

Direct thrombolysis in the treatment of the acute central retinal artery occlusion

Wybiórcza tromboliza w leczeniu chorych z ostrą niedrożnością tętnicy środkowej siatkówki

Małgorzata Czechowska, Zdzisława Kornacewicz-Jach, Andrzej Modrzejewski, Wojciech Lubiński, Jarosław Gorący, Maciej Lewandowski

Department of Cardiology, Pomeranian Medical University, Szczecin
(Klinika Kardiologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego)

Abstract

Central retinal artery occlusion (CRAO) is an acute disease which often leads to the blindness. Current ways of treatment still are not very sufficient. The development of the endovascular techniques as well as their good results are the reason for numerous attempts of the intraarterial fibrinolysis in CRAO. Although plenty of reports are optimistic, the conclusions from the randomized trial is not so enthusiastic. There is a strong need for the accurate evaluation of the pathologic changes in the vessels in the organ of sight. It is also necessary to establish which tests should be performed before the local fibrinolysis is used. These tests should help to accurately observe the effects of the treatment and also to compare the results from various centers. They should not delay the fibrinolysis, because there are strong suggestions that the effects are positive only if it is applied quickly.

Key words: central retinal artery, acute occlusion, direct thrombolysis

Streszczenie

Niedrożność tętnicy środkowej siatkówki jest nagłym schorzeniem, które często prowadzi do utraty wzroku. Obecne sposoby postępowania medycznego nie są zadowalające. Rozwój technik endowaskularnych w leczeniu wielu schorzeń naczyniowych i dobre rezultaty tego postępowania powodują, że w wielu ośrodkach podejmowane są próby leczenia śródnaczyniowej fibrynolizy w ostrym zamknięciu tętnicy środkowej siatkówki. Mimo że większość doniesień pozytywnie ocenia wyniki takiego postępowania, to praca donosząca o efektach leczenia u randomizowanych chorych nie jest entuzjastyczna. Konieczne są dalsze badania dotyczące precyzyjnego ustalenia zmian patologicznych, do których dochodzi w naczyniach narządu wzroku. Niezbędne jest też wyznaczenie, jakie badania należy wykonywać u chorych z ostrym zamknięciem tętnicy środkowej siatkówki, przed planowaną fibrynolizą. Badania te powinny z jednej strony umożliwiać ściśle odnotowanie efektów leczenia śródnaczyniowego i porównanie rezultatów pochodzących z różnych ośrodków, z drugiej zaś nie powinny odwlekać zamierzonego postępowania fibrynolitycznego, gdyż wiele danych wskazuje, że dobre efekty są proporcjonalne do szybko podjętego leczenia.

Słowa kluczowe: tętnica środkowa siatkówki, ostra niedrożność, tromboliza celowana

Acta Angiol 2012; 18, 2: 51–58

Address for correspondence:

dr n. med. Małgorzata Czechowska
Klinika Kardiologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Powstańców Wlkp. 72, 70–111 Szczecin
tel.: +48 91 466 13 78

Central retinal artery occlusion (CRAO) is an emergency causing acute ischaemia of the area supplied by the vessel, thus resulting in retinal necrosis and partial or complete loss of vision, with transient or persistent loss of vision acuity [1]. There are no dedicated registries; therefore, the incidence of the disease cannot be precisely determined. Data from the literature suggests that it may concern 1–15 per 10,000 persons seeking help from an ophthalmologist [2–5]. Similarly to other atherosclerosis-related diseases, central retinal artery occlusion most commonly affects patients of over 60 years of age. Nearly 75% of patients with CRAO have previously observed signs of atherosclerosis, and many of them suffer from diabetes and arterial hypertension. The disease most often affects one eye but may be bilateral in 1–2% of cases [6]. The overall number of patients affected by CRAO in the general population is not dramatically high, but given the resulting handicap and marked compromise in quality of life it remains a serious problem, especially in view of the rising incidence of atherosclerosis-related diseases.

The clinical picture of CRAO is characterized by sudden, painless loss of vision in one eye. Most patients (nearly 90%) report significant vision compromise, having only sense of light finger-counting acuity left [7]. Examination of the eye fundus reveals markedly slowed blood flow in narrowed arteries and veins, with “fragmentation” of the blood stream. The retina becomes opaque and oedematous, particularly in the posterior eye pole. Cherry-red spot (orange reflex from foveola centralis) is a sign of disturbed blood flow in retinal vessels [1]. Acuity of vision can be preserved in the central area in 25% eyes affected by CRAO in cases when the cilioretinal artery is present. This vessel supplies the retina in the vicinity of macula and papillomacular bundle, therefore improving prognosis of CRAO in these patients [7].

Occlusion of the retinal arteries is most commonly (80%) caused by thrombosis in the setting of vessel atherosclerosis at the lamina cribrosa level, with embolic aetiology in fewer cases [1]. Three categories of retinal embolic material can be observed, of which cholesterol emboli are most common (74% of cases). Embolic material has the appearance of small refractile yellow-orange lesions, so-called Hollenhorst plaques, often located in the areas of vessel ramification. Another type of embolic material consists of fibrin and platelets; these lesions appear dark grey, elongated and may be multiple, filling completely the vessel's lumen. The lesions derive from atherosclerotic plaques and are seen in 15.5% of all cases of retinal artery occlusion. Calcium emboli are the least common, representing 10.5% of all cases. These lesions

Niedrożność tętnicy środkowej siatkówki (CRAO, *central retinal artery occlusion*) jest stanem nagłym, który powoduje ostre niedokrwienie w obszarze zaopatrywanym przez to naczynie i prowadzi do martwicy siatkówki, a w konsekwencji do całkowitej lub częściowej, przejściowej lub stałej utraty ostrości wzroku [1]. Z uwagi na brak dokładnych rejestrów trudno precyzyjnie określić częstość występowania tego schorzenia. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa szacuje się, że dotyczy ono 1–15 chorych, na 10 000 osób zgłaszających się do okulisty [2–5]. Podobnie jak inne schorzenia o podłożu miażdżycowym, niedrożność tętnicy środkowej siatkówki występuje najczęściej u osób, które przekroczyły 60 lat. Prawie 75% pacjentów z CRAO cierpi na wcześniej stwierdzoną miażdżycę, wielu choruje na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze. Choroba ta dotyczy z reguły jednego oka, jedynie w 1–2% przypadków występuje obustronnie [6]. Mimo że liczba osób dotkniętych CRAO nie jest imponująca, w obliczu kalectwa, do którego prowadzi, i znacznego pogorszenia komfortu życia oraz z uwagi na tendencję wzrostową występowania chorób na podłożu miażdżycy, jest to ważki problem.

Niedrożność tętnicy środkowej siatkówki charakteryzuje się nagłą, bezbolesną, całkowitą, jednooczną utratą widzenia. U większości pacjentów (ok. 90%) upośledzenie widzenia jest znaczne („liczą palce” lub posiadają jedynie „poczucie światła”) [7]. Wyniki badań wziernikowych dna oka wykazują zwolniony przepływ krwi przez zwężone tętnice i żyły, z segmentacją słupa krwi. Siatkówka jest nieprzeźroczysta i obrzęknięta, szczególnie w tylnym biegunie oka. Pomarańczowy refleks z dołka (*cherry-red spot*) jest następstwem niezaburzonego przepływu krwi w naczyniach naczyniówki [1]. W 25% przypadków oczu dotkniętych CRAO, zachowana jest centralna ostrość widzenia, ze względu na obecność tętnicy rzęskowo-siatkówkowej. Tętnica ta, zaopatrując siatkówkę na obszarze plamki i pęczka tarczowo-plamkowego, poprawia rokowanie w tej grupie pacjentów z CRAO [7].

Najczęstszą przyczyną niedrożności tętnic siatkówki jest zakrzep spowodowany miażdżycą naczyń na poziomie blaszki sitowej (80%), rzadziej choroba ma tło zatorowe [1]. Wyróżnia się trzy rodzaje zatorów siatkówki. W 74% przypadków są to zatory cholesterolowe — widoczne jako drobne, połyskujące, żółto-pomarańczowe zmiany (tzw. płytki Hollenhorsta), często położone w miejscu rozwidlenia naczyń tętniczych. Inny rodzaj zatorów — włóknisto-płytkowe, postrzegane są jako ciemnoszare, wydłużone złogi, często mnogie, wypełniające całe światło naczynia. Pochodzą one z blaszki miażdżycowej i stanowią około 15,5% wszystkich zatorów siatkówki. Najrzadziej występują zatory wapniowe

are white in colour, non-scintillating, and may be difficult to identify under eye examination given their location in the proximity of the optic disc. Calcium emboli are believed to derive from atherosclerotic plaques in carotid artery [8].

Numerous conventional methods of treatment were introduced since the first description of CRAO by von Graefe in 1859 [7], here presented in table I. Most of them, however, were aimed to alleviate symptoms of CRAO, not to eliminate the cause of the disease. Application of these methods results in improved acuity of vision in 14–35% of patients [9, 10], which is an unsatisfactory result considering that spontaneous improvement of vision was observed in 22% among 171 untreated patients with CRAO, as reported by some authors [11].

The lack of optimal treatment methods in CRAO led to attempts to find alternative strategies. A parallel can be drawn between central retinal artery occlusion and heart infarction or ischaemic cerebral stroke, considering their common atherosclerotic aetiology. The latter two entities benefit largely from thrombolytic therapy, which led to thrombolysis attempts in patients affected by CRAO. The first trials were conducted in 1988 [12], and in 1992 a report was published describing the results of local thrombolytic therapy through a microcatheter introduced into the ophthalmic artery via the femoral artery [13]. The authors used urokinase in 11 patients and tissue plasminogen activator (tPA) in a further three persons. Significant improvement of vision was noted in four of 11 treated patients, with slight improvement in five persons. Another five patients reported no effect on acuity of vision. The authors suggested that positive outcome of treatment depends on the duration of acute ischaemia as well as the patient's baseline acuity of vision.

The first successful procedure of selective thrombolysis of the embolised right central retinal artery using tPA in Poland was performed in 2010 in the Department of Cardiology of the Pomeranian Medical University. The procedure was performed 3.5 hours from symptom onset. The positive outcome of the treatment inspired the authors to review the available literature and analyse the reported results in patients with CRAO.

Several reports presenting promising results of selective thrombolysis in acute occlusion of the central retinal artery were published in the 1990s, giving hope of improved vision to the affected patients. A meta-analysis published in 2000 included the results from 16 clinical studies from the 1990s [14].

The analysis included 100 patients aged between 19 and 87 years (mean age 61 years), treated with selective thrombolysis using urokinase (42%) or tPA (58%). Most patients were male (71 patients), and mean time

(10,5%). Są one białe, niepołyskujące, a czasami mogą być trudno rozpoznawalne w badaniu dna oka, z uwagi na ich umiejscowienie blisko tarczy nerwu wzrokowego. Uważa się, że zatory te pochodzą z płytek miażdżycowych w tętnicy szyjnej [8].

Od czasu, gdy von Graefe w 1859 roku po raz pierwszy opisał zator tętnicy środkowej siatkówki, przedstawiono wiele metod leczenia tak zwanych „konwencjonalnych” [7]. Sposoby te wymieniono w tabeli I. Większość z nich zmierza do usunięcia objawów CRAO, nie podejmując jednak próby leczenia przyczyny choroby. Do poprawy ostrości wzroku, po zastosowaniu wymienionych metod, dochodzi u 14–35% tak leczonych pacjentów [9, 10]. Nie jest to wynik zadowalający, gdyż w obserwacji niektórych autorów u 22% spośród 171 chorych z CRAO może dojść do samoistnej poprawy, bez zastosowania jakiegokolwiek leczenia, w czasie naturalnego przebiegu choroby [11].

Brak zadowalających efektów leczenia CRAO za pomocą wymienionych metod skłonił do poszukiwania innych sposobów postępowania. Podobieństwo miażdżycowego charakteru niedrożności tętnicy środkowej siatkówki do zawału serca i udaru niedokrwiennego mózgu oraz pozytywne wyniki leczenia trombolitycznego tych dwóch schorzeń zachęciły do rozpoczęcia trombolizy również u pacjentów z CRAO. Pierwsze próby takiego leczenia sięgają 1988 roku [12]. W 1992 roku pojawiło się doniesienie o wynikach miejscowej trombolizy z zastosowaniem mikrocewnika wprowadzonego do tętnicy ocznej, z dostępu przez tętnicę udową [13]. U 11 chorych podawano urokinazę, a u trzech tkankowy aktywator plazminogenu (rtPA). Spośród 14 pacjentów wyraźną poprawę ostrości wzroku uzyskano u 4, a nieznaczne polepszenie u 5. U pozostałych 5 nie stwierdzono zmian w ostrości wzroku. Zdaniem autorów, istotną rolę w osiągnięciu pozytywnych efektów leczenia odgrywa czas ostrego niedokrwienia oraz wyjściowa ostrość wzroku.

W 2010 roku, w Klinice Kardiologii PUM, po raz pierwszy w Polsce wykonano z dobrym efektem zabieg celowanej trombolizy z użyciem rtPA u pacjenta z zatorem tętnicy środkowej siatkówki oka prawego. Zabieg wykonano w czasie 3,5 godziny od momentu wystąpienia objawów. Dobry wynik zabiegu skłonił autorów niniejszego opracowania do dokonania przeglądu dostępnego piśmiennictwa i wnikliwej oceny przydatności zastosowanej metody w leczeniu CRAO.

W latach 90. XX wieku ukazało się kilkanaście publikacji przedstawiających obiecujące wyniki leczenia ostrej niedrożności tętnicy środkowej siatkówki przy zastosowaniu celowanej trombolizy, co dało nadzieję pacjentom z tym schorzeniem na poprawę ostrości wzroku. Pod-

Table 1. „Conventional” CRAO treatment [7]**Tabela 1.** Metody stosowane w leczeniu „konwencjonalnym” CRAO [7]

Target of therapy Cel leczenia	Treatment Stosowane leczenie
Displacement embolus to the distal part of artery or removal of embolus Przesunięcie zatoru do dystalnych części naczynia lub jego usunięcie	Ocular massage Masaż gałki ocznej YAG laser treatment Rozbijanie zatoru za pomocą lasera YAG Vitrectomy Chirurgiczne usunięcie materiału zatorowego (witrektomia)
Reduction intraocular pressure and increase of retinal blood flow Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i zwiększenie przepływu siatkówkowego	Ocular massage Masaż gałki ocznej Anterior chamber paracentesis Paracenteza przedniej komory oka Topical glaucoma medications Przeciwjaskrowe leki o działaniu miejscowym Acetazolamide <i>i.v.</i> Acetazolamid <i>i.v.</i> Mannitol <i>i.v.</i> Glycerol <i>p.o.</i>
Vasodilation ocular blood supply Rozszerzenie łożyska naczyniowego gałki ocznej	Calcium channel blockers <i>i.v.</i> or <i>p.o.</i> Antagoniści wapnia <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> Prostaglandin E1 <i>i.v.</i> Prostaglandyna E1 <i>i.v.</i> Nitroglycerin <i>s.l.</i> Nitrogliceryna <i>s.l.</i> Retrobulbar injection of papaverine Pozagałkowe iniekcje papaweryny Lidocaine Lidokaina Acetylcholine Acetylocholina Atropine Atropina
Improving retinal circulation Poprawa krążenia siatkówki	Pentoxifyllin <i>p.o.</i> Pentoksyfilina <i>p.o.</i> Hemodilution Hemodylucja
Reduction retinal edema Zmniejszenie obrzęku siatkówki	Metylprednisolone <i>i.v.</i> Metylprednizolon <i>i.v.</i>
Maintain retinal oxygenation until spontaneous reperfusion Utrzymywanie utlenowania siatkówki do czasu spontanicznej reperfuzji	Hyperbaric oxygen Tlen hiperbaryczny
Act on the thrombus Działanie na zakrzep	Anticoagulants (heparin <i>i.v.</i>) Antykoagulanty (heparyna) Antilatelet agents (<i>acetylsalicylic acid</i>) Leki przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy)

from symptom onset to treatment was 11.6 hours (range 3–60 hours). At admission, Snellen acuity of vision was 6/60 or worse. Following treatment, vision improved to 6/6 for sense of light in 14 patients, 6/12 in 27 patients, and 6/60 in 37 patients. Average improvement of vision acuity was three rows of Snellen tables. There were no significant differences between treatment results and timespan between symptom onset and therapy ($p = 0.27$) or type of thrombolytic agent ($p = 0.11$). Significantly worse prognosis was, however, observed in patients with worse baseline vision. Complications occurred in 6% of patients; these included haemorrhage

sumowanie wyników 16 badań z lat 90. przedstawiono w metaanalizie z 2000 roku [14].

Analiza objęła 100 pacjentów w wieku 19–87 lat (śr. 61), leczonych celowaną trombolizą z użyciem urokinazy (42%) lub rtPA (58%). Większość chorych stanowili mężczyźni (71 osób), a średni czas od wystąpienia objawów do zastosowania leczenia wynosił 11,6 godziny (rozpiętość 3–60 godz.). Ostrość wzroku tych chorych była 6/60 lub gorsza (tablice Snellena). Po leczeniu ostrość wzroku w omawianej grupie wynosiła do 6/6 do poczucia światła, u 14 osób była ona 6/6, u 27 — 6/12 a u 37 — 6/60. Średnia poprawa ostrości

from femoral artery puncture site, hemiplegia, and hypertensive crisis. Selective thrombolysis gave only slightly better results compared to other methods of treatment.

Two years later, the results of a retrospective, non-randomized cohort trial including 178 patients were published. The effects of fibrinolysis using urokinase in 62 patients were compared to the outcomes in 116 patients treated using other strategies [15]. Statistically significant improvement of vision was observed after fibrinolysis compared to conservative treatment (58% vs. 29%, respectively; $p = 0.0022$). The results were better if treatment was applied less than six hours from symptom onset, and in patients with subtotal occlusion of central retinal artery. In 2003 a report was published on the results of fibrinolysis procedures using urokinase or tPA in 22 patients [16]. The mean time between symptom onset and initiation of therapy was 7.5 hours. The results were, however, discouraging. Only one patient experienced improvement of vision (Snellen 20/20), eight patients (36%) had slightly improved vision (from detection of hand movement to 20/32 vision acuity), and 59% of patients had no benefit of treatment at all. The effects of treatment were not verified angiographically. Another report, published in 2005, compared the results of urokinase treatment in 37 patients with conventional therapy in 19 patients [17]. The timespan from symptom onset to therapy was 4 hours on average in both groups. Improvement of vision was observed in 22% of patients receiving thrombolysis but not in any patients after conventional treatment ($p = 0.04$). Better outcomes were observed in younger persons.

Another meta-analysis was published in 2008, which compared the effects of selective thrombolysis in patients with CRAO [18]. Seven out of eight analysed studies showed some benefit of thrombolysis compared to other treatment strategies. Other authors' comments to this analysis were critical, despite the proven benefits of directed thrombolysis [19]. A lack of randomized and prospective studies was emphasized. The author suggested that fibrinolytic treatment applied more than four hours from symptom onset is meaningless. The cited experimental studies in rhesus apes with hypertension and atherosclerosis, thus resembling the clinical setting in most patients affected by CRAO, showed that the retina could resist ischaemia for no more than 96 minutes. After this period, retinal damage occurred; the greater its extent, the longer the timespan from symptom onset. After four hours, retinal necrosis was complete, extensive, and irreversible. In most analysed patients, the duration of this period was over 4 hours (on average 6 to 18 hours). The author also emphasized the type of

wzroku wynosiła 3 linie (Snellena). Nie obserwowano zależności efektów leczenia od czasu, który upłynął od pojawienia się objawów, do podjęcia terapii ($p = 0,27$) ani od rodzaju zastosowanego leku ($p = 0,11$). Stwierdzono natomiast, że gorsza wyjściowo ostrość wzroku była czynnikiem prognostycznym złego rokowania. Powikłania wystąpiły u 6% leczonych i były to: krwotok z miejsca wkłucia do tętnicy udowej, porażenie połowicze jednostronne i przełom nadciśnieniowy. Wynik celowanej fibrynolizy był nieznacznie lepszy od innych metod leczenia.

Dwa lata później przedstawiono wyniki nierandomizowanego, retrospektywnego badania kohortowego z udziałem aż 178 pacjentów. Odniesiono efekty leczenia fibrynolitycznego CRAO urokinazą zastosowanego u 62 pacjentów, do innych metod postępowania u 116 chorych [15]. U pacjentów leczonych fibrynolitycznie uzyskano statystycznie częściej poprawę ostrości wzroku w porównaniu z leczonymi zachowawczo. Wyniki oceniano na podstawie poprawy ostrości wzroku (58% v. 29%, $p = 0,0022$). Poprawa była szczególnie widoczna u osób, u których leczenie zastosowano przed upływem 6 godzin od wystąpienia objawów, oraz u pacjentów z niecałkowitym zamknięciem tętnicy środkowej siatkówki. W 2003 roku pojawiło się doniesienie o efektach zastosowania fibrynolizy (urokinaza lub rtPA), u 22 pacjentów [16]. Średni czas od objawów do podjęcia terapii wynosił 7,5 godziny. Rezultaty nie były obiecujące. Tylko u jednego pacjenta doszło do polepszenia ostrości wzroku (20/20 wg Snellena), u 8 chorych (36%) uzyskano nieznaczną poprawę (od ruchu ręki do ostrości 20/32), a u 59% pacjentów nie obserwowano żadnej poprawy. Wyników leczenia nie potwierdzano angiograficznie. W kolejnej pracy z 2005 roku porównano efekty leczenia urokinazą u 37 pacjentów z leczeniem „konwencjonalnym” zastosowanym u 19 pacjentów [17]. Czas do podjęcia terapii wynosił średnio 4 godziny w obu grupach. Poprawę ostrości wzroku obserwowano u 22% chorych leczonych fibrynolitycznie i u żadnej osoby z grupy leczenia tradycyjnego ($p = 0,04$). Lepsze wyniki leczenia korelowały dodatnio z młodym wiekiem pacjentów.

W 2008 roku ukazała się kolejna metaanaliza podsumowująca dotychczasowe efekty celowanej fibrynolizy w leczeniu CRAO [18]. Aż w siedmiu spośród ośmiu analizowanych badań wykazano przewagę leczenia fibrynolitycznego, w porównaniu z innymi metodami. Pomimo korzyści wykazanych przy zastosowaniu celowanej fibrynolizy, komentarz do niniejszej pracy był jednak krytyczny [19]. Podkreślono brak randomizowanych i prospektywnych badań oceniających skuteczność wymienionej metody. Zdaniem autora komentarza, sens

embolic material in CRAO, with best effects of fibrinolysis obtained in fibrin-platelet thrombi, which occurred in only 15.5% of the cases in the study. Fibrinolysis should prove ineffective in all other types of emboli, according to the author. Moreover, poor treatment results should be expected in patients with complete occlusion of the vessel, with total stop of blood flow. In these cases, thrombolytic agent cannot be delivered to the lesion site. The author suggested that the effects of treatment should be assessed with fluorescein angiography performed before and after fibrinolysis, with demonstration of blood flow restoration in the affected vessel. This was, however, not performed in most analysed patients. The author noted that acuity of vision is determined by the function of the macula and not of the entire retina. In conclusion, the author pointed to the necessity of further, more detailed analyses in the assessment of fibrinolysis efficacy in CRAO, including field of vision examination, fluorescein angiography, and evaluation of retinal bioelectrical activity.

Such profound criticism of attempts of selective thrombolysis in CRAO warrants construction of randomized controlled trials. Patient selection may be of particular importance, with inclusion criteria based especially on timespan between onset of symptoms and initiation of therapy. Another important issue is selection and application of methods of therapy assessment, including evaluation of field of vision, fluorescein angiography, or assessment of retinal bioelectrical activity, and not just testing acuity of vision as was done in the published reports. The last decade has witnessed spectacular progress in vascular visualization and endovascular treatment techniques, which may add to the objectivity in the assessment of fibrinolysis procedures.

Facing the critics of the results of selective fibrinolysis in CRAO published so far and the lack of adequately large prospective randomized studies, a multicentre European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) study was designed [20]. It was the first ever prospective randomized study comparing selective tPA fibrinolysis with other treatment strategies. The control treatment group was subjected to haemodilution, eye massage, local application of beta-blocker drops (timolol), or intravenous administration of acetazolamide. All the included patients in both groups received acetylsalicylic acid and heparin. The study included 87 patients with CRAO in 9 institutions in Austria and Germany, treated between 2002 and 2007; of those, 40 patients received conventional treatment, and 44 received fibrinolysis. Inclusion criteria were as follows: age between 18 and 75 years, baseline Snellen acuity of vision of 20/63, and time to initiation of therapy less than 20 hours. Patients with

stosowania leczenia fibrynolitycznego, po upływie czasu dłuższego niż 4 godziny od wystąpienia objawów niedokrwienia jest wątpliwy. Przypomina on, że w badaniach eksperymentalnych prowadzonych u starych małp *rhesus*, chorujących na nadciśnienie i miażdżycę (podobnych do większości ludzi z CRAO) wykazano, że siatkówka znosi niedokrwienie trwające do 96 minut. Po przekroczeniu tej granicy, dochodzi do uszkodzenia siatkówki, którego zaawansowanie jest tym większe, im dłuższy jest czas, jaki upłynął od zamknięcia tętnicy środkowej siatkówki. Po 4 godzinach obserwuje się rozległą, nieodwracalną martwicę siatkówki. U większości prezentowanych w omawianej pracy chorych, czas jaki upłynął do zastosowania fibrynolizy, był dłuższy niż 4 godziny, średnio wynosił 6–18 godzin. Autor zwraca również uwagę na rodzaj materiału zatorowego w przebiegu CRAO. Wskazuje, że fibrynoliza działa jedynie na zatory włóknikowo-płytkowe, które stanowią tylko około 15,5% wszystkich obserwowanych. Jego zdaniem fibrynoliza nie będzie efektywna u pozostałych chorych. Ponadto autor ten jest zdania, że zły efekt takiego leczenia będzie też u pacjentów, u których dochodzi do całkowitego zamknięcia naczynia i ustaje w nim jakikolwiek przepływ. W takich przypadkach nie ma możliwości dostarczenia leku do miejsca, gdzie tkwi przyczyna choroby. Zdaniem komentatora wyniki trombolizy powinny być oceniane na podstawie angiografii fluoresceinowej wykonanej tuż przed i po leczeniu fibrynolitycznym (uwidocznienie przepływu w dotkniętym chorobą naczyniu), co nie było wykonane u większości chorych opisywanych w omawianej pracy. Przypomina on, że ostrość wzroku jest jedynie wykładnikiem funkcji dołka, a nie całej siatkówki. Do pełnej oceny skuteczności leczenia fibrynolitycznego CRAO jego zdaniem potrzebne są dodatkowe i bardziej precyzyjne badania: pola widzenia, angiografii fluoresceinowej oraz badanie funkcji bioelektrycznej siatkówki.

Powyższa krytyka dotychczasowych badań nad zastosowaniem celowanej trombolizy w leczeniu CRAO jedynie utwierdza w przekonaniu o konieczności zaprojektowania dalszych, randomizowanych badań z grupą kontrolną. Należałoby zwrócić uwagę na dobór pacjentów, co wyraża się w zastosowaniu odpowiednich kryteriów włączenia i wyłączenia, ze szczególnym uwzględnieniem czasu od wystąpienia objawów. Ważnym elementem jest również zastosowanie odpowiednich metod i kryteriów oceny zastosowanego leczenia (pole widzenia, angiografia fluoresceinowa, badanie funkcji bioelektrycznej siatkówki), a nie jak dotychczas jedynie ostrości wzroku. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że w ostatnim dziesięcioleciu doszło do spektakularnego rozwoju technik wizualizacji naczyń i leczenia inwazyjnego, co daje szansę na większą obiektywizację stosowanej oceny.

occlusion of a branch of the central retinal artery or the presence of the cilioretinal artery were excluded. Clinically significant improvement of vision was observed in 60% of patients in the conventional treatment group and 57% of patients in the fibrinolysis group ($p = 0.69$). Adverse effects of therapy were noted in 4.3% and 37% of patients, respectively. Data analysis confirmed better treatment outcomes with shorter timespan from symptom onset to initiation of therapy. Greater improvement of vision acuity was observed in patients who began treatment < 12 hours from onset of symptoms as compared to treatment after > 12 hours, irrespective of the applied treatment strategy. The study was terminated early given the lack of significant differences between the groups regarding improvement of vision, as well as the higher incidence of adverse effects in the fibrinolysis group. The authors of the study admitted that there are no grounded reasons to recommend fibrinolysis in CRAO since it cannot be proven that it is a completely safe and clinically beneficial procedure [21].

The EAGLE study has been the only prospective randomized study so far, which could therefore be perceived as more reliable compared to earlier reports. However, methodological faults were detected in its construction; therefore, the study results cannot be used to definitively recommend or decline the utility of the procedure. There was no placebo arm, and the study was not blinded, which could significantly affect the results. When assessing the effects of treatment, acuity of vision was analysed but field of vision was not. Another issue of potential importance was the timespan between deterioration of vision and initiation of fibrinolysis. The effects of treatment are better if thrombolysis is started early, as demonstrated in earlier reports. Initiation of therapy after more than 10 hours can increase the risk of adverse effects of thrombolysis. These issues contributed to the final failure of the EAGLE study.

Facing the above-presented argumentation, further studies on the treatment of acute central retinal artery occlusion are strongly warranted, including new prospective randomized trials. These studies should aim to demonstrate the reproducibility of the last cited trial, but also to delineate which patient group can benefit most from thrombolysis. Detailed studies on mechanisms leading to vessel occlusion in the eye in acute episodes of CRAO are also needed. Progress in minimally invasive endovascular techniques can largely contribute to that. Promising results of this approach seem already to attract many institutions to try endovascular treatment in cases of acute central retinal artery occlusion. Poor outcomes of conventional treatment strategies also contribute to that trend.

W obliczu krytyki dotychczas przeprowadzonych badań nad przydatnością wybiórczej fibrynolizy w leczeniu pacjentów z CRAO oraz braku prospektywnego randomizowanego badania obejmującego wystarczająco dużą grupę pacjentów, zaprojektowano wielośrodkowe badanie *European Assessment Group for Lysis In the Eye (EAGLE)* [20]. Było to pierwsze prospektywne randomizowane badanie porównujące celowane leczenie fibrynolityczne z użyciem rtPA z pozostałymi metodami leczenia. W leczeniu tradycyjnym stosowano hemodilucję, masaż gałki ocznej, miejscowo podawany α -adrenolityk w kroplach (timolol) oraz dożylnie podawany acetazolamid. Wszyscy pacjenci z obu grup otrzymywali aspirynę i heparynę. Do badania w 9 ośrodkach w Austrii i Niemczech, w latach 2002–2007 włączono 84 pacjentów z CRAO — 40 leczonych tradycyjnie i 44 — fibrynolitycznie. Kryterium włączenia był wiek od 18 do 75 lat, wyjściowa ostrość wzroku 20/63 według Snellena i czas do podjęcia leczenia krótszy niż 20 godzin. Wyłączono pacjentów z zamknięciem jedynie gałęzi tętnicy środkowej siatkówki, a także osoby, u których stwierdzono obecność tętnicy rzęskowo-siatkówkowej. Klinicznie istotną poprawę ostrości wzroku stwierdzono u 60% leczonych tradycyjnie i 57% pacjentów po leczonych fibrynolitycznie ($p = 0,69$). Działania niepożądane związane z terapią obserwowano odpowiednio u 4,3% i 37% osób. Po przeanalizowaniu danych stwierdzono, że im krótszy czas od objawów do leczenia, tym lepsze wyniki terapii. U pacjentów, u których leczenie wdrożono przed upływem 12 godzin od wystąpienia objawów, obserwowano większą poprawę ostrości wzroku niż u pacjentów leczonych po 12 godzinach, niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii. Z uwagi na brak istotnych różnic pomiędzy grupami, jeśli chodzi o poprawę ostrości wzroku, a wyraźnie większy odsetek działań niepożądanych w grupie leczonej fibrynolizą, badanie zostało zakończone przedwcześnie. Autorzy badania w podsumowaniu przyznali, że brakuje podstaw do rekomendowania leczenia fibrynolitycznego CRAO, jako terapii w pełni bezpiecznej i przynoszącej większe korzyści niż dotychczas stosowane metody [21].

Mimo że badanie EAGLE było jedynym dotychczas badaniem randomizowanym i prospektywnym, przez co wydawałoby się bardziej wiarygodnym niż poprzednio przytaczane, także i tu nie ustrzeżono się błędów metodologicznych. Z tego powodu nie można na jego podstawie rekomendować, ale też jednoznacznie dyskredytować zastosowania omawianej metody. Zwraça uwagę brak ramienia placebo w tym badaniu oraz brak zaślepienia próby, co może mieć istotny wpływ na wyniki. W ocenie skuteczności leczenia po raz kolejny skoncentrowano się na ocenie ostrości wzroku, nie

References

1. Kański J (2005) Okulistyka Kliniczna. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 462–467.
2. Mangat HS (1995) Retinal artery occlusion. *Surv Ophthalmol*, 40: 145–156.
3. Chen CS, Lee AW (2008) Management of acute central retinal artery occlusion. *Nat Clin Pract Neurol*, 4: 376–383.
4. Beatty S, Au Eong KG (2000) Acute occlusion of the retinal arteries: current concepts and recent advances in diagnosis and management. *J Accid Emerg Med*, 17: 324–329.
5. Rumelt S, Derenboim Y, Rehany U (1999) Aggressive systematic treatment for central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 128: 733–738.
6. Ffytche TJ (1974) A rationalization of treatment of central retinal artery occlusion. *Trans Soc Ophthalmol United Kingdom*, 94: 468–479.
7. Bioussé V, Calvetti O, Bruce BB, Newman NJ (2007) Thrombolysis for Central Retinal Artery Occlusion. *J Neuro-Ophthalmol*, 27: 215–230.
8. Makowiec-Tabernacka M, Bryda-Godowska J (2008) Zmiany oczne w chorobach tętnic szyjnych wewnętrznych wywołanych miażdżycą. *Pol Merk Lek*, 140: 170–172.
9. Atebara NH, Brown GC, Cater J (1995) Efficacy of anterior chamber paracentesis and carbogen in treating acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Ophthalmology*, 102: 2029–2034.
10. Augsburger JJ, Magargal LE (1980) Visual prognosis following treatment of acute central retinal artery obstruction. *Br J Ophthalmol*, 64: 913–917.
11. Hayreh SS, Zimmerman MB (2005) Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol*, 140: 376–391.
12. Annonier P, Bénichou C, Flament J, Bronner A (1988) Role of fibrinolysis in the treatment of retinal arterial occlusion: discussion of 5 cases. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 88: 1167–1171.
13. Schmidt D, Schumacher M, Wakhloo AK (1992) Microcatheter urokinase infusion in central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol*, 113: 429–434.
14. Beatty S, Au Eong KG (2000) Local intra-arterial fibrinolysis for acute occlusion of the central retinal artery: a meta-analysis of the published data. *Br J Ophthalmol*, 84: 914–916.
15. Schmidt DP, Schulte-Monting J, Schumacher M (2002) Prognosis of central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment. *Am J Neuroradiol*, 23: 1301–1307.
16. Butz B, Strotzer M, Manke C, Roeder J, Link J, Lenhart M (2003) Selective intraarterial fibrinolysis of acute central retinal artery occlusion. *Acta Radiol*, 44: 680–684.
17. Arnold M, et al. (2005) Comparison of intra-arterial thrombolysis with conventional treatment in patients with acute central retinal artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76: 196–169.
18. Noble J, Weizblit N, Baerlocher MO, Eng KT (2008) Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion: a systematic review. *Br J Ophthalmol*, 92: 588–593.
19. Hayreh SS. Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion (2008) *Br J Ophthalmol*, 92: 585–587.
20. Mueller AJ, Neubauer AS, Schaller U, Kampik A, European Assessment Group for Lysis in the Eye (2003) Evaluation of minimaly invasive therapies and rationale for a prospective randomized trial to evaluate selective intra-arterial lysis for clinically complete central retinal artery occlusion. *Arch Ophthalmol*, 121: 1377–1381.
21. Schumacher M et al. (2010) Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology*, 117: 1367–1375.

biorąc pod uwagę oceny pola widzenia. Kolejnym istotnym elementem, dyskutowanym już wcześniej przez wielu autorów, może być czas, jaki upłynął od pogorszenia widzenia do podjęcia fibrylizacji. Jak wykazują inne wcześniejsze doniesienia, zastosowanie trombolizy jest tym skuteczniejsze, czym wcześniej zostanie przeprowadzone. Wdrożenie postępowania po kilkunastu godzinach może dodatkowo powodować zwiększenie ryzyka powikłań leczenia fibrylizacyjnego, co z góry skazywało badanie EAGLE na porażkę.

W obliczu przytoczonych argumentów, wydaje się potrzebnym przeprowadzenie kolejnych prospektywnych, randomizowanych badań nad metodami leczenia ostrej niedrożności tętnicy środkowej siatkówki. Badania te powinny nie tylko potwierdzić, że ostatnie z przytoczonych doniesień jest powtarzalne, lecz również odpowiedzieć na pytanie, która z grup pacjentów odniesie najlepsze efekty po leczeniu trombolitycznym. Istotne są też dalsze badania dotyczące precyzyjnej oceny charakteru zmian, do jakich dochodzi w naczyniach zaopatrujących narząd wzroku, w ostrej niedrożności tętnicy środkowej siatkówki. Rozwój technik miniinwazyjnych w leczeniu różnych schorzeń naczyń i bardzo dobre rezultaty tych metod powoduje, że wiele ośrodków, również w Polsce podejmie próby leczenia śródnaczyniowego w ostrym zamknięciu tętnicy środkowej siatkówki. Dodatkowym czynnikiem zachęcającym do tych sposobów są złe efekty dotychczasowego stosowanego postępowania tradycyjnego.