

Barbara Mirkiewicz-Sieradzka, Elżbieta Kostka-Trąbka, Bożena Romanowska, Helena Żygulska-Mach, Krzysztof Bieroń, Urszula Szpakowicz i Grażyna Orzechowska

Skuteczność preparatu „Ticlid” w leczeniu retinopatii cukrzycowej

The efficacy of "Ticlid" in treating of diabetic retinopathy

Summary. Purpose: The efficacy of "Ticlid" (ticlopidine) with insulindependent patients and early forms of diabetic retinopathy was evaluated. Material and methods: Examinations were carried out with 52 patients (103 eyes), including 31 women and 21 men, average age — 39.9. With 33 patients (65 eyes), ticlopidine was applied twice a day in the dose of 250 mg, the rest, i.e. 19 patients (38 eyes), the control group, received a Rutinoscorbine tablet three times a day. Before the beginning of the treatment and then every three months the following parameters were examined: visual acuity for far and near distances, ophthalmoscopy, fluorescein angiography and colour photography of the fundus. With the group of patients who received ticlopidine, fibrinolytic activity of plasma (ECLT), threshold proaggregative concentration for ADP in rich platelet plasma and the factor of platelet aggregates (WAP) were determined. The follow-up time of the patients lasted from 16 to 36 months (average 21.5 months). Results: More frequent although nonsignificant improvement and stabilization of far distance visual acuity was ascertained in the patients receiving ticlopidine. The same group manifested a significantly frequent ($p < 0,02$) improvement and stabilization of the changes in the fundus. A significant shortening of ECLT ($p < 0,01$), a complete stopping of II phase aggregation, a significant ($p < 0,01$) increase in WAP could be observed as well. The above results indicate the favourable influence of ticlopidine on retina vessels in patients with the symptoms of of diabetic retinopathy.

Hasła: retinopatia cukrzycowa, tiklopidyna
Key words: diabetic retinopathy, ticlid

Współczesne postępowanie w przypadkach retinopatii cukrzycowej polega na intensywnym leczeniu cukrzycy oraz na przeprowadzaniu, w odpowiednim czasie, laserokoagulacji siatkówki skojarzonej często z podawaniem różnych leków działających na naczynia. Laserokoagulacja jest metodą z wyboru w leczeniu bardziej zaawansowanych form retinopatii cukrzycowej, natomiast leczenie farmakologiczne stosuje się powszechnie w bardzo wczesnych jej postaciach. Od wielu lat trwają poszukiwania nowych leków o różnych mechanizmach działania, które mogłyby skutecznie powstrzymać postępowanie zmian na

dnie oka. Od dłuższego czasu przypuszczano, że leki przeciwplatekcyjne mogą mieć korzystne działanie w leczeniu późnych powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy^{9,10,13}. Stąd też zainteresowanie tiklopidyną („Ticlid”) — lekiem zmniejszającym agregację płytek i powstrzymującym proces tworzenia zakrzepów^{7,11,12,14}. Przeciwwakrepolne działanie tiklopidyny zostało wykorzystane w prewencji zakrzepów naczyń mózgowych⁵, wieńcowych^{2,6} i obwodowych^{3,4}. Jako inhibitor agregacji płytek, tiklopidyna, w przeciwieństwie do innych leków przeciwplatekcyjnych, hamuje zarówno pierwszą jak i drugą fazę agregacji. Ponadto lek ten wpływa na zmianę parametrów reologicznych krwi u chorych z „ryzykiem zakrzepowym” w przebiegu miażdżycy tętnic i cukrzycy. Tiklopidyna zmniejsza poziom fibrynogenu, obniża lepkość krwi, wpływa na krwinki czerwone zwiększając możliwość ich odkształcania i przesączania, powoduje spadek beta-tromboglobuliny, czynnika płytkowego 4 (PF-4P) i płytkowego czynnika

wzrostowego (PDGF) oraz zmniejsza stopień przylegania płytek krwi do powierzchni subendotelium. Te właściwości tiklopidyny mogą być korzystne w leczeniu zmian cukrzycowych w siatkówce^{1,8,15}.

Celem naszych badań była ocena skuteczności omawianego leku u chorych z cukrzycą insulinozależną i objawami retinopatii.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 52 chorych (103 oczu) z cukrzycą insulinozależną i z retinopatią cukrzycową prostą. W badanej grupie było 31 kobiet i 21 mężczyzn w wieku 22-78 lat (średni 39,9). Czas trwania cukrzycy wynosił 3-31 lat (średnio 13,1). W 75 oczach występowała początkowa forma retinopatii prostej, w 28 oczach zmiany w siatkówce były bardziej zaawansowane. U 33 chorych (65 oczu) stosowano tiklopidynę w dawce 250 mg 2xdz. Pozostałym 19 osobom (38 oczu), które stanowiły grupę kontrolną, podawano 3xdz. tabletkę rutinoscorbinu. Wszystkim badano ostrość wzroku do dali i do bliży, wziernikowano dno oka, wykonywano angiografię fluoresceinową i fotografię barwną dna oka. Przeprowadzono także oznaczenia poziomu leukocytów, płytek krwi oraz badano czas krwawienia i czas krzepnięcia. Badania powyższe wykonywano przed rozpoczęciem leczenia oraz w odstępach 3-miesięcznych podczas całego okresu obserwacji. U 6 chorych, którym podawano tiklopidynę, oznaczano: fibrynolityczną aktywność osocza mierzoną czasem rozpuszczania skrzepu euglobulinowego w/g von Kauli (ECLT), progowe stężenia proagregacyjne dla ADP w osoczu bogatopłytkowym metodą Borna oraz współczynnik agregatów płytkowych metodą Wu i Hoaka (WAP). Czas obserwacji chorych wynosił 16-36 miesięcy (średnio 21,5). Materiał opracowano statystycznie posługując się testami Chi-kwadrat i t-Studenta dla zmiennych powiązanych.

Wyniki

Oceniając dane uzyskane z obserwacji chorych zestawiono przypadki z poprawą i stabilizacją funkcji i zmian w dnie oka oraz przypadki z pogorszeniem. Za poprawę ostrości wzroku przyjęto odczytywanie przez chorego co najmniej 2 rzędów znaków więcej na tablicach Snellena. W ocenie dna oka brano pod uwagę zahamowanie postępowania zmian lub ich zmniejszenie, np. liczby mikroretinotyków w obrazie wziernikowym oraz angiograficznym.

Analizując wyniki badania ostrości wzroku do dali po leczeniu stwierdzono (tab. I) częstsze występowanie poprawy i stabilizacji u chorych otrzymujących tiklopidynę w porównaniu z grupą kontrolną, ale różnice między badanymi grupami nie były statystycznie istotne. Nie stwierdzono różnic między badanymi grupami przy analizie wyników badania ostrości

Tabela I

Ostrość wzroku do dali po leczeniu tiklopidyną

	Poprawa i stabilizacja	Pogorszenie	Porównanie
Grupa leczona tiklopidyną n = 65 %	59 90,9	6 9,1	NS
Grupa kontrolna n = 38 %	33 86,8	5 13,2	

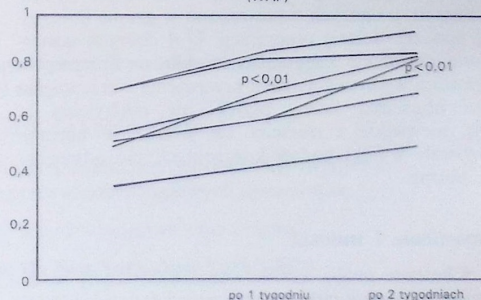
Tabela II

Stan siatkówki po leczeniu tiklopidyną

	Poprawa i stabilizacja	Pogorszenie	Porównanie
Grupa leczona tiklopidyną n = 65 %	54 83,3	11 16,7	Chi-kwadrat = 7,824 p < 0,02
Grupa kontrolna n = 38 %	24 63,2	14 36,8	

wzroku do bliży. Podczas oceny stanu siatkówki zarówno wziernikowej jak i angiograficznej wykazano statystycznie częstsze występowanie poprawy i stabilizacji w grupie chorych, którym podawano tiklopidynę ($p < 0,02$ — tab. II). U chorych, u których oznaczano aktywność fibrynolityczną osocza oraz badano działanie przeciwplatekcyjne tiklopidyny, wykazano (ryc. 1) po pierwszym tygodniu stosowania leku statystycznie istotne ($p < 0,01$) skrócenie ECLT o 21% oraz stwierdzono, że aktywność układu fibrynolitycznego przez tiklopidynę ulega dalszemu nasileniu (40%) po 2 tygodniach. Wykazano ponadto skrócenie pierwszej fazy agregacji oraz całkowite zahamowanie drugiej fazy i efekt ten utrzymywał się, a nawet ulegał nasileniu po 2 tygodniach leczenia. Zaobserwowano również statystycznie istotny ($p < 0,01$) wzrost WAP

Wpływ tiklopidyny (Ticlid) na współczynnik agregatów płytkowych (WAP)



Ryc. 1. Wpływ tiklopidyny na czas fibrynolizy (ECLT) u 6 chorych

Z Katedry i Kliniki Okulistyki CM UJ w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. Helena Żygulska-Mach

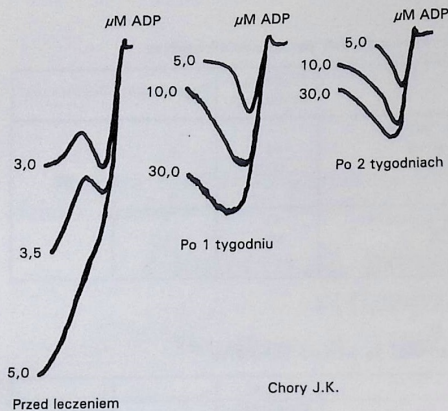
Z Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii
CM UJ w Krakowie

Kierownik prof. dr hab. Elżbieta Kostka-Trąbka

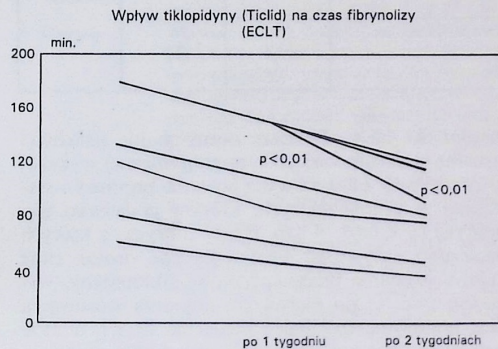
Reprint requests to:

Dr hab. Barbara Mirkiewicz-Sieradzka

ul. Łobzowska 43 m. 1, 31-139 Kraków



Ryc. 2. Progowy stężenie proagregacyjne ADP przed i w trakcie leczenia tiklopidyną (chory J.K.)



Ryc. 3. Wpływ tiklopidyny na współczynnik agregatów płytkowych (WAP) u 6 chorych

o 24%, a po 2 tygodniach leczenia o 42%, świadczą o zmniejszeniu zdolności agregacyjnej płytek krwi (ryc. 3).

U 2 chorych otrzymujących tiklopidynę wystąpiły w okresie obserwacji zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, co spowodowało odstawienie leku po 10 dniach, a chorych umieszczono w grupie kontrolnej podczas dalszej obserwacji. U 4 chorych stwierdzono niewielkie zaburzenia w układzie krzepnięcia w postaci wydłużenia czasu krwawienia i krzepnięcia oraz obniżenia liczby płytek, ale odchylenia te były niewielkie i mieściły się jeszcze w normie. Pozostałe wyniki badań kontrolnych nie odbiegały od normy.

Omówienie i wnioski

Kliniczne próby zastosowania tiklopidyny w leczeniu retinopatii cukrzycowej prowadzono już w latach 1983-1984^{8,9}. Niemniej jednak do chwili obecnej

w piśmiennictwie ukazały się tylko nieliczne doniesienia na ten temat^{1,15}.

Do badań własnych nad skutecznością tiklopidyny w leczeniu retinopatii cukrzycowej zastosowaliśmy jednorodną grupę chorych, tj. z cukrzycą insulinozależną, eliminując w ten sposób ewentualny wpływ różnych metod leczenia cukrzycy na zmiany naczyniowe w siatkówce. Grupę kontrolną stanowili chorzy również z cukrzycą insulinozależną. W opublikowanych w 1990 r. badaniach prowadzonych w ramach programu TIMAD¹⁵ nie uwzględniono sposobu leczenia cukrzycy w doborze chorych do obserwacji. Autorzy pracy podają, że zmniejszenie liczby mikrotętniaków w siatkówce po leczeniu tiklopidyną było większe u chorych, u których stosowano insulinę.

W naszym materiale wykazaliśmy na podstawie wielomiesięcznych obserwacji (średnio 21,5), że pogorszenie ostrości wzroku do dali występuje częściej w grupie kontrolnej (13,2%) w porównaniu z grupą leczoną tiklopidyną (9,1% — Tab. I). Również w obrazie dna oka stwierdziliśmy znamienne ($p < 0,02$ — Tab. II) częstsze występowanie pogorszenia w postaci zwiększenia liczby mikrotętniaków w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą leczoną tiklopidyną. Pozostaje to w zgodzie z danymi z programu TIMAD¹⁵, którego autorzy stwierdzili w materiale 435 chorych, podczas 3-letniej obserwacji, znamienne ($p = 0,03$) wyższą liczbę mikrotętniaków u chorych, którym nie podawano tiklopidyny. Również Akazawa i wsp.¹ obserwowali pojawienie się lub narastanie już istniejących zmian cukrzycowych w siatkówce w grupie nie leczonej (53% przyp.) w porównaniu z grupą leczoną (20,5% przyp.). W naszych badaniach stwierdziliśmy pogorszenie w 36,8% przyp. w grupie nie otrzymującej leku oraz w 16,7% przyp. tych chorych, którzy leczeni byli tiklopidyną. Aktywacja układu fibrynolitycznego osocza, wzrost progowych stężeń proagregacyjnych dla ADP oraz wzrost współczynnika agregatów płytkowych potwierdzają przeciwplateletowe i przeciwzakrzepowe właściwości tiklopidyny wynikające z zahamowania przez ten lek zwiększonej aktywności płytek, co stanowi istotny czynnik w powstawaniu i rozwoju retinopatii cukrzycowej.

Powyższe długotrwałe obserwacje wskazują na korzystne działanie tiklopidyny na naczynia siatkówki u chorych z objawami retinopatii cukrzycowej. Preparat ten wzbogacił nieliczną grupę leków stosowanych w leczeniu tego częstego powikłania cukrzycy.

Piśmiennictwo

1. Azakawa Y., Asayama K., Ohishi M., Iida T., Koida M., Tashiro S.: Relationship between diabetic retinopathy and long-term inhibition of platelet function by ticlopidine. *Sang Thrombose Vaisseaux*. April 6-8 (1990).
2. Berglund U., von Schenck H., Wallentin L.: Effects of ticlopidine of platelet function in men with stable angina pectoris. *Thromb. Haemost.* 54: 808-812 (1985).
3. Davi G., Pinto A., Francavilla G., Paterna S., Campisi D., Strano A.: Inhibition of platelet function by ticlopidine in arterio-

sclerosis obliterans of the lower limbs. *Thromb. Res.* 40: 275-281 (1985).
- 4. Gachet C., Stierle A., Bouloux C., Maffrand J.P., Cazenave J.P.: The thienopyridine PCR 4099 inhibits the ADP aggregation pathway of human platelets by interfering with the binding of fibrinogen to the glucoprotein IIb/IIIa complex. *Thromb. Haemost.* 58: 782 (1987).
- 5. Gent M., Blakely J.A., Easton J.D., Ellis D.J., Hachinsky V.C., Harbison J.W., Panale E., Roberts R.S., Sicurella J., Turpie A.G.G., The CATS Group: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in Thromboembolic Stroke. *Lancet* 1: 1215-1220 (1989).
- 6. Knudsen J.B., Kjoller E., Skagen K., Gormsen J.: The effect of ticlopidine on platelet functions in acute myocardial infarction. A double blind controlled trial. *Thromb. Haemost.* 53: 332-336 (1985).
- 7. Malyszko J., Myśliwiec M.: Leki hamujące funkcje płytek krwi. *Przegląd Lek.* 49: 271-273 (1992).
- 8. Mirouze J.: Ticlopidine in the secondary prevention of early diabetes-related microangiopathy: protocol of a multicenter therapeutic study (TIMAD study). *Agents-Actions Suppl.* 15: 230-258 (1984).
- 9. Neumann V., Cove D.H., Shapiro L.M., George A.J., Kenny M.W., et al.: Effect of ticlopidine on platelet function and blood rheology in diabetes mellitus. *Clinical Hemorheology* 3: 13-21 (1983).
- 10. Nyberg G.,

Larsson O., Westberg N.G., Aurell M., Jagenburg R. et al.: A platelet aggregation inhibitor-ticlopidine in diabetic nephropathy: a randomized double blind study. *Clinical Nephrology* 21: 184-187 (1984).

11. Panak E., Maffrand J.P., Picard-Fraire C., Vallee E., Blauchard J., Roncucci R.: Ticlopidine: a promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. *Haemostasis* 13, Suppl. 1: 1-54 (1983).
12. Saltiel E., Ward A.: Ticlopidine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs* 34: 222-262 (1987).
13. Shapiro L.M., Cove D.H., Trethowan N., Naumann V.: Clinical trials of an antiplatelet agent ticlopidine in diabetes mellitus. *Current Medical research and Opinion* 8: 518-523 (1983).
14. Tavish McD., Faulds D., Goa K.L.: Ticlopidine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 40/2: 238-259 (1990).
15. TIMAD Study Group: Ticlopidine treatment reduces the progression of non proliferative retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 108: 1577-1583 (1990).

Praca wpłynęła: 28.03.1995 (296)

Komunikat

Drugie Coroczne Sympozjum Zachodniego Wybrzeża poświęcone chirurgii kosmetycznej powiek – 8-9 grudnia 1995 roku.

Współorganizatorzy kursu: Dr Stephen Bosniak, Dr Marian Zilkha.

Najnowsze osiągnięcia w kosmetycznej chirurgii powiek, przygotowanie i prowadzenie pacjenta, techniki operacyjne prezentowane przez międzynarodowych specjalistów.

Po zakończeniu kursu wydawane będą certyfikaty i świadectwa wraz z oceną.

Informacja: 300 Central Park West, Suite 1F, New York, New York 10024.