

- ...ity and melatonin levels to light at night. *Neuroendocrinology*, 1985, 40, 205-220.
32. Zawilska J.B.: *Clonidine in vivo mimics the acute suppressive but not phase-shifting effects of light on circadian rhythm of serotonin N-acetyltransferase activity in chick pineal gland*. *J. Pineal Res.*, 1994, 17, 65-70.
33. Zawilska J.B., Iuvone P.M.: *Catecholamine receptors regulating serotonin N-acetyltransferase activity and melatonin content in chicken retina and pineal gland: D₂-dopamine receptors in retina and α -2-adrenergic receptors in pineal gland*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, 250, 86-92.
34. Zawilska J.B., Wawrocka M.: *Chick retina and pineal gland differentially respond to constant light and darkness: in vivo studies on serotonin N-acetyltransferase (NAT) activity and melatonin content*. *Neurosci. Lett.*, 1993, 153, 21-24.
35. Zawilska J.B., Wawrocka M., Nowak J.Z.: *Rhythms in melatonin biosynthesis under constant light and darkness. Comparative in vivo studies on chicken retina and pineal gland*. [w:] *Melatonin and the Pineal Gland – From Basic Science to Clinical Application*. red. Y. Tóuitou, J. Arendt i P. Pevet. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993, 187-190.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 listopada 1996 r. (493)

prace oryginalne

Klinika Oczna 1996, 98 (6): 423-425
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Tkankowy aktywator plazminogenu w leczeniu błon włóknikowych po operacji zaćmy

Tissue plasminogen activator in treatment of fibrinous membranes after cataract surgery

Jolanta Oficjalska-Młyńczak, Jarosław Marek, Hanna Zając-Pytrus,
Maria Hanna Niżankowska, Magdalena Kozirowska

Abstract: The aim of our study is estimation of the efficacy of recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of fibrinous membranes following cataract extraction.

Patients and methods: The fibrinous membranes were formed, despite conventional antiinflammatory therapy, in 17 eyes after ECCE with IOL and in 3 eyes after ECCE without IOL. We injected the solution of recombinant tissue plasminogen activator – Actilyse (Boehringer Ingelheim) into the anterior chamber of 20 eyes after cataract surgery. Simultaneously, topical corticosteroid and cycloplegic therapy was continued. Routine follow-up included slit lamp examination, ophthalmoscopy and intraocular pressure measurement.

Results: Injection of the solution of tissue plasminogen activator into anterior chamber of 20 eyes resulted in complete dissolution of the fibrinous membranes in 18 eyes within 1 day. In 7 eyes, within a few days after injection, fibrinous membrane recurred. In four of this cases durable effect of fibrin dissolution was obtained after multiple tPA injections. Finally, expectable stable result was obtained in 15 of 20 eyes.

Conclusions: Results of our study confirm high efficacy of recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of fibrinous membranes after cataract surgery. Short term follow-up and small number of cases motivates further continuation of observation.

Słowa kluczowe: tkankowy aktywator plazminogenu, błona włóknikowa, fibrynoliza, operacja zaćmy

Key words: tissue plasminogen activator, fibrinous membrane, fibrinolysis, cataract extraction

Tworzenie się błon włóknikowych w komorze przedniej oczu po operacji zaćmy stanowi poważne powikłanie grożące powstaniem zrostów tęczęwki, jaskrą wtórną z blokiem źrenicy lub przemieszczeniem wszczepu (1). Dotychczasowe leczenie polegające na miejscowym stosowaniu kortykosteroidów i cykloplegików w wielu wypadkach okazuje się nieskuteczne, próby interwencji chirurgicznej obciążone są natomiast zarówno dużym ryzykiem nawrotów, jak i komplikacji.

Patogeneza wewnątrzgałkowych błon włóknikowych nie jest w pełni wyjaśniona. Uważa się, że istotny wpływ na ich powstawanie ma naruszenie bariery krew-płyn komorowy oraz zaburzenie równowagi krzepnięcia i fibrynolizy (3). Uszkodzenie tkanek związane z urazem operacyjnym i towarzyszące mu uwolnienie tromboplastyny tkankowej i osoczowej zwiększa się po mechanicznym oddzieleniu zrostów, nacinaniu tęczęwki czy w przypadku powikłań śródoperacyjnych. Stanowi to czynnik powodujący aktywację protrombiny w układzie wewnątrz- i zewnątrzpochodnym. Protrombina przekształcona w trombinę powoduje przejście rozpuszczalnego fibrynogenu w nierozpuszczalny włóknik. Proteoliza włóknika jest możliwa pod wpływem plazminy powstającej z jej proenzymu – plazminogenu. Katalizatorem tego procesu jest ludzki tkankowy aktywator plazminogenu (tPA). Enzym ten, o charakterze glikoproteiny, jest serynową proteazą uzyskującą zdolność aktywowa-

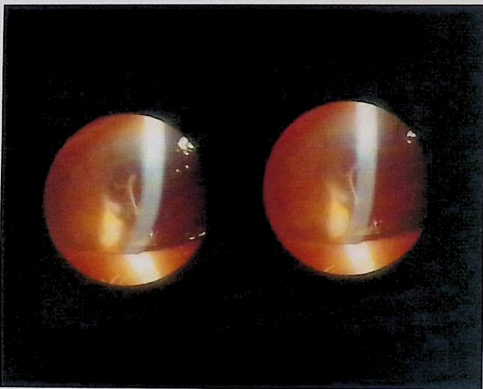
Z Katedry i Kliniki Okulistyki AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Maria Hanna Niżankowska

Praca ogłoszona na III Sympozjum Sekcji Wszczępów Wewnątrzgałkowych i Chirurgii Refrakcyjnej w Warszawie 19.11.1996 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Dr n. med. Jolanta Oficjalska-Młyńczak
ul. Chalubińskiego 2a
50-381 Wrocław

nia plazminogenu dopiero po związaniu się na powierzchni włókniaka. W odróżnieniu od innych aktywatorów – urokinazy czy streptokinazy – oprócz selektywnej aktywności w stosunku do plazminogenu, tPA wykazuje wyjątkowo małą toksyczność i minimalne właściwości antygenowe (4, 5). Tkankowy aktywator plazminogenu jest przeznaczony do użytku klinicznego w postaci rekombinowanego preparatu uzyskiwanego przez klonowanie odpowiedniego cDNA w bakteriiach *E. coli*. Preparat ten, o nazwie handlowej Actilyse (Boehringer-Ingelheim), stosowany jest w leczeniu fibrynolitycznym ostrej zakrzepowej niedrożności naczyń wieńcowych, tętnic obwodowych oraz zatorowości płuc.

Celem naszej pracy jest ocena działania i przydatności klinicznej rekombinowanego tPA w przypadkach tworzenia się błon włóknikowych po operacji zaćmy (ryc. 1).



Ryc. 1. Błona włóknikowa w komorze przedniej oka po operacji zaćmy

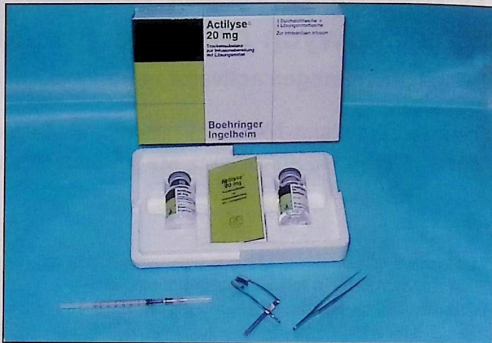
Fig. 1. Fibrinous membrane in the anterior chamber of the eye after cataract extraction

Materiał i metoda

W okresie od lutego do lipca 1996 r. w Klinice Okulistyki we Wrocławiu podano roztwór tkankowego aktywatora plazminogenu w postaci iniekcji do komory przedniej 20 oczu u 19 pacjentów po operacji zaćmy (15 kobiet i 4 mężczyzn w wieku od 54 do 85 lat). Przypadki te stanowią ok. 2% wykonanych w tym okresie zabiegów usunięcia zaćmy. W 17 oczach po zewnątrztołrebkowym usunięciu zaćmy z wszczepem tylnokomorowym i w 3 oczach bez wszczepu, pomimo typowego leczenia przeciwzapalnego, powstawały błony włóknikowe. W 16 oczach istniało zwiększone ryzyko tego powikłania – w 6 przypadkach związane z cukrzycą, w 5 przypadkach z istnieniem pozapalnych zrostów tęczęwkowo-soczewkowych przed operacją, w 5 natomiast z uprzednio przebytym zabiegiem trabekulektomii. Troje oczu operowano w czasie ostrego dżuru z powodu pęczniejącej zaćmy ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Preparat Actilyse podawano w dawce 25 µg/0,1 ml. Ze względu na duże opakowanie dostępnych ampulek Actilyse (20 mg) oraz wysoki koszt leku, a także ze względu na wyniki badań nad trwałością roztworu

tPA (2), zastosowaliśmy preparat rozpuszczony i podzielony w sterylnych warunkach na pojedyncze dawki, a następnie zamrożony do temperatury -70°C (ryc. 2). Przed podaniem roztwór leku ogrzewano do temperatury pokojowej, po czym pod kontrolą mikroskopu operacyjnego wstrzykiwano do komory przedniej oka za pomocą strzykawki „tuberkulinówki”, po uprzednim upuszczeniu 0,1 ml płynu (6). Po podaniu kontynuowano leczenie przeciwzapalne stosując miejscowo kortykosteroidy oraz cykloplegiki. Pacjentów badano godzinę po podaniu tPA, a następnie codziennie aż do czasu wypisania z Kliniki oraz po 7-10 dniach i po miesiącu. Każdorazowo przeprowadzano badanie ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, badanie dna oka oraz pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego (ryc. 2).



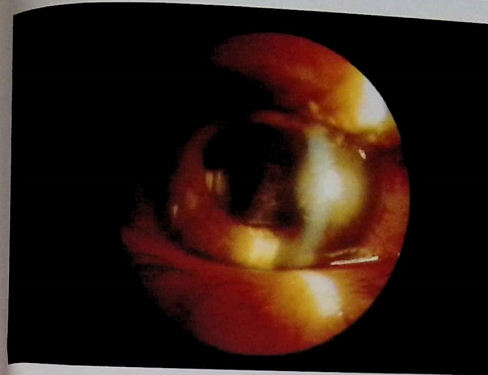
Ryc. 2. Preparat tPA – Actilyse w postaci substancji suchej wraz z rozpuszczalnikiem

Fig. 2. TPA-preparation Actilyse – dry substance with the solvent

Wyniki i omówienie

Podanie do komory przedniej 20 oczu roztworu preparatu Actilyse w ciągu pierwszej doby spowodowało całkowitą fibrynolizę błony włóknikowej w 18 oczach. W większości przypadków efekt obserwowano już w ciągu pierwszej godziny po podaniu preparatu. W 7 oczach, mimo początkowej pełnej fibrynolizy, po kilku dniach po podaniu tPA ponownie pojawiła się błona włóknikowa. W 4 z nich trwale rozpuszczenie nawrotowej błony włóknikowej uzyskano dopiero po powtórnych podaniach tPA – w 2 przypadkach wymagało to dwukrotnej, a w 2 pozostałych trzykrotnej iniekcji Actilyse. W 2 innych przypadkach odstąpiono od ponownego podania tPA z powodów nie związanych z działaniem leku. Ostatecznie oczekiwany trwały rezultat rozpuszczenia błon włóknikowych uzyskano w 15 z 20 leczonych oczu (ryc. 3 i 4).

W 2 oczach, po drugim podaniu tPA z powodu nawrotu błony włóknikowej, stwierdzono niewielkie krwawienie do komory przedniej, które ulegało stopniowej resorpcji. W żadnym przypadku nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu tPA na rogówkę. W 3 przypadkach, istniejące jeszcze przed podaniem Actilyse, pooperacyjne przymglenie i obrzęk rogówki stopniowo wycofało się w ciągu kilku dni. Nie stwierdzono również wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, związanego z podaniem tPA.



Ryc. 3. Błona włóknikowa w komorze przedniej oka przed podaniem Actilyse

Fig. 3. Fibrinous membrane in the anterior chamber of the eye before Actilyse administration



Ryc. 4. To samo oko (jak na ryc. 3), lecz po podaniu iniekcji Actilyse

Fig. 4. The same eye after Actilyse injection

Wnioski

Przeprowadzone badania potwierdzają wysoką skuteczność tkankowego aktywatora plazminogenu w leczeniu błon włóknikowych po operacji zaćmy. Istotne jest bezpieczeństwo metody i minimalne ryzyko niepożądanych działań preparatu. Mała antygenowość rekombinowanego ludzkiego preparatu tPA umożliwia bezpieczne powtarzanie iniekcji bez ryzyka nasilenia stanu zapalnego czy też wystąpienia reakcji alergicznej.

Krótki okres obserwacji i niewielka liczba przypadków uzasadniają konieczność kontynuacji badań. Szczególnie ważna wydaje się dogłębna analiza przypadków, w których ponownie powstały błony włóknikowe, oraz przypadków powikłanych krwotokiem do komory przedniej. Być może, pozwoli ona na uzyskanie informacji określających optymalną dawkę dla danego przypadku i najodpowiedniejszy moment podania tPA w celu uzyskania jeszcze lepszych efektów.

Badania nie były sponsorowane przez producenta leku.

Piśmiennictwo

1. Heiligenhaus A., Schilling H., Schilling M., Mellin K.-B.: *Behandlung mit Gewebeplasminogenaktivator (tPA) bei*

Risikopatienten mit Fibrinreaktionen nach Kataraktoperationen. Ophthalmologie, 1996, 93, 49-53.

2. Jaffe G.J., Green G.D., Abrams G.W.: *Stability of Recombinant Tissue Plasminogen Activator. Am. J. Ophthalmol., 1989, 108, 90-91.*
3. Little H.L.: *Alterations in blood elements in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Ophthalmology, 1981, 88, 647-654.*
4. Moon J., Chung S., Myong Y., Chung S., Park C., Baek N., Rhee S.: *Treatment of postcataract fibrinous membranes with tissue plasminogen activator. Ophthalmology, 1992, 99, 1256-1259.*
5. Pennica D., Holmes W.E., Kohr W.J. i wsp.: *Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in E. coli. Nature, 1983, 301, 214-221.*
6. Schmitz K., Greite J.-H., Bartenslager E.-M.: *Tissue plasminogen activator for the treatment of postoperative intraocular fibrinous membranes following cataract surgery. German. J. Ophthalmol., 1995, 4, 75-79.*

Praca wpłynęła do Redakcji 2 grudnia 1996 r. (503)