

ГЛАУКОМИ

българско научно медицинско списание

ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО (БГД)

www.bgsbg.net

Резултати от скринингова програма за откриване на пациенти с глаукома на територията на Североизточна България за 2016 г.

Results of Screening Program for Detection of Patients with Glaucoma on the Territory of North – Eastern Bulgaria for 2016

Съдови дисрегулации – рисков фактор за прогресията на глаукомната оптична невропатия

Vascular Dysregulations – Risk Factor for Glaucomatous Optic Neuropathy

Глаукома или вариант на нормата. Предизвикателството на малките дискове

Glaucoma or normal variant. The challenge of small optic discs

Съвременни аспекти и значение на лекарствените продукти в развитието и терапията на сухо око при пациенти с глаукома

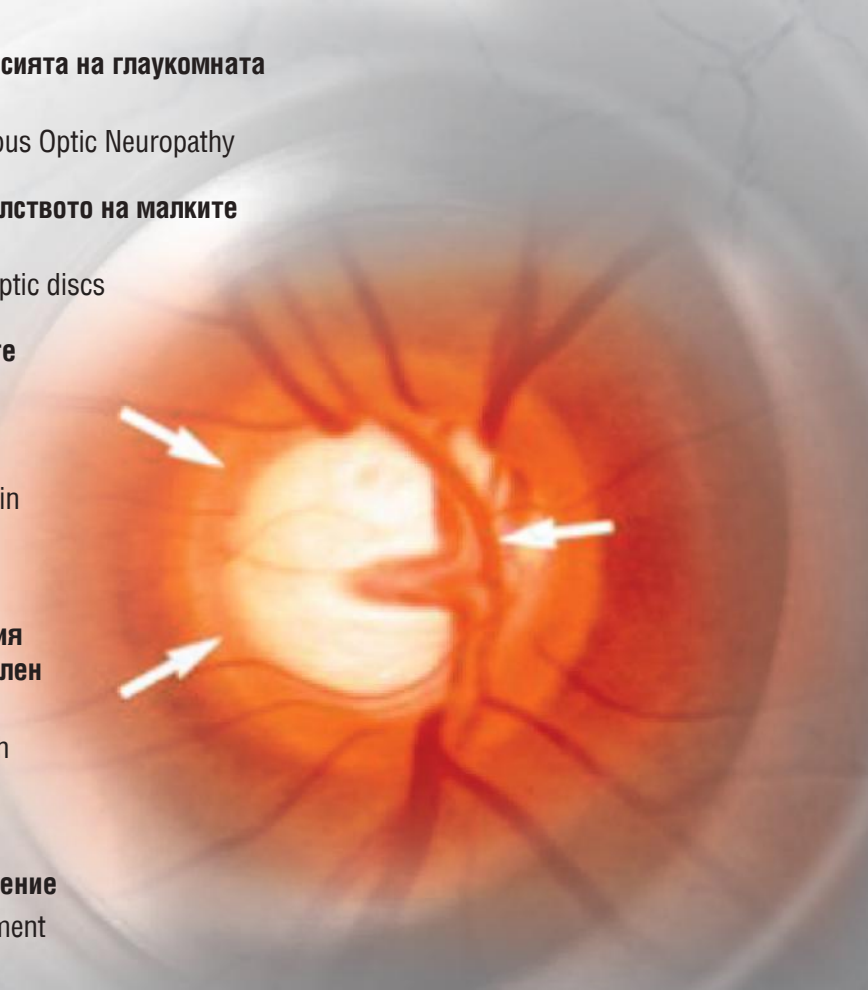
Contemporary aspects and significance of the drug products for the development and therapy of Dry Eye in patients with glaucoma

Трансплантация на амниотична мембрана при пациенти със симптоматична булозна кератопатия вследствие неоваскуларна глаукома с лош зрителен потенциал

Transplantation of amniotic membrane in patients with symptomatic bullous keratopathy due to neovascular glaucoma with poor visual potential

Малигна глаукома. Патогенеза, диагноза, лечение

Malignant Glaucoma. Pathogenesis, Diagnosis, Treatment



THE GLAUCOMAS

a bulgarian scientific medical journal

AN OFFICIAL PUBLICATION OF THE BULGARIAN GLAUCOMA SOCIETY

www.bgsbg.net



При нелекувани до момента пациенти...

ЗАПОЧНЕТЕ СИЛНО ЗАПАЗЕТЕ ПОДОБРЕНИЕТО¹⁻⁴

ЗАПОЧНЕТЕ СИЛНО

- Бързо зрително и анатомично подобрение от първата доза (post hoc)^{1,2}
- Изразено подобрение на BCVA и подобрение от ≥ 3 линии в година 1 в основните клинични изпитвания^{1,2}

ЗАПАЗЕТЕ ПОДОБРЕНИЕТО

- Поддържане на подобрение в зрението до 4 години⁵
- Намалено натоварване от лечението с удължен интервал на дозиране до 12 седмици при нВДМ⁶



Литература:

1. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
2. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-2254. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
3. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.011.
4. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-2052. doi:10.1016/j.ophtha.2015.06.017.
5. Clark WL. Long-term follow-up of intravitreal aflibercept injection (IAI) in patients with neovascular age-related macular degeneration. Poster presented at: American Academy of Ophthalmology Annual Meeting; November 16-19, 2013; New Orleans, LA.
6. Richard G, Monés J, Wolf S, et al. Scheduled versus pro re nata dosing in the VIEW trials. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2497-2503. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.014.

Режим на отпускане: Лекарствен продукт по лекарско предписание за лица над 18 годишна възраст. Съдържа афлиберцепт.

Eylea 40 mg/ml инжекционен разтвор

Притежател на разрешението за употреба: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Германия

За повече информация: Байер България ЕООД, София 1510, ул. Разбарака 5, тел. 02/ 814 01 01

Дата на КХП: 08.2016

L.BG.MKT.10.2016.0930

IAL-43871/20.10.2016

 **EYLEA**[®]
(инжекционен разтвор афлиберцепт)

ПОКАЗАН ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПОВИШЕНО ВЪТРЕОЧНО НАЛЯГАНЕ (ВОН) ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ОТКРИТОЪГЪЛНА ГЛАУКОМА ИЛИ ПСЕВДОЕКСФОЛИАТИВНА ГЛАУКОМА,
НЕКОНТРОЛИРАНИ С ЛОКАЛНА МОНОТЕРАПИЯ С БЕТА-БЛОКЕР

НОВО

ИНОВАЦИЯ
ОТ THEÁ

DuoKopt®

20 MG ДОРЗОЛАМИД + 5 MG ТИМОЛОЛ • РАЗТВОР КАПКИ ЗА ОЧИ

2 МЕСЕЦА
ДОРЗОЛАМИД/
ТИМОЛОЛ

▼ **0%** ▲
КОНСЕРВАНТИ

КОНТРОЛ НА ВЪТРЕОЧНОТО НАЛЯГАНЕ

Естествено положение
ЗА ВСЯКА РЪКА
▶ СИСТЕМА EASYGRIP® ◀



Производител:

 **Thea**

Представител:  **SYNAPSIS**

Синапсис България ООД, бул. „Шипченски проход“ № 18
1113 София, Търговски център Галакси, офис 110
тел: + 359 2 444 24 94; e-mail: office@synapsis.bg, www.synapsis.bg

Открийте допълнителни терапевтични възможности за Вашите пациенти със SIMBRINZA®



SIMBRINZA® капки за очи, суспензия е единствената* фиксирана комбинация без бета-блокери¹

Осигурява 23-37 % намаляване на ВОН от базовото налягане в две проведени клинични проучвания¹

■ **Осигурява контрол на ВОН през целия ден¹**

Извадка от последната одобрена КХП - 29 Май 2015

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНА ПРОДУКТ. SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml капки за очи, суспензия. **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ.** 1 ml от суспензията съдържа 10 mg бринзоламид (brinzolamide) и 2 mg бримонидинов тартарат (brimonidine tartrate), еквивалентни на 1.3 mg бримонидин. **Помощно(и) вещество(а) с известно действие:** Всеки ml от суспензията съдържа 0.03 mg бензалкониев хлорид. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1. **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА.** Капки за очи, суспензия (капки за очи). Бяла до почти бяла еднородна суспензия, pH 6,5 (приблизително). **4. Клинични данни.** **4.1. Терапевтични показания.** Намаляване на повишеното вътречно налягане (ВОН) при възрастни пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, при които монотерапията не осигурява достатъчно намаляване на ВОН (вж. точка 5.1). **4.2. Дозировка и начин на приложение.** **Дозировка.** Употреба при възрастни, включително старческа възраст Препоръчителната доза е една капка SIMBRINZA в засегнатото око (очи) два пъти дневно. **Начин на приложение.** За очно приложение. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да разклащат добре бутилката преди употреба. **4.3. Противопоказания.** Сървч-чувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към сулфонамиди (вж. точка 4.4) • Пациенти, получаващи лечение с инхибитор на моноаминоксидазата (MAO) (вж. точка 4.5) • Пациенти, приемащи антидепресанти, които повлияват норadrenergичната трансмисия (напр. трициклически антидепресанти и миансерин) (вж. точка 4.5) • Пациенти с тежко бърбечно увреждане (вж. точка 4.4) • Пациенти с хиперхлоремична ацидоза • Новородени и кърмачета на възраст под 2 години (вж. точка 4.4). **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.** Лекарственият продукт не трябва да се инжектира. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не поглъщат SIMBRINZA. **Очни ефекти.** SIMBRINZA не е изпитван при пациенти с тесноъгълна глаукома и употребата му при тези пациенти не се препоръчва. **Сърдечни нарушения.** Наблюдавано е слабо понижаване на артериалното налягане при някои пациенти след приложение на SIMBRINZA. Препоръчва се повишено внимание при употреба на лекарствени продукти като антихипертензивни средства и/или сърдечни гликозиди едновременно със SIMBRINZA, или при пациенти с тежко или нестабилно и неконтролирано сърдечностъдово заболяване (вж. точка 4.5). **Нарушения на алкално-киселинния баланс.** Има съобщения за нарушения на алкално-киселинния баланс при пероралните инхибитори на карбоанхидразата, инхибитор на карбоанхидразата, и независимо от това, че се прилага локално, се абсорбира системно. Същият тип нежелани реакции, които са характерни за пероралните инхибитори на карбоанхидразата (т.е. нарушения на алкално-киселинния баланс), могат да се наблюдават и при локално приложение (вж. точка 4.5) • Да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от бърбечно увреждане поради възможния риск от метаболитна ацидоза. SIMBRINZA е противопоказан при пациенти с тежко бърбечно увреждане (вж. точка 4.3). **Чернодробно увреждане.** SIMBRINZA не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане, необходимо е повишено внимание при лечение на такива пациенти (вж. точка 4.2). **Бензалкониев хлорид.** SIMBRINZA съдържа бензалкониев хлорид, който може да предизвика дразнене на очите и е известно, че променя цвета на меките контактни лещи. Контактът с меките контактни лещи трябва да се избягва. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да свалят контактните лещи преди приложението на SIMBRINZA и да изчакат поне 15 минути, преди да ги поставят обратно. За бензалкониевия хлорид се съобщава също, че причинява токсична и/или токсична язвена кератопатия. Необходимо е внимателно наблюдение при честа или продължителна употреба. **Педиатрична популация.** SIMBRINZA е противопоказан при деца на възраст под 2 години (вж. точка 4.3). **4.8. Нежелани лекарствени реакции.** **Обобщение на профила на безопасност.** В клиничните изпитвания, включващи SIMBRINZA, приложен два пъти дневно, най-честите нежелани реакции са очна хиперемия и очни реакции от алергичен тип, наблюдавани при приблизително 6-7% от пациентите, и дисгеузия (горчив или необичаен вкус в устата след приложение), наблюдавани при около 3% от пациентите. Профилът на безопасност на SIMBRINZA е подобен на този на отделните съставки (бринзоламид 10 mg/ml и бримонидин 2 mg/ml). **Таблично обобщение на нежеланите реакции.** Следните нежелани лекарствени реакции са събрани по време на клиничните изпитвания със SIMBRINZA, приложен два пъти дневно, и по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение с отделните съставки бринзоламид и бримонидин. Те са групирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. **Инфекции и инфестации.** **Нечести:** назофарингит², фарингит², синусит². **С неизвестна честота:** ринит². **Нарушения на кръвта и лимфната система.** **Нечести:** намаляване на броя на червените кръвни клетки², увеличаване на хлоридите в кръвта². **Нарушения на имунната система.** **Нечести:** свръхчувствителност³. **Психични нарушения.** **Нечести:** апатия², депресия^{2,3}, депресивно настроение², безсъние², намаляване на либидото², кошмари², нервност². **Нарушения на нервната система.** **Чести:** сънливост², замаяност², дисгеузия¹. **Нечести:** главоболие², двигателна дисфункция², амнезия², увреждане на паметта², парестезии². **Много редки:** синкоп². **С неизвестна честота:** тремор², хипоестезия², агеузия². **Нарушения на очите.** **Чести:** очна алергия¹, кератит¹, болка в окото¹, очен дискомфорт¹, замъглено зрение¹, нарушено зрение², очна хиперемия, обезцветяване на конюнктивата². **Нечести:** ерозия на роговицата¹, оток на роговицата, блефарит¹, отлагания по роговицата (преципитати по роговицата)¹, нарушения на конюнктивата (папили)¹, фотофобия, фотопсия, аритмия², палитация^{2,3}, неправилен сърдечен ритъм², брадикардия^{2,3}, тахикардия². **Съдови нарушения.** **Нечести:** хипертония¹. **Много редки:** хипертония¹. **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения.** **Нечести:** диспнея², бронхична хиперреактивност², фаринголарингеална болка², сухота в гърлото¹, кашлица², епистаксис², конгестия на горните дихателни пътища², назална конгестия¹, ринорея², дразнене на гърлото², сухота в носа¹, постназална секреция¹, кихане². **С неизвестна честота:** астма². **Стомашно-чревни нарушения.** **Чести:** сухота в устата¹. **Нечести:** диспепсия¹, езофагит², абдоминален дискомфорт¹, диария², повръщане², гадене², повишена перисталтика², флатуленция², орална хипоестезия¹, орална парестезия¹. **Хепатобилиарни нарушения.** **С неизвестна честота:** отклонения в чернодробните функционални показатели². **Нарушения на кожата и подкожната тъкан.** **Нечести:** контактен дерматит¹, уртикария², обрив², макуло-папулозен обрив², генерализиран пурирус², алопеция², стягане на кожата². **С неизвестна честота:** оток на лицето², дерматит^{2,3}, еритема^{2,3}. **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан.** **Нечести:** болка в гърба², мускулни спазми², миалгия². **С неизвестна честота:** артралгия², болка в крайниците². **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища.** **Нечести:** болка в бъбреците². **С неизвестна честота:** поликиурия². **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата.** **Нечести:** еректилна дисфункция². **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение.** **Нечести:** болка², дискомфорт в областта на гръдния кош², необичайно усещане², усещане за паника², раздразнителност², остатък от лекарството¹. **С неизвестна честота:** болка в гръдния кош², периферен оток^{2,3}. **Педиатрична популация.** Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със SIMBRINZA във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на глаукома и очна хипертензия (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията). **6.4. Специални условия на съхранение.** Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. **7. Притежател на разрешението за употреба.** Alcon Laboratories (UK) Ltd, Frimley Business Park Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Обединено кралство

1. нежелана реакция, наблюдавана със Simbrinza.
2. допълнителна нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с бринзоламид
3. допълнителна нежелана реакция, наблюдавана при монотерапия с бримонидин

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел: (+359 2) 89 03 417, уебсайт: www.bda.bg

Референция:

1. Simbrinza®, капки за очи, суспензия, КХП, ЕМА (29 май 2015)

* Твърдението се отнася към Февруари 2017 година по данни на IMS за България.

Лекарствен продукт. Отпуска се по лекарско предписание.

Alcon Novartis
Pharmaceuticals

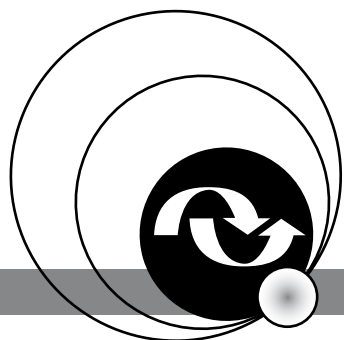
За повече информация: АЛКОН България ЕООД
София 1505, Сердика Център, бул. „Ситняково“ 48, ет. 8
тел. 02/950 15 65, факс 02/954 97 55

JA SIM 02.02.2017 BG

IAL-5866/09.02.2017

SIMBRINZA®
10 mg/ml + 2 mg/ml
капки за очи, суспензия
(brinzolamide/brimonidine)

ЕДНА БУТИЛКА, МНОГО ВЪЗМОЖНОСТИ



ГЛАУКОМИ

българско научно медицинско списание

ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО (БГД)

ISSN 1314-7692

www.bgsbg.net

Съдържание

- Резултати от скринингова програма за откриване на пациенти с глаукома на територията на Североизточна България за 2016 г.**
6
Я. Манолова, М. Бояджиева, Д. Бояджиев,
М. Маринов, З. Златарова, Хр. Групчева
- Съдови дисрегулации – рисков фактор за прогресията на глаукомната оптична невропатия**
12
Д. Казакова
- Глаукома или вариант на нормата. Предизвикателството на малките дискове**
16
Б. Самсонова, Пр. Гугучкова
- Съвременни аспекти и значение на лекарствените продукти в развитието и терапията на сухо око при пациенти с глаукома**
26
Василев А., Костова Ст., Здравков Я. Славкова М.
- Трансплантация на амниотична мембрана при пациенти със симптоматична булозна кератопатия вследствие неоваскуларна глаукома с лош зрителен потенциал**
34
Я. Манолова, Д. Бояджиев, М. Маринов, Хр. Групчева
- Малигнена глаукома. Патогенеза, диагноза, лечение**
41
Н. Петкова

Table of Contents

- Results of Screening Program for Detection of Patients with Glaucoma on the Territory of North – Eastern Bulgaria for 2016**
6
Y. Manolova, M. Boyadgieva, D. Boyadgiev,
M. Marinov, Z. Zlatarova, CN Grupcheva
- Vascular Dysregulation – Risk Factor for Glaucomatous Optic Neuropathy**
12
D. Kazakova
- Glaucoma or normal variant. The challenge of small optic discs**
16
B. Samsonova, Pr. Guguchkova
- Contemporary aspects and significance of the drug products for the development and therapy of Dry Eye in patients with glaucoma**
26
Vassilev A., Kostova St., Zdravkov Y., Slavkova M.
- Transplantation of amniotic membrane in patients with symptomatic bullous keratopathy due to neovascular glaucoma with poor visual potential**
34
Y. Manolova, D. Boyadgiev, M. Marinov, CN Grupcheva
- Malignant Glaucoma. Pathogenesis, Diagnosis, Treatment**
41
N. Petkova

ГЛАУКОМИ

Том VI, брой 1 / 2017

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Доц. Наталия Петкова

ЗАМ.-ГЛ. РЕДАКТОРИ

Акад. Православа Гугучкова

Проф. Мариета Конарева-Костянева

Доц. Руска Христова

ОТГОВОРЕН РЕДАКТОР

Доц. Борислав Кючуков

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Проф. Веселин Танев

Акад. Петя Василева

Доц. Зорница Златарова

Доц. Марин Атанасов

Д-р Драгомир Драганов

Д-р Бисера Самсонова

КАСИЕР

Д-р Станислава Костова

За кореспонденция:

Доц. Наталия Петкова: nataliyapetkova@gmail.com

РЕЦЕНЗЕНТИ:

доц. Наталия Петкова, акад. Православа Гугучкова, доц. Руска Христова

THE GLAUCOMAS

Vol. VI, Number 1 / 2017

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Ass. prof. Nataliya Petkova

CO-EDITORS

Acad. Pravoslava Guguchkova

Prof. Marieta Konareva-Kostianeva

Ass. prof. Ruska Hristova

EDITOR IN CHARGE:

Ass. prof. Borislav Kutchoukov

ADVISORY BOARD

Prof. Veselin Tanev

Acad. Petya Vassileva

Ass. prof. Zornitsa Zlatarova

Ass. prof. Marin Atanassov

Dr. Dragomir Draganov

Dr. Bisera Samsonova

TREASURER

Dr. Stanislava Kostova



Издателска къща СТЕНО – Варна

E-mail: stenobg@gmail.com

www.stenobooks.com



СВЕТОВНА ГЛАУКОМНА СЕДМИЦА

12 – 18 март 2017 г.

От деня на въвеждане на „Световния ден на глаукомата“ през март 2008 г., превърнал се в „Световната седмица на глаукомата (ССГ)“ от 2010 г. по предложение на Световната глаукомна асоциация (World Glaucoma Association /WGA/) и Световната глаукомна пациентска асоциация (World Glaucoma Patient Association /WGPA/), досега са проведени хиляди инициативи, популяризиращи познанията за глаукома по целия свят.

Постигнати са следните цели:

1. ССГ се провежда ентузиазизирано във все повече страни от петте континента на света с огромен и увеличаващ се брой на участниците, които всяка година през м. март инвестират в една седмица усилията си за разпространение на познанията за глаукома и провеждане на безплатни скрининг тестове и прегледи за нейното по-ранно откриване и по-успешно лечение.

2. Националните глаукомни дружества приеха присърце тази благородна и полезна инициатива и доколкото е възможно, помагат за нейното реализиране в собствената им страна.

3. Навсякъде и винаги се ангажират медии (радио, телевизия, преса) за разясняване на същността на глаукомата като социално значимо заболяване, опасността от слепота, ако не се открие и лекува своевременно, и възможността от предотвратяване на тази опасност.

4. Провеждат се безплатни прегледи с нарастващо ангажиране на пациентските асоциации за помощ в организирането на скрининг дейности при пациенти с рискови фактори, като вниманието е насочено особено към техни роднини и в последната кампания към хора, лишени от здравни осигуровки и достъп до медицинска помощ.

Надяваме се през проведената ССГ в България през 2017 г. да е постигнато:

– Убеждението на съответните здравни власти за необходимост от план за действие за помощ и борба с глаукомната слепота.

– Създаване и разпространение на обучителни пособия, разяснителни материали и брошури, лекции, беседи и разпространение чрез медии и организирани събития.

– Широко разгласяване за ежегодното провеждане на ССГ в социалните мрежи.

Напомняме отново, че броят на хората (на 40 – 80 години), боледуващи от глаукома, от 64.3 милиона през 2013 г. ще нарасне до 76 милиона през 2020 г. Около 50% от болелите в развитите страни и до 90% от тях в изостаналите части от света все още не подозират заболяването си от глаукома. Непознаването на болестта, късното ѝ диагностициране и несъответно лечение безспорно увеличава съществено процента на ослепелите от нея. Ще са необходими все повече усилия, за да се преодолее тази опасност. Необходими са нови стратегии относно глаукомните скрининг тестове, диагностициране, лечение и рехабилитация на глаукомноболните.

Резултати от скринингова програма за откриване на пациенти с глаукома на територията на Североизточна България за 2016 г.

Я. Манолова, М. Бояджиева, Д. Бояджиев,
М. Маринов, З. Златарова, Хр. Групчева

Катедра по очни болести и зрителни науки, МУ – Варна, СБОБАЛ – Варна

Results of Screening Program for Detection of Patients with Glaucoma on the Territory of North – Eastern Bulgaria for 2016

Y. Manolova, M. Boyadgieva, D. Boyadgiev, M. Marinov, Z. Zlatarova, CN Grupcheva
Department of ophthalmology and visual science, MU – Varna, Specialized Eye Hospital – Varna



Резюме: *Първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) е една от водещите причини за необратима слепота в световен мащаб. Основните проблеми са свързани с липсата на достатъчно информираност и активност от страна на пациентите навреме да търсят симптоми на заболяването и да посещават очен кабинет с профилактична цел.*

Цел: *Да се направи анализ на основните демографски показатели на жители на Североизточна България, включили се в скрининга, рисковите фактори за поява на глаукома и да се оцени ефектът и възможностите на проведения скрининг.*

Материал и методи: *В рамките на общинска програма „Глаукома“ е сформиран екип от висококвалифицирани специалисти – офталмолози и професионалисти по здравни грижи. Една от основните дейности при провеждане на програмата „Глаукома“ е анкетирането на лицата от целева група – пациенти над 50 г., по проблемите на очното здраве. Проучването е проведено в периода септември – ноември 2016 г. Анкетната карта е специално разработена и съдържа 12 въпроса. Извършен е пълен профилактичен преглед на пациентите, като резултатите са въведени в протоколи за скрининг. Данните са обработени чрез статистически анализ.*

Резултати: *Изследвани са 500 индивиди – 1000 очи. Всички са попълнили анкета, но 210 карти са върнати попълнени акуратно. Повече от половината анкетираните са жени – 67%. Суспектните за глаукома пациенти са насочени за допълнителни изследвания и уточняване. Резултатите от анкетните карти показват, че пациентите не са достатъчно информирани как да се грижат за очното си здраве и че предпочитат да посещават профилактични програми за катаракта, отколкото за глаукома, въпреки че одобряват провеждането на лекции и профилактичните глаукомни прегледи. Резултатите от очното изследване (пълен очен преглед) показват,*

Abstract: *Primary open-angle glaucoma (POAG) is one of the leading causes of irreversible blindness worldwide. The main problems are related to lack of awareness and activity by patients actively and promptly to seek their disease.*

Purpose: *To analyze demographic characteristics of people participating in glaucoma screening, risk factors for development glaucoma and to assess the effect of screening.*

Methods: *Within the municipal program "Glaucoma" a team of highly qualified professionals was formed – ophthalmologists and health care professionals. One of the main activities in conducting the program "Glaucoma" is to interview the individuals about the problems of eye health from a target group – patients over 50 years. The study was conducted in the period from September to November 2016. The questionnaire is specifically designed and contains 12 questions. A prophylactic eye examination of patients was made and the results were entered in protocols of screening. The data were processed by statistical analysis.*

Results: *500 individuals were studied (1000 eyes) and all of them answered the survey. More than half of the respondents were women- 66.67%. All patients suspected for glaucoma were referred to more detailed examinations. The results of the questionnaires show that patients are not sufficiently informed how to take care of their eye health and that they prefer to attend cataract prevention programs, although they approve conducting lectures and glaucoma preventive reviews. The results of the eye examination show that although patients awareness of disease in this prophylactic examination was detected a significant percentage of participants with high risk of developing glaucoma and patients with already developed disease.*

Conclusions: *The data from the research and survey are extremely important for promoting projects for glauco-*

че при профилактичните прегледи се откриват 78% пациенти с очна хипертензия, 18% са със суспектна глаукома, а 4% са с вече развита глаукома.

Заклучение: Данните от направеното изследване и анкета са от изключително значение за насърчаване на проекти за скрининг за глаукома, за ранното ѝ диагностициране и навременно започване на лечение, като и за развитието на стратегии, целящи опазване на очното здраве.

Ключови думи: глаукома, скрининг, ВОН

Увод

В световен мащаб глаукомата е втората водеща причина за слепота след катарактата (1). Тя е невродегенеративно заболяване, водещо до необратима загуба на зрението. По данни на Световната здравна организация (СЗО) от 2014 г. 285 милиона души в света са диагностицирани с нарушено зрение – 39 милиона са слепи и 246 милиона имат ниско зрение. Около 90% от хората с увредено зрение в света живеят с ниски доходи. 82% от хората, загубили зрение, са на възраст ≥ 50 г. 80% от всички зрителни нарушения могат да бъдат предотвратени или излекувани. (2) През 2013 г. броят на хората (на възраст между 40 – 80 г.) с глаукома в света наброява 64.3 милиона. В световен мащаб 60% от всички случаи с глаукома са съсредоточени в Азия. Африка е на второ място по брой на глаукомно болни с 8.3 милиона (13%). Броят на хората (на възраст между 40 – 80 години) с глаукома в света ще се увеличи с 18.3%, т.е. до 76 милиона през 2020 г. и с 74% респективно до 111,8 милиона през 2040 г. в сравнение с данните от 2013 г. (3) Най-често срещаните видове глаукома са първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) и първичната закритоъгълна глаукома (ПЗЪГ). Те представляват половината от случаите с глаукома. ПОЪГ е най-широко разпространена в Африка, а ПЗЪГ – в Азия (3). В икономически развитите европейски общности загубата на зрение се дължи най-вече на ПОЪГ. Данните от проучвания и анализи сочат, че пациентите с глаукома имат по-ниско качество на живот, намалени нива на физическо, емоционално и социално благополучие и използват повече ресурси за здравеопазване.

ma screenings, for its early diagnosis and timely initiation of treatment, and also for development of strategies aimed at protecting public health.

Key words: glaucoma, screening, IOP

Високото вътреочно налягане е основен рисков фактор за загуба на зрение и единствената величина, която може да бъде модифицирана. Рискът от слепота се определя от стойностите на вътреочното налягане, степента на прогресия на заболяването, неговата давност и фамилна обремененост. Епидемиологични изследвания и клинични проучвания са доказали, че оптималният контрол на ВОН намалява риска от увреждане на зрителния нерв и забавя прогресията на болестта. Понижаването на ВОН е единственият доказан начин за предотвратяване загубата на зрение при глаукома. При всеки очен преглед на пациенти над 45-годишна възраст, дори когато липсват оплаквания от намаляване на зрението, глаукомата трябва да бъде изключена активно. Отдиференцирането на откритоъгълна от закритоъгълна глаукома е от съществено значение за терапевтичния план, защото към всяка една от двете форми трябва да се подходи по специфичен начин. Едва когато бъде поставена точната диагноза, могат да се предприемат медикаментозно лечение, лазерна терапия и микрохирургични интервенции. Този подход може да предотврати тежка загуба на зрението и инвалидизация (4).

Материал и методи

Проучването е проведено на територията на СБОБАЛ – Варна по проект на Община Варна към дирекция „Здравеопазване“ за ранно откриване на пациенти с глаукома и предотвратяване на необратимите промени в зрението. Изследвани са 500 индивида – 1000 очи. Всички индивиди, преди да се запишат за профилактичен преглед, са поканени да

слушат интернет лекции за „очно здраве“. На всички участници са раздадени анкетни карти (индивидуална анонимна анкета с въпросник, с подсказани отговори) (таблица 1). Обратно са върнати 210 карти. Участието в анкетата е анонимно. Прегледът включва: 1) Попълване на анкетна карта; 2) Изследване на коригираната зрителна острота и степенуване (1,0, 0,9-

0,3, 0,25-0,15,0,1-0,05 и < 0,05); 3) Измерване на ВОН с въздушна тонометрия и разпределение според риска (8,0-19,0, 19,5-21,0, 22,0-24,0, > 25,0; 4). Оценка на диска на зрителния нерв – хоризонтално и вертикално С/D.

Направен е анализ на анкетните карти и получените при прегледите резултати са обработени статистически.

Таблица 1. Анкетна карта по проблемите на очното здраве

<p>Уважаеми пациенти, Анкетата е анонимна и молим за вашите обективни и точни отговори. Високо ценим вашето мнение, което ще ни помогне да подобрим организирането на профилактични програми за опазване на очното здраве. Попълнете картата, като отбележите избора от вас отговор „X“ и впишете с думи мнението си на оставените за целта места. Благодарим за отделеното време и вашето участие в проучването</p>	
<p>1. Вие сте: <input type="checkbox"/> Мъж <input type="checkbox"/> Жена</p> <p>2. Вашата възраст е: <input type="checkbox"/> 50 – 59 години <input type="checkbox"/> 60 – 69 години <input type="checkbox"/> над 70 години</p> <p>3. Вашето образование е: <input type="checkbox"/> висше <input type="checkbox"/> средно <input type="checkbox"/> основно</p> <p>4. Кога за пръв път отидохте на очен преглед? <input type="checkbox"/> След 40-годишна възраст <input type="checkbox"/> След 50-годишна възраст <input type="checkbox"/> Когато имах проблем <input type="checkbox"/> Не съм ходил до момента</p> <p>5. Според ВАС, кога трябва да ходите на профилактичен очен преглед? <input type="checkbox"/> всяка година <input type="checkbox"/> над 40-годишна възраст <input type="checkbox"/> над 50-годишна възраст <input type="checkbox"/> когато имам проблем</p> <p>6. Как се грижите за очното си здраве? <input type="checkbox"/> Доверявам се на преценката на личния лекар <input type="checkbox"/> Нямам очни проблеми <input type="checkbox"/> Всяка година ходя на очен преглед при специалист <input type="checkbox"/> Само когато имам нужда, търся консултация</p>	<p>7. Каква форма за получаване на информацията за очното здраве предпочитате? (моля посочете само един отговор) <input type="checkbox"/> От брошури <input type="checkbox"/> От постери <input type="checkbox"/> Лекции и дискусии със специалисти <input type="checkbox"/> Интернет <input type="checkbox"/> Телевизионни предавания, преса <input type="checkbox"/> Всичко посочено</p> <p>8. За кои очни проблеми бихте искали да получите повече информация.....</p> <p>9. Според вас, полезни ли са очните профилактични прегледи? <input type="checkbox"/> Да, за опазване на очното „здраве“ <input type="checkbox"/> Да, за ранно откриване на очни проблеми <input type="checkbox"/> Да, за навременно лечение на очни проблеми <input type="checkbox"/> Не, защото са ориентировъчни за състоянието <input type="checkbox"/> Не, защото предпочитам пълен очен преглед в специализиран кабинет</p> <p>10. Ще спазите препоръките, дадени ви по време на профилактичния преглед? <input type="checkbox"/> Да, ако познавам и имам наблюдения от работата и компетентността на медицинския специалист <input type="checkbox"/> Да, вече ще ходя на преглед всяка година профилактично <input type="checkbox"/> Не, защото</p> <p>11. Знаете ли какво е глаукома? <input type="checkbox"/> Да / Дайте кратко описание <input type="checkbox"/> Не</p> <p>12. Важно ли е ранното откриване на глаукомата? <input type="checkbox"/> Да, за да се съхрани зрението <input type="checkbox"/> Да, за да се забави прогресията на заболяването <input type="checkbox"/> Да, защото се лекува <input type="checkbox"/> Всичко изброено</p>

Резултати

Изследвани са 500 индивиди на средна възраст 64±12 г. от гр. Варна. Повече от половината анкетирани са жени – 67%. Със средно образование са 49% от анкетираниите. Над 70-годишна възраст са 44 % от лицата, участвали в анкетното проучване. Суспектните за глаукома (18%) са насочени за допълнителни изследвания и уточняване. На зададения въпрос „Как се грижите за очното си здраве?“ 56% са отговорили, че разчитат на общопрактикуващия лекар (ОПЛ), 11% – отговарят, че нямат очен проблем, а само 7% търсят активно пре-

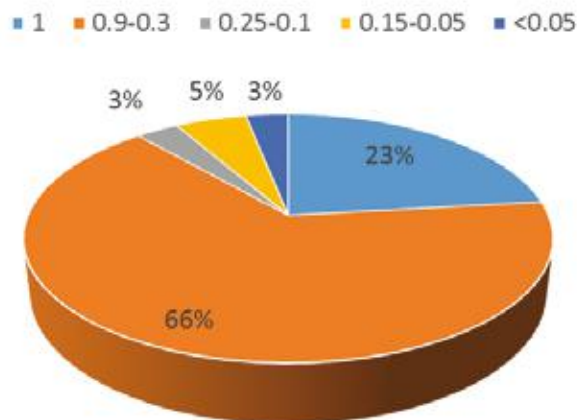
глед при офталмолог всяка година. На въпроса „Според Вас кога трябва да ходите на профилактичен очен преглед?“ 17% отговарят в унисон със съвременните световни стандарти за профилактика – „всяка година“, а според 22% трябва да бъдат прегледани едва след 50-годишна възраст. Отговорът на 66% от лицата е, че са ходили на очен преглед при специалист само при възникнал проблем. Относно източниците за получаване на информация за очното здраве прави впечатление, че анкетираниите предпочитат телевизионни предавания и преса пред брошурите и постерите. Що се

отнася до полезността от проведените онлайн лекции – 33% от пациентите отговарят утвърдително и посочват „Научих, че глаукомата се развива без симптоми“, „Научих за очните проблеми в моята възраст“, „Научих, че трябва да ходя на профилактичен очен преглед“. За 38% от анкетираните представлява интерес провеждането на профилактични програми за глаукома, а 61% се интересуват от провеждането на профилактични програми за катаракта. На зададения въпрос „Полезни ли са профилактичните очни прегледи?“, 34% от лицата отговарят „Да, за опазване на очното здраве“, а 71% „Да, за ранното откриване на очните проблеми“. 74% от пациентите се доверяват и заявяват, че ще спазват препоръките и съветите на медицинските специалисти от програмата „Глаукома“, но само двама дават описание. 73% от анкетираните декларират, че знаят какво е „Глаукома“. 64% от лицата в целевата група посочват, че при ранното откриване на глаукомата може да се съхрани зрението, а според 40% – може да се забави прогресията на заболяването.

По отношение на резултатите от изследването на коригираната зрителна острота прави впечатление, че по-голямата част от участниците са със зрителна острота 1,0, след

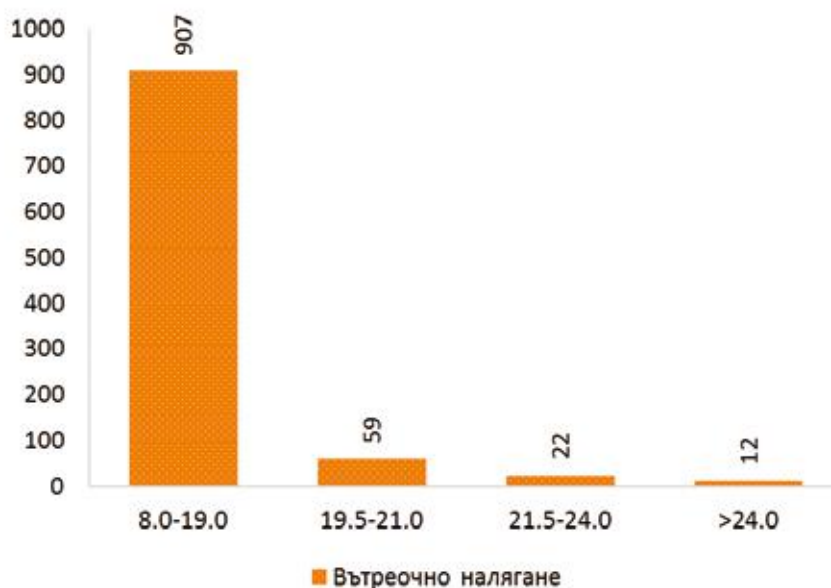
тях 23% са групата със зрение 0,9-0,3. Останалите 11% от очите са с коригирана зрителна острота под 0,15 (фигура 1).

Коригирана зрителна острота



Фиг. 1. Коригираната зрителна острота на изследваните пациенти

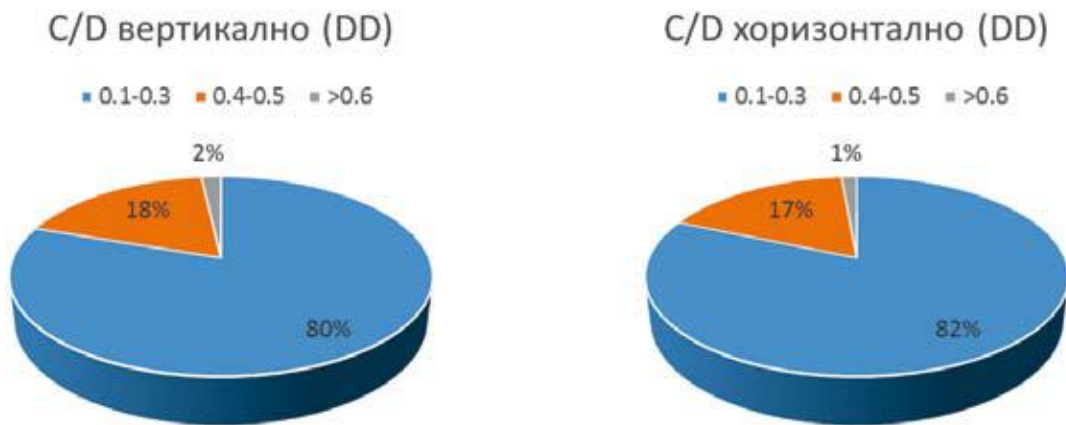
По отношение на вътреочното налягане по-голям е процентът на пациенти с налягане от 8,0-19,0 mmHg. В граничните стойности от 19,5-21,0 mmHg са 6% от пациентите, а с 21,5-24,0 mmHg – 2% (фигура 2).



Фиг. 2. Вътреочно налягане на изследваните пациенти

На база изследваните 500 индивиди – 1000 очи, отчитаме близки стойности на C/D

за диска на зрителния нерв за дясно и ляво око – в рисковата зона от 0,4-0,5DD са 17-18%.



Фиг. 3. Хоризонтално и вертикално C/D на изследваните пациенти

Тези резултати показват, че въпреки че пациентите знаят какво е заболяването глаукома, на профилактични прегледи се откриват не малък рисков процент пациенти и пациенти с вече развита глаукома при нормално или ниско налягане. Само 12% от пациентите с промени в диска на зрителния нерв са имали повишено ВОН. От преминалите за вторичен преглед 18% половината са с фамилна диагноза „Глаукома“. От скринираните 500 пациенти 47 са фамилно диагностицирани с първична откритоъгълна глаукома, диспансеризирани и лекувани адекватно.

Дискусия

Глаукомата е водеща причина за необратима слепота в света, като значително по-често срещана е първичната откритоъгълна глаукома. (5, 6) Според прогнозни проучвания броят на болните с ПОЪГ в Европа през 2020 г. ще бъде 12 397 352 души, а в света – 58 639 527 души, като 10 % от тях ще бъдат с двучна слепота (5). Основен рисков фактор за слепота при болните с глаукома е късното ѝ диагностициране. (5, 7, 8) Тъй като характерно за ПОЪГ е безсимптомното протичане, за ранното откриване на заболяването до голяма степен се разчита на про-

вежданите скринингови програми. Важно е да се отбележи, че най-често изследваните в тези програми показатели ВОН и зрително поле имат слаба чувствителност и специфичност. (9,10) Освен това е възможно да се прави оценка на състоянието на диска на зрителния нерв, да се измерва централната роговична дебелина или да се използва комбинация от различните тестове, но така или иначе досега няма установен самостоятелен тест или комбинация от такива, които да са оптимизирани за скрининг на глаукома и да имат висока чувствителност и специфичност (11). И тук възниква въпросът дали трябва да се разчита на кампанийно провежданите скринингови програми, или е по-добре усилията да бъдат насочени към търсене на глаукомно болни при всеки един рутинен очен преглед на пациентите в риск. През последните години в СБОБАЛ – Варна, както и в много други центрове се провежда скрининг за глаукома по време на Световната седмица за борба с глаукомата. При едно от проведените в Очна болница проучвания през 2013г. е установено, че от изследваните 167 души 79 (47,3%) са без нито един рисков фактор (РФ) за развитие на глаукома, 49 (29,3%) са с 1 РФ, 18 (10,8%) са с 2 РФ и 13 (7,8%) души

са с 3 РФ. При 4% от изследваните е поставена диагноза глаукома. (12)

Целта на това проучване е да се анализират основните демографски показатели на хората, включили се в много по-мощен скрининг по Общинска програма, проведен през 2016 г., рисковите фактори за поява на глаукома и да се оцени ефектът от проведения скрининг. Ранното откриване е от съществено значение за изхода от заболяването глаукома. За да го осъществим, е необходимо широко информирание на обществото за социалната значимост, естеството на заболяването и важността на ранното му откриване. Необходими са ежегодни скринингови програми за ранно откриване на глаукома, обхващащи големи групи от хора и откриване на рискови групи пациенти.

Библиография

1. Ненкова Б. Зрение 20/20 – Мит или реалност, СТЕНО, 2016 г.
2. World Health Organization – Visual impairment and blindness, Fact Sheet N°282 ,Updated August 2014;
3. Yih-Chung Tham, BSc Hons*, Xiang Li, BSc*, Tien Y. Wong, FRCS, PhD, Harry A. Quigley, MD, Tin Aung, FRCS (Ed), PhD, Ching-Yu Cheng, MD, PhD*Y.C.T. and X.L. contributed equally to the manuscript – Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040 A Systematic Review and Meta-Analysis , Manuscript no. 2013-1669;
4. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care, Authored by ICO , Posted on March 22, 2016 Topic: Eye Care, ICO Programs and Initiatives
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90:262– 267.
6. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ. 2004; 82:844–851
7. Grant WM, Burke JF Jr. Why do some people go blind from glaucoma? Ophthalmology. 1982; 89:991–998.
8. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol. 2003; 121:48–56.
9. Eddy DM, Sanders LE, Eddy JF. The value of screening for glaucoma with tonometry. Surv Ophthalmol. 1983; 28:194–205.
10. Power EJ, Wagner JL, Duffy DM. Screening for open-angle glaucoma in the elderly. Washington, DC: Office of Technology Assessment, Congress of the United States; 1988
11. Mowatt G, Burr J, Cook J, Siddiqui R, Ramsay G, Fraser C, Azuara-Blanco A, Deeks J, for the OAG Screening Project Group. Screening Tests for Detecting Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-analysis. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2008; 49: 5373-5385;
12. Златарова З., Тошев П., Христина Г. Скрининг за глаукома – задачи, резултати, социално значение, 2013, том II, брой 1, 10-14

Заклучение

Глаукомата влошава качеството на живот и намалява възможностите на пациентите за справяне с ежедневните им дейности. Ранното откриване на болестта е предпоставка за своевременно ефективно лечение и предотвратяване загубата на зрение. С ослепяването на болния от глаукома освен персоналното страдание се повишава рязко и социалната цена, която обществото плаща за него, поради ограничената трудова реализация и инвалидизация. Профилактичните програми за глаукома са изключително важни и полезни за ранното откриване на болестта. С тяхна помощ може да бъдат намалени значително делът на пациентите с неоткрита и нелекувана глаукома, инвалидизацията и слепотата.

Съдови дисрегулации – рисков фактор за прогресията на глаукомната оптична невропатия

Д. Казакова

Университетска болница „Лозенец“, СУ „Св. Климент Охридски“

Vascular Dysregulations – Risk Factor for Glaucomatous Optic Neuropathy

D. Kazakova

University Hospital „Lozenetz“, Sofia University „St. Kliment Ohridski“



Резюме:

Глаукомата все повече се приема като състояние, за което е отговорно не само повишеното вътреочно налягане (ВОН), но също и несвързани с налягането рискови фактори. Все по-често се дискутират съдовообусловените нарушения като рисков фактор за глаукомното увреждане. По-специално глаукомата с ниско налягане се приема като изява на вазоспастичен синдром в контекст на обща вазоспастична настройка на организма. Все по-голямо значение се отдава на ниското артериално налягане и по-специално на ниското перфузионно налягане. Комбинацията на ниско перфузионно налягане и високо ВОН води до исхемия на зрителния нерв. Все повече автори доказват наличието на съдова дизавторегулация, която е причина за хронична тъканна исхемия. Исхемията, от друга страна, води до оксидативен стрес в тъканите и дегенеративни промени с последваща апоптоза. Бъдещи интензивни изследвания върху влиянието на съдовите фактори като рисков фактор за развитието на глаукомния процес ще разкрият нова ера в диагностиката и лечението на глаукомата.

Ключови думи: съдови дисрегулации, глаукома, вътреочно налягане, ендотелин, азотен окис

Abstract:

Glaucoma is becoming recognized as a condition for which not only elevated intraocular pressure (IOP), but also non-pressure-dependent risk factors, are responsible. Vessel-related disorders as a risk factor for glaucoma have been increasingly discussed in literature. In particular, low-pressure glaucoma is seen as a manifestation of vasospastic syndrome in the context of a general vasospastic disorder of the human organism. Increasing importance is attributed to low arterial pressure and more specifically of low perfusion pressure. The combination of low perfusion pressure and high IOP leads to ischemia of the optic nerve. An increasing number of authors prove the presence of vessel dysautoregulation as a cause of chronic tissue ischemia. Ischemia on the other hand leads to oxidative stress in tissues and to degenerative changes with gradual apoptosis. Future intensive research on the impact of vessel-related factors as a risk factor for glaucoma will reveal a new era in the diagnosis and treatment of this disease.

Key words: vascular dysregulation, glaucoma, intraocular pressure, endothelin, nitric oxide

Предпоставки

Глаукомата – прогресивна оптична невропатия, се дефинира като болест, характеризира се с прогресивна загуба на ретинални ганглийни клетки и техните аксони, тъканно ремоделиране, засягащо както оптичния нерв, така и ретината. (2) Клинично офталмолозите наблюдават формиране на екскавация на диска на зрителния нерв, както и измери-

мо изтъняване на слоя на нервните клетки на ретината. Глаукомната оптична невропатия (ГОН) се развива бавно с течение на времето, което води до минаване на много години, преди пациентът да забележи признаците на болестта. При болните от глаукома симптомите се манифестират като прогресивно стеснение на зрителното поле, съпътстващо се от намаляване на контрастната и цветна чувствителност. (5)

През изминалия век се смяташе, че глаукомата е заболяване, което е резултат само от повишеното очно налягане (ВОН). През последните години, с течение на все по-задълбоченото опознаване на глаукомните пациенти, фокусът върху ВОН като единствен и основен рисков фактор не успя да отговори на някои въпроси. Например защо толкова много пациенти с повишено очно налягане не развиват глаукомна оптична невропатия (ГОН)? От друга страна, защо все по-голям брой изследвани пациенти развиват оптична невропатия (ГОН) въпреки нормалното си вътреочно налягане (ВОН)? И защо терапията, насочена към намаляване на ВОН, подобрява прогнозата на глаукомата, но не спира прогресията при всички пациенти? И последно – защо при някои пациенти е необходимо поддържането на много ниско, дори нефизиологично вътреочно налягане (ВОН), за да се спре прогресията на заболяването? Отговорите на тези въпроси доведоха до формирането на нова дефиниция на глаукомата. (8)

Днес глаукомата се дефинира като мултифакторно заболяване, резултат от множество разнообразни рискови фактори. Въпреки че повишеното ВОН все още остава един от най-важните рискови фактори, други фактори, често назовавани в литературата като „несвързани с ВОН фактори“, доказва своята значимост.

Все по-широко се застъпва тезата за съдовата генеза за прогресията на глаукомата и по-точно при нормотензивната глаукома. При глаукома с нормално очно налягане е наличие съдова дизавторегулация, която води до исхемични процеси. Исхемията води до оксидативен стрес, инициращ дегенеративни процеси. Влошеното перфузионно налягане води до исхемични и атрофични промени в зрителния нерв. (11)

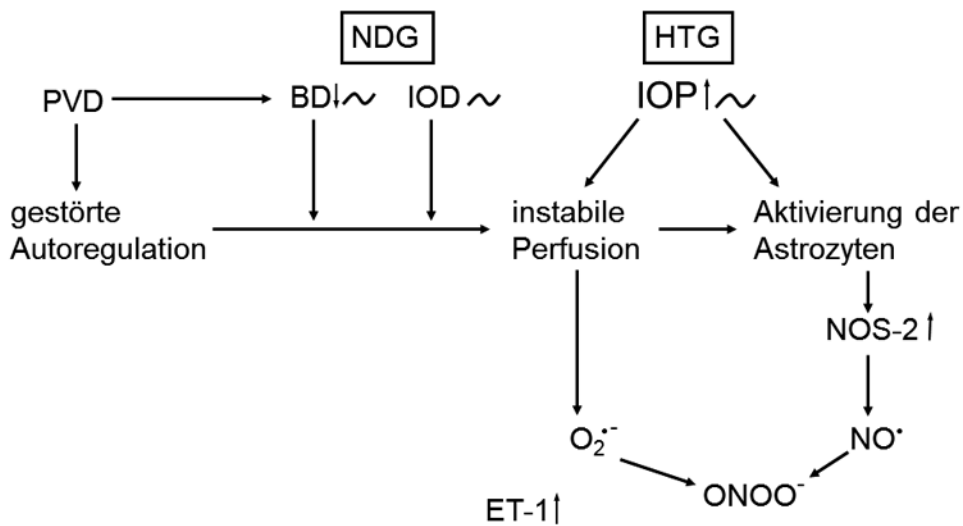
Патобиохимичните моменти, доказващи, че глаукомата е васкулопатия, са свър-

зани с факта, че съдовете, хранещи папилата на зрителния нерв, са от нефенестриран тип. Има наличие на плътен контакт между ендотелните клетки и перицитите. (12) Тази особеност е предпоставка за създаването на кръвно-ретинена бариера, на нивото на която протичат авторегулаторни процеси. Кръвният ток се поддържа от постоянно ниво на авторегулация. Авторегулационните механизми включват промяна на съпротивлението на съдовете, чрез които се постига стабилност на тъканното кръвоснабдяване. При глаукомата има нарушен очен кръвен ток. При невключени механизми на съдова регулация и влошено перфузионно налягане се наблюдава намален кръвен ток, който причинява исхемия, водеща до апоптоза. Перфузионното налягане е намалено при високо вътреочно налягане (ВОН) и ниско диастолично налягане. Разликата между тези показатели трябва да е повече > 50 , за да се предотврати развитието на глаукомната оптикопатия (9).

В норма преходното повишаване на ВОН води до вазодилатация, което обезпечава постоянно тъканно перфузионно налягане. Доказано е, че дисрегулацията и нарушението на авторегулаторните механизми при глаукома са пряко свързани с локалното хормонално ниво, което обуславя и вазоспазъм с намалена перфузия (7).

Ретиналните съдове се определят като крайни артериоли и като такива те не се повлияват от симпатикова и парасимпатикова неврална регулация. Ендотелните клетки играят основна роля при съдовата авторегулация, която се обуславя от действието на локални медиатори. Такива са ендотелин, брадикини, простагландини, азотен окис и др. (1)

Патогенетична концепция за глаукомната оптикопатия



Ендотелин-1 се приема за най-мощния вазоспастичен агент в човешкото тяло. Представява голяма молекула с дълъг полуживот и се произвежда от ендотелните клетки в съдовата стена. Има както дистантно действие, така и локално съдово регулаторно действие. Установено е, че при всички пациенти с глаукома нивото на ендотелин-1 в кръвта е повишено. Повишените нива на този медиатор предизвикват исхемия в задния сегмент на окото и дегенеративни промени в нервните влакна при липса на повишено налягане (6).

Друга ендогенна субстанция със съдово-регулаторно действие е азотният окис (NO). Произвежда се от ендотела на съдовете и е локален вазодилататор. Дефект в синтеза на азотния окис може да доведе до вазоспазъм и исхемия (4).

Наличие на съдова дисрегулация като следствие на вазоспастичен синдром, вроден или придобит в съдовите регулаторни механизми, е важен фактор в патогенезата на глаукомата. Съдовата дисрегулация води до флукутация в оксигинацията, резултат на преходни спазми на съдовете. (3) Спастични-

те състояния водят до преходни исхемични прояви. Това стимулира експресията на ендотелин в ендотелните клетки. Настъпва реперфузия, водеща до повишени нива на свободни радикали, които индуцират оксидативен стрес в тъканите. Оксидативният стрес е причина за редица дегенеративни промени, каквато е и оптико-невропатията при глаукомата. (8)

В литературата все повече се обсъжда, че глаукомата е системно заболяване с нарушена локална съдова дисрегулация. (10) Тази теза се гради на факта, че ендотелинът при глаукомни пациенти е повишен както в ретината, хориоидеята, витреалното тяло, ириса, цилиарното тяло, вътреочната течност, така и в общото съдово кръвообращение. Тези повишени нива на ендотелин не са патогномонични, защото се наблюдават и при редица системни заболявания, като например мултипла склероза, ревматоиден артрит, фибромиалгия (13). Вероятен фактор при системните съдови нарушения е и генерализираната съдова увреда. Затова е честата асоциация между веноните оклузии и първичната откритоъгълна глаукома.

Проф. Йозеф Фламер е на мнение, че колкото е по-ниско ВОН, толкова е по-голяма вероятността да се открие системен рисков съдов фактор. (14) Съдовите нарушения, водещи до вторично повишаване на ВОН, са

ключов момент в развитието и прогресията на глаукомния процес. Глаукомата е заболяване, при което инициращи моменти могат да бъдат съдов дефицит с исхемия на зрителния нерв и оксидативният стрес.

Литература:

1. Andreas U Bayer, MDOthmar N Keller, MD Accepted: July 23, 2001; Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease
2. Bensimon. G, L. Lacomblez A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis 1994 Mar 3
3. Chen TA, Yang F, Cole GM, Chan SO. Inhibition of caspase-3-like activity reduces glutamate induced cell death in adult rat retina. Brain Res. 904(1), 177–188 (2001).
4. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. Arch. Ophthalmol. 1996
5. Ettaiche M, Fillacier K, Widmann C, Heurteaux C, Lazdunski M. Riluzole improves functional recovery after ischemia in the rat retina. Invest. Ophthalmol. (1999).
6. Green DR. Apoptotic pathways: the roads to ruin. Cell 94(6), 695–698 (1998).
7. Johnson EC, Guo Y, Cepurna WO, Morrison JC. Neurotrophin roles in retinal ganglion cell survival: lessons from rat glaucoma models. Exp. Eye Res. 88(4), 808–815 (2009).
8. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Prog Retin Eye Res. 2000
9. Koseki N, Araie M, Tomidokoro A et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. Ophthalmology 115(11), 2049–2057 (2008).
10. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. Function of hyaluronan. Ann Rheum Dis 1995
11. Levin LA, Schlamp CL, Spielloch RL, Geszvain KM, Nickells RW. Identification of the Bcl-2 family of genes in the rat retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 38(12), 2545–2553 (1997).
12. Manelli Mozaffarieh, Josef Flammer: Pocket Reference to Ocular Blood Flow and Glaucomatous Optic Neuropathy
13. Manelli Mozaffarieh, Josef Flammer: A novel perspective on natural therapeutic approaches in glaucoma therapy Expert Opin. Emerging drugs 2007
14. Manelli Mozaffarieh, Josef Flammer: Is there more to Glaucoma Treatment than lowering IOP? Expert Opin. Emerging drugs 2007

Глаукома или вариант на нормата. Предизвикателството на малките дискове

Б. Самсонова, Пр. Гугучкова

Българо-американски очен център „Пролайт“

Glaucoma or normal variant. The challenge of small optic discs

B. Samsonova, Pr. Guguchkova

Bulgarian- American eye center „Пролайт“, Sofia



Резюме: Поставянето на диагнозата глаукома при малките по площ дискове се оказва сериозно предизвикателство. При здрави очи тези дискове нямат добре различима екскавация и влакната в тях са струпани на малка площ, поради малкия склерален тунел на зрителния нерв. Появата и прогресията на типичните за глаукома промени в дискове с малка площ е трудно разграничимо. Ето защо малките дискове често са предпоставка за пропускане на диагнозата глаукома и появата на периметрични дефекти. От друга страна, малките дискове са съставени от по-малък брой нервни влакна в сравнение със средните или големите дискове, което може да се яви причина за установяване на конституционално по-тънък неврофибрилерен слой, без налична патология.

Цел: Да анализираме трудностите и предпоставките за диагностична грешка при поставяне на диагнозата глаукома при пациенти с малки дискове под 1.7 кв. мм.

Материал и методи: Представяме няколко случая на пациенти с глаукома или суспектни за глаукома и малки по площ дискове под 1.7 кв. мм

Заклучение: За всички раси такъв размер папили представлява рядък вариант на нормата. Правилното поставяне на диагнозата глаукома при пациенти с малки дискове изисква пълно изследване с всички структурни и функционални тестове, внимателен анализ, както и щателно проследяване в динамика.

Ключови думи: глаукома, малки оптични дискове, размер на оптичния диск

Abstract: Diagnosis and follow-up of glaucoma is challenging in eyes with small optic discs. In healthy eyes, these discs either have no detectable cups, or very small ones due to crowding of the optic nerve fibres in a small scleral canal. The appearance and progression of typical glaucomatous changes in small optic discs is hardly obvious. Thus small optic discs are often a prerequisite for missing glaucoma and visual field loss occurs despite a normal disc appearance. On the other hand small discs consist of less number of nerve fibers in comparison to middle size and large ones. The fact can be a reason for the observation of thinner RNFL without real pathology.

Aim: To analyse difficulties and prerequisites for diagnostic mistake in patients with glaucoma or suspicious for glaucoma and small optic discs.

Material and methods: We present several cases of patients with glaucoma or suspicious for glaucoma with small optic disk area up to 1.7 mm

Conclusion: For all racial populations this size of optic disc is reckoned rare normal variant. Correct diagnosing of glaucoma in such cases demands all structural and functional examinations, detailed and careful analysis of findings and follow-up in dynamics.

Key words: glaucoma, optic disk size, small discs

Увод

Поставянето на диагнозата глаукома при малките дискове се оказва сериозно предизвикателство (8, 9). При здрави очи тези дискове нямат добре различима екскавация и влакна-

та в тях са струпани на малка площ поради малкия склерален тунел на зрителния нерв (8, 9). Типичните промени в папилата, по които диагностицираме глаукомата, са увеличаване на екскавацията, изтъняване на невроретиналния пръстен и отклоняване от правилото

ISNT. При малките дискове началото и динамиката на тези изменения са трудно установими (1, 8, 9, 12). За наличието на глаукома с по-голяма сигурност се съди по видимата перипапиларна атрофия, по промените в очното налягане и наличието на отпадания в периметрите, отколкото по морфологичните особености на папилата. Ето защо малките дискове често са предпоставка за пропускане на диагнозата глаукома и появата на периметрични дефекти. Това е особено характерно за случаите, в които вътреочното налягане е умерено завишено и не създава субективни оплаквания на пациента или флукутира в широк диапазон и при очни прегледи с еднократно замерване може да не се засече абнормна стойност. Друга особеност на малките дискове, която създава затруднения при диагностиката на глаукомата, е, че при тях броят на неврофибрилите може да бъде по-малък от този на дисковете със среден или голям размер (1, 8, 9). По-малкият брой неврофибрили прави папилата по-уязвима при глаукома, защото функционалните и структурни патологични промени се появяват при загуба на по-малък брой влакна. Предпоставките за диагностична грешка при отчитане на ОСТ находките при болни с глаукома при големите и малките дискове се обясняват по следния начин: При големите папили количеството на неврофибрили е значително (10, 12). Доказателство за това е, че кривата на неврофибрилерния слой се движи по горна граница на нормата или я надвишава и често макулите са с по-голяма дебелина от стандартната. Когато пациент с такъв солиден запас от влакна развие глаукома, дълго време на фона на прогресивно изтъняване на неврофибрилерния слой, можем да имаме нормални периметрични находки, както и крива на неврофибрилерния слой, локализирана в рамките на референтната зелена зона. Ако проследяването не се извършва на един и същ апарат от един и същ лекар, наличието на прогресия на болестта може да се пропусне, докато загубата не стане значителна до степен, че се явят отпадания в периметрите

или изтъняването на неврофибрилерния слой не надхвърли референтните граници. Затова в тези случаи не рядко можем да констатираме отпадане в периметрите при наличие на нормални ОСТ находки. При това не се касае за случаи на артефактни находки или така наречената „зелена болест“ (17). При малките дискове зависимостта е абсолютно обратната. Тук анатомичните особености създават предпоставка за честа комбинация между нормални периметрични находки и абнормно тънък неврофибрилерен слой. Причината за това е, че малките дискове са съставени от по-малък брой влакна и често при напълно здрави индивиди кривата на неврофибрилерния слой може да се движи извън диапазона на референтната зелена зона, без да е признак на така наречената „червена болест“ (17), да се интерпретира като патологично изтъняване на слоя, а в действителност да се касае за рядък вариант на нормата. Ето защо диагнозата глаукома не може да се поставя само по функционалните или структурни резултати от изследванията. Комплексното изследване на болните е абсолютно наложително, особено при случаите, суспектни за глаукома или с начална глаукома. Когато при пациенти с малки дискове установим абнормно изтънен неврофибрилерен слой, нормални периметрични находки и дискретно завишено вътреочно налягане, единственият начин да поставим правилната диагноза е проследяването в динамика и точното определяне на вътреочното налягане. Много често в различните очни кабинети то се измерва с различни уреди и показва диапазон на флукутация до 10 mmHg. Наличието единствено на тънък неврофибрилерен слой без други убедителни данни за глаукома не ни дава никакво основание на поставим такава диагноза. Анализът на предпоставките за диагностична грешка при поставяне на диагнозата глаукома е от значение за подобряване прецизността в клиничната ни практика.

Цел

Да представим няколко клинични случая, които демонстрират трудностите при поставяне на диагнозата глаукома при пациенти с малки дискове, както и предпоставките за диагностична грешка при тях.

Материал и методи

Представяме няколко клинични случая на пациенти с глаукома или суспектни за такава, които са с малки дискове с площ под 1.7 кв. мм. С цел уточняване на статуса на всички бе проведено изследване на зрителна острота, апланационна тонометрия по Голдман, ултразвукова пахиметрия, гониоскопия, фундускопия и фундус фотография с фундус камера Canon-CX-1, компютърна периметрия с Humphrey field analyzer (Zeiss) програма

Central 30-2 Treshold test с необходимата корекция, OCT със Stratus Zeiss, програми: Fast mac, Fast optic disk, Fast RNFL.

Случай 1: Жена на 21 г. По повод ВОН, измерено с въздушен безконтактен тонометър 23 mmHg на дясно око и 24 mmHg на ляво око, е насочена за допълнителни изследвания с оглед изключване на глаукома или очна хипертензия.

ВОД = 1.0

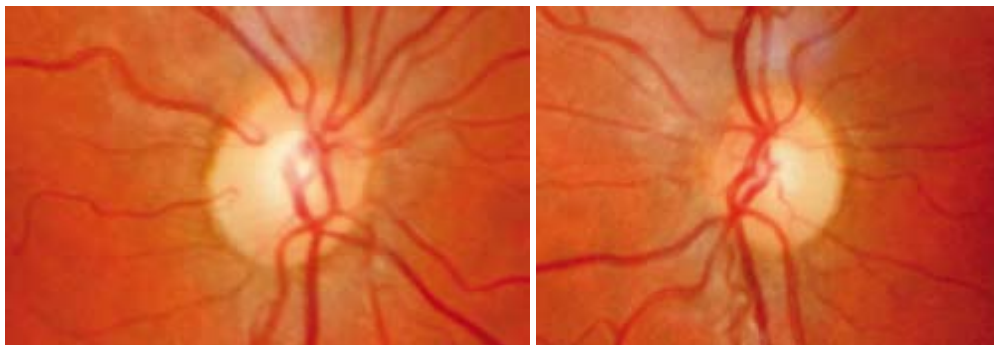
ВОС = 1.0

ТОД = 18 mmHg

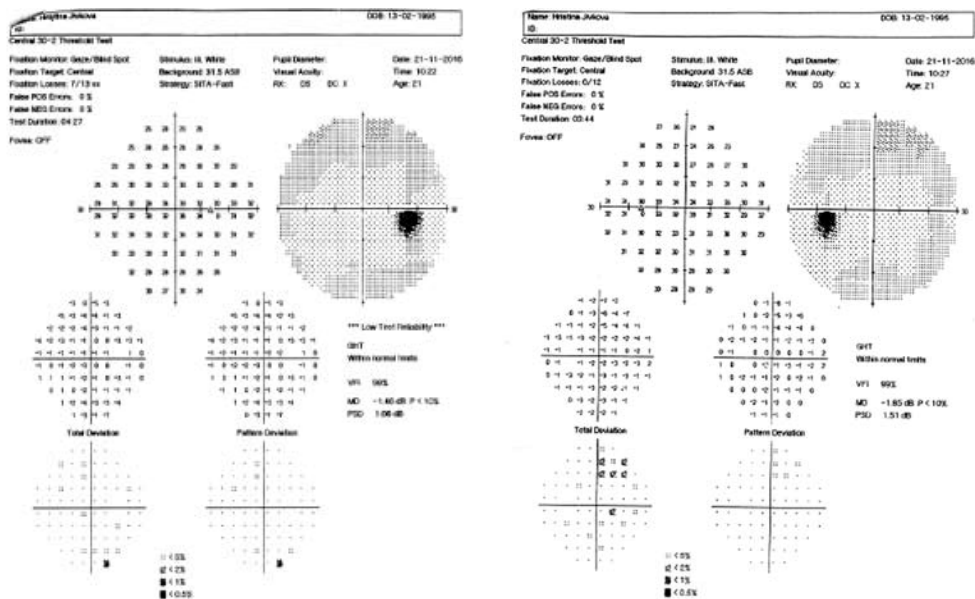
ТОС = 17 mmHg по Голдман

ССТ ДО=558 μm /-1/ ЛО = 563 μm /-1/

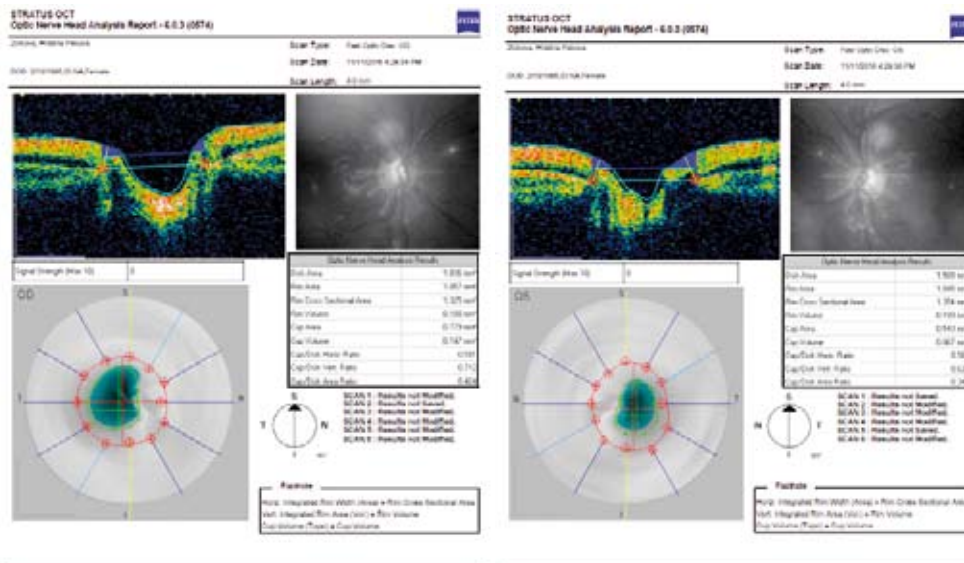
Камерен ъгъл отворен 2 ст. в цялата циркумференция двустранно. Периметри двустранно в норма.



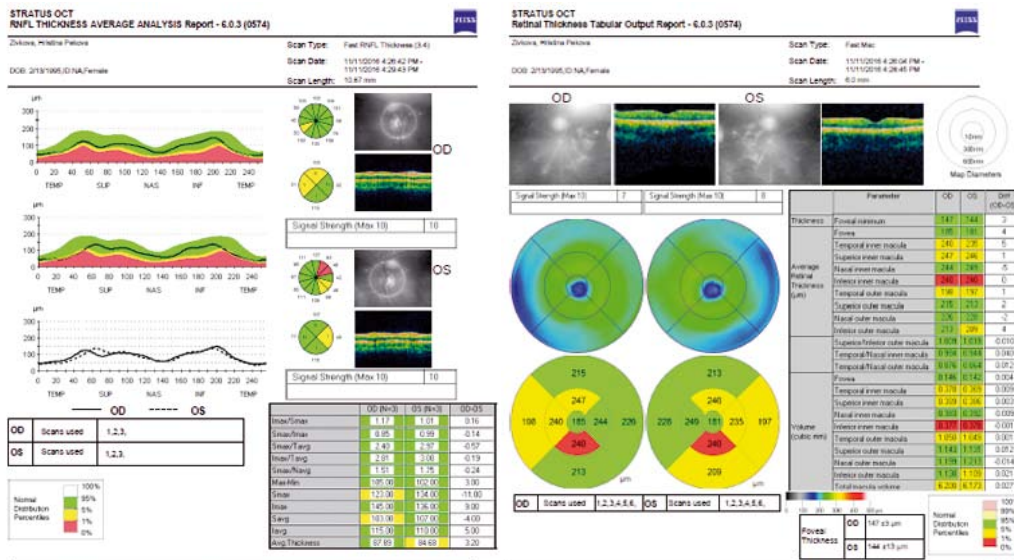
Фиг. 1. Фундусфотография на десен и ляв зрителен нерв с камера Canon CX-1



Фиг. 2. Компютърна периметрия с Humphrey field analyzer (Zeiss), Central 30-2 Treshold



Фиг. 3. OCT изображения на десен и ляв диск на зрителен нерв, Stratus OCT (Zeiss)



Фиг. 4. OCT изображения на НФС и макули, Stratus OCT (Zeiss)

Резултати и обсъждане

Касае се за млада жена на 21 г., при която еднократно е установено леко завишено ВОН в двете очи с въздушен, безконтактен тонометър. Периметрите са двустранно в норма (фиг. 2). От фундускопията и фундусфотографията (фиг. 1) става видно, че се касае за пациентка с лека асиметрия в двата диска, десен малко по-голям от ляв. OCT изследването на диска на зрителния нерв (фиг. 3) разкрива, че десен диск е с площ 1.8 кв. мм, ЕОД = 0.4 п.д, а ляв диск е с малко по-малка площ 1.58 кв.мм с

ЕОС = 0.34 п.д. Разликата между екскавациите не надвишава 0.2 п.д. Дотук данните не говорят в полза на диагнозата глаукома. Очното налягане, измерено с апланационен тонометър по Голдман, е ТОД = 18 mmHg ТОС = 17 mmHg. Важно е да отбележим, че измерването с безконтактен въздушен тонометър при хора с нисък праг на възбудимост и развит мигателен рефлекс често се явява предпоставка за засичане на по-високо ВОН. Причина за това е, че при тези пациенти по време на изследването се задейства много бързо примигването,

вследствие на което апаратът мери налягането при полуотворено око и струята среща съпротивлението на клепача, а не на роговицата. При такива пациенти може предварително да се накапе алкаин и да се повтори тестът. Притъпяването на чувствителността с анестетика обикновено води до понижаване на резултата с поне 4-5 единици. Ако въпреки анестетика измереното ВОН е високо, е абсолютно наложително да се приложи Голдман тонометрия, защото много често се наблюдава разлика в резултата до 8 ммHg, а това е сериозна предпоставка за диагностична грешка. Анализът на ОСТ резултата за НФС (фиг. 4) при този случай показва категорични данни за двустранно изтънен НФС. Това е първият повод от резултатите за повишено внимание при интерпретацията. Прави впечатление обаче строгата симетрия и съвпадаемост на кривите на НФС, което не е в полза на диагнозата глаукома, а в полза на предположението за конституционална особеност. Изследването на макулите с ОСТ (фиг. 4) разкрива също двустранно изтъняване на макулите, но това, което прави силно впечатление, е, че то е много строго симетрично и ангажираните зони в двете очи съвпадат като два огледални образа. При пациентката няма данни за фамилна обремененост или други рискови фактори за глаукома. Въпросът е дава ли ни основание находката от ОСТ да поставим диагноза глаукома. На този етап със сигурност не, защото изолираното установяване на по-тънък невро-

фибрилерен слой без никакви други отклонения в статуса все още не означава глаукома. Наложително е проследяване в динамика на показателите. Това, което можем да споделим от нашата практика, е, че често такива ОСТ находки сме наблюдавали и при други млади момичета с астеничен хабитус, какъвто има и пациентката в случая. Вероятно общата физическа грацилност може да върви с конституционално по-тънък НФС.

Случай 2: Жена на 64 г. През 2003 г. установена двустранно глаукома с максимални стойности на ВОН под 30 ммHg. Започнато консервативно лечение. В момента е на терапия с ксалаком в двете очи. Псевдофакична двустранно от шест години. Преди да развие катаракта, е била с миопична рефракция -6.5 д сф в ДО и -4.5 д сф. в ляво око. Няма проведено ОСТ до момента на направения от нас преглед, стари периметри в норма. Диагнозата ѝ е поставена на базата на данни за повишено ВОН. Веднага е започнала терапия с ксалаком.

ВОД = 0.9 с -3.0/-0.75/30 гр.

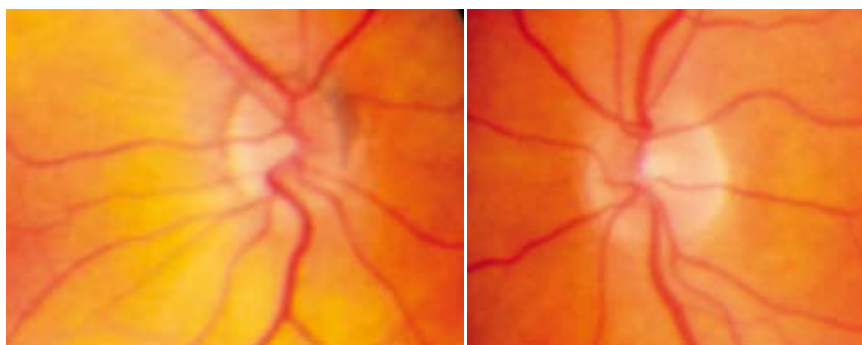
ВОС = 0.7 с -3.0/-0.75/120 гр.

ТОД = 14 mmHg

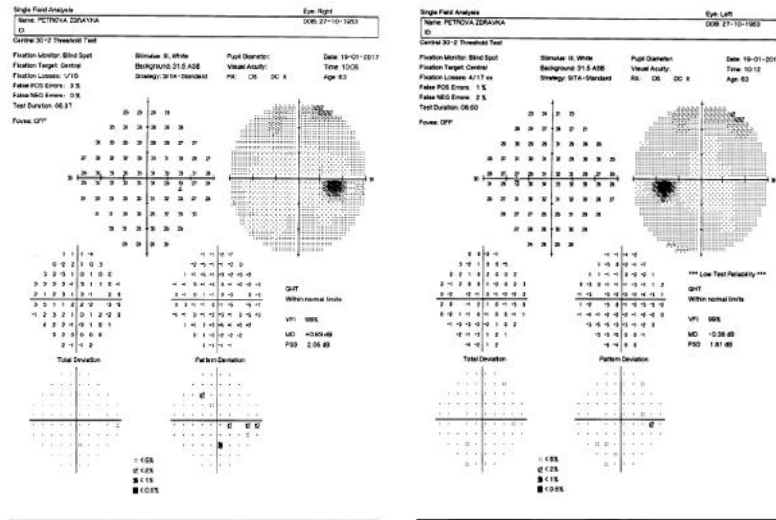
ТОС = 13 mmHg по Голдман

ССТ ДО = 574 μ m /-1/ ЛО = 563 μ m /-1/.

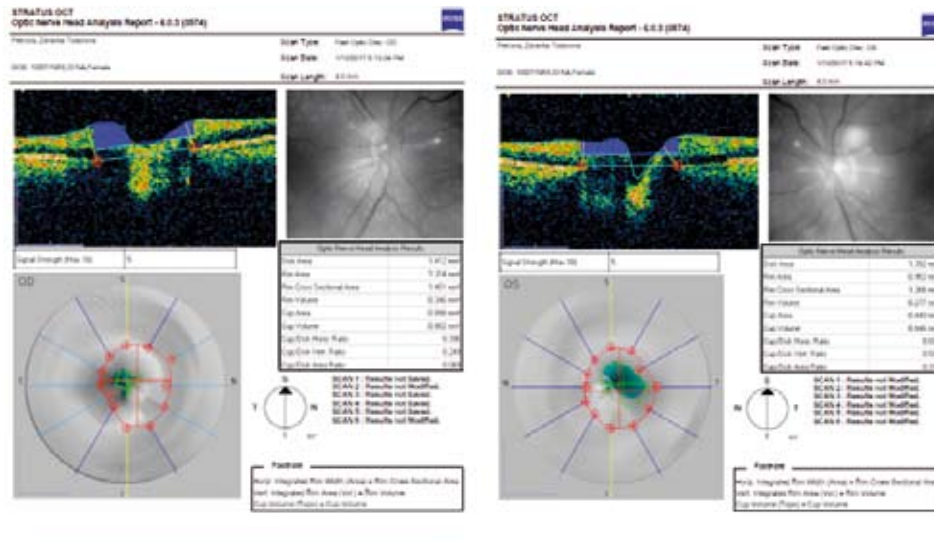
Камерен ъгъл отворен 4 ст. в цялата циркумференция двустранно. Периметри двустранно в норма.



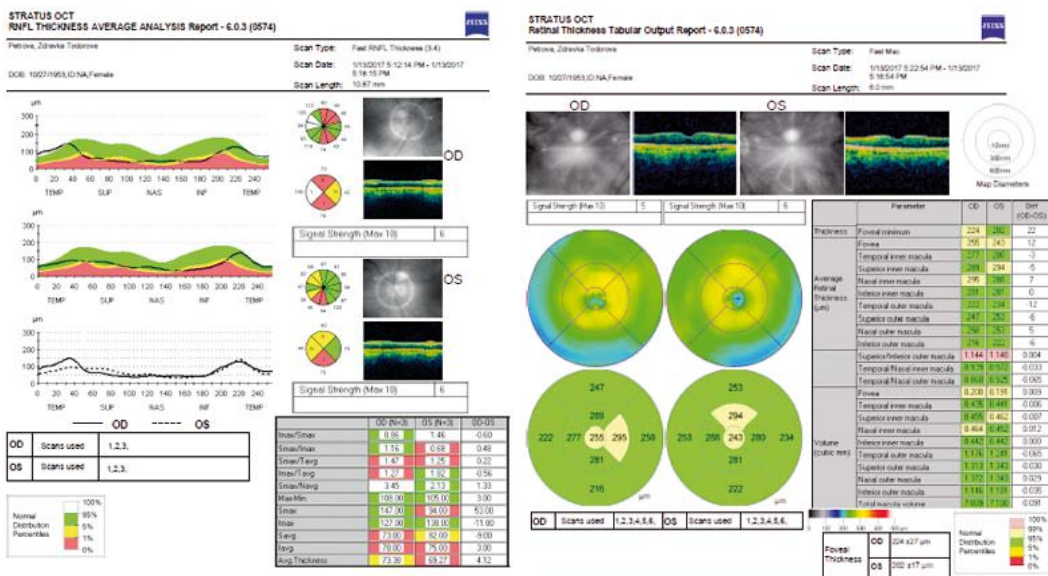
Фиг. 5. Фундусфотография на десен и ляв зрителен нерв с камера Canon CX-1



Фиг. 6. Компютърна периметрия с Humphrey field analyzer (Zeiss), Central 30-2 Threshold



Фиг. 7. OCT изображения на десен и ляв диск на зрителен нерв, Stratus OCT (Zeiss)



Фиг. 8. OCT изображения на НФС и макули, Stratus OCT (Zeiss)

Резултати и обсъждане

Касае се жена на 63 г., миоп, оперирана за катаракта на двете очи. Периметрите са двустранно в норма (фиг. 6). От фундускопията и фундусфотографията (фиг. 5) става видно, че се касае за пациентка с малки дискове, въпреки миопичната рафракция. ОСТ изследването на диска на зрителния нерв (фиг. 7) разкрива, че десен диск е с площ 1.4 кв. мм, ЕОД = 0.07 п.д, а ляв диск е с площ 1.39 кв. мм. с ЕОС = 0.3 п.д. Разликата между екскавациите надвишава 0.2 п.д, на фона на еднакви по площ папили, което говори в полза на диагнозата глаукома. Очното налягане, измерено с апланационен тонометър по Голдман, е ТОД = 14 mmHg ТОС = 13 mmHg на фона на терапия с ксалаком. Анализът на ОСТ резултата за НФС (фиг. 8) при този случай показва категорични данни за двустранно изтънен НФС, като любопитното е, че тук изтъняването е по-манифестно в окото с по-малката екскавация, а е логично да бъде точно обратното. Изследването на макулите с ОСТ (фиг. 8) разкрива, че те са с абсолютно нормална дебелина. При пациентката няма данни за фамилна обремененост за глаукома. На пръв поглед нямаме основание да се съмняваме в наличието на глаукома. Налице са повишено ВОН без терапия, изтънен неврофибрилен слой и при равни по площ дискове разлика в екскавациите, надхвърляща 0.2 п.д. Кое ни дава повод обаче да се размислим доколко ОСТ находките потвърждават диагнозата глаукома? Най-напред е от значение фактът, че се касае за малки по площ дискове, а това, както вече споменахме, често предполага по-малко количество неврофибрили и по-тънък конституционално неврофибрилен слой. Пациентката е с миопия, като по-високостепенната миопия е в дясното око, където се наблюдава по-изразено изтъняване на неврофибрилите. Следователно при нея са налице два фактора извън глаукомата, които могат да

доведат до абнормно изтъняване на НФС. Интересен факт е, че при толкова силно изтънен НФС се наблюдават абсолютно нормални периметрични находки. Съчетанието от добра функция с лоша структура говори повече в полза на анатомични изключения, отколкото на глаукома. Освен това, когато изтъняването на НФС се дължи на прогресивна загуба на неврофибрили заради глаукома, а не на конституционална особеност, обикновено се засягат и макулите, а в случая тяхната дебелина е в норма. Случаят доказва, че фактори като малки дискове и миопия, които предполагат по-тънък неврофибрилен слой, допълнително затрудняват интерпретацията на ОСТ находките при пациенти с глаукома и оценката на тежестта на заболяването. В случая най-важното е, че при пациентката функцията е в норма, макар и на фона на лошата структура, и това ще бъде водещо при оценката на прогресията.

Случай 3: Жена на 68 г. През 2011 г. установена двустранно глаукома с максимални стойности на ВОН до 25 mmHg. От тогава е на терапия с тафлотан в двете очи. Рефракция-хиперметропичен астигматизъм. Дясното око е амблиопично. Никога не е носила корекция за астигматизма. Няма проведено ОСТ до момента на направения от нас преглед, стари периметри в норма. Диагнозата ѝ е поставена на базата на данни за повишено ВОН.

ВОД = 0.5 с +3.0 д сф.

ВОС = 0.8 с +3.75 д сф.

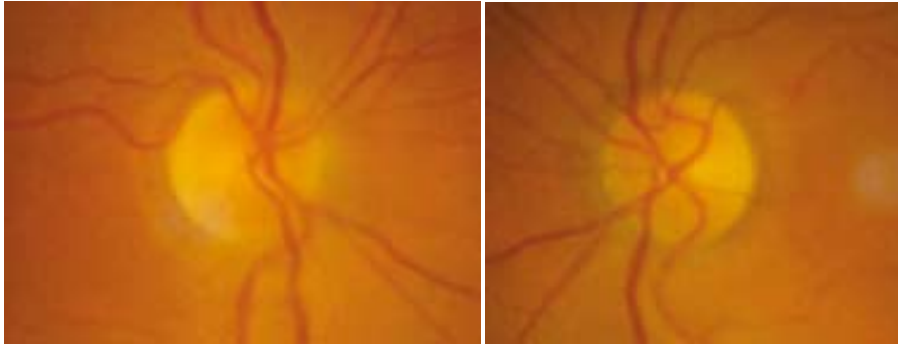
AR ДО +4.0/-1.75/100 гр.

ЛО +4.25/-1.0/114 гр.

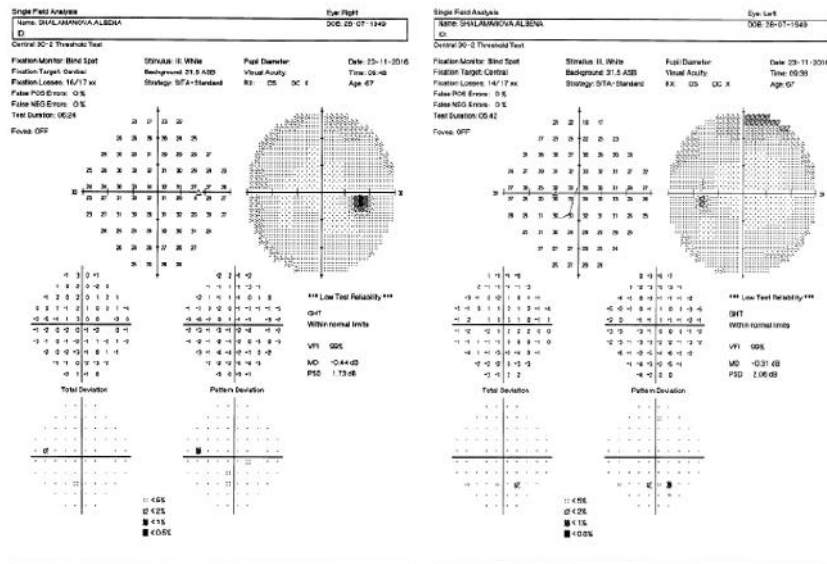
ТОД = 17 mmHg

ТОС = 16 mmHg по Голдман

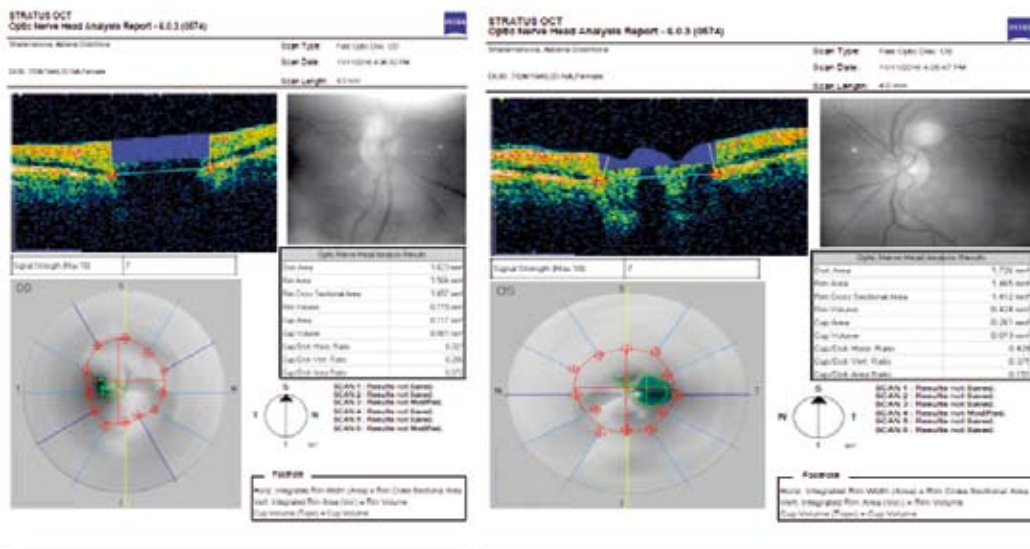
ССТ ДО = 558 ЛО = 551. Камерен ъгъл отворен 4 ст. в цялата циркумференция двустранно. Периметри двустранно в норма.



Фиг. 9. Фундусфотография на десен и ляв зрителен нерв с камера Canon CX-1



Фиг. 10. Компютърна периметрия с Humphrey field analyzer (Zeiss), Central 30-2 Threshold



Фиг. 11. OCT изображения на десен и ляв диск на зрителен нерв, Stratus OCT (Zeiss)

кв. мм до 2.89 кв. мм (5, 11). Средният размер на оптичния диск сред бялата популация е 2.10 кв. мм – 2.35 кв. мм. (6). Африканци и американци имат по-големи оптични дискове в сравнение с останалите раси. Средният размер на техните папили варира от 2.14 mm (2) до 3.75 mm в сравнение с от 1.75 кв. мм (2) до 2.63 кв. мм (2) при бялата раса (3, 6, 7, 10, 13, 19, 20) и от 2.46 кв. мм (2) до 2.67 кв. мм (2) при испанци (2,5), както и от 2.47 кв. мм (2) до 3.22 кв. мм (2) при азиатци (14, 19, 20). Установено е, че големите оптични дискове имат повече оптични нервни влакна от малките дискове (18). Следователно дискове с площ под 1.7 кв. мм, каквито са разгледаните от нас случаи, за всички раси се считат за малки по площ и представляват редки варианти на нормата.

Заклучение

Трите случая доказват в колко отговорна задача се превръща интерпретацията на OCT находките при пациенти с глаукома или суспектни за такава при малки оптични дискове или анатомични особености в структура-

та на неврофибрилерния слой. Съчетанието от нормална функция с абнормна структура на НФС, установена чрез OCT, не е рядка находка при малките папили. Наличието на абнормни OCT находки в неврофибрилерния слой и макулите сами по себе си не са категоричен признак за патология. Не бива да забравяме, че референтните граници, заложенни в апаратите, се отнасят за 75% от популацията и се определят на базата на средно 500 изследвани пациенти. Ежедневно в клиничната ни практика се срещаме с изключения от нормата и тези случаи изискват много детайлен анализ и добра мотивация при поставяне или отхвърляне на определена диагноза. Дискове с площ под 1.7 кв. мм за всички раси се считат за малки по площ и представляват редки варианти на нормата. Поставянето на диагнозата глаукома при пациенти с малки дискове е точно толкова голямо предизвикателство, колкото при пациентите с големи дискове и изисква пълно изследване с всички структурни и функционални тестове, както и щателно проследяване в динамика.

Книгопис:

- Ann Hoste, John Salmon, John Thygesen Glaucoma and small optic discs: a diagnosis challenge Publishing date: April 2007
- Chi T, Ritch R, Stickler, et al. Racial differences in optic nerve head parameters. Arch Ophthalmol. 1989;107:836-9
- Esther M. Hoffmann, MD, Linda M. Optic disk size and glaucoma. Surv Ophthalmol. 2007; 52(1): 32-49
- Garway-Heath DF, Hitchings RA. Quantitative evaluation of the optic nerve head in glaucoma. Br. J Ophthalmol. 1998;82:352-61
- Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, et al. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. Br J Ophthalmol. 1998;82:1118-24. [PMC free article] [PubMed]
- Girkin CA, McGwin G, McNeal SF, et al. Racial differences in the association between optic disc topography and early glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:3382-7. [PubMed]
- Girkin CA, McGwin G, Xie A, et al. Differences in optic disc topography between black and white normal subjects. Ophthalmology. 2005;112:33-9. [PubMed]
- Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios. Ophthalmology. 1990;97:1211-5.
- Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann, Naumann GO. Size of the optic nerve scleral canal and comparison with intravitreal determination of optic disc dimensions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988;226:213-5.
- Healey PR, Mitchell P. Optic disk size in open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. Am J Ophthalmol. 1999;128: 515-7
- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988; 29:1151-1158.
- Kee C, Koo H, Ji Y, et al. Effect of optic disc size or age on evaluation of optic disc variables. Br J Ophthalmol. 1997; 81:1046-9. [PMC free article] [PubMed]
- Mansour AM. Racial variation of optic disc size. Ophthalmic Res. 1991; 23:67-72. [PubMed]
- Medeiros FA, Zangwill LM, Bowdls Optic Disc Size a Risk Factor for Glaucoma? January 17, 2012
- Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk M, et al. Retinal photoreceptor count, retinal surface area, and optic disc size in normal human eyes. Ophthalmology. 1994; 101:519-23.
- Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of optic disc in normal human eyes. Arch Ophthalmol, 1990 Jan; 108(1):51-7
- Sanjay G, Asrani, MD, Durham. OCT and glaucoma artifact alert. Review. Published 23 february 2013
- Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. Arch Ophthalmol. 1994; 112:1068-76. [PubMed]
- Tsai CS, Zangwill LM, Gonzalez C, et al. Ethnic differences in optic nerve head topography. J Glaucoma. 1995; 4:248-57. [PubMed]
- Varma R, 165. Schwartz JT. Methodological differences and measurement of cup-disc ratio: an epidemiologic assessment. Arch Ophthalmol 1976; 94:1101-5

Съвременни аспекти и значение на лекарствените продукти в развитието и терапията на сухо око при пациенти с глаукома

Василев А.^{1,2}, Костова Ст.^{1,2}, Здравков Я.^{1,2}, Славкова М.³

¹Катедра по офталмология, МУ – София, ²УМБАЛ „Александровска“, София

³Катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“, Фармацевтичен факултет, МУ – София

Contemporary aspects and significance of the drug products for the development and therapy of Dry Eye in patients with glaucoma

Vassilev A.^{1,2}, Kostova St.^{1,2}, Zdravkov Y.^{1,2}, Slavkova M.³

¹Department of Ophthalmology, MU – Sofia, ²„Aleksandrovskia“ University Hospital, Sofia

³Department „Pharmaceutical technology and biopharmacy“, Faculty of Pharmacy, MU – Sofia



Резюме

Синдромът на сухо око е социалнозначимо заболяване, което засяга все повече хора на различна възраст. Особено податливи са пациентите, подложени на хронично топикално лечение, каквито са глаукомно болните. Това е свързано със съдържателите се в капките за очи помощни вещества и основно консерванти като бензалкониев хлорид. Лечението на сухо око е предимно консервативно и субституиращо. Използват се лубриканти на базата на различни полимери, които овлажняват очната повърхност и стабилизират слъзния филм. Понякога средствата за лечение включват циклоспорин, автоложен серум, както и перорални продукти. Независимо от вида на използваната лекарствена форма е изключително важно да се познава и съставът на помощни вещества, които при различните пациенти могат да имат различни ефекти. Най-съществената тенденция при разработването на продукти за очно приложение е избягване употребата на консервантите или използване на такива с минимална токсичност.

Ключови думи: бензалкониев хлорид, антиглаукомна терапия, сухо око, болест на очната повърхност

Abstract

The Dry Eye Syndrome is a socially significant disease that affects more and more people in different ages. The patients subjected to chronic topical treatment, i.e. the glaucoma patients, are especially susceptible to developing this syndrome. This is due to the presence of excipients in the eye dosage forms and mainly to the preservatives such as Benzalkonium chloride. The therapy of xerophthalmia is predominantly conservative and replacement based. Lubricants containing different polymers are commonly used as they hydrate the ocular surface and stabilize the tear film. Some of the new medications include cyclosporine or autologous serum as well as some oral products. Regardless of the type of dosage form at hand the type and amount of excipients used is to be known as they can affect the patients in different manner. The most significant trend in the research and development of new ophthalmic dosage forms is to make them preservative-free or to apply new preservatives that are less toxic than the ones already known.

Key words: Benzalkonium chloride, Glaucoma therapy, Dry eye, Ocular surface disease

Въведение

Глаукомата е хронично невродегенеративно заболяване, изискващо продължително консервативно лечение. Дългосрочната антиглаукомна терапия е свързана с развитието на сухота и субективно дразнене в очите при част от пациентите. От своя страна този

дискомфорт у пациентите понякога е толкова значим, че води до прекъсване на антиглаукомната терапия, което е рисково по отношение прогнозата и изхода от заболяването. Според повечето проведени изследвания причините за развитие на сухота при пациентите с глаукома е приложението на един или повече от един медикаменти, съдържащи различ-

ни видове консерванти. Ето защо все по-голяма значимост в терапията на глаукома имат медикаментите без наличие на консервант и приложението на конкомитентна субституираща терапия, облекчаваща симптомите на дразнене и сухота.

Глаукома и антиглаукомна терапия

Глаукомата е хронично прогресивно невродегенеративно заболяване, свързано с развитието на типични структурни изменения на очния нерв, проявяващи се със стесняване и отпадане на периферни части от зрителното поле, които в крайния си стадий водят до трайна и необратима слепота^[1]. Според общоприетия в Европа ^[2] алгоритъм за консервативно лечение на глаукома медикаменти на пръв избор са простагландиновите аналози, проявяващи мощен интраокуларен хипотензивен ефект. В случаите на неповлияване и недостигане на таргетните стойности на вътреочно налягане се прибегва до комбинирана терапия с β -блокери, α -2-агонисти, карбоанхидразни инхибитори и други. Най-често използваните в България лекарствени вещества с техните концентрации са посочени в таблица 1.

Повечето налични продукти представляват колири. За приготвянето на качествени, ефикасни и безопасни колири е необходимо използването на редица помощни вещества, включващи консерванти, антиоксиданти буфери, електролити, вискозитет повишаващи и други. Необходимостта от продължително приложение на многодозни антиглаукомни капки изисква тяхното стабилизиране по отношение развитие на микроорганизми, окислителни и хидролизни процеси. Трябва да се имат предвид обаче потенциалните токсични ефекти на използваните помощни вещества. Буферите например се прилагат за коригиране и поддържане на рН на продукта в определени граници, съобразени с физиологичната поносимост и особеностите на активното вещество^[3]. Счита се, че рН в областта 7,3-9,7 не предизвикват болкови усещания у пациентите, което се дължи на по-ограничения

буферен капацитет на хемоглобин-оксихемоглобин буферната система на окото. От друга страна, трябва да се имат предвид влиянието му върху стабилността и разтворимостта на активното вещество. Изохидрично рН, т.е. такова, отговарящо на физиологичното (рН 7,4), и едновременно с това да позволява технологично приготвяне на лекарствената форма е изключително рядко постижимо. Затова повечето очни продукти са еухидрични, което означава, че се характеризират с компромисна стойност на рН^[4]. Най-често използваните буфери са фосфатни, цитратни, боратни и др. (табл. 1)^[5]. Съществуват проучвания за негативните ефекти на някои от тези вещества и по-специално на фосфатите, върху очната повърхност. Според доклад на Европейската агенция за лекарствата (ЕМА) продължителното приложение на фосфат-съдържащи колири е свързано с развитието на калциеви отлагания по корнеята, особено в случаите на съществуваща предишна патология, предимно епителниални дефекти^[6].

Друга основна група помощни вещества, използвани за приготвянето на многодозни колири, са консервантите, които гарантират микробиалната чистота на продукта. Изборът на ефективен консервант зависи от физикохимичните свойства на лекарствената форма, вида на използваната опаковка и наличието на други помощни вещества. Затова не случайно повечето антиглаукомни продукти съдържат предимно четвъртични амониеви съединения. Най-честият сред тях е бензалкониевият хлорид (ВАС) (в 79.1% от антиглаукомните медикаменти (Rote Liste 2010). Той притежава мощно широкоспектърно антимикробно и антивирусно действие. Освен това се характеризира с изразена повърхностна активност, която чрез емулгиране на липидните компоненти намалява времето за разкъсване на слъзния филм и контактното време на други вещества. Корнеалният пермеабилитет може значително да бъде повишен поради намаляване на повърхностното напре-

Таблица 1. Основни антиглаукомни медикаменти, достъпни на българския пазар. (ЛВ – лекарствено вещество; ПВ – помощно вещество)

Търговски продукт	ЛВ/ концентрация	Консерванти	Други ПВ
Luxfen®	Brimonidine tartrate 2 mg/ml	BAC	PVA, NaCl, Na citrate, citric acid
Simbrinza®	Brinzolamide 10 mg/ml Brimonidine tartrate 2 mg/ml	BAC	PG, Carbomer 974P, Boric acid, mannitol, NaCl
Azarga®	Brinzolamide 10 mg/ml Timolol 5 mg/ml	BAC 0.1mg/ml	Mannitol, Carbopol 974P, Tyloxapol, Na ₂ EDTA, NaCl
Azopt®	Brinzolamide 10 mg/ml	BAC	Mannitol, Carbomer 974P, Tyloxapol, NaEDTA, NaCl
Cosopt®	Dorzolamide 20 mg/ml Timolol maleate 5 mg/ml	BAC 0.0075%	HEC, Na citrate, mannitol
Trusopt®	Dorzolamide 20 mg/ml	BAC	HEC, Na citrate
Unilat®	Latanoprost 50 µg/ml	BAC	NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄
Xalacom®	Latanoprost 50 µg/ml Timolol maleate 5 mg/ml	BAC	NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄
Xalatan®	Latanoprost 50 µg/ml	BAC	NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , NaCl
Pilocarpine®	Pilocarpine.HCl 10 mg/ml или 20 mg/ml	Phenylmercury nitrate	Boric acid, Na tetraborate, NaCl, Phenylmercury nitrate
Fotil®	Pilocarpine. HCl 20 mg/ml или 40 mg/ml Timolol maleate 5 mg/ml	BAC 0.1mg/ml	Citric acid, Na citrate, HPMC
Taflotan®	Tafluprost 15 µg/ml	-	Glycerine, Na phosphate, NaEDTA, Polysorbate 80
Monoprost®	Latanoprost 50 µg/ml	-	Macrogoldlycerol hydroxystearat 40; Sorbitol, Carbomer 974P, Macrogol, Na ₂ EDTA, NaOH
Geltim®	Timolol maleate 1 mg/g	-	Sorbitol, PVA, Carbopol 974P, Na acetate, lysine monohydrate
Nyolol gel®	Timolol maleate 1 mg/g	BAC	Sorbitol, PVA, Carbopol 974P, Na acetate, lysine monohydrate
Cusimolol®	Timolol maleate 2.5 mg/ml	BAC	NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , NaCl
Oftan timolol®	Timolol maleate 2.5 mg/ml или 5 mg/ml	BAC 0.1 mg/ml	NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , NaCl
Timoptic®	Timolol maleate 2.5 mg/ml или 5 mg/ml	BAC	NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , NaCl
DuoTrav®	Timolol maleate 5 mg/ml Travoprost 40 µg/ml	BAC 0.15 mg/ml	Mannitol, Thrometamol, Boric acid, Na ₂ EDTA, PEO hydrogenated castor oil 40
Travatan®	Travoprost 40 µg/ml	BAC	PEO, hydrogenated castor oil 40, Trometamol, Na ₂ EDTA, Boric acid, Mannitol

(PVA – polyvinyl alcohol; PG – propylene glycol; PEO – polyethylene oxide; HEC – hydroxyethyl cellulose)

жение и разхлабването на междуепителните връзки^[4]. Цитотоксичното въздействие на бензалконииевия хлорид е неспецифично и е

свързано с положителния заряд на молекулата, което оказва негативно влияние не само върху микроорганизмите, но и върху ин-

тегритета и физиологията на слъзния филм и очната повърхност^[7]. Налични са проучвания^[8,9,10], доказващи неблагоприятните въздействия върху очната повърхност. ВАС тригерира възпалителни процеси в конюнктивата, активирайки макрофаги, мастоцити и фибробластни клетки. Неговото хронично въздействие може да доведе до тежки случаи на сухота (синдром на сухо око), както и до конюнктивална метаплазия. По отношение на роговицата цитотоксичността на ВАС е свързана с повърхностно активните му свойства, които водят до редукция на епително-клетъчната пролиферация и повишаване на клетъчния пермеабилитет. При пациентите с дългогодишна антиглаукомна терапия допълнително на негативно влияние са изложени всички аксесорни слъзни жлези, разположени по конюнктивата, които имат активна роля в производството на различни компоненти на слъзния филм.

Сухо око

Синдромът „Сухо око“ представлява хронично мултифакторно заболяване, свързано с количествена и/или качествена недостатъчност на слъзния филм и слъзната секреция и проявяващо се със симптоми на дискомфорт и затруднено виждане. Субективните оплаквания от страна на пациентите са свързани със зачервяване, сълзене, умора, сухота, парене, щипане и дразнене от светлина. Разграничават се две основни форми – водно-дефицитна и евапоративна. Независимо от вида, синдромът на сухото око е свързан със значително влошаване качеството на живот, както и с икономически товар за пациентите^[11,12].

При пациентите с глаукома броят на антиглаукомните медикаменти е от съществено значение за проява на оплаквания, свързани със сухо око. Приложението на повече от четири различни видове капки за лечение на глаукома води до значително увеличаване на субективните оплаквания. Това е свързано с кумулативния ефект както на бензалкониевия

хлорид, така и на самите активни лекарствени вещества^[13]. От друга страна, продължителността на глаукомното заболяване значително засилва субективните оплаквания. По литературни данни при пациенти с глаукома от петнадесет или повече години, чувството за чуждо тяло, парене, дразнене, фоточувствителност са с около 13% повече в сравнение с тези, при които глаукомата е от около година или две. Следователно трябва да се обръща специално внимание на тази субпопулация от пациенти по отношение на състоянието на очната повърхност и при необходимост да се вземат адекватни мерки.

Терапия на сухо око

Стратегията за лечение на сухо око зависи до голяма степен от тежестта на състоянието и причинителя и може да бъде както медикаментозна, така и оперативна. Основното лечение на сухо око е консервативно и включва използването на сравнително голям набор от лекарствени вещества, включително т.нар. „изкуствени сълзи“, противовъзпалителни, биологична терапия, тетрациклини, секретолитици и др.^[14,15]. Медикаментите могат да се прилагат локално, а също и системно. В началните фази лечението изисква включването на заместители на сълзите, в по-късни етапи се включват и противовъзпалителни агенти. Терминът „изкуствени сълзи“ погрешно се използва за повечето продукти, тъй като те не имитират състава на човешките сълзи^[16]. Към тази група спадат течни (табл. 2) и полутвърди (табл. 3) лекарствени форми, съдържащи различни високомолекулни съединения, чиято основна роля е лубрикантно действие и облекчаване на субективните усещания. Повечето от тях (целулозни деривати, карбомер, поливинил алкохол, декстрини, полиетиленгликол и др.) се характеризират с повишен вискозитет, благодарение на което се задържат продължително върху очната повърхност, като я овлажняват^[17]. Прекомерното увеличаване на вискозитета (над 8,3 mPa) изисква по-висока

Таблица 2. Основни течни лекарствени продукти и медицински изделия за лечение на сухо око, достъпни на българския пазар

Търговски продукт	Активна съставка/ концентрация	Консервант	Други ПВ
Viscoblax[®]	Карбоксиметилцелулоза 0,5%	-	Na-hydroxymethylglycinate 0,001%, EDTANa, buffer
Cationorm[®]	Катионна наноемулсия	Цеталкониев хлорид	mineral oil, glycerol, tiloxapol, Poloxamer 188, tris-hydrochloride, thrometamine, water
Tears Naturale II[®]	Декстран 0,1%; Хипромелоза 0,3%	ВАС	Na ₂ EDTA, NaCl, KCl, NaOH, HCl, water
Artelac[®]	Хипромелоза 0,32%	Cetrimide	NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , NaEDTA, sorbitol, water
Ocucl[®]	Хипромелоза 0,5%	ВАС 50% 0,2 mg	NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , water
Crystal vision[®]	Хипромелоза 0,3%	-	NaCl, KCl, boric acid, Na perborate, HCl, diethylene pentamethyl phosphonic acid, water
Systane nighttime ointment[®]	Минерално масло 3%, бял парафин 94%	-	Anhydrous lanolin
Hyabak[®]	Натриев хиалуронат 0,15%	-	NaCl, Actinochinol, Trometamol, HCl, water
Vismed light[®]	Натриев хиалуронат 0,1%	Polyhexanide	NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , water, EDTANa,
Vismed mono[®]	Натриев хиалуронат 0,18%	-	NaCl, KCl, Na ₂ HPO ₄ , Na citrate, MgCl ₂ , CaCl ₂ , water, hypotonic
Optive[®]	Натриева карбоксиметилцелулоза	Purite	Glycerine, Levocarnitine, erythritol,
Oxibio[®]	Натриев хиалуронат 0,2%	-	NaCl, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , water
Systane ultra mono[®]	Полиетилен гликол 400 0,4%; Пропиленгликол 0,3%	Polyquad 0,001 %	Aminomethylpropanol, boric acid, hydroxypropyl guar, KCl, NaCl, water, HCl, NaOH
Systane ultra[®]	Полиетилен гликол 400 0,4%; Пропиленгликол 0,3%	Polyquad 0.001 %	Aminomethylpropanol, boric acid, hydroxypropyl guar, KCl, NaCl, water, HCl, NaOH
Systane[®]	Полиетилен гликол 400 0,4%; Пропиленгликол 0,3%	Polyquad	Boric acid, CaCl ₂ , hydroxypropyl guar, MgCl ₂ , KCl, NaCl, ZnCl ₂ , water, HCL, NaOH
Systane Balance[®]	Пропиленгликол 0,6%	Polyquad 0,001 %	boric acid, dimyristoyl phosphatidylglycerol, EDTANa, hydroxypropyl guar, mineral oil, polyoxyl 40 stearate, sorbitan tristearate, sorbitol, water, HCl, NaOH
Refresh[®]	Поливинил алкохол 1,4%; повидон 0,6%	-	NaCl, NaOH, HCl, water
Tears again[®]	Соев лецитин 1%; витамин А 0,025%; витамин Е 0,002%	-	NaCl, ethanol, phenoxyethanol
Thealoz duo[®]	Трехалоза 3%, натриев хиалуронат 0,15%	-	NaCl, trometamol, HCl, water
Xiloial[®]	TS-полизахарид 0,2%; натриев хиалуронат	-	Mannitol, NaH ₂ PO ₄ , Na ₂ HPO ₄ , water

сила на клепача при мигане, което може да доведе до болка. Освен това при тези продукти е възможно да се наблюдава замъглено виждане, особено в първите няколко минути след приложение. При по-високи концентрации се наблюдават и естетични недостатъци като слепване и изсушаване на миглите, които трудно се толерират от пациенти с лека до умерена форма на сухота. Други използвани вещества като натриевия хиалуронат и карбопола се характеризират с линейна мулти-заредена структура и с висок вискозитет между отделните премигвания и нисък вискозитет по време на мигателните движения (вискоеластични свойства), което определя ефективното покриване и протекция на очната повърхност, без да предизвикват болезненост^[18,19]. Освен това хиалуриновата киселина притежава мукоадхезивни свойства, удължаващи значително времето за престой

на очната повърхност в сравнение с другите използвани вещества^[16].

При полутвърдите лекарствени форми се наблюдава по-висок вискозитет. Те се прилагат по-трудно от страна на пациентите и много по-често се асоциират със замъгляване на зрението. В някои случаи дори унгвентите могат да доведат до запушване на слъзния канал^[4]. При продуктите от тази група, използвани за лечение на сухо око, се забелязва, че става въпрос предимно за гелове. За тях е характерно тиксотропно поведение и следователно вискозитетът им намалява при прилагане на напрежение (при освобождаване от опаковката или при мигане). Освен това някои от тях като например карбомер (карбопол) при рН около 4 образува слабовискозна суспензия, която при повишаване на рН до слабо алкално (7,4-8,5) се разтваря и води до получаването на гел *in situ* върху конюнктивата^[18].

Таблица 3. Основни полутвърди лекарствени продукти и медицински изделия, достъпни на българския пазар, за лечение на сухо око и произтичащите от него усложнения.

Търговски продукт	Активна съставка/ концентрация	Консервант	Други ПВ
Oftagel®	Карбомер 0,25%	ВАС	sorbitol, lysine monohydrate, Na acetate, PVA, water, NaCl
Vidisic®	Карбомер 0,20%	Cetrimide,	NaOH, sorbitol, water for injections
Solcoseryl gel®	Депротеинизиран хемолизат от телешка кръв 0,83%	ВАС 0,01%	EDTANa, sorbitol, water
Corneregel®	Декспантенол 5%	Cetrimide	EDTANa, carbomer, NaOH, water
Systane gel®	Хипромелоза 0,3%	-	Carbolpol 980, phosphoric acid, water, sodium perborate, sorbitol
Vismed gel®	Натриев хиалуронат 0,3%	-	NaCl, KCl, Na ₂ HPO ₄ , Na citrate, MgCl ₂ , CaCl ₂ , water, hypotonic
Thealoz duo gel®	Трехалоза 3%; натриев хиалуронат 0,15%	-	Carbomer 974P, Sorbitol, NaOH, water

Друга характерна особеност на пациентите със сухо око е по-високият осмоларитет на слъзния филм (кристалоиден осмоларитет). Това е свързано с предизвикване на морфологични и биохимични промени на

корнеалния и конюнктивалния епител и с про-инфламаторно действие. Затова някои от капките, които се предлагат, са хипотонични по отношение на нормалния слъзен осмоларитет (320mOsmol/L).

Нови тенденции при лечението на сухо око

Съвременните тенденции при лечението на ксероофтalmия са свързани с директно повлияване на патологията. При това се използват продукти с противовъзпалително и имуномодулиращо действие. Един от възможните медикаменти за лечение на сухо око е тетрациклинът, който освен антибактериално притежава и противовъзпалително и антиангиогенно действие. Прилага се при сухота, предизвикана вследствие на розацеа или хроничен блефарит с мейбомиева дисфункция^[16].

Ново лекарствено вещество за лечение на ксероофтalmията е циклоспорин А, одобрен от Американската агенция за храни и лекарства (FDA) през 2003 г. През 2015 г. ЕМА по централизирана процедура разрешава за употреба циклоспорин при лечение на синдрома сухо око, което го прави достъпен на европейския пазар. Той представлява имуномодулятор, блокиращ Т-клетъчната пролиферация и сигнална трансдукция. Клетъчно-медирианият възпалителен отговор се модулира чрез регулация надолу в експресиите на рецептора за интерлевкин 2, с което се ограничава транскрипционната активност^[20]. Благодарение на имуномодулиращите си свойства циклоспорин повлиява както субективните оплаквания, така и клиничните показатели при сухота, т.е. това е единственият одобрен продукт, който активно лекува състоянието.

Съвременното развитие на персоналната медицина позволява приготвянето на автоложен серум, несъдържащ консерванти. Притежава противовъзпалителен ефект поради инхибиране на матриксните металопротеинази и инфламаторни цитокини^[21]. Този медикамент също предоставя значителни възможности за подобряване и на обективното състояние на пациентите. Въпреки това обаче данните за неговата ефикасност са доста противоречиви

поради съществените разлики в популациите пациенти, начина на приготвяне, съхранение и начина на приложение^[16].

Интересно е да се отбележи, че продуктите, предназначени за лечение на сухота, също съдържат консерванти, предимно от групата на кватернерните амониеви съединения, но ВАС е по-рядко използван. Това е свързано с установените по-добри профили на безопасност на другите представители^[22].

При много тежки форми на ксероофтalmия могат да се използват перорални медикаменти като такива, стимулиращи слъзната секреция (холинергични агонисти като пилокарпин и севилемин)^[16]. При тях обаче съществува риск от системни нежелани лекарствени реакции.

Заклучение

Опознаването в детайли на патогенетичните субстрати на сухо око и факторите, свързани с неговото развитие, позволяват разработването на все по-нови лекарствени вещества и форми за неговото лечение. Тенденцията преминава от субституираща терапия с „изкуствени сълзи“ към активно стимулиране на регенеративните процеси, поддържане на епителната цялост и бариерна функция и потискане на факторите на възпаление. До момента на масово навлизане и използване на такива продукти съществува схващането, че основното, което може да се направи, е приложението на капки за очи без наличие на консерванти – абсолютно задължително при тежки форми на сухота, вкл. кератоконюнктивити и при пациенти на множествена топикална хронична терапия. Най-голямата такава група пациенти са именно тези, страдащи от глаукома. Затова за тях е изключително важен подборът на антиглаукомни препарати с оглед и състоянието на очната повърхност, както и допълнителното включване на продукти за лечението на сухо око.

Литература:

- Erb C., Results fo the German register for glaucoma patients with dry eye, Glaucoma and dry eye Uni-med Verlag AG 73-77, 2011
- European glaucoma society, Terminology and guidelines for glaucoma, 4th Edition 2014.
- de Frutos-Lezaun, M., Martinez-Soroa, I., Ostra Beldarrain, M., Zurutuza, E., Irastorza Larburu, M.B., Fernandes Iriarte, A., Bachiller Cacho, M.P. Determination of phosphate concentration and pH in artificial tear drops. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 91, 372-378, 2016.
- Fahr, A. Voigt Augenarzneien, Pharmazeutische Technologie, 12. Auflage, 493-501, 2015.
- Martinez-Soroa, I., de Frutos-Lezaun, M., Ostra Beldarrain, M., Egia Zurutuza, A., Irastorza Larburu, M.B., Bachiller Cacho, M.P. Determination of phosphate concentration in glaucoma eye drops commercially available in Spain. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 91, 363-371, 2016.
- European Medicine Agency Questions and answers on the use of phosphates in eye drops. EMA*CHMP*753373/2012.
- Hakkarainen, J., Reinsalo, M., Regauskas, S., Seppänen, A., Kaja, S., Kalesnykas, G. Acute cytotoxic effects of marketed ophthalmic formulations on human corneal epithelial cells. Int. J. Pharm. 511, 73-78, 2016.
- Badouin S, Pisella PJ, Fillacier K et al. Ocular Surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs; human and animal studies. Ophthalmology 106; 1999; 556-63
- Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication Br J Ophthalmol 86, 2002; 418-23
- Tressler, C.S., Beatty R., Lemp, M.A., Preservative use in topical glaucoma medications. The ocular surface 9, 140-157, 2011.
- McDonald, M., Patel, D., Keith, M., Snedecor, S. Economic and humanistic burden of dry eye disease in Europe, North America, and Asia: a systematic literature review. Ocul. Surf. 14, 144-167, 2016.
- Benites-del-Castillo, J., Iabetouille, M., Baudoin, C., Rolando, M., Akova, Y.A., Aragona, P., Geerling, G., Merayo-Llodes, J., Messmer, E.M., Boboridis, K. Visual acuity and quality of life in dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. Ocul. Surf., S1542-0124, 2016.
- Trzeciacka, A., Paterno, J.J., Toropainen, E., Koskela, A., Podracka, L., Korhonen, E., Kauppinen, A., Kaarniranta, K., Smedowski, A. Long-term topical application of preservative-free prostaglandin analogues evokes macrophage infiltration in the ocular adnexa. Eur. J. Pharmacol. 788, 12-20, 2016.
- Alves, M., Fonseca, E.C., Alves, M.F., Malki, L.T., Arruda, G.V., Reinach, P.S., Rocha, E.M. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. The Ocular Surface 11, 181-192, 2013.
- Feder, R., McLeod, S., Akpek, E., Dunn, S., Garcia-Ferrer, F. PPP-Preferred Practice Pattern, Dry eye syndrome, Cornea/external disease preferred practice pattern of the American Academy of Ophthalmology, 2013.
- Pflugfelder, S., Geerlin, G., Kinoshita, Sh., Lemp, M., McCulley, J., Nelson, D., Novack, G., Shimazaki, J., Wilson, C. Management and therapy of dry eye disease: report of the management and therapy subcommittee of the International dry eye workshop (2007). Ocul. Surf. 5, 163-178.
- Safarzadeh, M., Azizzadeh, P., Akbarshahi, P. Comparison of the clinical efficacy of preserved and preservative-free hydroxypropyl methylcellulose-dextran containing eyedrops. J Optometry, in press, 2016.
- Fadda, H., Khalili, A., Khaw, P.T., Brochini, S. Ocular drug delivery, Aulton's pharmaceuticals- the design and manufacture of medicines, 4 ed., 710-731, 2013.
- Lambiase, A., Sullivan, B., Schmidt, T., Sullivan, D., Jay, G., Truit III, E., Bruscolini, A., Sacchetti, M., Mantelli, F. A two-week, randomized, double-masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150 mg/mL) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18% eye drops (Vismed) in patients with moderate dry eye disease. Ocul. Surf., 15, 77-87, 2017.
- Wan, K.H., Chen, L.J., Young, A. Efficacy and safety of topical 0.05% Cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ocul. Surf. 13, 213-226, 2015.
- Шандурков, И. Сухо око- диагностични методи и съвременни тенденции на лечение, изд. Стено, 2011.
- Moshirfar, M., Pierson, K., Hanamaikai, K., Santiago-Caban, L., Muthappan, B., Passi, S.F. Artificial tears potpourri: a literature review. Clin Ophthalmol. 8, 1419-1433, 2014.

Трансплантация на амниотична мембрана при пациенти със симптоматична булозна кератопатия вследствие неоваскуларна глаукома с лош зрителен потенциал

Я. Манолова, Д. Бояджиев, М. Маринов, Хр. Групчева

Катедра по очни болести и зрителни науки МУ – Варна, СБОБАЛ – Варна

Transplantation of amniotic membrane in patients with symptomatic bullous keratopathy due to neovascular glaucoma with poor visual potential

Y. Manolova, D. Boyadgiev, M. Marinov, CN Grupcheva

Department of ophthalmology and visual science, MU – Varna, Specialized Eye Hospital – Varna



Резюме

Цел: Да се оцени клиничният ефект от приложението на амниотична мембрана (АМ) при пациенти със симптоматична булозна кератопатия в резултат на неоваскуларна глаукома с лош зрителен потенциал.

Материали и методи: Проучването е проведено в СБОБАЛ – Варна към Катедрата по очни болести и зрителни науки. Изследвани са 8 пациенти (8 очи) с неоваскуларна глаукома, довела до болезнена булозна кератопатия, лекувани неуспешно медикаментозно. Пред- и постоперативно е извършена оценка на субективната симптоматика, включваща болка, инекция и сълзене. Оценка на обективните признаци – брой на булите, брой и големина на деепителизираните участъци с помощта на биомикроскопия и оцветяване с флуоресцеин и морфометрична оценка на промените в роговицата с помощта на AS-OCT. Периодът на проследяване е 6 месеца. На всички пациенти е извършена трансплантация на криосъхранена амниотична мембрана Ало АМ (Център за трансляционна медицина и клетъчна терапия към МУ – Варна). Използвана е класическата техника тип покритие с непрекъснат еписклерален викрилен шев 8-0 и поставяне на терапевтична контактна леща.

Резултати: При трансплантация на АМ тип – покритие е отчетено подобрение на симптоматиката при всички пациенти. При четирима се е наложила повторна трансплантация на АМ в рамките на 6 месеца.

Заключение: Трансплантацията на амниотична мембрана при пациенти със симптоматична булозна кератопатия в резултат на неоваскуларна глаукома

Abstract

Purpose: To evaluate the clinical effect of amniotic membrane transplantation (AM) in patients with symptomatic bullous keratopathy, due to neovascular glaucoma with poor visual potential.

Methods: The study was conducted in Specialized Eye Hospital – Varna at the Department of Ophthalmology and Visual Sciences. We examined 8 patients (8 eyes) with neovascular glaucoma leading to painful bullous keratopathy that are unsuccessfully treated with medications. An assessment of the subjective symptoms was made pre- and postoperatively, including pain, hyperemia and discharge. Evaluation of objective signs (number of bullae, number and size of the damaged epithelium) using biomicroscopy, fluorescein staining and morphometric evaluation of the changes in the cornea using AS-OCT. The follow-up period was 6 months. All patients were transplanted with cryopreserved amniotic membrane Alo-AM (Center of translational medicine and cell therapy, Medical University – Varna) A classical technique of coverage with continuous episcleral suture (Vicryl 8-0) was made and thereafter an therapeutic contact lens was placed.

Results: We report an improvement of symptoms in all patients after transplantation of amniotic membrane type covering. Four patients required a second transplantation of AM within six months.

Conclusion: The transplantation of amniotic membrane in patients with symptomatic bullous keratopathy due to neovascular glaucoma with poor visual potential is an

с лош зрителен потенциал е ефективен метод за копиране на болковия синдром и дискомфорта, като повлиява възпалението на предната очна повърхност и подпомага роговичната реепителизация.

Ключови думи: амниотична мембрана, неоваскуларна глаукома, симптоматична булозна кератопатия

Увод

Хроничният роговичен едем има различна етиология, но най-честите причини са ендотелната дисфункция вследствие синдрома на Fuchs или посттравматично (най-често след операция за катаракта) увреждане на ендотела. (1) Пациентите със симптоматична булозна кератопатия вследствие на напреднала неоваскуларна глаукома имат силно изразен болков синдром. Златният стандарт за лечение на булозна кератопатия при пациенти с добър зрителен потенциал е роговичната трансплантация. Тя осигурява както симптоматична, така и зрителна рехабилитация. (2) Тази процедура е противопоказана при пациенти с неоваскуларна глаукома. АМ се използва при случаи на симптоматична булозна кератопатия с лош зрителен потенциал, като резултатът е намаляване на болката, сълзенето и възпалението въпреки персистирането на основната патология. След въвеждането на криосъхраняващия метод за съхранение от Kim и Tseng през 1995 г. трансплантацията на амниотична мембрана (АМТ) все повече започна да се налага в реконструктивната хирургия на предния очен сегмент, като се разшириха и индикациите. (3) Нейните доказани противовъзпалителни, реепителизиращи и антиангиогенни качества я направиха желан матриксен субстрат. Тя е имунологично привилегирована тъкан, в резултат на което липсва реакция на отхвърляне и не се налага използването на имunosупресивна терапия след приложението. (4) (5) При пациенти с изразена субективна симптоматика (особено болка) амниотичната мембрана се оказва най-доброто средство, ефикасно повлияващо

effective method for handling the pain and discomfort by reducing the inflammation of the anterior corneal surface and by supporting the re-epithelialization.

Keywords: amniotic membrane, neovascular glaucoma, symptomatic bullous keratopathy

дискомфорта на пациентите, като във времето се наблюдава и повлияване на обективните признаци.

Материали и методи

Пациенти

Проучването е проведено в СБОБАЛ – Варна към Катедрата по очни болести и зрителни науки. Изследвани са 8 пациенти (8 очи) с неоваскуларна глаукома, довела до болезнена булозна кератопатия, лекувана неуспешно медикаментозно – 5-ма мъже и 3 жени.

Предоперативно изследване

Пред- и постоперативно е извършена оценка на субективната симптоматика, включваща болка, фотофобия, зачервяване и сълзене. Направена е оценка и на обективните признаци – брой и големина на булите, брой и големина на деепителизираните участъци, с помощта на биомикроскопия и оцветяване с флуоресцеин и морфометрична оценка на промените в роговицата с помощта на AS-OCT. Различните субективни симптоми и обективни признаци са разделени в скали по степен. За обективните симптоми: болка: 0 – липса на болка, 1 – само понякога болка, 2 – лека болка, 3 – умерена болка, 4 – тежка болка; фотофобия: 0 – липсва; 1 – само при силна светлина; 2 – на дневна светлина; 3 – при средна осветеност; зачервяване: 0 – липсва; 1 – леко; 2 – средно; 3 – умерено; 4 – тежко; сълзене: 0 – липсва, 1 – понякога, 2 – често, 3 – постоянно; За обективните признаци: инекция: 0 – липсва, 1 – лека цилиарна, 2 – умерена цилиарна, 3 – тежка цилиарна; големина на роговичния дефект: $1 < 0,5$ мм;

2 – 0,5 – 1,0 мм; 3 – 1,0 – 2,0 мм; 4 – 2,0 – 5,0 мм; 5 > 5 мм. За извършване на предносегментно OCT е използван оптичен кохерентен томограф 3D-OCT 2000 (Topcon, Nasunuma-cho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan). Апаратът разполага с камера с висока резолюция ($\leq 20 \mu\text{m}$ латерално, 5 – 6 μm дълбочинно). Най-лесен за използване, интуитивен софтуер FastMap™ дава възможност за неинвазивна диагностика на преден и заден очен сегмент и динамичен оглед на данните на живо, в реално време, предоставяйки 3D, 2D и фундус изображения едновременно. „Оптични срезове“, близки до увеличенията на хистологични препарати.

Амниотична мембрана

На всички пациенти е извършена трансплантация на криосъхранена амниотична мембрана Ало АМ (Център за транслационна медицина и клетъчна терапия към МУ – Варна). Ало АМ е алографт продукт, получен като дарение от здрави български донори с планирано цезарово сечение при спазване на всички нормативни актове, касаещи донорството. Тя се обработва и съхранява асептично при спазване на валидирана методика и всички изисквания на ИАТ и европейските стандарти.

Хирургична техника

Трансплантацията на амниотичната мембрана е извършена след предварително подписване на информирано съгласие по следния алгоритъм: 1) Затопляне на АМ на стайна температура 10 мин. преди операцията. 2) След подготовка на оперативното поле накапване на топикален анестетик Alcaine 0,5%. 3) Поставяне на блефаростат. 4) Отстраняване на булите на роговицата на реципиента. 5) Полиране на Баумановата мембрана; 6) Обилно измиване на АМ от глицерина с физиологичен серум. 7) Поставяне и адаптиране на мембраната върху ПОП с епител-

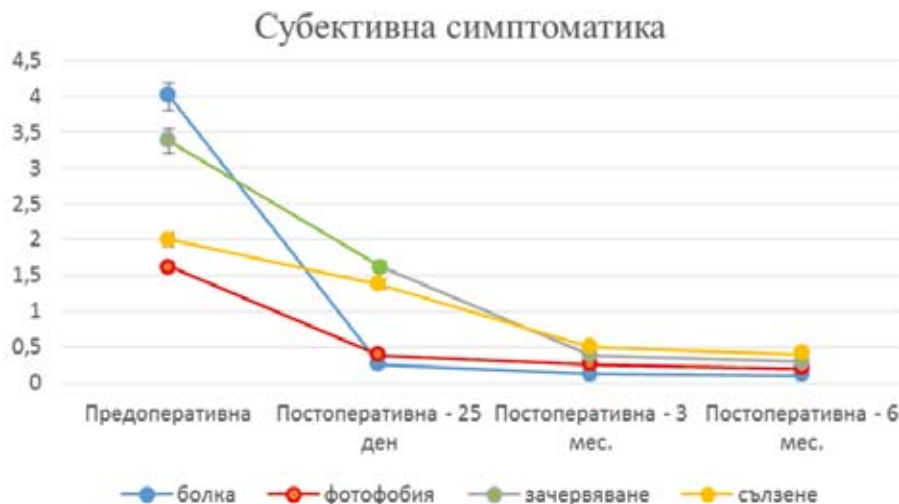
ната страна към роговицата. 8) Осем бода непрекъснат конюнктивно-еписклерален шев, 8-0 викрил. 9) Промиване и адаптация – измиване на остатъчните кръвни съсиреци за по-плътна адхезия между епитела и базалната мембрана на амниона и дефектните роговични участъци; 10) Поставяне на терапевтична контактна леща.

Постоперативно лечение и проследяване

На всички пациенти е изписана постоперативна терапия, включваща антибиотик, нестероидни противовъзпалителни средства, изкуствени сълзи и епителотонични гелове. Периодът на проследяване е 6 месеца.

Резултати

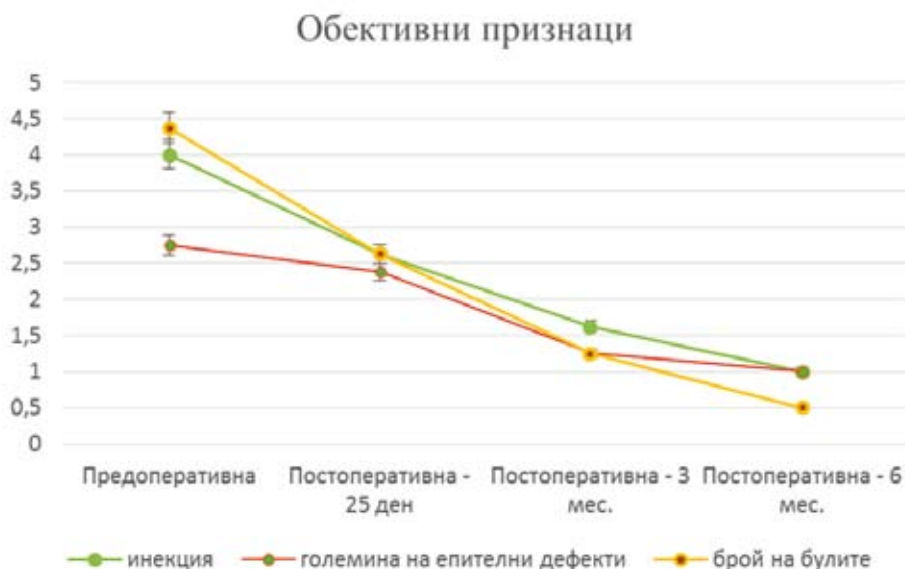
Всички пациенти са отчетени с подобрение както на субективната, така и на обективната симптоматиката в различна степен. При четирима се е наложила повторна трансплантация на АМ в рамките на 6 месеца. По отношение на болката след приложението на АМ се наблюдава рязко подобрение в рамките на 25-тия ден, като усещането за положително повлияване се задържа до 6-тия месец. Не толкова бързо, но също в положителна посока е и развитието на фотофобията, зачервяването и сълзенето (фигура 1). Тези резултати показват, че въпреки хроничността на състоянието и дълбочината на промените в роговицата при пациенти с булозна кератопатия амниотичната мембрана, приложена като покритие, има силно изразени противовъзпалителни свойства.



Фиг. 1. Диаграма, представяща повлияването на субективната симптоматика при пациенти с булозна кератопатия и неоваскуларна глаукома с лош зрителен потенциал

По отношение на обективните признаци в предоперативното си състояние пациентите показват изразена смесена инекция (4,25), значителен брой були (4,25) и големина на епителните дефекти (2,75) (фигура 2). След приложението на АМ наблюдаваме подобрене и на трите показателя, като това подобрене се задържа до 6-тия месец, но около сте-

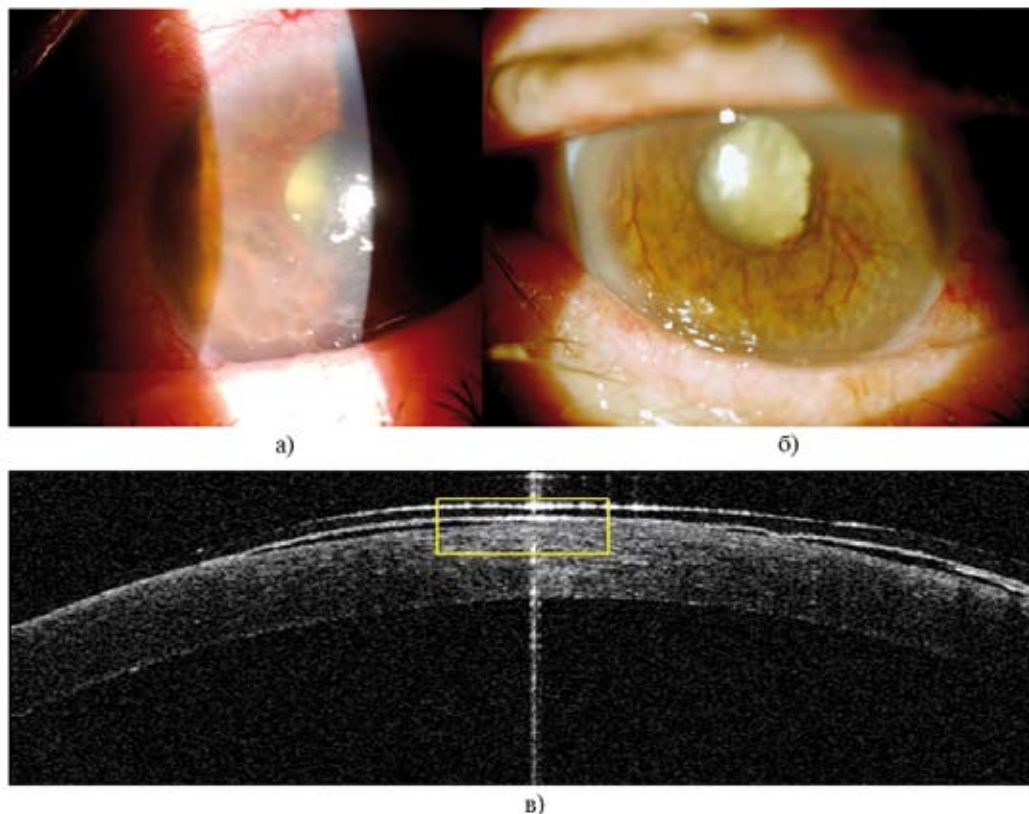
пен 1 (фигура 2). При 6-тима от пациентите средното време за реепителизация е от 2 седмици до 1 месец. При 4-ма от пациентите въпреки трансплантацията на АМ се наблюдава рецидив на епителния едем и част от булите, но на по-малка площ и се наложи извършването на повторна трансплантация, но отново с положителен ефект.



Фиг. 2. Диаграма, представяща повлияването на обективните признаци при пациенти с булозна кератопатия и неоваскуларна глаукома с лош зрителен потенциал

На фигура 3 е представен пациент с неоваскуларна глаукома и булозна кератопатия с

голям брой були в долната половина на роговицата и изразен болков синдром.



Фиг. 3. а) Пациент с булозна кератопатия – множество були в долната половина и оток на роговицата, изразена рубеоза на ириса. Субективната симптоматика на 6-тия ден е намалена значително, като пациентът съобщава, че няма болка. б) Същият пациент 6 месеца след трансплантация на амниотична мембрана – липсват були, наблюдава се опрозрачаване на роговицата, липсва субективна симптоматика. в) ОСТ на 2-рия ден след абразия на булите, полиране на Баумановата мембрана и АМТ – ясно личи демаркационната линия между АМ и роговицата.

Дискусия

Целта на нашето изследване е да се оцени ефектът от приложението на АМ при пациенти с булозна кератопатия в резултат на неоваскуларна глаукома. Резултатите ясно показват положителната роля на биологичната тъкан за възстановяване състоянието на хронично увреждане на роговицата.

До този момент са известни различни терапевтични варианти за лечение на булозна кератопатия: конюнктивално ламбо, стромални пунктури, фототерапевтична кератектомия, терапевтични контактни лещи, хипертонични капки и АМТ. Понякога в зависимост

от степента на кератопатията може да се проведе комбинирано лечение. Новото потенциално лечение при пациенти с добър зрителен потенциал включва колагенов cross-linking, инжекции с отгледани ендотелни клетки и топикално лечение с Rho-асоциирани киназни инхибитори (ROCK). АМТ се използва при случаи на симптоматична булозна кератопатия независимо от зрителния потенциал. Резултатът е намаляване на болката, дори при персистиране на основната патология. (6) Една година по-късно след публикуване на тези данни същите автори, Gillian и сътр., докладват за дълготрайно симптоматично повлияване при пациенти с булозна керато-

патия. Те провеждат ретроспективно проучване на 21 очи на 20 пациенти, като изследват клиничната симптоматика: оценка на болката от 1 – 10, зарастване на епителните дефекти и зрението. Напълно премахване на болката отбелязват при 76% от случаите – 16 очи, а в 47% (10 очи) – липса на симптоматика след среден период на наблюдение $39,0 \pm 36,3$ месеца (обхват 5 – 171 месеца). Средното време за епителизация било две седмици (обхват 1 – 20 седмици). (7) При случаите с дългосрочно проследяване (45 месеца) не е наблюдаван рецидив на булите и на болковия синдром. Механизмът на този ефект не е известен, но е установен и при тежки кожни изгаряния. АМТ се използва и като алтернатива на Gunderson конюнктивалното ламбо поради по-добрия козметичен резултат и липсата на увреждане на лимбалните стволови клетки или предизвикването на клепачна ретракция, или птоза. Проучванията относно действието на АМ при пациенти с булозна кератопатия датират още от 1999 г., когато Pires и съавт. (Kim, Tseng, Prabhasawat) публикуват данни от клинично проучване в 5 центрове върху 50 очи на 50 пациенти със симптоматична булозна кератопатия. Основните причини за това били афакия (9 очи), псевдофакия (19 очи), реакция на отхвърляне на трансплантата (9 очи) и други (13 очи). Среден период на повлияване $33,8$ (3 – 96 седмици). Резултатът е 43 (90%) от 48 очи постоперативно без болка. Епителните дефекти при 45 (90%) от 50 очи се възстановили за 3 седмици. Само при 4 очи се наблюдавал рецидив, а при 10% от очите – рецидив на епителния едем и булите на малка площ. (8) През 2008 г. проспективно се сравняват две техники за АМТ при симптоматична булозна кератопатия с различна етиология – модифицирана и конвенционална. Заключение е, че и при двете техники времето на епителизация е подобно. Модифицирана техника се осъществява с помощта на вакуум трепан. Прави се жлеб в роговицата и ръбовете на предварително трепанираната АМ се зашиват към жлеба с базалната мембрана нагоре. Въпре-

ки че тази техника е по-сложна, все пак дава по-кратко време за епителизация, по-дълго се задържа АМ и резултатът по отношение на болката е по-стабилен. (9) По отношение на сравнението между крайния резултат между стромални пунктури и АМТ в едно изследване, проведено през 2013 г., резултатът по отношение повлияването на болката е еднакъв и в двете групи и единственото предимство на стромалните пунктури е по-ниската цена в сравнение с АМ. (10) Интерес представлява техниката, която Güell и сътр. които предлагат модифицирано конюнктивално ламбо по Gunderson, комбинирано с АМТ за лечение на симптоматична булозна кератопатия. Извършва се перитомия на 360 градуса на 2 mm от лимба. След пълно отстраняване на епитела от корнеоконюнктивалната повърхност АМ се пришива за периферната роговица с прекъснати шевове 10-0 nylon. Поставя се единичен 9-0 полиглактинов шев, който свързва ръба на АМ с перитомизираната конюнктива, която се поставя върху АМ. При всички пациенти, на които е проведена тази хирургия, се наблюдава незабавно отзвучаване на болковия синдром, минимализиране на възпалението и бърза епителизация, като не се е налагало повторение на процедурата. Всички пациенти са били асимптоматични в рамките на 16 месеца. Разликата с класическата оперативна техника с приплъзващо се конюнктивално ламбо е по-отношение на по-малката манипулация на конюнктивата, както и минимална анатомична дисторзия на конюнктивата. (11) Съществуват публикации, които сравняват фототерапевтичната кератектомия с резултатите от АМТ, както и комбинация от двата метода. (12) (13) (14) В първото проучване и двете техники – РТК и АМТ, са сравними по отношение на повлияване на симптомите при булозна кератопатия с лош зрителен потенциал. Резултатите от другите две проучвания дават висок процент на добър резултат. Според нашето проучване класическата техника тип покритие с непрекъснат конюнктивно-еписклерален викрилен шев и

поставяне на контактна леща е достатъчна за постигане на стабилно състояние при по-голям процент от случаите, въпреки че при част от тях се е наложило извършването на повторна трансплантация в рамките на 6 месеца.

Заклучение

В настоящото проучване е направена трансплантация на АМ на пациенти с булозна кератопатия в резултат на неоваскуларна глаукома и заключението е, че биологичното покритие успешно овладява както субективната симптоматика, така и обективните признаци при минимално засягане на тъканите.

Едно от основните предизвикателства пред офталмолога при лечение на пациенти със симптоматична булозна кератопатия в резултат на неоваскуларна глаукома е да се пребори с дискомфорта и да се предотвратят евентуалните рискове от развитие на възпаление с последващо усложнение загуба на зрителния орган. Амниотичната мембрана се оказва най-доброто средство за дълготрайно овладяване на симптоматиката с най-малко рискове за пациента, като запазва окото като орган, което има значителен позитивен ефект върху качеството на живот на пациентите.

Библиография:

1. Bullous Keratopathy – Eye Disorders. MSD Manual Professional Edition. 2017 Jan 12.
2. Georgiadis NS, Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, Mikropoulos DG. Cryopreserved amniotic membrane transplantation for the management of symptomatic bullous keratopathy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008 Mar; 36(2):130–5.
3. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea*. 1995 Sep; 14(5):473–84.
4. Kubo M, Sonoda Y, Muramatsu R, Usui M. Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Jun; 42(7):1539–46.
5. Amniotic Membrane ProKera for Ocular Surface Disorders [Internet]. Medscape. 2016 Jul 24.
6. Siu GDJ-Y, Young AL, Jhanji V. Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 Jul; 25(4):347–52.
7. Siu GDJY, Young AL, Cheng LL. Long-term symptomatic relief of bullous keratopathy with amniotic membrane transplant. *Int Ophthalmol*. 2015 Dec; 35(6):777–83.
8. Pires RT, Tseng SC, Prabhasawat P, Puangsrichareon V, Maskin SL, Kim JC, et al. Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1999 Oct; 117(10):1291–7.
9. Altıparmak UE, Oflu Y, Yildiz EH, Budak K, Aslan BS, Nurozler A, et al. Prospective comparison of two suturing techniques of amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009 Mar; 147(3):442–446.e1.
10. Paris F dos S, Gonzaalves ED, Campos MS de Q, Sato EH, Dua HS, Gomes JBP. Amniotic membrane transplantation versus anterior stromal puncture in bullous keratopathy: a comparative study. *Br J Ophthalmol*. 2013 Aug; 97(8):980–4.
11. Гьелл JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Treatment of symptomatic bullous keratopathy with poor visual prognosis using a modified Gundersen conjunctival flap and amniotic membrane. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. 2012 Dec; 43(6):508–12.
12. Chawla B, Sharma N, Tandon R, Kalaivani M, Titiyal JS, Vajpayee RB. Comparative evaluation of phototherapeutic keratectomy and amniotic membrane transplantation for management of symptomatic chronic bullous keratopathy. *Cornea*. 2010 Sep; 29(9):976–9.
13. Mannan R, Pruthi A, Rampal U. Combined phototherapeutic keratectomy and amniotic membrane grafts for symptomatic bullous keratopathy. *Cornea*. 2010 Oct; 29(10):1207–1208-1209.
14. Vyas S, Rathi V. Combined phototherapeutic keratectomy and amniotic membrane grafts for symptomatic bullous keratopathy. *Cornea*. 2009 Oct; 28(9):1028–31.

Малигнена глаукома. Патогенеза, диагноза, лечение

Н. Петкова

СОБАЛ „Пентаграм”, София

Malignant Glaucoma Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

N. Petkova

Specialized Eye Hospital “Pentagram” Sofia



Резюме

Малигнената глаукома (МГ) се развива в 0,6-4% от пациентите, предимно с първично затворен ъгъл (ПЗЪ) или първична закритоъгълна глаукома (ПЗГ), претърпели филтрираща операция. Тя е рядка, агресивна форма на вторична закритоъгълна глаукома (ВЗГ) със задно избутващ механизъм, без наличие на зеничен блок (според класификацията в Ръководството на Европейската глаукомна асоциация). Според класификациите тя може да бъде факична, псевдофакична или афакична; МГ след операция и МГ без предишваща оперативна интервенция. Според патогенетичния механизъм тя е известна като глаукома с цилиарен блок, глаукома с неправилно направление на вътреочната течност назад, глаукома с директен лещен, цилиолентикуларилен или цилиовитреален блок. Точният механизъм на появата ѝ е неизяснен, но вероятно се дължи на нарушени съотношения между цилиарно тяло, леща, предна хиалоида и витреален пермеабилитет. Типични признаци са аксиално плитка предна камера, повишено вътреочно налягане (ВОН), (но е възможно то да е нормално и дори с ниски стойности) и нормален заден очен сегмент. Локалното антиглаукомно конвенционално медикаментозно и хирургично лечение не са ефективни. Разглеждат се: патогенезата, клинична картина, предразполагащи физиологични и анатомични фактори, диференциална диагноза, диагностични методи и лечение.

Ключови думи: малигнена глаукома, патогенеза, клиника, диагностика, лечение

Abstract

Malignant glaucoma (MG) develops in 0,6-4% of patients usually with primary angle – closure (PAC) or primary angle-closure glaucoma (PACG), that have undergone filtration surgery. It is a rare, aggressive form of Secondary ACG with a posterior pushing mechanism without a pupillary block (according to the Guidelines of the European Glaucoma Society). According to the Classifications it could be phakic, aphakic and pseudophakic, MG after surgical intervention and MG without any previous surgical intervention. According to the pathogenic mechanism it is known as a ciliary block glaucoma, aqueous misdirection glaucoma syndrome, direct lens, ciliolenticular or ciliovitreal block glaucoma. The exact mechanism of its appearance is unknown but probably it is related to the compromised relationship between ciliary body, lens, anterior hyaloid and vitreous permeability. Typically there is axial shallowing of the anterior chamber; increased intraocular pressure (but it could be also in normal or even in lower limits), absence of pupillary block and normal posterior segment. Local conventional medical and surgical glaucoma treatment proved to be ineffective. Pathogenesis, clinical signs and predisposing physiological and anatomical factors, differential diagnosis, diagnostic methods and treatment are discussed.

Key words: malignant glaucoma, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment

Малигнената глаукома (МГ) е описана за първи път от А. von Graefe през 1869 г. (1), характеризира се с повишено вътреочно налягане (ВОН), плитка до липсваща предна камера, обикновено като следствие от фистулиращи интервенции (но понякога и след хирургична иридектомия или операция за катаракта) при пациенти с първич-

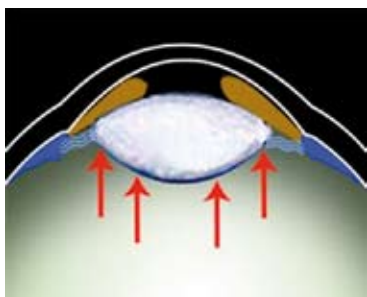
но затворен ъгъл (ПЗЪ) или първична закритоъгълна глаукома (ПЗГ). Други названия на МГ са: неправилно направление на вътреочната течност (ВОТ) (aqueous misdirection), глаукома с цилиарен блок (ciliary block glaucoma), глаукома с лещено-цилиарен блок (cilio-lenticular block glaucoma) или цилиовитреален блок (cilio-vitreous block glaucoma). (1, 2, 3)

Според наличните дефиниции тя е рядка, агресивна форма на вторична закритоъгълна глаукома (ВЗГ) със задно избутващ механизъм (фиг. 1, 2), без наличие на зеничен блок (4), причинена от порочно направление и акумулиране на ВОТ назад; изместване на иридолещената диафрагма напред и предно ротиране на цилиарните израстъци, затваряне на камерния ъгъл, нормален заден очен сегмент, повишено ВОН. Възможно е ВОН да е нормално и дори с ниски стойности (4, 5).

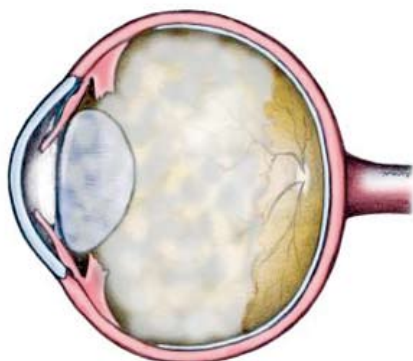
Класификации

Съществуват различни класификации на МГ. Една от най-разпространените е тази на Н. Shahid, J. Salmon (2012) (6), според която МГ се дели на:

1. Класическа МГ (при ПЗЪ, ПЗГ и фи-стулизираща операция): факична, псевдофакична, афакична.
2. Афакична МГ след катарактна екстракция.
3. Свързана с други причини МГ. Има класификации, според които МГ се дели на МГ след операция и МГ без предшестваща оперативна интервенция.



Фиг. 1. Задно-избутващ механизъм при МГ



Фиг. 2. Факична малигна глаукома/по М. Е. Pons, 2016/(3)

Епидемиология: развива се в 06 – 4% от пациентите, предимно с ПЗЪ или ПЗГ, най-често в ранния постоперативен период след филтрираща операция. (7, 8, 9) Описана е рядка спонтанна поява, без предшестваща оперативна намеса, но също при афакия, след имплантиране на ИОЛ или по-голяма заднокамерна ИОЛ (10), месеци и години след спиране на локална терапия с циклоплегици. (8) Наблюдавана е и след Nd:YAG циклофотокоагулация (11), лазерна склеротомия, лазерна иридотомия и Nd-YAG капсулотомия (12, 13), лазерно премахване на шевове на склералното ламбо (14) и ревизия с игла, след трабекулектомия (ТЕ), Molteno и Baerveldt дренажни импланти (5), въвеждане на миотична терапия, възпаления, оток и кръвонасядания в цилиарното тяло. Засегнатите са по-често жени и като предпоставка се изтъква средно по-малкият очен размер при тях. Значение има увеличаването на леченния размер с напредване на възрастта. Средната възраст на заболялите е 79 г. Учудващо липсват описания на МГ при черната раса, при която ПЗГ се среща по-често. (15) От това възниква предположение и за други физиологични предпоставки на МГ. Обикновено МГ, като следствие на оперативна интервенция, е едностранно проявена с риск да се развие и в другото око при възникване на аналогични обстоятелства.

Патомеханизъм

Изтъкват се следните два основни патогенетични моменти:

1. Задно насочване и събиране на ВОТ: (Shaffer, Hoskins, 1954) (16), което може да бъде в стъкловидно тяло, около лещата, зад иридолещената диафрагма, след катарактна хирургия: ретрокапсуларно направление.
2. Хориоидална експанзия (ХЕ) (Qugley et al. 2003). (17)

Основен патогенетичен момент е блокиране на нормалното оттичане на вътреочната течност (ВОТ) на ниво цилиарно тяло, леща и предна витреална повърхност. Създава се

неправилно направление на ВОТ назад към витреалната кухина, което води до продължителното ѝ разширение и повишение на ВОН в задния очен сегмент, предна ротация на цилиарното тяло, изместване на иридолещената диафрагма напред при факични и псевдофакични пациенти или на предната част на стъкловидното тяло при афакични пациенти, оплитчаване на предната камера и обикновено силно повишение на ВОН. Epstein и сътр. (18) предполагаат, че изместването на стъкловидното тяло напред води до негово предлежание пред задната част на цилиарното тяло, причиняващо намаление на наличната хиалоидна повърхност, директно преминаване на ВОТ от цилиарните израстъци в стъкловидното тяло и около него и увеличение на съпротивлението на оттока през него. Предполага се като причина и свръхпродукция на ВОТ непосредствено след филтриращата интервенция, поява на порочен цикъл в оттичане на ВОТ със силно повишение на ВОН в задната камера с описаните по-горе последствия.

Анатомични предпоставки за поява на МГ:

1. Очи с по-малък преден очен сегмент или малко око (Nanophthalmos), при които е налице по-малък корнеален диаметър, плитка предна камера, тесен камерен ъгъл с риск от затваряне.

2. Хлабави zonulae Zinnii (Chandler, Grant (9, 19) и порочното захващане на задните zonulae Zinnii към предната хиалоидея. (20)

3. Промени в лещата. Нарушени са анатомичните пропорции в предната камера с относително пропорционално по-голяма или подута леща (факоморфична глаукома), която се вклинява напред поради: неправилни анатомични взаимоотношения (диспропорция) между: обем на леща/око; леща, предно стъкловидно тяло/цилиарни израстъци. (20, 21, 22)

4. Промени в склерата, която може да е по-дебела и да причини затруднен венозен

отток (Stenosis vv. Vorticosaе), хиперемия и оток в цилиарното тяло – опасно състояние при фистулизиращи операции. (20, 21)

5. Промени в хориоидеята: задебеление (хипертрофия) на цилиарното тяло при наличие на висока аксиална хиперметропия с ротация на ирис и цилиарно тяло напред. (23, 24)

6. Промени в стъкловидното тяло: уплътнена, силно резистентна хиалоидна мембрана, особено при афакия и псевдофакия (22), затруднена витреална проходимост. **Физиологични предпоставки** за появата на МГ са:

1. Понижаване на ВОН в предната камера интраоперативно при фистулизираща операция, хирургична иридектомия или операция за катаракта. Постоперативна причина е прекалена филтрация или дефект в стената на филтрационната възглавничка с пропускане на ВОТ.

2. Поява на по-високо ВОН в задната камера. Нарушава се нормалното движение на ВОТ с периодично, а не постоянно преминаване през зеницата; абнормни предпоставки при ПЗГ, позитивен феномен на ВОН, което остава високо и след направена иридектомия; дисбаланс между ВОН в задна и предна камера.

3. Възникване на резистентност в оттока на ВОТ на ниво: ирис/леща, ирис/хиалоидея, цилиарно тяло/хиалоидален блок. (7, 25)

4. Кумулиране на ВОТ в стъкловидното тяло, наоколо или зад него с наличие на резервоари от оптично празни зони в стъкловидния гел или прилепване на предната повърхност на стъкловидното тяло към цилиарните израстъци (22) до пълна облитерация на задната камера.

5. Поява на хориоидна експанзия (ХЕ): акумулиране на екстравазална течност назад и тенденция за избутване на иридолещената диафрагма напред. (24, 26)

6. Активирание на специфичен помпен механизъм с изместване на иридолещената диафрагма напред.

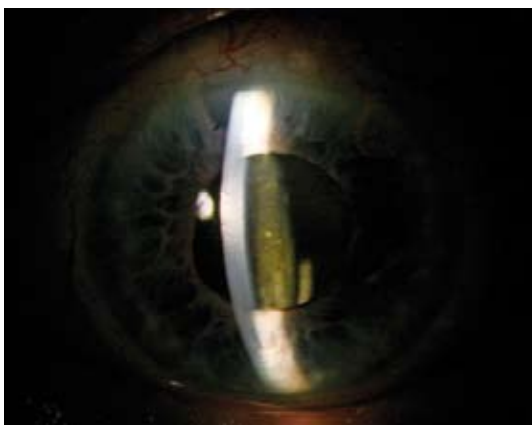
7. Нарушено равновесие: продукция/отток на ВОТ. Повишена продукция на ВОТ повишава ВОН в задната камера.

8. Други предполагаеми причини за появата на МГ. Предполага се: натрупване на хепариноиди (Glycosoaminoglycans), продуцирани от фибробласти и протеини поради нарушен интрасклерален отток, което води до задържане на течност в стъкловидното тяло; по-голям вискозитет на мукополизахаридите, причиняващи затруднен отток от задна към предна камера; увреждане на иридокорнеалния ъгъл от тях и др.

Обективни симптоми при поява на МГ са: миопизация на рефракцията и подобрение на зрението наблизко поради предна дислокация на иридо-лещената диафрагма в началото, централно и периферно оплитчаване на предната камера, корнеален оток, намалено зрение, повишено (рядко – нормално или ниско) ВОН, възпаление, болка. (27)

Изследвания, необходими за поставяне на диагнозата, са:

- **Анамнеза** и търсене на предразполагащи фактори.
- **Биомикроскопия**, при която се наблюдава намалена роговична прозрачност, оплитчаване на предната камера (фиг. 3).

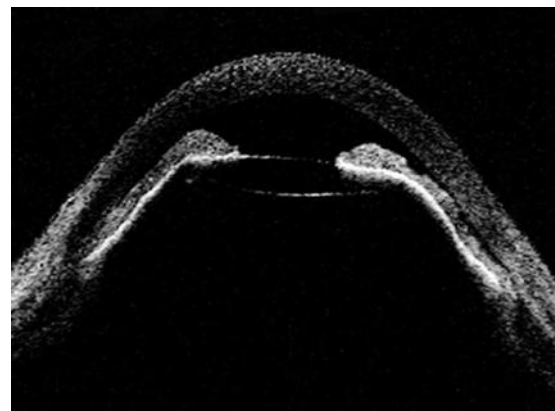


Фиг. 3. Биомикроскопия.
МГ: плътка аксиално предна камера

- **Тонометрия**: обикновено ВОН е високо, но не винаги.
- **Офталмоскопия**. Търсят се глаукомни промени в ДЗН. Препоръчва се индирект-

на офталмоскопия за изключване на наличие на хориоидално отлепване и хеморагии в задния очен сегмент, нетипични за МГ признаци. Диагнозата на МГ е диагноза на „изключването“.

- **Гониоскопия**. Тя е традиционен метод (златен стандарт) за изследване на камерния ъгъл. Препоръчва се гониоскопия с натиск и вгъване на корнеята (indentation gonioscopy) за по-точно определяне на степента и рисковете от затваряне на камерния ъгъл, както и за търсене на аномалии зад ириса (предлежание на цилиарни израстъци). Недостатъци на метода са: налични индивидуални вариации в него, необходимост от опитен изследовател, загуба на време, употреба на осветление, което може да доведе до миоза и впечатление за по-отворен камерен ъгъл, отколкото е в действителност. Тези неудобства се избягват при оптичната кохерентна томография (Optical Coherence Tomography/OCT) и ултразвуковата биомикроскопия (Ultrasound Biomicroscopy/UBM).
- **OCT**: при предносегментна OCT (AS-OCT) се наблюдава образът на иридокорнейния ъгъл, измерва се и хориоидална дебелина. (28, 29) Изследват се и параметри като AOD (Ant. Chamber opening distance), ACA (Ant-Ch Angle) (фиг. 4).

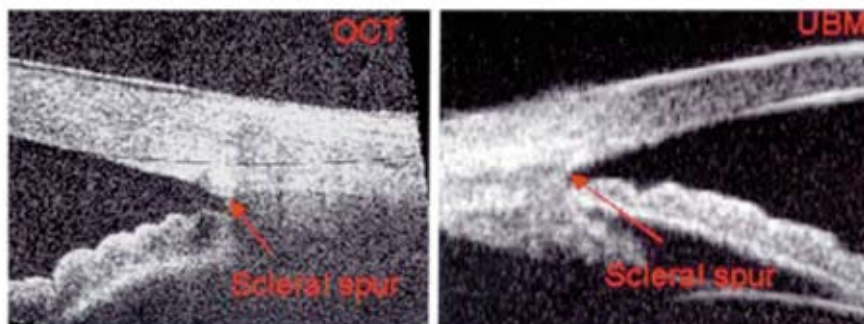


Фиг. 4. OCT. Плитка предна камера

- **UBM** – изследва се също образът на ирис, леща, цилиарно тяло. Разликата в получените образи от OCT (AS-OCT) и UBM

е малка (фиг. 5). (29) С UBM може да се наблюдава по-добре предна ротация на грос. ciliaris. Основно предимство при диагностициране на МГ е, че UBM предлага визуализация зад ириса, т.е. на цилиарно-

то тяло, много важно при МГ и глаукома с плосък ирис, при които цилиарното тяло е разположено по-напред. При ОСТ в тези случаи се получава рефлектиране от ириса и сянка зад него.



Comparison of angle images by AS-OCT and UBM. Note the clearer definition of the sclera spur in the AS-OCT image.

Фиг. 5. Сравнение в образите на предна камера с ОСТ и UBM (29)

С тези методи може да се проследява и степента на задълбочаване на предната камера след лечение.

– **Централната корнеална дебелина (Central Corneal Thickness/ССТ).** (29) Определянето ѝ при МГ също е от значение за по-точна преценка на ВОН.

Рискови фактори за развитие на МГ: аксиална хиперметропия, предистория за частично или пълно затваряне на камерния ъгъл, независимо от наличие или липса на иридектомия. (8, 20, 26) МГ рядко се развива в очи без рискови фактори.

Профилактика

За да се предотврати развитие на МГ в другото око и при очи с предпоставка за развитие на МГ с ПЗГ и предистория за ПЗЪ, ПЗГ е необходимо: задължително лазерна (нехирургична!) иридотомия преди фистулизираща операция или операция за катаракта; спиране на миотиците; продължително капване на Atropine след ТЕ. Интраоперативно се препоръчва прилагане на вискозубстанция и прекъснати и стегнати шевове на склералното ламбо (за избягване на хиперфилтрация). Други средства са непенетрираща глаукомна

хирургия, ако такава е наложителна, поставяне на глаукомен имплант в задната камера ,натиск върху предната хиалоидея, както и Pars Plana Vitrectomy (PPV) при катарактна екстракция при силно застрашени от МГ очи. При ПЗГ се счита, че отстраняване на лещата е за предпочитане пред ТЕ.

Диференциална диагноза (ДД) при МГ се прави предимно със:

1. Глаукома със зеничен блок. Характерна е дълбока предна камера и предно дъговоидно изпъкване (бомбиране) на ириса, липса на периферна иридектомия.

2. Отлепване на хориоидеята, особено при ануларно хориоидално отлепване. (30) Приликата е в плитката предна камера. ВОН обикновено е ниско, но понякога може да е неправилно преценено.

3. Супрахориоидална хеморагия може също да причини плитка предна камера, високо ВОН и болка. Препоръчва се мидриаза за откриване на хориоидална елевация и изследване с ултразвук.

4. Други ВЗГ със симптоматика подобна на МГ със задноизбутващ механизъм, без зеничен блок са: кисти и туморни образувания

на ирис и цилиарно, инжектиране на силикон и газ в стъкловидното тяло, интравитреално инжектиране на Triamcinolone acetoide, вътреочна инфекция с *Aspergillus flavus*, ендофталмит, масивни витреални и ретинни хеморагии. (31) Описан е и псевдомалигнен глаукомен синдром след pars plana vitrectomy (PPV)/9/, ретинопатия на недоносените (стадий V), конгенитални аномалии (4), Синдром на Down и корнеален хидропс (32), възпаления след панретинална фотокоагулация, идиосинкретизация към лекарства и транзиторна миопия и др. (33)

Лечение на МГ

Характерна е неефективността от лечение на МГ с конвенционални антиглаукомни средства. (4) Известно е добро повлияване от мидриатици и циклоплегици (до 10% atropine) и хирургия на стъкловидното тяло. (19, 35) Да се обърне внимание на филтрационната възглавничка и при наличие на хиперфилтрация и дефекти в нея да се опита компресивна превръзка, притискане с голяма мека контактна леща, склерална контактна леща на Simmons. Незабавно да се премине към съответно медикаментозно, лазерно и при липса на ефективност до 5 дни – оперативно лечение.

Медикаментозно лечение

– **При факия:** – Класическа МГ. Прилага се:

1. Мидриатично-циклопегична терапия. Целта е: Опъване на лещено-зонуларната диафрагма и издърпването ѝ назад, отдръпване на цилиарното тяло от предната хиалоида, намаляване на съпротивлението в оттока на ВОТ. Обикновено се накапва до 4% atropine + 10% Phenylephrine 5x1к. (19)

2. Намаление на продукцията на ВОТ чрез локално прилагане на: бетаблокери, alpha 2 агонисти; карбоанхидразни инхибитори (КАИ) – с локално: Brinzolamide, Dorzolamide 2x1к. дн. или системно приложение: Acetazolamide – 125, 250 mg на прием до 500 – 1000 мг дн. доза per os или i.v.

3. Намаление на обема на стъкловидното тяло и подобряване на проходимостта през него чрез осмотично действащи средства (50% Glycerol per os; Mannitol 20% i.v x1.5 g/kg).

4. Противовъзпалителни средства: нестероидни лекарства и кортикостероиди – локално.

– **При афакция:** Лечението е подобно, но не се препоръчват циклоплегици! Успешността от медикаментозното лечение е 50 – 100% (8, 15, 34) и резултатът обикновено е налице до 5 дни след започване на лечението. Наблюдава се склонност към реверзибилност. Успоредно с медикаментозното лечение се препоръчва лазерно и ако няма подобрение – оперативно лечение.

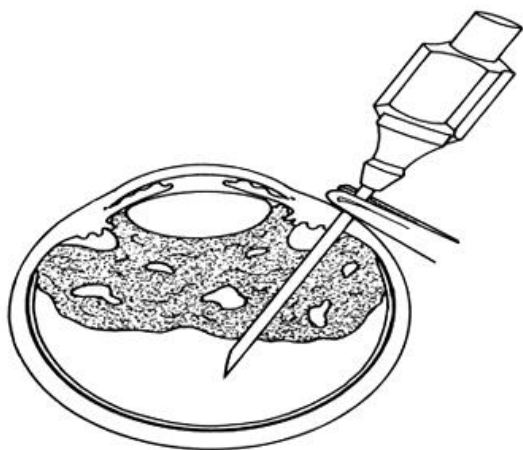
Лазер лечение

– **При факия** е наложителна лазерна иридотомия, ако е възможно още от самото начало на поява на МГ, включително и като профилактична интервенция в другото око. Ако вече има извършена лазерна иридотомия, нефункционираща поради централно разположение и прилепване на ириса към лещата, се препоръчват две нови по-периферни и встрани от първата Nd-YAG иридотомии.

– **При афакция и псевдоафакция** може да се постигне траен ефект чрез провеждане на лазерна иридотомия, задна капсулотомия и предна хиалоидотомия (18, 22). Целта е да се възстанови нормален отток на ВОТ. Създава се директна комуникация между кухината на стъкловидното тяло и предната камера. Във всички случаи на МГ се препоръчва намаление на продукцията на ВОТ чрез транссклерална диод лазерна циклофотокоагулация или аргон лазерна циклофотокоагулация на цилиарните израстъци през зеницата (ако е възможно) или през наличната периферна иридектомия. (34)

Оперативно лечение

В миналото лечението се е ограничавало в прилагане на мидриаза и циклоплегици, криотерапия и в краен случай – интракапсулна екстракция на лещата.



Фиг. 6. Склерална пункция и аспирация на течност per pars plana (35)

Съвременната терапия включва:

– **при факия:** най-препоръчван и надежен е методът склерална пункция с диатермия на около (на 3,5 мм от лимба с 18 gauge needle per pars plana, проникване на 12 мм навътре по посока на зрителния нерв и витреална аспирация на 1,5 ml течност, връщане обратно на 0,25 ml от течността обратно преди изваждане на иглата, за да не се издърпат витреални повлекла, възстановяване на предната камера с инжектиране на 1,0 ml вискосубстанция, въздух или физиологичен р-р. (35) Прилагат се също задни склеректомии и PPV техники: отстраняване на предна част на стъкловидното тяло. (35, 36, 37, 38); интракапсулна катарактна екстракция с 50% ефективност. Препоръчва се също комбинирана катарактна екстракция + PPV с отстраняване на задна капсула с 83% ефективност; cyclophotocoagulation, kryoapplicatio;

– **при афакия** се прилага: дисцизия на membr. Hyaloidea с транскорнеален достъп (възможно е на биомикроскопа), обикновено през колобома в ириса с игла или с Nd-YAG лазер. Целта е да се разкъса предната витреална повърхност и да се направи път на блокираната в стъкловидното тяло течност напред към предната камера. Предна витректомия може да се комбинира с екстракция на лещата или с лазерна циклофотокоагулация. Комбинирано се прави опит за възстановяване на предната камера чрез инжектиране на

различни субстанции в нея (вискосубстанция, течност, въздух). (35) Хирургично може да се извърши задна склеректомия, разкъсване на предната хиалоидея със заден достъп, аспириране на 1,5 ml течност от стъкловидното тяло; препоръчва се също PPV + задна капсулотомия + иридектомия (заден достъп) и възстановяване на предната камера с въздух през корнеална пункция (33, 35, 36, 37); циклофотокоагулация или криотерапия.

При рецидиви при факия е постигнат успех с витректомия преди и след факоемулсификация (т.е. частична витректомия с цел декомпресия в стъкловидното тяло преди катарактната естракция, последвана от пълна витректомия след нея). При трудни случаи може да се опита тотална PPV с отстраняване на лещата, цялостно отстраняване на предната хиалоидна повърхност или създаване чрез витректомията на тунел (през иридектомия и хиалоидо-зонулектомия). (38) Препоръчва се и per pars plana въвеждане на имплант с тръбичка (tube implant). (39)

При рецидив на МГ при афакия е постигнат добър резултат също с иридектомия, хиалоидо-зонулектомия и предна витректомия, извършена през иридектомията или per pars plana.

Контраиндикации при наличие или предпоставки за МГ са: употреба на миотици (които са с действие, обратно на циклоплегичите, създават зеничен блок и приближават цилиарното тяло до хиалоидеята) (40, 41), нови фистулизиращи операции или хирургична иридектомия.

Прогноза. Слепотата е неизбежна при око с МГ, оставено без лечение. Прогнозата е по-добра при ранно откриване, своевременно медикаментозно, лазерно или оперативно лечение.

Заклучение

МГ е една от най-трудните за лечение ВЗГ. За подобряване на прогнозата е необходима ранна диагноза и съответно лечение! Цел на съвременната терапия е облек-

чаване на напрежението в задната камера и създаване на комуникация между предната камера и стъкловидното тяло, възстановяване на предната камера и на анатомичните и физиологични съотношения в предния очен

сегмент и нормализиране на ВОН. Предстои създаване на нови процедури за подобряване на оперативната ефективност и дългосрочни резултати!

Книгопис

1. A.v.Graefe Beitrage zur pathologie und therapie des Glaukoms. Arcives of Ophthalmologie v.15, 1869; p. 108.
2. Dorairadj S, Ian Chan et al. Diagnosis and management of Malignant glaucoma. EyeNet magazine; <http://www.aao.org.eyenet/article/diagnosis-management-of-malignant-glaucoma?> 4-2010, dec. 2016, Published 17 July 2007.
3. M. E. Pons. Malignant Glaucoma, 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/1205609-overview>
4. Terminology and Guidelines for Glaucoma. EGS IV Ed. Publicomm, Svet Print d.o.o. 2014
5. Greenfield D, Tello, D. Budenz et al. Aqueous misdirection after glaucoma drainage device implantation. Ophthalmology. Vol. 106, No 5, 1999; p. 1035-1040.
6. Shahid H, Salmon H. Malignant Glaucoma. A review of the modern literature. J Ophthalmol, 2012; p. 852-59.
7. Luntz H, Rozenblatt M. Malignant Glaucoma, Surv Ophthalmol. 32, 1987; p. 73-93.
8. Simmons RG. Malignant glaucoma. Brit. J. Ophthal. 56, 1972; p. 263-272.
9. Chandler P. Malignant glaucoma oc Am. J. Ophthalmol. v. 34, 1951, 7; p. 993-1000.
10. Reed J, Thomas J, Lytle R, et al. Malignant glaucoma induced by an intraocular lense. Ophthalmic Surgery. 1990, 21: p. 177-180.
11. Azuara Blanco A, Dua HS: Malignant glaucoma after diode laser cyclophotocoagulation. Am. J. Ophthalmol. 127, 1999; p. 467-469.
12. Brooks, A, Harper C, Gillies W. Occurrence of malignant glaucoma after laser iridotomy. Br. J. Ophthalmol, 1989, 73; p. 617-620.
13. Sudesh K. Arya, S. Kochar, S. Kumar et al.: Malignant Glaucoma as a Complication of Nd:YAG laser Posterior Capsulotomy. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, v.35, 3, 2004; p. 248-250.
14. Di Scalafani M., Liebmann Jm, Rich R: Malignant glaucoma following argon laser release of scleral flap sutures after trabeculectomy. Am. J. Ophthalmol, 1989, 108: p. 597-598.
15. Melissa Mei et al. Aqueous misdirection. American Academy of Ophthalmology. EyeWiki. http://eyewiki.aao.org/Main_Page, 2016.
16. Shaffer R, H. Hoskins. The role of vitreous detachment in aphakic and malignant glaucoma. Transact. of the Am. Acad. of Ophthal and Otorhinolaring. 1954, v. 58; p. 217-218.
17. Quigley H, Friedmann, D, Congdon N. Possible mechanisms of primary angle closure and malignant glaucoma. J. Glaucoma, 2003: 12(2); p. 167-180.
18. Epstein D., Steinert R, Rulafito C. Neodimium – YAG laser therapy to the anterior hyaloids in aphakic malignant (ciliovitreal block) glaucoma. Am. J. Ophthalmol, 1984, 98(2) p. 137-43.
19. Chandler P, Grant W. Mydriatic-Cycloplegic Treatment in Malignant Glaucoma. Arch Ophthalmol, 1962, 68: p. 353-359.
20. Streeten B., Pulaski J. Posterior zonules and lens extraction. Arch Ophthalmol, 1978; 96(1); 132-138
21. Rekas M, K. Krix – Jachym. Malignant Glaucoma in TechOpen, 2016.
22. Birge H. Malignant Glaucoma. Trans Am. Ophthalmol Soc. 1956, 54: 311-328.
23. Rubens S, Tsai J, Hitchings R. Malignant glaucoma and its management. Brit. J. Ophthalmol, 1997, 81; p. 163-167.
24. Tello C, Chi T, Shepps G et al. Ultrasound biomicroscopy in pseudophakic malignant glaucoma. Ophthalmology, 1993, 100(9): p. 1330-1334.
25. Sharma A, Sii F, Shah P et al. Vitrectomy, Phakoemulsification-vitrectomy for the management of aqueous misdirection syndromes in phakic eyes. Ophthalmology, 2006, 113: p. 1968-1973.
26. Weiss D, Shaffer R. Ciliary block (malignant) glaucoma-Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1972, 76: 450-461.
27. Quigley, H. Angles Closure Glaucoma – simpler answer to complex mechanism. LXVI Edward Jackson Memorial Lecture. Am. J. Ophthalmol., 2009, 148(5): p. 657-669.
28. Wribelauer C, Karandish A, Haberle K et al. Optical Coherence tomography in malignant Glaucoma, following filtration surgery. Br. J. Ophthalmol, 2003, 87(8) 952-5.
29. Scott S.: Anterior segment OCT and Angle closure, Review of Ophthalmology, 2007; <http://www.reviewofophthalmology.com/article/anterior-segment-oct-and-angle-closure>.
30. Liebmann J, R. Weinreb, R. Rich. Angle closure glaucoma associated with occult annular ciliary body detachment. Arch. ophthalmol, 1998, 116(6), 731-5.
31. Wood W, J. Smith. Senile disciform macular haemorrhage, complicated retinal detachment and angle closure glaucoma. Retina, 1983; 3(4) 296-303.
32. Jacoby B, J, Reed, L. Cashwell. Malignant glaucoma in patients with Down,s syndrome and corneal hydrops. Am. J. Ophthalmol, 1990, 110(4), p. 434-5.
33. Debrouwere V et al. Outcomes of different management options for malignant glaucoma: a retrospective study. Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmology, 2012, 250(1)131-41.
34. Stumpf T et al: Transscleral cyclodiode laser cyclophotocoagulation in the treatment of aqueous misdirection syndrome. Ophthalmology, 2008, 115(11); 2058-61.
35. Simmons R. Thomas J :Malignant glaucoma. In the Secondary Glaucomas, Edited by R. Rich, M. Shields St. Louis C. V. Mosby Co, 1982.
36. Chandler P, Simmons R, Grant W. Malignant glaucoma. Medical and surgical treatment. Am. J. Ophthalmol, 1968, 66(3); 495-502
37. Byrnes et al. Vitrectomy for ciliary block (malignant) glaucoma. Ophthalmology, 1995, 102(9); 1308-11.
38. Bitrian E, E Caprioli. Pars plana anterior vitrectomy, hyaloido-zonulectomy and iridectomy for aqueous humor misdirection. Am. J. Ophthalmol, 2010, 150,(1); 82-87.
39. Azura Blanco A et al. Pars plana tube insertion of aqueous shunt with vitrectomy in malignant glaucoma. Arch ophthalmol, 1998, 116(6); 808-10.
40. Reeser JS, Schwartz B. Miotic induced malignant glaucoma. Arch Ophthalmol, 1972, 87: 706-12.
41. Hitchings R, Oowell D. Pilocarpine and narrow angle glaucoma. Trans. Ophthalmol, Soc UK 1981: 101; 214-17.

ОЧАКВАНИ ГЛАУКОМНИ СЪБИТИЯ, СВЪРЗАНИ С БГД



XV Симпозиум на Българското глаукомно дружество (БГД) Bulgarian Glaucoma Society (BGS)

Уважаеми колеги,

Управителният съвет (УС) на БГД има удоволствието да приветства с „добре дошли“ участниците в XV Симпозиум на БГД.

Основна тематика на Симпозиума е: „СЪВРЕМЕННО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ГЛАУКОМА. ГЛАУКОМНА ХИРУРГИЯ“. Предвижда се първият ден от Симпозиума да е посветен на глаукомната хирургия с организиране на хирургия на живо.

Тематични лекции и доклади ще бъдат изнесени от български и чуждестранни офталмолози и световноизвестни учени, свързани с професионални и научни постижения в областта на глаукомата. Очакваме с интерес лекциите на следните лектори от чужбина, потвърдили участието си във фирмени симпозиуми, както и в научни и пленарни сесии, провеждащи се в рамките на XV Симпозиум на БГД:



Проф. Gabor Hollo, MD, PhD (Унгария) (участие в симпозиум на ф. Сантен и сесия на БГД), Директор на „Глаукомна дейност и периметрия“ в офталмологичен отдел на Земелвайс университета в Будапеща, бивш член на Изпълнителния комитет на Европейското глаукомно дружество (EGS) и Председател на глаукомния сектор към Унгарското офталмологично дружество.



Проф. Ingrida Januleviciene, MD, PhD (Литва) (симпозиум на ф. Novartis), Завеждаща извънболнична помощ, очна клиника, „Литвански университет – зрителни науки“, Каунас, Литва



Проф. Frances Meier – Gibbons, MD – (Швейцария) (гост на БГД), глаукомен специалист, Частен очен център „Rapperswil“, Швейцария.

Очакват се също презентации от участвалите многократно на нашите симпозиуми:

– Проф. Magdalena Antova-Velevska (Македония), MD, PhD. Катедра по офталмология, МУ „Кирил и Методий“ – Скопие, Македония;

– Проф. Vesna Dimovska (Македония), MD, PhD. Завеждаща Катедра по офталмология, МУ „Кирил и Методий“ – Скопие, Македония;

– Проф. Dragan Vesselinovic, MD, PhD. Очна клиника „Зона на зрение Веселинович“, Ниш (Сърбия), Председател на сръбското офталмологично дружество. Почетен член на НГА (БГД) от 2016 г.

Пожелаваме успешно представяне на всички участници, приятно и ползотворно прекарване на времето на още един глаукомен симпозиум в началото на пролетта, приятната и обновена обстановка на „Grand Hotel Balkan“ и красивия Пловдив.

УС на БГД

VII Световен глаукомен конгрес (World Glaucoma Association Congress /WGC/)

28 юни – 1 юли, 2017 г. Хелзинки, Финландия

VII Световен глаукомен конгрес ще се състои в Хелзинки, 28 юни – 1 юли 2017 г. в Messukeskus, Expo – Convention Centre Helsinki с интересна научна програма, включваща разнообразни пленарни, паралелни симпозиуми и президентски симпозиум с основна тематика „Глаукома“. На този конгрес се очакват около 3000 участници. Ще участват изтъкнати глаукомни експерти, учени занимаващи се с проблема „зрение“, офталмолози, сестри, оптометристи, технически и други специалисти с глаукомни интереси. В богато оборудвана обширна изложбена зона присъстващите могат да се запознаят с най-новите диагностични и терапевтични възможности при това коварно протичащо и социалнозначимо заболяване.



С приближаване на датата ще откриете по-нова и богата информация в сайта на конгреса.

Регистрацията е започнала. Краят на ранната регистрация е на 31 март 2017 г., краят на късната регистрация – 15 май, 2017 г.



Messukeskus, Expo and
Convention Centre Helsinki

Хелзинки е град с много красива архитектура, впечатляващи, търговски и бизнес сгради, огромни паркове, заобиколен от вековни гори, езера, живописно крайбрежие, многобройни острови и невероятна природа. Неизбежно посещението на този забележителен град в съчетание с най-голямото глаукомно събитие на годината, каквото е VII WGC, ще обогати нашия професионален опит и остави незабравими впечатления.

Важно съобщение

КОНКУРС ЗА ЧАСТИЧНО СПОНСОРИРАНЕ НА 3 УЧАСТНИЦИ В VII СВЕТОВЕН ГЛАУКОМЕН КОНГРЕС (28.06–01.07.2017 г., Хелзинки, Финландия) (VII World Glaucoma Congress (28.06–01.07, Helsinki, Finland /www.worldglaucoma.org/wgc-2017-helsinki-finl /

УС на БГД обявява конкурс за спонсориране с такса правоучастие на 3 членове на БГД под 40 години с приети резюмета от доклади за участие в конгреса. За целта се изисква да се изпрати съобщението от Организационния комитет на конгреса за прието резюме, както и самото резюме на съответното научно съобщение в срок до 15.04.2017 г. на един от следните адреси:

marieta_ikk@abv.bg; rankova@hotmail.com.

Спечелилите конкурса участници ще бъдат определени от УС на БГД до 25.04.2017 г., като имената им ще бъдат съобщени по интернет. Класирането ще е базирано на начина на представяне, научния и практичен интерес на научното съобщение. Спечелилите конкурса трябва сами да се регистрират за конгреса, като изразходваната за регистрация сума ще им бъде преведена по банков път от БГД срещу представен документ за платена такса за правоучастие и подписване на съответен договор за спонсорство до 01.05.2017 г.

В случай, че някой от спонсорираните участници не посети мероприятиято, платената такса за правоучастие се връща на спонсора след приключване на конгреса.

Пожелаваме успешно представяне!

УС на БГД



За вашия очен кабинет

Уважаеми колеги,

Предоставяме възможност за обяви за продажба или закупуване на апаратура и инструменти втора употреба, необходими за вашия очен кабинет. За тази услуга можете да се обърнете към водещата рубриката д-р Станислава Костова, с e-mail: stasiko@abv.bg.

Ако решите да участвате, следва да съобщите името на предлаганата за продаване или закупуване вещь, фирма производител, цена и съответен e-mail адрес или телефонен номер за връзка и осъществяване на покупко-продажбата.

Например: Продава се шпалт лампа ЩЛ 26 БП, цена 850 лв, GSM 0898466856

Редколегия на списание „Глаукоми“

Указания към авторите

1. Материалите да се изпращат в два екземпляра, принтирани на двоен интервал, на страница с 30 реда, 65 знака. Те не трябва да надхвърлят:

- за оригинални статии – текст и книгопис до 10 стандартни машинописни страници;
- за клинични случаи – текст и книгопис до 4 машинописни страници.

В книгописа цитираните източници не трябва да надхвърлят 40 за оригиналните статии. Статиите освен принтирани се изпращат задължително на дигитален носител (cd).

2. Моля, изпращайте материалите на адрес:

София 1000, ул. Дякон Игнатий 4

доц. Наталия Петкова, дм.

E-mail: nataliyapetkova@gmail.com

Използвайте само едната страна на листа. Номерирайте всяка страница, включително тези с фигурите и таблиците /в долния десен ъгъл/, предшествано от фамилията на водещия автор. На отделни листи се предават заглавието с имена и адрес, резюме на български и английски, таблиците, фигурите и текста към тях.

3. Езикът на публикациите е български. Резюметата на български и английски се изпращат от автора.

4. Материалите трябва да бъдат подредени както следва:

- заглавие
- резюме на български до 200 думи с ключови думи (до 5)
- резюме на английски до 200 думи с ключови думи (до 5)
- въведение
- цел
- материал и методика
- резултати
- обсъждане
- заключение (изводи)
- книгопис
- таблици с кратко обяснение за тях
- фигури
- легенди за фигурите на отделна страница

5. Заглавната страница на отделен лист трябва да съдържа:

- заглавие на български и английски език
- имената на авторите, предшествани от инициалите на малкото име
- наименованието на болницата или медицинския център, където работят
- име, адрес и email на автора, с когото ще се осъществява връзката и кореспонденцията

6. Резюмета и ключови думи.

Втората страница трябва да съдържа:

- резюме на български език 200 думи (без съкращения и цитати)
- ключови думи на български (до 5)

Третата страница трябва да съдържа

- резюме на английски език (превод от резюмето на български)
- ключови думи на английски (превод от ключовите думи на български)

7. Книгопис (на отделна страница). Всеки цитиран автор в текста трябва да фигурира в библиографията по реда на появяването му в текста и обратно. Публикацията се означава в текста с номера си, изписан в скоби и представен по международните норми, а именно:

- за статия
 - имената на авторите и инициалите на малките им имена; изписват се всички автори, ако са четирима или по-малко на брой. Ако авторите са пет и повече, се изписват имената на първите трима и се прибавя и др. (или et al)
 - заглавието на статията на оригинален език
 - заглавието на списанието
 - година на публикуване
 - том
 - първата и последна страници

Пример: Иванов К, Маринов С., Димова Л. Лечение на вторична глаукома. Офталмология, 1987, 4, 5661.

• за книга

а) за цяла книга

- имената на авторите и инициалите на малките имена
- заглавието на оригиналния език
- евентуално том
- град на издателя
- издателска къща
- година на издаване
- страници

Пример: Дъбов Ст., Ретинобластом. София, Мед. и физк., 1979, 215 стр.

б) за отделна глава от книга

- имената на авторите и инициалите на малките им имена
- заглавие на главата
- редактор/и/, последвано от ред. или eds и цялото заглавие на книгата
- град, издател, година,
- страници на главата

Пример: Денев Вл. Рефракция на окото. В Константинов Н, ред. Клинична рефракция, София, Мед. и физк., 1984, 2849.

8. Таблиците се номерират с римски цифри по реда на появяването им в текста. Всяка таблица се отпечатва на отделен лист. Заглавие и всички необходими обяснения над таблицата. Уточняват се всички необичайни съкращения.

9. Фигурите (графики, рисунки, фотографии) се номерират с арабски цифри. Ориентацията на фигурите, както и съкратеното заглавие са над фигурата. На отделен лист се отпечатва легенда със заглавието и достатъчно обяснения, без да се препраща към текста. За хистологичните илюстрации се уточнява увеличението и използваното оцветяване.

Доц. Б. Кючуков
Отговорен редактор на сп. „Глаукоми“

Прицелен
контрол на
възпалението¹

Бързо и дългосрочно
подобрене на зрението²

Предвидим и добър
профил на поносимост
и безопасност³

Баланс
цена/качество^{2-4,6}

Поддържа се добро
качество на живот,
с по-малко на брой инжекции.²⁻⁵

ВИЖ РАЗЛИКАТА С 360° ТЕРАПИЯ

ДМЕ | РВО | УВЕИТ

Ozurdex[®] (Dexamethazone интравитерален имплант) е показан за лечение на възрастни пациенти с нарушение на зрението поради диабетен оток на макулата (ДМЕ), които са с псевдофакия или се счита, че не се повлияват достатъчно, или са неподходящи за некортикостероидна терапия

НОВО

ТАРТИКОМ®

(15 µg/ml tafluprost + 5 mg/ml timolol eye drops)

БЕЗКОНСЕРВАНТНА СИЛА В ДЪЛГОСРОЧНА ПЕРСПЕКТИВА

- Мощно и ефикасно намаление на ВОН – 28 до 40%¹
- Ниска честота на хиперемия – 7%²
- Без консерванти²

1. Holló G et al. Adv Ther 2014; 31: 932-944 2. SmPC Taptiqom®

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА: ТАПТИКОМ® (тафлупрост 15 микрограма/ml + тимолол малеат 5 mg/ml капки за очи, разтвор в еднодозова опаковка) Моля, запознайте се с КХП, преди да изпишете ТАПТИКОМ® Вид и съдържание на опаковката: Еднодозови опаковки от полиетилен с ниска плътност (LDPE), опаковани в пликче, изработено от алуминий-полиетиленов ламинат с хартиено покритие. Всяка еднодозова опаковка има обем на напълване 0,3 ml и във всяко пликче има 10 опаковки. Налични са следните размери на опаковките: 30 x 0,3 ml еднодозови опаковки и 90 x 0,3 ml еднодозови опаковки. **Терапевтични показания:** Понижаване на вътреочното налягане (ВОН) при възрастни пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия, които имат недостатъчен отговор към локална монотерапия с бета-блокери или простагландининови аналози и се нуждаят от комбинирана терапия, и които биха имали полза от капки за очи без консерванти. **Дозировка и начин на приложение:** Препоръчителната терапия е една капка за очи в конюнктивалния сак на засегнатото око (очи) веднъж дневно. **Противопоказания:** Свързливостелност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в КХП т. 6.1. Реактивно заболяване на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, тежка хронична обструктивна белодробна болест. Синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, включително синоатриален блок, атриовентрикуларен блок втора или трета степен, неконтролиран чрез пейсмейкър. Изявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Подобно на други локално прилагани офталмологични средства, тафлупрост и тимолол се абсорбират системно. Поради бета-адренергичния компонент тимолол могат да се получат сърдечносъдови, белодробни и други нежелани реакции, подобни на наблюдаваните при системните бета-адренергични блокери. Честотата на системни нежелани реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. При пациенти със сърдечносъдови заболявания (напр. коронарна болест на сърцето, стенокардия на Prinzmetal и сърдечна недостатъчност) и хипотония, терапията с бета-блокери трябва да се прецени критично и да се обмисли терапия с други активни вещества. Поради негативния си ефект върху времето на провеждане, бета-блокерите трябва да се прилагат само с повишено внимание при пациенти със сърдечен блок първа степен. Пациенти с тежки периферни циркулационни нарушения (т.е. тежки форми на болест на Raynaud или синдром на Raynaud) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Има съобщения за респираторни реакции, включително смърт, поради бронхоспазм при пациенти с астма, след приложение на някои офталмологични бета-блокери. ТАПТИКОМ® трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/умерена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза превишава потенциалния риск. Бета-блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, получаващи спонтанна хипогликемия или при пациенти с лабилен диабет, тъй като бета-блокерите могат да маскират признаците и симптомите на остра хипогликемия. Бета-блокерите могат да маскират и признаците на хипертиреоидизъм. Офталмологичните бета-блокери могат да индуцират сухота в очите. Пациенти с корнеални заболявания трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Има съобщения за отлепване на хориоидеята при приложението на терапия с течни супресори (напр. тимолол, ацетазоламид) след процедури на филтриране. Бета-блокерите офталмологични препарати могат да блокират ефектите на системните бета-агонисти, напр. на адреналин. Преди да започне лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за възможност за растеж на миглите, потъмняване на кожата на клепача и повишена пигментация на ириса, които са свързани с терапията с тафлупрост. Няма опит с тафлупрост при неоваскуларна, закритоъгълна, тясноъгълна или конгенитална глаукома. Има ограничен опит с тафлупрост при пациенти с афакия и при пигментна или псевдоексфолиативна глаукома. **Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:** Не са провеждани проучвания за взаимодействието. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Липсват или има ограничени данни от употребата на ТАПТИКОМ® при бременни жени. Жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с ТАПТИКОМ®. ТАПТИКОМ® не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо (в случай, че няма други възможности за лечение). **Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:** Не са провеждани проучвания за ефектите на ТАПТИКОМ® върху способността за шофиране и работа с машини. Ако по време на приложението се появят нежелани реакции, като преходно замъглено зрение, пациентът не трябва да шофира или да работи с машини, докато не се почувства добре и има ясно зрение. **Нежелани лекарствени реакции:** Над 484 пациенти са лекувани с ТАПТИКОМ® в клинични проучвания. Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с лечението, е конюнктивална/очна хиперемия. Тя е възникнала при приблизително 7% от пациентите, участващи в клинични проучвания в Европа, в повечето случаи е била лека и е била свързана с прекратяване на лечението при 1,2% от пациентите. Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания, в които е използван ТАПТИКОМ®, са ограничени до съобщените по-рано за всяко от отделните активни вещества тафлупрост или тимолол. В клиничните проучвания не са наблюдавани нови нежелани реакции, специфични за ТАПТИКОМ®. Болшинството от съобщените нежелани реакции са очни, леки или умерени по тежест и никога не е сериозна. Моля, запознайте се подробно с изброените НЛР в КХП. **Предозироване:** Локално предозироване с тафлупрост е малко вероятно да се получи или да бъде свързано с токсичност. Има съобщения за предозироване по непредпазливост с тимолол, довело до системни ефекти, подобни на наблюдаваните при системните бета-адренергични блокиращи средства, като замаяност, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазм и сърдечен арест (вж. също КХП т.4.8). Ако възникне предозироване с ТАПТИКОМ®, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Тимолол не се отстранява лесно чрез диализа. **Специални условия на съхранение:** Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). След отваряне на пликчето: Съхранявайте еднодозовите опаковки в оригиналното пликче, за да се предпазят от светлина. Да не се съхранява над 25°C. Изхвърлете отворената еднодозова опаковка и останалия разтвор веднага след употреба. **ПРУ:** Santen Oy, Niityhaankatu 20, 33720 Tampere, Финландия. **Дата на актуализиране на текста:** 02.2016, ИАП 6137

Santen