury chirurgiczne.

OŚWIADCZENIA

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Praca nie uzyskała finansowania zewnętrznego.

Zgoda Komisji Bioetycznej nie była wymagana.

Piśmiennictwo

1. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C i wsp. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 2-16.
2. Thorne JE, Suhler E, Skup M i wsp. Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: a claims-based analysis. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 1237-1245.
3. Joltikov KA, Lobo-Chan AM. Epidemiology and Risk Factors in Non-infectious Uveitis: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 695904.
4. Raport Polskiego Związku Niewidomych: Uveitis (zapalenie błony naczyniowej oka, ZBNO) z perspektywy pacjenta. Pacholec M, Kłys T (red.). Polski Związek Niewidomych, Warszawa 2017.
5. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C i wsp. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 438-445.
6. Merayo-Llora J, Power WJ, Rodriguez A i wsp. Secondary glaucoma in patients with uveitis. *Ophthalmologica* 1999; 213: 300-304.
7. Fung AT, Tran T, Lim LL i wsp. Local delivery of corticosteroids in clinical ophthalmology: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48: 366-401.
8. Valdes LM, Sobrin L. Uveitis Therapy: The Corticosteroid Options. *Drugs* 2020; 80: 765-773.
9. Soni V, Pandey V, Tiwari R i wsp. Design and Evaluation of Ophthalmic Delivery Formulations. W: *Advances in Pharmaceutical Product Development and Research, Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Tekade RK (red.). Academic Press 2019.

10. Mazzarella S, Mateo C, Freixes S i wsp. Effect of intravitreal injection of dexamethasone 0.7 mg (Ozurdex®) on intraocular pressure in patients with macular edema. *Ophthalmic Res* 2015; 54: 143-149.
11. Sen HN, Vitale S, Gangaputra SS I wsp. Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications. *Ophthalmology* 2014; 121: 2275-2286.
12. Taylor SR, Isa H, Joshi L i wsp. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica* 2010; 224 Suppl 1: 46-53.
13. Funder JW. Corticosteroids – mechanisms of action. *Aust Prescr* 1996; 19: 41-44.
14. Beci A, Shabani Z. Ocular Side-Effects of Corticosteroids Long Time Used- Report Case. *Int J Appl Environ Sci* 2020; 15: 177-180.
15. Daniel BS, Orchard D. Ocular side-effects of topical corticosteroids: what a dermatologist needs to know. *Australas J Dermatol* 2015; 56: 164-169.
16. Coondoo A, Phiske M, Verma S i wsp. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5: 416-425.
17. Nuyen B, Weinreb RN, Robbins SL. Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *JAAPOS* 2017; 21: 1-6.
18. Kalogeropoulos D, Sung VC. Pathogenesis of Uveitic Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract* 2018; 12: 125-138.
19. Sherman ER, Cafiero-Chin M. Overcoming diagnostic and treatment challenges in uveitic glaucoma. *Clin Exp Optom* 2019; 102: 109-115.
20. Kesav N, Palestine AG, Kahook MY i wsp. Current management of uveitis-associated ocular hypertension and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2020; 65: 397-407.
21. Cunningham ET Jr, Zierhut M. Uveitic Ocular Hypertension and Glaucoma. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25: 737-739.
22. Kaur S, Kaushik S, Singh Pandav S. Pediatric Uveitic Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract* 2013; 7: 115-117.
23. Gordon DM, McLean H, Koteen FP i wsp. The Use of ACTH and Cortisone in Ophthalmology." *Am J Ophthalmol* 1951; 34: 1675-1686.
24. Feroze KB, Khazaeni L. Steroid Induced Glaucoma. 2022. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022.
25. Phulke S, Kaushik S, Kaur S i wsp. Steroid-induced Glaucoma: An Avoidable Irreversible Blindness. *J Curr Glaucoma Pract* 2017; 11: 67-72.
26. Shroff S, Thomas RK, D'Souza G i wsp. The effect of inhaled steroids on the intraocular pressure. *Digit J Ophthalmol*. 2018; 24: 6-9.
27. Csorba A, Soproni A, Maneschg O i wsp. Application of corticosteroid eye drops for allergic eye diseases in children. *Orv Hetil* 2019; 160: 329-337.
28. Kiddee W, Trope GE, Sheng L i wsp. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 291-310.
29. Armaly MF, Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Fed Proc* 1965; 24: 1274-1278.
30. Roberti G, Oddone F, Agnifili L i wsp. Steroid Induced Glaucoma: epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Surv Ophthalmol* 2020; 65: 458-472.
31. Fini ME, Schwartz SG, Gao X i wsp. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Prog Retin Eye Res* 2017; 56: 58-83.
32. Dibas A, Yorio T. Glucocorticoid therapy and ocular hypertension. *Eur J Pharmacol* 2016; 787: 57-71.
33. Polansky JR, Fauss DJ, Chen P i wsp. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork in ducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997; 211: 126-139.
34. Jeong S, Patel N, Edlund CK i wsp. Identification of a Novel Mucin Gene HCG22 Associated With Steroid-Induced Ocular Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 2737-2748.
35. Stone EM, Fingert JH, Alward WL i wsp. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275: 668-670.
36. Fingert JH, Clark AF, Craig JE i wsp. Evaluation of the myocilin (MYOC) glaucoma gene in monkey and human steroid-induced ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 145-152.
37. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. [Updated 2021 Jul 13]. In: *StatPearls*, StatPearls Publishing 2021.
38. Samudre SS, Lattanzio FA Jr, Williams PB i wsp. Comparison of topical steroids for acute anterior uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004; 20: 533-547.
39. Awan MA, Agarwal PK, Watson DG i wsp. Penetration of topical and sub-conjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 708-713.
40. McGhee CN, Watson DG, Midgley JM I wsp. Penetration of synthetic corticosteroids into human aqueous humour. *Eye* 1990; 4: 526-530.
41. Cantrill HL, Palmberg HA, Zink SR i wsp. Comparison of in Vitro Potency of Corticosteroids with Ability to Raise Intraocular Pressure. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 1012-1017.
42. Francois J. Corticosteroid glaucoma. *Ann Ophthalmol* 1977; 9: 1075-1080.
43. Breusegem C, Vandewalle E, Van Calster J i wsp. Predictive value of a topical dexamethasone provocative test before intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 573-576.
44. Jonas JB, Schlichtenbrede F. Visual acuity and intraocular pressure after high-dose intravitreal triamcinolone acetonide in selected ocular diseases. *Eye (Lond)* 2008; 22: 869-873.
45. Jones R III, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 163-167.
46. Herschler J. Increased intraocular pressure induced by repository corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 90-93.
47. Yamamoto Y, Komatsu T, Koura Y i wsp. Intraocular Pressure Elevation after Intravitreal or Posterior Sub-Tenon Triamcinolone Acetonide Injection. *Canadian J Ophthalmol* 2008; 43: 42-47.
48. Islam N, Pavesio C. Uveitis (acute anterior). *BMJ Clin Evid* 2015; 2015: 0705.
49. Smith SL, Pruitt CA, Sine CS i wsp. Latanoprost 0.005% and anterior segment uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 668-672.
50. Li G, Lee C, Read AT i wsp. Anti-fibrotic activity of a rho-kinase inhibitor restores outflow function and intraocular pressure homeostasis. *Elife* 2021; 10: e60831.
51. Kesav N, Palestine AG, Kahook MY i wsp. Current management of uveitis-associated ocular hypertension and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2020; 65: 397-407.
52. Xiao J, Zhao C, Liang A i wsp. Efficacy and Safety of High-Energy Selective Laser Trabeculoplasty for Steroid-Induced Glaucoma in Patients with Quiescent Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29: 766-770.
53. Sarenac T, Bečić-Turković A, Ferme P i wsp. A Review of Selective Laser Trabeculoplasty: "The Hype Is Real". *J Clin Med* 2022; 11: 3879.
54. Muñoz-Negrete FJ, Moreno-Montañés J, Hernández-Martínez P i wsp. Current Approach in the Diagnosis and Management of Uveitic Glaucoma. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 742792.
55. Chaku M, Bajwa A, Lee JK, Netland PA. Treatment of Uveitis and Outcomes of Glaucoma Drainage Implant Surgery: A Meta-Analysis. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28: 833-838.