

edra
URBAN & PARTNER

Redakcja

MAREK E. PROST

Renata Jachowicz
Jerzy Z. Nowak

KLINICZNA FARMAKOLOGIA OKULISTYCZNA



WYDANIE 2

FARMAKOLOGICZNE LECZENIE CHOROBY ZEZOWEJ

ORAZ ZABURZEŃ RUCHOMOŚCI OCZU

Ewa Oleszczyńska-Prost

Choroba zezowa to nierównoległe ustawienie oczu stałe lub okresowe, często połączone z zaburzeniami ruchomości gałek ocznych występujące u dzieci i dorosłych. Może ona być wrodzona lub nabyta. Stan taki zaburza rozwój lub utrzymanie widzenia obuocznego oraz może współistnieć z niedowidzeniem. Pierwszym etapem leczeniem zezów jest korekcja refrakcji obu oczu i odpowiednia korekcja wady wzroku okularami lub soczewkami kontaktowymi. Leczenie niedowidzenia jednego oka wymaga zasłaniania (obturacyjnego) oka zdrowego lub czasami penalizacji farmakologicznej. Leczenie zezów można podzielić na zachowawcze (okulary, soczewki kontaktowe, obturacja, ćwiczenia pleoptyczno-ortoptyczne, farmakologia) oraz chirurgiczne (iniekcje toksyny botulinowej, operacje na mięśniach zewnątrzgałkowych). Wcześnie rozpoczęte, kompleksowe i w odpowiedniej kolejności przeprowadzone leczenie, mimo że wymaga długiego czasu i cierpliwości zarówno dziecka jak i rodziców, może doprowadzić do całkowitego wyleczenia zezów.

I. INIEKCJE TOKSYNY BOTULINOWEJ

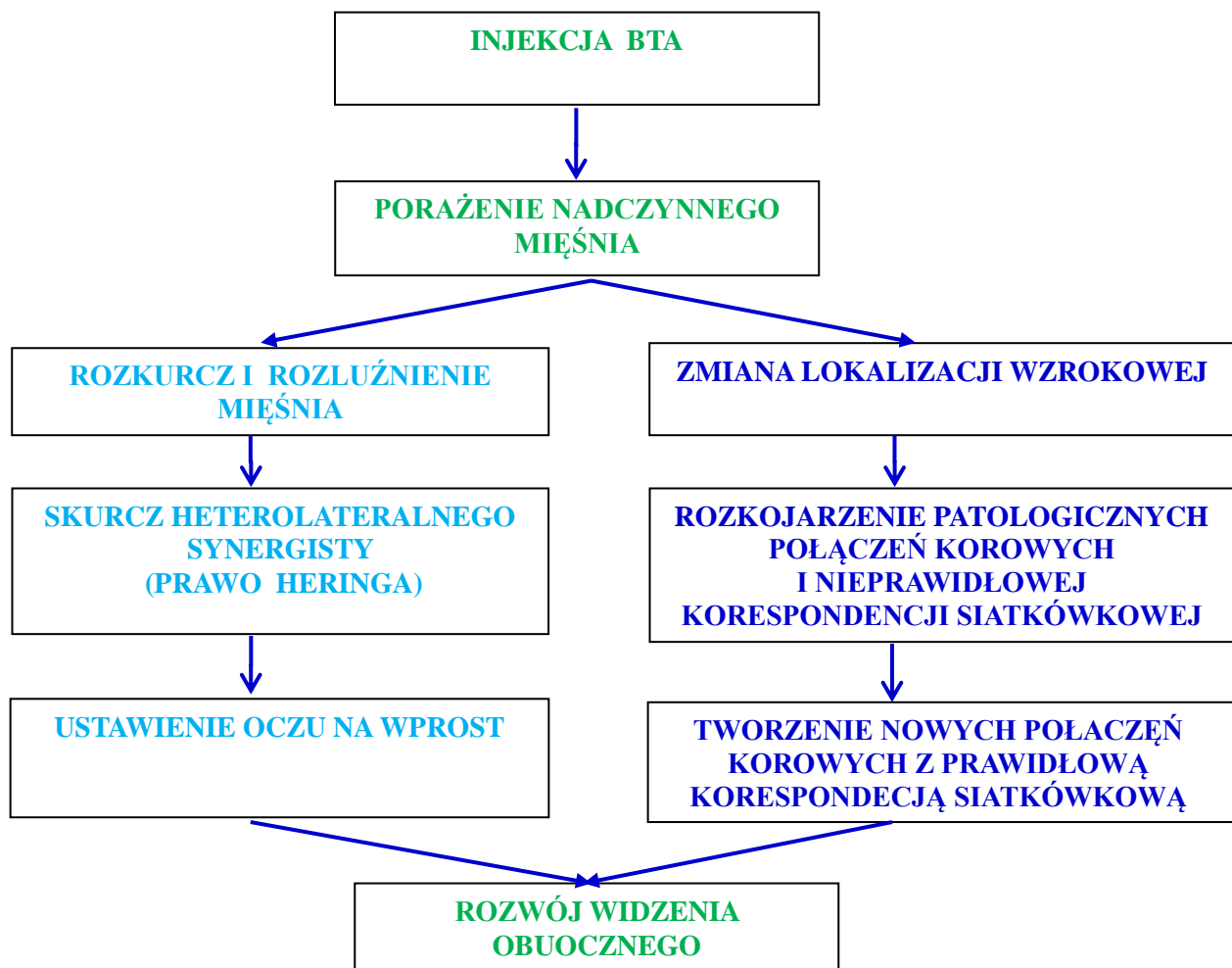
Skuteczną metodą leczenia zezów towarzyszących, porażennych oraz oczopląsu, zarówno u dzieci jak i u dorosłych, są iniekcje toksyny botulinowej typu A (BTA). Do leczenia zezów po raz pierwszy BTA zastosował Alan Scott w latach siedemdziesiątych XX wieku. BTA wstrzyknięta do mięśni powoduje ich odwracalne porażenie. W leczeniu różnych rodzajów zezów towarzyszącego podawanie iniekcji BTA stanowi metodę terapeutyczną alternatywną do leczenia operacyjnego lub zachowawczego według metody lokalizacyjnej z hiperkorekcją pryzmatyczną. Iniekcje BTA wykonujemy u pacjentów dorosłych w miejscowym znieczuleniu kroplowym. U dzieci stosujemy krótkotrwałe znieczulenie wziewne (np. sewofluran). Jest to więc zabieg bardzo krótki i mało obciążający dla dziecka. Zabieg może być kilkakrotnie powtarzany. Często przynosi całkowite wyleczenie lub bardzo dużą poprawę.

Celem wszystkich metod leczenia zezów towarzyszącego jest zarówno skorygowanie nieprawidłowego ustawienia gałek ocznych, jak i uzyskanie prawidłowego widzenia obuocznego. Działanie BTA na

układ wzrokowy można wyjaśnić na podstawie dwóch wzajemnie uzupełniających się mechanizmów: motorycznego i sensorycznego. Po wstrzyknięciu toksyny botulinowej do nadczynnego mięśnia zewnątrzgałkowego następuje jego przejściowe porażenie i rozkurcz, co doprowadza do zmiany ustawienia, a czasem także ruchomości gałek ocznych. Stwarza to odpowiednie warunki do wykształcania się prawidłowych odruchów lokalizacji wzrokowo-ruchowej, poprawy lub rozwoju prawidłowej korespondencji siatkówkowej oraz nowych połączeń korowych w ośrodkach wzrokowych płata potylicznego mózgu.

Trwałe i pełne wyleczenie zezą towarzyszącą to przede wszystkim skorygowanie nieprawidłowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Leczenie zezą polega na zniesieniu tłumienia, rozkojarzeniu istniejących patologicznych połączeń odruchowych z nieprawidłową korespondencją siatkówkową i stworzeniu warunków umożliwiających rozwój prawidłowych połączeń korowych z jednoczesną percepcją i odpowiednim zakresem fuzji. Tabela I przedstawia mechanizm działania wstrzykniętej toksyny botulinowej.

Tabela I Mechanizm działania toksyny botulinowej



Początkowy efekt wstrzyknięcia toksyny botulinowej A to zupełna zmiana ustawienia gałek ocznych, kiedy to zez zbieżny przechodzi w rozbieżny, natomiast zez rozbieżny - w zbieżny. Występuje tzw. położeniowa hiperkorekcją ustawienia oczu. Efekt iniekcji BTA jest więc podobny do tego jaki uzyskujemy w leczeniu zachowawczym zeza w metodzie lokalizacyjnej za pomocą hiperkorekcji pryzmatycznej. Różnica polega na tym, że odpowiednie obszary siatkówki pobudzane są tutaj nie wskutek działania pryzmatów, ale dzięki zmianie położenia gałki ocznej. Hiperkorekcją położeniową stopniowo ustępuje po 3-4 miesiącach działania leku, pozostawiając równoległe lub prawie równoległe ustawienie oczu. Dochodzi do symetrycznych pobudzeń siatkówek obojga oczu i przesyłania prawidłowych bodźców wzrokowych do odpowiednich ośrodków wzrokowych w korze mózgowej. Umożliwia to rozwój widzenia obuocznego, który jest niezbędnym warunkiem do całkowitego wyleczenia choroby zezowej. Metoda ta jest szczególnie skuteczna u niemowląt i małych dzieci, ze względu na dużą plastyczność organizmu, a w szczególności ośrodkowego układu nerwowego, kiedy to równoległe ustawienie oczu pozwala na szybki rozwój widzenia obuocznego z dobrym zakresem fuzji. Dobry rezultat uzyskujemy w około 55-60 % przypadków. Jeżeli zabieg nie przynosi spodziewanych efektów nawet po kilkakrotnych wstrzyknięciach, konieczne jest wykonanie operacji zeza. W wyniku stosowania BTA, często dochodzi do częściowej korekcji zeza lub oczopląsu, co stwarza dużo korzystniejsze warunki do leczenia operacyjnego. Dodatkowo umożliwia korekcję zeza przy pomocy pryzmatów oraz przeprowadzanie dalszych ćwiczeń wzmacniających widzenie obuoczne.

Wskazania do wykonania zabiegu są diagnostyczne i lecznicze:

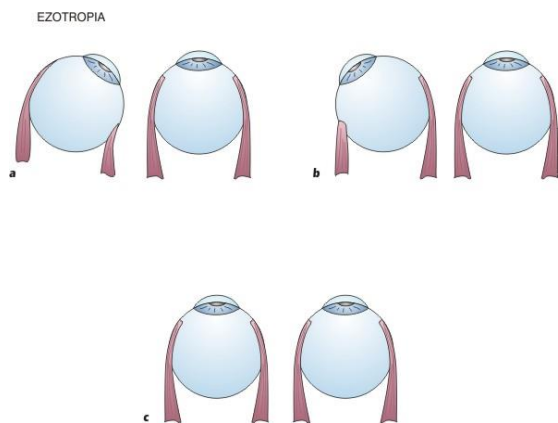
Diagnostyczne:

- u dorosłych, aby stwierdzić czy po operacji zeza nie wystąpi dwojenie
- w celu stwierdzenia czy możliwe jest użyteczne widzenie obuoczne, kiedy wyniki testów ortoptycznych wypadają ujemnie

Lecznicze:

- porażenie nerwu odwodzącego (VI) – iniekcja BTA do mięśnia przyśrodkowego oka chorego najlepiej do 6 miesięcy od czasu wystąpienia porażenia
- w długotrwałym porażeniu nerwu VI – iniekcja BTA do mięśnia przyśrodkowego oka chorego połączona z operacją transpozycji mięśni dolnego i górnego do mięśnia prostego bocznego
- heterophoria decompensata
- ostra ezotropia
- zespół blokady oczopląsu.
- wrodzona ezotropia lub egzotropia – tylko wczesna interwencja (do 6 m-ca życia) daje szansę rozwoju prawidłowej motorycznej i sensorycznej fuzji na całe życie
- zez akomodacyjny
- egzotropia niestała
- mała ezotropia i egzotropia
- następcza ezotropia i egzotropia, szczególnie z dwojeniem
- zez zbieżny i rozbieżny sensoryczny.
- hipertropia i hipotropia
- oczopląs
- zez w oftalmopatii tarczycowej
- dwojenie w zapaleniu mięśni
- wywołanie opadnięcia powieki w oku zdrowym w leczeniu niedowidzenia

W ezotropii – BTA wstrzykujemy do obu mięśni przyśrodkowych, w dawce uzależnionej od kąta zeza od 2.5 J do 5J.



Ryc.1 Mechanizm działania iniekcji BTA w ezotropii.

a – ezotropia +25Dpr, b – 2 tygodnie po iniekcji –egzotropia, c – 3 miesiące po iniekcji-ortotropia.

W egzotropii – Botox wstrzykujemy do obu mięśni prostych bocznych, w dawce zależnej od wielkości kąta zeza od 2.5 J do 5J. (Rycina 2)



Ryc.2. Technika iniekcji BTA do mięśnia prostego bocznego oka prawego w egzotropii.

W hipertropii – toksynę botulinową 0 wstrzykujemy do mięśnia prostego górnego, a w hipotropii - do mięśnia prostego dolnego. W oczopląsie iniekcje wykonujemy do mięśni prostych poziomych lub pionowych, niektórzy autorzy stosują wstrzyknięcia pozagałkowe.

FARMAKOLOGIA

Mechanizm działania toksyny polega na blokowaniu uwalniania acetylocholino z zakończeń nerwowych. Początkowo toksyna wiąże się ze swoistymi receptorami na presynaptycznej błonie komórkowej w okolicy zakończenia nerwowego. Następny etap to internalizacja, podczas której toksyna

przechodzi przez błonę presynaptyczną do środka zakończenia nerwowego. Odbywa się to w dwóch etapach. Najpierw w wyniku endocytozy toksyna wnika do endosomów. Następnie z endosomów uwalniana jest do cytoplazmy. Uważa się że toksyna ma właściwości enzymatyczne metaloendoproteinazy i uszkadza białko pęcherzyków presynaptycznych zawierających acetylocholinę. Uniemożliwia to wiązanie pęcherzyka presynaptycznego z błoną presynaptyczną, blokując w ten sposób uwalnianie acetylocholino do przestrzeni synaptycznej. Reakcja odbywa się w obecności jonów Ca^{++} . Powoduje to zmniejszenie potencjału na płytce ruchowej nerwowo-mięśniowej, czego wynikiem jest porażenie mięśnia. Badania wykonane przez Duchan wykazały, że po podaniu BTA występują drobnowłókienkowe zaniki mięśni. Stopniowo po blisko trzech miesiącach dochodzi do powrotu przekazywania impulsów nerwowo-mięśniowych dzięki tworzeniu się nowych zakończeń nerwowo-mięśniowych (tzw. sprouting) w obrębie płytki ruchowej. Obecnie na rynku dostępne są dwa preparaty toksyny botulinowej: Botox oraz Dysport. Należy pamiętać, że klinicznie 1 jednostka Botoxu odpowiada ok. 4 jednostkom Dysportu. Dawki leku stosowane w okulistyce są bardzo małe i przez to bezpieczne, gdyż są o wiele mniejsze od dawki letalnej toksyny botulinowej, która wynosi dla człowieka 5 000j.

POWIKŁANIA

Powikłania spowodowane iniekcjami BTA występują rzadko i szybko ustępują. Po iniekcji dochodzi do dyfuzji leku do okolicznych tkanek i mięśni. Powoduje to powstanie przejściowego i niecałkowitego opadnięcia powiek (często tylko osłabienie unoszenia powiek) w około 20% przypadków. Opadnięcie powiek cofa się po około 2-3 tyg. Bardzo rzadko, wg różnych autorów w 5-10 %, może dojść do powstania odchylenia pionowego lub skośnego, czasem z kilkudniowym dwojeniem. Aby temu zapobiec, technika wstrzyknięć opiera się na dłuższym przytrzymaniu końcówki igły iniekcyjnej w miejscu podania leku, średnio około 40-50 sekund. Wyjątkowo rzadko obserwuje się po iniekcji wylewy podspojówkowe; w około 2% przypadków. U około 0,6% leczonych pacjentów pojawić się może zmniejszona akomodacja czy też rozszerzenie źrenicy, oczywiście odwracalnie.

Wyjątkowo rzadko może dojść do przebicia igłą ściany gałki w czasie iniekcji, co może się zdarzyć się u chorych z cieńszą i słabszą twardówką np. w wysokiej krótkowzroczności.

Wszystkie w/w powikłania występują tylko przez pewien czas i cofają się po około 3 tygodniach do 3 miesięcy. W ciągu wielu lat stosowania klinicznego, nie było doniesień o działaniu toksycznym leku, czy też utracie widzenia po iniekcji.

II. LEKI PORAŻAJĄCE AKOMODACJĘ I ROZSZERZAJĄCE ŻRENICE

Leki porażające akomodację są często stosowane są w leczeniu zezów i niedowidzenia (amblyopii).

Dokładna ocena wady wzroku, szczególnie u dzieci, wymaga wykonania badania refrakcji po porażeniu akomodacji. W tym celu podajemy krople atropinowe, o różnych stężeniach rozcieńczeniach w zależności od wieku dziecka, przez kilka dni. (patrz rozdział V.2) Drugim lekiem powodującym porażenie akomodacji jest 1% cyklopentolat, dający stosunkowo silne, aczkolwiek niecałkowite jak po atropinie, porażenie akomodacji. Zaletą tego leku jest jednak krótsze działanie i dlatego szybciej powraca normalna akomodacja oka oraz wielkość źrenicy. Tropicamid jest lekiem rozszerzającym źrenicę i tylko częściowo porażającym akomodację. Nie jest więc wskazany do uzyskania całkowitej cykloplegii, szczególnie u małych dzieci u których występuje bardzo silny odruch akomodacyjny oraz u pacjentów z zezem, anizometrią i wysoką nadwzrocznością. Na podstawie uzyskanego wyniku możemy zapisać odpowiednio dobrane do wady wzroku okulary lub soczewki kontaktowe, co jest pierwszym krokiem w leczeniu choroby zezowej. Zapisanie wzroku okularów, poprawia ostrość widzenia w obu oczach, często zmniejszając stopień niedowidzenia.

Poprzez porażenie nadmiernej akomodacji zmniejszamy odruch akomodacyjno-konwergencyjny, co skutkuje zmniejszeniem lub likwidacją kąta zezów. Jest to szczególnie widoczne w ezotropii akomodacyjnej i stanowi często wystarczające leczenie tego typu choroby zezowej. Czasami do leczenia wystarczy dołączyć jedynie ćwiczenia ortoptyczne.

Kolejnym wskazaniem do użycia leków cykloplegicznych jest początkowy okres przyzwyczajania się

dziecka do noszenia okularów. Niektóre dzieci mogą mieć problem z rozluźnieniem akomodacji i zaakceptowaniem okularów. Tak więc użycie leków cykloplegicznych, pogarszających widzenia do bliży oraz w mniejszym stopniu do dali, spowoduje szybszą akceptację przepisanych szkieł okularowych, które poprawiają ostrość widzenia nawet przy rozszerzonych źrenicach. Jeżeli pacjent zaakceptuje przepisaną korekcję optyczną, przerywamy podawanie kropli. Zwykle dzieci chętnie nadal noszą okulary, także po zaprzestaniu cykloplegii. Lekiem z wyboru jest 0,5% -1 % atropina, w postaci kropli lub maści aplikowana 1 raz dziennie. Cyklopentolat dając niecałkowite i nietrwałe porażenie akomodacji oraz krótszy okres działania jest mniej polecany. Wyższe stężenia leków i częstsze ich podawanie jest szczególnie wskazane u pacjentów z bardzo ciemnymi tęczówkami i wysokim poziomem ukrytej nadwzroczności.

Leczenie niedowidzenia jest tematem ciągle kontrowersyjnym. Najprostszą i najszybszą metodą uzyskania dobrej ostrości wzroku w oku z niedowidzeniem czynnościowym jest, stosowane od wielu lat, intensywne zasłanianie oka zdrowego (na początku leczenia nawet cały dzień). Stwarza to jednak wiele problemów. Zastosowanie atropiny w celu osłabienia widzenia okiem zdrowym nazywane jest penalizacją farmakologiczną. W przypadkach niedowidzenia średniego stopnia (0,2 do 0,5 wg Snellena) możemy osłabić widzenie okiem zdrowym poniżej ostrości wzroku oka chorego do dali, ale szczególnie do bliży. Dziecko patrzy wtedy okiem chorym, co daje stopniową poprawę widzenia oraz fiksacji płamkowej. Zapewnia to także rozwój obwodowego widzenia obuocznego. Ostatnie badania amerykańskiej grupy Amblyopia Treatment Study porównały wyniki penalizacji 1% atropiną podawaną raz dziennie, do 6 godzinnego zasłaniania oka zdrowego. Po 6 miesiącach leczenia poprawa ostrości wzroku o 3 rzędy w skali Snellena była klinicznie porównywalna w grupie z atropiną (74% poprawy) w stosunku do grupy stosującej obturację (79% poprawy). Wyniki leczenia okazały się również podobne po 2 latach obserwacji. Niemniej jednak wyniki tych badań muszą być potwierdzone dalszymi obserwacjami. W czasie leczenia nie zaobserwowano poważniejszych objawów ubocznych w trakcie stosowania atropiny. Jedynym ubocznym skutkiem były skargi na olśnienie, czasami pojawiające się zaczerwienienie twarzy, podrażnienie spojówek i brzegów powiek lub wyjątkowo ból oczu.

Tak więc penalizacja atropiną ma wiele zalet:

- poprawia wiarygodność leczenia, ponieważ efekt jej działania utrzymuje się przez cały czas podawania kropli
- daje dobry efekt kosmetyczny, w porównaniu do stosowania plastrów obturacyjnych,
- nie stwarza problemów psychologicznych i socjalnych wśród rówieśników
- zapewnia rozwój widzenia obuocznego
- nie powoduje alergii i podrażnień skórnych, jak w przypadku plastrów
- nie pogarsza ukrytego lub jawnego oczopląsu
- obniża koszty leczenia

Przeciwwskazaniami do takiego leczenia jest jednak niedowidzenie wysokiego stopnia, powyżej 0,2 oraz nadwrażliwość na atropinę.

Działanie oraz objawy uboczne leków cykloplegicznych opisano w rozdziale II.10.

III. LEKI ZWĘŻAJĄCE ŹRENICE (MIOTYKI)

Miotyki są lekami bardzo rzadko stosowanymi w leczeniu choroby zezowej. Dawniej podawano je miejscowo w postaci kropli lub maści w leczeniu ezotropii akomodacyjnej. Wysoki współczynnik AC/A (zbieżności akomodacyjnej/akomodacji) z możliwością poprawy zakresu obuoczności najczęściej u dzieci nadwzrocznych, wydaje się względnym wskazaniem do ich stosowania. Jeżeli miejscowo podawane miotyki zmniejszają odchylenie zezowe do bliży w stosunku do kąta zezą przy patrzeniu w dal, stosowanie ich wydaje się celowe, ale tylko u pacjentów z obecnością widzenia obuocznego. Jeżeli podajemy przez 2 tygodnie leki i obserwujemy zmniejszenie kąta zezą i obuoczność, leczenie powinno być kontynuowane. Miotyki możemy również stosować u dzieci, których przewiduje się, że nie będą nosiły w przyszłości okularów, gdyż „wyrósł” z nadwzroczności. Warto wtedy zmniejszyć akomodacyjną konwergencję (AC) poprzez zapuszczanie kropli zwężających źrenicę i tym samym zmniejszających odchylenie zbieżne. Dyskutowany jest także mechanizm polegający na wzroście głębokości fiksacji, co redukuje bodziec do nadmiernej akomodacji do bliży.

Niestety rzadko zdarza się aby znacząca nadwzroczność połączona z ezotropią akomodacyjną

zmniejszyła się na tyle, aby można było zrezygnować z korekcji okularowej. Należy pamiętać, że mamy jeszcze do wyboru soczewki kontaktowe, dzięki którym możemy zmniejszyć lub zlikwidować nadmierną akomodację oczu. Założenie soczewek kontaktowych jest leczeniem z wyboru w przypadkach anizotropii i ambliopii. W tych przypadkach podawanie miotyków jest przeciwwskazane. Leki antycholinergiczne są obecnie bardzo rzadko stosowane w leczeniu zeza, ze względu na ich ograniczone i nie do końca udowodnione działanie oraz występowanie wielu objawów ubocznych w trakcie ich stosowania.

FARMAKOLOGIA

Klinicznie użytecznymi substancjami antycholinergicznymi są floropryl i jodek fosfoliny, które są niedostępne w Polsce. Pilocarpina 1% i 2% i fizostygmina są lekami krótko działającymi i należy je podawać 3-4 razy dziennie, co stwarza duże problemy u dzieci, obniżając wiarygodność stosowania leku.

Miotyki te blokują odwracalnie acetylocholinesterazę, zwiększając stężenie acetylocholiny. Wywołuje to skurcz zwieracza źrenicy i mięśnia rzęskowego. Obecnie na świecie w leczeniu zeza nie stosuje się już miejscowo krótko działających leków zwężających źrenicę.

POWIKLANIA

Długotrwałe stosowanie leków antycholinergicznym związanych jest z występowaniem wielu miejscowych objawów ubocznych takich jak: cysty tęczówkowe występujące na wewnętrznym brzegu źrenicy (mogące doprowadzić do zwężenia lub nawet zamknięcia źrenicy przy długim ich stosowaniu) i rozwój zaćmy podtorebkowej przedniej. Rzadsze powikłania to: odwarstwienie siatkówki, jaskra zamkającego się kąta, zapalenia błony naczyniowej, zapalenia punktowate rogówki, grudkowe zapalenia spojówki, pogorszenia widzenia zmierzchowego (centralnego i obwodowego) oraz zapalenia powiek.

Dość często występują też powikłania ogólne, opisywane jako nadczynność cholinergiczna (nadmierne łzawienie, ślinotok, pocenie, biegunka, częstomocz, zaburzenia trawienne, bradykardia, duszność, kaszel, drgawki)

IV. LEKI DZIAŁAJĄCE NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

Stosowanie leków działających na ośrodkowy układ nerwowy jest praktycznie zarezerwowane dla lekarzy neurologów, zajmujących się leczeniem różnego rodzaju oczopląsów. W zależności od rodzaju i ciężkości nasilenia ruchów oczopląsowych mamy do dyspozycji kilka preparatów (baklofen, meklizyna, prometazyna, betahiscyna, gabapentyna, diazepam, lorazepam, memantyna, metylprednizolon). Najczęściej są to synergici GABA oraz leki hamujące działanie neuroprzekazników na drodze oczno-ruchowej. W tabeli II podano dokładne zastosowanie poszczególnych leków w zależności od rodzaju oczopląsu.

TABELA II

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy stosowane w leczeniu oczopląsu

TYP OCZOPLĄSU	STOSOWANE LEKI
PRZEDSIONKOWY OBWODOWY	BETAHISTYNA 16 mg 2xdz. METYLPREDNIZON 100 mg/dz. przez 22 dni w dawkach zmniejszających się o 20mg co 3 dni MEKLIZYNA 25 mg 2-3xdz. PROMETAZYNA 25 mg 3xdz. DIAZEPAM 5 mg 3-4xdz. LORAZEPAM 1 mg 3-4xdz.
PRZEDSIONKOWY CENTRALNY	4-AMINOPYRIDYNA 50-10 mg 3xdz. BAKLOFEN 5-10 mg 3xdz. MEMANTYNA 10 mg 4xdz. DIAZEPAM 5 mg 3-4xdz. LORAZEPAM 1 mg 3-4xdz.
W POŁOŻENIU KRAŃCOWYM	GABAPENTYNA 300-600 mg 3xdz.

<p style="text-align: center;">NABYTY WAHADŁOWY</p>	<p style="text-align: center;">GABAPENTYNA 300-600 mg 3xdz. BAKLOFEN 50-10 mg 3xdz. MEMANTYNA 10 mg 4xdz. DIAZEPAM 5 mg 3-4xdz. LORAZEPAM 1 mg 3-4xdz.</p>
<p style="text-align: center;">OKRESOWY NAPRZEMIENNY</p>	<p style="text-align: center;">BAKLOFEN 5-10 mg 3xdz. MEMANTYNA 10 mg 4xdz.</p>
<p style="text-align: center;">SKACZĄCY</p>	<p style="text-align: center;">DIAZEPAM 5 mg 3-4xdz. LORAZEPAM 1 mg 3-4xdz.</p>

W leczeniu niedowidzenia próbowano również stosować leki dopaminergiczne, czyli naturalne neuroprzekaźniki w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, takie jak lewodopa i karbidopa (leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona). Doniesienia na temat ich korzystnego wpływu na poprawę widzenia (nawet w skojarzeniu z kilkugodzinną obturacją zdrowego oka) są jednak nieliczne. Ze względu na brak udowodnionej skuteczności, możliwość wystąpienia działań ubocznych (szczególnie u młodych pacjentów) oraz brak ustalonego dawkowania leki tej grupy nie są polecane w leczeniu niedowidzenia.