

PIŚMIENNICTWO

1. Alberts B.: Molecular biology of the cell. Garland Publishing, New York 1983. — 2. Archer J.R.: Search for cross-reactivity between HLA-B 27 and Klebsiella pneumoniae. Ann. Rheum. Dis. 40: 400-403 (1981). — 3. Bekingsale A.B., Davies J., Gibson J.M.: Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis, back pain and HLA-B 27. Brit. J. Ophthalm. 68: 741-743 (1984). — 4. Calguneri M., Swinburne L., Shinebaum R., Cook E.M., Wright V.: Secretory IgA: Immune defence pattern in ankylosing spondylitis and Klebsiella. Ann. Rheum. Dis. 40: 600-604 (1981). — 5. Char D.H., Lowder C.Y.: Uveitis. Review. West. J. Med. 140: 421-423 (1978). — 6. Crabbe P.A., Nash D.R., Bazin M., Eysen H., Nerve J.E.: Antibodies of the IgA type in intestinal plasma cells germ free mice after oral or parenteral immunisation with ferritin. J. Exp. Med. 130: 723-744 (1969). — 7. Dumonde D.C., Kasp-Grochowska E., Bana J.E.: Autoimmune mechanism in inflammatory eye disease. Trans. Ophthalm. Soc. UK 104: 232-238 (1983). — 8. Kański J.: Anterior uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. AMA Arch. Ophthalm. 105: 1794-1795 (1977). — 9. Kaplan H., Waldrep J.: Immunologic insights into uveitis and retinitis. Immunoregulatory. Circuit. Ophthalm. 91: 655-665 (1984). — 10. Mancini G., Carbona-

ni A., Heremans J.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 7: 389-397 (1969).

11. Martineri A.: Role of viruses in uveitis. Trans. Ophthalm. Soc. UK 101: 376-379 (1981). — 12. McCoy R., White S., Tait H., Ebringer R.: Serum immunoglobulins in acute anterior uveitis. Brit. J. Ophthalm. 63: 807-810 (1980). — 13. Miettinen R.: Incidence of uveitis in Northern Finland. Acta Ophthalm. (KBH) 55: 252-260 (1977). — 14. Noss M.: Immunoglobulins in endogenous uveitis. Brit. J. Ophthalm. 60: 300-301 (1975). — 15. Plotz P.: Autoantibodies to antiviral antibodies. Lancet 11: 824-826 (1983). — 16. Rahi A., Holborow E., Perkins E., Dinning W.: Immunological investigations in uveitis. Trans. Ophthalm. Soc. UK 96: 113-122 (1976). — 17. Saari M., Miettinen P., Tulikostinen A.: Acute anterior uveitis and HLA-B 27 in families. Canad. J. Ophthalm. 12: 4-11 (1977). — 18. Serawz R., Hors J., Lebusson D., Nou B.: HLA a histocompatibility system and ocular diseases. Ann. Oculist 209: 351-365 (1976). — 19. Wakefield D., Abi-Hanna D.: HLA Antigens and their significance in the pathogenesis of anterior uveitis. Mini Review Curr. Eye Res. 5: 465-473 (1986).

Praca wpłynęła: 7.03.1990 (nr 5646).

HELENA ŻYGULSKA-MACH, BARBARA MIRKIEWICZ-SIERADZKA, ELŻBIETA KOSTKA-TRĄBKA, LIDIA L. GRODZIŃSKA, ALDONA D. DEMBIŃSKA-KIEC, BOŻENA ROMANOWSKA, KRZYSZTOF BIEROŃ, ALEKSANDRA KĘDZIOR I MAREK M. BASISTA

Ocena skuteczności prostacykliny w leczeniu niedrożności żyły środkowej siatkówki z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby

Zamknięcie światła żyły środkowej siatkówki powoduje powstanie zaburzeń w krążeniu żylnym i tętniczym, co wiąże się zwykle ze znacznym pogorszeniem ostrości wzroku, a nawet jego trwałą utratą oraz z licznymi późnymi powikłaniami¹. Od dawna podejmowano próby zastosowania skutecznych środków leczniczych o działaniu przeciwzakrzepowym, leków antyagregacyjnych czy też o działaniu fibrynolitycznym². Szczególnie duże nadzieje w leczeniu niedrożności żyłnej wiązano z odkryciem prostacykliny (PGI₂). O korzystnym wpływie leczniczym PGI₂ w niedrożności żyły środkowej siatkówki lub jej odgałęziach pisaliśmy w dwóch poprzednich doniesieniach^{16, 17}. Zachęcenie uzyskanymi wynikami w badaniach otwartych przeprowadziliśmy, po raz pierwszy w świecie, obserwację leczniczego wpływu PGI₂ w niedrożności żyły środkowej siatkówki i jej odgałęziach stosując metodę podwójnie ślepej próby.

MATERIAŁ I METODYKA

Badania wykonano w grupie 30 osób (30 oczu), w tym 13 kobiet i 17 mężczyzn, w wieku 36-77 lat (średnio 53 lata). Niedrożność żyły środkowej siatkówki stwierdzono w 22 oczach, zaś niedrożność gałązki występowała w 8 oczach. Oceniając obraz dna oka w przypadkach niedrożności głównego pnia uwzględniono klasyfikację Hayreha⁸ i wyodrębniono formę niedokrwioną lub krwotoczną (20 oczu) oraz formę zastoinową (2 oczu). Do badań zakwalifikowano wyłącznie chorych, u których czas od wystąpienia objawów nie był dłuższy niż 6 dni. Po wykonaniu pełnego badania okulistycznego, fotografii dna oka oraz angiografii fluoresceinowej, chorzy kierowani byli do Zakładu Farmakologii Klinicznej, gdzie po wykluczeniu przeciwwskazań do stosowania PGI₂ (jawna niewydolność krążenia, niemiarowość akcji serca, cukrzyca insulinozależna, objawy infekcji), podawano ich leczeniu.

U 15 osób wybranych losowo zastosowano sól sodową PGI₂ (Epoprostenol firmy Wellcome lub Chinoin) w dawce 5 mg/kg/min, podając ją pompą infuzyjną w 5 dawkach. Każda infuzja trwała 6 h z pięciogodzinną przerwą między kolejnymi dawkami. Grupę kontrolną stanowiło 15 osób, u których w miejsce PGI₂ zastosowano placebo, tj. rozpuszczalnik (0,1 M bufor glicynowy o pH 10,5), podając go w ten sam sposób w infuzjach dożylnych. Chorym obu grup podawano ponadto

Praca wykonana w ramach programu rządowego CPBR 11.6 „Zwalczanie chorób układu krążenia”

Z Kliniki Okulistycznej AM w Krakowie, kierownik: prof. dr med. Helena Żygulska-Mach i z Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii AM w Krakowie, kierownik: prof. dr med. Elżbieta Kostka-Trąbka

Reprint requests to: Prof. dr med. Helena Żygulska-Mach, Rynek Kleparski 6 m. 2; 31-150 Kraków, Poland

EVALUATION OF EFFICACY OF PROSTACYCLIN IN THE TREATMENT OF CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION USING DOUBLE BLIND METHOD

The patients were divided by chance into 2 groups: the first one (15 persons) was given a sodium salt of prostacycline (Epoprostenol Wellcome or Chinoin) in a dose of 5 mg/kg/min. intravenously by an infusion pump in 5 infusions; the control group (15 persons) received instead of prostacycline a placebo (0.1 M glycine buffer of pH 10.5). Besides all the patients were given Doxium or Calcium dobesilate, Rutinoscorbin, Vitamin C, and Polopyrin S (Soluble Aspirin). Immediately after the completion of the treatment the authors did not find any essential differences between the examined groups. In prolonged observations however one demonstrated a significantly smaller frequency of the development of neovascularization in the eyes of persons treated by prostacyclin in comparison with the control group.

HASŁA: niedrożność żyły środkowej siatkówki, prostacyklina, angiografia fluoresceinowa

KEY WORDS: central retinal vein occlusion, prostacyclin, fluorescein angiography

następujące preparaty: Doxium (OM Laboratories Ltd) lub Calcium dobesilate (Polfa) w tabletkach, Rutinoscorbin, Vit. C, Polopyrina S.

Badania kontrolne z wykonaniem fotografii dna oka i angiografii fluoresceinowej przeprowadzono po zakończeniu leczenia (6 dzień) oraz wielokrotnie w około 2-miesięcznych odstępach. Czas obserwacji wynosił od 6 miesięcy do 3,5 lat (średnio 1,5 roku). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, stosując test Wilcozona.

WYNIKI

Ocenę wyników przeprowadzono porównując dane dotyczące ostrości wzroku w dal i z bliska oraz obrazu dna oka uzupełnionego o fotografię barwną i angiogramy. Za znaczną poprawę uznano odczytywanie przez badanego o ponad 2 rzędy znaków więcej na tablicach Snellena, za poprawę — odczytywanie o 1 do 2 rzędów więcej. W ocenie obrazu wzornikowego za znaczną poprawę uważano udrożnienie zamkniętego naczyń, zwężenie kalibru naczyń, ustąpienie obrzęku tarczy n. wzrokowego i siatkówki oraz znaczną resorpcję wylewów, a w obrazie angiograficznym zmniejszenie przecieków. Jako poprawę uznano udrożnienie naczyń oraz częściowe cofnięcie się pozostałych zmian.

Tabela I. Stan dna oczu leczonych PGI₂ i otrzymujących placebo bezpośrednio po zakończeniu leczenia

Grupa chorych	Dno oka		
	znaczną poprawą	poprawą	bez zmian
PGI ₂ (15 oczu)	6 (40,0%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)
Placebo (15 oczu)	4 (26,7%)	8 (53,3%)	3 (20,0%)

Porównując ostrość wzroku w dal i z bliska bezpośrednio po leczeniu nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi leczonymi PGI₂ a grupą otrzymującą placebo. Jedynie w obrazie dna oka (tab. I) odnotowano częstsze występowanie znacznej poprawy w postaci udrożnienia zamkniętego naczynia, zmniejszenia obrzęku siatkówki i resorpcji krwotoków u chorych po PGI₂.

Tabela II. Ostrość wzroku w dal osób leczonych PGI₂ i otrzymujących placebo — badania odległe

Grupa	PGI ₂			Placebo			
	czas obserwacji	znaczn. po-prawa	po-prawa	bez zmian	znaczn. po-prawa	po-prawa	bez zmian
6—12 m	2	1	4	1	2	1	(28,6%) (14,3%) (57,1%) (25,0%) (50,0%) (25,0%)
> 12 m	4	2	2	4	4	3	(50,0%) (25,0%) (25,0%) (36,4%) (36,4%) (27,2%)

Tabela III. Stan dna oczu osób leczonych PGI₂ i otrzymujących placebo — badania odległe

Grupa	PGI ₂			Placebo			
	czas obserwacji	znaczn. po-prawa	po-prawa	bez zmian	znaczn. po-prawa	po-prawa	bez zmian
6—12 m	3	3	1	1	2	1	(43,0%) (43,0%) (14,0%) (25,0%) (50,0%) (25,0%)
> 12 m	3	4	1	3	6	2	(37,5%) (50,0%) (12,5%) (27,0%) (55,0%) (18,0%)

Wyraźniejsze różnice między badanymi grupami zaznaczyły się w późnych obserwacjach (tab. II, III).

Tabela IV. Częstość występowania wtórnych zmian pozakrzepowych w oczach osób leczonych PGI₂ i otrzymujących placebo

Zmiany pozakrzepowe	PGI ₂	Placebo
nowotwórstwo naczyniowe	4*	7*
żółte złogi lipidowe	—	1
włóknisty	4	3
złobienicze tarczy n. II	1	1
jaskra wtórna	1	1
Razem	10	13

* — p < 0,05

Zarówno po 6 do 12 miesięcy, jak i później, u chorych leczonych PGI₂, częściej niż w grupie otrzymującej placebo, występowała znaczna poprawa ostrości wzroku i stanu dna oka. Spośród zmian będących skutkiem niedrożności żyły środkowej siatkówki obserwowano nowotwórstwo naczyń, gromadzenie żółtych złogów lipidowych, złobienicze tarczy n. II, jaskrę wtórną (tab. IV). Zwraca uwagę znacznie mniejsza częstość występowania nowotwórstwa naczyniowego w oczach osób leczonych PGI₂ w porównaniu ze stanem u osób otrzymujących placebo. Różnica ta jest statystycznie znamienna (tab. IV).

OMÓWIENIE

Efekty leczenia farmakologicznego niedrożności żyły środkowej siatkówki i jej odgałęzień wielokrotnie omawiano w piśmiennictwie krajowym i zagranicznym^{1,2,3,4}. Jak wiadomo z dotychczasowych badań, PGI₂ powstająca w komórkach śródbłonka naczyń hamuje agregację

cyj płytek⁵, rozszerza naczynia krwionośne⁷, wykazuje efekt fibrynolityczny⁸ i cytoprotekcyjny^{1,10,11} przez co zastosowanie jej w leczeniu niedrożności żyłnej ma szczególne uzasadnienie.

Na podstawie przeprowadzonych przez nas badań stwierdziliśmy, że różnice między grupą osób leczonych PGI₂ a grupą otrzymującą placebo nie były bardzo duże, jednakże widoczne było korzystne działanie PGI₂, zwłaszcza w obrazie dna oka. Niewielka liczba dotychczas zebranych przypadków leczonych PGI₂ uniemożliwia wyciągnięcie zbyt daleko idących wniosków. Niemniej jednak w oparciu o przeprowadzone badania można uznać PGI₂ za jeden z leków, który może być z korzyścią stosowany w leczeniu świeżych niedrożności żyły środkowej siatkówki. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt rzadszego występowania u leczonych osób nowotwórstwa naczyń siatkówki. Nowotwórstwo to świadczy o dużym niedotlenieniu tkanki w wyniku niedrożności naczynia żylnego¹⁵. Ten korzystny, hamujący wpływ PGI₂ na nowotwórstwo naczyń, wynika prawdopodobnie z jej efektu cytoprotekcyjnego, który ma polegać na zwiększeniu przepływu krwi przez niedotleniony obszar, uruchomieniu rezerw tlenu w komórkach i ochronie ich przed uszkodzeniem^{1,10,11}. Poprawienie więc przez PGI₂ miejscowych warunków hemodynamiki w okolicy niedrożnej żyły siatkówki zapobiega powstawaniu nowych naczyń. Nowotwórstwo jest często powodem dalszych, groźnych dla oka powikłań, głównie krwotoków wewnątrzgałkowych i jaskry, które wymagają leczenia przy pomocy fotokoagulacji ksenonowej lub laserowej^{2-4,6,11,12}. Godny uwagi jest także fakt częstszego występowania znacznej poprawy ostrości wzroku, a zwłaszcza stanu dna oka, po leczeniu PGI₂, co zaznacza się podczas długotrwałej obserwacji chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Araki H., Lefer A.M.: Cytoprotective action of prostacyclin during hypoxia in the isolated perfused cat liver. *Amer. J. Physiol.* 238: 176—181 (1980).
2. Augustyniak E., Pasternok E.: Odległe obserwacje zakrzepów żyły środkowej siatkówki. *Klin. oczna* 88: 128—129 (1986).
3. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Amer. J. Ophthalmol.* 98: 271—282 (1984).
4. Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomised clinical trial. *AMA Arch. Ophthalmol.* 104: 34—41 (1986).
5. Dembińska-Kieć A., Kostka-Trąbka E., Gryglewski R.J.: Effects of prostacyclin on fibrinolytic activity in patients with arteriosclerosis obliterans. *Thromb. Res.* 47: 190—193 (1982).
6. Demeler U.: Management of retinal venous occlusion. *Ophthalmologica* 180: 61—67 (1980).
7. Gryglewski R.J., Bunting S., Moncada S., Flower R., Vane J.: Arterial wall are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (Prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxidase. *Prostagl.* 12: 685—713 (1976).
8. Hayreh S.S.: Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90: 458—474 (1983).
9. Huszcza A., Prastowska E., Koziarowska M., Bielicka E., Urban E., Heinharth B.: Leczenie zakrzepów żylnych siatkówki. *Klin. oczna* 89: 97—99 (1987).
10. Lefer A.M., Smith E.F.: Protective action of prostacyclin in myocardial ischemia and trauma (w:) Vane J.R., Bergstrom S. (red.) *Prostacyclin* 339—348. (Raven Press, New York 1979).
11. May D.R., Klein M.L., Peyman G.A., Raichand M.: Xenon arc panretinal photocoagulation for central retinal vein occlusion: a randomised prospective study. *Brit. J. Ophthalmol.* 63: 725—734 (1979).
12. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., Vane J.: A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin peroxides the substance (Prostaglandin X) which prevents platelet aggregation. *Prostagl.* 12: 715—737 (1976).
13. Rubinstein K., Jones E.B.: Retinal vein occlusion: long term prospects 10 years' follow-up of 143 patients. *Brit. J. Ophthalmol.* 60: 148—150 (1976).
14. Sikujara O., Mondesa H., Toyoshima K., Okamura J., Kosaki G.: Cytoprotective effect of prostaglandin I₂ on ischaemia induced hepatic cell injury. *Transplantation* 36: 238—242 (1983).
15. Shilling J.S., Kohner E.M.: New vessel formation in retinal branch vein occlusion. *Brit. J. Ophthalmol.* 60: 810—815 (1976).
16. Żygulska-Mach H., Kostka-Trąbka E., Nitoń A., Gryglewski R.J.: Prostacyclin in central vein occlusion. *Lancet* 11: 1075—1076 (1980).
17. Żygulska-Mach H., Kostka-Trąbka E., Grodzińska L., Bieroń K., Telesz E., Gryglewski R.: Prostacyclin in the therapy of central retinal vein occlusion. *Prostacyclin — Clinical Trials*, 67—75. (Raven Press, New York 1985).

Praca wpłynęła: 25.09.1989 (nr 5619).

STRESZCZENIA Z PIŚMIENNICTWA OBCEGO

5. Diagnostyka, terapia, farmakologia

HARPER D.G., BLAYDES J.E., DEGRYSE R.E., KELLEY P., WALT J.G.: Korzyść z zastosowania 0,03% Flurbiprofenu w leczeniu zapalenia wewnątrzgałkowej po zabiegach usunięcia zaćmy fakoemulsyfikacją (*Interes du flurbiprofene 0,03% dans le controle de l'inflammation intraoculaire apres chirurgie de la cataracte par phakoemulsification*). *Ophthalmologie* 5: 241—242 (1991).

Uraz jakim jest zabieg operacyjny usunięcia zaćmy może pociągnąć za sobą syntezę prostaglandyn, które są przyczyną przerwania bariery krew—cięż woda, a więc są odpowiedzialne za pojawienie się objawów zapalenia. Flurbiprofen jest niesterydowym środkiem przeciwzapalnym, który hamuje syntezę prostaglandyn. Autorzy w swoich badaniach porównywali skuteczność działania Flurbiprofenu z placebo u 100 chorych leczonych przed zabiegiem operacyjnym oraz w okresie 2 tygodni po zabiegu. W grupie leczonej Flurbiprofenem objawy zapalne (obecność komórek i białka w komorze przedniej, przekrwienie spojówkowe) są mniej zaznaczone. Flurbiprofen jest więc środkiem skutecznym, zmniejszającym objawy zapalne po zabiegu usunięcia zaćmy fakoemulsyfikacją.

Zofia Donotek-Barecka

8. Spojówka, rogówka, twardówka

MAGUIRE L.J., LOWNY J.C.: Identyfikacja postępowania stożka rogówki w okresie subklinicznym poprzez serię analiz topograficznych (*Identifying progression of subclinical keratoconus by serial topography analysis*). *Amer. J. Ophthalmol.* 112: 41—45 (1991).

Autorzy analizowali serię map topograficznych rogówki, które przez niektórych lekarzy były interpretowane jako prawidłowe a dla innych sugerowały istnienie stożka rogówki. Przez 2 lata obserwowano rozwój stożka rogówki w serii analiz topograficznych. Praca ta miała na celu zbadanie przydatności serii analiz topograficznych dla wykrycia stożka rogówki w fazie subklinicznej oraz obserwacji postępu choroby. Obecnie wiemy mało o wczesnych stadiach stożka rogówki i autorzy

donoszą, że seria analiz topograficznych może być dobrą metodą oceny postępu subklinicznej fazy stożka rogówki. Autorzy mają także nadzieję, że ta metoda pozwoli na pogłębianie wiedzy na temat stożka rogówki.

Małgorzata Guzińska

9. Błona naczyniowa

SHEMI M.J., FREEMAN W., FRIEDBERG D., SIDRIDES E., LISTHEUS A.A.E.: Badanie pacjentów ze zmianami w naczyniówce wywołanymi przez *Pneumocystis* w wielu ośrodkach (*A multicenter study of Pneumocystis choroidopathy*). *Amer. J. Ophthalmol.* 112: 15—22 (1991).

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii* jest najczęstszą infekcją u pacjentów chorych na AIDS (80% pacjentów). Zwykle diagnoza ograniczona była tylko do płuc. W przypadku zaburzeń odporności *Pneumocystis carinii* umiejscawia się także w węzłach chłonnych, śledzionie, wątrobie, szpiku kostnym, jelicie cienkim, wsierdzu, podniebieniu twardym, w miękkich tkankach wokół moczowodu i w naczyniówce. Naczyniówkowe infekcje przedstawiają się w formie charakterystycznych żółtych lub białoróżowych obszarów nacieczonych naczyniówki zlokalizowanych w tylnym biegunie. Miały one różny rozmiar od 300 do 3000 μm, były okrągłe o nieregularnych brzegach. U większości pacjentów (78%) proces przebiegał obustronnie. Ilość uszkodzeń średnio od 2 do 50 w oku. Przeżycie po ustaleniu rozpoznania choroidopatii wynosiło od 2 do 36 tygodni.

Małgorzata Guzińska

12. Siatkówka, ciało szkliste

SOURDILLE P.: Wczesne wykrywanie obrzęku torbielowatego plamki po chirurgii szczerwki (*Detection precoce de l'œdeme maculaire cystoïde apres chirurgie du cristallin*). *Ophthalmologie* 5: 266—267 (1991).

Przy użyciu lasera Flare Cell Meter mierzono poziom pooperacyjny białka i komórek w komorze przedniej

(c.d. na str. 22)