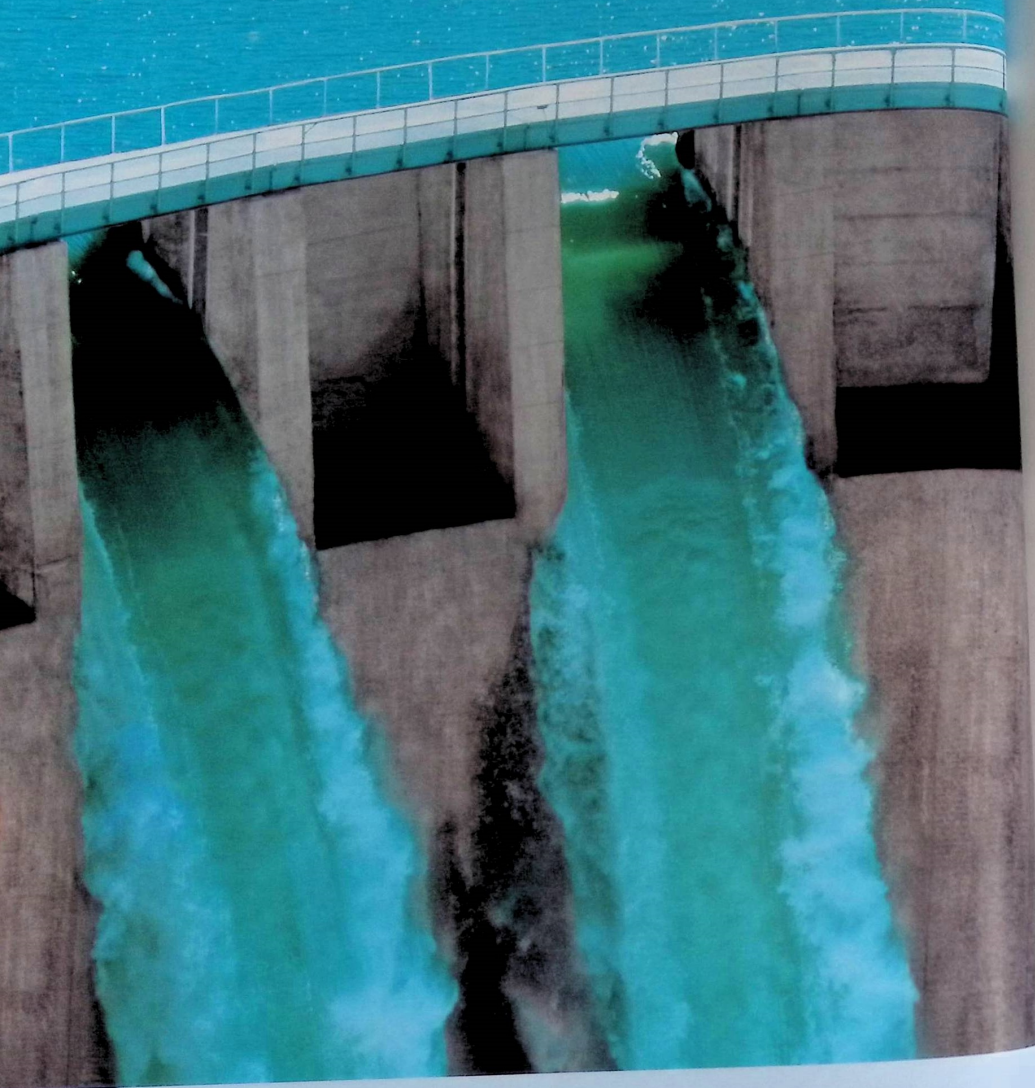


Prawdziwy przełom w terapii jaskry



**Rescula™**  
Unoproston Izopropylu

Rescula® - Krople do oczu - 0,12% substancji czynnej. Wskazania: Jaskra, podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Przeciwwskazania: Alergia na unoproston izopropylu lub inne składniki preparatu. Dawkowanie: 2 x dziennie 1 kropla. Opakowanie: butelka 5 ml. Szczegółowe informacje w przedstawicielstwie CIBA Vision: PHARM SUPPLY Ltd. 02-954 Warszawa ul. Marconich 2/1 tel./fax: (0-22) 642 87 77, 642 33 31

**CIBA Vision**  
A Novartis Company

Prace oryginalne

Klinika Oczna 1999, 101 (6): 451-454  
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

## Ocena skuteczności Fraksyparyny w leczeniu niedrożności żył siatkówki

Evaluation of Fraxiparine efficacy in the treatment of retinal vein occlusion

Bożena Romanowska<sup>1</sup>, Aleksandra Goszcz<sup>2</sup>, Lilia Grodzińska<sup>2</sup>, Krzysztof Bieroń<sup>2</sup>, Elżbieta Kostka-Trąbka<sup>2</sup>

**Purpose:** To evaluate the efficacy of Fraxiparine in the treatment of central retinal vein occlusion and retinal branch vein occlusion.

**Methods:** 30 patients were treated. Fraxiparine (Sanofi-Pharma) was injected subcutaneously in doses of 7.5 thousand units twice daily for 10 days and once daily for 18 days. In 19 cases central retinal vein occlusion was observed and retinal branch vein occlusion in 11 cases. Mean follow-up was 15 months (range 10-35 months). Ophthalmological examination including fluorescein angiography was performed before and after therapy.

**Results:** Improvement of visual function and condition of retina after therapy was observed in about 50% of cases. In 16 patients laser photocoagulation applied for neovascularisation or retinal edema was necessary.

**Słowa kluczowe:** niedrożność żył siatkówki, Fraksyparyna

**Key words:** retinal vein occlusion, Fraxiparine

Niedrożność żył siatkówki jest drugą po retinopatii cukrzycowej przyczyną zaburzeń naczyniowych w tej części oka (1, 3, 4, 6). Następstwem niedrożności naczyń żylnych jest utrudnienie odpływu krwi, powstanie obrzęku i wybroczyn. Rozwija się wtedy tzw. typ zastoinowy niedrożności, który w ok. 5-20% przypadków może przekształcić się w ciągu pierwszych miesięcy obserwacji w postać niedokrwinną (10, 19). Postać ta ma cięższy przebieg kliniczny i gorsze rokowanie niż zastoinowa (10, 11). Zaburzenia odpływu krwi żyłnej siatkówki mogą pociągać za sobą różnego stopnia obniżenie ostrości wzroku, często postępujące. Rokowanie w tej chorobie jest trudne, ze względu na zmien-

ność postaci niedrożności oraz wpływ wielu czynników na jej przebieg (8, 9, 13-18).

Czynnikami ryzyka wystąpienia niedrożności żył siatkówki są: choroba nadcisnieniowa, cukrzyca, hiperlipidemia, schorzenia układu krążenia i palenie tytoniu (13, 20, 21, 23). Choroba ta występuje zwykle u osób w starszym wieku, częściej u mężczyzn (5, 22). Niekorzystnym czynnikiem usposabiającym do jej wystąpienia jest jaskra i nadwzroczność. Na powstawanie zakrzepu może również wpływać zwiększona lepkość krwi, nasilenie właściwości agregacyjnych erytrocytów i płytek krwi, zaburzenie przepływu krwi i nieprawidłowa funkcja ściany naczyniowej. Utrudniony przepływ krwi w miejscach ucisku tętnicy na naczynie żyłne w obszarze blaszki sitowej i w miejscach skrzyżowania naczyń stwarza warunki sprzyjające formowaniu się agregatów erytrocytarnych oraz wzrostowi lepkości krwi, co może przyczynić się do zwiększenia zastoiny i wytworzenia zakrzepu (3, 8). W powstawaniu postaci niedokrwiniowych zmian zakrzepowych duże znaczenie ma obniżenie prędkości przepływu krwi z podwyższonym oporem naczyniowym w tętnicy ocznej (10, 12).

<sup>1</sup> Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum UJ w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. Maria Starzycka

<sup>2</sup> Z Zakładu Farmakologii Klinicznej Collegium Medicum UJ w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. Elżbieta Kostka-Trąbka

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
Dr med. Bożena Romanowska  
ul. Sienkiewicza 10/8  
30-033 Kraków

W leczeniu niedrożności żył siatkówki stosowane są leki przeciwzapalne, fibrynolityczne, hamujące agregację płytek krwi, obniżające lepkość krwi i przeciwzkrzepowe (9, 22, 24). Wyniki leczenia są kontrowersyjne (6, 22). W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie heparynami niskocząsteczkowymi (*low molecular weight heparin* – LMWH) w terapii przeciwzkrzepowej. Substancje te wykazują inny profil farmakologiczny w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną. Okres ich półtrwania jest dłuższy, wyższa biodostępność, a działanie antytrombotyczne uzyskuje się przy podskórnym podawaniu raz dziennie. Te właściwości LMWH skłoniły nas do zastosowania Fraksyparyny w leczeniu niedrożności żył siatkówki.

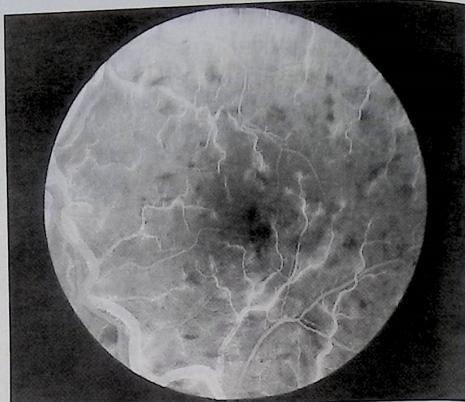
### Materiał i metodyka

W Zakładzie Farmakologii Klinicznej w współpracy z Kliniką Okulistyki CM UJ w Krakowie w okresie od października 1993 r. do grudnia 1995 r. leczono 30 chorych, 16 kobiet i 14 mężczyzn (30 oczu), w wieku od 35 do 76 lat. U chorych tych objawy niedrożności żył siatkówki wystąpiły 1-6 dni przed rozpoczęciem leczenia. Zakrzep żyły środkowej rozpoznano u 19 chorych (w tym postać zastoinową w 12 przypadkach, a niedokrwioną w 7 przypadkach), zakrzep gałązki żyły środkowej siatkówki u 11 chorych. Wszyscy chorzy leczeni byli Fraksyparyną firmy Sanofi-Pharma, podawaną podskórnie w dawce 7,5 tysiąca jednostek 2 razy dziennie przez 10 dni, a następnie przez kolejne 18 dni 1 raz dziennie. Okres obserwacji naszych chorych wynosił od 10 do 35 miesięcy. U wszystkich chorych rozpoznanie ustalono na podstawie rutynowego badania okulistycznego, w 14 przypadkach obejmującego również angiografię fluoresceinową przed leczeniem i w okresie obserwacji. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu terapii przeprowadzono badanie fizykalne i badania laboratoryjne. Do leczenia nie kwalifikowano chorych z czynną chorobą wrzodową żołądka i/lub dwunastnicy oraz z małopłytkowością.

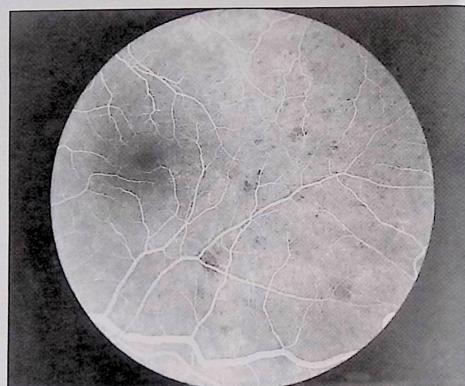
### Wyniki

Wyniki leczenia oceniano na podstawie wartości ostrości wzroku w dal i z bliska, obrazu wziernikowego dna oka oraz w wybranych przypadkach angiografii fluoresceinowej. Za poprawę stanu siatkówki uznawano zmniejszenie obrzęku, resorpcję wybroczyn i normalizację przepływu krwi (ryc. 1 i 2), za pogorszenie natomiast narastający obrzęk i pojawienie się świeżych wybroczyn, a w późniejszym okresie nowotwórstwa naczyniowego. W ocenie ostrości wzroku za poprawę lub pogorszenie przyjęto różnicę w odczytywaniu znaków o co najmniej dwa rzędy na tablicach Snellena. W tabeli I zestawiono dane dotyczące charakteru zakrzepu oraz wyniki leczenia.

Ze względu na stan siatkówki po leczeniu Fraksyparyną poprawę stwierdzono u 16 chorych (53,3%), brak poprawy u dziewięciu pacjentów (30%), a pogorszenie u pięciu osób (16,7%). U 16 (53,3%) chorych po zakończeniu leczenia farmakologicznego dodatkowo wykonano fotokoagulację laserową siatkówki w obszarze obrzęku, w tym u trzech osób wykonano fotokoagulację



Ryc. 1. Obraz angiograficzny siatkówki przed leczeniem  
Fig. 1. Angiographic picture of retina before therapy



Ryc. 2. Obraz angiograficzny siatkówki 3 miesiące po leczeniu  
Fig. 2. Angiographic picture of retina 3 months after therapy

typu grid ze względu na utrzymujący się obrzęk plamki. W przypadku dziewięciu pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa, zabieg laserowej koagulacji siatkówki wykonano po upływie 2-3 miesięcy. U dwóch osób, u których w pierwszych miesiącach obserwacji nastąpiła poprawa stanu siatkówki i ostrości wzroku, zabieg fotokoagulacji laserowej przeprowadzono natomiast po upływie 5 i 6 miesięcy z powodu pojawienia się ognisk nowotwórstwa naczyniowego. Oceniając wyniki leczenia na podstawie ostrości wzroku w dal, poprawę stwierdzono u 14 chorych (47%), brak poprawy u 11 pacjentów (37%), zaś pogorszenie u pięciu osób (16%). Podobne wyniki otrzymano przy badaniu ostrości wzroku z bliska. Różnica między wynikami uzyskanymi podczas oceny wziernikowego stanu siatkówki i badania ostrości wzroku u dwóch osób spowodowana była trwałym uszkodzeniem siatkówki. U dwóch chorych ostrość wzroku nie poprawiła się, choć obrzęk siatkówki zmniejszył się lub ustąpił.

### Omówienie

U chorych z niedrożnością żył siatkówki istotną rolę w patogenezie choroby i w rokowaniu odgrywa czyn-

Tabela I: Analiza materiału klinicznego i wyników leczenia  
Table I: Clinical material and results of treatment analysis

Chory nr Patient no.	Wiek [lata] Age [years]	# Zakres niedrożności # Occlusion extent	Ostrość wzroku przed leczeniem Visual acuity before treatment	Ostrość wzroku po leczeniu Visual acuity after treatment	Czas obserwacji [miesiące] Follow-up [months]	Wyniki* Results*
1.	64	CRVO	0,4	0,2	10	(-)
2.	55	CRVO	0,1	1,0	12	(+)
3.	63	CRVO	0,4	0,7	24	(+)
4.	72	CRVO	0,01	0,01	10	(+/-)
5.	54	BRVO	0,1	0,8	10	(+)
6.	63	BRVO	0,2	0,2	24	(+/-)
7.	48	CRVO	0,05	0,1	10	(+/-)
8.	63	CRVO	0,4	0,3	10	(+/-)
9.	62	BRVO	0,1	0,05	24	(-)
10.	39	CRVO	0,2	1,0	12	(+)
11.	50	CRVO	0,6	0,05	10	(-)
12.	64	BRVO	0,5	1,0	10	(+)
13.	51	BRVO	1,0	1,0	10	(+)
14.	63	BRVO	0,6	0,6	10	(+/-)
15.	48	CRVO	0,7	0,6	10	(+/-)
16.	57	CRVO	0,6	1,0	35	(+)
17.	70	BRVO	0,01	0,01	12	(+/-)
18.	76	CRVO	0,5	0,8	10	(+)
19.	56	CRVO	0,1	0,01	12	(-)
20.	46	CRVO	0,05	0,2	10	(-)
21.	62	CRVO	0,01	0,01	10	(+/-)
22.	70	CRVO	0,9	1,0	10	(+)
23.	72	CRVO	0,6	0,9	10	(+)
24.	69	CRVO	0,05	0,5	10	(+)
25.	35	CRVO	0,1	0,1	11	(+/-)
26.	39	CRVO	0,05	0,4	10	(+)
27.	67	BRVO	0,8	1,0	11	(+)
28.	36	BRVO	0,7	1,0	16	(+)
29.	70	BRVO	0,6	1,0	30	(+)
30.	63	BRVO	0,5	0,8	10	(+)

# CRVO – niedrożność środkowej żyły siatkówki / central retinal vein occlusion

BRVO – niedrożność gałązki środkowej żyły siatkówki / brain retinal vein occlusion

\* (+) poprawa / improvement, (+/-) brak poprawy / no-improvement, (-) pogorszenie / deterioration

niki hemoreologiczne. Fraksyparyna wpływa na te czynniki, hamując bezpośrednio działanie proteaz i generację trombiny, zwiększając przepływ krwi oraz stymulując syntezę i uwalnianie endogennych heparanów i antytrombotycznych glikoaminoglikanów. Te właściwości Fraksyparyny niewątpliwie powodują hamowanie procesów okluzyjnych (9). W naszym materiale poprawę stanu siatkówki uzyskaliśmy w 53,3% przypadków, co – biorąc pod uwagę charakter schorzenia – należy uznać za dobry wynik. U 16 chorych (53,3%) konieczne było wykonanie laserowej fotokoagulacji siatkówki. Podobne wyniki uzyskali Lang i Handel (14), którzy w przypadku utrzymującego się obrzęku siatkówki i nowotwórstwa naczyniowego wykonali zabieg fotokoagulacji laserowej aż u 57% chorych z zakrzepem żył

siatkówki, uzyskując w większości tych przypadków poprawę stanu siatkówki i funkcji oka. Na konieczność wczesnego leczenia laserowego tych chorych zwraca uwagę grupa badawcza The Central Vein Occlusion Study Group w raporcie z 1995 r. opartym na dużym materiale klinicznym (2, 4). Analizując w naszym materiale wiek chorych, stwierdziliśmy gorsze wyniki leczenia i częściej występujące powikłania pozakrzepowe u osób po 50. roku życia, a co znajduje potwierdzenie w doniesieniu Glacet-Bernard i wsp. (8). Nie zaobserwowaliśmy wpływu płci na przebieg schorzenia i wyniki leczenia.

Wydaje się, że terapia Fraksyparyną może być stosowana w leczeniu zakrzepów środkowej żyły siatkówki w początkowej fazie schorzenia. Niewątpliwie koszt te-

rapii jest niższy niż przy stosowaniu eikozanoidów (prostacykliny czy też alprostadilu), a efekty leczenia zbliżone (23, 24). Wyniki te byłyby może lepsze, gdyby leczenie rozpoczęło w pierwszych godzinach po powstaniu zakrzepu środkowej żyły siatkówki. Jest to jednak bardzo trudne, gdyż w przypadku niedrożności gałki obdzwiny choroby narastają zwykle wolno i chorzy zgłaszają się do leczenia dopiero wtedy, gdy występują wyraźne zaburzenia widzenia.

#### Piśmiennictwo

1. Abu El-Asrar A.M., Al-Momen A.K., Al-Amro S., Abdel Gader A.G.M., Tabbara Khalid F.: *Prothrombotic states associated with retinal venous occlusion in young adults*. Int. Ophthalmol., 1996, 20, 197-204.
2. Central Vein Occlusion Study Group: *A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion*. Ophthalmology, 1995, 102, 1334-1444.
3. Central Vein Occlusion Study Group: *Baseline and early natural history report. The central Vein Occlusion Study*. Arch. Ophthalmol., 1993, 111, 1087-1095.
4. Central Vein Occlusion Study Group: *Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion*. Ophthalmology, 1995, 102, 1425-1433.
5. Central Vein Occlusion Study Group: *Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion*. Arch. Ophthalmol., 1997, 115, 486-491.
6. Demeler U.: *Management of retinal venous occlusion*. Ophthalmologica, 1980, 18, 61-67.
7. Eye Disease Case-Control Study Group: *Risk factors for central retinal vein occlusion*. Arch. Ophthalmol., 1996, 114, 545-554.
8. Glacet-Bernard A., Coscas G., Chabanel A., Zourani A., Lelong F., Samama M.M.: *Prognostic factors for retinal vein occlusion*. Ophthalmology, 1996, 103, 551-560.
9. Goszcz A., Żygulska-Mach H., Olszewski E., Kostka-Trąbka E., Grodzińska L., Bieroń K., Romanowska B., Sławiński M.: *Defibrotyd w leczeniu zakrzepów żył siatkówki i nagłej głuchoty naczyniopochodnej*. Probl. Terapii Monitorowanej, 1992, 3, 143-147.
10. Góralczyk M., Goś R.: *Ocena prędkości przepływu krwi w układzie tętnicy szyjnej wewnętrznej w różnych postaciach zmian zakrzepowych żył siatkówki*. Klin. Oczna, 1996, 2, 105-108.
11. Góralczyk M., Goś R.: *Przebieg kliniczny i powikłania różnych postaci zmian zakrzepowych w układzie żylnym siatkówki w materiale własnym*. Klin. Oczna, 1996, 2, 113-116.
12. Góralczyk M., Goś R., Paradowski R., Chudzik W.: *Ocena stanu ogólnego i wybranych parametrów biochemicznych*

*nych krwi w różnych typach zmian zakrzepowych żył siatkówki*. Klin. Oczna, 1996, 2, 109-112.

13. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Pohajsky P.: *Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics*. Am. J. Ophthalmol., 1994, 117, 429-441.
14. Lang G.E., Handel A.: *Results of laser coagulation of retinal branch vein occlusions*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1993, 203, 180-188.
15. Lindblom B.: *Fluorescein angiography of the iris in the management of eyes with central retinal vein occlusion*. Ophthalmologica, 1997, 211, 13-20.
16. Mansour A.M., Walsh J.B., Henkind P.: *Optic disc size in central retinal vein occlusion*. Ophthalmology, 1990, 97, 165-166.
17. Paoletti C., Maubec E., Ragguneau J.L., George B., Robine D., Matheron R., Cophignon J., Rey A.: *Clinical tolerance of CY 216D (Fraxiparine) for thromboembolic prophylaxis after neurosurgery*. Agressologie, 1989, 6, 363-366.
18. Pezzuoli G., Sermeri G.G.N., Settembrini P., Coggi G., Olivari N., Buzzetti G., Chierichetti S., Scotti A., Scatigna M., Carnovali M. and the STEP-Study Group: *Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin Cy216: A multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP)*. Int. Surg., 1989, 74, 205-210.
19. Pollack A., Leiba H., Oliver M.: *Progression of nonischemic central retinal vein occlusion*. Ophthalmologica, 1997, 211, 13-20.
20. Rath E.Z., Frank R.N., Shin D.H., Kim Ch.: *BSEE risk factors for retinal vein occlusions*. Ophthalmology, 1992, 99, 509-514.
21. Rubinstein K., Jones E.B.: *Retinal vein occlusion: long-term prospects 10 year follow-up of 143 patients*. Br. J. Ophthalmol., 1976, 60, 148-150.
22. Severns M.L., Johnson M.A.: *Predicting outcome in retinal vein occlusion using the flicker electroretinogram*. Arch. Ophthalmol., 1993, 111, 1123-1130.
23. Żygulska-Mach H., Kostka-Trąbka E., Kielar I., Grodzińska L., Bieroń K., Kędzior A.: *Venoruton in the therapy of central retinal vein occlusion*. Therapia Hungarica. Pro Memoria 28, Medimpex-Budapest, 1985, 33, 2, 79-82.
24. Żygulska-Mach H., Mirkiewicz-Sieradzka B., Kostka-Trąbka E., Grodzińska L., Dębińska-Kieć A., Romanowska B., Kędzior A., Basista M.: *Ocena skuteczności prostacykliny w leczeniu niedrożności żyły środkowej siatkówki z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby*. Klin. Oczna, 1992, 94, 16-17.

Praca wpłynęła do Redakcji 5 czerwca 1999 r. (774)

## Prace oryginalne

Klinika Oczna 1999, 101 (6): 455-458  
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

## Ocena stanu morfologicznego spojówki gałkowej po długotrwałym stosowaniu miejscowych leków przeciwjaskrowych

The morphologic state of bulbar conjunctiva after long-term antiglaucoma therapy

Dorota Pożarowska<sup>1</sup>, Jerzy Toczolowski<sup>1</sup>, Franciszek Woźniak<sup>2</sup>

The aim of this study was to examine the histopathologic picture of bulbar conjunctiva in glaucoma patients receiving topical antiglaucoma treatment.

**Material and methods:** Generally healthy patients with primary open angle glaucoma (POAG) and primary angle closure glaucoma (PACG) were included in our study. Conjunctiva specimens were obtained from the area of further fistula of 51 patients undergoing trabeculectomies and assessed by routine histopathological staining.

**Results:** Non-specific inflammatory infiltration, thickening of the epithelium, decreased numbers of Goblet cells, proliferation of fibroblasts, collagen deposition and fibrosis were observed in the obtained material. Changes in cellular profile and in the extracellular composition of bulbar conjunctivas in patients receiving long-term topical antiglaucoma treatment were detected.

**Słowa kluczowe:** jaskra, spojówka, leczenie

**Key words:** glaucoma, conjunctiva, therapy

Miejscowa terapia przeciwjaskrowa, jak niemal każde stosowane leczenie, nie jest wolna od działań ubocznych. Obok wpływu na cały organizm (stymulacja odpowiednich receptorów –  $\alpha$ ,  $\beta$ , muskarynowych), wywołuje także niepożądane działania w samym miejscu podania, takie jak pieczenie, reakcje alergiczne, nastrzyknięcie spojówek, zapalenie brzożów powiek, ubytki nabłonka rogówki, zamknięcie punktów łzowych oraz zmiany szerokości źrenicy. Uważa się, że obok tych znanych powikłań, miejscowe leczenie przeciwjaskrowe może także niekorzystnie wpływać na tkanki, wywołując subkliniczne zmiany zapalne w spojówce

gałkowej. Przewlekłe podawanie leków do worka spojówkowego może wywołać w tkankach subkliniczny odczyn zapalny, prowadzący do zmiany profilu komórkowego oraz aktywacji i proliferacji fibroblastów (2, 3, 6, 10). Powstające w wyniku tych zmian włóknienie w okolicy przyszłej przetoki może się przyczyniać do niepowodzenia wprowadzonego u tych chorych przetokowego leczenia chirurgicznego z powodu niewydolności poduszki filtracyjnej (3, 6, 7).

Celem niniejszej pracy było zbadanie, do jakich zmian morfologicznych dochodzi w spojówce gałkowej po długotrwałym stosowaniu leków przeciwjaskrowych i jak zmieniają się one w zależności od czasu stosowanej terapii.

#### Material i metodyka

Badaniem objęto 51 chorych z rozpoznaniem pierwotnej jaskry otwartej i zamykającej się kąta (POAG – *primary open angle glaucoma* i PACG – *primary angle closure glaucoma*), bez znaczących schorzeń ogólnych oraz z ujemnym wywiadem w kierunku innych schorzeń okulistycznych i zabiegów wykonywanej terapii.

<sup>1</sup> Z II Kliniki Okulistyki AM w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Toczolowski

<sup>2</sup> Z Katedry i Zakładu Patomorfologii AM w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. Daniel Chibowski

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

Lek. med. Dorota Pożarowska  
II Klinika Okulistyki  
ul. Chmielna 1  
20-079 Lublin  
tel./fax: +81 533 26 149