

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp: Orbitopatia tarczycowa to autoimmunologiczna, zapalna choroba tkanek oczodołów. Spowodowana jest autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi tyreotropowemu na komórkach śródbłonna pęcherzyków tarczycy oraz przeciwko subpopulacji fibroblastów oczodołowych. Występuje u około 25-50% pacjentów z chorobą Gravesa i Basedowa. Wystąpienie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowe w przebiegu orbitopatii tarczycowej oceniane jest między 3,7% a 24%. Wiadomo także, że w większości przypadków ciśnienie wewnątrzgałkowe normalizuje się po leczeniu immunosupresyjnym. Jednak w praktyce klinicznej spotykamy utrzymujące się, mimo leczenia ogólnego, wzrosty ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nie jest potwierdzone czy orbitopatia tarczycowa predysponuje do rozwoju jaskry, czy tylko do nadciśnienia wewnątrzgałkowego. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego występujący w oftalmopatii jest bardzo ważnym objawem, nieuwzględnionym w klasyfikacji ciężkości choroby, który w konsekwencji może doprowadzić do wystąpienia neuropatii jaskrowej. Według różnych autorów jaskra w przebiegu orbitopatii może wystąpić u 0,8 do 13% chorych.

Cel pracy: Ocena skuteczności i tolerancji miejscowego leczenia hipotensyjnego z użyciem leku z grupy prostaglandyn i leku złożonego będącego połączeniem α_2 -mimetyku z β -blokerem oraz ogólnoustrojowej steroidoterapii według schematu EUGOGO w terapii nadciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Porównanie skuteczności miejscowego leczenia hipotensyjnego do grupy kontrolnej bez miejscowego leczenia hipotensyjnego - wybór optymalnego leczenia obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe w przebiegu orbitopatii u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa.

Material i metody: Badania prospektywne przeprowadzono w Klinice Okulistyki i Rehabilitacji Wzrokowej II Katedry Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie czasu między czerwcem 2011 roku i czerwcem 2013 roku. Do badań w ramach rozprawy doktorskiej zakwalifikowano 172 oczu u 86 chorych, w tym 25 mężczyzn i 61 kobiet, leczonych w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, z orbitopatią Gravesa-Basedowa i ciśnieniem wewnątrzgałkowym równym bądź wyższym niż 25,0 mmHg. Badanych chorych podzielono na trzy podgrupy: podgrupa I - 20 chorym (7 mężczyzn i 13 kobiet) z orbitopatią Gravesa-Basedowa, zakwalifikowanym do badania podano prostaglandynę - latanoprost przyjmowaną raz dziennie wieczorem o tej samej porze, godzina 20.00 ; podgrupa II - 20 chorym (6 mężczyzn i 14 kobiet) z orbitopatią Gravesa-Basedowa, zakwalifikowanym do badania podano preparat łączony - brymonidynę z tymololem (Combigan), przyjmowany dwa razy na dobę o tych samych godzinach, rano o godzinie 9.00 oraz po południu o godzinie 16.00 ; podgrupa III - 46 chorych (12 mężczyzn i 34 kobiety) z orbitopatią Gravesa - Basedowa i ciśnieniem wewnątrzgałkowym powyżej 25,0 mmHg przydzielono do grupy kontrolnej, bez leczenia hipotensyjnego. Okres obserwacji pacjentów trwał 12 tygodni. Wszyscy włączeni do badania pacjenci otrzymywali leczenie ogólnoustrojowe - steroidoterapię dożylną w takiej samej dawce według schematu EUGOGO tj. przez okres pierwszych 6 tygodni 0,5 mg metyloprednizolonu cotygodniowo, a następnie 0,25 mg metyloprednizolonu przez okres kolejnych 6 tygodni. Do analizy statystycznej włączono wyniki badań pacjentów z wizyty kwalifikacyjnej i z wizyty końcowej. Do oceny aktywności orbitopatii wykorzystano formularz według skali CAS w modyfikacji własnej.

Wyniki: Analiza danych na wizycie kwalifikacyjnej wykazała, że średni wiek badanych wynosił 54,91 lat \pm 8,25 lat. Średni parametr BMI wynosił 25,67 \pm 3,86 u kobiet i 26,45 \pm 3,12 u mężczyzn. Średni czas trwania MGB wynosił 22,59 miesięcy \pm 23.13 miesięcy u kobiet

i $19,32$ miesięcy $\pm 21,55$ miesięcy u mężczyzn. Analiza porównawcza między Podgrupą I (leczenie prostaglandynami), Podgrupą II (leczenie preparatem złożonym Combigan) i Podgrupą III (obserwacja bez farmakoterapii) za pomocą Testu Kruskala-Wallisa wykazała, że różnice wieku, parametru BMI i czasu trwania MGB pomiędzy badanymi Podgrupami nie były istotne statystycznie ($p=0,954$, $p=0,851$ i $p=0,851$). Średni parametr CAS w oku prawym wynosił $3,54 \pm 0,85$ u kobiet i $3,44 \pm 0,65$ u mężczyzn. Średni parametr CAS w oku lewym wynosił $3,70 \pm 0,78$ u kobiet i $3,56 \pm 0,71$ u mężczyzn. Średni parametr EXO (wytrzeszcz) w oku prawym wynosił $19,18 \text{ mm} \pm 3,58 \text{ mm}$ u kobiet i $21,08 \text{ mm} \pm 2,48 \text{ mm}$ u mężczyzn. Średni parametr EXO (wytrzeszcz) w oku lewym wynosił $19,34 \text{ mm} \pm 3,82 \text{ mm}$ u kobiet i $20,88 \text{ mm} \pm 2,83 \text{ mm}$ u mężczyzn. Analiza porównawcza między Podgrupą I, Podgrupą II i Podgrupą III za pomocą Testu Kruskala-Wallisa wykazała, że różnice parametru zapalnego CAS i parametru EXO (wytrzeszcz) pomiędzy badanymi Podgrupami nie były istotne statystycznie ani w oku prawym ($p=0,741$ i $p=0,279$) ani w oku lewym ($p=0,262$ i $p=0,12$). Średnia wartość IOP w oku prawym wynosiła $26,72 \text{ mmHg} \pm 1,23 \text{ mmHg}$ u kobiet i $26,32 \text{ mmHg} \pm 0,80 \text{ mmHg}$ u mężczyzn. Średnia wartość IOP w oku lewym wynosiła $26,89 \text{ mmHg} \pm 1,93 \text{ mmHg}$ u kobiet i $26,52 \text{ mmHg} \pm 1,61 \text{ mmHg}$ u mężczyzn. Analiza porównawcza między Podgrupą I, Podgrupą II i Podgrupą III za pomocą Testu Kruskala-Wallisa i Testu Dunna wykazała, że różnice parametru IOP na wizycie kwalifikacyjnej pomiędzy badanymi Podgrupami nie były istotne statystycznie w oku prawym ($p=0,450$). Natomiast w oku lewym były statystycznie istotnie wyższe w Podgrupie I i w Podgrupie II w porównaniu do Podgrupy III ($p=0,030$ i $p=0,020$). Różnica IOP wyjściowego w oku lewym między Podgrupą I i Podgrupą II nie była istotna statystycznie ($p=1,000$).

Na wizycie końcowej średnia wartość IOP w oku prawym w stosunku do ciśnienia wyjściowego obniżyła się o 35,7% i wynosiła $17,20 \text{ mmHg} \pm 3,61 \text{ mmHg}$ wśród chorych leczonych prostaglandynami (Podgrupa I), w grupie leczonych preparatem złożonym

Combigan (Podgrupa II) obniżyła się o 28,2% i wynosiła $19,25 \text{ mmHg} \pm 2,0 \text{ mmHg}$ i w grupie porównawczej bez miejscowego leczenia hipotensyjnego (Podgrupa III) obniżyła się o 17,6% i wynosiła $21,80 \text{ mmHg} \pm 4,98 \text{ mmHg}$ oraz analogicznie w oku lewym $16,70 \text{ mmHg} \pm 3,88 \text{ mmHg}$ w Podgrupie I (obniżenie o 39,1%) , $19,70 \text{ mmHg} \pm 2,41 \text{ mmHg}$ w Podgrupie II (obniżenie o 28,2%) i $21,72 \text{ mmHg} \pm 5,11 \text{ mmHg}$ w Podgrupie III (obniżenie o 17,2%). Analiza porównawcza między Podgrupą I, Podgrupą II i Podgrupą III za pomocą Testu Kruskala-Wallisa i Testu Dunna wykazała, że różnice parametru IOP na wizycie końcowej pomiędzy badanymi Podgrupami były statystycznie istotnie niższe w Podgrupie I w porównaniu do Podgrupy III w obu oczach ($p=0,001$ i $p=0,001$). IOP końcowe w Podgrupie II było także niższe niż w Podgrupie III (w obu oczach), ale różnica między Podgrupą II i Podgrupą III nie była istotna statystycznie ($p=0,140$ i $0,593$). Różnica IOP końcowego w obu oczach między Podgrupą I i Podgrupą II również nie była istotna statystycznie ($p=0,496$ i $0,115$), natomiast krople zawierające prostaglandynę bardziej skutecznie obniżały ciśnienie wewnątrzgałkowe niż krople Combigan zawierające brymonidynę i tymolol. Miejscowe leczenie hipotensyjne było dobrze tolerowane przez pacjentów zarówno na wizycie kontrolnej jak i na wizycie końcowej.

Wnioski: Zastosowanie miejscowej farmakoterapii w postaci kropli ocznych zawierających latanoprost lub preparat złożony brymonidyny i tymololu jest skuteczne w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe bardziej skutecznie niż zastosowanie samej steroidoterapii ogólnoustrojowej. Krople oczne zawierające latanoprost obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe bardziej skutecznie niż krople zawierające preparat złożony brymonidyny i tymololu u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym w przebiegu orbitopatii w chorobie Gravesa-Basedowa. Zastosowanie miejscowej farmakoterapii jest dobrze tolerowane i nie wywołuje poważnych objawów ubocznych.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

ABSTRACT IN ENGLISH

Introduction: Thyroid-associated orbitopathy is an autoimmune, inflammatory disease of the orbital tissue. It is caused by autoantibodies against the thyrotropin receptor on endothelial cells of the thyroid follicles and against a subpopulation of orbital fibroblasts. It occurs in about 25-50% of patients with Graves' disease. It is estimated that elevated intraocular pressure in the course of thyroid-associated orbitopathy affects 3.7%-24% of patients. It is also known that in most cases it stabilizes following immunosuppressive therapy. However, in clinical practice, persisting increases in intraocular pressure, despite general treatment, are often observed. It is still not proved whether thyroid-associated orbitopathy predisposes to developing glaucoma, or just to intraocular hypertension. Elevated intraocular pressure present in ophthalmopathy is a very significant sign, not included in the disease severity classification. In consequence, it may result in glaucomatous optic neuropathy. According to various authors, glaucoma may occur in the course of orbitopathy in 0.8 to 13% of patients.

Aim of the study: Evaluation of the efficacy and tolerance of topical ocular hypotensive treatment with the use of a prostaglandin-group drug and a complex drug being a combination of a α 2-mimetic and a β -blocker and systemic corticosteroid therapy according to the EUGOGO guidelines in the treatment of intraocular hypertension in patients with orbitopathy in the course of Graves' disease. A comparison of the effectiveness of topical ocular hypotensive treatment with a control group not receiving topical ocular hypotensive treatment – selecting an optimal therapy for lowering intraocular pressure in the course of orbitopathy in patients with orbitopathy in the course of Graves' disease.

Materials and methods: A prospective study was conducted at the Department of Ophthalmology and Vision Rehabilitation, 2nd Chair of Eye Diseases, Medical University of Lodz, in the period between June 2011 and June 2013. The study, performed within the doctoral

thesis, included 172 eyes in 86 individuals, 25 males and 61 females, patients with Graves' orbitopathy and intraocular pressure equal to or exceeding 25.0 mmHg of the Department of Endocrinology at the Medical University of Lodz, The study subjects were divided into three subgroups, i.e. subgroup I – 20 patients (7 males and 13 females) with Graves' orbitopathy qualified for the study were administered a prostaglandin, latanoprost, taken once daily, in the evening, same time, at 8 p.m.; subgroup II – 20 patients (6 males and 14 females) with Graves' orbitopathy qualified for the study were administered a combined preparation of brimonidine and timolol (Combigan) taken twice daily, same time, at 9:00 a.m. and 4 p.m.; subgroup III – 46 patients (12 males and 34 females) with Graves' orbitopathy and intraocular pressure exceeding 25.0 mmHg were qualified for the control group, not receiving any hypotensive treatment. The observation period of the patients lasted 12 weeks. All the study participants received systemic treatment – intravenous corticosteroid therapy at the same dose, according to the EUGOGO guidelines, i.e. methylprednisolone 0.5 mg weekly for the first six weeks, and then methylprednisolone 0.25 mg for the next six weeks. The statistical analysis included test results of patients' obtained on the screening visit and the final visit. The CAS scale form, in an individually modified version, was used for assessment of orbitopathy activity.

Results: An analysis of data on the screening visit showed that the mean age of the study subjects was 54.91 years \pm 8.25 years. The mean BMI value was 25.67 \pm 3.86 in the females and 26.45 \pm 3.12 in the males. The mean MGB duration time was 22.59 months \pm 23.13 in the females and 19.32 \pm 21.55 months in the males. A comparative analysis between Subgroup I (prostaglandin treatment), Subgroup II (therapy with Combigan complex preparation) and Subgroup III (observation without any pharmacotherapy) based on the Kruskal-Wallis test revealed that differences in age, BMI value and MGB duration time between the studied subgroups were not statistically significant ($p=0.954$, $p=0.851$ and $p=0.851$). The mean CAS value in the right eye was 3.54 \pm 0.85 in the females and 3.44 \pm 0.65 in the males. The mean

CAS value in the left eye was 3.70 ± 0.78 in the females and 3.56 ± 0.71 in the males. The mean EXO (exophthalmos) value in the right eye was $19.18 \text{ mm} \pm 3.58 \text{ mm}$ in the females and $21.08 \text{ mm} \pm 2.48 \text{ mm}$ in the males. The mean EXO (exophthalmos) value in the left eye was $19.34 \text{ mm} \pm 3.82 \text{ mm}$ in the females and $20.88 \text{ mm} \pm 2.83 \text{ mm}$ in the males. A comparative analysis between Subgroup I, Subgroup II and Subgroup III based on the Kruskal-Wallis test revealed that the differences in the CAS inflammation values and EXO values between the studied subgroups were not statistically significant either in the right eye ($p=0.741$ and $p=0.279$) or in the left eye ($p=0.262$ and $p=0.12$). The mean IOP parameter in the right eye was $26.72 \text{ mmHg} \pm 1.23 \text{ mmHg}$ in the females and $26.32 \text{ mmHg} \pm 0.80 \text{ mmHg}$ in the males. The mean IOP value in the left eye was $26.89 \text{ mmHg} \pm 1.93 \text{ mmHg}$ in the females and $26.52 \text{ mmHg} \pm 1.61 \text{ mmHg}$ in the males. A comparative analysis between Subgroup I, Subgroup II and Subgroup III based on the Kruskal-Wallis test and Dunn's test showed that the differences in the OIP value in the right eye between the studied subgroups on the screening visit were not statistically significant ($p=0.450$). Whereas, as for the left eye, they were statistically significantly higher in Subgroup I and Subgroup II as compared to Subgroup III ($p=0.030$ and $p=0.020$). The difference in the initial IOP in the left eye between Subgroup I and Subgroup II was not statistically significant ($p=1.000$).

On the final visit, the mean IOP value in the right eye decreased by 35.7% to $17.20 \text{ mmHg} \pm 3.61 \text{ mmHg}$ among the patients receiving prostaglandin treatment (Subgroup I); in the patients administered with combined drug, Combigan (Subgroup II) it decreased by 28.2% to $19.25 \text{ mmHg} \pm 2.0 \text{ mmHg}$ and in the control group (Subgroup III), not receiving any topical treatment, it decreased by 17.6% to $21.80 \text{ mmHg} \pm 4.98 \text{ mmHg}$. Similarly, in the left eye the mean IOP value decreased by 39.1% to $16.70 \text{ mmHg} \pm 3.88 \text{ mmHg}$ in Subgroup I, in Subgroup II it decreased by 28.2% to $19.70 \text{ mmHg} \pm 2.41 \text{ mmHg}$ and in Subgroup III it decreased by 17.2% to $21.72 \text{ mmHg} \pm 5.11 \text{ mmHg}$. A comparative analysis between Subgroup I, Subgroup II and

Subgroup III based on the Kruskal-Wallis test and Dunn's test revealed that the differences in IOP value in both eyes on the final visit were statistically significantly lower in Subgroup I as compared to Subgroup III ($p=0.001$ and $p=0.001$). The final IOP in Subgroup II was also lower than in Subgroup III (in both eyes), however, the difference between Subgroup II and Subgroup III was not statistically significant ($p=0.140$ and 0.593). The difference in the final IOP in both eyes between Subgroup I and Subgroup II was not statistically significant either ($p=0.496$ and 0.115), however, the prostaglandin eye drops decreased intraocular pressure more effectively than Combigan drops containing brimonidine and timolol. Topical ocular hypotensive therapy was well-tolerated by the patients, both on the check-up appointment and the final visit.

Conclusions: Topical ocular hypotensive treatment in the form of latanoprost eye drops or the combined preparation of brimonidine and timolol is effective in reducing intraocular pressure in patients with orbitopathy in the course of Graves' disease and decreases intraocular pressure more effectively than systemic corticosteroid therapy alone. Latanoprost eye drops lower intraocular pressure more effectively than those containing the combined preparation of brimonidine and timolol in patients with increased intraocular pressure in the course of orbitopathy associated with Graves' disease. Topical pharmacotherapy is well-tolerated and does not cause any serious side effects.