

(31)

Leczenie krwotoków podsiatkówkowych w plamce doszkliskowym podawaniem tkankowego aktywatora plazminogenu oraz gazu SF6

Management of subretinal macular haemorrhages with intravitreal injections of tissue plasminogen activator and SF6 gas

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

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Hanna Niżankowska

Summary: Purpose: of our retrospective study was the estimation of the efficacy of recombinant tissue plasminogen activator (tPA) and intravitreal injections of SF6 gas in cases of subretinal macular haemorrhages.
Material and methods: In 20 patients aged 23-83 years, the subretinal macular haemorrhages were diagnosed, due to senile macular degeneration (9), hypertension (3), myopic retinochoroidal degeneration (3), other retinal heredodegeneration (2), retinal macroaneurysm (2) and trauma (1). We injected the solution of recombinant tissue plasminogen activator – Actilise (Boehringer Ingelheim) into vitreous cavity of these eyes. After lowering IOP, the intravitreal injections of 0,5 ccm SF6 gas were done, and following 24 hours down head positioning were carried out.
Results: The initial visual acuity before treatment was: HM or CF, from less than 1 meter in most of our cases (12 patients). The after treatment visual acuity ranged CF from 2 meters to 0,7. The early treatment conditioned better acuity. Even in cases of delayed treatment, the diminishing of central visual scotoma could be awaited.
Conclusions: The new method of treatment in cases with subretinal macular haemorrhages despite of its symptomatic characters seems to be helpfull in restoring the central vision in some cases.

Słowa kluczowe: krwotok podsiatkówkowy w plamce, fibrynoliza, tkankowy aktywator plazminogenu, SF6 gaz.
Key words: subretinal macular haemorrhage, fibrinolysis, tissue plasminogen activator (tPA), SF6 gas.

Najczęstszą przyczyną krwotoku podsiatkówkowego w plamce u osób starszych jest zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD). U osób młodszych natomiast jest to podsiatkówkowe nowotwórstwo naczyniowe w przebiegu wysokiej krótkowzroczności degeneracyjnej bądź też urazy. Krwawienie i powstały w jego wyniku mroczek centralny, a więc gwałtowny spadek ostrości wzroku, stanowią często pierwsze subiektywnie dostrzegalne objawy choroby. Błona neowaskularna, która jest bezpośrednią przyczyną krwawienia podsiatkówkowego, w tej fazie choroby jest niemożliwa do zlokalizowania za pomocą angiografii fluoresceinowej (AF), a nawet angiografii z zielenią indocyaniny (ICG), z powodu jej maskowania przez warstwę krwi.

Wynaczyniona krew i utworzony z jej elementów skrzep płytkowo-włóknikowy powodują szybkie uszkodzenie fotoreceptorów dotkowych. Po upływie godziny od eksperymentalnie sprowokowa-

nego krwotoku podsiatkówkowego dochodzi do utworzenia skrzepu fibrynowego (1). Włóknik otaczający człony zewnętrzne fotoreceptorów hamuje fizjologiczny proces wymiany metabolitów poprzez barierę zewnętrzną krew – siatkówka (15). Tak więc prognoza co do zachowania widzenia centralnego w przypadku krwotoku podsiatkówkowego w plamce zależy przede wszystkim od rozległości krwotoku i czasu jego trwania, chociaż istotną rolę odgrywają także schorzenie podstawowe oraz wcześniejsze, nieodwracalne zmiany w obszarze plamkowym.

Aktywatory plazminogenu uczynniają proces przejścia proenzymu plazminogenu w fibrynolitycznie aktywną proteazę – plazminę, która stanowi jeden z głównych elementów układu fibrynolitycznego. Tkankowy aktywator plazminogenu, który jest najważniejszym fizjologicznym aktywatorem fibrynolizy, znajduje się w większości

tkanek i wydzielin. Ten glikoproteinowy enzym jest serynową proteazą, uzyskującą zdolność aktywowania plazminogenu dopiero po związaniu się na powierzchni włókniaka. W odróżnieniu od innych aktywatorów – urokinazy czy streptokinazy – oprócz selektywnej aktywności w stosunku do plazminogenu tPA charakteryzuje się on słabą toksycznością i znikomymi właściwościami antygenowymi (2).

Rekombinowany preparat tPA przeznaczony do użytku klinicznego jest uzyskiwany przez klonowanie odpowiedniego cDNA w bakteriach *E. coli*. Preparat ten, o handlowej nazwie Actilise (Boehringer-Ingelheim), stosuje się w leczeniu fibrynolitycznym ostrej zakrzepowej niedrożności tętnic wieńcowych, tętnic obwodowych oraz zatorowości płuc. W schorzeniach okulistycznych rekombinowany tPA może być podawany donaczyniowo, np. w zakrzepowo-zatorowym zamknięciu naczyń siatkówki (3), lub dokomorowo w przypadku pooperacyjnych lub pourazowych odczynów włóknikowych (4,5,13,14).

W celu rozpuszczenia skrzepu podsiatkówkowego tPA można podawać w czasie witrektomii przez otwór uzyskany w wyniku retinotomii (6,7,8). Jednakże taka manipulacja w przestrzeni podsiatkówkowej powoduje często nieodwracalne uszkodzenie nabłonka barwnikowego i wzrokowego, co w konsekwencji uniemożliwia uzyskanie poprawy czynnościowej mimo dobrego wyniku anatomicznego (11).

Bardziej racjonalna jest zatem inna metoda usuwania krwotoków podsiatkówkowych, polegająca na doszkliskowym podaniu tkankowego aktywatora plazminogenu, a następnie gazu rozprężającego SF6 (16,8,9).

Materiał i metoda

Od stycznia 1998 r. do maja 2002 r. w Klinice Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu 20 chorych z rozpoznaniem krwotoku podsiatkówkowego w plamce, w wieku od 23 do 83 lat, poddanych zostało terapii podaniem doszkliskowym tPA i gazu rozprężającego SF6.

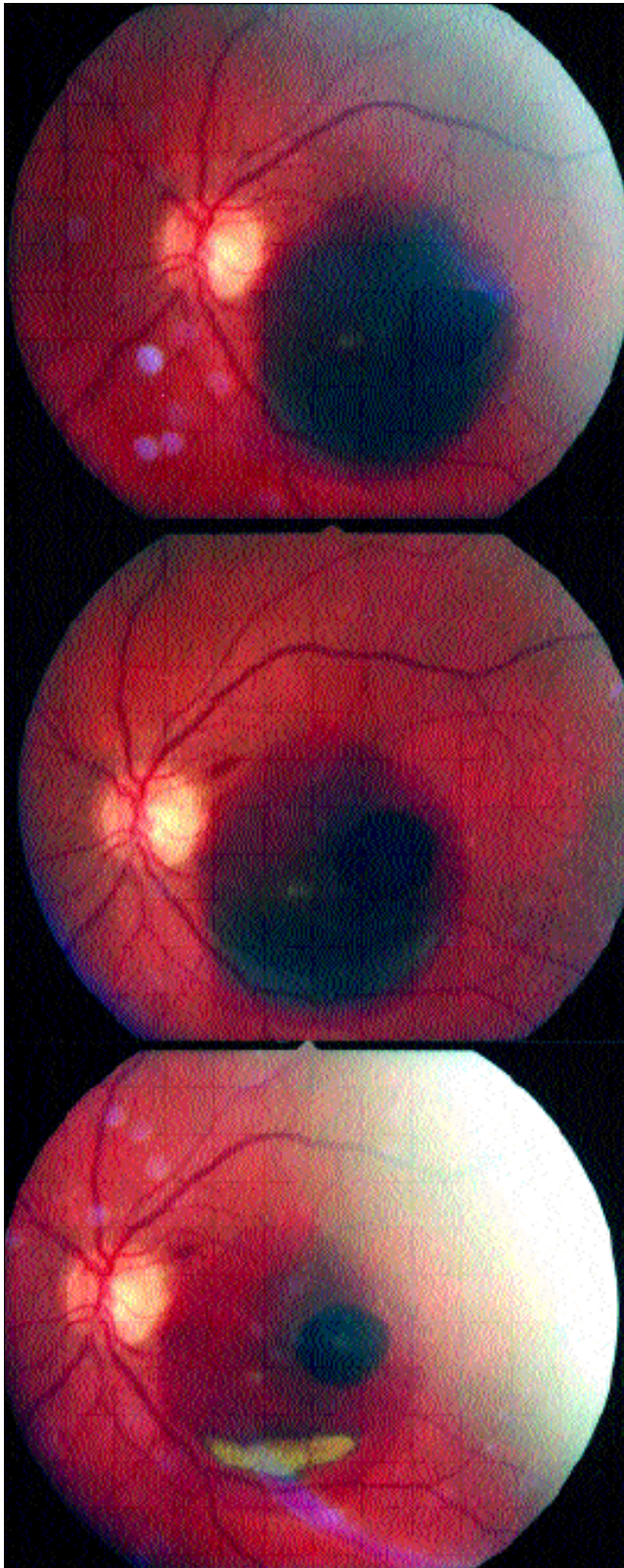
U leczonych przez nas chorych najczęstszą przyczyną wystąpienia krwotoku była degeneracja plamki związana z wiekiem (AMD – 10 chorych), w 2 przypadkach przyczyną krwawienia było nadciśnienie tętnicze, u 3 chorych istniała degeneracja plamki w przebiegu wysokiej krótkowzroczności, u 2 – zwyrodnienie dziedziczne siatkówki i naczyńówki, u 2 pacjentów rozpoznano makrotętniak siatkówki, a u 1 chorego krwotok w plamce wystąpił w wyniku tępego urazu gałki ocznej (tab. I).

W dwóch przypadkach krwotok podsiatkówkowy częściowo penetrował do przestrzeni przedsiatkówkowej. Są to pacjenci oznaczeni w tabeli numerami 7 i 20. Obraz dna oka obserwowany u pacjenta nr 7 w tab. I przed leczeniem przedstawia ryc. 1.

Nr	Inicjały Initials	Wiek Age	Płeć Sex	Oko Eye	Rozpoznanie Diagnosis	Czas trwania krwotoku Duration of haemorrhage	Ostrość wzroku przed leczeniem Visual Acuity before treatment	Ostrość wzroku po leczeniu Visual Acuity after treatment	Czas obserwacji Observation time
1	KS	73	f	RE	AMD	14 days	0.03	0.06	18 mies.
2	AR	78	f	LE	macroaneurysma	<7 days	HM	0.2	12 mies.
3	JR	72	f	LE	AMD/ hypertension	<7 days	0.05	0,3/D-0,5	18 mies.
4	PO	77	m	LE	AMD/ hypertension	<7 days	0.1	0,6/D-0,5	24 mies.
5	TT	52	f	RE	angioid streaks	>14 days	CF	0.06	12 mies.
6	MS	83	f	LE	AMD	>14 days	0.04	0.1	12 mies.
7	ZM	68	m	LE	hypertension	25 days	CF	0.08	12 mies.
8	DM	23	m	RE	trauma	<7 days	0.2	0,3/D-0,5	30 mies.
9	AO	64	f	RE	high myopia	20 days	0.04	0.2	24 mies.
10	JM	44	f	LE	high myopia	<7days	0.04	0.1	24 mies.
11	JS	70	f	LE	AMD	>30 days	0.04	0.04	48 mies.
12	HK	74	f	LE	AMD	<7 days	HM	0.08	24 mies.
13	AM	22	f	RE	high myopia	>30 days	0.08	0.2	24 mies.
14	BA	61	f	LE	macroaneurysma	>30 days	0.02	0.7	4 mies.
15	KZ	61	m	RE	hypertension	>30 days	0.02	0.04	10 mies.
16	MK	44	m	LE	heredodegenerati on of retina	28 days	0.02	0.2	10 mies.
17	SD	77	f	RE	hypertension	>30 days	CF	0,1/D-1,25	10 mies.
18	JK	73	m	RE	AMD	>30 days	0,08/bokiem	0.3	12 mies.
19	EP	73	m	RE	AMD	>14 days	0.02	0.1	17 mies.
20	BB	71	m	RE	AMD	<7 days	CF	0.03	4 mies.

Tab. I. Zestawienie danych klinicznych pacjentów z krwotokiem podsiatkówkowym w plamce, leczonych doszkliskowym podaniem tPA i gazu SF6.

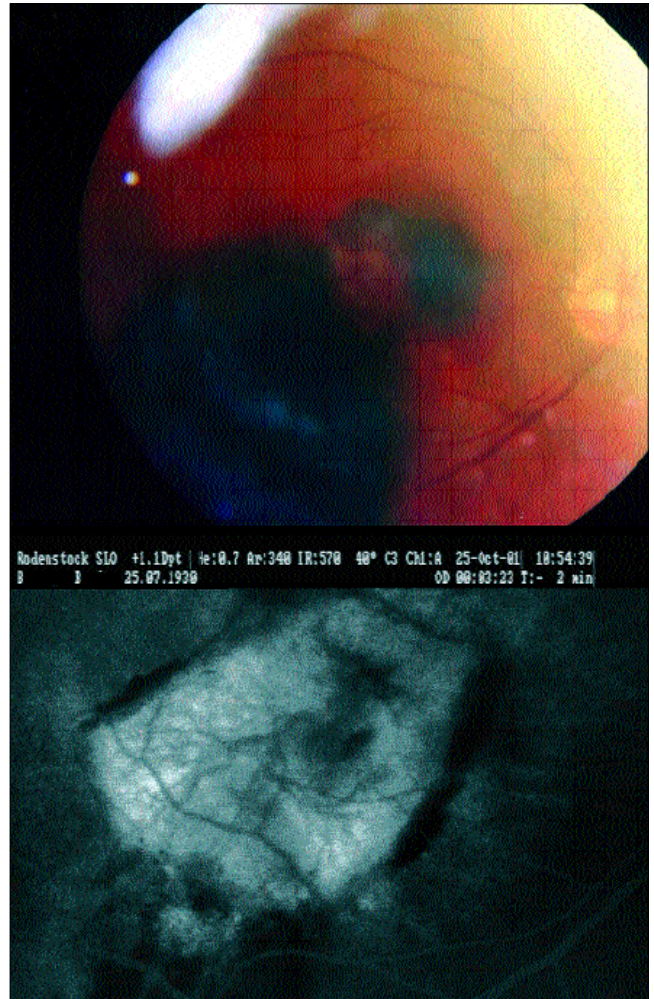
Tab. I. Clinical findings of patients with subretinal haemorrhages treated with intravitreal tPA and SF6 gas injection.



Ryc. 1. Pacjent nr 7 – obraz dna oka przed leczeniem i po jego zakończeniu (2-krotnie), krwawienie podsiatkówkowe w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Fig. 1. Patient number 7 – eye fundus before and after treatment (2 times), tubretinal haemorrhage in course arterial hypertension.

Okres, który upłynął od wystąpienia krwotoku w obrębie plamki, wyniósł w naszym materiale od 4 do ponad 30 dni.



Ryc. 2. Pacjent nr 20 – masywne krwawienie pod- i przedsiatkówkowe w przebiegu AMD, obejmujące cały obszar plamki. Leczenie przyniosło jedynie ograniczenie mroczka centralnego i niewielką poprawę ostrości wzroku.

Fig. 2. Patient number 20 – massive haemorrhage sub and before retina in course AMD. Treatment had only minimal effect.

Ostrość wzroku przed leczeniem wynosiła nie więcej niż 0,2 z najlepszą korekcją z dal (w większości przypadków poniżej 0,1).

Kwalifikacja chorych do leczenia doszkliskowo podanym tkankowym aktywatorem plazminogenu i gazem SF6 oprócz podstawowego wskazania uwzględniała wynik wnikliwego badania okulistycznego, wykluczającego m. in. obwodowe zmiany degeneracyjne predysponujące do odwarstwienia siatkówki, a także ogólny stan zdrowia pacjenta, umożliwiający utrzymywanie przez 24 godziny przymusowej pozycji ciała z głową w dół.

U pacjentów wykonywano dokumentację fotograficzną krwotoku na dnie oka, jak również badanie widzenia za pomocą aparatu OCTOPUS 101 z użyciem programu plamkowego.

Handlowy preparat r-tPA o nazwie Actilyse (Boehringer Ingelheim) dostępny jest w ampułkach o zawartości 20 mg suchej substancji. Z powodu wysokiej ceny leku, a także ze względu na wyniki badań nad trwałością roztworu tPA (12) zastosowaliśmy preparat rozpuszczony (w preparacie Sol-Ophthal) i podzielony w sterylnych warunkach na pojedyncze dawki, a następnie zamrożony do temperatury -70°C . Przed podaniem roztwór leku ogrzewany był do temperatury pokojowej.

Zabieg poprzedzały dezynfekcja skóry powiek i worka spojówkowego roztworem Povidone oraz znieczulenie kroplowe i podspojówkowe ksylokainą. Pod kontrolą mikroskopu operacyjnego preparat r-tPA wstrzykiwano za pomocą insulinówki w ilości 0,1 ml, tzn. 50 µg doszkliskowo w odległości 4 mm od rąbka.

Drugi etap zabiegu był wykonywany w większości przypadków po 24 godz. Poprzedzało go obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą 20% roztworu Mannitolu podanego w ilości 250 ml w formie kroplówki dożylniej. Polegał on na doszkliskowym podaniu 0,5 cm³ czystego gazu SF6 przez „pars plana”. U części pacjentów gaz podawano po upływie 1 godziny od doszkliskowego podania r-tPA.

Jeżeli po podaniu gazu następował wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego >40 mmHg, obniżano je, wykonując paracentezę z komory przedniej. W ciągu 24 godzin po podaniu gazu chorzy utrzymywali pozycję „twarzą ku dołowi”.

Badanie kontrolne było przeprowadzane trzykrotnie: po 24 godzinach, po 7 dniach i co najmniej po 3 miesiącach od zabiegu. Natychmiast po wchłonięciu się krwotoku w stopniu umożliwiającym wykonanie badania angiograficznego wykonywano AF, a u niektórych pacjentów również ICG, w celu uwidocznienia ewentualnej podsiatkówkowej błony włóknisto-naczyniowej. Kontrolowane były również pole widzenia oraz obwód siatkówki w trójlustrze Goldmanna.

Wyniki

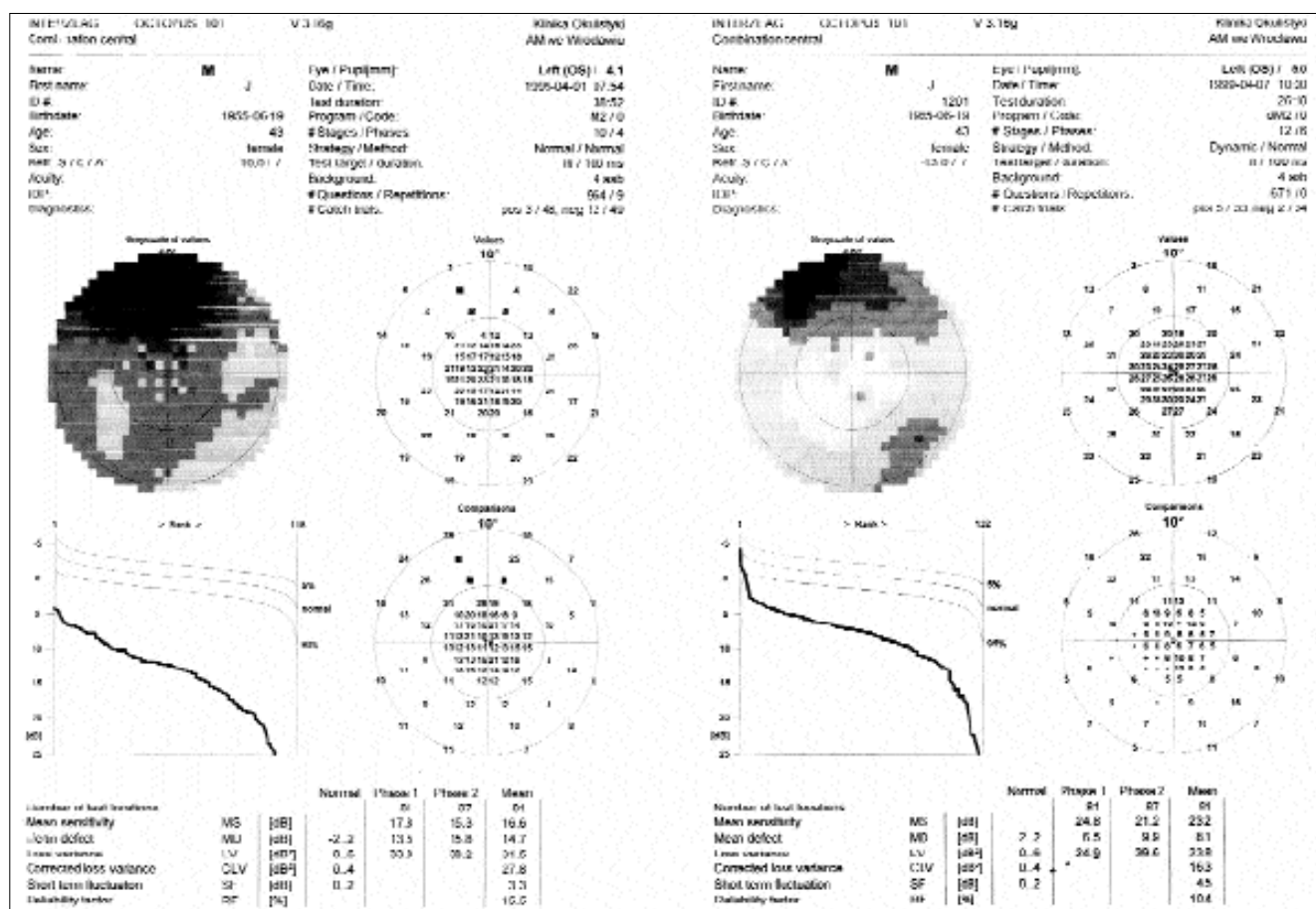
Wyniki obrazuje tab. I. Zostały one także przedstawione na ryc. 6. U 18 spośród 20 leczonych chorych wystąpiła trwała poprawa

ostrości wzroku. U wszystkich pacjentów uzyskaliśmy zmniejszenie mroczka centralnego potwierdzone wynikami badania pola widzenia. Fakt ten pacjenci oceniali jako wyraźną poprawę widzenia. Jeden z wyników badania centralnego pola widzenia (chory J. M. w tab. XX) przed leczeniem i po jego zakończeniu pokazuje ryc. 3.

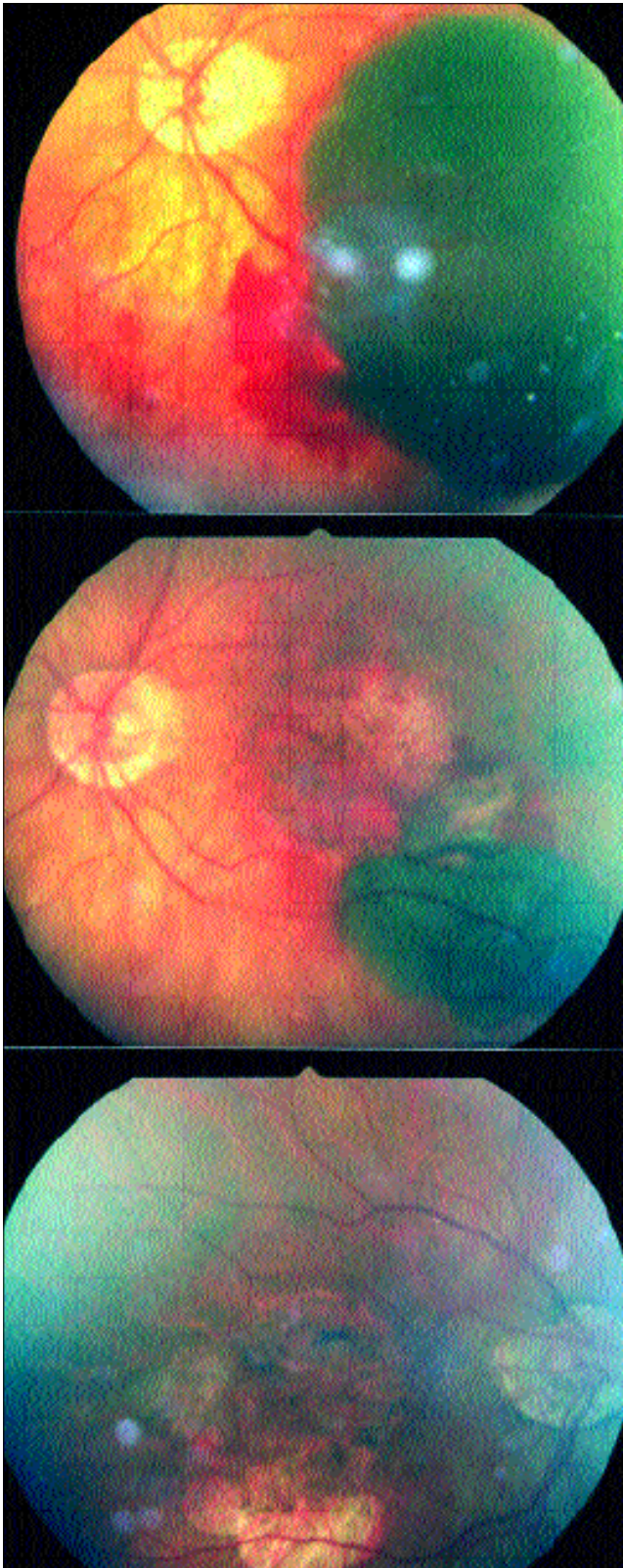
U większości pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi związanymi z wiekiem poprawa ostrości wzroku w dal nie przekraczała 0,1. W jednym przypadku (pacjentka J. R. w tab. III) nastąpiła poprawa ostrości wzroku do 0,3 w dal i do poziomu D-0,5 z bliska. Poprawa ostrości wzroku utrzymywała się przez 18 miesięcy, po których upływie wystąpiło ponowne krwawienie podsiatkówkowe bez subiektywnych objawów prodromalnych. Powtórzono leczenie tPA i gazem SF6 (4.08.2002 r.), nie uzyskując do chwili obecnej (wrzesień 2002 r.) poprawy widzenia. U chorej tej wcześniejsze krwawienie z błony neowaskularnej w oku towarzyszącym – pozostawione naturalnemu przebiegowi – spowodowało powstanie rozległej blizny i obniżenie ostrości wzroku do 0,1 przy całkowitym braku możliwości czytania tym okiem (ryc. 4).

U pacjenta Z. M. (w tab. VII) z nadciśnieniem tętniczym, u którego leczenie podjęto późno, tzn. 25 dni od wystąpienia krwotoku, zabieg był przeprowadzany dwukrotnie w odstępie 25 dni z powodu braku efektu po pierwszym podaniu r-tPA i gazu SF6. Powtórzone leczenie umożliwiło uzyskanie funkcjonalnej poprawy widzenia (ryc. 1).

U pacjentki A. R. (nr 2 w tab.) oraz u pacjenta B. A. (nr 14 w tab.) po rozpuszczeniu skrzepu za pomocą tPA i przemieszczeniu się krwi poza centrum plamki została wykonana ogniskowa laserofotokoagulacja makrotętniaka siatkówki (ryc. 5). W czasie 18-mie-



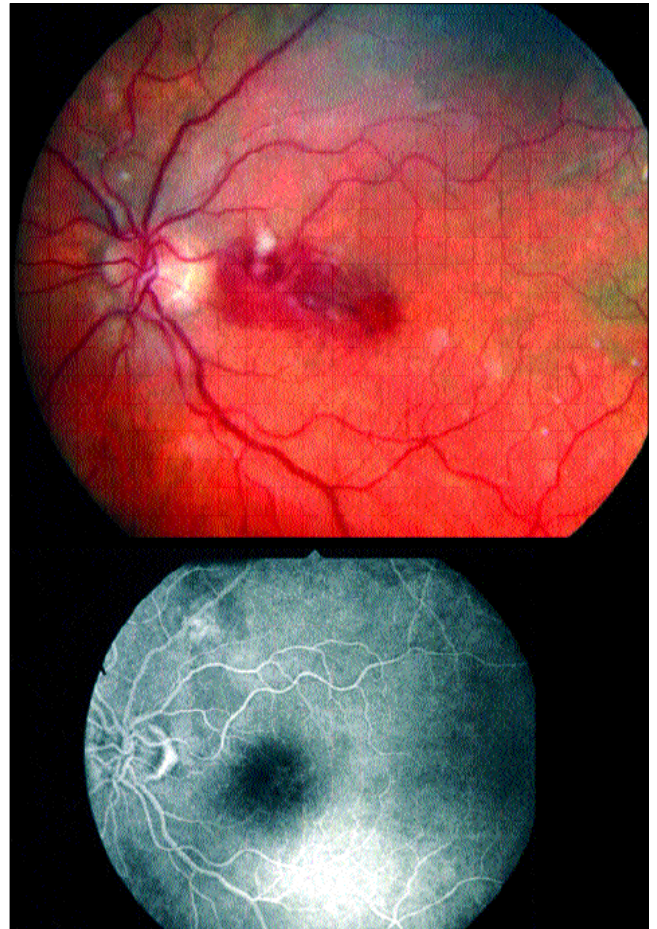
Ryc. 3. Pacjent nr 10 – ograniczenie mroczka centralnego w badaniu pola widzenia przed leczeniem i po jego zakończeniu.
Fig. 3. Patient number 10 – central scotoma before and after treatment.



Ryc. 4. Pacjent nr 3 z AMD. Obraz dna oka towarzyszącego w przebiegu samoistnym schorzenia oraz obraz dna oka, w którym leczenie pozwoliło utrzymać pełną ostrość wzroku do bliży przez 18 miesięcy.

Fig. 4. Patient number 4 – fellow eye picture (up) and treated eye (down). After 18 month visus was normal.

sięcej obserwacji u pacjentki A. R. utrzymywała się stabilizacja ostrości wzroku leczonego oka. U pacjenta B. A. ostrość wzroku



Ryc. 5. Pacjent nr 2 z makrotętniakiem siatkówki przed leczeniem (zdjęcie kolorowe) oraz kontrolna AF 18 miesięcy po leczeniu.

Fig. 5. Patient number 2 – retinal microane urysma before and 18 month after treatment (AF).

powróciła do 0,7. Po upływie 3 miesięcy w czasie wizyty kontrolnej stwierdzono u niego otwór w obrębie przyłożonej siatkówki, który zabezpieczono laserofotokoagulacją.

Omówienie wyników

Zaproponowany przez Heriotta (16) w 1996 r. mało inwazyjny sposób leczenia krwotoków podsiatkówkowych w plamce ma charakter objawowy. Efekt leczenia zależy przede wszystkim od charakteru schorzenia podstawowego. Leczenie to nie zapewnia całkowitego odzyskania utraconej funkcji, lecz jedynie częściową poprawę widzenia, którą również należy uznać za sukces terapeutyczny.

Za spektakularny sukces należy uznać poprawę widzenia uzyskaną u pacjentki nr 3, u której w oku towarzyszącym krwawienie podsiatkówkowe spowodowało powstanie rozległej blizny powodujące trwałe mroczek centralny. Leczenie krwotoku podsiatkówkowego w drugim oku pozwoliło zachować widzenie centralne i w związku z tym – zdolność czytania. Badanie kontrolne angiografii fluoresceinowej i angiografii z zieloną indocyaniną nie wykazało obecności błony naczyniowej neowaskularnej wymagającej dalszego leczenia. Wynik leczenia krwotoku podsiatkówkowego u pacjentki nr 3 pozwala stwierdzić, że u niektórych pacjentów z degeneracją starczą plamki, którzy tracą nagle widzenie w wyniku krwawienia podsiatkówkowego, leczenie objawowe pozwala zachować funkcję plamki. Zamiast pierwotnie aktywnej błony neowaskularnej

powstać może nieaktywne bliznowate uniesienie nabłonka barwnikowego, niepowodujące zagrożenia powtórny krwawieniem. Wynik leczenia u pacjentki nr 3 po przeprowadzonym leczeniu zgodny był z obserwacjami innych autorów (17,18,20), poprawa ostrości wzroku utrzymywała się przez 30 miesięcy. Dopiero po upływie tego czasu wystąpiło powtórne krwawienie podsiatkówkowe mimo braku widocznej błony neowaskularnej w kontrolnych badaniach angiograficznych. Krwotok poddano ponownie leczeniu doszkliskowym podaniem tPA i gazu SF₆, uzyskując poprawę ostrości wzroku do 0,125.

Krwawienie podsiatkówkowe często stanowi pierwszy objaw degeneracji starczej plamki, błona naczyniowa podsiatkówkowa w tym stadium schorzenia jest niewidoczna nawet w obrazach angiografii fluoresceinowej i indocyjaninowej. W naszej grupie pacjentów u żadnego pacjenta z degeneracją starczą plamki po przeprowadzonym leczeniu nie wykazano obecności jawnej błony naczyniowej wymagającej dalszej laserofotokoagulacji.

U żadnego pacjenta nie stwierdzono pogorszenia widzenia w obserwacji trwającej co najmniej 12 miesięcy. U pacjentki nr 11 leczenie podjęte zostało późno, w momencie zaawansowanych zmian bliznowatych, nie uzyskano więc znaczącej poprawy.

Czas, który upływa od momentu krwawienia do leczenia, wpływa na skuteczność terapii. W przypadku krwotoków trwających krócej niż 3 dni niektórzy autorzy proponują podanie doszkliskowe samego gazu rozprężającego, które powinno być w tych przypadkach skuteczne w przemieszczeniu krwotoku poza centrum (10). Podanie doszkliskowe tPA wcześniej niż 3 dni po wystąpieniu krwawienia może nieść ze sobą ryzyko powtórnego krwawienia.

W przypadku dłuższego okresu, tj. po upływie ponad 30 dni od incydentu krwawienia, nie można również wykluczyć możliwości poprawy (18). Dowodem na to jest sukces terapeutyczny, który osiągnęliśmy w przypadku pacjentów nr 17 (krwotok w przebiegu nadciśnienia) i 18 (krwotok w przebiegu AMD).

W przypadku braku poprawy po jednokrotnym podaniu tPA i gazu rozprężającego można powtórzyć to leczenie. U pacjenta nr 7 z rozległym i trwającym dłużej niż 25 dni krwotokiem podsiatkówkowym uzyskaliśmy poprawę dopiero po powtórzeniu leczenia. Można również wydłużyć czas utrzymywania pozycji „głową ku dołowi”; czas zalecany przez niektórych autorów wynosił nawet 7 dni (21).

Nie obserwowaliśmy krwawienia do komory ciała szklatego po podaniu tPA u żadnego pacjenta, mimo że inni autorzy opisują takie powikłanie. Konieczne może być wówczas przeprowadzenie „pars plana” witrektomii (10). Według niektórych największe ryzyko krwawienia doszkliskowego istnieje u pacjentów z makrotętniakami siatkówki, u których jednocześnie można spodziewać się największej poprawy po zastosowaniu leczenia tPA i gazem rozprężającym (18).

Proponowane leczenie jest godne polecenia również w przypadku krwawienia podsiatkówkowego w przebiegu krótkowzroczności degeneracyjnej, gdyż może ono wystąpić również u pacjentów stosunkowo młodych (pacjent nr 10 i 13).

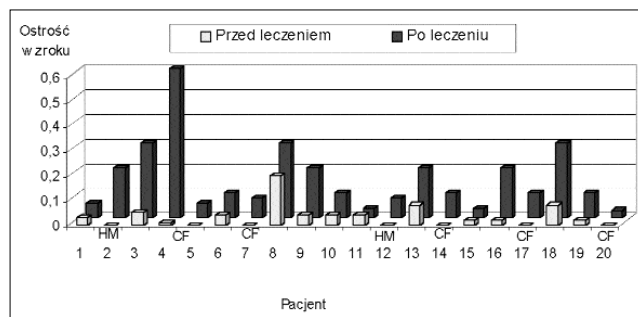
W badanej grupie pacjentów nie obserwowaliśmy toksycznego działania na siatkówkę tPA podawanego w dawce 50 mg. Większe dawki, tj. 100 mg tPA, podawane doszkliskowo przez innych badaczy powodowały wysiękowe odwarstwienie siatkówki (9). Niektórzy autorzy toksyczne działanie wiązali z fabrycznie dostarczonym rozpuszczalnikiem do tPA, zawierającym argininę.

Nie obserwowaliśmy takiego szkodliwego działania, rozpuszczając tPA w płynie ocznym Sol-Ophthal.

U wszystkich naszych pacjentów krwotok nie przekraczał łuków naczyniowych. Gdy krwotoki są rozleglejsze, konieczne może być wykonanie witrektomii połączonej z usunięciem krwotoku. W tych przypadkach wcześniejsze doszkliskowe podanie tPA upłynni krwotok podsiatkówkowy, co ułatwi jego usunięcie (19).

Największe niebezpieczeństwo w przypadku operacyjnego usuwania krwotoku podsiatkówkowego stanowi nieodwracalne uszkodzenie nabłonka barwnikowego, co jest przyczyną braku poprawy widzenia, mimo sukcesu anatomicznego.

Wadą przeprowadzonych przez nas badań nad mniej inwazyjną metodą jest ich retrospektywny charakter oraz brak grupy kontrolnej. Nasze obserwacje powinny zachęcać do stosowania



Ryc. 6. Wykres porównawczy ostrości wzroku u poszczególnych pacjentów przed leczeniem i po jego zakończeniu.

Fig. 6. Visual acuity before and after treatment in each patient.

Pacjent	Ostrość wzroku przed leczeniem	Ostrość wzroku po leczeniu
1	0,03	0,06
2	<0,01	0,2
3	0,05	0,3
4	0,1	0,6
5	<0,02	0,06
6	0,04	0,1
7	<0,02	0,08
8	0,2	0,3
9	0,04	0,2
10	0,04	0,1
11	0,04	0,04
12	<0,01	0,08
13	0,08	0,2
14	<0,02	0,1
15	0,02	0,04
16	0,02	0,2
17	<0,02	0,1
18	0,08	0,3
19	0,02	0,1
20	<0,02	0,03

Tab. II. Dane do ryc. 6.

Tab. II. Findings to fig. 6.

tej nieskomplikowanej procedury z użyciem tPA i gazu rozprężającego.

Wnioski

1. Leczenie krwotoków podsiatkówkowych w plamce za pomocą doszkliskowo podanego tPA i gazu rozprężającego jest prostą, bezpieczną i tanią metodą.
2. Proponowane leczenie najlepiej jest podjąć przed upływem 7 dni od wystąpienia krwawienia.
3. Po zresorbowaniu się krwotoku należy rozważyć konieczność dalszego leczenia.

PIŚMIENNICTWO: 1. Toth C. A., Morse L. S., Hjelmeland L. M., Landers M. B.: *Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal haemorrhage*. Arch. Ophthalmol., 1991, 109, 723-729. 2. Pennica D., Holmes W. E., Kohr W. J. i wsp.: *Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in E. coli*. Nature, 1983, 301, 214-221. 3. Bertram B., Wolf S., Fisches H., Schulte K., Hohberg A., Reim M.: *Lysebehandlung bei retinalen Arterienverschlüssen mit Plasminogen-Aktivator*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1991, 198, 295-300. 4. Hesse L.: *Gewebe-Plasminogen Aktivator*. Ophthalmologe, 1997, 94, 366-371. 5. Oficjalska-Młyńczak J., Marek J., Zajac-Pytrus H., Niżankowska M. H., Kozirowska M.: *Tkankowy aktywator plazminogenu w leczeniu błon włóknistych po operacji zaćmy*. Klinika Oczna, 1996, 98 (6), 423-425. 6. Ibanez H. E., Williams D. F., Thomas M. A., Ruby A. J., Meredith T. A., Boniuk I., Grand M. G.: *Surgical management of submacular hemorrhage*. Arch. Ophthalmol., 1995, 113, 62-69. 7. Laatikainen L., Mattila J.: *Tissue plasminogen activator (tpa) to facilitate removal of post-traumatic submacular hemorrhage*. Acta Ophthalmol. Scand., 73, 361-362. 8. Levis H.: *Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage*. Am. J. Ophthalmol., 1994, 118, 559-568. 9. Hesse L., Schmidt J., Kroll P.: *Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and*

gas. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1999, 237, 273-277. 10. Ohji M., Saito Y., Hayashi A., Levis J. M., Tano Y.: *Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator*. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 1326-1332. 11. Scheider A., Guendisch O., Kampik A.: *Surgical extraction of subfoveal choroidal new vessels and submacular hemorrhage in age related macular degeneration: Results of a prospective study*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1999, 237, 10-15. 12. Jaffe G. J., Green G. D., Abrams G. W.: *Stability of Recombinant Tissue Plasminogen Activator*. Am. J. Ophthalmol., 1989, 108, 90-91. 13. Jaffe G. J., Lewis H., Han D. P.: *Treatment of postvitrectomy fibrin pupillary block with tissue plasminogen activator*. Am. J. Ophthalmol., 1989, 108, 170-175. 14. Moon J., Chung S., Myong S., Park C., Rhee S.: *Treatment of postcataract fibrous membranes with tissue plasminogen activator*. Ophthalmology, 1992, 99, 1256-1259. 15. Bennett S. R., Folk J. C., Blodi C. F., Klugman M.: *Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage*. Am. J. Ophthalmol., 1990, 109, 33. 16. Heriot W. J.: *Intravitreal gas and tPA: an outpatient procedure for submacular hemorrhage*. Aust. NZ J. Ophthalmol. (in press). 17. Hassan A. S., Johnson M. W., Schneiderman T. E., Regillo C. D., Tornambe P. E., Poliner L. S., Blodi B. A., Elner S. G.: *Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement*. Ophthalmology, 1999, 106, 1900-1907. 18. Buhl M., Scheider A., Schonfeld C. L., Kampik A.: *Intravitreale rt-PA- und Gaseingabe bei submakularer Blutung*. Ophthalmologe, 1999, 96, 792-796. 19. Meier P., Zeumer C., Jochmann C., Wiedemann P.: *Submakulare Blutungen Therapie mit Gewebe-Plasminogen-Aktivator und SF6-Gas*. Ophthalmologe, 1999, 96, 643-647. 20. Johnson M. W.: *Pneumatic displacement of submacular hemorrhage*. Curr. Opin. Ophthalmol., 2000, 11, 201-206. 21. Leguay J. M., Gastaud P.: *Traitement des hematomes sous-retiens compliquant une DMLA par injection intravitreenne de tPA et de gaz*. J. Fr. Ophthalmol., 2000, 23, 8, 797-801.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.12.2002 r. (177).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Jolanta Oficjalska-Młyńczak
Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej
we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 2a
50-368 Wrocław