

Pilocarpin Vision 20 mg/ml

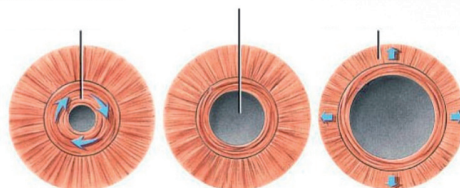
eye drops, solution



Миоза - зеницата се свива при контракция на сфинктера на ириса (парасимпатикус)

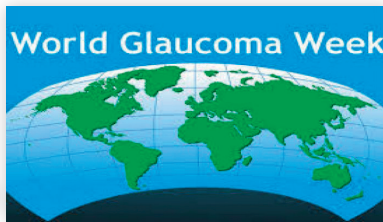
Нормална зеница

Мидриза - зеницата се разширява при контракция на радиалния мускул на ириса (симпатикус)

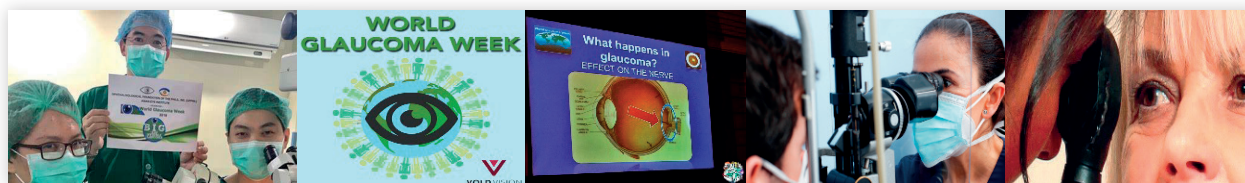


 **antibiotic**

СВЕТОВНА ГЛАУКОМНА СЕДМИЦА
7-13.03.2021 г.
WORLD GLAUCOMA WEEK
March 7-13, 2021



Световната глаукомна седмица (СГС) (World Glaucoma Week) (WGW), предложена от Световната глаукомна асоциация (World Glaucoma Association) (WGA) за повишаване на познанията за глаукома и необходимостта от по-ранното ѝ откриване, по-успешно лечение и предотвратяване на слепотата от това заболяване, бе проведена успешно и през 2021 г. В световната глаукомна карта са отбелязани над 400 глаукомни събития, разпръснати по целия свят. WGA приветства всички участници в WGW.



Отбележете датата за следващата WGW през 2022 г.:

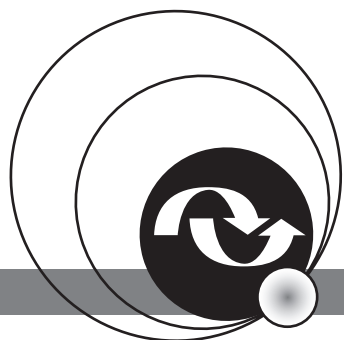


СВЕТОВНА ГЛАУКОМНА СЕДМИЦА
6-12.03.2022 г.
WORLD GLAUCOMA WEEK
March 6-12, 2022

**Светът е светъл,
 спасете си зрението!
 (The world is bright,
 save your sight!)**

УС на БГД приканва отново чрез различни активности, като безплатни прегледи, лекции за пациенти, медийни изяви (Facebook, Twitter, Instagram), публикации, посветени на глаукомата: пациенти, здравни работници, общественост за активно участие в кампания за запазване на зрението. Целта е същата: да се мотивират хората за провеждане на редовни очни (включително на зрителния нерв) прегледи, целящи откриване на глаукомата най-рано. Чрез споделяне на нашите успехи и неуспехи и обмяна на опит ще станем по-ефективни в постигането на нашата цел: да се преборим със слепотата от глаукома.

Get Ready for #glaucomaweek (Подгответе се за глаукомната седмица!)
За повече информация: <https://www.worldglaucomaweek.org>



ГЛАУКОМИ

българско научно медицинско списание

ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО (БГД)

ISSN 1314-7692

www.bgsbg.net

Съдържание

Table of Contents

РО киназни (ROCK) инхибитори – нова възможност в глаукомната терапия Н. Петкова	8	ROCK inhibitors – a novel possibility in glaucoma therapy N. Petkova
Роля на невропротекцията в комплексната антиглаукомна терапия К. Кънчева, З. Златарова	15	The role of neuroprotection in the complex therapy of glaucoma K. Kanchva, Z. Zlatarova
Минимално инвазивна глаукомна хирургия: гониотомия с двойното острие на Kahook при откритоъгълна глаукома – резултати за 12-месечен период Н. Великова, Б. Кючуков	21	Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS): 12-month outcomes of Kahook Dual Blade – goniotomy in open-angle glaucoma N. Velikova, B. Kutchoukov
„Ab interno“ хирургия на Шлемовия канал И. Танев, Р. Киркова, С. Бумбарова, С. Колева, Е. Тодорова, В. Танев	32	„Ab interno“ surgery of the Sclemm’s canal Iv. Tanev, R. Kirkova, S. Boumbarova, S. Koleva, E. Todorova, V. Tanev
Заден ембриотоксон като клинична находка сред детската популация Б. Михайлова	36	Posterior embryotoxon in pediatric population B. Mihaylova

ГЛАУКОМИ

Том X, брой 2 / 2021

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Доц. Наталия Петкова

ЗАМ.-ГЛ. РЕДАКТОР

Проф. Мариета Конарева-Костянева

ОТГОВОРЕН РЕДАКТОР

Доц. Борислав Кючуков

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Акад. проф. Петя Василева

Доц. Марин Атанасов

Проф. Зорница Златарова

Доц. Иван Танев

Доц. Снежана Мургова

Д-р Бисера Самсонова

Д-р Анани Тошев

КАСИЕР

Доц. Станислава Костова

За кореспонденция:

Доц. Наталия Петкова

nataliyapetkova@gmail.com

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Доц. Наталия Петкова

Доц. Марин Атанасов

THE GLAUCOMAS

Vol. X, Number 2 / 2021

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Ass. prof. Nataliya Petkova

CO-EDITOR

Prof. Marieta Konareva-Kostianeva

EDITOR IN CHARGE:

Ass. prof. Borislav Kutchoukov

ADVISORY BOARD

Acad. prof. Petya Vassileva

Ass. prof. Marin Atanassov

Prof. Zornitsa Zlatarova

Ass. prof. Ivan Tanev

Ass. prof. Snejana Murgova

Dr. Bisera Samsonova

Dr. Anani Toshev

TREASURER

Ass. prof. Stanislava Kostova

Address for correspondence:

Ass. prof. Nataliya Petkova

nataliyapetkova@gmail.com

REVIEWERS:

Ass. prof. Nataliya Petkova

Ass. prof. Marin Atanassov



Издателска къща СТЕНО – Варна

E-mail: stenobg@gmail.com

www.stenobooks.com

Минали важни събития



XIX СИМПОЗИУМ НА БЪЛГАРСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО (БГД) онлайн, 20 март 2021 г.

Поради COVID 19 пандемията XIX Симпозиум на БГД се проведе успешно, за първи път **онлайн**, на 20 март 2021 г. с около 200 участници.

Основната тематика на симпозиума бе „Откритоъгълна глаукома – нови тенденции в диагностиката и лечението“. 24 тематични лекции и доклади, свързани с професионални и научни достижения в областта на глаукомата, бяха изнесени от български и чуждестранни офталмолози и световноизвестни учени. Както бе оповестено предварително, участваха:

– **Проф. John Thygesen**, МД, с лекции:

- Напредък в диагностицирането и лечението на закрития ъгъл през 2021 г. (Advances in Diagnosis and Management of Angle Closure in 2021).
- Ръководство на EGS-2020 г.: Кое е новото? (The EGS guidelines 2020: what is new?)

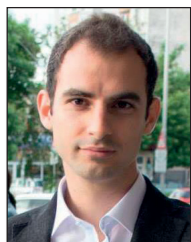
– **Dr. Francesco Oddone** (гост-лектор на ф. SANTEN) с лекция:

- Контрол на глаукомата. Предизвикателства с ефикасността на различни терапии в реална обстановка (Glaucoma management: Real life efficacy challenges with different therapies).

– **Martin Long**, MBA (гост-лектор на БГД) с лекция:

- „Холистичен поглед към интерпретацията на OCT при глаукома“ (A holistic approach to OCT interpretation in Glaucoma).

Успешно преминаха и научните сесии с интересни доклади, изнесени от българските участници – глаукомни специалисти и офталмолози, както и фирмените симпозиуми на главните спонсори: SANTEN, THEA, POLPHARMA, посветени на лекарствени продукти, касаещи глаукома.



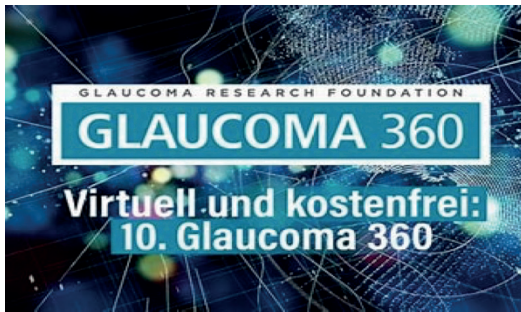
С награда „Млад учен“ бе удостоен **д-р Атанас Богоев** от СОБАЛ „Вижън“, София, за добре изнесената презентация на тема: „Подпрагова транссклерална лазерна циклофотокоагулация или циклокриотерапия в терапията на рефрактерни глаукоми – проспективно проучване“.

За специализанти и офталмолози се проведе много успешно онлайн курс „Гониоскопия“. Благодарим на всички лектори, фирми и участници, спомогнали за успешно провеждане на първия виртуален симпозиум на БГД.

Вярваме, че симпозиумът бе полезен и интересен. До нови бъдещи срещи!

С уважение УС на БГД

Важни виртуални световни глаукомни форуми през 2021 г.



СВЕТОВНА ГЛАУКОМНА АСОЦИАЦИЯ „ГЛАУКОМА 360“

23 – 29.01.2021 г.

WORLD GLAUCOMA ASSOCIATION „GLAUCOMA 360“

January 23 – 29, 2021

Тридневна виртуална и безплатна поредица от събития, обединяващи изследователска дейност, индустрия и усилия за ранно лечение и предотвратяване на ослепяването от глаукома.

9th СВЕТОВЕН ГЛАУКОМЕН КОНГРЕС БЕЗ ГРАНИЦИ

30.06. – 3.07.2021 г.

9th WORLD GLAUCOMA E-CONGRESS BEYOND BORDERS

June 30 – July 3, 2021

Конгресът предложи курсове с преподаване и обмяна на опит, научни новости и най-добра съвременна практика. Разгледа най-важни аспекти от науката, генетиката, последни новости от медикаментозната терапия и хирургично лечение на глаукома с продължаващи ежемесечни научни форуми, свързани с програмата до края на 2021 г. Виртуален домакин: Японското глаукомно дружество.

Общо събрание на Българското глаукомно дружество (БГД)



На 14.10.2021 г. от 13 ч. в зала „Рила“, х-л „Рила“, Боровец, се състоя общо събрание (ОС) на БГД по предварително обявения според правилата на неговия устав дневен ред. След докладите на Председателя на Управителния съвет (УС) на БГД проф. М. Конарева за извършената през годините дейност от БГД и Председателя на Ревизионната комисия д-р Л. Денчев се премина към тайно гласуване за избиране на нов деветчленен състав на УС на БГД. На допълнително заседание на новоизбрания УС отново с гласуване се уточниха длъжностите на избраните в него членове.

Управителен съвет, избран на общо събрание на БГД (14.10.2021 г.)



Председател:
Доц. Марин Атанасов, д.м.
Началник клиника по очни болести,
УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД,
МУ – Пловдив



Зам. председател:
Доц. Станислава Костова, д.м.
Зав. Първо очно отделение
УМБАЛ „Александровска“,
МУ – София



Секретар:
Д-р Николай Даков, д.м.
Асистент, Първо очно отделение,
УМБАЛ „Александровска“,
МУ – София



Членове:
Проф. Мариета Конарева-
Костянева, д.м.
МУ – Пловдив



Проф. Зорница Златарова, д.м.
Катедра по очни болести и
зрителни науки,
МУ – Варна



Д-р Чарита Ранкова,
АСМП – София



Д-р Бисера Самсонова, д.м.
Ресбиомед – София



Д-р Анани Тошев, д.м.
Асистент, Първо очно отделение
УМБАЛ „Александровска“,
МУ – София



Д-р Андрей Маринов, д.м.
СБАЛОБ „Зора“ – София

РО киназни (ROCK) инхибитори – НОВА ВЪЗМОЖНОСТ В ГЛАУКОМНАТА ТЕРАПИЯ

Н. Петкова

СОБАЛ „Пентаграм“ – София

ROCK inhibitors – a novel possibility in glaucoma therapy

N. Petkova

Specialized Eye Clinic „Pentagram“ – Sofia



Резюме

Цел на обзорната статия е да се представи нов клас лекарства в глаукомната терапия: Rho kinase (ROCK) инхибиторите (RKis), подобряващи конвенционалния път на отток на вътреочната течност (ВОТ) и понижаващи вътреочното налягане (ВОН) чрез директно действие върху трабекуларната мрежа; да се представи информация за тяхното действие, показания за употреба, ефикасност, безопасност и сравнения спрямо други глаукомни лекарства.

В последните години FDA одобри за клинично приложение следните медикаменти с действие на RKis: **Ripasudil** (Glanatec) и **Netarsudil** (Rhopressa); както и **Rocklatan** (фиксирана комбинация на latanoprost и netarsudil). Показани са главно при лечение на първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) и очна хипертензия, но вероятно са показани и при други видове ОБГ. Освен понижаване на ВОН се предполагат и други положителни действия на RKis: намаляване на еписклералното венозно налягане и на продукцията на ВОТ, подобряване на очния кръвен ток, неввропротекция на очния нерв, потискане на апоптозата и на постоперативното фиброзиране. Ефективността им (понижават ВОН с 4–6 mmHg или около 20% независимо от базовото ВОН) е подобна или по-слаба в сравнение с бета-блокери и простагландини, поради което те се препоръчват като добавъчно, а не първа линия глаукомно лечение. Нежеланите реакции са локални, умерени, няма системни странични ефекти.

Заклучение: Новите терапевтични стратегии при глаукома с прилагане на RKis, насочени към подобряване на конвенционалния път на отток на ВОТ и включващи нови фармакологични формули, отварят нови хоризонти в бъдещата глаукомна терапия.

Ключови думи: RKis, ефикасност, безопасност, нежелани реакции, сравнения

Abstract

The purpose of this review was to present a novel class of drugs in glaucoma treatment: Rho kinase (ROCK) inhibitors (RKis) increasing the aqueous outflow directly through the conventional outflow pathway, targeting directly the Trabecular meshwork and lowering intraocular pressure (IOP) and to inform about the mode of their action, indications for use, efficacy, safety, and comparative studies to other glaucoma medication. Recently FDA approved for clinical use the following drugs, acting as RKis: **Ripasudil** (Glanatec) and **Netarsudil** (Rhopressa) and **Rocklatan** (a fixed combination of latanoprost and netarsudil). Their main indication is: treatment of Primary Open Angle Glaucoma (POAG) and Ocular Hypertension, but probably some other forms of OAG are suitable, as well. Besides the IOP lowering effect, they have other positive mechanisms of action: reduction of the episcleral venous pressure and the amount of fluid produced, improvement of blood flow to the eye, neuroprotection to the optic nerve, apoptosis and postoperative fibrosis suppression. Their efficacy (lowering IOP 4 to 6 mm Hg or about 20% regardless from initial IOP) is similar or weaker in comparison to beta blockers and prostaglandins and because of this they are recommended predominantly as adjunctive therapy to other medication, not as a first line glaucoma treatment. RKis have moderate side effects, all of which are local without systemic side effects.

Conclusion: The new therapeutic strategies for glaucoma using RKis targeting improvement of conventional aqueous outflow including new pharmacological formulas open a new horizon in future glaucoma treatment.

Key words: ROCK inhibitors, efficacy, safety, side effects, comparisons

Въведение

Предполага се, че до 2040 г. броят на глаукомноболните ще се увеличи до 110 милиона, което е предпоставка за подобряване на терапевтичните възможности при тях. Глаукомата спада към групата на прогресивните очни невропатии, при които повишеното вътреочно налягане (ВОН) е главният и единствен клинично променлив фактор с възможност за повлияване на развитието и прогресията на болестта. При първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) основна причина за повишение на ВОН са болестни промени в тъканите, свързани с конвенционалния път на отток на вътреочната течност (ВОТ) през трабекуларната мрежа (ТМ). Предполагаеми причини са промени в: клетъчния строеж и екстрацелуларния матрикс (ЕСМ) в ТМ, юстаканаликуларната съединителна тъкан (ЮКТ) на ТМ, вътрешната стена и лумен на Шлемовия канал, повишена експресия на Fibronectin Protein (FN) Adaptor protein (LNK), водещи до повишена тъканна плътност в ТМ. Причини могат да бъдат също: увеличени ендогенни контрактилни медиатори като ендотелин 1 и трансформиращият растежен фактор бета 2 в глаукомното око (1,2). Предполага се, че клетките в този път не са в състояние адекватно да променят формата си така, че да компенсират и намалят патологично увеличеното съпротивление на оттока на ВОТ. При най-често срещаната форма на глаукома – ПОЪГ, основната патологична причина за повишение на ВОН е в повишено съпротивление в конвенционалния път на отток през ТМ, който представлява около 85% от оттока на ВОТ.

Поради това е логично таргет при лечението на глаукома да е ТМ. Подобряването на медикаменти с действие на Rho-kinase (ROCK) инхибитори (RKis) при лечение на глаукома и въвеждането им на пазара поставя началото на съществуване и приложение на нов клас медикаменти в антиглаукомната терапия, подобряващи конвенционалния път на отток на ВОТ чрез **директно** действие в ТМ (3,4,5) и понижаващи ВОН по начин, различен от тези на съществуващите дотогава групи глаукомни лекарства с локално приложение (табл. 1).

Изброените в табл. 1 групи антиглаукомни лекарства (без парасимпатикомиметици и RKis) понижават ВОН чрез намаляване на продукцията на ВОТ или подобряване на увеосклералния път на отток.

Повече от 20 години от началото на въвеждането им (XalatanTM /Latanoprost/Pfizer, 1996) простагландиновите аналози, подобряващи увеосклералния път на отток на ВОТ, са считани за най-новия вид група лекарства в антиглаукомната терапия. За разлика от тях RKis увеличават конвенционалния път на отток на ВОТ за първи път чрез **директно** действие върху ТМ. Парасимпатикомиметиците също подобряват конвенционалния път на отток, но действат **индиректно**, чрез засилване контракцията на m. ciliaris, издърпване на склералната шпора и деформиране на ТМ и Шлемовия канал. Поради повечето им нежелани ефекти (болка, зрителни смущения и необходимостта от неколкостепенни капвания през деня), употребата на парасимпатикомиметици е сведена до лечение предимно на първичната закритоъгълна глаукома (ПЗГ).

Табл. 1. Медикаменти, употребявани при глаукома, действие, година на въвеждане

Лекарства	Действие	Година
Парасимпатикомиметици	> конвенционален път на отток индиректно	1875
Алфа-агонисти	< продукция на ВОТ, > увеоскл. път на отток	1900
Карбоанхидр. инхиб. (КАИ)	< продукция на ВОТ	1954
Бета-блокери	< продукция на ВОТ	1967
Простагландини	> увеоскл. път на отток	1996
ROCK инхибитори (RKis)	> конвенционален път на отток директно	2014, 2017, 2019

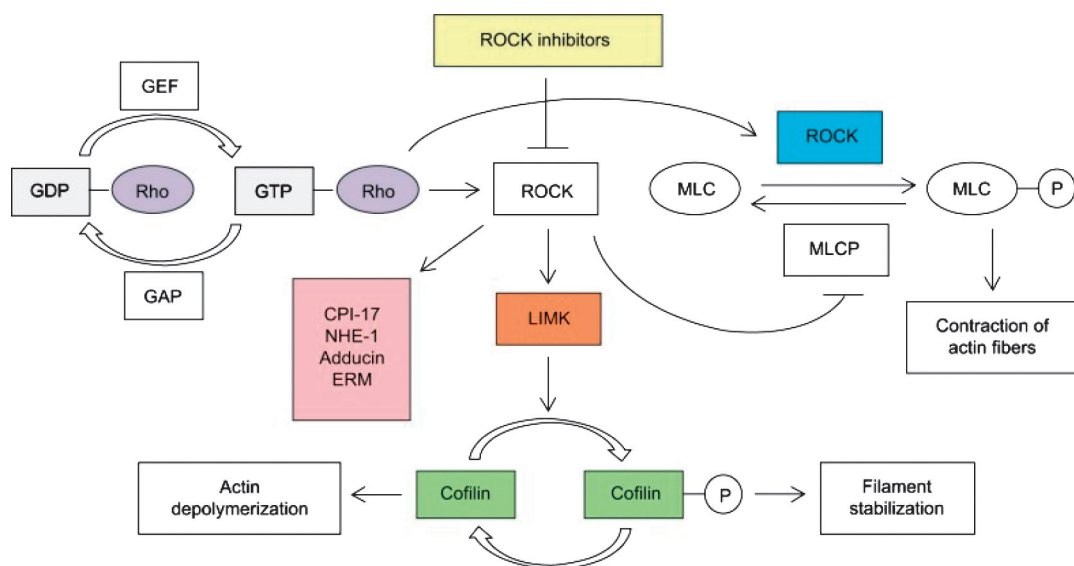
Цел на настоящата обзорна статия е да представи нов клас глаукомни лекарства: ROCK инхибитори (RKis) и тяхната характеристика, начин на действие, показания за приложение при глаукома, ефикасност, безопасност, усложнения и сравнителни проучвания спрямо други глаукомни лекарства.

Rho kinase (ROCK) са serine/threonine kinase- група малки протеини, служещи като важен ефектор по пътя на Rho guanosine triphosphate hydrolase (Rho GTPase). ROCK има 3 изоформи: RhoA, RhoB и RhoC. RhoA се активира от guanine nucleotide обменни фактори. Под влияние на GTP RhoA се активират и фосфорилират няколко субстрата, участващи в широко разнообразие от клетъчни функции. Изолирани са две изоформи: ROCK-1 в хромозома 18 и ROCK-2 в хромозома 12, съдържащи определени аминокиселини. Активирайки се от GTP, Rho активира своите ефекторни молекули (Rho kinase -ROCK1 и ROCK 2), които въздействат върху други молекули за полимеризация на actin фибрите в различни системи на тялото. (1,2,3,4) Изказана е хипотеза, че Rho GTPases действат върху оттока на BOT, тъй като са открити в ТМ със способност да индуцират гладкомускулна контракция. Експериментално са открити значително повишени нива на RhoA при глаукомни очи

(включително в диска на зрителния нерв), предполагащи връзка между Rho протеини и глаукома. (5) При хора ROCK1 и ROCK2 се експресират в повечето тъкани на организма (сърдечносъдова система, бели дробове, бъбреци и др.), включително в ТМ и клетки на цилиарния мускул, и играят съществена роля в регулацията на тонуса на гладките мускули и активирането на други молекули с отношение към: клетъчна форма, строеж и миграция, продължителност на живот в ТМ, ШК, цилиарен мускул; активноклетъчна контрактилност и мотилитет (връзка actin-myosin); пролиферация и апоптоза в тялото; контракция и слепване на фибробластни клетки. Друга част от ROCK сигналния път (NF- κ B ефектор) е свързан с проинфламаторни медиатори (интерлевкини, TNF-a) и др. (1,2)

RKis са нов клас лекарства, които инхибират действието в Rho фамилията на малки G-протеини и променят actin – клетъчноустройствения контрактилен тонус на гладките мускули. Селективни RKis вероятно имат няколко свързани с actin клетъчно –устройствени таргета, които директно действат върху контрактилните свойства на тъканта в отточните пътища на ТМ (фиг. 1).

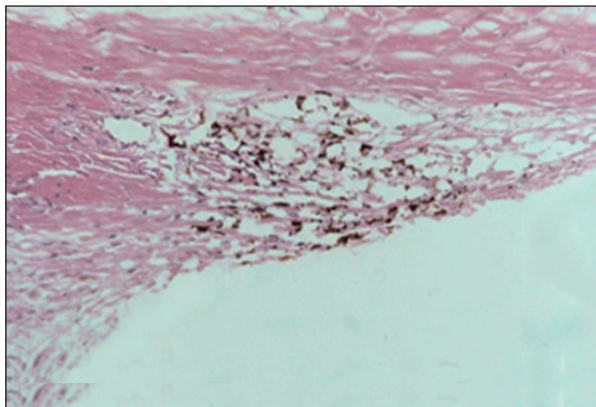
RKis имат специфично действие върху дренажните пътища на отток на BOT.



Фиг. 1. Rock инхибитори – роля и регулация на Rho киназата.

Съкращения: ROCK, Rho kinase; MLC, myosin light chain; MLCP, myosin light chain phosphatase (по S. K. Wang, R. T. Chang, 2014) (7)

(6,7,8,9,10,11) Влияят върху експресията на MMP, индуцирайки: клетъчна и ЕСМ реорганизация, разширяване на празни пространства в ТМ (10,11,12), директно увеличаване на конвенционалния (трабекуларен) път на отток на ВОТ (фиг. 2).



Фиг. 2. Разширени пространства в ТМ и ЮКТ след прилагане на RKis

Предполагат се и други действия на RKis:

- Ефект на отмиването (wash out effects) в ТМ и действие върху клетъчния строеж в ЮКТ – не само в ТМ. Изказана е хипотеза, според която клетките се свиват, което създава пространство между тях за изтичане на ВОТ;

- Увеличава се оттокът през ТМ и ЮКТ.

Имат:

- Norepinephrine транспортни инхибиторни активности, водещи до: намаление на еписклералното венозно налягане и намаление на продукцията на ВОТ. (Това поставя въпроса до каква степен да се понижи ВОН?);

- Намаляват оксидативното увреждане на ТМ;

- Невропротективно действие, усилват кръвния ток към зрителния нерв;

- Потискат апоптозата;

- Противовъзпалително и противои-катирициално действие. (8,9,11,12)

Клиничното проучване на RKis е започнало от компанията Aerie, Altheos, USA, през 2001 г. (13,14,15) През 2014 г., за първи път се появява RKis: **Ripasudil**, 0.4%, капки за очи, прилагани двукратно дневно, одобрени и въведени за клинично приложение при лечение на глаукома и очна хипертензия (ОХ), при

недостатъчна ефективност и невъзможност от приложение на други лекарствени продукти от Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), агенция за разрешаване на нови лекарства в Япония. (16)

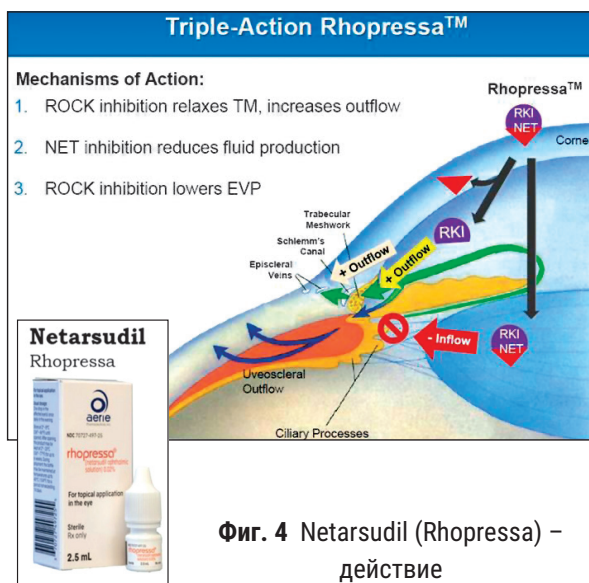
RKis, одобрени от FDA (Food and Drug Administration) (USA) през 2017 г. и въведени за клинично приложение като капки за очи (по 1 к. дневно) за лечение на ПОБГ и ОХ (4), са:

- **Ripasudil** (K-115), дериват на fasudil (синоними: Glanatec, Glanatec Ophthalmic solution 0.4%, Ripasudil HCl; Производител: KOWA Pharmaceuticals). (15) (фиг. 3)



Фиг. 3. Ripasudil

- **Netarsudil (Rhopressa)** (Netarsudil ophthalmic solution 0.02%) (13) с производител Aerie Pharmaceuticals. Netarsudil(Rhopressa) действа чрез 3 механизма: повишава трабекуларния отток; намалява еписклералното венозно налягане; редуцира продукцията на ВОТ чрез нореpinephrine транспортна инхибиция. (17,18,19,20) (фиг. 4)



Фиг. 4 Netarsudil (Rhopressa) – действие

Одобрен от FDA за клинична употреба през 2019 г. (4) е:

- **Rocklatan** (фиксирана комбинация на Latanoprost и Netarsudil). В стадий на клинично проучване са и няколко други медикамента от този вид. (фиг. 5)



Фиг. 5. Rocklatan

Проучвания от: Senjue Pharmaceuticals, Novartis, Kowa, Santen, Areie, Bausch&Lomb върху RKIs: Y-27632; AR-12286;ATS907; ATS8535; HAR-13324; AMA0076 с K-115 и др. експериментално при животни и енукелирани очи на хора показват 134% увеличен отток на ВОТ. При здрави хора в ниски дози (RKI AR 12286 /0,01% – 0,1%, 025%/QD: BID) понижението на ВОН е до 28% с дозово зависим ефект. (12,13,14,15,16)

Проучванията върху комбинираната терапия на RKIs/Prostaglandine analogue: доказват по-голям хипотензивен ефект от Travoprost, без сериозни нежелани ефекти и се представя като фиксирана комбинация, с бъдеще. Неподходяща е комбинация RKIs/Timolol. RKis намаляват вътреочната пене-трация на Timolol, като увеличават елиминацията му през конюнктивалната съдова система. (21) В стадий на клинично проучване от 2012 г. са:

- AR-12286 (Aerie Pharmaceuticals, USA) – проучва действие – самостоятелно и в комбинация с Travoprost.
- AR-13324. (Aerie Pharmaceuticals, USA) – изследват молекула с двойно действие за понижението на ВОН и продукцията на ВОТ.
- AMA0076 (Amakem Therapeutics,

Belgium) – изследвания в насока ускорено действие и намаляване на хиперемията.

Изследват се и много други клинични ефекти и лекарствени взаимодействия. Предстои одобрение на нови лекарствени продукти, свързани с RKis. (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23)

Показанията за употреба на ROCK инхибитори касаят предимно глаукоми, където основната причина за повишено ВОН е в ТМ: ПОЪГ и ОХ, но според литературни данни са показани и при други видове ОЪГ: ювенилна, псевдоексфолиативна и пигментна глаукома. (2) Лекарството е с потенциал за лечение на нормотензивна глаукома (НТГ), поради независимост на хипотензивния ефект от базовото ВОН, доказано при netarsudil. (При повечето глаукомни лекарства благоприятният ефект от лечението е пропорционален на базовото ВОН. Колкото то е по-високо, толкова по-голяма е отчетената активност на даден медикамент, което е трудно за преценка при НТГ). RKis са с потенциал за лечение и на стероидно индуцираната глаукома. Стероидният отговор с повишение на ВОН е частично предизвикан от Rho киназна активация в ТМ. Предполага се, че RKis могат да предотвратят или намалят стероидните нежелани реакции. (19,20,21,22) Не са показани при закритоъгълни глаукоми.

Ефективност. От първите проучвания върху ефекта на RKis върху ВОН досега са извършени редица изследвания с различни RKis, включително с HA-1077 (fasudil) и K-115(Ripasudil). Първоначално е докладвано понижението на ВОН до 4 mmHg от базовото ВОН, което при по-продължително приложение може да достигне 6 mmHg. Докладвано е около 20% понижението на ВОН при двукратно накапване през деня на K-115 при пациенти с ПОЪГ и ОХ. (16,20) Клинични проучвания, сравняващи Rhopressa с latanoprost и timolol, показват понижението на ВОН в подобна степен (5) при ВОН с базова стойност 25 mmHg. Лекарството не е бързодействащо и за да се прецени пълният му ефект на действие,

понякога са необходими да минат до 6 седмици от началото на приложението му. Фиксираната комбинация Rocklatan™ (по 1 к. дневно, вечер) в предварителни проучвания показва по-добра ефективност от latanoprost и netarsudil, приложени поотделно. (6) На 29 ден понижението на ВОН налягане при лечение с Rocklatan™ от базова стойност 25,1 mmHg спада на 16.5 mmHg. Лекарството не е бързодействащо. За всеки 1 mmHg понижение на ВОН рискът от прогресия на болестта намалява с 10%. Поради по-слабата ефективност от познатите антиглаукомни медикаменти засега RKis не се предлагат като първа линия лечение, а главно като **допълнителна терапия** към други антиглаукомни лекарства.

Други благоприятни действия, освен понижението на ВОН: RKis имат потенциален терапевтичен ефект при компрометирана корнеална ендотелна декомпенсация след катарактална хирургия и могат да бъдат с лечебен ефект при състояния като Fuch's ендотелна дистрофия и корнеален оток, да засилят внедряването на корнеални ендотелни клетки при тъканна инженерна терапия. (21,22,23,24,25) RKis могат да превърнат корнеалните ендотелни клетки във фенотип, способен да регенерира ендотелни клетки. (24,25,26) Антифиброзното им действие е с положителен ефект след фистулизиращи интервенции. (27) Спомена се за тяхното невропротективно и потискащо апоптозата действие.

Нежелани реакции при RKis са предимно локални. Могат да се наблюдават характерни за другите локално прилагани антиглаукомни лекарства: щипане и дразнене при накапване, очен дискомфорт, временно замъгляне на зрението, главоболие. В по-високи концентрации те могат да модулират други протеин-киназни активности с резултат нежелани странични реакции. (20, 21, 23) Съдовият тонус в конюнктивните, еписклерални и ирисови кръвоносни съдове се поддържа от гладкомускулни клетки. RKis могат да доведат до вазодилатация и хиперемия,

нежелана от козметична гледна точка и пречеща на сътрудничеството с пациента. Хиперемията може да наруши бионаличността на други капки. Обикновено с времето хиперемията намалява. Тези оплаквания могат да се минимализират с накапване на капките късно вечер. Понякога в 15% са наблюдавани точковидни конюнктивни хеморагии. Може да се наблюдава *Cornea verticillata* (малки пигментни отложения на корнеалната повърхност, видими само с биомикроскоп. Вродени клепачни и други аномалии са наблюдавани само експериментално. Съмненията относно ендотелната безопасност при RKis са разсеяни от доказателствата, че са не само безопасни, но могат да подобрят корнеални ендотелни клетъчни адхезии и заздравяване на рани.

Множеството нежелани ефекти при локалното приложение на RKis в началото при първите клиничните изпитвания (през 2001 г.) до одобрението им от FDA (2017, 2019 г.) с обща цена около 1 милиард долара благодарение на молекулярно инженерство са минимализирани, хиперемията е умерена, броят на накапванията е сведен до еднократно приложение през деня.

Неудобство за пациента, непридържане към терапията и лошо сътрудничество могат да се дължат и на високата им цена. Не са наблюдавани системни нежелани реакции при приложение на RKis като локална терапия при глаукома.

В бъдеще се очаква въвеждането на специфични RKis, прицелващи се в ТМ, корнеален ендотел и зрителния нерв. Необходими са дългосрочни проучвания върху ефикасност, безопасност и възможности за намаляване на нежеланите ефекти, за подобряване на придържането към терапията и сътрудничеството с пациента. (26,28,29) Очаква се European Medicine Agency (EMA) да разреши поява и употреба на RKis на хоризонта на глаукомната терапия и в Европа. Интересна алтернатива е директно генетично модулиране на ROCK сигналния път, който е потенциална нова прицелна точка за глаукомната генна терапия. (11)

RKis със своите действия върху клетъчен строеж и клетъчна контрактилност влияят благоприятно и се използват отдавна успешно при лечение на редица болести: кардиоваскуларни, артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, респираторни, хронични обструктивни белодробни заболявания, астма, бъбречни заболявания, диабетна бъбречна недостатъчност, хроничен нефрит, еректилна дисфункция и др. (8)

Заклучение

Настъпва дългоочаквано време за глаукомни пациенти и офталмолози за съществени промени в глаукомната терапия. RKis са силно обещаващи да понижат ВОН чрез подобрене по различни механизми на конвенционалния път на отток на ВОТ чрез директно действие в болното място при повечето глаукоми: ТМ. Предполага се още намаляващо продукцията на ВОТ и на еписклералното венозно налягане и невропротективно действие на този нов клас лекарства. Прилагат се един път дневно с умерени локални и без системни нежелани реакции. Те са с широки показания за приложение като допълнителна терапия при ПОЪГ и ОХ, но се предполага благоприятен ефект и при НТГ и някои откритоъгълни вторични глаукоми (пигментна, ексфолиативна, кортикостероидна глаукома). Новите стратегии на лечение, насочени в ЕСМ или клетъчния строеж в ТМ, свързани с конвенционалния път на отток на ВОТ и включващи нови фармакологични формули или генетично базирани терапии, са обещаващ път за подобрене на бъдещата глаукомна терапия.

Литература

1. Basic and Clinical Science Course™. 2 Fundamentals and Principles of Ophthalmology. Part V: Ocular Pharmacology 1 Chapt. 16: Ocular Pharmacotherapeutics* Rho Kinase Inhibitors 2021 Feb 25; 13: 197–12.
2. Schechlein E.M, A.L. Robin. Rho-Associated Kinase Inhibitors: Evolving Strategies in Glaucoma treatment. *Drugs*. Vol. 79, 2019, 1031–1036.
3. Rao VP, Epstein DL. Rho GTPase/Rho kinase inhibition as a novel target for the treatment of glaucoma. *Bio Drugs*. 2007; 21 (3): 167–177.
4. Wettschreck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology. *J Mol Med (Berl)*. 2002; 80 (10): 629–638.
5. Goldhagen B, Proia AD, Epstein DL, Rao PV. Elevated levels of RhoA in the optic nerve head of human eyes with glaucoma. *J Glaucoma*. 2012; 21 (8): 530–538.

6. Aerie Pharmaceuticals Inc (2017) Aerie pharmaceuticals reports positive Rocklatan TM (netarsudil/latanoprost ophthalmic solution) 0.02%/0.005% phase 3 topline efficacy results. <https://www.businesswire.com/news/home/20170524006043/en/Aerie-Pharmaceuticals-Reports-Positive-RocklatanTM-netarsudilatanoprost-ophthalmic>.
7. Wang S K, Chang R T. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitor. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 883–890.
8. Yvone OU. Two New Glaucoma medications: Learn more. Bright Focus Foundation, 2020. <https://brightfocus.org/glaucoma/article/two-new-glaucoma-medications>.
9. Daneshvar R, Amini N. Rho-Associated Kinase Inhibitors: Potential Future Treatment for Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014; 9 (3): 395–398.
10. Inoue T, Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors. A novel glaucoma therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2013; 37, 1–12.
11. Karmel M. Glaucoma Pipeline Drugs: Targeting the Trabecular Meshwork. *EyeNet Magazine*. Oct. 2013. <https://www.aaopt.org/eyenet/article/glaucoma-pipeline-drugs-targeting-trabecular-me...26.1.2020>.
12. Honjo M, Tanihara H et al. Potential role of Rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 in glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007, 48: 5549–5557.
13. Waki M, Yoshida Y, Oka T et al. Reduction of intraocular pressure by topical administration of an inhibitor of the Rho-associated protein kinase. *Curr Eye Res*. 2001; 22: 470–471.
14. Rao P V, Deng P F, Kumar J, Epstein DL. Modulation of aqueous humor outflow facility by Rho kinase specific inhibitory-27632. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 1029–37.
15. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T et al. Phase 2 randomized clinical study of Rhokinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156: 731–736.
16. Kiel J W, Kocczynski CC. Effect of AR-13324 on episcleral venous pressure in Dutch belted rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015, 31 (3): 146–151.
17. Sugiyama T, Shibata M, Kajiura S et al. Effects of fasudil, a Rho-associated protein kinase inhibitor on optic nerve head blood flow in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (1): 64–69.
18. Fujimoto T, Inoue T, Ohira S et al. Inhibition of Rho kinase induces antioxidative molecules and suppresses reactive oxidative species in trabecular meshwork cells. *J Ophthalmol* 2017, article ID 7598140, 23 pages.
19. Fujimoto T, Inoue T, Kameda T et al. Involvement of Rho A/Rho kinase signal transduction pathway in dexamethasone-induced alterations in aqueous outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (11): 7097–7108.
20. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*, 1997; 389: 990–994.
21. Serie JB, Katz LJ, McLaurin E, et al; ROCKET-1 and ROCKET-2 Study Groups. Two phase 3 clinical trials comparing the safety and efficacy of netarsudil to timolol in patients with elevated intraocular pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1. *Am J Ophthalmol*, 2018 Feb; 186: 116–127.
22. Glaucoma Medication Guide. Rho-kinase inhibitors. <http://newpglaucoma.treatments.com/medical-therapy-for-glaucoma-rho-kinase-rock...01.2020>.
23. Challa P, Arnold J. Rho kinase inhibitors offer a new approach in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 81–95.
24. Okumura N, Koizumi N, Kay E. et al. The ROCK inhibitors eye drop accelerates corneal endothelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 2493–2502.
25. Pipparelli A, Arsenijevic Y, Thuret G et al. ROCK inhibitor enhances adhesion and wound healing of human corneal endothelial cells. *PLoS One* 2013; 8: 2062–2095.
26. Zeba A Syed 1, Christopher J Rapuano Rho kinase (ROCK) inhibitors in the management of corneal endothelial disease *Curr Opin Ophthalmol*, 2021 May 1; 32 (3): 268–274.
27. Fabian A Mendoza, Sergio A Jimenez. Serine-Threonine Kinase inhibition as antifibrotic therapy: TGF-β and ROCK inhibitors. *Rheumatology*, keab762, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab762> Published: 19 October 2021.
28. Ghadeer Al-Humimat 2, Ibtisam Marashdeh , Duaa Daradkeh et al. Investigational Rho Kinase Inhibitors for the Treatment of Glaucoma. *J Exp Pharmacol*. 2021 Feb 25; 13: 197–212.
29. Saha BC, Kumari R, Kushumesh R, et al. Status of Rho kinase inhibitors in glaucoma therapeutics-an overview. *Int Ophthalmol*. 2021 Aug 27. doi: 10.1007/s10792-021-02002-w. Online ahead of print. PMID: 34453229 Review.

Роля на невропротекцията в комплексната антиглаукомна терапия

Константина Кънчева^{1,2}, Зорница Златарова²

¹СОБАЛ Бургас

²Катедра „Очни болести и зрителни науки“, Медицински университет – Варна

The role of neuroprotection in the complex therapy of glaucoma

K. Kanchva^{1,2}, Z. Zlatarova²

¹Eye Hospital – Burgas

²Department of ophthalmology and visual sciences, Medical University of Varna



Резюме

Цел: Да се проучи достъпната литература, посветена на ролята на невропротекцията при глаукома, като в частност се разгледат доказателствата за ефекта на цитиколин като възможна адювантна терапия.

Материал и методи: Въз основа на редица публикации се представят патогенетичните механизми на глаукомните увреждания, ролята на невропротекцията при заболявания на централната нервна и зрителната система и невромодулаторният и невропротективен ефект на цитиколин върху нервните клетки, включително ганглийните клетки на ретината (RGCs).

Заключение: Данните от проучванията до момента подкрепят хипотезата, че цитиколинът, който е безопасна и ефективна хранителна добавка, има неврозащитни, неврорегенеративни и невромодулаторни ефекти. Добавянето на цитиколин към основната антиглаукомна терапия би могло да предотврати, забави или намали асоциираната с глаукома апоптоза на ретиналните ганглийни клетки.

Ключови думи: глаукома, невропротекция, цитиколин

Abstract

Aim: To study the literature dedicated to neuroprotection in glaucoma treatment and current evidences for citicoline effect, as a possible adjuvant therapy.

Materials and methods: This article is written based on a survey of literature, focused on pathogenetic mechanisms of glaucoma, the role of neuroprotection in diseases of the central nervous and visual system, and the neuromodulatory and neuroprotective effects of citicoline on nerve cells, including retinal ganglion cells (RGCs).

Conclusion: Recent studies support the hypothesis that citicoline, which is a safe and effective dietary supplement, has neuroprotective, neuroregenerative and neuromodulatory effects. Adding citicoline to the basic antiglaucoma therapy could prevent, delay, or reduce retinal ganglion cell apoptosis associated with glaucoma.

Key words: glaucoma, neuroprotection, citicoline

Въведение

Глаукомата е хронична прогресивна оптична невропатия, характеризираща се с патологична дегенерация на ганглийни клетки на ретината (RGCs), със структурно увреждане на зрителния нерв и загуба на зрително поле. [1]

Еволюцията в терапията на глаукома през последните десетилетия се дължи не

само на навлизането на новите технологии по отношение диагностика, медикаментозно и хирургично лечение, но и на подобреното разбиране на патофизиологията на заболяването.

Широката гама от патогенетични теории за механизмите, които въздействат върху ганглийните клетки на ретината и предизвикват апоптоза, обхваща: оксидативен стрес [2],

възпаление [3], екситотоксичност [4], съдово увреждане и хипоксия [5], глиална дисфункция [6], променен аксонален транспорт [7] и други.

Въпреки че нивото на ВОН, което е доказан основен рисков фактор за смъртта на RGCs, може да бъде добре контролирано с топикална или хирургична терапия, при някои пациенти заболяването прогресира, а качеството им на живот да се влошава. [8–10] Както е известно, глаукомна оптична невропатия съществува и при индивиди с ВОН в нормални граници, т.нар. нормотензивна глаукома.[15] Защо е така и как да помогнем на тези пациенти? Има ли други начини да запазим максимално зрителната острота и периферното зрително поле? Отговорите на тези въпроси се крият в разбирането на патофизиологията на заболяването и търсенето на алтернативно лечение. Не само таргетното налягане, но и комплексното лечение би трябвало да е персонализирано за всеки пациент. [11]

Определянето на глаукомата като неврологично разстройство, при което има доказателства за прогресия, въпреки добрия контрол на ВОН, показва, че хипотензивната терапия не е достатъчна, и дава основание да се предполага, че невропротекцията може да играе терапевтична роля (алтернативна или адювантна) при това заболяване. Неврозащитата е терапевтичен подход, насочен към предотвратяване, забавяне или намаляване на смъртта на нервни клетки. [12,16]

Цитиколинът (цитидин 5'-дифосфохолин) е естествено срещащо се ендогенно съединение, което е изследвано като нов терапевтичен агент за лечение на глаукома. Цитиколин е демонстрирал активност при редица невродегенеративни заболявания на ЦНС, например при болестта на Паркинсон и болестта на Алцхаймер, както и при амблиопия.[13] Експерименталните данни показват, че той изпълнява невромодулаторна и невропротективна роля върху нервните клетки, включително RGCs, свързана с подобряване на зрителната функция, разширяване на зрителното поле и благоприятен ефект за цен-

тралната нервна система. [14]

Целта на този обзор е да обобщи настоящите доказателства за неврозащитните свойства на цитиколин при глаукома.

Патофизиология на глаукомата

Обширното и цялостно обсъждане на патофизиологията на глаукомата е извън обхвата на настоящото проучване. Все още разбирането на патогенезата на заболяването и факторите, допринасящи за неговото прогресиране, остават непълни.

Първоначално доказателствата за това, че невроналните лезии при глаукома не се ограничават само до ретиналните влакна на зрителния нерв, са наблюдавани при експериментални модели на животни. След това, благодарение на използването на усъвършенствани техники за невроизображение, дегенеративни промени в страничното коленчато тяло, атрофия на вътречерепната част на зрителния нерв и изтъняване на зрителната кора също са потвърдени и при хора, демонстрирайки, че централните изменения са тясно свързани с прогресията на заболяването и увреждането на папилата на зрителния нерв. [14] Въз основа на тази установена причинно-следствена връзка се предлага глаукомата да се счита за заболяване, включващо не само очните структури, но и увреждане, свързано с трансинаптична дегенерация в постретиналните зрителни пътища. [17]

Експерименталните проучвания показват, че смъртта на RGC при глаукома е изключително сложен процес, предизвикан от различни молекулярни механизми. Независимо от първичния афект, крайният резултат е процес на програмирана клетъчна смърт (апоптоза). [13]

Един до голяма степен изследван механизъм за апоптоза е екситотоксичността, медирана от глутамат. Клетките, които се подлагат на апоптоза, освобождават голямо количество глутамат в извънклетъчната област, което увеличава прихода на Ca^{2+} в съседните клетки, което от своя страна води до излишно производство на свободни радикали,

намаляване на производството на енергия и вторична дегенерация. Блокирането на екситотоксичната каскада на глутамат, като намеса в освобождаването му или блокирането на неговия рецептор, представлява потенциална невропротективна стратегия.

Сред редицата вече известни фактори, водещи до оптична невропатия, са и нарушение на микроциркулация, исхемия/реперфузионно увреждане, оксидативен стрес, лишаване от невротрофичен растежен фактор, митохондриална дисфункция и активиране на аутоимунитет. [13,17,18] Следователно изглежда очевидно, че има множество терапевтични цели, върху които неврозащитните молекули могат да действат. [19]

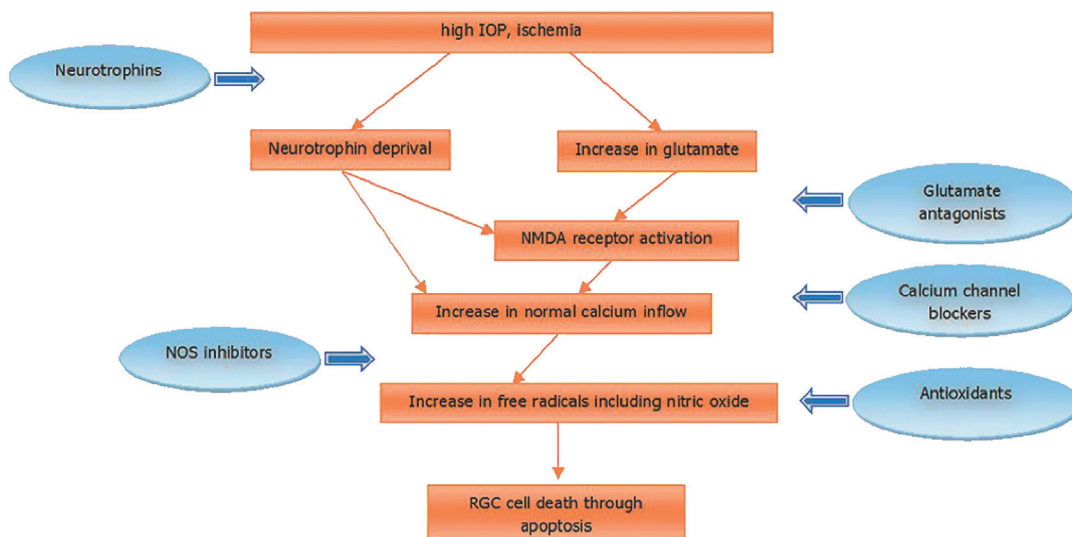
Някои предполагаеми механизми на действие и фармакологични цели за неврозащитните средства при глаукома са показани на фигура 1. Въпреки че нито един от тези механизми не е напълно доказан, голямо ко-

личество предклинични проучвания показват обещаващи резултати за ефективността на няколко невропротекторни молекули за намаляване на загубата на RGCs в експериментални модели на глаукома, една от тези молекули е тази на цитиколина. [13]

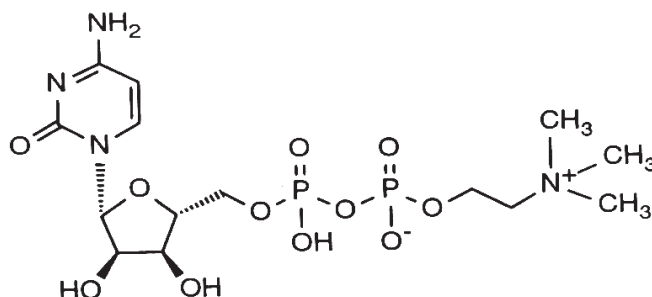
Химически характеристики на цитиколин

Цитидин 5'-дифосфохолин, известен като цитиколин, е мононуклеотид, съставен от рибоза, цитозин, пирофосфат и холин (Фигура 2).

Той е естествено срещано се (ендогенно) съединение и се метаболизира до холин и цитидин. Холинът е основно хранително вещество и основен компонент на клетъчните мембрани, затова е от решаващо значение за нормалното функциониране на клетката. [18,14] Като предшественик на невротрансмитера ацетилхолин и основен компонент в



Фигура 1. Механизми на действие, водещи до апоптоза, и възможни фармакологични цели. [14]



Фигура 2. Цитиколин – химическа структура [14]

синтеза на фосфатидилхолин, той е жизнено необходим за осигуряване на структурна цялост и улесняване както на клетъчната сигнализация, така и на транспорта през клетъчната мембрана. Холинергичната сигнализация участва в неврокогнитивната функция, зрителната неврофизиология и взаимодействията с невроните, включително RGCs.[14] Смята се, че дефицитът на холин оказва влияние върху разнообразни телесни системи, допринасяйки за неврологични дефицити и нарушения на черния дроб, бъбреците, панкреаса и мускулите. Богати хранителни източници на холин са: яйца (по-специално жълтък), черен дроб, бобови растения (например соя) и пшеничен зародиш. [14] В случай на повишени нужди от холин добавката с цитиколин може да бъде избрана като безопасен и ефективен вариант. Тъканната бионаличност на холин, получен от цитоколин, надвишава 90%, независимо от начина на приемане (перорален или парентерален) и се оказва по-висока от тази на свободния холин. [14]

Въпреки че е необходима допълнителна работа, за да се потвърди значението на дисфункцията на холинергичната система при пациенти с глаукома, редица проучвания подкрепят значението на добавянето на източник на холин, като цитиколин, при пациенти с оптична невропатия. [21–30]

Невропротективни свойства на цитиколин

Тъй като ретината може да се разглежда като част от ЦНС, се предполага, че глаукомата има сходства с други хронични невродегенеративни заболявания. Ефектът от добавянето на цитиколин е изследван при няколко такива заболявания. Много автори изследват ролята на цитиколин при болестта на Паркинсон и стигат до заключението, че причината за подобряване на симптомите на пациентите е стимулирането на допаминергичната система. [18] Освен това има данни и за намаляване на страничните ефекти на леводопа при това заболяване. [14] Има доказателства, че цитиколинът има положителен ефект върху

когнитивните и поведенчески нарушения при пациенти в напреднала възраст с хронични мозъчни нарушения. [14] При болестта на Алцхаймер цитиколинът може да инхибира отлагането на бета-амилоид, който представлява невротоксичен протеин, участващ в патофизиологията на заболяването. [18] При исхемичен инсулт някои проучвания показват, че прилагането на цитиколин в допълнение към обичайното лечение може да подобри мозъчната функция. [14] При амблиопия цитиколинът, със или без оклузия, подобрява зрителната острота, контрастната чувствителност и зрителните евокирани потенциали (VEP). По същия начин цитиколинът подобрява зрителната острота, VEP и отговорите на електроретинограмата (PERG) при пациенти с неартеритна исхемична оптична невропатия. [14]

In vitro проучвания доказват, че цитиколинът защитава неповредените аксони, тоест има невропротективно действие, чрез намаляване на невротоксичността, предизвикана от глутамат и намаляване на проапоптотичните ефекти и загубата на синапси.[14,18] Той засилва отделянето на невротрансмитери като норадреналин и допамин, повишава нивата на невротрофин, подобрява аксонния транспорт и митохондриалната функция.[13] Цитиколинът има способността да регенерира нервни клетки чрез биосинтез на структурни компоненти на клетъчната мембрана. [31] Освен това той предотвратява натрупването на свободни мастни киселини, предизвикано от исхемия, което води до антиапоптотичен и невропротективен ефект. [14]

Данни от клинични проучвания

От дълги години се правят клинични проучвания в областта на офталмологията, чиито резултати подкрепят положителните ефекти на цитиколин.

Използването на цитиколин за лечение на откритоъгълна глаукома е докладвано за първи път през 1989 г. от Pecori Giraldi et al., които описват благоприятен трофичен ефект и подобрене на дефектите в зрителното поле

на пациенти, лекувани с интрамускулно инжектиран цитиколин. [21] Parisi et al. публикуват през 1999 г. рандомизирано клинично проучване на пациенти с глаукома, лекувани с 1000 mg/ден интрамускулно цитиколин, и установяват подобряване на функциите на ретината и мозъчната кора чрез подобрене на параметрите на VEP и PERG. [22] През 2000 г. Virno и съавтори съобщават след 10-годишно проспективно проучване на дългосрочен прием на цитиколин с повтарящи се цикли на всеки 6 месеца за предотвратяване на прогресията на периметричните дефекти. [30] През 2005 г. плацебо-контролирано проучване на Parisi et al. [24] показва, че повтарящият се дългосрочен прием на цитиколин подобрява функцията на ретината (VEP) и/или резултатите на електроретинограмата (PERG) през целия период на проследяване от 8 години. През 2008 г. Parisi et al. [25] сравняват действието на цитиколин, прилаган както мускулно, така и перорално, и установяват, че и при двата приема се подобрява ретиналната функция и нервната проводимост. Не се наблюдава разлика в ефекта между двата начина на дългосрочен прием. Цитиколин, приеман per os в доза от 500 mg/ден, има невропротективно действие при пациенти с първична откритоъгълна глаукома според Bubella et al. 2011 г., доказано чрез изследване на дебелината на слоя нервни влакна на ретината, VEP и PERG. [26] Заключение от проучването на Ottobelli et al. през 2013 г. е, че цитиколинът може значително да забави прогресията на дефектите на зрителното поле, отчетени чрез компютърна периметрия. [27] Резултатите от експериментално проучване върху използването на цитиколин под формата на капки за очи показват, че молекулата е проследима в стъкловидното тяло, когато се прилага топикално в разтвор с бензалкониев хлорид и хиалуронова киселина. [14] Parisi et al. докладват за невропротективното действие на цитиколин след проспективно, рандомизирано проучване за функцията на ретината и нервната проводимост при лечение с капки за очи с цитиколин на пациенти с откритоъгъл-

на глаукома. [28] Невромодулаторните и антиапоптотичните ефекти на цитиколин върху нервни клетки, като RGCs, са демонстрирани и в ретината на заек. [13,28]

Пероралното приложение на цитиколин, което изглежда има минимални странични ефекти, е за предпочитане, тъй като има допълнително положителен ефект върху централната нервна система, който не се осигурява от локалното му приложение. [14]

Наличните проучвания посочват, че употребата на цитиколин е свързана с положителни ефекти върху зрителната функция. Освен това в тях не се съобщава за нежелани ефекти сред включените пациенти, което потвърждава, че тази молекула е безопасна и може да се използва за дългосрочно лечение. [20,23]

Фармацевтичният цитиколин или цитидин 5'-дифосфохолин е химически идентичен с естествения метаболит. Терапевтичният диапазон на дозата при хора е между 500 и 2000 mg/kg. [32] С изключение на лека храносмилателна непоносимост и случайна възбудимост или безпокойство през първите няколко дни от лечението, безопасността и поносимостта на цитиколин е оценена като отлична. Няма данни за сериозни нежелани реакции при здрави индивиди и при пациенти в различна възраст и с различни съпътстващи заболявания. [33] Цитиколинът е разрешен като хранителна добавка в Европейския съюз (ЕС) и САЩ. В ЕС той е одобрен като съставка в хранителните добавки и в диетичните храни за специални медицински цели (Решение 2014/423/ЕС). Освен това цитиколинът е одобрен от италианското министерство на здравеопазването като хранителна добавка за специални медицински цели при пациенти с глаукома. [13,14]

Оптималното лечение и контрол на мултифакторно заболяване, каквото е глаукомата, би следвало да комбинира елиминирането на основния рисковия фактор чрез понижаване на ВОН, с вторична защита на RGC, чрез използването на невропротективни средства. Това не се отнася само за пациенти с умерена

до напреднала оптична невропатия. Неврозащитните средства могат да се окажат ефективни и при пациенти с начални глаукомни увреждания, особено когато прогресията на заболяването изглежда независима от нивата на ВОН.

Заклучение

Невропротекцията е терапевтичен подход, който има потенциала да предотврати, забави или намали апоптозата на ретиналните ганглийни клетки, асоциирана с глаукома.

Данните от проучванията до момента подкрепят хипотезата, че цитиколинът има неврозащитни, неврорегенеративни и невромодулаторни ефекти върху ЦНС и зрителната система. Регистрирането на цитиколин като хранителна добавка за специални медицински цели свидетелства за неговата безопасност и ефективност.

Литература

- Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017 Nov 11; 390 (10108): 2183–2193. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1. Epub 2017 May 31. PMID: 28577860.
- Pinazo-Durán M.D., Zanón-Moreno V., Gallego-Pinazo R., García-Medina J.J. Oxidative stress and mitochondrial failure in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration. 2015.
- Russo R., Varano G.P., Adornetto A., Nucci C., Corasaniti M.T., Bagetta G., Morrone L.A. Retinal ganglion cell death in glaucoma: Exploring the role of neuroinflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 787: 134–142. [http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.03.064]. [PMID: 27044433].
- Zhao L., Chen G., Li J., Fu Y., Mavlyutov T.A., Yao A., Nickells R.W., Gong S., Guo L.W. An intraocular drug delivery system using targeted nanocarriers attenuates retinal ganglion cell degeneration. *J. Control. Release*. 2017; 247: 153–166. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.12.038]. [PMID: 28063892].
- Flammer J., Konieczka K. Retinal venous pressure: the role of endothelin. *EPMA J*. 2015; 6: 21. [http://dx.doi.org/10.1186/s13167-015-0043-1]. [PMID: 26504500].
- Rojas B., Gallego B.I., Ramírez A.I., Salazar J.J., de Hoz R., Valiente-Soriano F.J., Avilés-Trigueros M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M., Triviño A., Ramírez J.M. Microglia in mouse retina contralateral to experimental glaucoma exhibit multiple signs of activation in all retinal layers. *J. Neuroinflamm.* 2014; 11: 133. [http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-11-133]. [PMID: 25064005].
- Kleesattel D., Crish S.D., Inman D.M. Decreased energy capacity and increased autophagic activity in optic nerve axons with defective anterograde transport. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (13): 8215–8227. [http://dx.doi.org/10.1167/iov.15-17885]. [PMID: 26720474].
- The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* 2000 Oct; 130 (4): 429–40. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9. PMID: 11024415.
- Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156: 724–730. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.027.
- Malihi M, Moura Filho ER, Hodge DO, Sit AJ. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology.* 2014; 121: 134–141. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.003.
- Quigley HA. 21st century glaucoma care. *Eye (Lond)*. 2019 Feb; 33 (2): 254–260. doi: 10.1038/s41433-018-0227-8. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30305707. PMID: PMC6367343.
- Weinreb R.N. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can. J. Ophthalmol.* 2007; 42: 396–398. doi: 10.3129/07-045.
- Roberti G, Tanga L, Michelessi M, et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: Rationale of Its Use, Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2015; 16 (12): 28401–28417. Published 2015 Nov 30. doi: 10.3390/ijms161226099
- Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, Scuderi G, Tomasso L, Brunoro A. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. *Nutrients.* 2020; 12 (3): 793. Published 2020 Mar 18. doi: 10.3390/nu12030793
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014 May 14; 311 (18): 1901–11. doi: 10.1001/jama.2014.3192. PMID: 24825645; PMCID: PMC4523637.
- Brian Chua, Ivan Goldberg Neuroprotective Agents in Glaucoma Therapy: Recent Developments and Future Directions *Expert Rev Ophthalmol.* 2010; 5 (5): 627–636
- Nucci C, Martucci A, Giannini C, Morrone LA, Bagetta G, Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye (Lond)*. 2018; 32 (5): 938–945. doi: 10.1038/s41433-018-0050-2
- Iulia C., Ruxandra T., Costin L.B., Liliana-Mary V. Citicoline—A neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Rom. J. Ophthalmol.* 2017; 61: 152–158.
- Pinazo-Duran Maria D., Shoaie-Nia Kian, Zanon-Moreno Vicente, Sanz-Gonzalez Silva M., del Castillo Javier Benitez, Garcia-Medina Jose J. Strategies to Reduce Oxidative Stress in Glaucoma Patients. *Current Neuropharmacology.* 2018; 16 (7): 903–918. doi: 10.2174/1570159X1566170705101910.
- Chang E.E., Goldberg J.L. Glaucoma 2.0: Neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology.* 2012; 119: 979–986. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.003.
- Pecori Giraldi J., Virno M., Covelli G., Grechi G., De Gregorio F. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation) *Int.Ophthalmol.* 1989; 13: 109–112. doi: 10.1007/BF02028649.
- Parisi V., Manni G., Colacino G., Bucci M.G. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology.* 1999; 106: 1126–1134. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90269-5.
- Rejdak R., Toczolowski J., Kurkowski J., Kaminski M.L., Rejdak K., Stelmasiak Z., Grieb P. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: P124–P128.
- Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): A study of 8 years of follow-up. *Doc. Ophthalmol.* 2005; 110: 91–102. doi: 10.1007/s10633-005-7348-7.
- Parisi V., Coppola G., Centofanti M., Oddone F., Angrisani A.M., Ziccardi L., Ricci B., Quaranta L., Manni G. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog. Brain Res.* 2008; 173: 541–554.
- Bubella R.M., Carità S., Badalamenti R., Bubella D.M. Neuroprotezione del paziente con glaucoma cronico ad an golo aperto: Ruolo della citicolina in soluzione orale. *Ottica Fisiopatologica.* 2011; 16: 171–177.
- Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M., Iester M., Allevana F., Rossetti L. Citicoline oral solution in glaucoma: Is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica.* 2013; 229: 219–226. doi: 10.1159/000350496.
- Roberti G., Tanga L., Parisi V., Sampalmieri M., Centofanti M., Manni G. A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J. Ophthalmol.* 2014; 62: 549–553. doi: 10.4103/0301-4738.133484.
- Parisi V., Centofanti M., Ziccardi L., Tanga L., Michelessi M., Roberti G., Manni G. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253: 1327–1340. doi: 10.1007/s00417-015-3044-9.
- Virno M., Pecori-Giraldi J., Liguori A., De Gregorio F. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up) *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 2000; 78: 56–57. doi: 10.1111/j.1600-0420.2000.tb01107.x.
- Faiq M.A., Wollstein G., Schuman J.S., Chan K.C. Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. *Prog. Retin. Eye Res.* 2019; 72: 100767. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.06.003.
- Parisi V., Oddone F., Ziccardi L., Roberti G., Coppola G., Manni G. Citicoline and retinal ganglion cells: Effects on morphology and function. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16: 919–932. doi: 10.2174/1570159X15666170703111729.
- Secades J.J. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev. Neurol.* 2016; 63:1–73.

Миниинвазивна глаукомна хирургия: гониотомия с двойното острие на Kahook при откритоъгълна глаукома – резултати за 12-месечен период

Н. Великова, Б. Кючуков

Очна клиника, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ
Катедра „Спешна медицина“, Медицински университет – София,
Спонсор: Медицински университет – София, Изследователски проект „Грант 2020“

Minimally Invasive Glaucoma Surgery(MIGS): 12-month outcomes of Kahook Dual Blade – goniotomy in open-angle glaucoma

N. Velikova, B. Kutchoukov

Clinic of Ophthalmology, UMHAT „Tsaritsa Yoanna – ISUL“,
Department of Emergency Medicine, Medical University – Sofia
Sponsored by Medical University- Sofia, Research Grant 2020



Резюме

Цел: Проспективно проучване с цел анализ/оценка на профила на ефикасност и безопасност на ексцизионната гониотомия, извършена с Kahook Dual Blade, при пациенти с откритоъгълна глаукома като самостоятелна процедура или в комбинация с факоемулсификация за 12-месечен период.

Материал и методи:

Участници: Възрастни пациенти с поставена диагноза откритоъгълна глаукома и необходимост от намаление от вътреочното налягане(ВОН) поради недостатъчен контрол и/или прогресия на глаукомния процес и/или нуждата от намаление на хипотензивните локални медикаменти.

Първични цели: Оценка ефективността на процедурата по отношение намаление на вътреочното налягане и хипотензивните локални медикаменти при цялата популация пациенти и в двете групи.

Вторични цели: изследване на профила на безопасност – честота и наличие на усложнения, оценка на нуждата от допълнителни антиглаукомни процедури; стабилност на лечебния ефект (вариации на ВОН при всяка визита); пропорция на пациентите с постигнат успешен лечебен ефект; разлики между двете групи.

Резултати: 15 участници (16 очи) са включени, по 8 очи във всяка група. При цялата популация пациенти за 12-месечен период се установява средна редукция на ВОН от -12.81 mmHg, с -44.59% (от 27.5 ± 6.26 mmHg предоперативно до 14.62 ± 1.99 mmHg).

Abstract

Purpose: Prospective study to evaluate the efficacy and safety profile of excisional goniotomy performed with Kahook Dual Blade in patients with open-angle glaucoma as a stand-alone procedure as well as in combination with phacoemulsification over 12-month period.

Material and Methods:

Participants: Eligible patients were adults with open-angle glaucoma with insufficient intraocular pressure (IOP) control and/or progression of the glaucoma process and/or the need of reduction of topical therapy.

Primery goals: Evaluation of IOP and medication -lowering effect of the procedure in the 2 groups and the total patient population.

Secondary goals: To analyze the safety profile – the complications rate, the need of additional antiglaucoma procedures; the stability of the therapeutic effect (variations of IOP at each visit); the success rate and differences between the two groups.

Results: 15 participants (16 eyes) were enrolled, 8 eyes in each group. An average reduction of IOP with 12.81 mmHg (44,59%) was observed in the total population of patients (preoperative IOP of 27.5 ± 6.26 mmHg to 14.62 ± 1.99 mmHg postoperative at month 12). The medication number reduction was 1.75 (-39.68%) compared with the preoperative (from 3.93 ± 0.92 to 2.25 ± 0.93). The most common intraoperative complication was blood reflux from Schlem's canal (100% of patients); the most common early postoperative complication – transient hyphema (resolved within 7 days) – in

При общата популация пациенти, при поддържане на ВОН под 18 mmHg, броят медикаменти намалява средно с 1,75 (-39.68%) от предоперативния (от 3.93 ± 0.92 на 2.25 ± 0.93). Най-честото наблюдавано интраоперативно усложнение е рефлуксът на кръв от Шлемовия канал – при 100% от пациентите; най-честото ранно постоперативно усложнение – бързопреходна хифема (в рамките на 7 дни) – при 43%, а късно постоперативно усложнение – задно отлепване на стъкловидно тяло – при 6,25% от пациентите.

Заключение: Ефектът на намаляване на ВОН и броят хипотензивни локални медикаменти на гониотомията с Kahook Dual Blade, извършвана както като самостоятелна процедура, така и в комбинация с факоемулсификация, покрива критериите за ефективност на European Glaucoma Society и на American Academy of Ophthalmology's Preferred Practice Pattern (PPP) за лека и средна тежест на глаукома. За 12-месечен период не се наблюдаваха застрашаващи зрението усложнения и не се наложиха допълнителни антиглаукомни процедури.

Ключови думи: гониотомия, Kahook Dual Blade, Ab-interno-гониотомия, миниинвазивна глаукомна хирургия

43.75%, and late postoperative complication – posterior vitreous detachment(6.25%)

Conclusion: The IOP-lowering effect found in this study meet the European Glaucoma Society and the American Academy of Ophthalmology's Preferred Practice Pattern (PPP) effectiveness criteria for mild to moderate glaucoma. No vision threatening complications were observed and no additional antiglaucoma procedure were required during the 12-month of follow-up.

Key words: Goniotomy, Kahook Double Blade, Ab-interno goniotomy, Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS)

Въведение

Глаукомата е една от водещите причини за слепота в световен мащаб(1). Единственият доказан начин за намаляване риска от прогресия на глаукомния процес и загуба на зрително поле е намаляването на вътреочното налягане (ВОН).

Десетилетия наред към класическата глаукомна хирургия се е преминавало като краен вариант, едва когато другите опции за терапия (медикаментозна и лазерна) са напълно изчерпани. В специализираната литература множество глаукомолози споделят, че въпреки доказаната ѝ през годините ефективност, ранните и късни застрашаващи зрението усложнения, които я съпътстват, както и невъзможността за предвидимост на постоперативните резултати са основните причини за това.

През последното десетилетие, с навлизането на миниинвазивната глаукомна хирургия в рутинната практика на глаукомолозите, тази тенденция постепенно започва да се променя, като все повече хирурзи преминават към този

начин за първичен хирургичен контрол на заболяването поради по-безопасния профил и минимална хирургична травма при тези интервенции.

Ексцизионната гониотомия, извършвана с Kahook Dual Blade (KDB, New World Medical, Rancho Cucamonga, CA, USA), е миниинвазивна антиглаукомна процедура, при която чрез специално разработено за целта острие се извършва пълна ексцизия на част от патологично променената при глаукома трабекуларна мрежа (ТМ) и прилежащата към нея вътрешна стена на Шлемовия канал (ШК), за да се подобри дренажът на вътреочната течност (ВОТ) през колекторните канали и дисталната система за отток (конвенционален път).

Конвенционалният път, през който се осъществява основният дренаж на ВОТ, се състои от трабекуларната мрежа и прилежащата ѝ юкстаканаликуларна съединителна тъкан, ендотелна „постелка“, оформяща вътрешната стена на Шлемовия канал, самият Шлемов канал, колекторните канали и во-

дните вени, и накрая еписклералната венозна система.

За генерирането на повишено съпротивление при оттичането на ВОТ се обсъждат най-вече юкстаканаликуларната съединителна тъкан, базалната мембрана на ендотела и самите ендотелни клетки, оформящи вътрешната стена на Шлемовия канал. Обсъжда се дори пасажът на ВОТ през аперттури (gaps) между здравите връзки (tight junctions), характерни за нефенестрирания ендотелен ред на вътрешната стена на ШК.

До момента не е напълно изяснено точно коя структура е отговорна за повишеното съпротивление на оттока на ВОТ при глаукома, но се предполага, че всички гореизброени си взаимодействат хидродинамично и всъщност механизмът е комплексен. Установено е, че тези структури са подложени на екстремно високо хидродинамично напрежение (стрес) и вероятно претърпяват значими деформации, водещи до характерната за глаукома повишена резистентност на оттока на ВОТ и последващото повишаване на ВОН.

Ексцизионната гониотомия, извършвана с KDB, манипулира именно тези структури, като за основни нейни предимства се изтъкват по-пълното отстраняване (ексцизия) на „лентичка“ от ТМ и вътрешната стена на ШК, минимална травма на подлежащата склера и околните тъкани поради дизайна на ножчето и осигуряването на директен достъп на ВОТ до дисталната система за отток.

За сравнение, при инцизионната гониотомия, извършвана с микровитреоретинален нож, се прави проста инцизия на ТМ, а не ексцизия. Смята се, че основните причини за неуспех при тази техника са образуването на сраствания от наличието на остатъчни пластове от трабекуларна мрежа поради липсата на отстраняване на тъкан, както и увреждането на подлежащата склера, предизвикващи възпалителен отговор и локализирана фиброза реакция [2,3,4,17,21,22].

Материал и методи

Дизайн на клиничното проучване

Тип: Проспективно, едноцентрово, лонгитудинално интервенционално проучване върху възрастни пациенти с проследяване на постоперативните резултати за 12-месечен период.

Участници: Пациенти във възрастовата група между 35–80 години с поставена диагноза откритоъгълна глаукома и необходимост от намаление от вътреочното налягане поради недостатъчен контрол и/или прогресия на глаукомния процес и/или нуждата от намаление на хипотензивните локални медикаменти.

Описание на интервенционалния модел: една група получава комбинирана процедура (факоемулсификация и ексцизионна гониотомия, извършена с Kahook Dual Blade), а другата – ексцизионна гониотомия като самостоятелна антиглаукомна процедура, извършена отново с Kahook Dual Blade.

Клиничното изпитване е одобрено от Комисия по етика на научните изследвания (КЕНИМУС) към Медицински университет-София. Всички пациенти, покриващи критериите за участие, бяха включени. Анализирах се резултатите от поставените първични и вторични цели за двете групи пациенти за 12-месечен период. Направи се демографски анализ на популацията пациенти с извършена комбинирана процедура факоемулсификация и гониотомия с Kahook Dual Blade (ФЕ-KDB), както и на тези със самостоятелна KDB-гониотомия. Анализирах се данните от предоперативния период относно ВОН и броят локални медикаменти, както и от следоперативния период на 1-ви, 7-ми, 30-ти ден, 3-ти, 6-ти, 12-месец. Анализира се честотата на интра- и постоперативните усложнения; направи се анализ на стабилността на лечебния ефект от процедурата за същия период въз основа на ВОН при всяка визита. Тежестта на глаукомата беше определена чрез градиращата система на Hodapp-Paris-Anderson (H-P-A).

Критерии за включване в проучването:

- Възраст 35 – 80 г.;

- Пациенти с откритоъгълна глаукома – ПОЪГ, РЕХ, ОХ;

- Открит ПКЪ поне III ст. по Шафер, добре видима пигментирана (++) ТМ;

- Необходимост от намаление ВОН поради недостатъчен контрол и/или прогресия на глаукомния процес;

- Нужда от намаление на хипотензивните локални медикаменти (лош комплайнс, максимална терапия, непоносимост, нарушение на очна повърхност).

Критерии за изключване:

- Пациенти под 35 год.;
- Закритоъгълна глаукома;
- Неоваскуларизация на ПКЪ;
- Затруднена видимост/недиференцирани структури на ПКЪ;
- Други видове глаукома;
- Тежки или неконтролирани системни заболявания;
- Вторична глаукома, дължаща се на повишено еписклерално венозно налягане.

Цели:

Първичната цел на изпитването е да се установи и анализира ефективността на процедурата по отношение намаление на ВОН и хипотензивните локални медикаменти в двете групи за 12-месечен период.

Като вторични цели са определени следните:

- изследване на профила на безопасност – честота и наличие на усложнения;
- пропорция на пациенти с необходимост от допълнителни антиглаукомни процедури;
- стабилност на лечебния ефект (вариации на ВОН при всяка визита);
- пропорция на пациентите с постигнат успешен лечебен ефект;
- разлики между двете групи.

Предоперативна оценка

На всички пациенти предоперативно е направен пълен очен преглед, включващ зрителна острота, биомикроскопия, апланационна тонометрия по Голдман, пахиметрия, фундоскопия, гониоскопия. На пациентите, при които прозрачността на очните среди (ка-

тарактата) позволява, е извършена стандартна автоматична периметрия (Humphrey 30–2 SITA Standard Test) и OCT на ДЗН и определен видът и тежестта на глаукомата. Всички пациенти са консултирани с кардиолог и анестезиолог, за да се изключат тези с неконтролирани системни заболявания.

Статистически анализ

Демографските и предоперативните данни са анализирани с дескриптивен анализ (изчисли се средна стойност (mean), стандартно отклонение (SD), минимум (min), максимум (max) и медиана (median). Предоперативното, постоперативното ВОН и броят медикаменти за всяка визита са сравнени чрез използване на вариационен анализ за количествени променливи. Използван е също честотен анализ на качествени променливи, както и графични изображения. От непараметричните методи за проверка на хипотези са използвани: Метод хи-квадрат (Chi-square test); Метод на Ман-Уитни (Mann-Witney); Тест на Крускал-Уолис. От параметричните методи са използвани: Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) за сравнение на средните стойности на ВОН 12-ти месец със средните стойности преди 12-тия месец; Еднофакторен дисперсионен анализ (Oneway ANOVA – независими извадки)

Направен е линеен регресионен анализ за изследване на зависимост на променливите (ВОН и брой хипотензивни медикаменти), получени 12-я месец, с всички останали променливи (1-ви, 7-ми ден, 1-ви, 3-ти, 6-ти, 12-ти месец). Използваното за този анализ критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля при Р-стойност (P-value) по-малка от α .

За изследване на промените (разликите) в измерванията на 1-ви, 7-ми ден, 1-ви, 3-ти, 6-ти, 12-ти месец на ВОН използваните медикаменти, редуцията на ВОН, ВОН в %, редуцията на използваните медикаменти и редуцията на използваните медикаменти в % е използван непараметричният статистически тест на Фридман.

Резултати

Демографски анализ и предоперативни данни

В проучването са включени 16 очи на 15 пациенти. Разпределението по пол е: 6 жени/10 мъже. Средната възраст е 65.68 ± 11.24 -годишни. Средният период на проследяване – 14.37 ± 4.45 месеца. Средният предоперативен брой хипотензивни медикаменти е $3.93 [\pm 0.92]$. Средното предоперативно ВОН е $27.5 [\pm 6.26]$

mmHg, в първата група – $27.75 [\pm 5.8]$ mmHg, във втората група – $27.25 [\pm 7.08]$ mmHg.

Демографският анализ на популацията пациенти е представен на табл.1. Предоперативните показатели на пациентите са обобщени в табл. 2.

Ефективност

Критериите за успех на процедурата са определени като: намаление на ВОН с $\geq 30\%$

Табл. 1. Демографски анализ на общата популация пациенти и на двете групи – с комбинирана факоемулсификация и гониотомия (ФЕ+KDB) и самостоятелна гониотомия (KDB).

Популация	Кохорта (n=16 очи на 15 пациенти)	ФЕ + KDB* (n = 8 очи на 8 пациенти)	KDB* (n =8 очи на 7 пациенти)
1. Възраст (години) [mean/[SD,*] p-value(0.184)	65.68 [± 11.24]	64.25 [± 8.90]	67.12 [± 13.66]
2. Пол			
– жени n, [%]	6 [37.5]	4 [50.0]	2 [25.0]
– мъже n, [%]	10 [62.5]	4 [50.0]	6 [75.0]
3. Етнос			
– бяла раса n, [%]	16	8 [100]	8 [100]
– други	0	0 [0]	0 [0]
4. Вид глаукома n[%]			
– ПОЪГ	6 [37.5]	5[62.5]	1 [12.5]
– ВОЪГ(PEX)	10 [62.5]	3 [37.5]	7 [87.5]
5. Стадий на глаукома, n, [%]			
– лека (MD < - 6.0 dB)	5 [31.25]	3 [37.5]	2 [25]
– средна (MD < - 12 dB)	6 [37.5]	3 [37.5]	3 [37.5]
– тежка (MD < - 12 dB)	5 [31.25]	2[25]	3 [37.5]

* Стандартно отклонение(SD), n – брой пациенти

* Група с факоемулсификация и гониотомия с Kahook Dual Blade (ФЕ+KDB)

* Група със самостоятелна гониотомия, извършена с Kahook Dual Blade (KDB)

Табл. 2. Предоперативни показатели на общата популация и при двете групи пациенти

Предоперативни показатели	Кохорта (n=16 очи на 15 пациенти)				ФЕ + KDB (n = 8 очи на 8 пациенти)				KDB (n =8 очи на 7 пациенти)			
	Mean/SD	Min	Max	Med	Mean/SD	Min	Max	Med	Mean/SD	Min	Max	Med
1. Предоперативно ВОН mmHg	27.5 [± 6.26]	18	42	26	27.75 [± 5.8]	20	35	26	27.25 [± 7.08]	18	42	26
2. Брой хипотензивни медикаменти	3.93 [± 0.92]	2	5	4	3.62 [± 1.18]	2	5	4	4.25 [± 0.46]	4	5	4.25
3. Предшестващи антиглаукомни операции	2				0				2			

* Mean, Min., Max., Median – средна, минимална, максимална и медиана на стойностите

от предоперативното ВОН (таргетно ВОН под 18 mmHg) за 12-месечен период, намаление на ≥ 1 локален медикамент, липса на застрашаващи зрението усложнения, липса на допълнителна антиглаукомна процедура за 12-месечен период.

При цялата популация пациенти за 12-месечен период се установява средна редукция на ВОН от -12.81 mmHg, с -44.59% (от 27.5 ± 6.26 mmHg предоперативно до 14.62 ± 1.99 mmHg).

При първата група средната редукция на ВОН е с -12.75 mmHg, с 44.34% (от 27.75 ± 5.8 mmHg на 14.87 ± 1.72 mmHg), а във втората се наблюдава средно намаление на ВОН с 12.87 ± 6.55 mmHg, с 44.83% (от 27.25 ± 7.08 mmHg на 14.37 ± 2.32 mmHg) (Табл. 3).

При общата популация пациенти, при поддържане на ВОН под 18 mmHg, броят медикаменти намалява средно с 1.75 (-39.68%) от предоперативния брой (от 3.93 ± 0.92 на 2.25 ± 0.93), при първата група – с 1.37 (-31.87%) медикамента, а при втората средно с 2.12 (-47.5%) (табл. 3).

Анализира се и средната постоперативна промяна на ВОН при всяка визита (1-ви, 7-ми ден, на 1-ви, 3-ти, 6-ти и 12-ти месец) за определения от проучването период (Табл. 3). Наблюдава се редукция на ВОН средно с 60.71% (-17.06 mmHg) през първи постоперативен ден при наличие на 1.37 броя (-2.5 ; -60.20%) медикаменти, която намалява на 44.59% (-12.81 mmHg) в края на проследяването, при наличието средно на 2.25 ± 0.93 медикамента. Установява се спад на лечебния ефект от процедурата средно с 16.12% , съответстващ на средно повишение на ВОН от 4.25 mmHg за 12-месечен период на проследяване.

При първата група пациенти през първи постоперативен ден се наблюдава средна редукция на ВОН от -17 mmHg (-60.08%) при наличие средно на 2 медикамента (-1.62 ; -37.9%), която на 12-ти месец е -12.75 mmHg (-44.34%) при наличие на $2,37$ медикамента (-1.37 ; -31.87%). Установява се намаление на лечебния ефект от 4.25 mmHg (15.74%).

При втората група през първи постопера-

тивен ден редукцията на ВОН е -17.12 mmHg (-61.35%) при наличие на 0.75 броя медикаменти (-3.5 ; -82.5%), която на 12-месец се променя на -12.87 mmHg (-44.84%), при наличие на 2.12 медикамента (-2.12 ; -47.5%). За определения период лечебният ефект спада с 4.25 mmHg (16.51%).

За откриване на промените в данни, получени при многократно повтарящо се измерване на стойностите на лица от една извадка в различни моменти от време, се използва тестът на Фридман. Установява се статистически значимо намаляване на ВОН в сравнение с предоперативния период, по-ниски нива до 1-ви месец (10 – 12) и постоянни средни нива след 3-ти месец (14 – 14.5), ($p < 0,0001$). Установява се статистически значимо намаляване на използването на медикаменти в сравнение с 1-ви ден, по-ниски нива до 12-ти месец (2 – 2.5) ($p < 0,0001$). Установява се статистически значимо нарастване на редукцията на ВОН в сравнение с 1-ви ден, по-ниски нива до 1-ви месец (-17.0 до -15.0) и постоянни средни нива след 3-ти месец (-12.5 до -11.5), ($p = 0,001$). Установява се статистически значимо нарастване на ВОН (%) в сравнение с 1-ви ден, по-ниски нива до 1-ви месец (57 – 59%) и постоянни средни нива след 3-ти месец (46 – 51%), ($p = 0,001$). При редукцията на медикаменти и редукцията на медикаменти в проценти има нарастване с времето, но то не е статистически значимо.

Направи се Т-тест за зависими извадки (Paired Samples Test) и при двете групи и се установи, че има статистически значима разлика между средните стойности през 12-ти месец и предоперативното ВОН ($p < 0,001$); 7 постоперативен ден ($p = 0,005$) и 1 месец ($p = 0,003$). Средните стойности през 3-ти месец и 6-ти месец не се различават значимо от средната през 12-ти месец (съответните р-стойности са $0,155$ и $0,252$).

Това кореспондира клинично с наблюдаваното стабилизиране на лечебния ефект след 3-ти месец до уточняване на необходимата локална хипотензивна терапия, за да се постигне необходимото таргетното ВОН.

Табл. 3. Средно предоперативно и постоперативно ВОН, предоперативен и постоперативен брой медикаменти при цялата популация пациенти и при двете групи за 12-месечен период

	Предоперативно	Ден 1	Ден 7	Месец 1	Месец 3	Месец 6	Месец 12
1. Всички пациенти = Очи, n = ВОН, mean (SD)	16 27.5 [±6.06]	16 10.43 [±5.93]	16 11.93 [±3.90]	16 11.06 [±3.87]	16 13.75 [±1.94]	16 13.87 [±2.52]	16 14.62 [±1.99]
p-value	0.879	0.841	0.236	0,047	0.127	0.851	0.633
(-) ВОН, mmHg (SD)		-17.06 [±8.39]	-15.43 [±6.77]	-16.43 [±7.54]	-13.75 [±6.85]	-13.62 [±6.38]	-12.81 [±6.00]
(-) ВОН [%]		-60.71%	-54.47%	-57.68%	-46.32%	-48.38%	-44.59%
Брой медикаменти	3.93 [±0.92]	1.37 [±1.20]	2.06 [±0.85]	2.06 [±1.06]	2.37 [±0.88]	2.25 [±0.93]	2.25 [±0.93]
p-value	0.467	0.016	0.854	0.733	0.421	0.981	0.558
(-) бр.медикаменти (%)		-2.56 (-60.20)	-1.87 (-31,45)	-2.0 (-47.39)	-1.93 (-46.64)	-1.56 (-37.58)	-1.75 (-39,68)
2. ФЕ+КДВ = Очи, n = ВОН, mean, (SD)	8 27.75 [±5.8]	8 10.75 [±6.45]	8 13,25 [±3.69]	8 13.12 [±2.90]	8 14.5 [±1,77]	8 13.75 [±2.18]	8 14.87 [±1.72]
-ВОН, mmHg(SD)		-17.0 [±8.55]	-14.5 [±6.30]	-14.62 [±5.65]	-13.25 [±6.49]	-14.0 [±6.45]	-12.75 [±5.84]
(-) ВОН [%]		-60,08%	-50.97%	-51.56%	-45.35%	-50.40%	-44.34%
Брой мед. Mean/SD	3.62 [±1.18]	2.0 [±1.06]	1.87 [±0.99]	2.25 [±0.46]	2.37 [±0.74]	2.37 [±0.74]	2.37 [±0.74]
(-) бр.мед. (%)		-1.62 (-37.91%)	-1.75 (-30.41%)	-1.5 (-37.9%)	-1.25 (-32.66%)	-1.25 (-32.6%)	-1.37 (-31.87%)
3. КДВ-гониотомия = Очи, n = ВОН, mean (SD)	8 27.25 [±7.08]	8 10.12 [±5.79]	8 10.87 [±3.97]	8 9.0 [±3.74]	8 13.0 [±1.92]	8 14.0 [±2.97]	8 14.37 [±2.32]
-ВОН, mmHg (SD)		-17.12 [±8.82]	-16.37 [±7.52]	-18.25 [±9.08]	-14.25 [±7.61]	-13.25 [±6.73]	-12.87 [±6.55]
(-) ВОН [%]		-61.35%	-57.98%	-63.79%	-47.28%	-46.36%	-44.84%
Бр. медикаменти	4.25 [±0.46]	0.75 [±1.03]	2.25 [±1.38]	1.87 [±1.12]	1.75 [±1.28]	2.37 [±1.06]	2.12 [±1.12]
(-) бр. медикаменти (%)		-3.5 (-82.5%)	-2.0 (-32.5%)	-2.5 (-56.87%)	-2.62 (60.62%)	-1.87 (-42.5)	-2.12 (-47.5%)

Легенда: (-) ВОН, mmHg (SD) – средна редукция на ВОН от предоперативното ВОН в mmHg

(-) ВОН [%] – средна редукция на ВОН от предоперативното ВОН в %

(-) бр. медикаменти (%) – редукция на броя хипотензивни медикаменти от предоперативния брой в mmHg (в %).

Анализира се ефективността на процедурата според заложените критерии за успех и установихме 87.5% успеваемост. Причината за непостигане на 100% успех е непостигане на намаление на броя медикаменти при двама пациенти и постигане на всички останали цели (табл. 4).

Усложнения

Най-честото интраоперативно усложнение, наблюдавано при 100% от пациентите, беше рефлуксът на кръв от Шлемовия канал. При 18.5% (3/16) от пациентите се наблюдаваха малки (под 1 мм) разкъсвания на m. Descemeti, които се възстановиха още на първи постоперативен ден. При 12.5% (2/16) от пациентите се наблюдаваше трудно преодолима миоза, която наложи поставянето на

експандиращи ириса устройства, за да се продължи с планираната факоемулсификация.

Най-честото ранно постоперативно усложнение беше хифемата (43.75%). При 12.5% (2/16) от пациентите наблюдавахме бързопреходна реакция в ПК, обикновено втората седмица след процедурата, и при един пациент иридоциклит на 30-ти ден от процедурата; при 12.5% – временно повишаване на ВОН през първата седмица, като най-вероятно се касае за патологичен отговор към кортикостероидната локална терапия, тъй като пациентите съобщиха за предишни повишавания на ВОН при подобна терапия. Не се наблюдаваха застрашаващи зрението усложнения (хипотония, хориоидна ефузия, енд офталмит, хориоидни хеморагии) (табл. 5).

Табл. 4. Критерии за успех на процедурата ексцизионна гониотомия като самостоятелна процедура (KDB) и в комбинация с факоемулсификация (ФЕ+KDB)

Критерии за успех	Кохорта	ФЕ+KDB	KDB
1. Намаление на ВОН с $\geq 30\%$ от предоперативното • Очи, n [%]	16 [100%]	8[100%]	8[100%]
Намаление на ≥ 1 локален медикамент • Очи, n [%]	14[87.5]	1[87.5]	1[87.5]
Застрашаващи зрението усложнения	0[100%]	0[100%]	0[100%]
Допълнителни антиглаукомни процедури	0[100%]	0[100%]	0[100%]

Табл. 5. Усложнения след ексцизионна гониотомия с Kahook Dual Blade

Усложнения	Кохорта (n=16 очи на 15 пациенти)	ФЕ + KDB (n = 8 очи на 8 пациенти)	KDB (n = 8 очи на 7 пациенти)
Интраоперативни			
1. Рефлукс на кръв от ШК – n, [%]	16 [100%]	[100%]	8 [100%]
2. Разкъсване на m.Descemeti	3 [18.75%]	2 [25%]	1 [12.5%]
3. Трудно преодолима миоза	2 [12.5%]	2 [25%]	0
Ранни постоперативни усложнения			
1. Хифема	7 [43.75%]	5 [62.5%]	2 [25%]
2. Преходно повишаване на ВОН (над 10 mmHg от предоперативното)	2 [12.5%]	1 [12.5%]	1 [12.5%]
3. Оток на роговицата	2 [12.5%]	2 [22,22%]	0
4. Иридоциклит	1 [6.25%]	0	1 [12.5%]
5. Клетъчна реакция в ПК	2 [12.5%]	1 [12.5%]	1 [12.5%]
Късни постоперативни усложнения			
1. Задно отлепване на ст.тяло	1 [6.25%]	1 [6.25]	0

Дискусия

През последните 10 години все повече анализи доказват много добър профил на безопасност на процедурите с вътрешен подход, поради което все повече хирурзи „посягат“ към тях като допълнение на катарактната такава при глаукомно болни пациенти. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) анализира връзката между ВОН и промените в зрителното поле и ползите при поддържане на постоянно ВОН под 18 mmHg и уточнява, че при поддържане на константно средно ВОН около 12 mmHg рискът от прогресия с 3 dB MD е 13%. При пациентите, неуспяващи да поддържат константно ВОН – в рамките на 15–17 mmHg („mid-teens“), този риск се покачва на 30%, а при ВОН 20 mmHg – на 70%. Смята се, че това е друга значима причина стойностите на ВОН, на броя локални хипотензивни медикаменти, индикациите и прагът за преминаване към хирургично лечение постепенно да спадат и към тях да се прибягва на по-ранен етап (5).

Johnson M. прави много детайлен обзор на структурите, които се смятат за потенциално отговорни за генерирането на повишено съпротивление на нивото на ТМ и ШК и достига до извода, че нито една от тях сама по себе си не може да доведе до наблюдаваните при глаукома стойности. Описва, че увеалната и корнеосклералната част на ТМ са поръозни структури с множество отвори, вариращи по размери от 25–75 μm в проксималната част на увеалната част и до 2–15 μm в дълбоките слоеве на корнеосклералната мрежа. Цитира McEwen (1958), който използва закона на Poiseuille и показва, че една-единствена пора с дължина 100 μm и лумен 20 μm в диаметър може да осигури целия отток на ВОТ (2 μl /мин) с намаление на ВОН от 5 mmHg и заключава, че резистентността на оттока на ВОТ в тези части е несъществена.

Чрез подобни формули и изчисления се установява, че и структурите от „региона на вътрешната стена на ШК“, включващ ендотела, базалната му мембрана и прилежаща-

та юкстаканаликуларна съединителна тъкан, също самостоятелно не могат да генерират значима фракция повишено съпротивление за пътищата на отток на ВОТ.

Накрая достига до извода, че въпреки че порите на вътрешната стена на ендотела и вакуолите му сами по себе си не могат да допринесат за съществена резистентност на оттока, хидродинамичното взаимодействие между тях и юкстаканаликуларната съединителна тъкан (ЮСТ) води до т.нар. „ефект на фунията“. При това вътреочната течност се форсира през тези структури като през фуния и в зависимост от размера и плътността им се повлиява ефективността на хидравличната проводимост на прилежащата до тях ЮСТ.

„Моделът на фунията“ предполага, че основната част от съпротивлението на оттока на ВОТ се образува на ниво ЮСТ, но мощността му се модулира именно от порите и вакуолите на този ендотел (4).

Частичната ексцизия на ТМ и вътрешната стена на ШК предполага подобряване на оттока на ВОТ поради директното отстраняване на евентуално съществуваща обструкция и директно освобождаване от структурите, генериращи резистентност.

Настоящото проучване, както и обзорът на литературата до момента показват аналогични резултати по отношение профила на безопасност на процедурата, при липса на застрашаващи зрението интраоперативни, ранни и късни постоперативни усложнения. Относно ефективността на процедурата резултатите от това проучване се доближават до тези на групата с по-високо предоперативно ВОН (средно 29.5 mmHg) на Berdahl, който съобщава за редукция от 46.4% и 1.3 медикамента (20).

Подобни са и резултатите (редукция от 12.3 ± 8.0 mm Hg) от групата с предоперативно ВОН 29.0 mm Hg ± 7.5 (SD) на Ting JL (36) при извършване на аблационна гониотомия с Trabectome при псевдоексфолиативна глаукома. Всички останали публикации по темата са при пациенти с по-ниско предоперативно ВОН (между 16.8 и 20.4 mmHg) с публикува-

ни данни за редукция от 13.7 до 27.5% (8, 9, 13, 17, 19, 22, 29, 36).

Установява се почти еднаква редукция в двете групи – 44.34% при първата група (с комбинирана процедура) и 44.84% при групата със самостоятелна гониотомия. Не се установява очакваната разлика между двете групи, имайки предвид публикувания намаляващ ВОН ефект на факоемулсификацията от – 1.1 до – 4.7 mmHg (35). Sieck EG и съавт. Смятат, че това показва изолирания намаляващ ВОН ефект на гониотомията извън ефекта на факоемулсификацията (9).

Относно другите миниинвазивни антиглаукомни процедури с вътрешен подход (гониотомия/трабекулотомия), таргетиращи ТМ и вътрешната стена на ШК (360°-GATT, Trabectome), са публикувани данни за редукция на ВОН, съответно между 36.4–55.0% за 12–24-месечен период и 9.2–27.2% за 12–60-месечен период (38).

Tanito M. представя резултатите от една малко по-различна (по отношение на локализацията) техника на трабекулотомия/гониотомия – Microhook ab-interno trabeculotomy, и намира подобна редукция на ВОН (31%) при доста по-обширна обработка на таргетната тъкан – от 180–240° (28). Hirabayashi M. сравнява резултатите след ФЕ+KDB-гониотомия и 360°-трабекулотомия, извършена с Trab 360° или с гониоскопия-асистирана транслуминална трабекулотомия (GATT), и заключава, че редукцията на ВОН при двете групи е подобна и за постигане на максимална ефикасност може и да не е необходимо да се прави пълен 360-градусов трабекуларен байпас (32).

Това поставя отново въпроса дали манипулираните структури са основна причина за генерирането на повишено съпротивление при оттичането на ВОТ или и други коментирани такива от дисталната система за отток (като отворите на колекторните канали) не играят също съществена роля за това и те също трябва да се таргетират. Huang A. коментира, че има два евентуални подхода при извърш-

ването на трабекуларен байпас. Първият е да се таргетират назалните участъци, където плътността на колекторни канали е най-голяма и оттокът най-добър, а вторият – да се таргетират зони извън назалните, за да се направи опит да се подобри оттокът там, където се предполага, че е неадекватен, и това да доведе до отварянето на преди това затворени колекторни канали (39). Настоящото проучване е пилотно по отношение локализация на гониотомията (в долно-назалните при десни очи и долно-темпоралните квадранти при леви очи) и показва статистически значимо намаление на ВОН и броя локални хипотензивни медикаменти за 12-месечен период на проследяване.

Заклучение

В заключение, гониотомията с KDB, извършвана както като самостоятелна процедура, така и в комбинация с факоемулсификация, постига значим лечебен ефект за 12-месечен период и покрива критериите за ефективност на European Glaucoma Society и на American Academy of Ophthalmology's Preferred Practice Pattern (PPP) за лека и средна тежест на глаукома.

Минимално инвазивният вътрешен подход на процедурата (който носи несъществен, а понякога никакъв допълнителен риск от допълнителни усложнения за катаракталната хирургия), в съчетание с липсата на манипулации върху склера и конюнктива (отговорни за застрашаващите зрението усложнения при класическата глаукомна хирургия) я прави изключително обещаваща при преценяване на съотношението „риск–полза“.

Литература

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90.
2. Grant WM. Clinical measurements of aqueous outflow. *AMA Arch Ophthalmol*. 1951; 46 (2): 113–31.
3. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. *Exp Eye Res*. 2009; 88: 648–55.
4. Johnson M. 'What controls aqueous humour outflow resistance?'. *Exp Eye Res*. 2006 Apr; 82 (4): 545–57. doi: 10.1016/j.exer.2005.10.011. Epub 2006 Jan 4. PMID: 16386733; PMCID: PMC2892751.

5. Vold SD, Williamson BK, Hirsch L, Aminlari AE, Cho AS, Nelson C, Dickerson JE Jr. Canaloplasty and Trabeculotomy with the OMNI System in Pseudophakic Patients with Open-Angle Glaucoma: The ROMEO Study. *Ophthalmol Glaucoma*. 2021 Mar-Apr; 4 (2): 173–181.
6. Susanna R Jr, Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? *Open Ophthalmol J*. 2009 Sep 17; 3: 59–64. doi: 10.2174/1874364100903020059. PMID: 19834563; PMCID: PMC2760888.
7. Gallardo MJ, Sarkisian SR Jr, Vold SD, Singh IP, Flowers BE, Campbell A, Dhamdhare K, Samuelson TW; GEMINI study group. Canaloplasty and Trabeculotomy Combined with Phacoemulsification in Open-Angle Glaucoma: Interim Results from the GEMINI Study. *Clin Ophthalmol*. 2021 Feb 10; 15: 481–489. doi: 10.2147/OPHTH.S296740. PMID: 33603325; PMCID: PMC7882439.
8. Hirabayashi MT, King JT, Lee D, An JA. Outcome of phacoemulsification combined with excisional goniotomy using the Kahook Dual Blade in severe glaucoma patients at 6 months. *Clin Ophthalmol*. 2019; 13: 715–721.
9. Sieck EG, Epstein RS, Kennedy JB, et al. Outcomes of Kahook dual blade goniotomy with and without phacoemulsification cataract extraction. *Ophthalmol Glauc*. 2018; 1 (1) 75–81.
10. Michael G Morgan, Goniotomy with a dual blade, *Glaucoma Today Nov/Dec 2016*, Page 18–20.
11. Allingham RR, Damji KF, Freedman SF, Moroi SE, Rhee DJ, Shields MB. *Shields textbook of glaucoma*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012 Mar 28.
12. Khouri AS, Wong SH. Ab Interno Trabeculectomy With a Dual Blade: Surgical Technique for Childhood Glaucoma. *J Glaucoma*. 2017; 26 (8): 749–751.
13. Dorairaj S, Tam MD. Kahook Dual Blade excisional goniotomy and goniosynechiolysis combined with phacoemulsification for angle-closure glaucoma: 6-month results. *J Glaucoma*. 2019; 28 (7): 643–646.
14. Epstein RS, Soohoo JS, Pantcheva MP, Seibold LK, Kahook MY. Optimal time for visualization with minimally invasive Glaucoma Surgeries: Before or After Phacoemulsification? Data presented as a poster at the American Glaucoma Society 27th Annual Meeting; March 2017, Coronado, California.
15. Mansouri KM et al. Intraocular Pressure Reduction After Use of a Novel Goniotomy Blade Combined with Phacoemulsification. Data presented as a poster at the 7th World Glaucoma Congress, June 21-July 1, 2017, Helsinki, Finland.
16. Sieck, E, et al. Outcomes of Kahook Dual Blade Goniotomy with and without phacoemulsification Cataract Extraction. Data presented at the American Glaucoma Society 28th Annual Meeting; February 2018, New York, New York.
17. Greenwood MD, Seibold LK, Radcliffe NM, et al. Goniotomy with a single-use dual blade: Short-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43 (9): 1197–1201.
18. SooHoo, J.R., L.K. Seibold, and M.Y. Kahook, Ab interno trabeculectomy in the adult patient. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015; 22 (1): 25–9.
19. Salinas L, Chaudhary A, Berdahl J, et al. Goniotomy using the Kahook Dual Blade in severe and refractory glaucoma: six month outcomes. *J Glaucoma*. 2018; 27 (10): 849–855.
20. Berdahl JP, Gallardo MJ, ElMallah MK, et al. Six-month outcomes of goniotomy performed with the Kahook Dual Blade as a stand-alone glaucoma procedure. *Adv Ther*. 2018; 35: 2093–2102.
21. Philip Bloom, Leon Au, "Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) Is a Poor Substitute for Trabeculectomy"—The Great Debate, *Ophthalmol Ther*. 2018 Dec; 7 (2): 203–210. Published online 2018 Jun 22. doi: 10.1007/s40123-018-0135-9.
22. Dorairaj SK, Seibold LK, Radcliffe NM, Aref AA, Jimenez-Román J, Lazcano-Gomez GS, Darlington JK, Mansouri K, Berdahl JP. 12-Month Outcomes of Goniotomy Performed Using the Kahook Dual Blade Combined with Cataract Surgery in Eyes with Medically Treated Glaucoma. *Adv Ther*. 2018 Sep; 35 (9): 1460–1469. doi: 10.1007/s12325-018-0755-4. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078175; PMCID: PMC6133141.
23. Wakil, Susan M. MD; Birnbaum, Faith MD; Vu, Daniel M. MD; McBurney-Lin, Shan BS; ElMallah, Mohammed K. MD; Tseng, Henry MD, PhD Efficacy and safety of a single-use dual blade goniotomy: 18-month results, *Journal of Cataract & Refractive Surgery*: October 2020 – Volume 46 – Issue 10 – p 1408–1415 doi: 10.1097/j.jcrs.000000000000263.
24. Barry M, Alahmadi MW, Alahmadi M, AlMuzaini A, AlMohammadi M. The Safety of the Kahook Dual Blade in the Surgical Treatment of Glaucoma. *Cureus*. 2020; 12 (1): e6682. Published 2020 Jan 16. doi: 10.7759/cureus.6682.
25. Dorairaj SK, Kahook MY, Williamson BK, Seibold LK, ElMallah MK, Singh IP. A multicenter retrospective comparison of goniotomy versus trabecular bypass device implantation in glaucoma patients undergoing cataract extraction. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12: 791–797. Published 2018 Apr 30. doi: 10.2147/OPHTH.S158403.
26. Tanito M, Matsuo M. Ab-interno trabeculectomy-related glaucoma surgeries. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019; 9 (2): 67–71. doi: 10.4103/tjo.tjo_38_19.
27. Tanito M, Ikeda Y, Fujihara E. Effectiveness and safety of combined cataract surgery and microhook ab interno trabeculectomy in Japanese eyes with glaucoma: report of an initial case series. *Jpn J Ophthalmol*. 2017 Nov; 61 (6): 457–464. doi: 10.1007/s10384-017-0531-z. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28929279.
28. Tanito M, Sugihara K, Tsutsui A, Hara K, Manabe K, Matsuoka Y. Mid-term Results of Microhook ab Interno Trabeculectomy in Initial 560 Eyes with Glaucoma. *J Clin Med*. 2021 Feb 17; 10 (4): 814. doi: 10.3390/jcm10040814. PMID: 33671386; PMCID: PMC7922585.
29. ElMallah MK, Berdahl JP, Williamson BK, et al. Twelve-Month Outcomes of Stand-Alone Excisional Goniotomy in Mild to Severe Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 1891–1897. Published 2020 Jul 3. doi: 10.2147/OPHTH.S256423.
30. Dorairaj S, Balasubramani GK. Corneal Endothelial Cell Changes After Phacoemulsification Combined with Excisional Goniotomy with the Kahook Dual Blade or iStent: A Prospective Fellow-Eye Comparison. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 4047–4053. Published 2020 Nov 24. doi: 10.2147/OPHTH.S263072.
31. Lee D, King J, Thomsen S, Hirabayashi M, An J. Comparison Of Surgical Outcomes Between Excisional Goniotomy Using The Kahook Dual Blade And iStent Trabecular Micro-Bypass Stent In Combination With Phacoemulsification. *Clin Ophthalmol*. 2019; 13: 2097–2102. Published 2019 Oct 25. doi: 10.2147/OPHTH.S224109.
32. Hirabayashi MT, Lee D, King JT, Thomsen S, An JA. Comparison Of Surgical Outcomes Of 360° Circumferential Trabeculectomy Versus Sectoral Excisional Goniotomy With The Kahook Dual Blade At 6 Months. *Clin Ophthalmol*. 2019; 13: 2017–2024. Published 2019 Oct 15. doi: 10.2147/OPHTH.S208468.
33. Aoki, R., Hirooka, K., Goda, E. et al. Comparison of Surgical Outcomes Between Microhook Ab Interno Trabeculectomy and Goniotomy with the Kahook Dual Blade in Combination with Phacoemulsification: A Retrospective, Comparative Case Series. *Adv Ther* 38, 329–336 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01543-3>.
34. Rosdahl JA, Gupta D. Prospective Studies of Minimally Invasive Glaucoma Surgeries: Systematic Review and Quality Assessment. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 231–243. Published 2020 Jan 24. doi: 10.2147/OPHTH.S239772.
35. Melancia D, Abegão Pinto L, Marques-Neves C. Cataract surgery and intraocular pressure. *Ophthalmic Res*. 2015; 53 (3): 141–8. doi: 10.1159/000377635. Epub 2015 Mar 7. PMID: 25765255.
36. Ting JL, Damji KF, Stiles MC; Trabectome Study Group. Ab interno trabeculectomy: outcomes in exfoliation versus primary open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Feb; 38 (2): 315–23. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.08.043. PMID: 22322166.
37. Laroche D, Nkrumah G, Ugoh P, Ng C. Real World Outcomes of Kahook Dual Blade Goniotomy in Black and Afro-Latinx Adult Patients with Glaucoma: A 6-Month Retrospective Study. *J Natl Med Assoc*. 2021 Apr; 113 (2): 230–236. doi: 10.1016/j.jnma.2020.09.147. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33158570.
38. Gillmann K, Mansouri K. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Where Is the Evidence? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020 May-Jun; 9 (3): 203–214. doi: 10.1097/APO.0000000000000294. PMID: 32501895; PMCID: PMC7299223.
39. Huang AS, Saraswathy S, Dastiridou A, et al. Aqueous Angiography-Mediated Guidance of Trabecular Bypass Improves Angiographic Outflow in Human Enucleated Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57 (11): 4558–4565. doi: 10.1167/iov.16-19644

„Ab interno“ хирургия на Шлемовия канал

И. Танев¹, Р. Киркова², С. Бумбарова¹, С. Колева¹, Е. Тодорова¹, В. Танев¹

¹Очна клиника „Зрение“, Екип на проф. Танев

²Медицински университет – Плевен

„Ab interno“ surgery of the Schlemm’s canal

Iv. Tanev¹, R. Kirkova², S. Boumbarova¹, S. Koleva¹, E. Todorova¹, V. Tanev¹

¹Eye Clinic „Zrenie“, Professor Tanev’s team

²Medical University of Pleven



Резюме

Цел. Да се представи процедурата „ab interno“ на Шлемовия канал (ШК), извършена с помощта на Trabex+ (MST, Redmond, USA).

Материал и метод. Наблюдаваната група включва пациенти с постувеитна вторична глаукома с отворен ъгъл, която се състои от 6 псевдофакични пациенти (6 очи). Пациентите са на максимална локална терапия и вътреочно налягане, по-високо от 25 mmHg. Описана е методиката, както и наблюдаваните усложнения по време на операцията.

Резултати. Представяме постигнатото вътреочно налягане (на първи ден, 2 седмица, 1 месец, 6 месеца и 8 месеца). Демонстрирана е морфологията на трабекуларната зона чрез гониоскопия.

Дискусия. Проследяваната процедура представлява минимално инвазивна процедура и осигурява добър контрол на вътреочното налягане. Аквонните вени в конюнктивата са значително запазени в сравнение с конвенционалната филтрираща трабекулектомия. Това потенциално модулира физиологичните пътища на отток, чрез премахване на основната причина за повишена резистентност на отток – вътреинната стена на ШК.

Заклучение: Отстраняването на вътреинната стена на ШК, чрез Trabex+ (MST, Redmond, USA), демонстрира някои преимущества при селектирани пациенти с минимално инвазивен характер.

Ключови думи: глаукомна хирургия, Шлемов канал, вторична глаукома.

Abstract

Purpose: To present the “ab interno” procedure of the Schlemm’s canal (SC) performed with the help of Trabex+(MST, Redmond, USA).

Methods: The observed group included patients with postuveitic secondary glaucoma, which consisted of 6 pseudophakic patients (6 eyes). Patients are on maximum topical therapy and intraocular pressure higher than 25 mmHg. The method is described, as well as the complications observed during the operation.

Results: We present the achieved intraocular pressure (on the first day, 2 weeks, 1 month, 6 months and 8 months). The morphology of the trabecular area was demonstrated by gonioscopy.

Discussion: The followed procedure is a minimally invasive procedure and provides good control of intraocular pressure. Aquatic veins in the conjunctiva are significantly preserved compared to conventional filtration trabeculectomy. This potentially modulates the physiological outflow pathways by ablating trabeculum strip the cause of increased outflow resistance - the inner wall of the SC.

Conclusion: Removal of the inner wall of the SC, using Trabex + (MST, Redmond, USA), demonstrates some benefits in selected patients with a minimally invasive nature.

Keywords: glaucoma surgery, Schlemm’s canal, secondary glaucoma.

Въведение

Близо 10% от увеитноболните развиват необратима загуба на зрение поради увреждане на ретината и развитие на глаукома^{1,2}. Увеитната глаукома се дефинира като повишено вътреочно налягане при пациенти с увеит, с типично глаукомно увреждане на ди-

ска на зрителния нерв и зрителното поле^{3,4}. Пациентите, страдащи от увеит, имат висок риск от развитие на глаукома не само поради увеита, но и поради провежданата кортикостероидна терапия. Патологичните механизми при увеит варират в зависимост от разнообразните причини за увеит. Например, остър преден увеит с херпетична етиология,

токсоплазмоза или Posner-Schlossman синдром се характеризира с рязко повишаване на вътреочното налягане, докато други видове увеит (HLA-B27, асоцииран преден увеит) демонстрира хронично повишаване на налягането. Патогенезата на увеитната глаукома се характеризира с комплекс от биохимични и клетъчни процеси, както морфологични промени в трабекуларния апарат. Лечението на вторичната хронична глаукома е предизвикателство и често изисква различни подходи и решения.

Материал и метод

Наблюдаваната група включва HLA B27 позитивни, неинфекциозни и хипертензивни пациенти с отворен ъгъл, без рецидив на преден увеит повече от 8 месеца. Тя се състои от 6 псевдофакични пациенти (6 очи) – 4 мъже и 2 жени. Операцията за катаракта е извършена повече от 6 месеца преди TrabEx+ - интервенция. Пациентите са на максимална локална терапия и вътреочно налягане, по-високо от 25 mmHg, представено на таблица 1. Средната възраст бе $65,7 \pm 5,5$ г. със средно вътреочно налягане от $30,8 \pm 4,4$ mmHg. Поради малката наблюдавана група, статистическата обработка не подвърждава или отхвърля генерални изводи.

Таблица 1. Предоперативни стойности на вътреочното налягане и характеристика на групата

Пациенти	Пол	Възраст	Вътреочно налягане	Глаукома
1	мъж	62	27 mmHg	Умерен стадий
2	мъж	63	28 mmHg	Умерен стадий
3	мъж	58	32 mmHg	Умерен стадий
4	мъж	72	29 mmHg	Умерен стадий
5	жена	70	30 mmHg	Умерен стадий
6	жена	69	39 mmHg	Умерен стадий

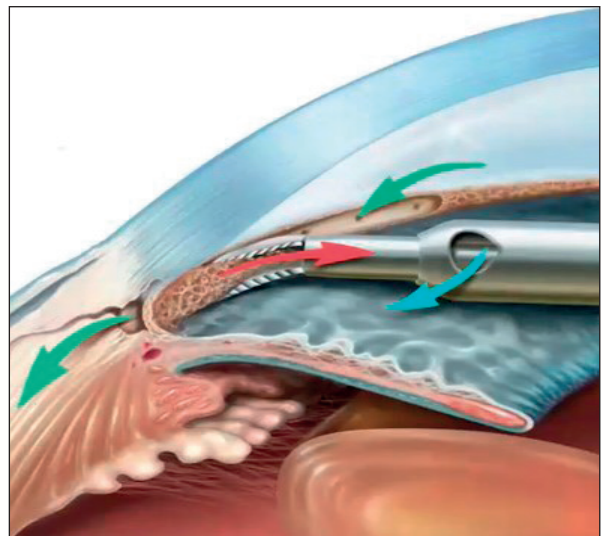
Хирургична процедура

След топикална анестезия се извършват корнеални отвори с калибриран диамантен нож от 1 мм на 90° един от друг. TrabEx+

(MST, Redmond, USA) е инструмент за минимално инвазивна глаукомна хирургия. Той е снабден със стрирано двойно острие, което е конструирано за едновременно повдигне и обелване на трабекуларната мрежа. Процедурата се прилага в 180° в назалната половина на трабекулума под директен ендоскопски контрол. Ръкохватката е снабдена с иригационно-аспирационна система, която се адаптира стандартно към всяка система за факоемулсификация.

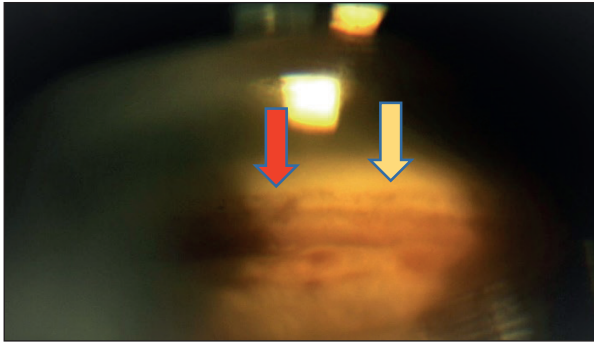
Полученият резултат е намаляване на резистентността на трабекулума и увеличава физиологичния отток през Шлемовия канал.

Прилаганите параметри на иригация и аспирация		
Височина	Дебит	Вакуум
80 см	15 мм/мин	150 mmHg



Фигура 1. Схематично представяне на процедурата (интернет), както и приложените стойности на иригация и аспирация

TrabEx+ (MST, Redmond, USA) предлага ръкохватка, снабдена със система за иригация и аспирация, която се адаптира за всеки факоемулсификатор. Острието е двойно стрирано с удобен заоблен гръб за оформяне на непрекъснатата трабекуларна лента (фиг. 2). Иригационната гониектомия осигурява постоянно добра видимост на работната зона, а аспирацията евакуира аблираната тъкан. Наблюдението и контролът на процедурата се извършва с ендоскоп, което не налага постоянното препозициониране на микроскопа и пациента.



Фигура 2. Изглед на гониоскопия на 8-я месец. Вижда се ясно зоната на аблация (жълта стрелка) и зоната на интактен трабекулум (червена стрелка)

Резултати

Представяме постигнатото вътреочно налягане (на първи ден, 2 седмица, 1 месец, 6 месец и 8 месец). На фигура 3 е представено предоперативното вътреочно налягане при максимална локална терапия (timolol 0,5% 2x, dorzolamide 2x и brimonidine 2x). Това е прилаганата терапия при всички пациенти.

На фигура 4 се представя постигнатото вътреочно налягане след 8 месеца, при запазване на един медикамент (dorzolamide 2x). Запазването на медикамента е свързано с умерения стадий на глаукома (глаукомни промени в диска на зрителния нерв и периметрични промени в една хемисфера, без да е свързана с фиксацията до 5 градус).

Не се наблюдаваха значими интраоперативни усложнения. На първия ден след операцията се наблюдаваше при всички пациенти микрохифема. Този феномен се наблюдава

при всички процедури, базирани на хирургия „ab interno”⁵. Измереното понижение на вътреочното налягане е с 2 до 4 mmHg. В следващите проследяващи визити се наблюдаваше стабилно и устойчиво понижение на стойностите. Поради етапа на глаукомния процес и данните за подобрена перфузия на диска на зрителния нерв от дорзоламид се прие да се запази този медикамент^{6, 7, 8}.

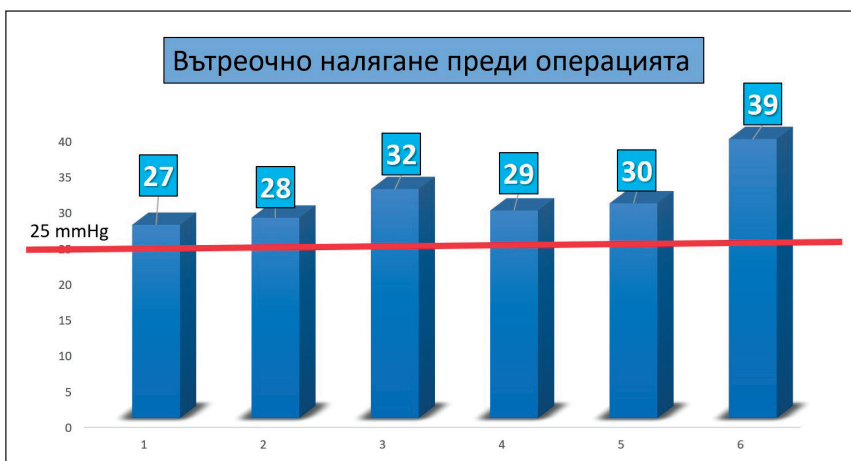
Дискусия. Проследяваната процедура представлява минимално инвазивна процедура и осигурява добър контрол на вътреочното налягане. Аквизните вени в конюнктивата са значително запазени в сравнение с конвенционалната филтрираща трабекулектомия. Това потенциално модулира физиологичните пътища на отток чрез премахване на основната причина за повишена резистентност на отток – вътрешната стена на ШК и експозира колекторните канали.

Исторически гониотомията води своето начало от Barkan, 1938⁹. Първоначално използван цистотом през една корнеална инцизия. Основната причина за неуспех на операцията е, че трабукулумът се разкъсва и трудно се отстранява тъкан. Остатъчната тъкан отново обтурира колекторните канали.

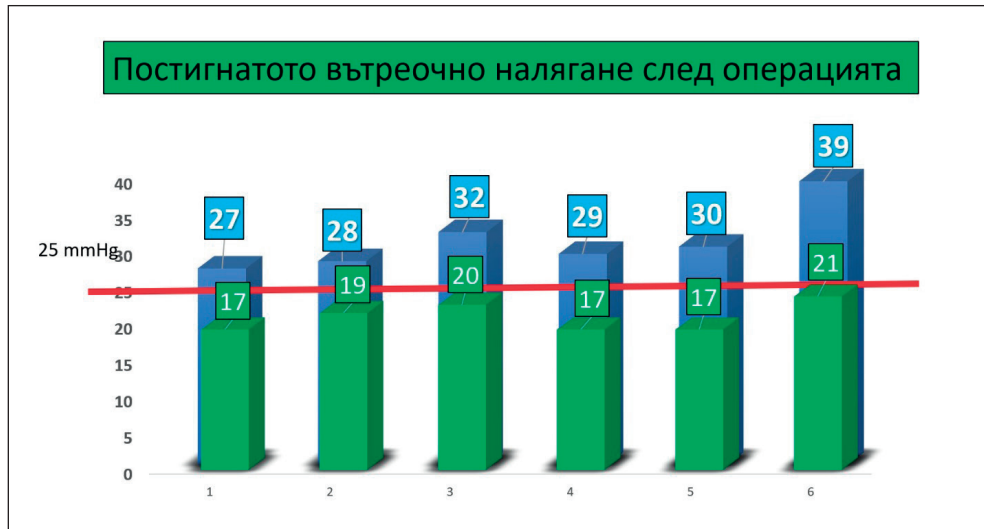
Процедурата за отстраняване на трабекулума е позната от няколко популярни съвременни методики като Trabectome® (Neomedix Corp), Kahook Dual Blade (KDB, New World Medical) и TrabEx (MST, Redmond).

Trabectome® през 2004 г. предлага за първи път иригация при отваряне на трабе-

куларния апарат чрез накрайник, който формира плазма и евапоризира тъканта. По този начин се осигурява директен достъп за оттичане на вътреочната течност към Шлемовия канал и интрасклералните венозни плексуси^{10,11}. През 2016 г. Kaplowitz и сътрудници¹² публикуват резултати от двегодишно



Фигура 3. Предоперативно вътреочно налягане в mmHg



Фигура 4. Постигнато вътреочно налягане, в mmHg, на 8-я месец след интервенцията при запазване на един медикамент

проучване, което посочва 36% намаляване на началното вътреочно налягане и значимо редуциране на локалната терапия до един препарат.

Kahook Dual Blade (KDB, New World Medical) е методика за отстраняване на трабекуларна лента чрез двуостро острие, разположено под ъгъл. Стабилността на предната камера се поддържа с адаптивна вискоеластична субстанция. Методиката се популяризира у нас от Кючуков и сътрудници¹³.

TrabEx (MST, Redmond) притежава същата стратегия, като острието е двойно стрирано. Това позволява да се аблират различни по еластичност трабекули, като се намалява честото накъсване на лентата. Стабилната предна камера разчита също на адаптивна вискоеластична субстанция.

Наблюдението и контролът на описаните процедури се извършва с помощта на хирургична гонио-леща и операционен микроскоп. Операционният микроскоп се накланя с ок. 40°, също и главата на пациента се накланя в противоположна посока.

Основните недостатъци на методите с приложение на вискоусубстанция са свързани с рефлукса на кръв, което налага често допълване, както препозициониране на микроскопа и главата на пациента.

Заклучения

Отстраняването на вътрешната стена на ШК чрез TrabEx+ (MST, Redmond, USA) демонстрира някои преимущества при селектирани пациенти с минимално инвазивен характер. Необходимо е да се разшири времето за проследяване, както и анализирането на по-големи серии.

Литература

- 1 Siddique SS, Suelves AM, Baheti U, et al. Glaucoma and uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58:1–10.
- 2 Neri P, Azuara-Blanco A, Forrester JV. Incidence of glaucoma in patients with uveitis. *J Glaucoma.* 2004; 13:461–465.
- 3 Moorthy R, Mermoud A, Baerveldt G, et al. Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol.* 1997; 41:361–394.
- 4 Baneke AJ, Lim KS, Stanford M. The Pathogenesis of Raised Intraocular Pressure in Uveitis. *Curr Eye Res.* 2016;41(2):137–149.
- 5 Yook E, Vinod K, Panarelli JF. Complications of micro-invasive glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(2):147–154.
- 6 Harris A, Arend O, Arend S, Martin B. Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar haemodynamics. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 569–572.
- 7 Martinez A, Gonzalez F, Capeans C, Perez R, Sanchez-Salorio M. Dorzolamide effect on ocular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40 (6): 1270–1275.
- 8 Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002; 21:359–93.
- 9 Barkan O, "Technic of goniotomy," *Arch Ophthalmol*, 19, 217 (1938).
- 10 Brandão LM, Grieshaber MC. Update on Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) and New Implants. *Journal of Ophthalmology.* 2013;2013::705915.
- 11 Bendel R, Patterson M, Long-term Effectiveness of Trabectome (Ab-interno Trabeculectomy). *J Curr Glaucoma Pract* 2018;12(3):119–124.
- 12 Kaplowitz K, Bussel II, Honkanen R, et al. Review and meta-analysis of ab-interno trabeculectomy outcomes. *Br J Ophthalmol [serial online].* 2016;100(5):594–600.
- 13 Великова Н, Кючуков Б. Kahook Dual Blade-ab-interno-гониотомия-методика и първи резултати. *Глаукоми*, 2, 2019, 34–40.

Заден ембриотоксон като клинична находка сред детската популация

Биляна Михайлова

СОБАЛ „Вижън“

Posterior embryotoxon in pediatric population

Bilyana Mihaylova
Eye Hospital „Vision“



Резюме

Въведение: Задният ембриотоксон (Posterior embryotoxon) (PE) е роговична аномалия и представлява тънка, надигната, сиво-белезникава аркуатна линия, разположена върху вътрешната повърхност на роговицата, концентрично на лимба. По същество PE е изместена напред линия на Швалбе. Може да се наблюдава изолирано или в асоциация с очно или системно заболяване.

Целта на настоящата обзорна публикация е чрез преглед на достъпни литературни източници да се анализира PE като клинична находка в детска възраст. Да се определи има ли признаци, които определят по-скоро патологичен или физиологичен е изолираният PE.

Резултати: Като изолирана находка честотата на PE силно варира в общата популация между 8 и 32% и не се асоциира с повишено вътреочно налягане (ВОН) и глаукома. При децата се среща с най-голяма честота (>20.0%), при млади възрастни тя е <20%, а при възрастните е <10%. При пациенти с Alagille синдром този процент се изменя значително и достига 90–95%. Освен това PE се установява в приблизително 70% от пациентите с хромозома 22q11.2 делеция синдром. Основна диференциална диагноза е аномалия/синдром на Axenfeld-Rieger, тъй като в 50% от случаите има повишено вътреочно налягане и се развива глаукомна оптикопатия.

Заклучение: Изолираният PE се счита по-скоро за физиологична, отколкото патологична находка. При наличие на други предносегментни аномалии и/или повишено ВОН е сигнификантна. В редки случаи изолираният PE може да бъде единственият видим признак при синдром на Alagille. Наличието му предполага по-обстойна анамнеза и офталмологичен преглед с преценка за последващо наблюдение, извършване на гониоскопия, измерване на ВОН и изследване на чернодробна функция. В диференциално-диагностично отношение е важно изключването на синдроми като Axenfeld-Rieger, поради риск от поява на глаукома и Alagille, поради чернодробна увреда.

Ключови думи: заден ембриотоксон, деца, Axenfeld-Rieger аномалия/синдром, Alagille синдром.

Abstract

Introduction: Posterior embryotoxon (PE) is a corneal abnormality and could be seen as a thin grey-white arcuate ridge located on the inner corneal surface concentrically to the limbus. Basically it is anteriorly displaced Shwalbe's line. It could be isolated clinical feature or associated with other ocular or systemic disease.

The purpose of this review article is to analyze PE as a clinical feature in childhood after evaluation of the available literature sources. And to define if there are some signs through which PE could be defined more as pathologic or physiologic feature.

Results: Isolated PE is strongly variable in general population – between 8% and 32%, and it is considered that lack of bond with increased intraocular pressure (IOP) and glaucomatous neuropathy exists. The incidence rate in children is highest (more than 20%) than young adults (less than 20%), and adults or old age (less than 10%). Significantly high prevalence of PE is observed in Alagille's syndrome – approximately 90-95%, and in 22q11.2 deletion syndrome – about 70%. Of a great importance is differential diagnosis like Axenfeld-Rieger anomaly / syndrome, because 50% of cases are accompanied by high IOP and glaucoma.

Conclusion: It is considered that isolated PE is more physiologic than pathologic clinical feature. But it is significant if other anterior segment abnormalities or increased IOP are observed. In rare cases isolated PE could be the only visible sign of underlying Alagille's syndrome. The observation of isolated PE requires detailed anamnesis and ophthalmological examination with assessment for subsequent following-ups, IOP measurements and liver function tests. In differential diagnostic plan should be excluded diagnoses like Axenfeld-Rieger, because of the possible high IOP values and glaucoma development risk, and Alagille's syndrome because of liver damage.

Key words: posterior embryotoxon, children, Axenfeld-Rieger anomaly/syndrome, Alagille syndrome.

Въведение

Задният ембриотоксон (posterior embryotoxon – PE) е описан за първи път от Axenfeld през 1920 г. и представлява роговична аномалия, позволяваща наблюдение и диагностика чрез биомикроскопия/гониоскопия, и много рядко е видима макроскопски. Представява тънка, надигната, сиво-белезникава аркуатна линия, разположена върху вътрешната повърхност на роговицата, концентрично на лимба. По същество PE е изместена напред линия на Швалбе, която отразява връзката на Десцетовата мембрана и трабекуларната мрежа, като част от структурите на преднокамерния ъгъл (ПКЪ) при гониоскопия (Фиг. 1) [1]. Локализира се на приблизително 0.5–2.0 mm централно от лимба и е възможно да съдържа пигментни точки, видими при оглед с гониоскопична леща [2].

Хистологично (Фиг. 2) PE се състои от колагенова сърцевина, заобиколена от тънка Десцетова мембрана, и е отделен от предната камера чрез ендотелен слой клетки. Може да се срещне като изолирана находка или в комбинация с други очни аномалии (Axenfeld-Riegers syndrome) или системни заболявания (Alagille syndrome) [1].

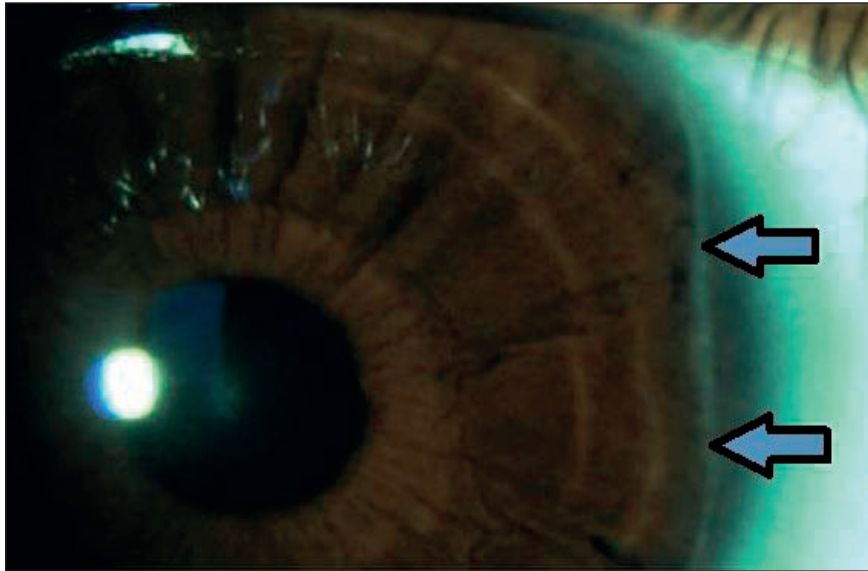
Според различни автори и проучвания като изолирана находка честотата на PE силно варира между 8 и 32% в общата популация [2,4,5,6]. Обикновено е билатерален признак и може да се унаследява АД. Изолираният PE не е асоцииран с глаукома [2]. Може да се наблюдава по цялата роговична циркумференция или частично (при децата като изолирана форма е най-често назално и темпорално на лимба в две или три часови зони).

А при пациенти с Alagille синдром този процент се изменя значително и достига 95%. Тези данни дават основание PE да бъде предложен за клиничен скринингов белег при пациенти с този синдром като необходимостта от последващи инвазивни диагностични тестове при деца с хронична холестаза да отпадне. При честота на PE от 30% в общата популация, обаче, този признак е практически

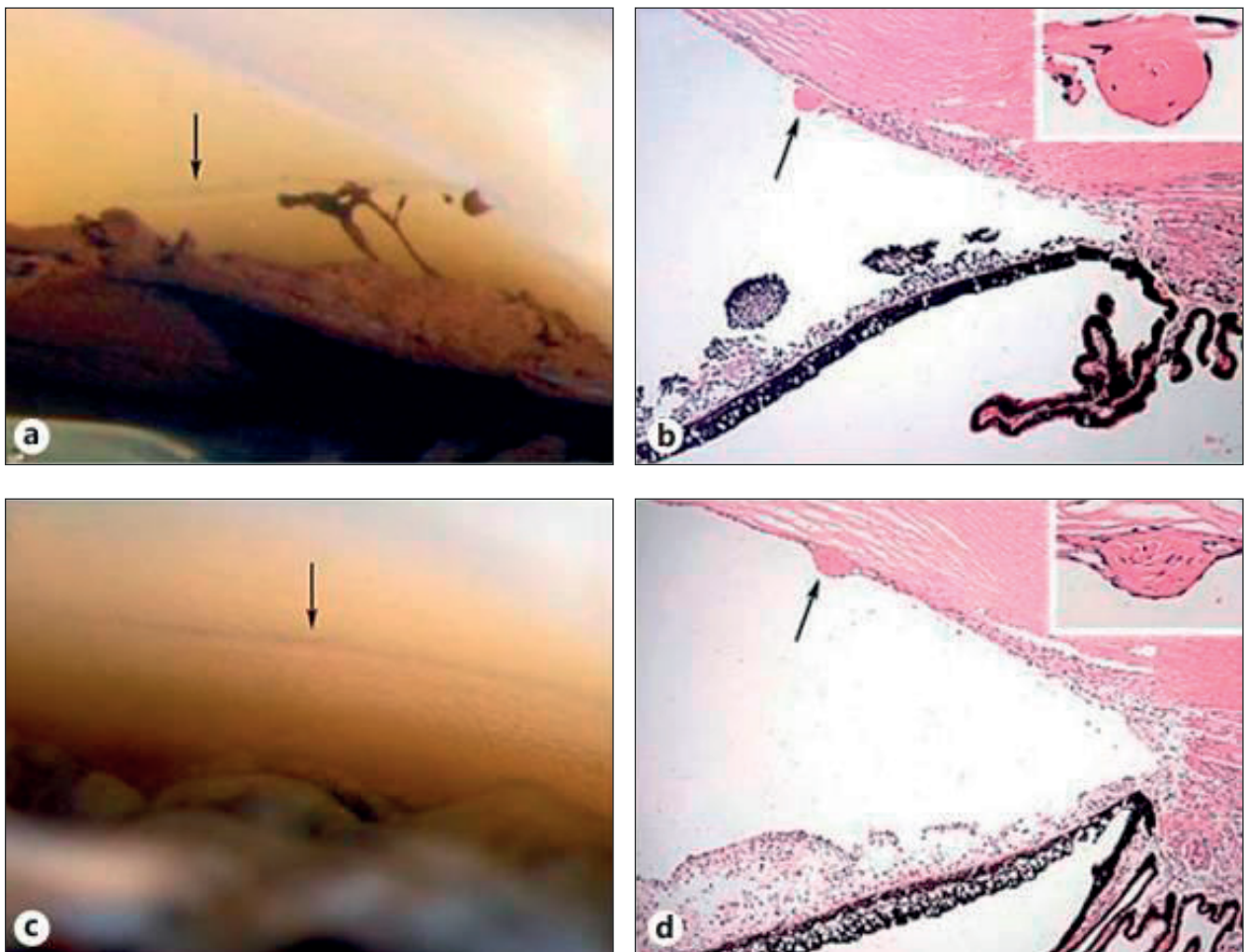
безполезен за тази цел. Някои от проучванията, докладващи такава голяма честота на разпространение сред общата популация, са малки, с ограничена популационна извадка или са хистологични проучвания, където аномалията не може да бъде лесно видима клинично [1]. Освен това PE се установява в приблизително 70% от пациентите с хромозома 22q11.2 делеция синдром [7].

Целта на настоящата обзорна статия е да бъдат разгледани достъпни литературни източници, които дават информация за честотата на разпространение на PE сред педиатричната популация. Да се определи има ли признаци, които определят по-скоро патологичен или физиологичен е изолираният PE.

През 2005 г. Rennie и колектив [1] изследват 723 пациенти на различна възраст и установяват PE при 49 от тях (6.8%). Най-висока е честотата в групата на децата от 1 до 10 години (6/24, 25.0%) и от 11 до 20 години (3/16, 18.8%). В останалите 8 възрастови групи, с изключение на тази от 21–30 години (3/19, 15.8%), честотата е $\leq 10\%$. Големите разлики в честотата на отделните групи се дължат на техните характерни особености. Относително малък е броят на изследваните деца, но именно тяхната възрастова група е по-вероятно да бъде насочена за офталмологичен преглед, поради очни и системни заболявания, асоциирани с предносементна дисгенеза. Възрастните пациенти са насочвани главно поради възрастово обусловените очни промени като катаракта или скрининг за диабетна ретинопатия. Също така с напредване на възрастта PE е по-трудно да се види поради периферни възрастово обусловени роговични дегенерации като arcus senilis. По-детайлен преглед е направен при 29 пациенти (от общата бройка са изключени децата под 12-годишен възраст поради затруднения в осъществяването на индиректна гониоскопия и пациентите, които не са се върнали за такъв преглед). От тези 29 участници са установени – един с аниридия и 5 с глаукома (закритоъгълна, откритоъгълна, посттравматична и такава,



Фигура 1. Заден ембриотоксон (стрелките)



Фигура 2. Заден ембриотоксон при два случая на Alagille синдром, показан с черни стрелки на задната повърхност на периферната роговица (а и с). Няколко деликатни ирисови израстъци адхерират към PE (а). На b и d PE (черните стрелки) се вижда като еозинофилен нодул от пауцицелуларен колаген (връзка на Десцеметовата мембрана и трабекуларната мрежа). Горے вляво на b и d може да се види PE на по-голямо увеличение [3].

асоциирана с Axenfeld-Riegers syndrome). По-голяма честота е на билатералните случаи на PE (20) пред унилатералните (8). Направената гониоскопия увеличава честотата на PE от 48 на 52 очи. Локализацията на PE се определя като назална или темпорална, ако местоположението му е между 2 и 4 ч. или 8–10 ч. за съответното око. В 2/3 (6/9) от пациентите под 20-год. възраст се установяват промени, които авторите асоциират с вероятни предносегментни аномалии, които включват наследствени катаракти, ирис колобома, микрофтальм и колобома, велокардиофациален синдром (асоцииран с ювенилна глаукома) и два случая на X-свързан албинизъм. При нито един от пациентите в тази възрастова група не установяват признаци на глаукомна оптикопатия [1].

Shields демонстрира липсата на повишен риск за развитие на глаукома при наличие на изолиран PE, но наличието на други предносегментни аномалии с глаукома са добре познати. Обхватът на засегнатата зона при PE, установен чрез биомикроскопия, не предсказва наличие на подлежащо заболяване и не намира значима връзка на PE-локализацията с рефракционна грешка. При повечето от децата, при които се установява PE, се характеризира с обширно или тотално обхващане на роговичната циркумференция и асоциирана предносегментна дисгенеза. Въпреки че това не е популационно-базирано проучване, голямото разнообразие от нарушения, асоциирани с PE при деца, но не при Alagille синдром, показва, че това е много неспецифично средство за диагноза на Alagille синдром. Наличието на PE може да помогне да се съберат заедно признаците на синдрома, но не е диагностичен критерий и не е необходимо провеждането на допълнителни инвазивни диагностични тестове [8].

Често PE се наблюдава заедно с други предносегментни промени, които се предполага, че са резултат от късен арест в развитието на структурите, водещи своя произход от клетките на невралната криста [8,9].

Тази неврокростопатия може да е обединяваща концепция за асоциирани аномалии на зрителния нерв и системно заболяване, наблюдавано в условията на синдроми като Alagille или Axenfeld-Rieger. Молекулярно-генетични проучвания установяват, че серия от мутации в гени, контролиращи развитието на предния очен сегмент, водят до формирането на PE и други аномалии [10,11]. Например дефекти в следните гени – PITX2, FOXC1, FOXC2 и FKHL7, се асоциират със синдром на Axenfeld-Rieger, а в JAG1 ген – със синдром на Alagille [10,11,12,13].

През 2010 г. Manusow и съавтори [14] докладват случай на заден ембриотоксон при 10-седмично дете, чиито очи са изследвани хистопатологично след аутопсия, а размерите на PE са определени както следва: OD 560 x160 μm и OS 290x90 μm . В публикацията си авторите упоменават докладвания от тях PE за най-големия описван до момента и споменават за предходен такъв, който принадлежи на Sir Stewart Duke-Elder в System of Ophthalmology с размери 200x50 μm . И двете публикации използват еднаква скала за определяне на размерите. Manusow и екипът му [14] докладват размери, които са почти три пъти по-големи в дясно око и 1 ½ в ляво око в сравнение с тези, описани от Sir Stewart Duke-Elder. Не се споменава за други очни или системни находки при аутопсията, а за причина на смъртта е приет синдром на внезапната детска смърт. Засягат темата, че като изолирана находка PE не е патологичен признак и че се среща като нормална находка в общата популация между 8% и 32% [14].

Синдром на Alagille

Синдромът на Alagille (ALGS) е аутозомно доминантно мултисистемно заболяване с вариабилна фенотипна пенетрантност, описано за първи път през 1969 г. от Daniel Alagille [15]. Честотата му е 1:70,000–100,000 живи раждания [16]. Въпреки че клиничните признаци могат да се разграничават сигнификантно, диагнозата се базира на клиничната

находка [17]. Почти всички случаи на ALGS се причиняват от мутация в гена JAG1 (20p12.2), докато малка част от пациентите имат хетерозиготна мутация в гена NOTCH2 (1p13) [18]. Това е най-честата системна асоциация с PE. Представлява генетичен синдром, който може да засегне черния дроб и други части на тялото. Проблемите с черния дроб произлизат от малките чернодробни каналчета, които са с редуциран брой (хипоплазия). Това от своя страна води до натрупване на жлъчка, увреда и рѐбцуване на чернодробната тъкан [19,20]. Проявите и тежестта на заболяването варират много, дори сред представители от една фамилия, затова в някои случаи симптомите са тежки, а при други леко изразени. Чернодробните проблеми могат да бъдат първа изява на заболяването и да включват жълтеница, сърбяща кожа, ксантоми. Други органи могат да бъдат засегнати като сърце, мозък, бѐбреци, кръвоносни съдове, очи, лице и скелет. Лицев дисморфизъм може да има и включва широко и проминентно чело, дълбоко разположени очи и малка заострена брадичка (Фиг. 3) [18].



Фигура 3. Лицев дисморфизъм при синдром на Alagille (различни източници)

Очните аномалии са чести при този синдром, но в повечето случаи не изискват лечение и не предизвикват загуба на зрение. Най-често се открива заден ембриотоксон, който може да бъде установен при един специализиран очен преглед. Както бе споменато по-горе, около 90–95% от пациентите с този синдром имат тази очна находка, но също така между 8 и 30% тя се среща и в общата

популация. Друга очна патология, която може да се наблюдава, включва Axenfeld аномалия, микрокорнея, кератоконус, band кератопатия, плитка предна камера, ирисова стромална хипоплазия, катаракти, друзи в диска на зрителния нерв (ДЗН), пигментна ретинопатия и екзотропия [3,7,19]. Аномалия на Axenfeld, проминентна линия на Швалбе с периферни ирисови мостчета се наблюдава в 13% от пациентите с Alagille синдром, дифузна фундусова хипопигментация се среща с честота до 57%, пигментен ретинит – в 33%, а аномалии в диска на зрителния нерв – в 76%. [7].

Синдромът на Alagille е клинично хетерогенно заболяване, а PE може да бъде единственият признак, предполагащ съществуването на това заболяване. Orssaud и колеги изследват трима представители от различни поколения в едно семейство с PE. При двамата по-възрастни пациенти се установили и промени в очното дѐно – хиперпигментация и друзи в ДЗН. Възникнало съмнение за синдром на Alagille, когато се установила лека чернодробна дисфункция при най-младото момиче. Мутация в JAG1 гена доказала заболяването [21].

Аномалия/синдром на Axenfeld-Rieger

За първи път се докладва от Axenfeld през 1920 г. със следното описание – аномалия с бяла линия на задната повърхност на роговицата в близост до лимба с тъканни нишки, простиращи се от периферния ирис до тази проминентна линия на Швалбе [8,10]. Малко по-късно, в средата на 30-те години, Rieger докладва случаи с подобни предносементни аномалии, но с допълнителни изменения в ириса, които включват коректопия, атрофия и образуване на атрофични дупки. Установява също, че някои от тези пациенти имат асоциирани извъночни системни дефекти в развитието, най-често краниофациални (зѐби и лицеви кости), но също сърдечни и такива на абдоминалната стена [8,13]. Axenfeld, отнасяйки се до докладваната от него находка, дефинира понятието заден ем-

бриотоксон, а Rieger го дефинира като мезодермална дисгенеза на ириса и роговицата. След откритията са се наложили следните термини: (1) Axenfeld аномалия – находките се ограничават до предносементни дефекти с предно изместена и проминентна линия на Швалбе (задан ембриотоксон), (2) Rieger аномалия – периферни аномалии с допълнителни промени в ириса (неправилна зеница, стромална атрофия, поликория), (3) Rieger синдром (Axenfeld-Rieger синдром) – очни аномалии + неочни дефекти на развитието. Във всяка категория глаукомата заема около 50% от случаите [8]. Задният ембриотоксон често се наблюдава разположен на обширна зона, но при това състояние може да е видим само с гониоскопия или да е ограничен. Носи 50% риск за поява на глаукомна оптикопатия, обикновено с ранно начало. Следователно гониоскопията е препоръчителна при всички по-малки деца с диагностициран PE [10].

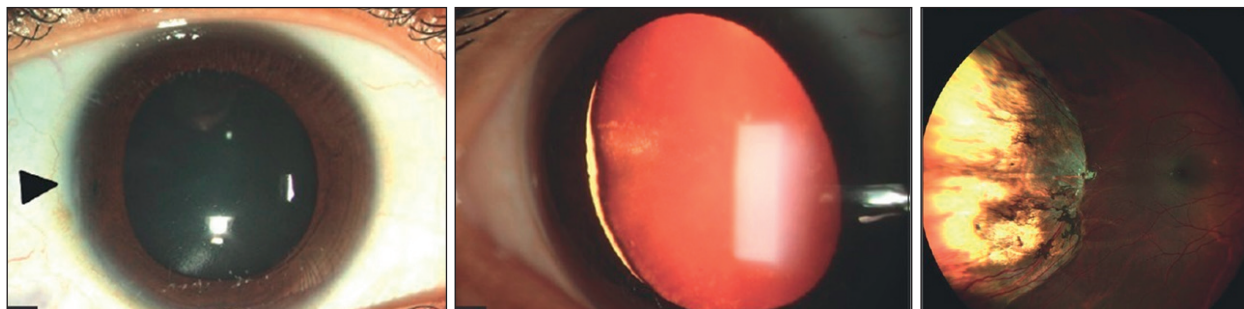
Хромозома 22q11.2 делеция синдром

Това име описва хетерогенна група заболявания, които делят обща генетична основа – делеция на участък в дългото рамо на 22-ра хромозома, който съдържа около 30–40 гени, но при някои случаи се наблюдават и по-малки делеции. Представява най-често срещаната микроделеция. Деветдесет процента от случаите не се унаследяват, но в 10% са АД унаследени. В зависимост от фенотипната изява заболяването носи различни имена – синдром на DiGeorge, велокардиофациален синдром, Shprintzen синдром и др. Както бе

споменато по-горе, PE се установява в приблизително 70% от пациентите с делеция 22q11 синдром [7]. Forbes и съавтори изследват 90 пациенти с делеция в 22-ра хромозома и анализират асоциираните очни прояви. Заден ембриотоксон установяват при 49%, тортуозни ретинални съдове в 34%, блефарохалаза в 20%, страбизъм в 18%, птоза в 4%, амблиопия в 4% и тилтед диск в 1% [22].

Ретинохориоидална колобома и заден ембриотоксон

Gulati и съавтори докладват случай на 17-годишно момиче с темпорално локализиран PE в дясното око, обхващащ две часови зони, рецесия на преднокамерния ъгъл темпорално, обхващащ отново две часови зони, псевдоколобома на лещата, липса на колобома на ириса, атипична ретинохориоидална колобома с пигментирани граници, липса на лезия в макулата и ДЗН (Фиг. 4). Типичните хориоретинални колобоми са разположени в долно назален квадрант, поради дефект в затварянето на ембрионалната фисура вентрално на очната чашка през петата гестационна седмица. Ембриологичната основа на атипичните колобоми може да се обясни с наличието на преходна бразда дорзално на оптичната чашка, наречена superior ocular sulcus (SOS), или с ротация на феталната фисура, интраутеринен възпалителен процес, аномалии в развитието на невралната ектодерма. [23]. Заден ембриотоксон в асоциация с ретинохориоидална колобома е установен при Axenfeld-Rieger синдром [1] и холестазни нарушения [24].



Фигура 4. Заден ембриотоксон (ляво), псевдоколобома на лещата (среда), хориоретинална колобома (дясно) с темпорална локализация [23].

Заклучение

Никакви характерни особености не предполагат, че изолираният РЕ може да се счита по-скоро за патологична, отколкото физиологична находка, но при наличие на други предноsegmentни аномалии и/или повишено ВОН е сигнификантна. В редки случаи изолираният РЕ може да бъде единствен видим признак при синдром на Alagille. Ето защо наличието му предполага по-обстоятелствен офталмологичен преглед, извършване на гониоскопия, търсене на доказателства за предноsegmentна дисгенеза и асоциирани системни и генетични аномалии. В диференциално-диагностично отношение е важно изключването на Axenfeld-Rieger синдром, който изисква продължително проследяване, поради риск от поява на глаукома и синдром на Alagille.

Литература

- Rennie C, Chowdhury S, Khan J, et al. The prevalence and associated features of posterior embryotoxon in the general ophthalmic clinic. *Eye*, 2005; 19: 396–9.
- Papanagnu E. Iridocorneal Anomalies in Infants. AAO, 2016; https://www.aaopt.org/disease-review/iridocorneal-anomalies-in-infants-2#disqus_thread
- Ho D, Levin A, Anninger W, et al. Anterior chamber pathology in Alagille syndrome. *Ocul Oncol Pathol*, 2016; 2(4): 270–5.
- Waring G, Rodrigues M, Laibson P. Anterior chamber cleavage syndrome. *Surv Ophthalmol*, 1975; 20: 3–27.
- Azuma N, Yamada M. Missense mutation at the C terminus of the PAX6 gene in ocular anterior segment anomalies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998; 39: 828–30.
- Forsius H, Eriksson A, Fellman J. Embryotoxon corneae posterius in an isolated population. *Acta Ophthalmol*, 1964; 42: 42–9. Ozeki H, Shirai S, Majima A, et al. Clinical evaluation of posterior embryotoxon in one institution. *Jpn J Ophthalmol*, 1997; 41: 422–5.
- Turnpenny P, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 2012; 20(3): 251–7.
- Shields M. Axenfeld-Rieger syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelial syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1983; 81: 736–84.
- Johnston M, Noden D, Hazelton R. Origins of avian ocular and periocular tissue. *Exp Eye Res*, 1979; 29: 27–43.
- Alward L. Axenfeld-Rieger syndrome in the age of molecular genetics. *Am J Ophthalmol*, 2000; 130: 107–15.
- Hanson I, Fletcher J, Jordan T, et al. Mutations at the PAX6 locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peter's anomaly. *Nat Genet*, 1994; 6: 168–73.
- Jones E, Clement-Jones M, Wilson DI. JAGGED1 expression in human embryos: correlation with the Alagille syndrome phenotype. *J Med Genet*, 2000; 37: 658–62.
- Zamora E, Salini B. Axenfeld-Rieger Syndrome. [Updated 2020 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538504/>
- Manusow J, Brownstein S, Belliveau M. Bilateral massive posterior embryotoxon. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2010; 47 Online: e1–3. doi: 10.3928/01913913-20100920-07.
- Mitchell E, Gilbert M, Loomes K. Alagille syndrome. *Clin Liver Dis*, 2018; 22: 625–41.
- Vajro P, Ferrante L, Paoletta G. Alagille syndrome: an overview. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012; 36: 275–7.
- Jesina D. Alagille syndrome: an overview. *Neonatal Netw*, 2017; 36: 343–7.
- Fischetto R, Palmieri V, Tripaldi M, et al. *Front Pediatr*, 2019; <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00199>.
- Alagille syndrome. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/804/alagille-syndrome>
- Alagille Syndrome. <http://www.albireopharma.com/programs/a4250>. January, 2019; <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/alagille/>
- Orssaud C, Robert M, Roche O. Relevance of identifying JAG1 mutations in patients with isolated posterior embryotoxon. *J Glaucoma*, 2016; 25(12): 923–5.
- Forbes B, Binenbaum G, Edmond J, et al. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS*, 2007; 11(2): 179–82.
- Gulati M, Panchal B, Pathengay A. A rare case of temporal atypical retinoblastoma associated with posterior embryotoxon. *Indian J Ophthalmol*, 2020; 68(7): 1445–6.
- Fahnehjelm K, Fischler B, Martin L, et al. Occurrence and pattern of ocular disease in children with cholestatic disorders *Acta Ophthalmol*, 2011; 89: 143–50.

Календар за 2022

на специализирани научни форуми, засягащи проблема глаукома

А. Тошев

Катедра по офталмология, МУ, УМБАЛ „Александровска“, София



○
The 7th Annual Congress on Controversies in Ophthalmology: Asia-Australia (COPHy AA),
February 17–19, 2022, Bangkok, Thailand

○
11th International Congress on Glaucoma Surgery (ICGS),
February 24–26, 2022, Geneva, Switzerland

○
World Ophthalmology Congress (WOC),
February 25–28, 2022, Melbourne, Australia

○
World Glaucoma Week, March 6–12, 2022

○
12th Annual Congress on Controversies in Ophthalmology: Europe (COPHy EU),
March 24–26, 2022, Lisbon, Portugal

○
Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2022 Annual Meeting, May
1–5, 2022, Denver, CO, USA

○
The Royal College of Ophthalmologists Annual Congress 2022,
May 23–26, 2022, Glasgow, UK

○
15th European Glaucoma Society (EGS) Congress, June 4–8, 2022, Athens, Greece

○
NOK 20/20 – Nordic Congress of Ophthalmology, June 8–11, 2022, Reykjavik, Iceland

○
Glaucoma Research Society (GRS) Meeting 2022,
August 24–27, 2022, Halifax, Canada

○
40th Congress of the ESCRS 2022, September 17–21, 2022, Milan, Italy

○
120th German Society of Ophthalmology (DOG) 2022,
September 29 – October 02, Berlin, Germany

○
American Academy of Ophthalmology (AAO) Meeting 2022,
September 30 – October 3, 2022, Chicago, USA

Предстои XX симпозиум на БГД (2022 г.)

Ще получите допълнително повече информация чрез: www.bgsbg.net

Важни предстоящи глаукомни научни събития



1. БЪДЕЩИ ГЛАУКОМНИ НАУЧНИ ФОРУМИ В ЕВРОПА ПРЕЗ 2022 г. Запомнете датите:

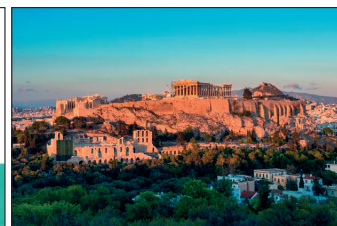
15 КУРС НА ЕВРОПЕЙСКАТА ГЛАУКОМНА АСОЦИАЦИЯ ЗА ОБУЧАВАЩИ СЕ 15 EGS RESIDENTS' COURSE

Organising secretariat: OIC srl Viale G. Matteotti, 7 50121 Florence, Italy
Phone:+39 055 50 351 Fax:+39 055 500 1912

11-ТИ МЕЖДУНАРОДЕН КОНГРЕС ПО ГЛАУКОМНА ХИРУРГИЯ 22–26.02.2022 г., Женева
11th INT. CONGRESS ON GLAUCOMA SURGERY ICGS 24–26 February 2022, Geneva, Switzerland
infoICGS@oic.it

15-ТИ КОНГРЕС НА ЕВРОПЕЙСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО 4–7.06.2022 г. Атина, Гърция

15th EGS CONGRESS
4 June – 7 June 2022
Athens, Greece



<https://www.ntradeshows.com/egs-congress>

2023 г.

СЛЕДВАЩА СРЕЩА НА ЧЛЕНОВЕТЕ НА EGS 17–19.02.2023 г. EGS MEMBERS MEETING 17–19 February 2023

https://www.eugs.org/eng/egs_meetings.asp

1. БЪДЕЩИ СВЕТОВНИ ГЛАУКОМНИ НАУЧНИ ФОРУМИ ПРЕЗ 2022 г.

GLAUCOMA 360 10–12.02.2022

е серия от научни събития, включващи изследователска дейност, индустрия и филантропия – да се предотврати слепотата и ускори лечението.

Форумът „Нови хоризонти“ ще представлява хибрид от събития, посетени на живо и виртуално: СМЕ, Годишна тържествена среща (Annual Gala), Глаукомен симпозиум. СМЕ и Annual Gala ще бъдат с лично посещение.



2. БЪДЕЩИ КОНГРЕСИ НА СВЕТОВНАТА ГЛ. АСОЦИАЦИЯ

FUTURE WGA CONGRESSES

Световните глаукомни конгреси са най-големите глаукомни събития, състоящи се през 2 години в различни части на света. Предназначени са за хора, ангажирани с глаукомни грижи и наука, като: глаукоми специалисти, офталмолози, оптометристи, сестри, технически персонал и др. Обширна изложбена зала ще даде възможност за запознаване с последните диагностични и терапевтични технологии и възможности.



**World
Glaucoma
Association**
The Global Glaucoma Network

2023 г.

10-ти СВЕТОВЕН ГЛАУКОМЕН КОНГРЕС

Рим, Италия, 28.06 – 1.07.2023 г.

10th WORLD GLAUCOMA CONGRESS 2023

Rome, Italy, 28 June – 1 July 2023

<https://www.showsbee.com/fairs/World-Glaucoma-Congress.html>



2025 г.

Няма информация.



За вашия очен кабинет

Уважаеми колеги,

В тази рубрика ще се представят апаратура и инструменти и други необходими за вашия очен кабинет вещи – втора употреба, които ще се предлагат на приемлива цена за продаване или закупуване от интересувачи се колеги. За тази услуга можете да се обърнете към д-р Станислава Костова, водеща рубриката, с e-mail адрес: stasiko@abv.bg.

Ако решите да участвате, следва да съобщите името на предлаганата за продаване или закупуване на вещь, фирма производител, предполагаема цена и съответен e-mail, които ще бъдат публикувани в следващия брой на списанието, и по този начин ще бъде осъществена връзката с лицето, с което ще се осъществи сделката.

Редколегия на списание „Глаукоми“

10 години списание „Глаукоми“



Списание „Глаукоми“ чества своя 10-годишен юбилей. Издадено за първи път през 2012 г. като печатен орган на Българското глаукомно дружество (БГД), то е издавано ежегодно в два екземпляра. В него са представяни научни обзори и разработки на теми, посветени на глаукомата, от редица глаукомни специалисти и офталмолози. БГД е член на Световната глаукомна асоциация (World Glaucoma Association) (WGA) и подобно на многобройните други глаукомни организации по целия свят всеки брой на списанието осведомява за инициираната от WGA – Световна глаукомна седмица (World Glaucoma week) (WGW), призовава за провеждането ѝ през годината и за масово участие в мероприятията, свързани с нея, целящи увеличаване на осведомеността за болестта „глаукома“ и намаляване на слепотата от тази коварна болест.

Публикуват се данни за провежданите конгреси на WGA и Европейското глаукомно дружество (European Glaucoma Society) (EGS), минали и бъдещи глаукомни и други научни форуми, свързани с глаукома, обяви за бъдещи научни събития и конкурси и възможности за участие в тях. Представяни са фирмени реклами на различни лекарствени продукти, инструменти и апаратура, предназначени за глаукомна диагностика и лечение. Списанието е изпращано безплатно за офталмолози по пощата и раздавано на глаукомните симпозиуми и други научни офталмологични форуми.

Като главен редактор на списание „Глаукоми“ през тези 10 години изказвам искрената си благодарност към членовете на редколегията, към участвалите автори на статии, рецензенти, фирмени представители (особено на фирмите: SANTEN, THEA, BAUSCH&LOMB, ANTIBIOTIC, NOVARTIS, GEONIDE и др.), както и на Издателство „СТЕНО“, допринесли за доброто оформяне на списанието. Благодарност и към всички читатели, които с интереса си са ни стимулирали за създаването му.

Вярваме, че през годините списание „Глаукоми“ е допринесло за повишаване на интереса, познанията и уменията на българските офталмолози за ранна диагностика и съвременно лечение на глаукомата – важни предпоставки за успех в борбата за запазване на зрението.

Пожелавам на бъдещата редколегия успех в издаване на списанието!

**Доц. Наталия Петкова –
Почетен председател на БГД**



Списание „Journal of Glaucoma“



JOURNAL OF GLAUCOMA

ВНИМАНИЕ!

Членовете на Световната глаукомна асоциация (World Glaucoma Association) (WGA) (БГД е член на WGA) имат свободен достъп до статиите в списание „Journal of Glaucoma“ (JOG) чрез влизане в: WGA#One portal: <https://wga.one/JOG/> и кликане върху корицата на списанието, с което ще отворите пълния текст на съдържанието. „Journal of Glaucoma“ е единственото списание за глаукома, което е индексирано и даващо импакт фактор!

В „Journal of Glaucoma“ ще се запознаете с нови виждания за глаукомата:



ОРИГИНАЛНИ ПРОУЧВАНИЯ:

- Cost-analysis of Surgical Intraocular Pressure Management in Glaucoma**
 Abdelrahman M. Elhusseiny, Nicolas A. Yannuzzi, Mohamed M. Khodeiry, Richard K. Lee, William E. Smiddy
- Time-of-Year Variation in Intraocular Pressure**
 Christina E. Morettin, Daniel K. Roberts, Tricia L. Newman, Yongyi Yang, Janice M. McMahon, Mary Flynn Roberts, Bruce A. Teitelbaum, Janis E. Winters
- Glare and Mobility Performance in Glaucoma: A Pilot Study**
 Samuel Bertaud, Ariel Zenouda, Marco Lombardi, Colas Authié, Emmanuelle Brasnu, Pascale Hamard, José-Alain Sahel, Christophe Baudouin, Antoine Labbé
- Clinical Utility of Bruch Membrane Opening–Minimum Rim Width for Detecting Early Glaucoma in Myopic Eyes**
 Do Hee Park, Kyung Yoon Kook, Yeon Soo Kang, Helong Piao, Mi Sun Sung, Sang Woo Park
- Chronic Kidney Disease as a Predictor of Postoperative Choroidal Effusions After Glaucoma Surgery**
 Richard L. Ford, Meredith R. Klifto, O'Rese J. Knight, Koyal Jain, Chris Wiesen, David Fleischman

- **Open Conjunctival Approach for Sub-Tenon's Xen Gel Stent Placement and Bleb Morphology by Anterior Segment Optical Coherence Tomography**
Sonal Dangda, Jake E. Radell, Maria A. Mavrommatis, Rachel Lee, Anna Do, Paul A. Sidoti, Joseph F. Panarelli
- **Effect of Prostaglandin Analogues on Corneal Biomechanical Parameters Measured With a Dynamic Scheimpflug Analyzer**
Yuichi Yasukura, Atsuya Miki, Naoyuki Maeda, Shizuka Koh, Kohji Nishida

**ОБРНЕТЕ ВНИМАНИЕ НА ИНФОРМАЦИЯТА ЗА СЛЕДВАЩИТЕ БРОЕВЕ НА
INTERNATIONAL GLAUCOMA REVIEW –
THE JOURNAL OF THE WGA**



Добре дошли в International Glaucoma Review (IGR) online.

Както винаги, IGR ще ви предостави висококачествено съдържание, редакторски коментари, диалог, мнения, новини от WGA, доклади от съвещания и др. С този нов формат ще придобие информацията, която ви интересува най-много online, чрез директна връзка (статии, резюмета и др).

Dr. Robert N. Weinreb
Главен редактор





"Patients with glaucoma may have less effective visual scanning strategies, reducing their ability to identify potential hazards"
Read comment by **Andrew Tatham** on:
Eye Movements of Drivers with Glaucoma on a Visual Recognition Slide Test in our Editor's Selection.



International Glaucoma Review
Volume 20-3 out now. Download at www.e-igr.com

"A functional link between shear stress related TRPV4 activation, NO production, and subsequent lowering of IOP"
Read comment by **Heather McGowan & Louis Pasquale** on:
Impaired TRPV4-eNOS signaling in trabecular meshwork elevates intraocular pressure in glaucoma in our Editor's Selection.

International Glaucoma Review
Volume 22-1 out now. Download at www.e-igr.com



International Glaucoma Review
The Journal of the World Glaucoma Association
IGR 21-4 is **OUT NOW** and available as PDF or ePUB at www.e-igr.com!
Flipbook version available via **WGA#One**.

Visit www.wga.one for more information.
IGR Volume 21-4 is out now.
Download your free copy at www.e-igr.com.