

(29)

# Leczenie krwotoków podsiatkówkowych w okolicy plamki doszkliskowymi iniekcjami rekombinowanego aktywatora plazminogenu, sześćiofluorku siarki oraz ranibizumabu – doniesienie wstępne

## *Management of subretinal haemorrhages within the macular area using intravitreal injections of recombinated tissue plasminogen activator, sulphur hexafluoride and ranibizumab – preliminary report*

Joanna Miniewicz, Agnieszka Kubicka-Trząska, Izabella Karska-Basta, Bożena Romanowska-Dixon

Katedra Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum  
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Streszczenie:</b>   | Krwotoki podplamkowe wiążą się z ciężkim uszkodzeniem widzenia. Długo trwająca obserwacja pacjenta i oczekiwanie na samistną resorpcję krwi powodują nieodwracalne uszkodzenie siatkówki z powodu formowania się tkanki bliznowatej. W pracy przedstawiono wyniki leczenia krwotoków podsiatkówkowych w okolicy plamki doszkliskowymi iniekcjami rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA) i sześćiofluorku siarki (SF <sub>6</sub> ) u 7 pacjentów. U 4 pacjentów krwawienie wystąpiło w przebiegu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, u 2 pacjentów w związku z urazem, u jednego pacjenta idiopatycznie. Doszkliskowa iniekcja rtPA oraz SF <sub>6</sub> była podawana w celu trombolizy i pneumatycznego przemieszczenia krwotoku poza struktury dołka. Chorzy na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem otrzymywali dodatkowo doszkliskową iniekcję ranibizumabu. U opisanych w tej pracy chorych po leczeniu odnotowano poprawę ostrości wzroku oraz zmniejszenie grubości centralnej siatkówki zobrazowane badaniem optycznej tomografii komputerowej. Przedstawione wyniki leczenia krwotoków podplamkowych doszkliskowymi iniekcjami rtPA oraz SF <sub>6</sub> wskazały, że osiągnięto dobre efekty, aby jednak można było dokładnie określić standardy postępowania w tych ciężkich przypadkach, potrzebne są wyniki badań przeprowadzonych z udziałem większej grupy pacjentów. |
| <b>Słowa kluczowe:</b> | tkankowy aktywator plazminogenu, krwotok podplamkowy.   |
| <b>Summary:</b>        | Submacular haemorrhages cause serious vision impairment. Patient observation, waiting for the spontaneous blood reabsorption and resolution of the haemorrhage leads to the severe damage to retinal tissue as a result of scar formation. The paper presents 7 cases of patients with submacular haemorrhages treated with intravitreal injections of recombinated tissue plasminogen activator (rtPA) and sulphur hexafluoride (SF <sub>6</sub> ). In 4 cases, the haemorrhage was secondary to AMD, in two cases to trauma, and it was idiopathic in one case. All patients were treated with intravitreal injections of rtPA and SF <sub>6</sub> for thrombolysis and pneumatic displacement of haemorrhage outside macular structures. Ranibizumab was additionally administered to patients with age-related macular degeneration. Such treatment improved visual acuity in all patients, reducing the central retinal thickness as shown in follow-up optical coherence tomography. The presented treatment of submacular haemorrhages with intravitreal injections of rtPA and SF <sub>6</sub> provided good results, but in order to develop a standard management algorithm for this disease, the analysis of larger patient sample is required.  |
| <b>Key words:</b>      | tissue plasminogen activator, submacular haemorrhage.   |

### Wstęp

Krwotoki podplamkowe najczęściej towarzyszą zwyrodnieniu plamki związanemu z wiekiem (Age-related Macular Degeneration – AMD), makrotętniakom okołodołkowym tętnic siatkówki i poliploidalnej waskulopatii naczyniówkowej (1). Rokowanie w odniesieniu do poprawy ostrości wzroku w przebiegu krwotoków podplamkowych jest zazwyczaj niekorzystne. Wiąże się to z powolną resorpcją krwi, toksycznością uwalnianego z he-

moglobiny żelaza uszkadzającego komórki fotoreceptorowe oraz powstaniem szczelnej bariery, którą tworzy krew utrudniająca swobodną dyfuzję czynników odżywczych i metabolitów (2–4).

Już w latach 90. ubiegłego stulecia podejmowano próby przemieszczania krwotoków podplamkowych za pomocą doszkliskowych iniekcji rekombinowanego aktywatora plazminogenu (recombinated tissue plasminogen activator, rt-PA) z podaniem rozprężającego gazu (5). Ostateczne efekty tej metody nie były jednak zadawalające

ze względu na postępujące uszkodzenie plamki w przebiegu AMD. W tamtym okresie bowiem leki z grupy anty-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) były niedostępne (6).

**Cel**

Celem pracy jest przedstawienie wstępnych wyników leczenia krwotoków podplamkowych o różnej etiologii doszkliskowymi iniekcjami rt-PA oraz 100-procentowym gazem SF<sub>6</sub>, a w przypadkach, kiedy AMD przyjmuje postać wysiękową – dodatkowo ranibizumabem, oraz ich ocena.

**Opis przypadków**

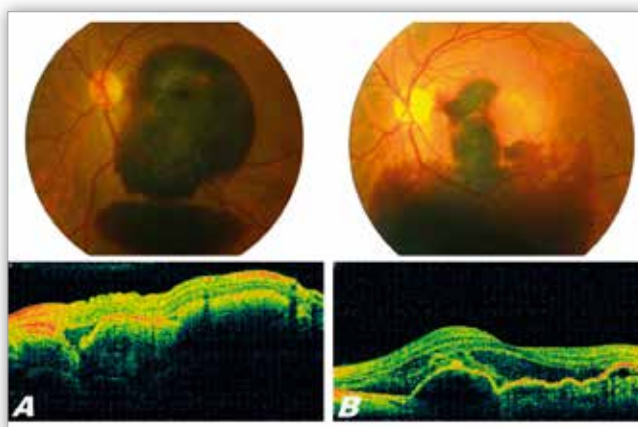
Badaną grupę stanowiło 7 chorych (7 oczu) w wieku od 18 do 89 lat (średnia wieku 52 lata), z krwotokami podplamkowymi o różnej etiologii. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli I. Pacjenci byli leczeni doszkliskowymi iniekcjami 0,025 mg/0,1 ml rt-PA (Actilyse; Boehringer, Ingelheim, Germany) oraz 100-procentowym SF<sub>6</sub> w celu trombolizy i pneumatycznego przemieszczenia krwotoku poza struktury dołka. U chorych na wysiękową postać AMD dodatkowo do komory ciała szklistego podawano iniekcję anty-VEGF (ranibizumab 0,5 mg/ 0,05 ml). Kolejne iniekcje ranibizumabu były podawane w następnych miesiącach obserwacji według ogólnie przyjętego schematu. W 6-miesięcznej obserwacji ocenie poddano wyniki najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali i z bliska za pomocą tablic Snellena (Best Corrected Visual Acuity – BCVA) oraz grubości centralnej siatkówki (Central Retinal Thickness – CRT) zobrazowanej badaniem OCT. We wczesnym okresie pooperacyjnym monitorowano wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz oceniano stan miejscowy pod kątem wystąpienia potencjalnych powikłań takich jak krwotok do komory ciała szklistego i zapalenie wnętrza gałki ocznej.

Zabieg wykonywano w warunkach sali operacyjnej w miejscowym znieczuleniu kroplowym. Po przeprowadzeniu aseptyki

skóry i worka spojówkowego roztworem betadyny odpowiednio 10-procentowym i 5-procentowym zakładano obłożenie operacyjne i rozwórkę powiekową. W odległości 3,5–4,0 mm od rąbka rogówki igłą 30G podawano 0,025 mg/ 0,1 ml rt-PA (Actilyse), a następnie 0,5 cm<sup>3</sup> 100-procentowego SF<sub>6</sub>. U chorych na AMD dodatkowo podawano do komory ciała szklistego ranibizumab (0,5 mg/ 0,05 ml). W przypadkach wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego przeprowadzano jednocześnie punkcję komory przedniej. W okresie pooperacyjnym pacjent pozostawał w pozycji „twarzą ku ziemi” przez 24–48 godzin.

Wyniki leczenia przedstawiono w tabeli I. U chorych z analizowanej grupy leczenie wdrożono po 2–8 dniach od wystąpienia objawów (średnio po 4,6 dnia).

U wszystkich badanych to leczenie przyniosło poprawę BCVA, a także zmniejszenie CRT (tab. I, ryc. 1.–4.).



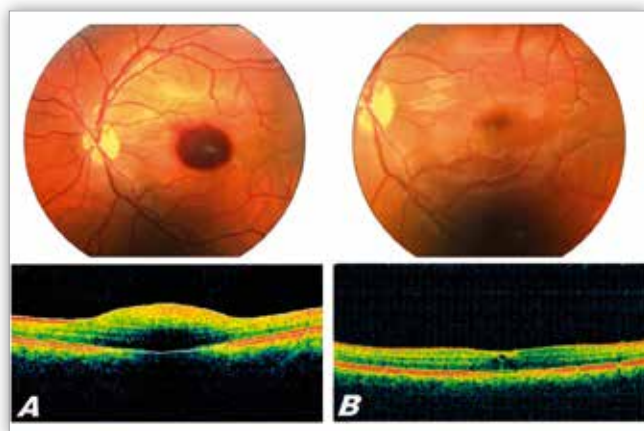
Ryc. 1. Wynik badania OCT i fotografia dna oka u pacjenta 1.: a. – przed leczeniem, b. – 1 miesiąc po leczeniu.

Fig. 1. The OCT scan and fundus photograph of patient 1: a. – before treatment, b. – 1 month after treatment.

| Przyczyna krwotoku/<br>Cause of haemorrhage              | Początkowa BCVA/<br>Initial BCVA                     | Końcowa BCVA/<br>Final BCVA | Początkowa CRT (µm)/<br>Initial CTR (µm) | Końcowa CRT (µm)<br>Procentowy odsetek<br>zmiany grubości siatkówki/<br>Final CRT (µm), percentage<br>changes in CRT | Czas od wystąpienia<br>objawów do rozpoczęcia<br>leczenia/ Time from symp-<br>tom onset to treatment<br>commencement | Przemieszczenie<br>krwotoku/<br>Haemorrhage<br>displacement |
|--|--|-----------------------------|--|--|--|---|
| <b>Pacjent 1. AMD/<br/>Patient 1 AMD</b>                 | liczenie palców<br>z 2 m/ counting<br>fingers at 2 m | 0,3                         | 307                                      | 282 (-24)<br>8%  | 5 dni/ 5 days  | częściowe/<br>partial                                       |
| <b>Pacjent 2. idiopatyczny/<br/>Patient 2 idiopathic</b> | 0,1  | 0,8                         | 527                                      | 307 (-220)<br>42%  | 3 dni/ 3 days  | całkowite/<br>total   |
| <b>Pacjent 3. AMD/<br/>Patient 3 AMD</b>                 | 0,05   | 0,125                       | 308                                      | 215 (-93)<br>30%   | 7 dni/ 7 days  | całkowite/<br>total   |
| <b>Pacjent 4. uraz/<br/>Patient 4 trauma</b>             | 0,2  | 0,4                         | 498                                      | 342 (-156)<br>32%  | 2 dni/ 2 days  | całkowite/<br>total   |
| <b>Pacjent 5. AMD/<br/>Patient 5 AMD</b>                 | pocz. światła/<br>light percepton                    | r.r.p.o/ hand<br>movement   | 470                                      | 261 (-209)<br>45%  | 8 dni/ 8 days  | częściowe/<br>partial                                       |
| <b>Pacjent 6. uraz/<br/>Patient 6 trauma</b>             | liczenie palców<br>przed okiem/<br>counting fingers  | 0,32                        | 327                                      | 210 (-117)<br>36%  | 3 dni/ 3 days  | całkowite/<br>total   |
| <b>Pacjent 7. AMD/<br/>Patient 7 AMD</b>                 | 0,05   | 0,4                         | 346                                      | 331 (-15)<br>5%  | 4 dni/ 4 days  | całkowite/<br>total   |

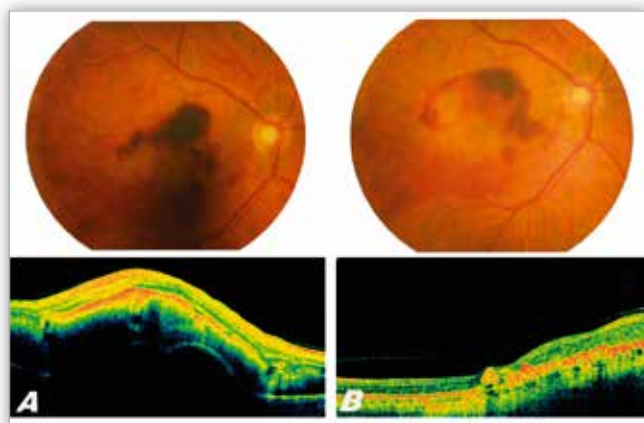
Tab. I. Wyniki analizy pacjentów z badanej grupy.

Tab. I. Analysis results for the studied patients.



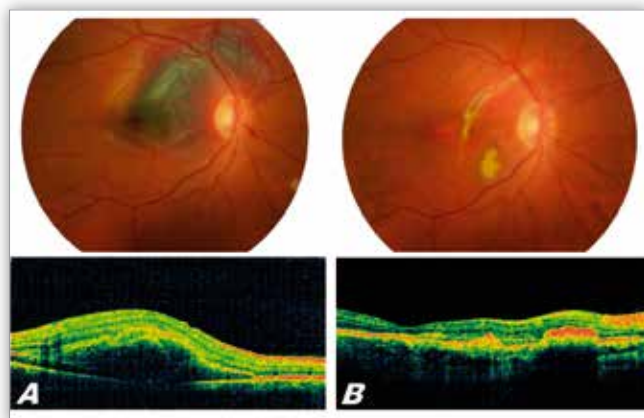
**Ryc. 2.** Wynik badania OCT i fotografia dna oka pacjenta 2.: a. – przed leczeniem, b. – 1 miesiąc po leczeniu.

**Fig. 2.** The OCT scan and fundus photograph of patient 2: a. – before treatment, b. – 1 month after treatment.



**Ryc. 3.** Wynik badania OCT i fotografia dna oka pacjenta 3.: a. – przed leczeniem, b. – 1 miesiąc po leczeniu.

**Fig. 3.** The OCT scan and fundus photograph of patient 3: a. – before treatment, b. – 1 month after treatment.



**Ryc. 4.** Wynik badania OCT i fotografia dna oka pacjenta 4.: a. – przed leczeniem, b. – 1 miesiąc po leczeniu.

**Fig. 4.** The OCT scan and fundus photograph of patient 4: a. – before treatment, b. – 1 month after treatment.

### Omówienie

Dotychczas nie opracowano standardowych metod leczenia krwotoków podplamkowych (1, 5–7). Pierwsze próby podjął w 1996 roku Heriot, podając doszkliskowo rt-PA oraz gaz

u chorych na wysiękową postać AMD (5). Wstępne wyniki były zachęcające, jednak brak możliwości leczenia neowaskularyzacji naczyniówkowej (Choroidal Neovascularization – CNV), będącej u tych chorych powodem krwotoku, przyczynił się do dalszej progresji AMD i w efekcie do pogorszenia ostrości wzroku (5). Inną z opisywanych opcji terapii jest chirurgia witreoretinalna, której wyniki również nie są zadawalające ze względu na zmienną penetrację krwi do poszczególnych warstw siatkówki (7). Końcowa ostrość wzroku zależy od przyczyny krwotoku i związanego z nim uszkodzenia plamki (7). U chorych na wysiękową postać AMD duże znaczenie mają wielkość błony neowaskularnej i jej umiejscowienie, a także ilość krwi pozostającej pod siatkówką i/lub śródsiatkówkowo. Te czynniki wpływają na wielkość i lokalizację tworzącej się blizny stanowiącej barierę zaburzającą połączenie między naczyniówką a fotoreceptorami. Przełomowe było włączenie preparatów z grupy anti-VEGF do leczenia wysiękowej postaci AMD – dzięki temu otworzyły się również nowe drogi w leczeniu krwotoków podplamkowych. Pojawiły się prace, w których autorzy opisują jednoczesowe podanie do komory ciała szklistego rt-PA, gazu oraz preparatu anti-VEGF (ranibizumabu lub bewacyzumabu) – wyniki takiej terapii były lepsze od tych, które opisywał Heriot (5).

W przedstawionej metodzie leczenia rTPA upłynnia krew, a rozprężalny gaz na skutek ucisku plamki powoduje przesunięcie się krwi poza dołek do struktur pozaplamkowych, to ma na celu zminimalizowanie tworzenia się blizny w tych częściach siatkówki, które są najważniejsze w kontekście procesów widzenia. Z kolei podanie leków z grupy anti-VEGF u chorych na wysiękową postać AMD hamuje rozwój CNV będącej przyczyną krwotoku. U chorych z analizowanej grupy nie wystąpiły poważne powikłania związane z iniekcjami doszkliskowymi rTPA, SF<sub>6</sub> i ranibizumabu, także to jest zgodne z obserwacjami innych autorów (6, 7).

### Wnioski

Przedstawione wyniki leczenia krwotoków podplamkowych są zachęcające, aby jednak można było opracować dokładne standardy postępowania w leczeniu tej choroby, a także ustalić optymalny czas rozpoczęcia leczenia, należy objąć badaniami większą grupę pacjentów. Prezentowana metoda leczenia jest mało inwazyjna, stwarza niewielkie ryzyko wystąpienia powikłań oraz przynosi dobre efekty funkcjonalne, dlatego może stanowić alternatywę dla tradycyjnej chirurgii witreoretinalnej, a ponadto może być postępowaniem pierwszego rzutu. U chorych na wysiękową postać AMD w celu poprawy ostatecznej ostrości wzroku korzystne jest włączenie dodatkowo leków z grupy anti-VEGF.

### Piśmiennictwo:

1. Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, Gabel VP, Sachs HG: *Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010; 248(1): 5–11.
2. Glatt H, Machemer R: *Experimental subretinal hemorrhage in rabbits*. Am J Ophthalmol. 1982; 94: 762–773.
3. Avery RI, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM: *Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration*. Retina. 1996; 16: 183–189.

4. Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E: *Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration*. Ophthalmologica. 1999; 213: 97–102.
5. Heriot W: *Intravitreal gas and rtPA: an outpatient procedure for subretinal hemorrhage*. In: Vail Vitrectomy Meeting 1996: Vail Co.
6. Meyer CH, Scholl HP, Eter N, Helb HM, Holz FG: *Combined treatment of acutesubretinal haemorrhages with intravitreal recombined tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab: a retrospective pilot study*. Acta Ophthalmol. 2008; 86: 490–494.
7. Hasler PW, la Cour M, Villumsen J: *Pneumatic displacement and intravitreal bevacizumab in the management of subretinal haemorrhage caused by choroidal neovascularization*. Acta Ophthalmol Scand. 2007; 85: 577–578.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.12.2014 r. (1500)  
Zakwalifikowano do druku 27.08.2015 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

dr n. med. Joanna Miniewicz  
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej  
Szpital Uniwersytecki w Krakowie  
ul. Kopernika 38  
31-561 Kraków  
e-mail: joanna.miniewicz-kurkowska@uj.edu.pl

## KONFERENCJA SZKOLENIOWA

### PROBLEMY W OKULISTYCE DZIECIĘCEJ

**06–07.05.2016**

**MIEJSCE OBRAD:**

**HOTEL BOROWINOWY ZDRÓJ w SUPRAŚLU**

**Wykłady profesorów i kierowników  
oddziałów okulistycznych w Polsce  
dotyczące problematyki okulistyki dziecięcej**

**Oплата zjazdowa: 220 zł**

**Termin zgłoszeń uczestnictwa: do 31.03.2016**

Szczegółowe informacje i zapisy:

**[www.udsk.umb.edu.pl/konf.html](http://www.udsk.umb.edu.pl/konf.html)**

*serdecznie zapraszam*

*prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk*