

CYJANOAKRYLOWE KLEJE TKANKOWE W LECZENIU SCHORZEŃ PRZEDNIEGO ODCINKA GAŁKI OCZNEJ

ANNA KUBICZ, MAREK SZALIŃSKI, MARTA MISIUK-HOJŁO

Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Cyjanoakrylowe kleje tkankowe po raz pierwszy zostały zsyntetyzowane w 1949r. przez H. Coovera. Związki te wykorzystywane są w medycynie od ponad 50 lat. Główną zaletą syntetycznych klejów tkankowych jest tani i prosty proces produkcyjny, który umożliwia ich wykorzystanie na szeroką skalę w wielu zabiegach dziedzinach medycyny. Daje to im przewagę nad klejami pochodzenia biologicznego (np. pochodne fibrynowe), których otrzymywanie jest skomplikowane i kosztowne.

Po raz pierwszy cyjanoakrylowe kleje tkankowe zastosowano w okulistyce w 1968r. w leczeniu owrzodzenia rogówki. Obecnie związki te są szeroko wykorzystywane w okulistyce, przede wszystkim w leczeniu schorzeń przedniego odcinka oka; m. in. ścieńczeń, owrzodzeń i perforacji rogówki.

W pracy przedstawione zostały możliwe zastosowania klejów tkankowych cyjanoakrylowych w okulistyce, ze szczególnym uwzględnieniem przedniego segmentu oka. Opisano metodę aplikacji substancji adhezyjnej na powierzchnię zmienionej chorobowo rogówki.

Na podstawie analizy przeprowadzonych w wielu ośrodkach badań klinicznych, przedstawiono zalety i wady oraz efekty terapeutyczne stosowania cyjanoakrylowych klejów tkankowych, w leczeniu chorób rogówki. W najnowszych doniesieniach opisano wyniki badań, nad wykorzystaniem związków cyjanakrylowych w chirurgii przedniego odcinka oka do uszczelniania ran, powstałych po nacięciu rogówki podczas zabiegu fakoemulsyfikacji zaćmy.

W artykule zawarto również informacje o prowadzonych badaniach doświadczalnych, dotyczących zastosowania cyjanoakrylowych klejów tkankowych w chirurgii witreoretinalnej oraz w chirurgicznym leczeniu jaskry.

Słowa kluczowe: kleje tkankowe, związki cyjanoakrylowe, owrzodzenie rogówki, schorzenia rogówki

THE CYANOACRYLATE TISSUE ADHESIVES IN TREATMENT DISEASES OF THE ANTERIOR EYE SEGMENT

Summary

The cyanoacrylates were first synthesized in 1949 by H. Coover. They are used in medicine for over 50 years.

The main advantage of synthetic tissue adhesives is cheap and simple production process, which gives possibility of using the cyanoacrylates in many surgical disciplines of medicine. That makes also synthetic tissue adhesives better than biological tissue glue (for example fibrin- based adhesives) which preparation is much more complicated and expensive.

Nowadays the cyanoacrylates are often used in ophthalmology, mostly in treatment diseases of the anterior segment - for example corneal thinning, ulceration and perforation of cornea.

In this paper possible uses of cyanoacrylate tissue adhesives in ophthalmology are presented. The method of application of the cyanoacrylates on the surface of damaged cornea is presented.

On base of analysis provided in many clinical centres, the advantages, disadvantages and clinical effects of using tissue adhesives are discussed in this paper. The latest results of using cyanoacrylate tissue adhesives in anterior segment surgery, especially in closing corneal incisions made during cataract operation are presented too.

The article contains also information about experimental researches relating to application tissue glue in vitreoretinal surgery and operative glaucoma treatment.

WPROWADZENIE

Cyanoakrylowe kleje tkankowe są wykorzystywane w medycynie od ponad 50 lat. Po raz pierwszy związki cyanoakrylowe zostały zsyntetyzowane w latach 40. XX wieku przez H. Coovera [1]. Ich właściwości adhezyjne zostały początkowo wykorzystane do produkcji popularnego, używanego powszechnie do dzisiaj kleju.

W latach 60. XX wieku zaczęto stosować związki cyanoakrylowe jako kleje tkankowe w zabiegowych dziedzinach medycyny, początkowo w chirurgii ogólnej, a z czasem w chirurgii naczyniowej, dermatochirurgii i okulistyce. Po raz pierwszy w leczeniu chorób oczu klej tkankowy został zastosowany w 1968 r. u pacjenta z perforacją rogówki [3].

Obecnie kleje cyanoakrylowe w okulistyce są wykorzystywane przede wszystkim w leczeniu schorzeń rogówki, ale ostatnio znajdują też zastosowanie przy zabiegach operacyjnych w zakresie przedniego odcinka oka.

Kleje tkankowe można podzielić na dwie główne grupy:

- syntetyczne (pochodne cyanoakrylowe),
- biologiczne (pochodne fibrynowe).

Pochodne cyanoakrylowe, to związki występujące w postaci płynnych monomerów, które gwałtownie polimeryzują w obecności wody, tworząc w ten sposób stabilne łańcuchy łączące dwie wiązane ze sobą powierzchnie. Z uwagi na fakt, że nie ulegają one biodegradacji a produkty ich rozpadu mogą działać toksycznie na żywe tkanki, stosowane są głównie na słabo unaczynione tkanki powierzchowne.

Pochodne fibrynowe mają nieco inne właściwości. Wiążąc wodę mniej gwałtownie, wytwarzają słabsze połączenia niż związki cyanoakrylowe. Zaletą pochodnych fibrynowych jest związana z ich biologicznym pochodzeniem niższa toksyczność związków, powstających w procesie biodegradacji. Dzięki temu możliwe jest zastosowanie klejów fibrynowych również w tkankach o większym stopniu ukrwienia, jak np. tkanka mięśniowa. Pochodzenie biologiczne stanowi jednak również wadę, ponieważ wiąże się z ryzykiem przeniesienia wirusów takich jak HIV czy wirusów zapalenia wątroby. Proces technologiczny otrzymywania klejów fibrynowych jest zdecydowanie dłuższy, bardziej skomplikowany i droższy, niż w przypadku klejów syntetycznych.

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie możliwych zastosowań w okulistyce pochodnych cyjanoakrylowych, jako klejów tkankowych w leczeniu chirurgicznym i zachowawczym schorzeń przedniego odcinka oka.

HISTORIA

Początek historii pochodnych cyjanoakrylowych to lata 40. XX wieku. W latach 60. zaczęto wykorzystywać je w medycynie. Na rozpowszechnienie tych związków jako klejów tkankowych, będących alternatywą dla klasycznej metody zabezpieczania ran szwami chirurgicznymi, miała niewątpliwie wpływ wojna w Wietnamie. Tam właśnie po raz pierwszy zastosowano na szeroką skalę kleje cyjanoakrylowe do zaopatrywania ran. Była to metoda szybka i skuteczna, zaś jej efekt był porównywalny z tradycyjnym szyciem nićmi chirurgicznymi [1].

Używane w owym czasie krótkołańcuchowe pochodne cyjanoakrylowe miały jednak szereg działań ubocznych. Powodowały między innymi miejscowy odczyn zapalny skóry, zaczerwienienie i podwyższoną ciepłotę ciała [1]. Z czasem odkryto, że działania niepożądane mogą być w znacznym stopniu zminimalizowane poprzez wykorzystanie pochodnych o dłuższych łańcuchach. Pochodne te ulegają wolniejszemu rozpadowi, a związki uwalniane podczas tego procesu nie osiągają stężeń szkodliwych dla tkanek żywych.

W chwili obecnej na rynku medycznym dostępne są następujące preparaty klejów cyjanoakrylowych:

- Indermil (cyjanoakrylan 2-butylu; Sherwood, Davis and Geck, USA),
- Histoacryl (cyjanoakrylan 2-butylu; B. Braun, Melsungen, Germany),
- Histoacryl Blue (cyjanoakrylan N-butylu; B. Braun),
- Nexacryl (cyjanoakrylan N-butylu Closure Medical, Raleigh, NC, USA),
- Dermadond (cyjanoakrylan 2-oktylu; Closure Medical) [4].

WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE I CHARAKTERYSTYKA POCHODNYCH CYJANOAKRYLOWYCH

Cyjanoakrylaty to estry kwasu cyjanoakrylowego. Powstają w reakcji syntezy, w której otrzymuje się prepolimer, ten zaś poddany zostaje działaniu wysokiej temperatury, wskutek czego rozpada się do postaci płynnej, złożonej z licznych monomerów. W tej formie jest dostępny jako produkt medyczny. Płynny monomer polimeryzuje gwałtownie w obecności wody lub w wilgotnym środowisku tkanek, tworząc silne długie łańcuchy polimerowe [1].

Pochodne o krótkich łańcuchach (metylowe, etylowe) wykazują bardziej nasilone działanie toksyczne na tkanki, powodując zadrażnienie i stan zapalny. Toksyczność jest w zasadzie powodowana przez produkty rozpadu (m. in. formaldehyd), które uwalniają się szybko i w ilościach tak dużych, że nie mogą być wystarczająco szybko z tkanki wyeliminowane i osiągają stężenie szkodliwe. Z kolei związki o łańcuchach dłuższych (butylowe, oktylowe) mają znacznie wolniejszy proces degradacji, w związku z czym charakteryzują się mniejszą toksycznością [4].

Działanie pochodnych cyjanoakrylowych jest także zróżnicowane w zależności od rodzaju tkanki. Im tkanka bardziej uwodniona (ukrwiona), tym działania niepożądane są silniejsze. W związku z powyższym w okulistyce kleje tkankowe wykorzystuje się głównie w leczeniu chorób rogówki, która nie posiada własnego unaczynienia [4].

Związki cyjanoakrylowe mają także ciekawe właściwości przeciwbakteryjne w stosunku do drobnoustrojów gramm-dodatnich. Cecha ta bywa wykorzystywana w próbach klinicznych leczenia bakteryjnych chorób rogówki. Nie należy jednak zapominać o tym, że utrudniają one penetrację antybiotyków, jak i ocenę kliniczną stanu rogówki w przypadku zakażenia, a opisane zostały przypadki zarówno zakażenia bakteryjnego jak i grzybiczego rogówki, po zastosowaniu kleju cyjanoakrylowego [19].

ZASTOSOWANIE W OKULISTYCE

Kleje cyjanoakrylowe są stosowane najczęściej w leczeniu perforacji, ścięczenia oraz owrzodzeń rogówki. Znajdują również rzadziej zastosowanie w chirurgii przedniego odcinka oka.

Z badań przeprowadzonych przez Moschos i wsp. w latach 1980-1995 na grupie 385 pacjentów wynika, że kleje cyjanoakrylowe mogą być wykorzystywane w leczeniu perforacji rogówki [5]. Szczególnie dobrze sprawdzają się, jeżeli ubytek ma średnicę mniejszą niż 3mm. Leczenie polega na aplikacji kleju cyjanoakrylowego na miejsce perforacji rogówki, a następnie nałożeniu na gałkę oczną miękkiej, terapeutycznej soczewki kontaktowej. Następnie stosowano miejscową antybiotykoterapię w postaci kropli.

Wyniki badań okazały się bardzo zachęcające. U 3 pacjentów doszło do hipotonii ocznej, a u dwóch do zakażenia bakteryjnego, poza tym nie zaobserwowano innych poważnych powikłań. Również w przypadkach perforacji o średnicy większej niż 3mm, zaobserwowano znaczną poprawę stanu miejscowego. Dzięki zastosowaniu tej terapii w kilku ciężkich przypadkach możliwe było uniknięcie usunięcia gałki ocznej [5]. Podobne badania zostały przeprowadzone przez Setlika i wsp. [6]. U dwudziestu pacjentów z perforacją rogówki o średnicy do 3mm zastosowano cyjanoakrylan izobutyli. U blisko 80% pacjentów odnotowano znamienne poprawę ostrości wzroku, a ponad połowa objętych badaniem, została w pełni wyleczona [6].

Z powyższych doniesień można wywnioskować, że zastosowanie klejów cyjanoakrylowych w leczeniu perforacji rogówki jest metodą skuteczną, znacznie zwiększającą szansę wyleczenia. Jednak ze względu na toksyczność pochodnych cyjanoakrylowych w stosunku do ludzkich tkanek, o czym była mowa wcześniej, niezwykle istotna jest precyzyjna technika aplikacji kleju. Jako pierwszy opisał ją Refojo [7], a później Vote i Elder zmodyfikowali jego metodę [4].

Zasadniczo procedura aplikacji kleju wygląda następująco: kropla kleju jest umieszczana na niewielkim krążku wykonanym z nie przywierającej do kleju substancji. Krążek jest następnie osadzany przy użyciu maści na aplikatorze (może to być przykładowo cienki patyczek). Następnie w ten sposób przygotowana porcja kleju jest наносzona na oczyszczone z martwiczych tkanek i nabłonka oraz osuszone brzegi perforacji rogówki. Takie przygotowanie miejsca aplikacji jest konieczne, by mogło dojść do prawidłowej adhezji i związania kleju. Jako opatrunek nakłada się na gałkę oczną miękką soczewkę kontaktową [3].

Uniknięcie przypadkowego przedostania się kleju do przedniej komory oka jest istotne, ze względu na znaczną toksyczność związków cyjanoakrylowych wobec komórek śródbłonka rogówki i dla soczewki. W tym celu przed aplikacją kleju komorę przednią oka wypełnia się wiskoelastykiem lub powietrzem [3]. Procedurę tę przeprowadza się w miejscowym znieczuleniu kroplowym, przy użyciu biomikroskopu.

Przedstawiona technika aplikacji kleju cyjanoakrylowego może być wykorzystywana przy pokrywaniu zarówno perforacji, jak i ścieńczeń rogówki [4]. Metoda ta pozwala na uzyskanie gładkiej powierzchni rogówki po zakończeniu leczenia, podczas gdy bezpośrednie naniesienie kleju na uszkodzoną rogówkę, nie daje tak dobrego efektu. Wygojona powierzchnia jest wówczas zwykle pofałdowana, co skutkuje gorszą końcową ostrością wzroku [4].

Kleje cyjanoakrylowe stosowane są również w leczeniu owrzodzeń rogówki o etiologii zakaźnej (bakteryjnej, grzybiczej), immunologicznej, czy też powstałych wskutek oparzeń substancjami żrącymi.

Zachęcającym wynikiem zakończyły się badania Golubovica, przeprowadzone na pacjentach zagrożonych perforacją rogówki w przebiegu owrzodzeń rogówki o różnej etiologii (zakaźnej, immunologicznej, po oparzeniach), w których u ponad 70% pacjentów uzyskano wynabłonkowanie owrzodzenia po zastosowaniu kleju tkankowego [8].

W podobnych badaniach uzyskano poprawę także u blisko 70% pacjentów, po zastosowaniu kleju cyjanoakrylowego w leczeniu owrzodzeń rogówki o podłożu immunologicznym [9].

Garg i wsp. przeprowadzili badania u 73 pacjentów z grzybiczym zapaleniem rogówki, któremu towarzyszyło znacznego stopnia ścieńczenie lub perforacja rogówki. W leczeniu zastosowano aplikację cyjanoakrylanu N-butyłu na rogówkę oraz miękką soczewkę kontaktową w roli opatrunku. Ponadto u pacjentów stosowano leki przeciwgrzybicze ogólnie i miejscowo. U ponad połowy pacjentów zmiany na rogówce wycofały się z wytworzeniem blizny [10].

Kleje cyjanoakrylowe są również często wykorzystywane do uszczelniania jatrogennych ran, powstałych po nacięciu rogówki podczas operacji zaćmy [11]. Obecnie mogą być także używane w celu mocowania mięśni gałkoruchowych po ich repozycji w operacjach zeza [3]. Z innych zastosowań w okulistyce zabiegowej wymienić można również wykorzystanie kleju cyjanoakrylowego do mocowania plomb twardówkowych, podczas operacji odwarstwień siatkówki [3].

Istnieją także doniesienia o próbach zastosowania cyjanoakrylatów do wykonywania częściowego zamknięcia powiek (zamiast tradycyjnej tarsorafii za pomocą szwów), które jest skuteczną metodą leczenia nie gojących się ubytków nabłonka rogówki [12]. Opisano też zastosowanie kleju cyjanoakrylowego do zamknięcia cięcia skórniego, w operacji opadnięcia powieki górnej [13] oraz do zaopatrzenia rany skóry w czasie zabiegu dakrocystorinostomii [14].

Nowatorskim wykorzystaniem cyjanoakrylatów w okulistyce zabiegowej jest użycie ich do usunięcia wewnętrznej ściany kanału Schlemma, w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadkach zaawansowanej jaskry [3]; procedura ta jest jednak jak do tej pory w fazie eksperymentalnej i nie jest powszechnie stosowana.

Wykorzystanie związków cyjanoakrylowych jako klejów tkankowych może dawać wiele korzyści, zarówno w zabiegowym jak i zachowawczym leczeniu chorób oczu. Kleje tkankowe są z powodzeniem stosowane w leczeniu schorzeń rogówki, a stale są prowadzone badania nad kolejnymi możliwościami ich wykorzystania.

NOWOŚCI I PERSPEKTYWY

Najbardziej rozpowszechnione w okulistyce, a także w innych zabiegowych dziedzinach medycyny (takich jak chirurgia ogólna, naczyniowa czy endoskopowa, dermatochirurgia) są kleje cyjanoakrylowe. Stosuje się je z powodzeniem od kilkadziesiąt lat i znalazły one już swoje stałe miejsce w świecie medycznym. Cały czas trwają prace badawcze nad kolejnymi możliwościami ich wykorzystania. Równolegle jednak przeprowadzane są badania nad zastosowaniem nowych substancji, jeszcze lepiej pełniących funkcje adhezyjne, o mniej nasilonych działaniach niepożądanych i toksycznych.

Jednym z nowych polimerów znajdujących zastosowanie w okulistyce jest glikol polietylenowy. Wykorzystuje się go jako tzw. ochronny czynnik powierzchniowy [15].

W ostatnim czasie prowadzone są także badania nad wykorzystaniem hydrożelu jako substancji adhezyjnej, mogącej znaleźć zastosowanie w uszczelnianiu śródoperacyjnych cięć rogówki. Jak dotąd hydrożel stosowany był jedynie podczas badań prowadzonych na królikach. Efekty prowadzonych eksperymentów wydają się być obiecujące, zwłaszcza w przypadku cięć o długości nie przekraczającej 5mm [16].

W podobnych badaniach na oczach królików, wykazano skuteczność pochodnej siarczanu chondroityny w zamykaniu ran rogówki powstałych w czasie operacji [17].

Nowością są również próby wykorzystania pochodnych polisacharydowych do zaopatrywania ran rogówki. Obiecujący jest fakt, że związki te nie wykazują toksycznego działania w stosunku do śródbłona rogówki, jak ma to miejsce przy stosowaniu klejów cyjanoakrylowych [18].

WNIOSKI

1. Kleje cyjanoakrylowe są szeroko rozpowszechnione w chirurgii okulistycznej i stanowią doskonałą alternatywę dla klasycznych szwów chirurgicznych. Wykorzystywane są one powszechnie w leczeniu owrzodzeń i perforacji rogówki.

2. Obecnie istnieje szereg substancji o właściwościach adhezyjnych, wykorzystywanych jako kleje tkankowe w okulistyce. Różne właściwości poszczególnych związków powinny być brane pod uwagę, podczas podejmowania decyzji o ich zastosowaniu.

3. W związku z różnorodnością klejów tkankowych, a co za tym idzie różnymi ich wadami i zaletami, trudne jest ustalenie standardu postępowania. W zaistniałej sytuacji ostateczną decyzję podejmować musi lekarz, kierując się dobrem pacjenta.

4. Postępy w nauce związane z wykorzystaniem klejów tkankowych, prowadzą do bardziej wydajnego i skutecznego oraz tańszego leczenia wielu poważnych schorzeń okulistycznych.

LITERATURA

- [1] Coover H. N., Joyner F. B., Sheerer N. H.: Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesive. In: Special Technical Papers. (1959), 5, 413-417.
- [2] Nathan D.: Schwade Wound Adhesives, 2-octyl. CA Medicine article; 10, April 2002.
- [3] Chan S. M., Boisjoly H.: Advances in the use of adhesives in ophthalmology. Curr Opin. Ophthalmol. (2004) Aug, 15, 4, 305-310.
- [4] Vote B. J., Elder M. J.: Cyanoacrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature. Clin Experiment Ophthalmol. (2000) Dec, 28, 6, 437-442.
- [5] Moshos M., Droutsas D., Boussalis P.: Clinical experience with cyanoacrylate tissue adhesive. Doc. Ophthalmol. (1996-1997), 93, 3, 237-245.
- [6] Setlik D. E., Seldomridge D.L, Adelman R. A.: The effectiveness of isobutyl cyanoacrylate tissue adhesive for the treatment of corneal perforations. Am. J. Ophthalmol. (2005) Nov. 140, 5, 920-921.

- [7] Refoj M. F., Dohlmsn C. H., Ahmad B.: Evaluation of adhesives for corneal surgery. *Arch. Ophthalmol.* (1968), 80, 645-656.
- [8] Golubovic S., Parunovic A.: Cyanoacrylate glue in the treatment of corneal ulcerations. *Fortchr. Ophthalmol.* (1990), 87, 4, 378-381.
- [9] Bogadhi B., Levy C., Votan P.: Value of cyanoacrylate tissue adhesives in peripheral cornela ulcers of inflammatory origin. *J. Fr. Ophthalmol.* (1996), 19, 2, 127-132.
- [10] Garg P., Gopinathan U., Nutheti R.: Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in fungal keratitis. *Cornea.* (2000) Jul; 22, 5, 405-408.
- [11] Meskin S. W., Ritterband D. C., Shapiro D. E.: Liquid bandage (2-octyl cyanoacrylate) as a temporary wound barrier in clear corneal cataract surgery. *Ophthalmology.* (2005) Nov; 112, 11, 2015-2021. Epub. 2005 Sep. 12.
- [12] Donnefeld E. D., Perry H. D., Nelson D. B.: Cyanoacrylate temporary tarsorrhaphy in the management of corneal epithelial defects. *Ophthalmic. Surg.* (1991) Oct; 22, 10, 592-603.
- [13] Greene D., Koch R. J., Goode R. L.: Efficacy of octyl-2-cyanoacrylate tissue glue in blepharoplasty. A prospective controlled study of wound-healing characteristics. *Arch. Facial. Plast. Surg.* (1999), Oct-Dec; 1, 4, 292-296.
- [14] McKinley S. H., Yen M. T.: Octyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive in external dacryocystorhinostomy. *Ophthl. Plast. Reconstr. Surg.* (2005) May; 21, 3, 197-200.
- [15] Bhatia S. S.: Ocular surface sealants and adhesives. *Ocul. Surf.* (2006) Jul; 4, 3, 146-154.
- [16] Kalayci D., Fukuchi T., Edelman P.G.: Hydrogel tissue adhesive for sealing corneal incisions. *Ophthalmic. Res.* (2003) May-Jun; 35, 3, 173-176.
- [17] Reyes J.M., Herretes S., Pirouzmanesh A.: A modified chondroitin sulfate aldehyde adhesive for sealing corneal incisions. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2005) Apr; 46, 4, 1247-1250.
- [18] Bhatia S. K., Arthur S. D., Chenault H. K.: Polysaccharide-based tissue adhesives for sealing corneal incisions. *Curr. Eye Res.* (2007) Dec; 32, 12, 1045-1050.
- [19] Cavanaugh T. B., Gottsch J. D.: Infectious keratitis and cyanoacrylate adhesive. *Am. J. Ophthalmol.* (1991) Apr; 111, 4, 466-472.

Adres autorów

Katedra i Klinika Okulistyki AM
ul. Chałubińskiego 2a, 50-368 Wrocław
tel. (071)784-24-27
e-mail: klinika@okulist.am.wroc.pl