

factors have been shown to be associated with an increased likelihood of corneal NV after penetrating keratoplasty. The classic treatment (steroids, non-steroid anti-inflammatory agents, laser photocoagulation, fine-needle diathermy, photodynamic therapy and restoration of the ocular surface with the use of conjunctival, limbal or amniotic membrane transplantation) is often ineffective, requiring multiple treatment sessions. Last few years the rapid progress in angiogenesis research has led to the development of several novel, specific antiangiogenic drugs for use in both oncology and ophthalmology. A major focus of the research into antiangiogenic therapy is vascular endothelial growth factor (VEGF), which is known to promote several steps in angiogenesis, including proteolytic activities, endothelial cell proliferation, endothelial cell migration and capillary tube formation. Neovascularization of the iris (rubeosis iris's) and the anterior chamber angle are caused by ischemic retinopathies, usually leading to neovascular glaucoma with serious loss of vision. Neovascular glaucoma is a potentially devastating glaucoma, where delayed diagnosis or poor management can result in complete loss of vision or, quite possibly, loss of the globe itself. Retinal ischemia is the most common and important mechanism in most cases that result in the anterior segment changes causing neovascular glaucoma. The disease management usually attempts to control the ocular ischemia, aiming at a regression of the iris rubeosis. Panretinal photocoagulation is the only routine treatment of choice. However, it often takes several weeks to induce neovascular regression. During this period, progressive angle closure and optic nerve damage may occur as a result of the elevated intra-ocular pressure. VEGF levels are indirectly reduced after panretinal photocoagulation in patients with ischemic retinal disorders. However, panretinal photocoagulation alone is not successful in halting iris neovascularization in every patient, especially those with severe and rapid neovascular progression. VEGF is an important regulator of pathological neovascularization of the iris in patients with neovascular glaucoma secondary to proliferative vasculopathies. A pterygium is characterized, amongst others, by fibrovascular proliferation and may have vision threatening consequences if left untreated. Many growth factors, amongst them VEGF, chemically stimulate angiogenesis and have been observed in fibroblastic and inflammatory pterygium cells. It has been suggested that not only an overexpression of VEGF, but also the absence of angiogenesis inhibitors plays a decisive role in the pathogenesis of pterygium. Several antiangiogenic drugs have evolved in the last decade, mainly used for the treatment of neovascularization in posterior pole. Though bevacizumab is also widely used off-label, in topic form or as an intracameral injection, to treat anterior segment neovascularization with encouraging results.

**Key words:** corneal neovascularization, ocular anterior segment, rubeosis iris's, neovascular glaucoma, pterygium, VEGF.



УДК 616.133.321-005.7

С.О. Риков, С.А. Сук, С.Г. Саксонов, О.В. Топольницька

## ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРААРТЕРІАЛЬНОГО ТРОМБОЛІЗИСУ

### ПРИ ОКЛЮЗІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ АРТЕРІЇ СІТКІВКИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

КМКОЛ «Центр мікрохірургії ока», Київ

**Резюме.** Гостра оклюзія центральної артерії сітківки є важливою невирішеною проблемою в сучасній офтальмології. Впродовж останніх років в літературі зустрічаються описи застосування локального інтраартеріального тромболізу для лікування оклюзії центральної артерії сітківки.

У статті проведено аналіз мультицентрового рандомізованого контрольованого клінічного дослідження (the European Assessment Group for Lysis in the Eye Study), яке порівнювало ефективність локального інтраартеріального фібринолізу із стандартним консервативним лікуванням.

Проаналізовано також 8 нерандомізованих досліджень з кількістю пацієнтів більше 5, які вивчали лікування неартеритичного тромбозу центральної артерії сітківки за допомогою інтраартеріального тромболізу. Описано техніку проведення локального тромболізу, вказано клінічні особливості, які слід враховувати при оклюзії центральної артерії сітківки.

Автори не дійшли однозначних висновків про ефективність застосування локального тромболізу при оклюзії центральної артерії сітківки, оскільки проаналізовані дослідження мають суттєві недоліки, тому дана проблема залишається

ся не вирішеною та є великим полем діяльності для пошуку ефективних методів лікування.

**Ключові слова:** локальний інтраартеріальний тромболізис, оклюзія центральної артерії сітківки

Гостра оклюзія центральної артерії сітківки є важливою не вирішеною проблемою в сучасній офтальмології. Даний патологічний процес характеризується раптовим неволючим значним зниженням зору, що зумовлене ішемією сітківки з подальшим її некрозом. Дана патологія зустрічається з частотою 1 на 10 000 пацієнтів щорічно. Всі відомі консервативні методи лікування [1,11,38,39], на жаль, не дають задовільних результатів по поліпшенню гостроти зору у таких пацієнтів. Впродовж останніх років в літературі зустрічаються описи застосування локального інтраартеріального тромболізу для лікування оклюзії центральної артерії сітківки [13,15,22,23,40]. Використання даного методу лікування зумовлене позитивним досвідом застосування локального тромболізу при лікуванні гострого інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Враховуючи схожу патофізіологію даних захворювань, теоретично, локальний тромболізис мав би бути таким же ефективним при оклюзії артерії сітківки [7].

Локальний інтраартеріальний фібринолізис здійснюється шляхом катетеризації очної артерії (а. ophthalmica), проте при наявній оклюзії внутрішньої сонної чи очної артерії катетер вводять в дистальний відділ внутрішньої верхньощелепної артерії (а. maxillaris interna). Процедуру проводять під місцевою анестезією. В більшості випадків використовують трансфеморальний доступ, і тільки при наявності причин, що перешкоджають цьому доступу, можна застосовувати інший (через променеву або пахвову артерії).[2] На початку процедури проводять діагностичну церебральну ангіограму. Зазвичай ізольована оклюзія центральної артерії сітківки не виявляється, але церебральна ангіограма допомагає виявити супутні пошкодження сонної чи очної артерій (тромбоз, атеросклероз). Тромболітики вводять за допомогою мікрокатетера змінної жорсткості під контролем висококонтрастного ангіографа. Наведимо для прикладу деякі часто використовувані мікрокатетери: Tracker 18, [36] UltraFlow, ev3, Irvine, CA; Magic, AIT-Balt, Miami, FL; Mirage 0,008дюйм (0,2мм), ev3, Irvine, CA. Як тромболітик використовують урокіназу (100 000 – 1000 000 ОД) або рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (15-50 мг) [3,19,21], їх вводять протягом 1 год. Процедуру припиняють, коли пацієнт починає відмічати значне покращення зору або вже введено максимальну дозу тромболітиків (40-50 мг тканинного активатора плазмі-

ногену або 900 000 – 1 000 000 ОД урокінази). Для контролю проводять внутрішньочерепну ангіограму після маніпуляції.[25]

Нами було проаналізовано результати нерандомізованих та рандомізованого дослідження, які застосовували даний метод лікування. Основним великим дослідження присвяченим даному питанню є мультицентрове рандомізоване контрольоване клінічне дослідження – **EAGLE study (European Assessment Group for Lysis in the Eye)**, яке вивчало ефективність локального інтраартеріального фібринолізу в порівнянні із стандартним консервативним лікуванням при оклюзії ЦАС. Дане дослідження проводилося в 9 центрах Австрії і Німеччини протягом 2002-2007рр. В ньому брало участь 84 пацієнти, віком 18-75 років (40 з них одержали стандартне консервативне лікування, а 44-ом - проводився локальний інтраартеріальний фібринолізис. Консервативне лікування, яке проводилося першій групі пацієнтів включало: ізволемічну гемодилюцію (з урахуванням рівня гематокриту  $\leq 40\%$ ); масаж очного яблука (за допомогою контактної трьохдзеркальної лінзи, натисканнями вперед-назад протягом 3-5 хв.); одноразову інстиляцію 0,5% тимололу; в/в введення ацетазоламиду 500мг; в/в введення гепарину (5 000 ОД, болосне введення під контролем активованого часу згортання крові) двічі на день 5 днів та пероральний прийом аспірину (100мг на день) 4 тижні. Інтраартеріальний тромболізис, який застосовувався у другій групі пацієнтів, проводився відповідно до вищеписаної методики та супроводжувався в/в болосним введенням гепарину (5 000 ОД, під контролем активованого часу згортання крові) двічі на день 5 днів та пероральним прийомом аспірину (100мг на день) 4 тижні.[25]

Початок лікування в першій групі становив  $10,99 \pm 5,49$  год, а в другій -  $12,78 \pm 5,77$  год від виникнення захворювання. Критерієм успішності лікування вважалося покращення гостроти зору на 0,3 та більше. В результаті проведених лікувань, клінічно значиме покращення гостроти зорувідмічалось у 60,0% пацієнтів при застосуванні консервативних методів лікування і 57,1% - при локальному фібринолізисі. Частота ускладнень значно переважала у другій групі - 13 пацієнтів (37,1%), в порівнянні із першою групою – 2 пацієнти (4,3%). Таким чином, у зв'язку із подібними результатами лікування, але більш вираженими побічними реакціями при застосуванні локального інтраартеріального фібринолізу, дослідження було зупинено і локальний фібринолізис не був рекомендованим для лікування оклюзії ЦАС. Проте слід відмітити значні недоліки в проведенні цього дослідження: воно немасковане; відсутня контрольна група; в дослідження вклю-

ченні випадки з тривалим часом від виникнення оклюзії (20 год), а також час початку лікування в другій групі був більшим аніж в першій; основним критерієм оцінки була гострота зору, без вивчення змін в полі зору; не було виділено окремі типи оклюзії ЦАС.[8]

Нами також проаналізовано 8 нерандомізованих досліджень (кількість пацієнтів більше 5), які вивчали лікування неартерійного тромбозу ЦАС за допомогою інтраартеріального тромболізу. Сумарна кількість пацієнтів з усіх досліджень – 227. Початок лікування: 4 год – 2,5 дні від появи симптомів (в середньому 8,4 год). В результаті лікування було отримано такі результати: у 55,9% пацієнтів (127 із 227) відмічалось покращення гостроти зору: у 10% гострота зору покращилася до 1,0 (20/20 за таблицею Snellen). В 7 дослідженнях відмічалась перевага інтраартеріального тромболізу в порівнянні з результатами традиційного консервативного лікування. Ускладнення були зафіксовані в 5,3% (12/227) пацієнтів (локальні геморагії -1; гіпертензивний криз – 1; інтрацеребральний крововилив – 1; інсульт – 2; транзиторні ішемічні атаки – 2; транзиторна афазія – 1; геміпарез -1; геміплегія – 2; біль в орбіті – 1 пацієнт)[7]. В таблиці 1 наводимо детальніші дані проаналізованих досліджень. Оцінюючи потенційний ефект інтраартеріального тромболізу при оклюзії ЦАС важливо враховувати деякі особливості. [18]

**Час толерантності сітківки до гострої ішемії.** Це найважливіший показник, оскільки шанси на відновлення зору існують до тих пір, поки зміни сітківки є зворотніми [10]. Дослідження, проведені на макаках-резус, показали, що при оклюзії ЦАС до 97хв не виявляються зміни сітківки, але після цього часу, - чим триваліша оклюзія, тим незворотніші зміни [26]. (В усіх оглянутих дослідженнях час початку терапії був 4 год і більше від появи симптомів).

**Природа ембола.** Дослідження [28] показують, що ретинальні емболи складаються: 74% - з холестерину, 10,5% - з кальцінатів, 15,5% - з тромбоцитів. Теоретично фібринолітичні агенти не можуть розчинити холестерин або кальцинований матеріал. Таким чином, ефективність застосування фібринолітиків значно обмежена в 85% випадків оклюзії ЦАС.

Ключовим дослідженням для доказу **поліпшення циркуляції сітківки** після тромболізу є флуоресцентна ангиографія (ФАГ) [14] до і відразу після лікування, де було зображено поліпшення кровотоку сітківки. Нажаль, ця інформація відсутня у проаналізованих дослідженнях, які присвячені тромболізу при оклюзії ЦАС.

В проаналізованих нами дослідженнях доказом ефективності проведеного тромболізу

була гострота зору. Насправді гострота зору, є функцією тільки центральної ямки, а не всієї сітківки, тому гострота зору не надає всю необхідну інформацію для оцінки результату [6]. Поля зору в даному випадку є обов'язковим методом дослідження та надають інформацію про функцію всієї сітківки. Ефективна терапія повинна привести до поліпшення як гостроти зору так і поля зору. Поліпшення гостроти зору без відповідного поліпшення в центрі поля зору означає, що пацієнт навчився фіксувати ексцентрично, а не про те, що справжнє поліпшення наступило. В проаналізованих нами дослідженнях бракує даних полів зору, особливо виконаних за стандартною методикою статичної комп'ютерної периметрії. Також існують деякі особливості оклюзії, які варто мати на увазі при лікуванні пацієнтів з даною патологією:

**Місце оклюзії.** Часто можна зустріти інформацію, що оклюзія ЦАС відбувається завжди на рівні решітчастої пластини (lamina cribrosa). Однак анатомічні дослідження показали, що просвіт ЦАС найвузчий в місці її проникнення в тверду оболонку зорового нерва, а не на рівні решітчастої пластини. А найчастіше місце оклюзії там, де просвіт ЦАС найвузчий [32].

**При тромбозі ЦАС відбувається часткова, а не повна оклюзія ЦАС.** Це, мабуть, найпоширеніша помилкова думка, яка використовується в якості аргументу для застосування тромболітичної терапії через багато годин або навіть днів після оклюзії. Але, на жаль, експерименти на макаках резус показали, що ця концепція помилкова. Це було доказано за допомогою флуоресцентної ангиографії сітківки, проведеної одразу ж після оклюзії.

**Лікування, яке ефективне при інфаркті міокарда та інсульті, є настільки ж ефективним при оклюзії ЦАС.** Це припущення було висунуте для застосування тромболізу при оклюзії ЦАС, маючи на увазі, що патогенез і лікування даних захворювань однакові. Проте, морфологія, фізіологія та відповідь на гостру ішемію сітківки, дуже відрізняються від таких, в мозку і серці. Крім того, оклюзія ЦАС є здебільшого емболічною за природою, а інфаркт міокарда – тромботичний (тому тут і ефективні тромболітики). Реакція мозку на гостру ішемію та його толерантність до неї значно відрізняються від реакції та толерантності сітківки. Таким чином, це припущення не є доцільним.

**Оклюзія ЦАС не завжди тромботична або емболічна за природою.** Недавні дослідження показали, що зниження перфузійного тиску в ЦАС нижче мінімального рівня, необхідного для підтримки кровообігу в артерії може призвести

до оклюзії ЦАС, і тромболізис в даному випадку не дієвий.

**При оклюзії ЦАС є ризик розвитку неоваскулярної глаукоми.** Немає достовірних наукових доказів цього. Коли неоваскулярна глаукома розвивається в очах з оклюзією ЦАС, це перш за все ускладнення пов'язане із ішемією.

**Існує декілька клінічних видів оклюзії ЦАС [23,39].** Недавні дослідження показали, що оклюзія ЦАС насправді складається з чотирьох окремих нозологічних форм, з різними даними гостроти зору і змінами очного дна. Виділяють: (I) не артритичну оклюзію ЦАС [27], (II), не артритичну оклюзію ЦАС із функціонуємою циліоретинальною артерією, (III) транзиторну не артритичну оклюзію ЦАС, і (IV) артритичну оклюзію ЦАС. Найпоширенішим типом є не артритичний (I), який становить 67% усіх випадків [20], дослідження [9] показали, що він зустрічається у віці від 26.5 до 90.4 років (середній вік =  $67.7 \pm 12.3$ ). для нього характерна типова клінічна картина з ішемією сітківки, с-мом «вишневої кісточка», на ФАГ – відсутня або залишкова циркуляція крові в артерії сітківки, за походженням даний тип є емболічний (частіше) або тромботичний (дуже рідко може бути спричинений васкулітом чи травмою).

II-ий тип становить 14% всіх випадків, згідно досліджень [9] віковий діапазон даного типу – від 39 до 87 років (в середньому =  $67.1 \pm 11.6$ ). Він виникає тільки у очах з наявною циліоретинальною артерією, яка може значно відрізнятись в розмірах. А це впливає на кровопостачання сітківки і на вихідну гостроту зору, тобто на прогноз захворювання. Для підтвердження діагнозу необхідна ФАГ, оскільки вона виявляє наявність циліоретинальної артерії.

III-ий тип, транзиторний, займає друге місце за частотою поширення і становить 15% всіх випадків, у дослідженнях [9] даний тип виникав у віці від 20 до 89 (середній вік =  $62.7 \pm 17.1$ ). Транзиторний тип може бути спричинений:

- тимчасовою транзиторною оклюзією емболом (частіше фібриновим, клінічна картина та гострота зору будуть залежати від тривалості тимчасової оклюзії);
- падінням перфузійного тиску в судинному руслі сітківки нижче критичного рівня (виникає внаслідок помітного зниження середнього артеріального тиску (наприклад, при нічній артеріальній гіпотензії, особливо у пацієнтів, які приймають гі-

потензивні препарати перед сном [33]) або внаслідок підвищення внутрішньоочного тиску, наприклад при компресії очного яблука під час деяких хірургічних процедур, при гострому приступі закритокутової глаукоми або при неоваскулярній глаукомі в поєднанні з очною ішемією);

- вазоспазмом центральної артерії сітківки (це рідкісна причина транзиторного типу). Для даного типу характерна типова картина оклюзії ЦАС і нормальна перфузія сітківки на ФАГ.

IV-ий тип, артритичний, трапляється рідше ніж інші, становить 4-5% загальної кількості. В дослідженнях [9] виникав у віці від 62 до 87 років (в середньому –  $74,4 \pm 7,2$ ). Виникнення даного типу пов'язане із гігантоклітинним артеріїтом - системним захворюванням, що характеризується гранульоматозним запаленням середньої оболонки судин, в процес найчастіше втягнуті задні циліарні артерії і в дуже рідкісних випадках – центральна артерія сітківки.

Як відомо, центральна артерія сітківки може відходити від очної артерії самостійною гілкою або одним спільним стовбуром із задньою циліарною артерією. Якщо гігантоклітинний артеріїт вражає цей загальний стовбур, то клінічно це проявлятиметься артритичним типом оклюзії ЦАС та артритичною передньоішемічною оптиконейропатією [29]. При офтальмоскопії спостерігатиметься класична картина оклюзії ЦАС та в деяких випадках – набряк ДЗН. На флуоресцентній ангіографії окрім оклюзії ЦАС виявлятиметься оклюзія задньої циліарної артерії. Тобто, поставити заключний діагноз даного типу можна тільки при наявності ФАГ [4].

Проаналізувавши дослідження описані в літературі неможливо зробити однозначні висновки про ефективність застосування локального тромболізису при оклюзії ЦАС. Наведені поодинокі випадки лікування демонструють хороші результати. Однак системне вивчення застосування даного методу для лікуванні емболії ЦАС засвідчило відсутність значних переваг та більший ризик серйозних ускладнень в порівнянні з консервативним лікуванням. Проте проаналізовані дослідження мають суттєві недоліки, тому дана проблема залишається невирішеною та є великим полем діяльності для пошуку ефективних методів лікування.

Таблиця

Автор дослідження	Рік і місце проведення	Кількість пацієнтів	Тромболітик	Час до початку лікування	Обстеження	Результати	Особливості	Ускладнення
Schumacher et al [5]	1991 – 93 рр. Німеччина (Eye Hospital of the University of Freiburg)	23	Урокіназа (від 200 000 до 1,2 млн ОД) – 18 пацієнтів або рекомбінантний тканинний активатор плазмінотену (від 40 до 80 мг) – 5 пацієнтів	від 4 год. до 2,5 дні.	Гострота зору (за таблицю Snellen); поле зору (кінетичний периметр Гольдмана); офтальмоскопія; ФАГ.	Загальне покращення в 74% (17/23); значне або повне відновлення – 26% (6/23); часткове покращення – 48% (11/23); мінімальне або відсутність покращення – 26% (6/23).		8,7% (2/23): Іпацієнт – локальні геморагії в ділянці проколу ферморальної артерії; Іпацієнт – біль в орбіті під час введення урокінази і кон-трасту.
Weber et al [6]	1998р. Швейцарія, Берн (Відділення нейро-радіології і неврології Бернського університету)	17 (контрольна група – 15 пацієнтів, які не отримували фібринолітики)	Урокіназа (від 100 000 до 900 000 ОД, в середньому – 594 000 ОД)	4,2 год. (від 1 до 6 год.)	Гострота зору (за таблицю Snellen); офтальмоскопія; ангиографія сонних артерій.	Загальне покращення в 64,7% (11/17); повне відновлення гостроти зору – 17,6% (3/17), значне покращення (Visus = 20/30) – 11,8% (2/17), мінімальне покращення (рахунок пальців, світлопроекція) – 35,3%(6/17),		
Weill et al [7]	1998р. Франція, Париж (Service de Neuroradiologie Interventionnelle)	7	Урокіназа (300 000 ОД)	12,5 год. (від 9 до 20)	Гострота зору (за таблицю Snellen); офтальмоскопія; ангиографія сонних артерій.	Загальне покращення в 71,5%(5/7); повне відновлення гостроти зору – 43%(5/7), часткове покращення (Visus = 9/10 і 5/10) – 28,5% (2/7). Без змін – 28,5% (2/7).	1 пацієнту катетер було введено в лицеву артерію (a. facialis), через оклюзію внутр. сонної артерії	

Таблиця

Автор дослідження	Рік і місце проведення	Кількість пацієнтів	Тромболітик	Час до початку лікування	Обстеження	Результати	Особливості	Ускладнення
Schmidt et al [9]	1990-2000рр. Німеччина (Eye Hospital of the University of Freiburg)	62. Контрольна група (11 пацієнтів) отримували консервативне лікування.	Урокіназа (від 200 000 до 1,3 млн ОД) або рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (від 40 до 80 мг)	9 год в середньому	Гострота зору; поле зору (кінетичний периметр Гольдмана); офтальмоскопія; ангіографія сонних артерій, ФАГ очного дна (до і після лікування).	Загальне покращення в 58% (36/62), а в контр. групі – 29% (34/116). Повне або часткове покращення: при Іст. оклюзії – 80% (8/10), а в контр. групі – 66% (19/29); при Іст. – 51% (24/47), а в контр. гр. – 18% (15/83); при Іст. – 80% (4/5), а в контр. гр. – 0% (0/4). Відсутність покращення: при Іст. – 20% (2/10), а в контр. гр. – 34%	Було виділено 3 стадії оклюзії: Іст. – неповна; Іст. – субтотальна; Іст. – тотальна. У 14 пацієнтів тромболітик введено через внутр. верхньощелепну артерію (a.maxillaris interna) у зв'язку із стенозом чи оклюзією внутр. сонної артерії.	3,2% (2/62): транзиторна афазія - 1; геміпарез – 1. (негайно введено фібринолітики через мікрокатетер, і відбулося повне відновлення в обох випадках).
Butz et al [10]	2003р. Німеччина, Регенсбург (University of Regensburg Hospital)	22	Урокіназа (від 300 000 до 1,1 млн ОД) – 7 пацієнтів. Рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (20-40 мг) – 15 пацієнтів.	7,6 год ± 1,8 год.	Гострота зору (за таблицею Snellen); офтальмоскопія.	Повне покращення – 4,5% (1/22), значне покращення (з 20/800 до 20/320) – 27,3% (6/22), мінімальне покращення (рух руки) – 9,1% (2/22). Без змін – 59,1% (13/22).	У Іго пацієнта тромболітик введено через верхньощелепну артерію (a.maxillaris) у зв'язку із оклюзією внутр. сонної артерії.	9,2% (2/22): 1 – інсульт; 1 – внутрішньомозковий кроволив.
Arnold et al [11]	1990-2003рр. Швейцарія, Берн	37 (контрольна група – 19 пацієнтів, які отримували консервативне лікування).	Урокіназа (від 100 000 до 1000 000 ОД, в середньому – 677 000 ОД)	4 год.	Гострота зору (за таблицею Snellen); офтальмоскопія; ангіографія сонних артерій, КТ (включення інтракраніального кроволиву).	Значне покращення (Visus >0,6) – 22% (8/37), в контр. групі – 0% (0/19).	Після проведення тромболітизу: 21 пацієнту ввели в/в гепарин в терапевтичній дозі; 16 пацієнтів приймали 250-500 мг аспірину (після того як було опубліковано результати “International Stroke Trial”, які показали, що аспірин дієвіший ніж гепарин при лікуванні гострого інсульту).	8,1% (3/37): ТІА (транзиторна ішемічна атака) – 2 пацієнти, Інсульт – 1 пацієнт. (церебральна ангіографія виявила оклюзію середньої мозкової артерії, негайно ввели 500 000 ОД урокінази, симптоми захворювання зникли через 30 хв.)

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Елисеєва Т.О. Вазоактивні препарати в ліченні ішемічних захворювань сітчатки / Елисеєва Т.О., Бишеле Н.А. // РМЖ. – 2013. – № 36:– с.16.
2. Первый опыт применения селективного внутриартериального тромболитика при лечении инсульта. В.И. Скворцова, Ю.Д. Волынский, М.Г. Кириллов, Л.В. Губский, Н.А. Шамалов, Г.Р. Рамазанов, П.В. Якимович, А.С. Киреев журнал Радиология – диагностика и интервенция. Том 1 №1 2007.
3. Acute central retinal artery occlusion treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator/ Nowak RJ, Amin H, Robeson K, Schindler JL. // J Stroke Cerebrovasc Dis.- 2012 Nov;21(8).- P.913.e5-8.
4. Acute retinal arterial occlusive disorders/ Hayreh SS.// Prog Retin Eye Res.- 2011 September; 30(5).- P.359–394.
5. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management/ Varma DD, Cugati S, Lee AW, Chen CS. //Eye (Lond).- 2013 Jun;27(6).- P.688-97.
6. Assessment of vision-related quality of life in patients with central retinal artery occlusion/ Weger M, Pichler T, Franke GH et al. //Retina.- 2013 Aug 16.
7. Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion: a systemic review /J Noble, N Weizblit, MO Baerlocher, KT Eng. //Br J Ophthalmol.- 2008; 92.- P.588-593.
8. Central retinal artery occlusion: local intraarterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. //Ophthalmology.- 2011.-Vol. 118, Issue 3.- P.604.
9. Central retinal artery occlusion: visual outcome/ Hayreh SS, Zimmerman MB// Am J Ophthalmol.- 2005 Sep; 140(3).- P.376-91.
10. Central retinal artery occlusion: timing and mode of presentation/ Rudkin AK, Lee AW, Chen CS. // Eur J Neurol.- 2009 Jun;16(6).- P.674-7.
11. Clinical characteristics and outcome of current standard management of central retinal artery occlusion/ Rudkin AK, Lee AW et al. //Clin Experiment Ophthalmol.- 2010 Jul;38(5).- P.496-501.
12. Comparison of intra-arterial thrombolysis with conventional treatment in patients with acute central retinal artery occlusion/ Arnold M, Koerner U, Remonda L, et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry.- 2005; 76.- P.196-9.
13. Efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis in central retinal artery occlusion/ Ahn SJ, Kim JM, Hong JH et al. //Invest Ophthalmol Vis Sci.- 2013 Nov 21; 54(12).- P.7746-55.
14. Heinrich Heimann, Ulrich Kellner, Michael H. Foerster. Atlas of Fundus Angiography.- 2006.- P.110-11.
15. Intra-arterial thrombolysis for acute central retinal artery occlusion/ Zhang X, Ji X, Luo Y et al. // Neurol Res.- 2009 May;31(4).- P.385-9.
16. Intra-arterial fibrinolysis in central retinal artery occlusion / Schumacher M, Schmidt D, Wakhloo AK. // Radiologie.- 1991; 31.- P.240-3.
17. Intra-arterial thrombolysis for retinal artery occlusion: the Calgary experience/ Pettersen JA, Hill MD, Dechuck AM, et al. // Can J Neurol Sci.- 2005; 32.- P.507-11.
18. Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion. Hayreh SS. Br J Ophthalmol 2008;92:585-587.
19. Intravenous tissue plasminogen activator in central retinal artery occlusion/ Falavarjani KG, Modarres M. // Am J Ophthalmol.- 2009 Jun;147(6).- P.1105.
20. Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion/ Fraser SG, Adams W. // Cochrane Database Syst Rev.- 2009 Jan 21;(1).- CD001989.
21. Intravenous thrombolysis with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in central retinal artery occlusion / Hattenbach LO, Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Baatz H. // Am J Ophthalmol.- 2008 Nov;146(5).- P.700-6.
22. Local intraarterial fibrinolysis administered in aliquots for the treatment of central retinal artery occlusion: the Johns Hopkins Hospital experience/ Aldrich EM, Lee AW, Chen CS, et al. // Stroke.- 2008 Jun;39(6).- P.1746-50.
23. Local intraarterial fibrinolysis in central retinal artery occlusion: case report/ Tagawa M, Sugiu K, Tokunaga K et al. // No Shinkei Geka.- 2005 Jun;33(6).- P.619-23.
24. Management of acute central retinal artery occlusion / Chen CS, Lee AW. // Nat Clin Pract Neurol.- 2008 Jul;4(7).- P.376-83.
25. Mark R. Harrigan, John P. Deveikis. Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique. - Springer, 2013. – P. 374 – 376.
26. Molecular and histological changes following central retinal artery occlusion in a mouse model / Goldenberg-Cohen N, Dadon S, Avraham BC, Kramer M, Hasanreisoglu M, Eldar I, Weinberger D, Bahar I. // Exp Eye Res.- 2008 Oct;87(4).- P.327-33.
27. Non-arteritic central retinal artery occlusion/ Feltgen N. //Ophthalmologie.- 2010 Sep;107(9).- P.797-8.
28. Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism/ Arruga J, Sanders MD. // Ophthalmology.- 1982; 89.- P.1336–47.
29. Ocular manifestations of giant cell arteritis/ Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B //Am J Ophthalmol.- 1998 Apr; 125(4).- P.509-20.
30. Persistent value of intra-arterial fibrinolysis 8 hours or more following central retinal artery occlusion or of its branches/ Weill A, Cognard C, Poutin M, et al. // J Fr Ophtalmol.- 1998; 21.- P.466-70.
31. Prognosis of central retinal artery occlusion: local intraarterial fibrinolysis versus conservative treatment/ Schmidt DP, Schulte-Monting J, Schumacher M. // AJNR Am J Neuroradiol.- 2002; 23.- P.1301-7.
32. Retinal artery occlusion associated with a patent foramen ovale / Gabrielian A, Mieler WF, Hariprasad SM. // Eye (Lond).- 2010 Feb;24(2).- P.396-7.
33. Review Duke-elder lecture. Systemic arterial blood pressure and the eye/ Hayreh SS //Eye (Lond).- 1996; 10.- P.5-28.

34. Selective intra-arterial fibrinolysis of acute central retinal artery occlusion/ Weber J, Remonda L, Mattle HP, et al. // *Stroke*.- 1998; 29.- P.2076-9.
35. Selective intraarterial fibrinolysis of acute central retinal artery occlusion/ Butz B, Strotzer M, Manke C, et al. // *Acta Radiol*.- 2003; 44.- P.680-4.
36. Superselective Intraarterial Fibrinolysis in Central Retinal Artery Occlusion / R. Padolecchia, M. Puglioli, M. C. Ragone, A. Romani, P. L. Collavoli // *AJNR Am J Neuroradiol*.- 1999; 20.- P.565-567.
37. Treatment of retinal arterial occlusion with local fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator/ Richard G, Lerche RC, Knosp V, et al. // *Ophthalmology*.- 1999; 21.- P. 466-70.
38. Thrombolytic therapy in central retinal artery occlusion: cutting edge therapy, standard of care therapy, or impractical therapy? / Hazin R, Dixon JA, Bhatti MT. // *Curr Opin Ophthalmol*.- 2009 May; 20 (3).- P.210-8.
39. Thrombolysis in central retinal artery occlusion using alteplase / Mach R, Procházka J. // *Cesk Slov Oftalmol*.- 2008 Nov; 64 (6).- P.245-8.
40. Thrombolysis for acute central retinal artery occlusion: is it time / Biousse V. // *Am J Ophthalmol*.- 2008 Nov; 146 (5).- P.631-4.

Рыков С.А., Сук С.А., Саксонов С.Г., Топольницкая О.В.

*КГКОБ «Центр микрохирургии глаза», Киев.*

### **Применение интраартериального тромболитика при окклюзии центральной артерии сетчатки: обзор литературы**

**Резюме.** Острая окклюзия центральной артерии сетчатки является важной нерешенной проблемой в современной офтальмологии. В последние годы в литературе встречаются описания применения локального интраартериального тромболитика для лечения окклюзии центральной артерии сетчатки.

В статье проведен анализ мультицентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования (the European Assessment Group for Lysis in the Eye Study), которое сравнивало эффективность локального интраартериального фибринолизиса со стандартным консервативным лечением. Проанализировано также 8 нерандомизированных исследований с количеством пациентов более 5, изучавших лечение неартеритического тромбоза центральной артерии сетчатки с помощью интраартериального тромболитика. Описана техника проведения локального тромболитика, указано клинические особенности, которые следует учитывать при окклюзии центральной артерии сетчатки.

Авторы не пришли к однозначным выводам об эффективности применения локального тромболитика при окклюзии центральной артерии сетчатки, поскольку проанализированы исследования имеют существенные недостатки, поэтому данная проблема остается нерешенной и является большим полем деятельности для поиска эффективных методов лечения.

**Ключевые слова:** локальный интраартериальный тромболитик, окклюзия центральной артерии сетчатки

### **Summary**

S.O. Rykov, S.A. Suk, S.G. Saksonov, O.V. Topolnytska

*Eye microsurgery center, Kyiv*

### **The use of local intra-arterial fibrinolysis for central retinal artery occlusion: literature review**

**BACKGROUND AND PURPOSE:** Central retinal artery occlusion is an important and unsolved problem in modern ophthalmology. There are some descriptions of the use of local intra-arterial fibrinolysis for central retinal artery occlusion in the recent literature. The aim of this study was critically to appraise these studies in a collective fashion.

**METHODS:** The analysis of the published literature germaning to local intra-arterial fibrinolysis in cases of central retinal artery occlusion has been performed.

**RESULTS:** The randomized multicenter clinical trial (the European Assessment Group for Lysis in the Eye Study) and 8 non-randomized studies with the number of patients more than 5 were analysed. The randomized trial, which compared treatment outcome after conservative standard treatment and local intra-arterial fibrinolysis for acute nonarteritic central retinal artery occlusion (between 2002 and 2007, 9 centers in Austria and Germany recruited 84 patients ) didn't recommend the usage of local intra-arterial fibrinolysis because of apparently similar efficacy and the higher rate of adverse reactions in the local intra-arterial fibrinolysis group. But it was noted a number of significant deficiencies in this study: it was not marked, there was no comparison with control group; cases with long interval (20hours) between first symptoms and therapy were included in the study; the time of starting the treatment in the second group was higher than in the first; the main evaluation criterion was visual acuity, without studying the changes in the visual fields; the patients had not been divided into groups according to their CRAO stage. The 8 non-randomized studies, which used local intra-arterial fibrinolysis for nonarteritic central retinal artery occlusion were also analysed.



The total number of patients was 227. The mean interval between first symptoms and therapy was 8,4 hours. Clinically significant visual improvement was noted in 55,9% of patients. In 10% of patients visual acuity was improved to 1,0(20/20 by Snellen chart). In 7 studies it was observed the better visual acuity in the group of patients, who were treated with LIF, in comparison with the group of patients, who were treated conservatively. Adverse reactions were noted in 5,3% of patients (local hemorrhage -1case; hypertensive crisis – 1 case, intracerebral hemorrhage – 1 case; stroke – 2 cases, transient Ischemic Attack – 2 cases, transient aphasia – 1 case, hemiparesis – 1 case, hemiplegia – 2 cases, orbital pain - 1 case). There were also noted a number of significant deficiencies in analyzed studies. The technique of local thrombolysis was described in this review, clinical features that should be considered at central retinal artery occlusion were specified.

**CONCLUSIONS:** The authors did not reach a firm conclusion about efficacy of using local intra-arterial fibrinolysis for central retinal artery occlusion, because analyzed studies had significant disadvantages. So this problem remains unsolved and it is a large field of actions to find effective methods of treatment.

**Keywords:** local intra-arterial fibrinolysis, central retinal artery occlusion



УДК 617.741:617.726

Н.М. Сергиенко

## АККОМОДИРУЮЩИЕ ИСКУССТВЕННЫЕ ХРУСТАЛИКИ

(Обзор литературы).

Кафедра офтальмологии Национальной Медицинской Академии Последипломного  
Образования им. П.Л. Шупика

**Резюме.** Впервые идея относительно аккомодирующей интраокулярной линзы (ИОЛ) - "Заново наполненной линзе" возникла еще в 60-х годах 20 ст. Принцип заключается в удалении хрусталиковых масс через небольшое отверстие (1 мм в диаметре) в передней капсуле, наполнении капсульной сумки прозрачной жидкостью и надежной блокировки отверстия в капсуле.

В 80-х Н.М. Сергиенко создал аккомодирующую IOL работающую на магнитной основе. Принцип дизайна был положительно принят на международных конгрессах, и Американская компания IOLAB инициировала производство ИОЛ. Из-за технических проблем проект был приостановлен.

В 90-х две модели аккомодирующих IOL на основе смещения линзы появились на рынок: Crystalens и 1 CU Humanoptics. Клиническая апробация этих ИОЛ проводилась в различных странах. Оценка их эффективности показала противоречивые результаты.

Теоретически двухлинзовый искусственный хрусталик (Synchrony dual optic accommodating IOL) должен давать более сильный рефракционный эффект. Несмотря на широкое клиническое применение с 2007 года (свыше 1000 имплантаций) объем искусственной аккомодации не был достаточен для удовлетворения пациентов.

Перспективное направление связано с дизайном ИОЛ, характеризующейся изменчивой формой преломляющих поверхностей. ИОЛ NuLens построена на этом принципе. Оценка эффективности осуществлялась на животных глазах и слепых человеческих глазах в клинике. Объем искусственной аккомодации превысил 5.0 дптр.

В течение прошлых 10 лет проходит производство оригинальной аккомодирующей ИОЛ - WIOL в Чешской Республике. ИОЛ сделана из гидрофильного материала, содержащего 42% воды, и теоретически может изменить предшествующую преломляющую поверхность. Клиническая оценка недостаточна.

Недавно аккомодирующая ИОЛ, AkkoLens, изготавливаемая с применением высоких технологий, создана в Голландии. ИОЛ состоит из 2 линз, имеющих так называемые кубические поверхности. Оптическая сила изменяется при смещении линз относительно друг друга. Начаты клинические исследования эффективности.

Новую модель аккомодирующей ИОЛ недавно завершил Н.М. Сергиенко. ИОЛ характеризуется изменчивой формой преломляющей поверхности. Она сделана из гибкого гидрофобного материала, имеет 4 мм оптический диаметр и 10 мм внешний размер. Оценка ИОЛ проведена в эксперименте на