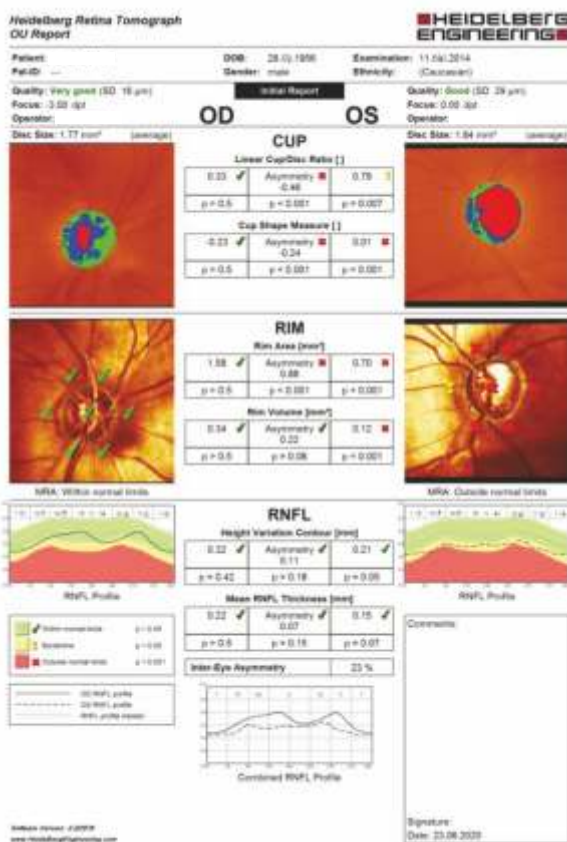




BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

БЪЛГАРСКИ ФОРУМ ГЛАУКОМА



НОВО В АНТИГЛАУКОМНАТА ТЕРАПИЯ



... И ОЩЕ



Търсете характеристиките на продуктите: Britil BGMA/MP - 52477/07.11.2020, Latasopt BGMA/MP - 48801/ 28.11.2019, Dorzasopt BGMA/MP-51270/ 05.02.2021, Mednigol BGMA/MP - 51754/ 08.04.2021, Rezave 930V 24.04.2014, Rezhakar 0602/ 07.01.2021, Brittosopt BGMA/MP - 54741, Medsol BGMA/MP-55256.* Лекарствените продукти не трябва да се приемат предпазливо.

BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

Publication of the “National Academy Glaucoma” Foundation, Sofia, Bulgaria

СЪДЪРЖАНИЕ

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

1. Лечение на глаукома при възрастни граждани в София 4

Е. Маринова, Е. Насева, Д. Дъбов

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА РЕТИНАТА

2. 2RD за централна серозна хориоретинопатия 7
Д. Митова

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

3. Усложнения при хирургия на рефракторна глаукома 14

Н. Сольнов, А. Куроедов, О. Гапонько, В. Городничий, С. Диордийчук, И. Кондракова, Н. Фомин

НЕОВАСКУЛАРНА ГЛАУКОМА

4. Неоваскуларна глаукома - правилният избор 24
Д. Митова

ДЕТСКА ОФТАЛМОЛОГИЯ

5. Глаукома при деца със синдром на Марфан 30
А. Попова

CONTENTS

MEDICAL THERAPY

1. Glaucoma therapy among the elderly citizens of Sofia

E. Marinova, E. Naseva, D. Dabov

DISEASES OF THE RETINA

2. 2RD for central serous chorioretinopathy
D. Mitova

SURGICAL TREATMENT

3. Complications surgery of refractory glaucoma

Solnov N.M., Kuroyedov A.V., Gaponko O.V., Gorodnichy V.V., Diordiichuk S.V., Kondrakova I.V., Fomin N.E.

NEOVASCULAR GLAUCOMA

4. Neovascular glaucoma - the right choice
D. Mitova

PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY

5. Glaucoma in children with Marfan syndrome
A. Popova

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

Проф. г-р Ботьо Ангелов, г.м.
 Медицински институт, Очна клиника
 МИ, МВР, София, България

EDITOR-IN-CHIEF:

Prof. Botio Anguelov, MD, PhD
 Medical Institute, Eye Clinic
 MI, Sofia, Bulgaria

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

Проф. г-р Силвия Черникова, г.м., г.м.н.

Катедра по неврология, МУ
 УМБАЛ „Александър Невски“, София, България

Проф. г-р Габор Холо, г.м., г.м.н.

Катедра по офталмология
 Университетска болница „Семелweis“, Будапеща, Унгария

Проф. г-р Милко Илиев, г.м.

Катедра по офталмология
 Университетска болница, Берн, Швейцария

Доц. г-р Барбара Цвенкел, г.м.

Очна клиника, Университетски медицински център Любляна
 Любляна, Словения

Проф. г-р Фотис Топузис, г.м.

Университет „Аристотел“, Болница АХЕПА
 Катедра по офталмология, Солун, Гърция

Проф. г-р Александър Куроедов, г.м., г.м.н.

2-ра Централна Военна болница „Мандрица“
 Катедра по офталмология
 Държавен медицински университет, Москва, Русия

Доц. г-р Пол Чю, г.м.

Катедра по офталмология
 Национална университетска болница, Сингапур

Д-р Терек Шараяу

Глаукомен сектор, Катедра по клинични невронауки
 Женевски университет, Швейцария

Проф. г-р Антонио Мартинес, г.м.

Катедра по офталмология
 Университет „Сантяго де Компостела“
 Ла Коруня, Испания

Проф. г-р Робърт Уейнреб

Очен център „Шилей“, Глаукомен център „Хамилтън“
 Калифорнийски университет, Сан Диего, Калифорния, САЩ

Проф. г-р Тануж Дада

Център по очни науки „Д-р Раджендра Прасад“
 Институт по медицински науки, Ню Делхи, Индия

Д-р Антон Хомер

Глаукомен сектор, Болница „Хера“, Виена, Австрия

Проф. г-р Шломо Меламед, г.м.

Глаукомен център „Сам Ротберз“
 Медицински център „Шеба“, Тел Хашомер, Израел

Доц. г-р Радуил Цеков, г.м.

Институт „Роскамп“, Сарасота, Флорида, Очен Институт,
 Университет на Южна Флорида, Тампа, Флорида, САЩ

Проф. г-р Гас Газард, г.м.

Университетска очна болница „Мурфилдс“
 Лондон, Великобритания

Проф. г-р Алън Харис, г.м.

Глаукомен изследователски и диагностичен център
 Очен институт „Глик“, Медицински университет, Индианаполис,
 Индиана, САЩ

Проф. г-р Леополд Шметерер, г.м.

Център по медицинска физика и биомедицинско инженерство
 Медицински университет, Виена, Австрия

Проф. г-р Алфонсо Антон, г.м.

Отделение по глаукома и Изследователски отдел
 Институт „Катала де ретина“, Барселона, Испания

Проф. г-р Татяна Имшенетская, г.м.н.

Катедра по офталмология,
 Беларуската Медицинска Академия за Следдипломно Обучение,
 Минск, Беларус

Проф. г-р Светлана Анисимова, г.м.н.

Катедра по офталмология,
 Медико-стоматологичен университет, Москва, Русия

Проф. г-р Предраг Йованович, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Проф. г-р Весна Димовска, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Скопие, Македония

Доц. г-р Маргарита Тодорова, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Базел, Швейцария

Доц. г-р Жасмина Джорджевич-Йосич, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Доц. г-р Андрей Брежнев, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Курск, Русия

EDITORIAL BOARD:

Prof. Sylvia Cherninkova, MD, PhD, DSci

Department of Neurology, Medical University
 „Alexandrovska“ Hospital, Sofia, Bulgaria

Prof. Gabór Holló, MD, PhD, DSci

Department of Ophthalmology
 Semmelweis University, Budapest, Hungary

Prof. Milko Iliev, MD, PhD

Department of Ophthalmology
 University of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland

Assoc. Prof. Barbara Cvenkel, MD, PhD

Eye Clinic, University Medical Center Ljubljana
 Ljubljana, Slovenia

Prof. Fotis Topouzis, MD, PhD

Aristotle University, AHEPA Hospital
 Department of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece

Prof. Alexander Kuroyedov, MD, PhD, DSci

Mandryka 2nd Central Clinical Hospital
 Department of Ophthalmology
 Russian State Medical University, Moscow, Russia

Assoc. Prof. Paul Chew, MD, PhD

Department of Ophthalmology
 National University Hospital, Singapore

Tarek Shaarawy, MD

Glaucoma sector, Department of Clinical Neurosciences,
 University of Geneva, Switzerland

Prof. Antonio Martinez, MD, PhD

Department of Ophthalmology
 University of Santiago de Compostela
 La Coruña, Spain

Prof. Robert Weinreb, MD

Shiley Eye Center, Hamilton Glaucoma Center
 University of California, San Diego, California, USA

Prof. Tanuj Dada, MD

Dr Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences
 All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Anton Hommer, MD

Glaucoma Unit, Hera Hospital, Vienna, Austria

Prof. Shlomo Melamed, MD, PhD

The Sam Rothberg Glaucoma Center
 Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

Assoc. Prof. Radouil Tzekov, MD, PhD

The Roskamp Institute, Sarasota, Florida
 USF Eye Institute, Tampa, Florida, USA

Prof. Gus Gazzard, MD, PhD

Moorfields Eye Hospital
 London, United Kingdom

Prof. Alon Harris, MD, PhD

Glaucoma Research and Diagnostic Center
 Glick Eye Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis,
 Indiana, USA

Prof. Leopold Schmetterer, MD, PhD

Center for Medical Physics and Biomedical Engineering
 Medical University, Vienna, Austria

Prof. Alfonso Anton, MD, PhD

Glaucoma Department and Research Department
 Institute Catala de Retina, Barcelona, Spain

Prof. Tatsiana Imshenetskaya, MD, Dsci

Department of Ophthalmology,
 Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
 Minsk, Belarus

Prof. Svetlana Anisimova, MD, Dsci

Department of Ophthalmology,
 State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

Prof. Predrag Jovanović, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Prof. Vesna Dimovska, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Skopje, Macedonia

Assoc. Prof. Margarita Todorova, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Basel, Switzerland

Assoc. Prof. Jasmina Djordjević-Jocić, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Assoc. Prof. Andrei Brezhnev, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 State Medical University, Kursk, Russia



“National Academy Glaucoma” Foundation XIII International Symposium of “National Academy Glaucoma” Foundation

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, April 15, 2023, Hotel “Forum”

Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на XIII Международен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”, който ще се състои в гр. София на 15 Април 2023 г. в Хотел „Форум”.

В рамките на симпозиума ще се проведе и сесия „Ретина”.

При желание от Ваша страна да изнесете доклад в рамките на симпозиума, моля да изпратите резюме със заглавие, автори и институция на български и английски език до 1-ви март 2023 г. на електронната поща на фондацията.

За контакти, регистрация и информация: E-mail: botio.ang@abv.bg

Проф. д-р Ботьо Ангелов д.м.
Учредител и Управител на Фондация „Национална Академия Глаукома”

Glaucoma therapy among the elderly citizens of Sofia

^{1,2}E. Marinova, ³E. Naseva, ²D. Dabov

¹National center of public health and analyses, Public health and health risk directorate,
Occupational health department

²Medical University of Sofia, Department of Ophthalmology, Alexandrovska University Hospital, Sofia

³Medical University of Sofia, Faculty of Public Health, Sofia

Abstract

Objective: To describe conservative topical anti-glaucoma treatment used by the citizens of Sofia city aged 65 years and above.

Methods: A prophylactic ophthalmic campaign was realized in Sofia city. All patients filled pen-and-paper questionnaires and passed thorough ophthalmic examinations. The results were analysed to estimate current antiglaucoma therapy used by the elderly population of Sofia city.

Results: The predominant number of glaucoma patients was treated with conservative monotherapy. Prostaglandin analogues have been prescribed to more than half of the patients. Fixed combinations have been used in 86% of the cases who needed combined therapy with two and in 100% of those with three medications.

Conclusions: The therapeutic scheme used for treating glaucoma among elderly citizens of Sofia city is similar and corresponding to the worldwide practice. Monotherapy is used in approximately 45% of the cases. When combined therapy is necessary, fixed combinations are predominantly prescribed to minimize adverse events and to ensure better patients' compliance. A tendency of usage of preservative-free formulas to benefit patients' eye health has been noticed.

Key words: glaucoma, elderly, therapy, fixed combination, medication.

Introduction

Glaucoma is a generally asymptomatic disease whose prevalence increases with age and reaches 10% over 75 years [1]. It is irreversible progressive optic neuropathy, for which the major proven treatment is to lower the intraocular pressure (IOP) [2 - 4] and to achieve this goal six groups of local and systemic medications are typically used [5]. Topical antiglaucoma drops are predominantly applied [6]. Among them, prostaglandin analogues (PGAs) are presenting the highest IOP reduction, followed by β -blockers, and they are licensed for first and second-line use [4, 7]. Conservative therapy monotherapy is preferred if it could ensure good control of the disease [8]. When it is insufficiently effective, the alternatives include changing medication, the addition of an extra drug, and performing laser treatment or surgery [9, 10]. Since patients' compliance and drop instillation techniques are of great importance for the result of the treatment, fixed combination drugs are preferred by the ophthalmologists because they ensure better patient adherence with a simple dosing regimen and less exposure to preservatives when multiple medications have to be applied [11, 12]. Laser treatment is used in 10% of the cases to ensure pressure control without local medication, in addition to the current therapy, and in the cases with closed-angle glaucoma and iris plateau syndrome. Surgery has to be performed when medications and laser treatment are insufficiently effective or in advanced glaucoma cases at the time of diagnosis [13].

Methods

The study population included the elderly citizens of Sofia city (65 years old and above), who were enrolled for

analysis after entering a screening programme organized by the Ophthalmology Department of Alexandrovska University Hospital in Sofia, Bulgaria.

An announcement for prophylactic ophthalmic examinations of elderly Sofia citizens, over the age of 65, was transmitted through mass media for two consecutive years (2016 and 2017), for 3 weeks during summer.

All persons passed a thorough ophthalmic examination, including visual acuity test, slit-lamp biomicroscopy, intraocular pressure measurement, stereoscopic funduscopy with 90D lens. The attendants filled paper-and-pen questionnaires about their current complaints and therapy, usage of correction glasses and refraction, diagnosed systemic and ocular diseases, family, and medical history.

Statistical methods

A descriptive statistical approach was applied. Qualitative variables were presented as numbers and percentages, numerical variables were represented as the median and interquartile range (both 25 and 75 percentile). The relation between numerical variables was checked by Spearman's rho correlation coefficient.

Results

800 individuals from the general population responded to the invitation. 708 of them, (1415 eyes) were aged 65 years and older, however, the population was not evenly distributed by age. The biggest number of participants ($n = 200$), 28%, were aged 65 to 69. Only 69 of the attendants, (9.7%) were over 85 years (Fig. 1).

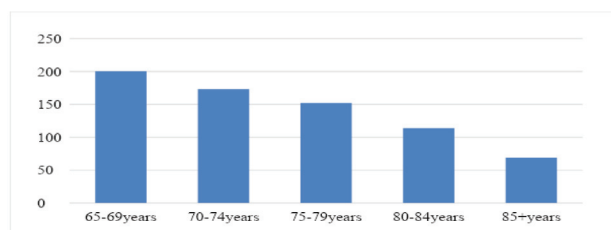


Fig. 1. Distribution of participants by age.

A thorough ophthalmic examination was offered to 28 patients who were strongly suspected to have glaucoma because of the presence of more than two clinical signs of the disease. 15 of them have passed a thorough ophthalmic examinations including visual acuity with correction, measurements of central corneal thickness, and visual field using standard automated perimetry, diurnal IOP curve (using Goldmann applanation tonometry), gonioscopy, slit-lamp biomicroscopy, stereoscopic funduscopy with 90D fundus lens, and optical coherence tomography. 10 of those patients were diagnosed with glaucoma and started treatment. Monotherapy with a prostaglandin analogue (PGA) was prescribed to 4 patients (40%), 3 received β -blockers, and one patient received CAI. Combined therapy was prescribed to two patients (20%). Both patients received β -blocker plus PGA, one in a fixed combination, and the other separated, in 2 containers.

14% of all participants (99 patients) with a median age of 75 years (IQR 70 - 80) have been previously diagnosed with glaucoma. Less than half of them, 43% (n = 43), were males. 7% of them (n = 7) have had secondary glaucoma; 14% (n = 14) have had pseudoexfoliative glaucoma; and 4% (n=4) have had closed-angle glaucoma.

Among patients with history of glaucoma, a predominant number, of almost 68% were using prostaglandin analogues (PGAs), 55% were taking β -blockers in mono- or combined therapy, and CAIs were prescribed to 24%. 19% did not receive therapy at the moment, because they have already gone through different kinds of surgical procedures (10%), or laser treatment (9%), (Table 1).

Table 1. Distribution of the usage of different groups of antiglaucoma medications in mono- or combined therapies.

Group of medication	Percent, %
PGAs	68%
β -Blockers	55%
CAIs	24%
α -2 agonists	9%
No conservative therapy	19%

Monotherapy was used predominantly for treating 43% of the patients. 22% of the participants needed combined therapy with two medications. Higher number of medications was correlated to lower prevalence. The addition of an extra drug reduced the prevalence of therapy by one half (Table 2).

Table 2. Analysis of the number of medications used to treat glaucoma.

Number of medications	Percent, %
Monotherapy	43%
Two medications	22%
Three medications	10%
Four medications	5%

A thorough look at the number of containers of eye drops, irrespective of the number of active substances, revealed that the predominant number of patients (77%), were using a single - container therapy, 19% were using two bottles of eye drops and 4% were applying their therapy from three containers. It could be concluded that at least one fixed combination is used when the number of active substances exceeds the number of containers of eye drops. Fixed combinations were prescribed to 86% of the patients with double therapy and in 100% of the cases who needed three or four medications. In cases that needed three or more medications to control the IOP, at least one fixed combination was prescribed (Table 3).

Table 3. Correlation between the number of active substances and the number of containers of eye drops.

Number of medications	Number of containers		
	1	2	3
Monotherapy	100%	0%	0%
Two medications	86%	14%	0%
Three medications	0%	100%	0%
Four medications	0%	40%	60%
Total	78%	19%	4%

β -blockers monotherapy was applied in thirty percent, but in 70% they were included in combined therapy. Monotherapy with PGAs was registered in 44% but in 56%, PGAs were used in combined therapy. CAIs were prescribed in only 4% as monotherapy whilst in 96% they were included in polydrug therapy. α -2 agonists were found in 56% in combined therapies of 4 drugs, thus it could be concluded that Bulgarian ophthalmologists have generally prescribed them as the last option for conservative treatment (Table 4).

Table 4. Usage of different groups of antiglaucoma drugs in mono and combined therapies.

Group of medication	Number of drugs used			
	1	2	3	4
No β -blockers	31%	3%	0%	0%
β -blockers	30%	41%	20%	9%
No PGAs	21%	8%	0%	0%
PGAs	44%	30%	18%	8%
No CAIs	36%	14%	1%	0%
CAIs	4%	33%	42%	21%
No α -2 agonists	32%	17%	7%	0%
α -2 agonists	11%	22%	11%	56%

Many patients were switched to therapy with preservative-free formulas either as monotherapy or as a fixed combination of eye drops to diminish adverse events of chronic exposition to preservatives in continuous glaucoma treatment with different classes of drugs.

The relationship between age and number of containers was checked, and a very strong correlation was found (Spearman's $\rho=0.891$, $p=0.014$).

The analysis of anti-glaucoma therapy by age revealed that PGAs were the predominantly used medications, followed by β -blockers. The biggest prevalence of conservative local treatment was in the group 75 - 79 years old, in which PGAs were used in almost 49% and β -blockers in 43%. In all other age groups, the prevalence of the same medication classes was lower. Monotherapy was prescribed mostly in the group 65 - 69 years old and its usage was diminishing with age, while the need for combined therapies was increasing with increasing age. The highest level of usage of combined therapy was found in the group 75 - 79 years old.

Discussion

The paradigm for the early detection and treatment of diseases, is a basis of public health policy has a great impact, especially when discussing glaucoma. The disease is more often found among the elderly population, risk increases with age (by 26% per decade) [14]. Meanwhile, this group of the society has had many difficulties in receiving access to ophthalmic consultation, like many comorbidities, problems with movement, low income, diminishing mental capacity, etc. These findings make elderly people a target group for preventive programmes and studies to estimate morbidity and analyse treatment. Screening programmes are relatively inexpensive and easy to organize. They have a great impact not only on the life of every person who was diagnosed and received a chance to keep his vision but also on the society as a whole, by reducing the number of blind or visually impaired patients [15].

This study could be considered as representing a sample of "the third age" of Sofia, because of the great number of participants 65 years or older who felt healthy with respect to their ocular condition. Our findings revealed that 4.6% of the elderly population of Sofia city has suspected glaucoma. The newly diagnosed glaucoma patients were 1.6%, while 14% have had previously been diagnosed with glaucoma.

According to the data presented in this study, conservative treatment was used in most cases, with a predominance of monotherapy with PGAs, followed by beta-blockers which is in concordance with the recommendations of EGS for first-line therapy and those used in many other countries [3, 6, 14 - 17]. β -blockers were used mainly in combined therapy. Preservative-free formulations were preferred, especially in cases with ocular surface disease or allergy. When combined therapy was necessary, fixed combination eye drops were chosen because of lower exposure to preservatives and to ensure better patient compliance and adherence [5, 7, 9, 12]. The majority of the patients were using single-container therapy. Laser treatment had been applied in cases with allergy, intolerance, poor compliance, angle-closure glaucoma, pupillary block, plateau

iris syndrome, or when target IOP could not be reached with conservative therapy [2, 4, 8].

Conclusions

The therapeutic scheme used for treating glaucoma in out-patient and hospital practice in Bulgaria strongly corresponded to practice established worldwide and the guidelines published by many professional ophthalmology organizations and institutions. The rising number of people who use preservative-free eye drops and the tendency that more patients are switched to use these formulations, improve their compliance and the state of the anterior ocular surface and should continue in the future.

Abbreviations

EGS = European Glaucoma Society, PEX = pseudoexfoliative syndrome, PGAs = Prostaglandin analogues, CAIs = Carbonic Anhydrase Inhibitors.

References:

1. Beaver H. Glaucoma in the Elderly. *Geriatric Ophthalmology* 2009, USA, Springer, 27 - 36. doi:10.1007/b137372_4.
2. Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. *Medical Journal of Australia* 2019; 210, 180-187.
3. Maier PC, Funk J, Schwarzer G, Antes G, Falck-Ytter YT. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: Meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2005; 331, 134-136.
4. Lichter PR et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001; 108, 1943-1953.
5. Tătaru CP, Purcărea VL. Antiglaucoma pharmacotherapy. *Journal of Medicine and Life* 2012; 5, 247-251.
6. McKee HDR, Gupta MS, Ahad MA, Saldaña M, Innes JR. First-choice treatment preferences for primary open-angle glaucoma in the United Kingdom. *Eye* 2005; 19, 923-924.
7. Van Der Valk R et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005; 112, 1177-1185.
8. Moroi SE et al. Precision medicine to prevent glaucoma-related blindness. *Current Opinion in Ophthalmology* 2019; 30, 187-198.
9. Webers CAB, Beckers HJM, Nuijts RMMA, Schouten JSAG. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: Second-line options and beyond. *Drugs and Aging* 2008; 25, 729-759.
10. Kaur IP, Smitha R, Aggarwal D, Kapil M. Acetazolamide: Future perspective in topical glaucoma therapeutics. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 248, 1-14.
11. Gupta S, Galpalli N, Agrawal S, Srivastava S, Saxena R. Recent advances in pharmacotherapy of glaucoma. *Indian Journal of Pharmacology* 2008; 40, 197-208.
12. Khouri AS, Realini T, Fechtner RD. Use of fixed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. *Drugs and Aging* 2007; 24, 1007-1016.
13. Kastner A, King AJ. Advanced glaucoma at diagnosis: current perspectives. *Eye* 2020; 34, 116-128.
14. Blanco, AA, Bagnasco, L, Bagnis, A et al. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options. *British Journal of Ophthalmology* 2017; 101, 130-191.
15. Peeters A et al. Cost-effectiveness of early detection and treatment of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma by the ophthalmologist. *Eye* 2008; 22, 354-362.
16. Gedde, SJ, Kateki, V, Wright, MM et al. American Academy of Ophthalmology. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern, 2020, Available at: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-open-angle-glaucoma-ppp-2020>. (Accessed: 21st Dec 2021).
17. Prum BE et al. Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* 2016; 123, 41-111.

2RT for central serous chorioretinopathy

D. Mitova

St. Petka, Eye Clinic, Varna

Abstract

Aim: To study the short and long term results of 2RT nanosecond laser treatment for CSC.

Methods: Nanosecond laser (2RT, Ellex) was used. Patients were followed by BCVA, Contrast Sensitivity (F.A.C.T. 100), FA, FAF, OCT, Angio-OCT.

Results: 48 patients with acute and chronic CSC were followed for a period of three years. 90% of the patients treated with 2RT had improvement of visual acuity and contrast sensitivity. 81% (39) of the 2RT treated patients had total resorption of subretinal fluid after the first intervention, while 19% (9) of patients showed no improvement. Functional results correlated with the atrophy of RPE in the macula. 46% (19 patients) had resolution by the end of the first month, 23% (11)-by the third and 12% (6)-by the sixth month after treatment. The time of resolution showed no relation to the extent of baseline retinal pigment epithelial atrophy. Those who had no resorption by the sixth month were treated repeatedly. 95% had resolution after the second intervention and only 5% of them were resistant and were switched to anti-VEGF therapy, which showed improvement in 50% of the resistant cases. Four patients presented with a recurrency of the disease in the follow-up period and were treated repeatedly.

Conclusion: 2 RT is a non-invasive treatment modality with no adverse effects and high success rates.

Key words: CSC, 2RT, RPE, epitheliopathy.

Introduction

Central Serous Chorioretinopathy (CSC) is a specific entity with characteristic central serous retinal detachment usually presented in young adults. The prevalence is highest among the age group 25 - 60 years. Men are affected more often than women. The presenting symptoms are blurred vision with metamorphopsia and diminished contrast sensitivity. BCVA is slightly decreased in the acute forms and correlates with the amount of pigment epithelium atrophy in the chronic recurrent forms of the disease. There is asymmetry in the photo-stress recovery test. The disease can present in 6 clinical forms [1, 2, 3, 4]:

- Acute form (lasting less than 4 months; self-resolving)
- Persistent form (not resolving for more than 4 months)
- Relapsing
- Chronic form (diffuse retinal pigment epitheliopathy-DRPE)

- Aggressive form (multifocal posterior pigment epitheliopathy)
- Inactive

OCT is usually diagnostic demonstrating serous neurosensory retinal detachment (SED). In chronic cases circumscribed zones of pigment epithelial detachment (PED) could be found, though it is always suspicious of occult CNV. No changes usually are found in the inner retinal layers. There are several publications demonstrating reduced vascular density in the deep retinal capillary plexus on Angio-OCT, though we did not find relevance (Fig. 1). Fluorescein angiography (FA) is the test which verifies the diagnosis. It reveals characteristic defect with leakage described as "smoke stack" or "ink blot" and a pooling effect in the late phase-characteristic of SED (Fig. 2, 3). FA can rule out CNV, suspect PCV (Polypoidal choroidal vasculopathy) or Melanoma. Fundus auto-fluorescence (FAF) is a valuable tool for diagnostics giving the amount of pigment

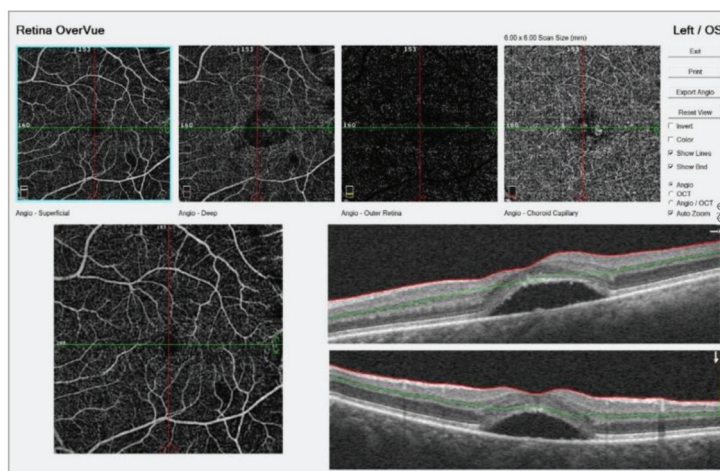


Fig. 1. Angio-OCT-Neurosensory epithelial detachment with no vascular changes observed in the retina or choriocapillaris.

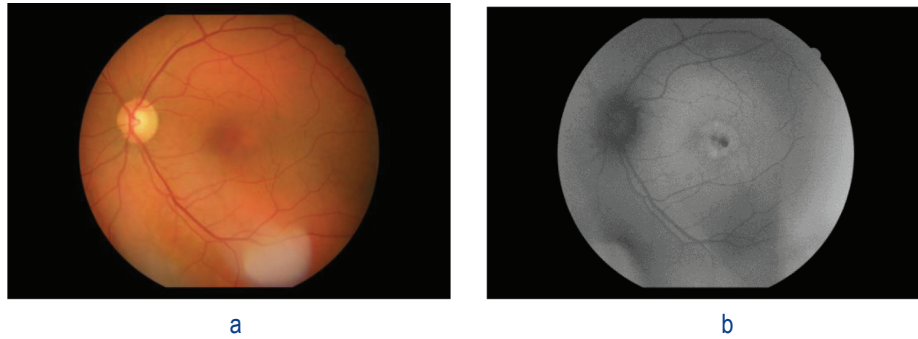


Fig. 2 (a, b). Color fundus photography and FAF of the same patient.

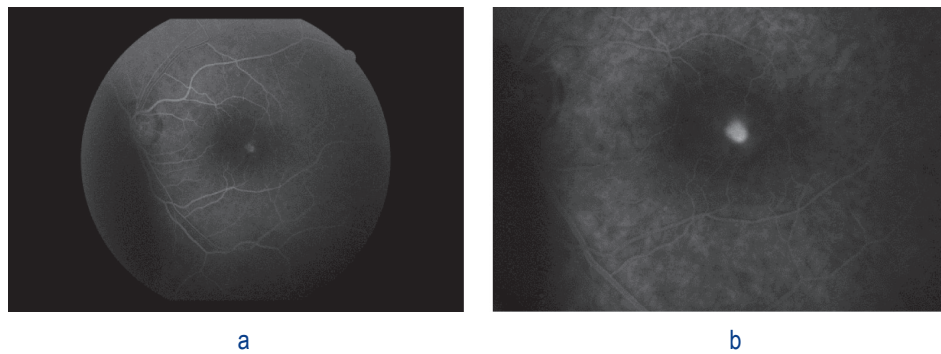


Fig. 3 (a, b). FA (ink blot leakage) of the same patient.

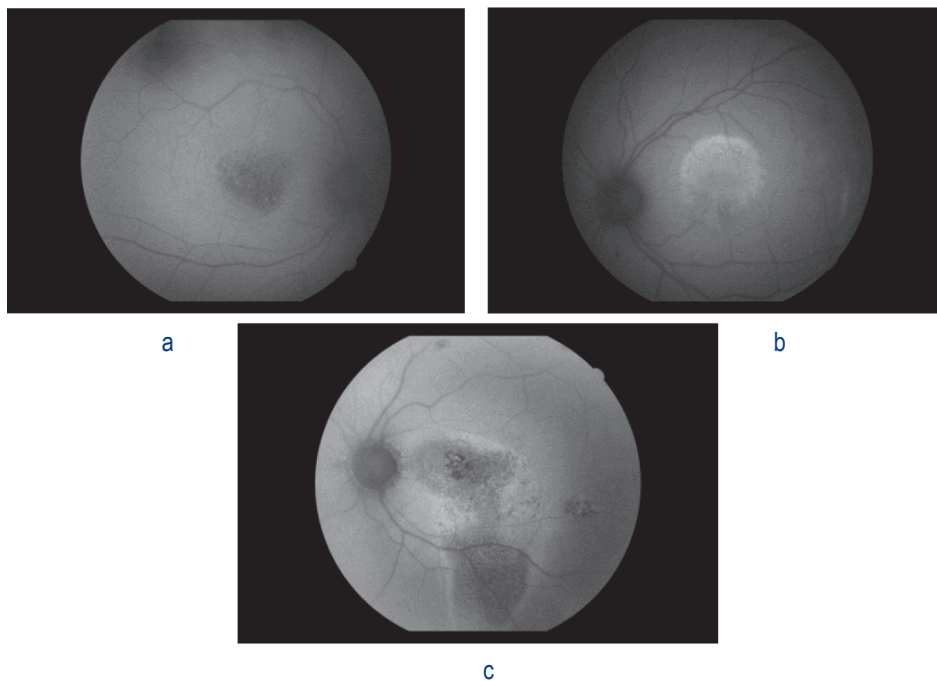


Fig. 4 FAF (a, b, c). Different patterns of auto-fluorescence; a. Hypo-autofluorescence (atrophy); b. Hyper-autofluorescence; c. Gravitational tracks.

epithelium atrophy, used as a prognostic marker as well. There are several patterns of FAF changes (Fig. 4 a, b, c).

1. Hypo-fluorescence due to atrophic changes in the pigment epithelium.

2. Hyper-fluorescence which is explained with accumulation

of non-digested outer segments of photoreceptors, proteins, lipids and fibrin, a result of inflammatory and degenerative changes.

3. "Gravitational tracks" believed to form due to shifting of subretinal fluid in chronic and relapsing case.

Pathogenesis

The main cause for this disease is a break-down of the external blood-retinal barrier, leading to choroidal vascular hyper-permeability with associated chorio-capillary leakage (on ICG). Another hypothesis explains the pathophysiology with ion-pump dysfunction in the RPE, resulting in reverse fluid movement in the chorio-retinal direction [1]. Bruch's Membrane is a barrier between the Retinal Pigment Epithelium and the Choroid (interaction matrix). It acts as a molecular sieve. It plays a role in nutrients, oxygen, fluids, biomolecules and metabolic waste exchange. In the process of aging certain molecular and structural changes occur (thickening of Bruch's membrane, atrophic changes in RPE, others). The main question regarding the pathogenesis of CSC is whether this is inflammatory, degenerative or vascular disease. There are several hypotheses, the most popular of which are receptor hypersensitivity towards mineral corticoids and primary pachychoroid (considered to be genetic predisposition) or secondary due to vascular dysregulation and congestion [2, 3, 4, 5, 6, 7].

It is well known that steroids have an impact on the RPE, Bruch's membrane and the choriocapillaris, possibly altering their permeability directly or secondarily due to vascular autoregulation or vascular reactivity. Mineral corticoid receptors are present in the kidney and the vasculature and were recently demonstrated to be expressed in different cell types of the neurosensory retina, RPE and choroid [8, 9]. Receptor hypersensitivity towards mineral corticoids leads to pathologic tissue response-oxidative stress, endothelial dysfunction, fibrosis, generated via transformation of vascular smooth muscle cells through placental growth factor (PIGF), ICAM-1, monocyte chemoattractant protein-1(PCP-1), MMP-9. All these lead to tissue remodelling and functional alterations [1, 2, 8].

Recent progress in retinal imaging with enhanced depth imaging OCT (EDI-OCT) and swept-source OCT (SS-OCT) technologies have provided new insights and enabled precise structural and functional analysis of the choroid. Increased choroidal thickness and dilated choroidal vessels on EDI-OCT and choroidal hyper-permeability on ICGA support the role of the choroid in this disease. The choroid is thought to be hyper-permeable in CSC, possibly as a result of stasis, ischemia, or inflammation. Evidence for choroidal vasculopathy in CSC comes from studies indicating delayed choroidal filling, suggesting choroidal lobular ischemia with associated areas of venous dilation. The term pachychoroid pigment epitheliopathy (PPE) was introduced to describe this entity, considered to be a forme fruste of CSC [10]. Pachychoroid features were described in eyes with pachychoroid neovasculopathy (PNV), polypoidal choroidal vasculopathy (PCV). Pachychoroid could be a genetic predisposition or histologic reaction to generalized vascular dysregulation [3, 4, 8].

The role of the RPE in CSC pathogenesis remains poorly understood. Perhaps the most complete hypothesis states that increased tissue hydrostatic pressure in the choroid overwhelms the barrier function of the RPE and leads to areas of fluid accumulation between the retina and the RPE. Some refer to the pinpoint areas of leakage seen in acute CSC as micro-rips or blowouts. PEDs are common in CSC and could also represent a form of RPE decompensation in response to high choroidal hydrostatic pressure [2, 5, 6]. Aqueous VEGF levels are not elevated in CSC, while Platelet-derived growth factor (PDGF) levels appear to be lower than in controls. PDGF

is an RPE mitogen, and it is secreted by endothelial cells to recruit blood vessel mural cells. PDGF-related RPE dysfunction or vascular incompetence could contribute to the pathogenesis of CSC [4]. The epitheliopathy in CSC could be primary or secondary as a result of primary choroidopathy.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a Gram-negative bacterium of spiral appearance that is associated with multiple digestive and extra digestive pathologies. *H. pylori* gastric infection has been implicated as an important factor in occlusive arterial pathology. It is suspected that ICSCR is caused by a multifocal vascular occlusive disease of choriocapillaries. Currently, the possible physiologic relationship between ICSCR and *H. pylori* is a controversial topic on which several studies have been published in recent years [11, 12, 13, 14].

The prognosis of CSC depends on the clinical form, the number of relapses and the amount of RPE atrophy. FAF changes (degree of RPE atrophy) and changes in the ellipsoid zone (IS/OS) on OCT may facilitate the prognosis for visual recovery. In the chronic stage of the disease a drop out of the pumping function of the pigment epithelium develops and turns the choroidopathy into epitheliopathy probably changing the pathophysiology of the condition.

Therapeutic strategics

Numerous therapeutic strategies are discussed in the literature some of which are: 1. ALC (argon laser photocoagulation); 2. Micro-pulse laser; 3. PDT; 4. Mineral corticoid receptor antagonists (Spironolacton, Eplerenon, Mifepristone, Rifampicin (2 x 300 mg); 5. Anti-VEGF medications (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept); 6. Acetazolamide (500 mg/2 w); 7. Amoxicillin (500 mg/2 w); 8. Metronidazole (500 mg/2 w); 9. Clarithromycin (500 mg/2 w); 10. Ketoconazole (200 mg/4 cw);

ALC

Argon laser photocoagulation is applied at the point of leakage identified by FA. Small diameter of coagulates and low intensity (power and time) is used. It is only possible when the defect is far from the avascular zone. It does not influence the rate of relapses and can cause positive scotoma. It is though cost effective [3, 15, 16].

Micro-pulse laser

There are different designs of micropulse lasers (577 nm, 810 nm). There are numerous publications in the literature for successful treatment of CSC with micro-pulse laser [3, 17, 18, 19].

PDT

Different modalities have been tried: total fluence/half fluence/half dose/half time. It can reduce choroidal thickness by inducing chorio-capillary constriction, which has pathogenetic role in the acute forms and when pachychoroid has been found. This treatment modality has no effect against relapses. It shows better results than Anti-VEGF and ALC (metanalysis of the literature) but has long term adverse effects like extensive pigment epithelial atrophy. The high cost is also an issue [3, 20, 21, 22, 23].

Mineralcortecoid receptor antagonists

Their use supports the presumed hypothesis of mineral corticoid receptor hypersensitivity and steroid-dependent pathway for SED in CSC [36]. Some of these medications are potassium sparing diuretics acting as mineral corticoid receptor antagonists. According to the literature 67% of the cases have resolution of SED after treatment with mineralcortecoid receptor antagonists [2, 3, 25, 26, 27]. The medications in use of this group are:

- **Eplerenon** (25 mg/d for 1 week followed by 50 mg/d for 1 - 3 months) [28].

- **Spirolacton** (50 mg/d for 1 - 3 months).

The mechanism of action is binding to aldosterone and cortisol ligands. They may lead to increased levels of potassium in the blood. MR antagonists have also hormonal side effects (progesterone metabolism) - gynecomasty, erectile dysfunction, menstrual disturbance).

There are numerous contraindications for mineralocorticoid receptor antagonists including renal failure, co-administration with Ketoconazole, Lithium, Ritonavir, Clarithromycin, Erythromycin, ACE inhibitors and ARB blockers, Cyclosporin, Tacrolim; Potassium intake, NSAID, Trimetoprim, alfa-1 blockers, neuroleptics, antidepressants, Digoxin, Varfarin, Siquinavir (HIV), fluconazole, amiodarone, diltiazem, verapamil.

- **Mifepristone** (200 mg /d for 12 weeks).

Mifepristone is abortifacient agent. It's mechanism of action is mediated through glucocorticoid and progesterone receptor antagonistic effect.

- **Rifampicin**

The role of Rifampicin in CSC was introduced by Ravage and Packo when they found resolution of CSC in a patient with tuberculosis. Rifampicin is an antibacterial drug used in the treatment of tuberculosis and leprosy. It is known to induce cytochrome P-450 in the liver, inducing catabolism of endogenous steroids. The drug has also been known to have anti-oxidative, and anti-apoptotic properties. There are several publications in the literature proving the effective use of Rifampicin in CSC. However the normal dose (600 mg/d-2x300) daily has been associated with complications such as hepatotoxicity. A halve dose (300 mg/d) can also be used without side effects [24].

Ketoconazole

Ketoconazole is an anti-fungal agent. The mechanism of action interferes with endogenous glucocorticoid production in part by inhibiting the conversion of 11 β -deoxycortisol to cortisol. Lower dose of 200 mg daily gives no therapeutic effect, while higher dose of 600 mg daily is effective.

Anti-VEGF

The use of these medications is empirical. There is no increase in the aqueous VEGF concentration. VEGF has an inhibitory effect on leakage, decreases choroidal blood flow, and reduces central choroidal thickness [3]. There are no definitive data for efficacy compared to placebo, follow-up, ALC, PDT [3, 29, 30]. This treatment is invasive and not cost effective. Most of the patients need more than 3 injections.

Acetazolamide

Carbonic anhydrase inhibitors have proven role in fluid resorption. The dose is 500 mg daily for 2 weeks. It has only symptomatic effect.

Purpose

The purpose of the study presented is to prove the therapeutic effects of nanosecond laser (2RT) in CSC.

Methods

A prospective study was conducted including 48 eyes of 48 patients (40 man and 8 women) with CSR, 10 with acute and the rest with chronic relapsing disease. 2RT-nanosecond laser (Ellex) was used for the treatment. Focal treatment resembling grid, consisting of around 40 - 50 spots cover the

zone of serous retinal detachment and staying away from FAZ. Preoperative diagnostics was done by OCT, FA, FAF, BCVA. The follow-up was done with OCT, FAF, visual acuity (Snellen) and contrast sensitivity (F.A.C.T. 101) on the 1st, 3rd and 6th months. Patients were followed for 18 months. Analysis of the leakage (concerning foveal avascular zone), area of atrophy, accumulation of autofluorescent debris, time for resorption of subretinal fluid (1st, 2nd, 3rd, 6th month), recurrency of the disease, functional and anatomic improvement. Patients were followed for 3 years.

The study was approved by the local ethical committee and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed verbal and written consent was taken from all registered subjects. The analysis of the results was done on the basis of neuro epithelial detachment regression and improvement in BCVA.

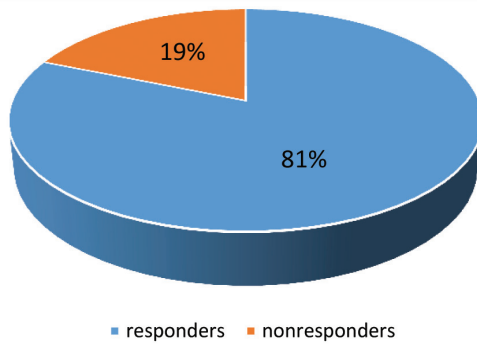
2RT is a nanosecond laser (YAG, 532 nm wavelength, 3 ns exposure time, 400 μ m spot size, patented by Ellex for treatment of dry form of AMD and DME. It is sub-threshold (power intensity - 0.10 - 0.40 mJ/cm²), bringing no harm to surrounding tissues and stimulating certain biological effects. This treatment is non-invasive, non-traumatic, non-thermal in nature. At present, the laser effect can not be compared to any of the present technologies introduced as cheaper alternatives, like the 577nm (Easy Ret) yellow laser, as well as the diode micropulse lasers. The treatment can be safely repeated if needed. The proposed mechanism of action and pathogenetic role of nanosecond laser is due to elevation of MMP (matrix metalloproteinase) by suppression of IMMP (inhibitors of MMP). MMP are responsible for tissue remodelling. Activation and attraction of plasma cells (bone marrow); induction of PEDF (Pigment Epithelium Derived Factor) and HSP (Heat Shock Proteins), participating in tissue remodelling; Improves the pumping (absorption) function of RPE and stimulates repopulation of RPE by cell migration and elongation.

Results

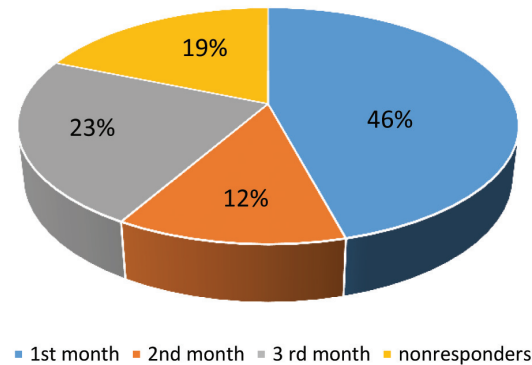
All of the patients had Fluorescein angiography and the point of leakage was at the border or within FAZ. None of them was suitable for conventional laser treatment. Hens 2RT was proposed. 90% of the patient treated with 2RT had improvement in visual acuity and contrast sensitivity. 19% (9) patients showed no resolution of SED (Graph. 1). Functional results correlated with the atrophy of RPE in the macula. 46% (9 patients) had resolution on the first month, 23% (11)-on the third and 12% (6)-on the sixth month (Graph. 2). The time of resolution shows no relation to the baseline pigment epithelial atrophy. Those who had no resorption on the sixth month were treated repeatedly. 95% had resolution after the second intervention and only 5% of them were resistant and were switched to anti-VEGF treatment, which showed improvement in 50% of the resistant cases. Four patients presented with a recurrency of the disease in the follow-up period (3 years) and were treated repeatedly.

Discussion

2 RT is non-invasive treatment modality with no adverse effects which makes it highly preferable compared to other treatment options. It shows a high rate of success. The non-responders could be cases with different pathogenic mechanisms. As far as CSC is a spectrum of diseases probably not all the cases share the same pathophysiology. We presume



Graph. 1. Distribution of responders to non-responders after 2RT treatment.



Graph. 2. Distribution of patients according to the time of resolution of the disease.

that the inflammation could be the primary or secondary mechanism in some of them. Others are degenerative (primary or secondary as drop-out of outer blood-retinal barrier) and vascular (pachychoroid, vasoconstriction). Still it is not known whether CSC is primary choroidopathy with secondary epitheliopathy in the chronic relapsing cases or primary epitheliopathy. We also presume this methodology could be a prevention of relapses, since it stimulates the pigment epithelium and restores at least partially its function. The relapses we had in this study indicates that 2RT may not prevent relapses. Probably no local treatment can, since the disorder is due to imbalance in sympathetic receptor response and generalized vascular dysregulation.

Conclusion

2RT is noninvasive treatment modality with a very high success rate. It is strongly recommended in the acute and chronic recurrent forms of CSR. 82% had resolution of the disease. 18% were non-responders. FAF changes did not correlate with the time and degree of resolution. Certain changes (reduction of fibrinous deposits) after the treatment were observed on FAF. FAF changes strongly correlate with the change in visual acuity. The larger the area of the atrophy, the less is the degree of functional improvement. Atrophic changes may be linked to recurrence of the disease.

List of abbreviations:

- FA - fluorescein angiography
- FAF - fundus autofluorescens
- SED - serous neuro-epithelial detachment
- PED - pigment epithelial detachment
- PCV - polypoidal choroidal vasculopathy
- CNV - choroidal neovascularisation
- IMMP - inhibitors of MMP
- MMP - matrix-metallo proteinases
- AMD - age-related macular degeneration
- Anti-VEGF - anti-vascular endothelial factor antibody

References:

1. Daruicha A et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018; 63:20-68.
2. Dhiren Bujarborua, Pran N Nagpal MS. Idiopathic central serous chorioretinopathy. First Edition: 2005; ISBN 81-8061-426-3.
3. Van Rijssen TJ, Van Dijk EH, Yzer S, Ohno-Matsui K, Keunen JE, Schlingemann RO, Sivaprasad S, Querques G, Downes SM, Fauser

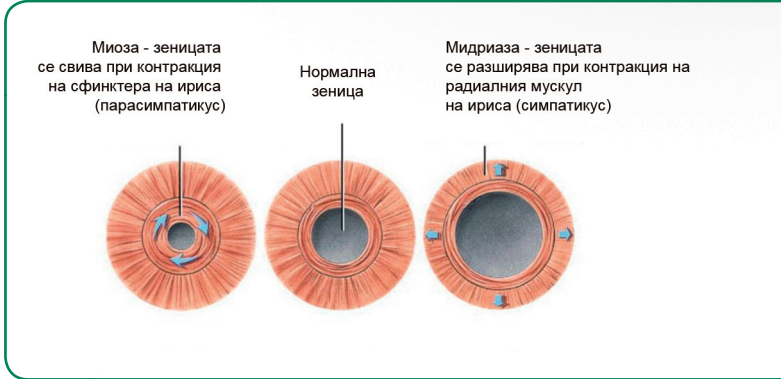
S, Hoyng CB, Piccolino FC, Chhablani JK, Lai TY, Lotery AJ, Larsen M, Holz FG, Freund KB, Yannuzzi LA, Boon CJF. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Progress in Retinal and Eye Research* 2019; Nov, 73:100770. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.07.003. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31319157.

4. Liew G, Quin G, Gillies M & Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41: 201-214.
5. Roca J, Alpizar-Alvarez N. A deep dive on central serous chorioretinopathy. *July/August 2018; Retina Today*, 25-28.
6. Wong Kah Hie, et al. Central serous chorioretinopathy: what we have learnt so far. *Acta Ophthalmol* 2016; 94:321-325.
7. Liegl R, Michael W, Ulbig D. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2014; 232:65-76 DOI: 10.1159/000360014.
8. Nicholson B, Noble J, Forooghian F & Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol* 2013; 58:103-126.
9. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 2013; Sep, 33, 8:1659-72. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182953df4. PMID: 23751942.
10. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina* 2016; Mar, 36, 3:499-516. doi: 10.1097/IAE.0000000000000742. PMID: 26335436.
11. Dang Y, Mu Y, Zhao M, Li L, Guo Y & Zhu Y. The effect of eradicating helicobacter pylori on idiopathic central serous chorioretinopathy patients. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9:355-360.
12. Giusti C & Mauget-Faysse M. Helicobacter pylori and idiopathic central serous chorioretinopathy. *Swiss Med Wkly* 2004; 134:395-398.
13. Mateo-Montoya A & Mauget-Faysse M. Helicobacter pylori as a risk factor for central serous chorioretinopathy: literature review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5:355-358.
14. Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojatzadeh L, Rafeey M & Ghorbanihaghjo A. The effect of helicobacter pylori treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis* 2011; 17:99-103.
15. Leaver P & Williams C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1979; 63:674-677.
16. Robertson DM & Ilstrup D. Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:457-466.
17. Roisman L, Magalhaes FP, Lavinsky D, Moraes N, Hirai FE, Cardillo JA & Farah ME. Micropulse diode laser treatment for chronic central serous chorioretinopathy: a randomized pilot trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013; 44:465-470.
18. Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D, Shona O & Dorin G. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. *Surv Ophthalmol* 2010; 55:516-530.

19. Verma L, Sinha R, Venkatesh P & Tewari HK. Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. *BMC Ophthalmol* 2004; 4:15.
20. Dang Y, Sun X, Xu Y, Mu Y, Zhao M, Zhao J, Zhu Y & Zhang C. Subfoveal choroidal thickness after photodynamic therapy in patients with acute idiopathic central serous chorioretinopathy. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10:37-43.
21. Liu CF, Chen LJ, Tsai SH et al. Halfdose verteporfin combined with half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30:400-405.
22. Myrte B, Breukink, Jacqueline K. Mohr, Annette Ossewaarde-van Norel, Anneke I. Half-dose photodynamic therapy followed by diode micropulse laser therapy as treatment for chronic central serous chorioretinopathy: evaluation of a prospective treatment protocol. *Acta Ophthalmol* 2016; 94:187-197.
23. Peyman GA, Tspursky M, Nassiri N & Conway M., Oscillatory photodynamic therapy for choroidal neovascularization and central serous retinopathy; a pilot study. *J Ophthalmic Vis Res* 2011; 6:166-176.
24. Khan MS, Sameen M, Lodhi AA, Ahmed M, Ahmed N, Kamal M et al. Effect of half adult dose of oral rifampicin (300mg) in patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Pak J Med Sci* 2016; 32, 5:1158-1163. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.325.10755>.
25. Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, Hassan L, Opret O & Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2013; 33:2096-2102.
26. Maier M, Stumpfe S, Feucht N, Strobl P, Rath V & Lohmann CP. Mineralocorticoid receptor antagonists as treatment option for acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologe* 2014; 111:173-180.
27. Zhao M, Celerier I, Bousquet E et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 2012; 122:2672-2679.
28. Breukink MB, Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ & Hoyng CB. The use of eplerenone in therapy-resistant chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2014; 92:e488-e490.
29. Chung YR, Seo EJ, Lew HM & Lee KH. Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. *Eye* 2013; 27:1339-1346.
30. Tekin K, Sekeroglu MA, Cankaya AB, Teke MY, Doguizi S, Yilmazbas P. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab in the treatment of acute central serous chorioretinopathy: a single center retrospective study. *Semin Ophthalmol* 2018; 33, 2:265-270. doi: 10.1080/08820538.2016.1228985. Epub 2016, Nov 14. PMID: 27841949.

Pilocarpin Vision 20 mg/ml

eye drops, solution



Осложнения хирургии рефрактерной глаукомы

¹Н.М. Сольнов, ^{1,2}А.В. Куроедов, ^{1,2}О.В. Гапонько, ¹В.В. Городничий,

¹С.В. Диордийчук, ¹И.В. Кондракова, ^{1,2}Н.Е. Фомин

¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Complications surgery of refractory glaucoma

¹Solnov N.M., ^{1,2}Kuroyedov A.V., ^{1,2}Gaponko O.V., ¹Gorodnichy V.V.,

¹Diordiichuk S.V., ¹Kondrakova I.V., ^{1,2}Fomin N.E.

¹Mandryka Central Military Clinical Hospital (MCMCH), Russia, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russia, Moscow

Резюме

Особое внимание в выборе тактики активного ведения пациентов занимает рефрактерная глаукома (РГ) - форма заболевания с тяжелым, упорным течением, характеризующаяся устойчивостью, а часто невосприимчивостью к стандартным способам лечения. Медикаментозное и лазерное лечение рефрактерной глаукомы имеют крайне ограниченную эффективность, хирургическое лечение является приоритетным. Рефрактерная глаукома сопровождается грубыми анатомическими изменениями дренажной системы глаза и зон многократно выполненных хирургических вмешательств. Отличительной особенностью РГ является выраженная фибробластическая активность тканей глаза, приводящая к быстрому рубцеванию и облитерации созданных в ходе стандартных фильтрующих операций путей оттока водянистой влаги. Хирургическое лечение РГ не всегда приводит к продолжительным эффектам компенсации уровня внутриглазного давления и требует поиска новых видов комбинированных вмешательств с применением дренажей. В послеоперационном периоде после операций по поводу РГ могут наступить ранние и поздние осложнения. Воспаление фильтрационной подушки (блебит) является одной из серьезных осложнений хирургии глаукомы, в том числе рефрактерной глаукомы.

Ключевые слова: внутриглазное давление, рефрактерная глаукома, дренажная система глаза, фильтрующие операции, воспаление фильтрационной подушки.

Abstract

Refractory glaucoma, a form of the disease with a severe, persistent course, characterized by resistance and often immunity to standard methods of treatment, is of particular importance in choosing the tactics of active management of patients. Drug and laser treatment of refractory glaucoma have extremely limited effectiveness, surgical treatment is a priority. Refractory glaucoma is accompanied by gross anatomical changes in the drainage system of the eye and areas of repeatedly performed surgical interventions. A distinctive feature of refractory glaucoma is the pronounced fibroblastic activity of the eye tissues, leading to rapid scarring and obliteration of the outflow paths created during standard filtering operations. Surgical treatment of refractory glaucoma does not always lead to long-term effects of compensating for the level of intraocular pressure and requires the search for new types of combined interventions using drainages. In the postoperative period, after operations for refractory glaucoma, early and late complications can occur. Inflammation of the filter pad (blebit) is one of the serious complications of glaucoma surgery, including refractory glaucoma.

Key words: intraocular pressure, refractory glaucoma, drainage system of the eye, filtering operations, inflammation of the filtering pad.

Рефрактерная глаукома (РГ) - форма заболевания, при которой отмечают тяжелое, упорное течение, характеризующееся устойчивостью, а часто невосприимчивостью к стандартным способам лечения. Согласно ряда ключевых публикаций В.П. Еричева и А.М. Бессмертного выделяют

три степени рефрактерности глаукомы - I, II, III [1 - 3, 7, 9, 11]. В основе развития РГ как правило лежат грубые анатомические изменения дренажной системы глаза и зоны предполагаемых хирургических вмешательств [2, 3], а отличительной особенностью рефрактерной глаукомы является выражен-

ная фибробластическая активность тканей глаза, приводящая к быстрому рубцеванию и облитерации созданных в ходе стандартных фильтрующих операций путей оттока водянистой влаги (неоднократно безуспешно оперированная глаукома) [2, 3, 5, 6, 8, 10]. При РГ медикаментозное и лазерное лечение имеют крайне ограниченную эффективность. Хирургическое лечение является приоритетным [2, 3, 5, 11]. Однако и хирургическое лечение рефрактерной глаукомы не всегда приводит к продолжительным эффектам и требует поиска новых видов комбинированных вмешательств с применением дренажей, цитостатиков и антиангиогенных препаратов. В послеоперационном периоде после операций по поводу РГ чаще развиваются ранние и поздние осложнения [6 - 9], как правило вследствие морфогистологических и функциональных изменений конъюнктивы и склеры после многократных оперативных вмешательств. К осложнениям раннего послеоперационного периода (до 1.5 месяцев) следует отнести: гифему; гипотонию или, наоборот, упорную гипертензию; цилиохориоидальную отслойку (ЦХО); экспульсивную геморрагию; увеит; макулярный отек; закупорку трубки шунта (в случае, если используются дополнительные устройства). Осложнениями более позднего периода следует считать: образование нефiltrующей или тонкостенной поликистозной подушки; воспаление фильтрационной подушки (блебиты) [5 - 10]. Блебит является одной из серьезных осложнений хирургии глаукомы, проявляется как воспаление фильтрационной подушки без вовлечения стекловидного тела. Он наблюдается в 0.4 - 4.9%, и может привести к эндофтальмиту при несвоевременном выявлении и начатой терапии [5, 7 - 9].

Описываемый нами клинический случай связан с пациентом Л., 63 лет, который с августа 2004 года наблюдается по поводу глаукомы обоих глаз, установленной на фоне документированного повышения уровня внутриглазного давления (ВГД) правого и левого глаза до 21/27 мм рт.ст. На момент диагностирования заболевания клинический диагноз был следующим: Первичная открытоугольная Ia глаукома правого глаза, IIb глаукома левого глаза. Миопия слабой степени обоих глаз. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет, 2 тип, среднетяжелое течение, компенсированный. Атеросклеротический кардиосклероз, НК-0.

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) составила 1.0/1.0. Назначенный режим местной гипотензивной медикаментозной в виде бета-адреноблокаторов (ББ, 2 раза в день, утром и вечером), со слов пациента, он исполнял нерегулярно.

Следующее обращение зафиксировано в медицинской документации в ноябре 2006 года, когда пациент обратился к офтальмологу с жалобами на снижение зрения и чувство «тумана» перед левым глазом. Таким образом, в течение около 2-х лет не проводилось динамического наблюдения за состоянием зрительных функций и исполнением режима врачебных назначений. При обследовании установлено: суб- и декомпенсированный уровни ВГД (Pt), составившие 32/55 мм рт.ст. МКОЗ 1.0 и 0.7; диск зрительного нерва (ДЗН) левого глаза серого цвета; Э/Д=0.8; угол передней камеры (УПК) при выполнении гониоскопии открыт (1 степень) и умеренно пигментирован (11 степень). При кинетическом периметрическом исследовании установлено концентрическое сужение поля зрения левого глаза до 15 град. с верхне-носовой стороны и до 45 град. с височной стороны) (Рис.

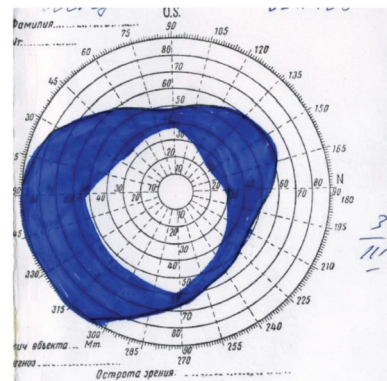


Рис. 1. Кинетическая периметрия левого глаза.
Fig. 1. OS kinetic perimetry result.

1). Стадия глаукомы на левом глазу увеличилась далеко зашедшей, на правом - не изменилась.

Врачом-офтальмологом поликлиники гипотензивный режим левого глаза был временно, с целью предоперационной подготовки, усилен путем дополнительного назначения м-холиномиметика (2 раза в день, утром и вечером). Далее пациенту была выполнена операция - синустрабекулэктомия (СТЭ) на левом глазу, которая в раннем послеоперационном периоде осложнилась развитием цилиохориоидальной отслойки (ЦХО), потребовавшей выполнения задней трепанации склеры (ЗТС). После выписки из стационара был сохранен гипотензивный режим в оба глаза (ББ, 2 раза в день).

Уже в феврале 2007 года при очередном послеоперационном осмотре в поликлинике по месту наблюдения было выявлено колебание уровня ВГД (Pt) обоих глаз с т.н. «пиковыми» значениями до 25 и 30 мм рт.ст. Гипотензивный режим был в очередной раз усилен назначением в оба глаза м-холиномиметика. С жалобами на снижение остроты зрения левого глаза был госпитализирован во 2-й «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ. МКОЗ составила 1.0 и 0.7; Э/Д ДЗН левого глаза не изменилась; уровень ВГД (Pt) 22 и 45 мм рт.ст. Пациенту была предложена и выполнена повторная антиглаукомная операция на левом глазу: глубокая склерэктомия (ГСЭ) с ЗТС, в меридиане предыдущего вмешательства. В раннем послеоперационном периоде, в течение месяца, уровень ВГД (Pt) сохранялся до 20 - 22 мм рт.ст., в связи с чем местная гипотензивная терапия не была отменена.

При контрольном ежемесячном осмотре (август 2007 г.) была выявлена декомпенсация уровня ВГД (Pt) левого глаза (до 42 мм рт.ст.), в связи с чем была выполнена очередная гипотензивная операция (ГСЭ с ЗТС) на левом глазу, и в послеоперационном периоде гипотензивный режим в левый глаз отменен. В правый глаз продолжал закапывать комбинацию глазных капель ББ и м-холиномиметик (2 раза в день). В ноябре 2007 г. пациенту была предложена и выполнена операция (ГСЭ с ЗТС) на правом глазу вследствие повышения уровня ВГД до 30 мм рт.ст. (по Маклакову) на фоне проводимой терапии.

Динамическое наблюдение было продолжено в поликлинике, с выполнением кинетических периметрических исследований, измерением уровня ВГД и осмотром глазного дна. За период 2008 - 2012 гг. негативной динамики

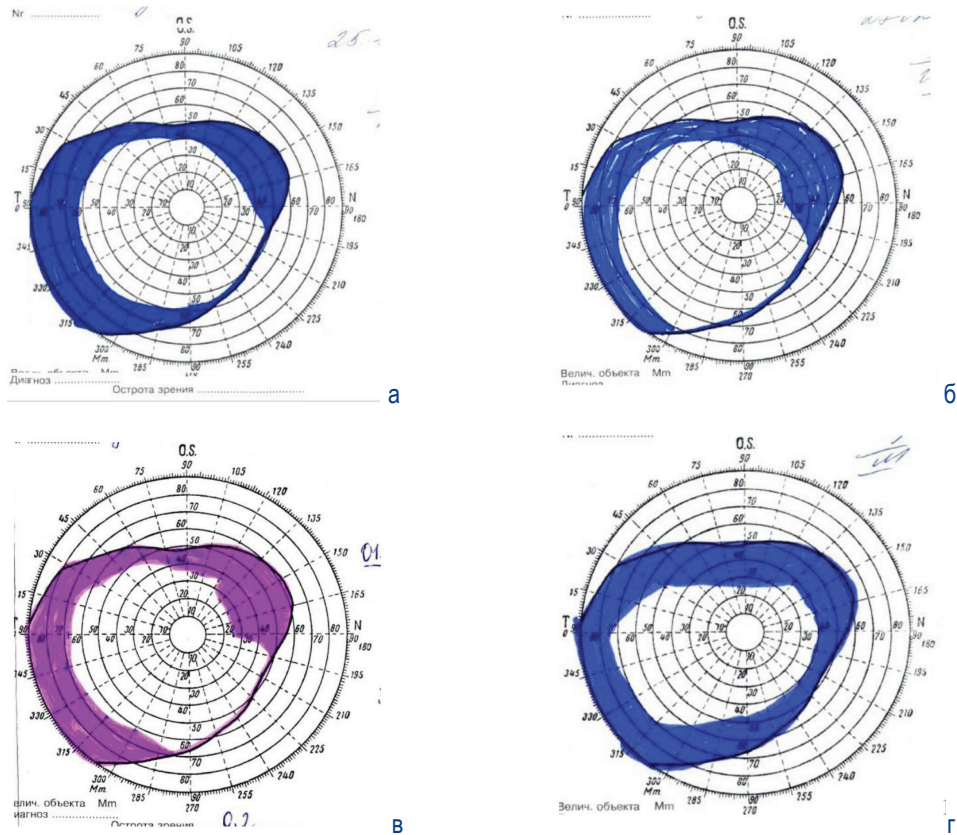


Рис. 2 (а-г). Кинетическая периметрия OS в динамике с 2008 по 2016 гг.
 Fig. 2 (a-d). Kinetic perimetry of the OS in dynamics from 2008 to 2016 yy.

при анализе регулярных кинетических периметрических отчетов отмечено не было (Рис. 2, а-г).

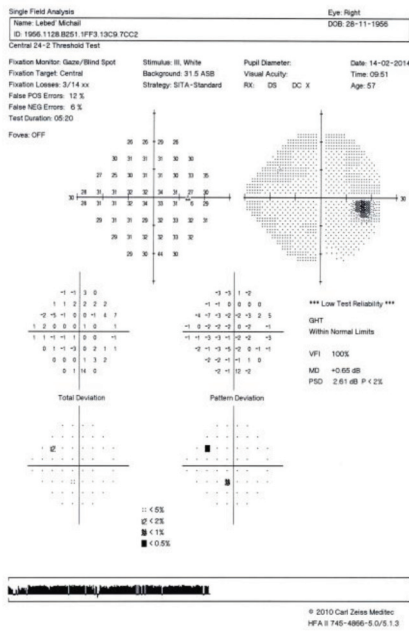
Гипотензивная терапия была возобновлена в январе 2009 г. при повышении уровня ВГД (Pt) на обоих глазах выше 20/22 мм рт.ст. с назначением фиксированной комбинации (ФК) местного ингибитора карбоангидразы (ИКА) с ББ (2 раза в день), и дополнительной аддитивной терапией аналогами простагландинов (АПГ) - только для левого глаза. На фоне лечения уровень ВГД при регулярном осмотре составил: 16-18/15-19 мм рт.ст. с тенденцией повышения уровня ВГД (Pt) правого глаза до 24 мм рт.ст. в марте-апреле 2012 г. Колебания уровня ВГД правого глаза с повышением (Pt) до 31 мм рт.ст. послужили поводом для повторной операции на правом глазу (14.05.2012 г.): непроникающей глубокой склерэктомии с каналопластикой нитью. Успех выполненной операции был признаным - достижение «целевого» уровня ВГД на фоне дополнительной гипотензивной терапии. Уровень ВГД обоих глаз в 2012 - 2013 гг. при регулярном измерении на фоне лечения был контролируем в диапазоне (Pt) 16 - 20 мм рт.ст.

В феврале 2014 года было установлено повышение уровня ВГД правого глаза (Pt) до 24 мм рт.ст, левого глаза до 32 мм рт.ст. на фоне соблюдаемого режима гипотензивной терапии. Показатели периметрического индекса (MD) составили -0.65дБ и -23.97дБ в феврале 2014 г. (Рис. 3, а-б), -1.53/-25,58 дБ в сентябре 2014 г. для правого и левого глаз соответственно (Рис. 4, а-б). С учетом отрицательной динамики в феврале и сентябре были проведены фистулизирующие операции на левом и правом глазах соответ-

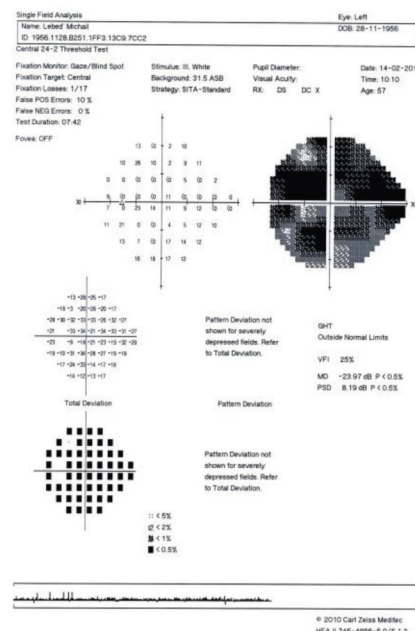
ственно. Успех выполненных операций был признаным - достижение «целевого» уровня ВГД на фоне дополнительной гипотензивной терапии.

С 2015 по 2017 гг. находился под динамическим наблюдением офтальмолога, регулярно проводились курсы терапевтического лечения по месту жительства. В 2015 - 16 гг. регулярно выполнялись периметрии, тонометрии, офтальмоскопии - отрицательной динамики не выявлено (Рис. 5 а-в).

В течение 2015 - 2016 гг. было отмечено прогрессирующее изменение хрусталиков, больше левого глаза. В этой связи в январе 2017 года выполнена факоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) +15.0 дптр на левом глазу при МКОЗ=0.07 (показатель MD -26.23дБ). Острота зрения после операции составила 0.7. В раннем послеоперационном периоде отмечена декомпенсация уровня ВГД (Pt) до 46 мм рт.ст., не купируемая на фоне максимально переносимой гипотензивной терапии (МПМТ). Данное состояние потребовало выполнения очередного оперативного пособия (ГСЭ с ЗТС) на левом глазу (25.01.17). Был выписан с улучшением - уровень офтальмотонуса был компенсирован без дополнительной медикаментозной поддержки. Однако уже в начале марта было зафиксировано повышение уровня ВГД левого глаза (Pt) до 39 мм рт.ст., которое не снижалось в течение 2 (двух) недель на фоне МПМТ. Учитывая вышесказанное, пациенту была предложена и проведена операция: имплантация Ex-PRESS шунта и ЗТС на левом глазу. Был достигнут «целевой» уровень ВГД на фоне дополнительной гипотензив-

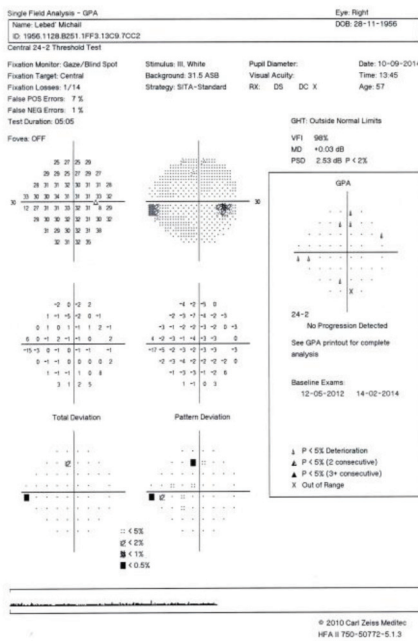


а

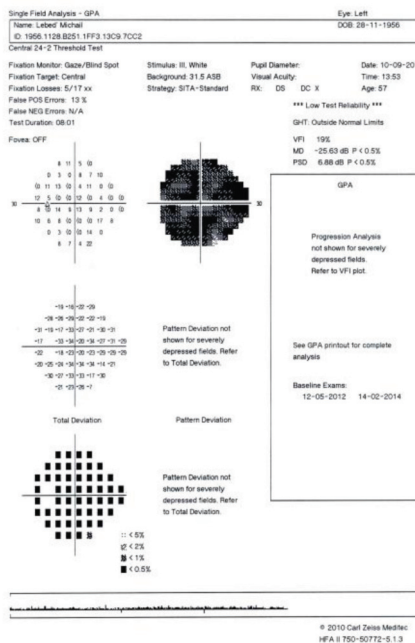


б

Рис. 3 (а-б). Результаты компьютерной периметрии февраль 2014 г. (протокол 24-2, HFA 740, Zeiss-Meditec, Germany).
Fig. 3 (a-b). Standard automatic perimetry, February 2014 (protocol 24-2, HFA 740, Zeiss-Meditec, Germany).



а



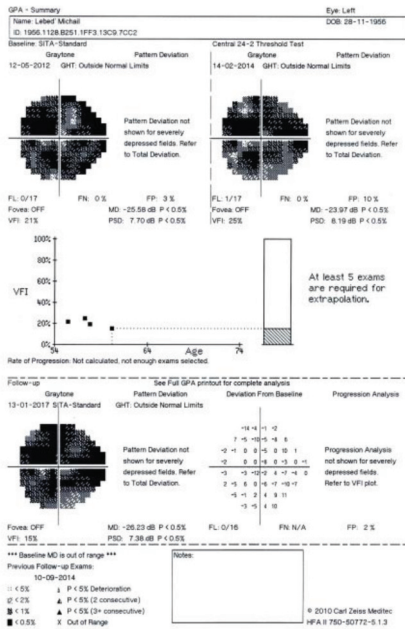
б

Рис. 4 (а-б). Результаты компьютерной периметрии сентябрь 2014 г. (программа 24-2, HFA 740, Zeiss-Meditec, Germany).
September 2014 (protocol 24-2, HFA 740, Zeiss-Meditec, Germany)
Fig. 4 (a-b). Standard automatic perimetry.

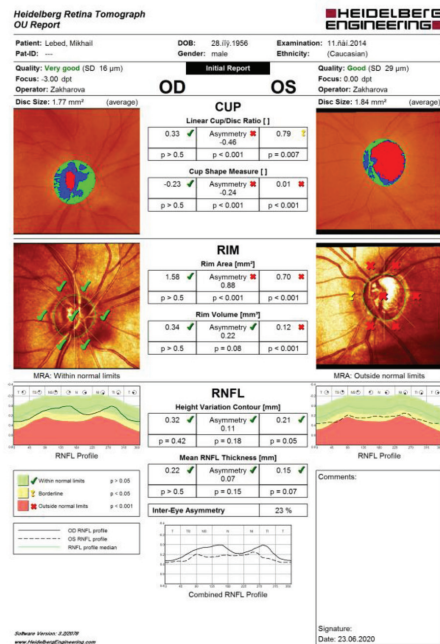
ной терапии с закапыванием в оба глаза ФК ИКА и ББ (2 раза в день) и АПГ (1 раз, на ночь). В августе 2019 года потребовалась усиление терапии (уровень ВГД (Pt) левого глаза повысился до 27 мм рт.ст.). В качестве аддитивной терапии был выбран селективный альфа2-адреномиметика (3 раза в день).

При динамическом наблюдении в условия специализированного стационара в феврале 2020 года установлено:

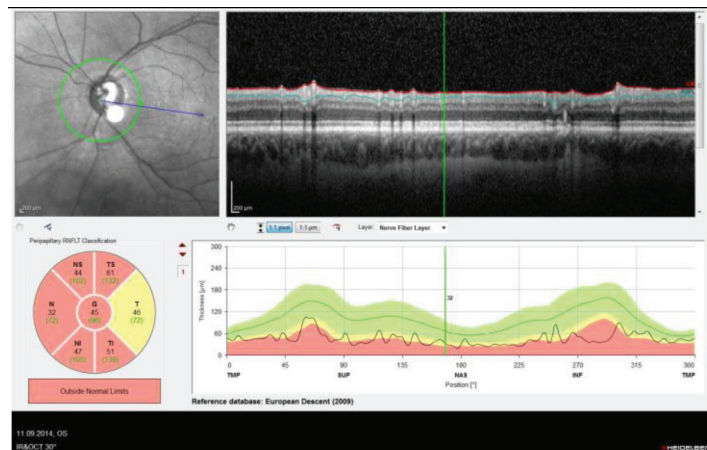
МКОЗ = 0.8/0.4. Уровень ВГД (Pt) 16 и 30 мм рт.ст. Конъюнктивита глазного яблока левого глаза с рубцовыми изменениями на протяжении от 8 до 16 часов. Ex-PRESS шунт визуализируется в меридиане от 2 до 3 часов (Рис. 6). Фильтрационные подушки плоские. Базальные колобомы радужки на 10 и 2 часах; зрачок круглый; край зрачковой каймы значительно выщелочен; ИОЛ центрирована в капсульном мешке; Э/Д ДЗН 0.9. Выявлено прогрессирующее



a



B



6

Рис. 5 (а). Данные САП период динамического наблюдения 2015 - 2017 гг. (OS, программа 24-2, протокол GPA Summary, HFA 740, Zeiss-Meditec, Germany).

Fig. 5 (a). SAP data dynamic observation period 2015 - 2017, GPA Summary, HFA 740, Zeiss-Meditec, Germany).

Рис. 5 (б). Стандартный протокол исследования толщины CHBC (OS, ОКТ, Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany).

Fig. 5 (b). The basic standard RNFL-protocol (OS, OCT, Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany).

Рис. 5 (в). Базовый стандартный протокол ДЗН (OS, HRT3, Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany).

Fig. 5 (c). The basic standard protocol of the ONH (OS, HRT3, Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany).

изменение полей зрения, больше левого глаза: MD - 2.3дБ и -28.31дБ соответственно (Рис. 7 а, б).

Учитывая данные клинического и дополнительных методов обследования пациенту была предложена и выполнена (20.02.20) антиглаукоматозная операция (ГСЭ) на левом глазу. Оперативное лечение было произведено в проекции меридианов от 4 до 7 часов. Данная зона операции выбрана вследствие наличия обширных послеоперационных рубцовых изменений склеры и конъюнктивы в местах классического доступа. В раннем послеоперационном периоде уровень офтальмотонуса левого глаза колебался от 28 до 32 мм рт.ст. При выписке уровень ВГД (Pt) составил 16

мм рт.ст на фоне применения ФК (ИКА и ББ).

Через 2.5 недели после выписки обратился в поликлинику с жалобами на слезотечение, резкое снижение остроты зрения левого глаза. Выявлена несостоятельность послеоперационных швов, гиперфильтрация, воспаление фильтрационной подушки (блебит), отек роговицы со складками десцеметовой мембраны. По неотложным показаниям пациент был госпитализирован. При поступлении: МКОЗ левого глаза = 0,01, веки отечные, смешанная инъекция глазного яблока. На 6 часах визуализируется оголенный склеральный лоскут, покрытый пленкой фибрина; роговица отечная со складками десцеметовой мембраны;

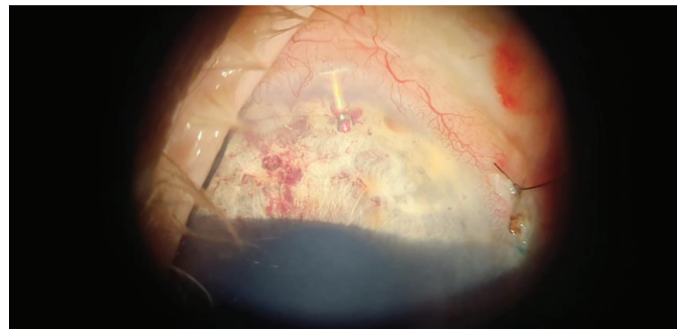


Рис. 6. Биомикроскопия переднего отрезка ОС (ранний послеоперационный период с визуализацией Ex-PRESS шунта).
Fig. 6. Anterior OS biomicroscopy (early postoperative period with visualization of Ex-PRESS shunt).

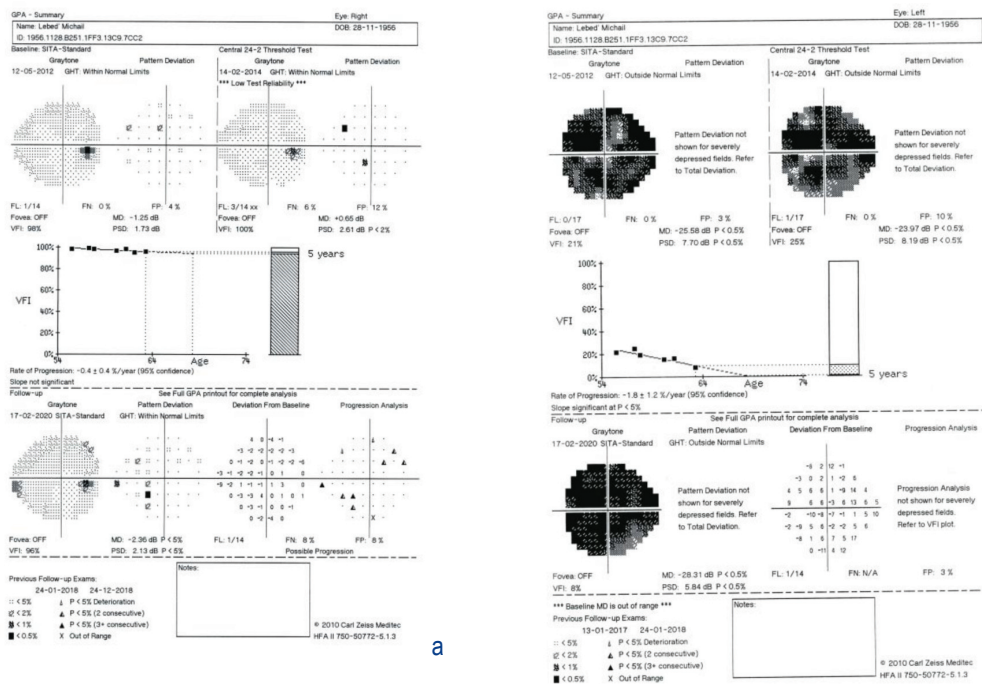


Рис. 7 (а, б). Данные САП период динамического наблюдения 2012 - 2020 гг. (OU, программа 24-2, протокол GPA Summary, HFA 740, Zeiss-Meditec, Germany).

Fig. 7 (a, b). SAP data dynamic observation period 2012 - 2020 (OU, Program 24-2, GPA Summary, HFA 740, Zeiss-Meditec, Germany).

передняя камера глубокая, равномерная; проба Зейделя (-) отрицательная. Была назначена общая и местная антибактериальная и противовоспалительная виды терапии. На фоне лечения, на 3-и сутки было выявлено развитие гнойной лимбально-склеральной язвы в области проекции зоны операционного вмешательства с наружной фильтрацией. В этой связи была рекомендована и выполнена операция (17.03.2020 г.): Ревизия, конъюнктивально-склеральная аутопластика послеоперационной раны на левом глазу. На фоне проводимого лечения воспалительный процесс был купирован. При выписке (31.03.20) МКОЗ левого глаза составила 0.04. Роговица прозрачная; подшитый к роговице конъюнктивальный лоскут и узловые швы состоятельные; передняя камера глаза глубокая; рефлекс с глазного дна равномерный, розовый по всем отделам (Рис. 8).

Уровень ВГД (пальпаторно) - Тп. Послеоперационные местные назначения содержали антисептик, глюкокортико-

стероид, нестероидный противовоспалительный препарат и антиглаукомную ФК, содержащую ИКА и ББ. Учитывая наличие узловых швов на роговице, было рекомендовано ношение мягкой контактной линзы (МКЛ) со сменой каждые 3 дня.

Офтальмологом поликлиники 20.04.20 г. при контрольном осмотре выявлено: МКОЗ правого глаза 0.8, и снижение остроты зрения левого глаза до счета пальцев у лица. Заподозрена несостоятельность послеоперационных швов с наружной фильтрацией на левом глазу. По неотложным показаниям пациент направлен в стационар. При поступлении: острота зрения левого глаза - счет пальцев у лица. Глаз слабо раздражен. МКЛ. Конъюнктивальный лоскут подшитый к роговице смещен к лимбу с натяжением узловых швов. На 6 часах участок углубления до склерально-лимбального слоя 1x1 мм покрытый пленкой фибрина. Роговица не отечная; передняя камера глубокая, равномер-

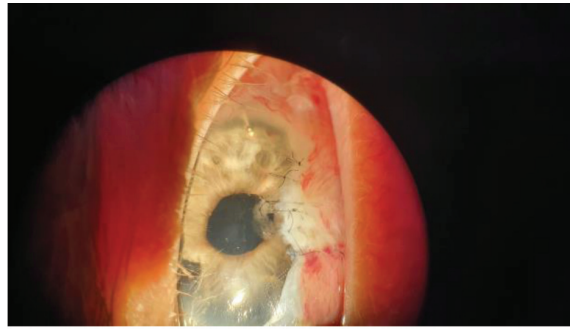


Рис. 8. Биомикроскопия переднего отрезка OS (ранний послеоперационный период после конъюнктивно-склеральной аутопластики послеоперационной раны).

Fig. 8. Anterior OS biomicroscopy (early postoperative period after conjunctival-scleral autoplasty of a postoperative wound).

ная. Проба Зейделя (-) отрицательная. Уровень ВГД (пальпаторно) Тп+1. Усилен режим гипотензивной терапии. МКЛ удален. Сняты конъюнктивно-роговичные швы. (Рис. 9).

В таблице суммирована последовательность лечебных манипуляций с учетом исходных значений уровня ВГД, типа выполненного оперативного вмешательства и продолжительности его гипотензивной эффективности.



Рис. 9. Биомикроскопия переднего отрезка OS (состояние роговицы после снятия конъюнктивно-роговичных швов).

Fig. 9. Biomicroscopy of the anterior segment of the OS (condition of the cornea after removal of conjunctival corneal sutures).

Из представленных в таблице данных следует, что продолжительность гипотензивного эффекта между операциями была вариабельной, составив от 2-х до 68 месяцев, и во всех случаях уже в раннем послеоперационном периоде предполагала медикаментозную гипотензивную поддержку. Проведение операций по поводу глаукомы на левом глазу выполнялось при исходном уровне ВГД (Pt), находящемся в диапазоне от 30 до 36 мм рт.ст.

Заключение

Описываемый случай менеджмента пациента с рефрактерной глаукомой (РГ) сопровождается непредсказуемым характером клинических проявлений, тяжелым течением, устойчивостью и невосприимчивостью к стандартным способам лечения.

Выбор зоны операции у пациентов с РГ и анамнезом включающим неоднократные оперативные вмешательства является одной из специфических проблем хирургии, учитывая, что стандартный доступ для выполнения операции затруднен.

Послеоперационная рана в меридиане 6 часов зачастую находится в просвете открытой глазной щели, что может вызвать присоединение воспалительного процесса (блебита) даже в отдаленном послеоперационном периоде, особенно при неадекватном выполнении лечебных назначений.

Табл. 1. Учет выполненных оперативных вмешательств.

№ п/п	Глаз	Уровень ВГД на момент операции, мм рт.ст.	Дата, тип операции, временной промежуток между операциями (дни. мес.)
1	OS	30	2.12.2006 г. СТЭ.
2	OS	T _{n-1}	5.12.2006 г. ЗТС, 3 дня.
3	OS	36	12.02.2007 г. ГСЭ с ЗТС, 3 месяца.
4	OS	30	19.08.2007 г. ГСЭ с ЗТС, 6 месяцев.
5	OD	27	11.11.2007 г. ГСЭ с ЗТС.
6	OD	26	14.05.2012 г. НГСЭ с каналопластикой нитью, 53 месяца.
7	OS	32	20.02.2014 г. ГСЭ с ЗТС, 68 месяцев.
8	OD	24	16.09.2014 г. ГСЭ с ЗТС, 30 месяцев.
9	OS	20	16.01.2017 г. ФЭК с ИОЛ.
10	OS	32	25.01.2017 г. ГСЭ с ЗТС, 17 месяцев.
11	OS	30	23.03.2017 г. Имплантация Ex PRESS шунта и ЗТС, 2 месяца.
12	OS	31	20.02.2020 г. ГСЭ, 35 месяцев.
13	OS	T _{n-1}	17.03.2020 г. Ревизия, конъюнктивно-склеральная аутопластика, 27 дней.

Выполнение у пациента конъюнктивально-склеральной аутопластики послеоперационной раны является предметом описания клинического случая.

Литература:

1. Алексеев ВН, Левко МА, Хамед СМ, Ессам Т. Хирургическое лечение рефрактерной глаукомы. Офтальмологические ведомости 2011; 4, 3: 65-69. [Aleksseev VN, Levko MA, Hamed SM, Essam T. Surgical treatment of refractory glaucoma. Oftal'mological vedomosti. 2011; 4, 3: 65-69. (In Russ.)]
2. Еричев ВП. Рефрактерная глаукома: особенности лечения. Вестник офтальмологии 2000; 116, 5: 8-10. [Yerichev VP. Refractory glaucoma treatment features. Vestnik oftal'mologii 2000; 116, 5: 8-10. (In Russ.)]
3. Еричев ВП, Бессмертный АМ, Червяков АЮ. Полностью фистулизирующая операция способ повышения эффективности хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Клиническая офтальмология 2002; 2: 59-60. [Yerichev VP, Bessmertny AM, Chervykov AYU. Fully fistulizing surgery is method improving the effectiveness of treatment of refractory glaucoma. Clinical Ophthalmology (Russia) 2002; 2: 59-60. (In Russ.)]
4. Расческов АЮ, Лоскутов ИА. Современные технологии хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Обзор литературы. Офтальмология 2012; 9, 1: 4-9. [Rascheskov AYU, Loskutov IA. Modern technologies of surgical treatment of refractory glaucoma Literature review. Ophthalmologiya 2012; 9, 1: 4-9 (In Russ.)]
5. Петров СЮ, Каспарова ЕА, Антонов АА. Нидлинг тонкостенной фильтрационной подушки в раннем периоде после фильтрующей операции с развитием токсической кератопатии. Офтальмология 2014; 11, 4: 94-10. [Petrov SYu, Kasparova EA, Antonov AA, Mitichkina TS, Vostrukhin SV, Safonova DM. Early cystic bleb needling after glaucoma filtering surgery with toxic keratopathy. Ophthalmologiya 2014; 11, 4:94-100 (in Russ.)]
6. Егоров ЕА. Межнародное руководство по глаукоме. Клиника глаукомы. (2) М. 2016: 184. [Egorov EA, International Glaucoma Guide. Glaucoma kliniks. (2) M. 2016: 184. (In Russ.)]
7. Егоров ЕА, Еричев ВП. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. ГЭОТАР - Медиа. 2019: 384. [Egorov EA, Yerichev VP. National Glaucoma Guide for Medical Practitioners. GEOTAR - Media. 2019: 384. (In Russ.)]
8. Егоров ЕА. Офтальмология. Национальное руководство, ГЭОТАР - Медиа. 2018: 904. [Egorov EA. National Glaucoma Guide. GEOTAR - Media. 2018:904. (In Russ.)]
9. Нестеров АП. Первичная глаукома. М. Медицина. 1980: 288. [Nesterov AP. Primary glaucoma. M. Medic. 1980: 288. (In Russ.)]
10. Choi JY, Choi J, Kim YD. Subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy in eyes with refractory glaucoma a case series. Kor J Ophthalmol 2010; 24, 1: 47-52.

При пациенти с откритоъгълна глаукома

XALATAN® и XALACOM® осигуряват баланс между мощно понижаване на вътреочното налягане и добра поносимост¹⁻⁴

Xalatan®

Latanoprost, 50 µg/ml капки за очи, разтвор

Веднъж дневно
Xalacom®

latanoprost 50 µg/ml + timolol maleate 5 mg/ml
капки за очи, разтвор

Започнете лечение с XALATAN®, за да постигнете мощно понижаване на вътреочното налягане и добра поносимост^{1,2}

Ефикасен: мощен 24-часов контрол на вътреочното налягане^{5,6}

- намалява до минимум колебанията на вътреочното налягане през цялото денонощие, по данни от проучвания^{5,6}
- постига трайно понижаване на вътреочното налягане и дългосрочната ефикасност по данни от проучване²

С добра поносимост: в проучванията показва добро съотношение ефикасност/поносимост в сравнение с други простагландинови аналози^{6,7}

Надежден: демонстрира по-висока честота на придържане и непрекъсване на лечението в сравнение с други лечения на глаукома в клинични изпитвания⁶

XALACOM® надгражда ефекта на XALATAN®, осигурявайки дългосрочни ползи от лечението.^{5,8,10}

Ефикасен: по-мощен контрол на вътреочното налягане спрямо лечение с XALATAN®, при пациенти с недобър терапевтичен отговор към монотерапия^{5,8}

С добра поносимост: ниска 5-годишна честота на нежелани събития, включително хиперемия и дразнене на очите, по данни от проучване⁹

Надежден: високо придържане на пациентите към лечението по данни от проучване, като 97% от пациентите се придържат към лечението през 6-месечния период на проследяване¹⁰

Високо удовлетворение на пациента: Пациентите са силно удовлетворени от лечението по данни от проучване¹⁰

- 92% от пациентите споделят, че „вероятно“ или „категорично“ биха продължили лечението с фиксирана дозова комбинация latanoprost/timolol¹⁰

Неоваскуларна глаукома - правилният избор

Д. Митова

Очна клиника „Св. Петка“, Варна

Neovascular glaucoma - the right choice

D. Mitova

St. Petka, Eye Clinic, Varna

Резюме

Цел: Да се направи литературен обзор на патогенезата, клиничното протичане и терапевтичните възможности при неоваскуларна глаукома. Да се направи ретроспективен анализ на резултатите при лечение на неоваскуларна глаукома за период от пет години в Очна клиника „Света Петка“. Да се изведат насоки за правилен клиничен подход при неоваскуларна глаукома.

Методи: Направен е ретроспективен анализ на 46 случая с неоваскуларна глаукома, оперирани по методиката стандартна трабекулектомия (ТЕ) с митомицин (ММС) и интравитрелна апликация на Anti-VEGF. Анализирани са етиологичните причини за неоваскуларна глаукома в изследваната кохорта. Изследвани са предоперативно и постоперативно зрителна острота, периметрия, вътреочно налягане, офталмологична и системна коморбидност, регрес на рубезозата, усложнения от антиглаукомната хирургия.

Резултати: 71.4 % от случаите на неоваскуларна глаукома оперирани с ТЕ+ММС+Anti-VEGF и последваща панретинална фотокоагулация търпят траен регрес на рубезозата, поддържат компенсация на ВОН с или без терапия (средно постоперативно ВОН = 20 - 25 mmHg) и запазват зрителната острота и периметричната находка на първа година.

Изводи: Използването на ММС и Anti-VEGF при антиглаукомната хирургия, както и адювантното лечение на ретиналната исхемия с PRALC подобрява успеха при лечение на неоваскуларна глаукома. Необходимо е стриктно проследяване на пациентите за контрол на усложненията и рецидивите. Обсъждат се индикациите и правилният клиничен подход при неоваскуларна глаукома.

Ключови думи: трабекулектомия, Anti-VEGF, исхемия, PRALC.

Abstract

Purpose: To make a meta-analysis of the literature and a summary of the etiology, clinical course, therapeutic choices and the outcomes in the treatment of neovascular glaucoma. To make a retrospective analysis of the postoperative results and the adjuvant treatment in patients operated for neovascular glaucoma in St. Petka, Eye Clinic, Varna over 5 years period. To elaborate clinical guidelines in the treatment of neovascular glaucoma.

Methods: A retrospective analysis of 46 cases operated with TE+MMC+Anti-VEGF in St. Petka, Eye Clinic, Varna. Analysis of the etiology, pre- and postoperative Visual acuity, IOP, perymetry, ophthalmological and systemic comorbidities was done. Regress of rubeosis, postoperative complications and clinical course were analysed.

Results: 71.4% of the cases treated with TE+MMC+Anti-VEGF and PRALC achieved permanent regress of the rubeosis and relatively good control of IOP (Mean postop IOP = 20 - 25 mmHg) with or without treatment as well as preservation of visual acuity and perimetric field at one year.

Conclusions: Indications for treatment and clinical guidelines were elaborated. The use of antimetabolites MMC and Anti-VEGF in glaucoma surgery as well as the adjuvant treatment of retinal ischaemia with PRALC can improve surgical outcomes in cases with neovascular glaucoma. Strict control of the postoperative course is mandatory for success.

Key words: trabeculectomy, Anti-VEGF, ischaemia, PRALC.

Въведение

Целта на настоящата статия е да направи обзор на етиологията, патогенезата, еволюцията и възможните терапевтични решения при неоваскуларна глаукома. Разглеждат се възможните усложнения при различните терапевтични подходи. Направен е анализ на малка извадка от случаи с неоваскуларна глаукома преминали през Очна клиника „Света Петка“ за период от 5 години (януари 2015 - март 2020). Обект на изложението е да се очертаят препоръки за

клинично поведение.

Неоваскуларната глаукома за първи път е описана като вторична глаукома през 1871 г. и е наричана хеморагична, тромботична, рубеотична, конгестивна глаукома. През 1963 г. Weiss et al. предлагат термина неоваскуларна глаукома (NVG) [1]. Coats първи описва хистопатологичните промени в ирисовите съдове при пациент със стволова венозна тромбоза [3]. С навлизането на гониоскопията в клиничната практика става възможно наблюдаването на

неоваскуларизацията на камерния ъгъл и синехиалното му оклудирание. Това е позволило стадиране на процеса и детайлен анализ на клиничната находка.

Основна патогенетична причина за развитие на неоваскуларна глаукома е масивната ретинална исхемия [1, 2, 3, 4]. На биохимично ниво се повишават нивата на VEGF, което стимулира неангиогенезата. Развива се интраретинална неоваскуларизация (NVE) и/или неоваскуларизация в камерния ъгъл и ириса (NVI/NVA). Особеност на ирисовата неоваскуларизация е, че при диабетна ретинопатия тя започва по зеничния ръб и напредва към камерния ъгъл за разлика от тази след венозни оклузии, която започва от камерния ъгъл и напредва към ирисовата строма. Сред най-честите причини за ретинална исхемия са диабетната ретинопатия, исхемичните венозни оклузии, очен исхемичен синдром, старо отлепване на ретината. Други по-редки причини са увеитите. Най-често се касае за оклузивни васкулити, които водят до генерализирана ретинална исхемия. Наблюдавали сме случай на увеит с неоваскуларизация в камерния ъгъл, която отзвуча след овладяване на възпалителния тласък. Други причини могат да бъдат вътреочни тумори (меланом на ириса/хориоидеята, медулоепителиом на цилиарното тяло, ретинобластом), Morbus Coats, персистиращо първично стъкловидно тяло, фамилна ексудативна витреоретинопатия (FEVR), ROP, предносементна исхемия, темпорален артерит, радиационна ретинопатия, сърповидно-клетъчна анемия, травма. При някои системни заболявания също може да се развие неоваскуларна глаукома - системен лупус, ювенилна миеломонцитна левкемия, ювенилна ксантогранулома, криоглобулинемия, неврофиброматоза 1, каротидо-кавернозна фистула, обструкция на вътрешната каротидна артерия [1, 4].

40% - 45% от исхемичните венозни тромбози равняват неоваскуларна глаукома. При пролиферативна диабетна ретинопатия (PDR) честотата на неоваскуларната глаукома е 22%, като в повечето случаи е двустранна [1]. При очен исхемичен синдром (OIS) честотата е около 68%, а тежестта корелира със степента на каротидна стеноза. Оперативните интервенции (PPV, катаракта) влошават състоянието.

Ретиналната исхемия води до освобождаване на HIF1 α (hypoxia inducible factor), който се свързва с промоторния участък на гена за VEGF. VEGF и Insulin like growth factor 1 (ILGF-1) се произвеждат от редица клетки - Мюлеровите клетки, ретиналния пигментен епител, ендотелните клетки, перицитите и ганглийните клетки. ILGF-1 се открива в преднокамерната течност на пациенти с неоваскуларна глаукома. Той стимулира експресията на VEGF в епитела на цилиарното тяло. Доказват се повишени нива на hepatocyte growth factor (HGF), Interleukin 6, Transforming growth factor-beta1 и beta2 (TGF- β 2) в преднокамерната течност на пациенти с неоваскуларна глаукома [6]. Ангиогенезата е ключов елемент в процеса на зарастване и оформяне на грануляционна тъкан. VEGF индуцира ангиогенезата и промотира миграцията на инфламаторни клетки и фибробласти. Това е база за използване на Anti-VEGF медикаменти като модулатори на репаративен отговор при антиглаукомна хирургия [7, 8, 9]. Ретиналната хипоксия води до свръх експресия на VEGF чрез HIF-1 α (hypoxia inducible factor). Според някои автори субконюнктивното приложение на Anti-VEGF има по-дълъг полуживот върху ирис/цилиарно тяло и ретина/хориоидея в сравнение с интравитреалното приложение. Това се обяснява с резервоарния ефект на

склералния тъканен матрикс. Дозата за субконюнктивно приложение на Anti-VEGF е 1.25ml/2.5 mg [5].

Нивата на VEGF при неоваскуларна глаукома корелират с нивата на други проинфламаторни цитокини- IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , PDGF, IL-15, и CCL2. Възпалението е част от патогенезата на тази глаукома. Нарушава се кръвно-водната бариера и се развива цитокинова буря. IL-8 привлича макрофагите и има профибротична роля. CCL2 участва в процесите на тъканно ремоделиране-индуцира синтеза на колаген тип1, matrix metalloproteinase-1 и TIMP-1. Високите нива на IL-8 и VEGF корелират с неуспех на антиглаукомната хирургия [6].

Класификация и стадиране

Неоваскуларната глаукома започва като откритоъгълна. В ранните етапи ВОН може да бъде нормално. В еволюцията си тя се превръща в закритоъгълна. Неоваскуларната мрежа в камерния ъгъл се превръща във фиброзна и предизвиква оклузия на ъгъла. Третирането с Anti-VEGF и/или PRALC в ранните стадии води до регрес на неосъдовете и трайно нормализиране на ВОН. Клинично неоваскуларната глаукома протича през три етапа: рубеоза, откритоъгълна глаукома и закритоъгълна глаукома. Стадирането на неоваскуларната глаукома (Weiss and Gold classification) [4] е както следва:

Стадий I: Неоваскуларизация на ириса и/или камерния ъгъл (NVI/NVA) < от 2 квадранта с нормално ВОН.

Стадий II: NVI/NVA > 2 квадранта, открит камерен ъгъл и повишено ВОН.

Стадий III: Закритоъгълна глаукома с високо ВОН и ектропион на увеята 1 - 3 квадранта.

Стадий IV: Закритоъгълна глаукома с високо ВОН и ектропион на увеята > 3 квадранта.

Лечение на неоваскуларната глаукома

Целта на терапията при неоваскуларна глаукома зависи от стадия на глаукомата, зрителния потенциал на окото, наличието или липсата на болка. Ако глаукомата е в терминален стадий и липсва функция (пресечена нула или PL), целта на терапията е овладяване на болката. При наличие на функция подходът е различен и се цели съхранение на функцията.

Три важни аспекта:

1. Редукция на ВОН.
2. Подтискане на възпалението.
3. Овладяване на ретиналната исхемия.

Редукцията на ВОН се постига с консервативен и оперативен подход. Назначават се топикални медикаменти. Пилокарпинът и антихолинергичните препарати са противопоказани, тъй като засилват възпалението, миозата и синехиалното затваряне на камерния ъгъл [1, 4]. Може да се изпозва топикално атропин. Той предизвиква циклоплегия, в резултат на която се увеличава увеосклералния отток. Атропинът намалява риска от хифема, намалява болката и възпалението. При липса на компенсация от консервативното лечение е индицирана антиглаукомна хирургия. Възможно е приложението на циклофото- или циклокриокоагулация. Циклофотокоагулацията е палиативна процедура с вариабилна успеваемост и липса на патогенетична насоченост. По литературни данни успехът на транссклералния диоден лазер варира между 60% на втората година, 50% - 56% на третата година 35% на шестата

година [4, 10]. Предимство е нейната неинвазивност и ниска цена. Ние сме изоставили в практиката си тези терапевтични възможности поради липсата на добър терапевтичен отговор при повечето пациенти, риска от загуба на функция и засилване на инфламаторната реакция.

Хирургичните възможности включват стандартна трабекулектомия с антиметаболити (MMC) и клапи (клапа на Ахмед).

Процентът на неуспех след стандартна трабекулектомия без антиметаболити при неоваскуларна глаукома по литературни данни достига до 80%. Успехът на трабекулектомията при неоваскуларна глаукома според Sisto et al. е 55% за период от 35 месеца с приложение постоперативно на 5-fluorouracil и 54% за 18 месеца с интраоперативно приложение на Mitomycin C [15]. Приложението на Anti-VEGF намалява риска от постоперативна хифема при неоваскуларна глаукома. Хифемата се счита че е самостоятелен рисков фактор за неуспешна антиглаукомна хирургия [7, 8].

Клапа на Ahmed

Успехът на трабекулектомията при неоваскуларна глаукома без антиметаболити или Anti-VEGF е между 20 и 30%. Успехът при антиглаукомна хирургия с клапа на Ахмед е 73.1% на първа година, 61.9% на втората година и 20.6% на петата година [11, 12, 13]. Shen et al. сравнява ефекта на трабекулектомията и имплантацията на клапа на Ахмед при неоваскуларна глаукома като не установява статистически значима разлика между двата оперативни подхода (успех 65 - 70% на 1 година и 55 - 60% на 2 година) [18, 22, 24]. Приложението на Mitomycin C или 5-fluorouracil се свързва с известно подобрение в успеха [15]. Клапа е индицирана във всички случаи на неуспех от трабекулектомия, обширни конюнктивни сраствания. В някои случаи може да бъде първи хирургичен избор. Усложненията при имплантация на клапа са: плитка предна камера, хиперфилтация с последващо отлепване на хориоидеята, блокиране на клапата с повишаване на ВОН, хифема, дислокация на клапата, енкапсулиране на клапата, ендотелна увреда и роговична декомпенсация.

Приложение на Anti-VEGF седмица - две предоперативно подобрява резултатите след трабекулектомия при неоваскуларна глаукома. Регресът на рубеозата намалява риска от интраоперативно и постоперативно кървене [16, 17].

Болката при неоваскуларна глаукома в зависимост от стадия и етиологията може да се дължи на повишено ВОН, булозна кератопатия, циклитна реакция. За да се подходи правилно, трябва да се уточни причината. Важно е коректно измерване на ВОН. Роговицата с булозна кератопатия дава много артефакти при измерването поради увеличената дебелина (да се направи предносегментно ОСТ) и с непълноценен епител. Важно е да се верифицира с апланационен метод (Goldman, Perkins, Маклаков). Ако ВОН е повече от 45 - 50 mmHg вероятно болката кореспондира с налягането. При ВОН по-малко от 40 mmHg е вероятно болката да се дължи на епителни дефекти и на роговична невропатия в резултат на булозната кератопатия, която тези очи често развиват. Поставянето на терапевтична контактна леща в тези случаи облекчава болката и намалява дискомфорта. При липса на булозна кератопатия и дълго персистирала неоваскуларна глаукома особено в случаи с хронично отлепване на ретината и

предна PVR (пролиферативна витреоретинопатия) често е налице хронична циклитна реакция, която периодично може да се активира. В тези случаи се назначава HCPBC и кортизон топикално и се инжектира кортизон перибулбарно. Перибулбарните инжекции могат да се повтарят веднъж седмично до отзвучаване на циклитната реакция.

Когато е налице функция, която трябва да се съхрани, лечението трябва да бъде добре планирано като трябва да включва задължително овладяване на ретиналната исхемия. Основна роля в нейното овладяване има завършването на панретинална фотокоагулация (PRALC) в кратки срокове. Няколко проучвания през последните години изследват приложението на Anti-VEGF като алтернатива на PRALC. При невъзможност да се работи ретинален лазер поради наличие на катаракта, хемофтальм може да се започне с ежемесечно приложение на Anti-VEGF докато се отстранят мътнините в прозрачните среди. Планира се екстракция на катарактата, комбинирано с приложение на Anti-VEGF. Yazdani et al. сравнява плацебо с приложение на трикратно ежемесечно Anti-VEGF [5]. Wittstrom et al. използва еднократна апликация на Anti-VEGF сравнена с PRALC [7]. Те правят заключение, че интравитреалното приложение има позитивен ефект върху регреса на ирисовата неоваскуларизация, но ефектът е краткотраен. Може да се използва като допълнение (adjunct) [15, 17, 20]. Друго проучване сравнява трабекулектомия с Anti-VEGF с клапа на Ahmed. Значително по-добри резултати по отношение редуция на ВОН, интра и постоперативни усложнения и зрителна острота са отчетени в първата група [13]. Olmos et al правят заключение, че интравитреалното приложение на Anti-VEGF няма предимства пред панретиналната фотокоагулация като самостоятелна терапия [14]. Комбинираната терапия Anti-VEGF и PRALC обаче води до значително по-голямо понижаване във ВОН и намалява необходимостта от антиглаукомна хирургия. Основен фактор според авторите е панретиналната фотокоагулация.

Клинично проучване

Цел

Целта на настоящото проучване е да направи с помощта на дискриптивна статистика анализ на процента на неоваскуларните глаукоми спрямо всички глаукоми, изискващи хирургична интервенция, етиологичните причини, резултатите, усложненията. Да се изведат насоки за клиничен подход при неоваскуларна глаукома.

Материали и методи

Проучването е ретроспективно и обхваща период от 5 години (януари 2015 - март 2020). 437 пациенти са оперирани за глаукома, от които 46 неоваскуларни глаукоми, което прави около 10% от общата извадка. По литературни данни честотата на неоваскуларната глаукома е между 3.9% до 9.2% от всички новодиагностицирани глаукоми [1]. Само три от тях са с клапа на Ахмед. Всички останали са оперирани със стандартна трабекулектомия.

Успехът на антиглаукомната хирургия се дефинира като ВОН ≥ 6 mmHg и ≤ 21 mmHg с или без топикална терапия, без последваща глаукомна хирургия и без загуба на перцепция за светлина.

Оперативна техника

Пациентът се подготвя като няколко дни преди хирургичната интервенция се спират антиглаукомните меди-

каменти по възможност (перорални КАИ-карбоанхидразни инхибитори) и се назначават топикални стероиди с цел намаляване на конюнктивната конгестия. Силната инфламаторна реакция в постоперативния период е причина за фиброзиране на филтрационната възглавничка и компрометиране резултата от хирургията. Предоперативно се прави венозно 500 мл. Манитол, дават се 500 мг пер ос ацетазоламид. Операцията се извършва с перибулбарна лидокаинова блокада и венозна седация. Хващаме горен прав мускул или прокарваме транскорнеално сутура с цел имобилизация на булба. Отпрепарираме внимателно конюнктивата - работим с форникс - базирано ламбо; коагулираме нежно склерата. Правим склерален флеп (правоъгълен) с помощта на MVR, като е важно да не се надрязва в зоната на лимба. Така филтрацията се ориентира назад. Разслояваме с кръгъл нож до анатомичния лимб, до визуализиране склералната граница на трабекулума (синята линия). Склералният флеп трябва да бъде дебел и гладък. Аплицираме Митомидин 0.04% 2 минути под конюнктивата и 1 минута под склералното ламбо. Отмиваме митомидина с 20 кубика физ. серум. Следва пункция на предната камера с инжектиране на високо субстанция. Важно е да не се препълва предната камера - това води до пролабиране на ириса, както и да не се допуска хипотония - това води до хифема при неоваскуларната глаукома. Под високо влизаме в предната камера с пика 2.8 mm. Изрязваме с MVR малка част от трабекулума и с ванас правим периферна иридектомия (така ирисът не тампонира вътрешния отвор на трабекулектомията). Зашиваме склералния флеп с две сутури в двата края с 10/0 vicril. Проверяваме пропускливостта със серум през пункцията. Предната камера трябва да е стабилна, изпълнена само със серум. Не трябва да се оставя пълна предната камера с високо. Това се прави само при хиперфилтрация или при кървене от ирисовите съдове и склонност за оформяне на хифема. Затваряме плтно конюнктивата с непрекъснат шев. В края на операцията инжектираме интравитреално през pars plana (на 3.5/4 mm от лимба в зависимост от факичния статус на окоото) с 30 G игла 0.5 ml Anti-VEGF. Инжектираме антибиотик субконюнктивно и кортизон перибулбарно. Постоперативно се назначават НСПВС и кортизон с антибиотик топикално за месец. При риск от хипотония, изразена възпалителна реакция се назначава циклоплегик (Атропин 1%) 2 пъти дневно.

ВОН се проследява ежеседмично. При неоваскуларните глаукоми хипотониите са по-редки. По-често наблюдаваме срастване на трабекулектомията и повишаване на ВОН. Това най-често се наблюдава на 2 - 3 седмица след операцията. В такъв случай може да се инжектира Anti-VEGF субконюнктивно с цел повлияване на репаративния отговор и подтискане фибротичния процес, който се предшества от неоангиогенеза в зоната на флепа и тенона [16, 17, 18]. Назначава се масаж 5 - 10кратно дневно по 5 минути. При нужда се включва отново антиглаукомна терапия. Ако след края на 1-ви/2-ри месец имаме повишено ВОН и липса на ефект от масажа се препоръчва needling. Процедурата е микроинвазивна. Със закривена игла се минава през конюнктивата и под склералното ламбо. С разслояващи движения се разсичат срастванията. Уместно е инжектиране на Anti-VEGF субконюнктивно за подтискане процесите на срастване [9]. Назначава се топикален кортизон и НСПВС.

Най-честите постоперативни усложнения са хипото-

нията, хориоидалната ефузия, субхориоидална хеморагия, хеморагична ретинопатия. По-редки са зеничен блок, постоперативен увеит. Постоперативната хипотония може да се дължи на хиперфилтрация. При постоперативна хипотония има риск от хифема. Хифемата се смята за основен рисков фактор за неуспех на оперативната интервенция. Подходът е стандартен: назначават се циклоплегичи и кортизон топикално и перибулбарно. Следи се за състоянието на роговицата - риск от кератопатия и предни синехии; възможна е интумесценция на лещата и катаракта; отлепване на хориоидеята. При голяма или нерезорбираща се до 5 дни хифема е препоръчително промиване на предната камера.

Декомпресионната - Ocular Decompression Retinopathy (ODR) или ex vacuo ретинопатия се дължи на нарушаване на кръвно ретинната бариера. Описана е за първи път от Fehner et al, през 1992. Наблюдава се при дълго персистиращо високо ВОН и при рязко спадане в следоперативния период. Характеризира се с наличие на множество петнисти хеморагии, понякога с бял център, както и с едем на папилата [21].

Резултати

Предоперативния визус в кохортата варира между пресечена нула и единица. 13 очи са с практическа слепота и операцията е направена с цел овладяване на болката. Вътреочното налягане (ВОН) предоперативно варира между 24 - 59.2 mmHg. Във всички случаи предоперативното ВОН е медикаментозно повлияно от максимална топикална терапия и предоперативна подготовка с перорален ацетазоламид. Индикацията за оперативно лечение е липса на компенсация на ВОН при максимална топикална терапия, напреднал глаукомен процес и/или болков синдром. Сред етиологичните причини за неоваскуларна глаукома в извадката с най-голяма честота са тромбозите (18), следвани от пролиферативната диабетна ретинопатия (17), очен исхемичен синдром (5), отлепване на ретината (5) и с васкулит (1).

ВОН на първи постоперативен ден (4 - 33 mmHg).

ВОН на 1-ви месец (2.0 - 52 mmHg).

ВОН на 6-ти месец (6 - 25 mmHg).

На първи месец петима са с ВОН > 21 mmHg без терапия, на 6 месец 12 са с ВОН > 21 mmHg с терапия, а една година постоперативно от проследените 28 пациента, 7 са с ВОН > 21 mmHg с терапия, и един с ВОН < 5 mmHg което прави процентът на неуспешните случаи при неоваскуларна глаукома 28.6%. Успехът може да се оцени на 71.4%. При пациентите с ВОН > 30 mmHg на втори месец е направена ревизия с нийдълинг. Ако след шести месец пациентът е с ВОН > 21 mmHg на максимална медикаментозна терапия се препоръчва ретрабекулектомия.

Само при един пациент е наблюдавана тежка хипотония на първи месец постоперативно с отлепване на хориоидеята. Направи се задна склеректомия. Пациентът е бил с отлепване на ретината и хипотонията е персистирала с последваща фтиза на булба. Загуба на функция е установена при 4 пациента. Всички те са били с терминална глаукома, екскавация 1.0. При много напреднала глаукома и остатъчен централен периметричен остров може да се получи т.н. split scotoma и да се изгуби зрителна функция. При неоваскуларните глаукоми се добавя фактора исхемия.

Имали сме случаи на рухване на зрителната функция след завършване на PRALC. Предполагаме че се задълбочава исхемията. Подобрене в зрението се установи при 6 пациента, като останалите са запазили изходната зрителна острота. В нашето проучване при 6-има се установи рецидив на рубеозата 3 - 6 месеца след успешна регресия и добър контрол на ВОН.

В нашата извадка персистиране на рубеозата имаше в три от проследените случаи. Единият е на пациент след витректомия по повод отлепване на ретината, евакуирана силиконова тампонада и завършена PRALC. Изследвахме пациента за обструкция на вътрешна каротидна артерия. Не се установи явна причина за персистиране на рубеозата. Липсва анамнеза за диабет и венозна тромбоза. Предполагаме хроничен увеит. Третирахме със субтенонов триамцинолон. Настъпи известен регрес на рубеозата. Тежкия възпалителен момент доведе до срастване на трабекулектомията и пациентката беше реоперирана. Вторият случай е на пациент с тежка пролиферативна диабетна ретинопатия, с единствено око, оперирано за хемофталам и тракционно отлепване на ретината. Въпреки витректомията, наличието на ендолазер и силиконова тампонада, тежката ретинална исхемия, а вероятно наличие и на предносегментна исхемия водят до персистиране на рубеозата. При трима в хода на проследяването се установи рецидив на рубеозата 3 - 6 месеца след първоначално постигнат успех. Наложиха се повторни приложения на AntiVEGF, а при един и ретрабекулектомия.

Изводи

При възможност да се завърши PRALC, като това трябва да се направи в кратки срокове. Важна е т.н. „Плътност“ на терапията (Density of treatment), която се изразява в пласиране на голям брой интензивни коагулати за кратко време и завършване на PRALC в рамките на два до три сеанса (1500 - 2000 на сеанс през 2 седмици). Интензивността на терапията води до рязко подтискане на исхемичния стимул и води до регрес на неоваскуларизацията. Според едно проучване (DoL 1984) регрес настъпва в 20% на трети ден; 50% на втора седмица, 72% на трета седмица. Според друго (Blankenship 1988) при 97% на първи месец [20, 25].

При рецидив на рубеозата се налагат повторни приложения на Anti-VEGF. При наличие на хемофталам, който възпрепятства завършването на PRALC се препоръчва PPV и ендолазер. Витректомия с PRALC и силиконова тампонада може да доведе до редукция на ВОН при рефрактерни случаи на неоваскуларна глаукома [23].

При наличие на клинично значима катаракта, възпрепятстваща завършването на PRALC се препоръчва Phaco+IOL. Трябва да се знае, че при пациенти с пролиферативна или напреднала непролиферативна диабетна ретинопатия с изразена ретинална исхемия без предоперативна рубеоза, катаракталната хирургия е риск за бързо прогресиране на исхемичните промени и развитие на рубеоза с неоваскуларна глаукома.

Причините за неуспех могат да се обобщят както следва:

1. Напреднала неоваскуларизация с еверзия на ириса и фиксирана мидриаза.
2. Неефективна или липса на PRALC.
3. Мътнини в прозрачните структури, възпрепятстващи

завършване на ефективна PRALC в кратки срокове и налагащи допълнителни хирургични интервенции като витректомия и катарактна хирургия.

4. Финансови възможности и комплайънс от страна на пациента.

5. Степен на инфламаторна реакция и постоперативна фиброза, които водят до срастване на трабекулектомията в областта на склералното ламбо, образуване на тенонова киста.

6. Персистиране на рубеозата поради тежка исхемия или възпалителна реакция.

Правилният избор при неоваскуларна глаукома трябва да бъде строго индивидуализиран и съобразен със зрителната функция, стадия на глаукомния процес, състоянието на другото око, наличието на очни и системни коморбидности. Освен овладяване на ВОН трябва да се овладее възпалителната компонента и ретиналната исхемия. Първи избор на оперативен подход (според EGS Guidelines, 5th edition, 2020) е трабекулектомия с MMC и адювантно приложение на Anti-VEGF. При неуспех и в някои случаи като първи избор може да се предпочете имплант с клапа. Препоръчително е приложението на Anti-VEGF да бъде 1 - 2 седмици преди антиглаукомната хирургия с цел редуциране риска от интраоперативно и постоперативно кървене. Важно е проследяването да е ежеседмично и да има адекватен постоперативен контрол. Овладяване на етиологичния тригер - ретиналната исхемия, възпалението трябва да бъде адекватно третирано с PRALC, Anti-VEGF и противовъзпалителна терапия.

Литература:

1. Rodrigue GB. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retin Vitreol* 2016; 2:26 DOI 10.1186/s40942-016-0051-x.
2. Yang H, Yu X, Sun X. Neovascular glaucoma: Handling in the future. *Taiwan J Ophthalmol* 2018; 8:60-6.
3. Lazcano-Gomez G et al. Neovascular glaucoma: A retrospective review from a tertiary eye care center in Mexico. *10.5005/jp-journals-10028-1222*.
4. Senthil et al. Neovascular glaucoma - A review. *Indian J Ophthalmol* 2021 Mar; 69, 3:525-534.
5. Yazdani S et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma: A randomized controlled trial. *J Glaucoma* 2009; 18, 8:632-7.
6. Chono et al. High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma. *Scientific Reports* 2018; 8:1453, DOI:10.1038/s41598-018-32725-3.
7. Wittstrom E et al. Clinical and electrophysiologic outcome in patients with neovascular glaucoma treated with and without bevacizumab. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22, 4:563-74.
8. Simha_A, Aziz K, Braganza A, Abraham L, Samuel P, Lindsley KB. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; CD007920. DOI:10.1002/14651858.CD007920.pub3.
9. Kim M et al. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma - a review. *Surv Ophthalmol* 2015; 60, 6:524-535.
10. Choy et al. Randomized comparative trial of diode laser transscleral cyclophotocoagulation versus Ahmed glaucoma valve for neovascular glaucoma in chinese - a pilot study. *Clinical Ophthalmology* 2018; 12, 2545-2552.
11. Liu L, Xu Y, Huang Z, Wang X. Intravitreal ranibizumab injection combined trabeculectomy versus Ahmed valve surgery in the treatment of neovascular glaucoma: assessment of efficacy and complications. *BMC Ophthalmol* 2016; 16:65.
12. Noor N, Mustafa S, Artini W. Glaucoma drainage device implantation

- with adjunctive intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma: 3-year experience. *Clin Ophthalmol* 2017; 11:1417-1422.
13. Sun Jin-Tao et al. Efficacy and safety of intravitreal ranibizumab with panretinal photocoagulation followed by trabeculectomy compared with Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2017; 10, 3, 400-405.
 14. Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL et al. Longterm outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye* 2016; 303:463-72.
 15. Sisto D et al. The role of antimetabolites in filtration surgery for neovascular glaucoma: intermediateterm followup. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85, 3:267-71.
 16. Sharaaway T et al. *ISGS Textbook of glaucoma surgery*. Jaypee Brothers Medical Publishers 2014; 316-320.
 17. Sun et al. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC Ophthalmology* 2016; 16:150, DOI 10.1186/s12886-016-0327-9.
 18. Shen et al. Trabeculectomy versus Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2011; 5, 281-286.
 19. Andres-Guerrero V, Konstas P et al. Current perspectives on the use of anti-VEGF drugs as adjuvant therapy in glaucoma. *Adv Ther* 2017; 34:378-395, DOI 10.1007/s12325-016-0461-z.
 20. Dong Zixian et al. Effectiveness of multiple therapeutic strategies in neovascular glaucoma patients, a PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine* 2018; 97:14.
 21. Sahoo N et al. Retina and glaucoma: surgical complications. *Int J Retin Vitr* 2018; 4:29.
 22. Netland P. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma. *An AOS Thesis, Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107:325-342.
 23. Strzalkowski et al. Combined vitrectomy, near-confluent panretinal endolaser, bevacizumab and case series. *F1000 Research* 2021; 9:1236 Last updated: 17 MAR 2021.
 24. Xie Zhan et al. Efficacy of cyclophotocoagulation for neovascular glaucoma - a retrospective interventional Ahmed glaucoma valve implantation on neovascular glaucoma. *Int J Med Sci* 2019; 16, 10:1371-1376. doi: 10.7150/ijms.35267.
 25. Hong Ying et al. Comparison of the safety and efficacy of triple sequential therapy and transscleral cyclophotocoagulation for neovascular glaucoma in the angle-closure stage. *Scientific Reports* 2018; 8:7074, DOI:10.1038/s41598-018-25394-9.

Глаукома при деца със синдром на Марфан

А. Попова

УМБАЛ „Александровска”, МФ, София

Glaucoma in children with Marfan syndrome

A. Popova

University Hospital “Alexandrovska”, Sofia

Резюме

Синдромът на Марфан е едно от системните вродено детерминирани моногенни заболявания, при които глаукомата е част от фенотипните прояви.

Цел: Да се проведе преглед на очните прояви при деца със синдрома на Марфан, с акцент на глаукомата.

Материал и методи: Споделя се личен опит от изследването и проследяването на зрителната система на пациенти със синдром на Марфан, за период октомври 1984 г. - октомври 2020 г. Приложени са необходимите офталмологични методи - рутинни, а по показания и специализирани, за изследване и диагностика на зрителната система при пациенти у нас. Използвани са и данни от медицинската документация на пациентите.

Резултати: Общо изследвани са 15 пациенти със синдром на Марфан, от които 8 са деца, проследявани дългосрочно. Всички пациенти са с типичните за този синдром очни прояви - сублуксация на лещите, миопия, като 7 от тях имат и глаукома, диагностицирана в по-късна възраст. Голям е броят на съпътстващите и допълнителните очни увреждания при всеки един от пациентите.

Заклучение: Офталмологът има отговорно място като консултант и професионалист, както за ранната клинична диагноза на синдром на Марфан, така също и за своевременната профилактика на очните усложнения при него (глаукома, отлепване на ретината, допълнителното намаление на зрителните функции в детска възраст). Това изисква познаването от всеки офталмолог на основната симптоматика на този рядък синдром, типичната очна триада и възможните допълнителни очни промени и усложнения.

Ключови думи: глаукома, детска възраст, синдром на Марфан.

Abstract

Marfan syndrome is one of the systemic congenitally determined monogenic diseases in which glaucoma is part of the phenotypic manifestations.

Purpose: To conduct an examination of ocular manifestations in children with Marfan syndrome, with an emphasis on glaucoma.

Material and methods: Personal experience from the study and follow-up of the visual system of patients with Marfan syndrome for the period October 1984 - October 2020 is shared. The necessary ophthalmological methods are applied - routine, and according to the indications and specialized, for examination and diagnosis of the visual system in patients in our country. Data from patients' medical records were also used.

Results: A total of 15 patients with Marfan syndrome were studied, 8 of whom were long-term follow-up children. All patients have typical for this syndrome ocular manifestations - subluxation of the lens, myopia, and 7 of them have glaucoma, diagnosed at a later age. There is a large number of concomitant and additional eye injuries in each of the patients.

Conclusion: The ophthalmologist has a responsible position as a consultant and professional, both for the early clinical diagnosis of Marfan's syndrome and for the timely prevention and promotion of ocular complications (glaucoma, retinal detachment, further reduction of visual function in childhood). This requires knowledge of each ophthalmologist of the main symptoms of this rare syndrome, the typical ocular triad and possible additional ocular changes and complications.

Key words: glaucoma, childhood, Marfan syndrome.

Въведение

Съвременните епидемиологични проучвания сочат, че глаукомата е сред водещите причини за слепота в световен мащаб. Това определя и интереса към тази патология. Общият брой на пациентите с глаукома се оценява на 76 милиона през 2020 г., като броят им в следващите 20 години

може да достигне 112 милиона (Terminology and Guidelines for Glaucoma. EGS, 5th Edition, 2021).

От 60-те години на XX-ти век до сега - 20-те години на XXI-ви век, детските глаукоми се считат за рядка, но социално значима патология от гледна точка на слепотата в детска възраст. В болшинството от случаите детските глаукоми, за разлика от глаукомите при възрастните

индивиди, се съпътстват от различни вродени очни и/или системни увреждания. В 2/3 от случаите се касае за вродено детерминирана моногенна патология, при липса на фенотипни различия между изолираните глаукоми и болшинството от глаукомите в асоциация с друго очно или със системно увреждане в детска възраст [10, 26].

Синдромът на Марфан е един от синдромите с полиорганно системно засягане, при който глаукомата е една от основните фенотипни очни прояви [2, 3, 8, 10, 14, 16, 18, 24 - 26]. Единични са публикациите у нас, свързани с проучването на очните промени при синдром на Марфан.

Обзорни данни

Кратка информация за синдром на Марфан (СМ)

Първото описание на пациент с по-висок ръст и по-дълги крайници, от обичайното за възрастта, представя Williams през 1876 г. През 1896 г. френският педиатър Marfan AB допълва описаната от Williams скелетна аномалия с нова симптоматика и до днес заболяването носи неговото име [16, 26].

СМ е заболяване на съединителната тъкан, което е широко разпространено в човешкия организъм. Това е причина за прояви, основно в скелетната, сърдечно-съдовата и зрителната системи. СМ се среща при всички раси и при всички главни етнически групи по света.

Честота на СМ, обобщено е ниска - 1: 3 000 - 5 000 души. В Европейските страни тя е около 2 - 3 на 10 000. Днес някои автори считат, че броят на болните с тази патология ще се увеличава [3, 5, 14].

Причина за СМ са патологични мутации в гена фибрили-1 (FBN1) и те се срещат при 90% от изследваните. Патологичният ген има плейотропен ефект, 80% пенетрантност, вариабилна експресивност и се унаследява по автозомно-доминантен (АД) начин. При около 25% от случаите заболяването е спорадично, като причина за заболяването в тези случаи са мутации de novo в родителска герминативна клетка. Фибрилин-1 патологичен ген (FBN1), картиран през 1991 г. от Francesco Ramirez в 15-а хромозома (15q21.1), е дълъг (>600 kb) и притежава 65 екзона. Фибрилините са група от три протеина, фибрили-1, фибрили-2 и фибрили-3, кодирани от отделни гени [1, 9]. Нормално FBN1 генът кодира протеин (фибрилин-1), който е главният компонент на екстрацелуларните микрофибрили. Фибрили-1 е мултидомен протеин, включващ 47 епидермални домени. Дефицитът на този структурен протеин на извънклетъчната матрица в кости, сърце, цинови влакна е основна причина за СМ. Вече са известни повече от 1000 FBN1 патогенни варианта, които причиняват СМ или свързани с него фенотипове. В последните едно-две десетилетия са идентифицирани и гранични форми. Те са вторични по отношение на мутации в гена TGFBR2, разположен на хромозома 3 и кодиращ TGF-бета рецептор [1, 3, 5, 14, 15, 22]. Освен мутации във FBN1 гена са установени и рецесивни форми, причинени от мутации в LTBP2 и в ADAMTSL4 гените, което е причина СМ да е генетично хетерогенно заболяване. Характерен за СМ е феноменът антиципация - по-ранна клинична изява на заболяването в следващото поколение. Съвременното мащабно проучване на Arnaud P, Milleron O, Hanna N (2021) на FBN1 генотип-фенотип корелации, в популация от 1575 пациенти със СМ, се предоставят допълнителни данни за цялостното разбиране

на ролята на фибрили-1 в различни органи, включително в окото [1]. Доказателство за причинно-следствена мутация в гена FBN1 са следните критерии:

- По-рано доказана мутация в семейство със СМ.
- De novo мутация (с доказано бащинство и липса на заболяване при родителите).

Всичко това е причина за констатиран широк клинично-генетичен полиморфизъм при пациентите със СМ [1, 3, 22].

Съвременните диагностични критерии на СМ за международно приложение са уточнени през 1996 г., като търпят непрестанна динамика и надграждане. Последната съвременна ревизия на СМ за клинични цели е през 2010 г. - Гент критерии [2, 14]. Гент критерите засягат основно костната, сърдечно-съдовата и зрителната системи. В съответно засегнатата система патологичните промени се делят на основни (типични, класически, главни) и на допълнителни. Съчетанието на основни и допълнителни клинични прояви е от съществено значение за ранната клинична диагноза на СМ. Необходими са най-малко по един основен диагностичен критерий на две от основно засегнатите системи. Независимо, че СМ е вече проучен и на молекулярно ниво, диагнозата продължава да се поставя основно въз основа на клиничната симптоматика чрез интра и интердисциплинарно проучване на фенотипа и положителната фамилен анамнеза.

Характерна особеност за СМ е, че клиничните прояви на всяка една от основно засегнатите системи са разнообразни и с вариабилна честота в общата популация. Някои промени са налице към момента на раждането, други се проявяват по-късно - единични или комбинирани и в индивидуални срокове за отделните пациенти. Например, арахнодактилията е налице у новороденото, астеничен хабитус се констатира през първия-третия месец на новороденото, гръдните деформации - 4 - 7 месец след раждането, промени в зрението - през първите две години след раждането, сърдечно-съдовите промени - 2-ра - 7-ма година на детето [4, 6, 12, 21]. Всичко това е причина типичната клинична диагноза СМ да е разгърната цялостно най-често след 7 годишна възраст. В много редки случаи СМ може да се появи от рождение, като в тези случаи се касае за най-тежката форма на заболяването. Новородените със СМ често не оцеляват след първата година от живота [Nazarali S et al., 2017]. В болшинството от случаите симптомите за СМ се проявяват по-късно. Счита се, че в около 20% от случаите ранната диагноза на СМ се пропуска поради по-често спорадичния характер на патологията и плейотропният ефект на FBN1 гена, различните мутации които са причина за възникването ѝ [1, 22]. Окончателната диагноза изисква мултидисциплинарно сътрудничество основно между кардиолог, офталмолог, рентгенолог, генетик.

Диференциалната диагноза на СМ включва фамилен пролапс на митралната клапа (фенотип MASS), Loeys-Dietz syndrome и „Марфаноподобните синдроми“ - хомоцистинурия, контрактуална арахнодактилия, синдромите на Ehlers-Danlos (АД; АР), на Stickler (1965 - АД), на Beals-Hecht (1973 - АД), [2, 3, 14].

СМ е с прогресираща патология. Прогнозата за живота на индивида зависи от степента на засягане на аортата. Еволюцията на процесите и усложненията зависят от ранната диагноза, спектъра и степента на уврежданията в

отделните системи, проведеното симптоматично лечение.

За СМ липсва етиологично лечение. Проблемите, свързани с конкретната засегната система, се решават от съответния специалист.

В последното десетилетие бе установено, че пациентите със синдром на Марфан са вече с по-дълга преживяемост (от 45 на 70 години). Това увеличи интереса към тази системна патология. С редовно проследяване и адекватно лечение пациентите вече имат продължителност на живота, близка до тази на общата популация и подобро качество на живот [1, 19, 22].

Проучвания на зрителната система при пациенти със СМ

Първото публикувано описание на засегната очна структура при СМ е през 1914 г., при 5 годишно момиче с луксация на лещата [16, 26]. След 1924 г. до днес, различни автори допълват към сублуксация на лещата глаукома, късогледство и редица други абнормни очни находки, които засягат различни структури на очната ябълка и очедвигателния апарат. Основните очни промени, характерни за ранната клинична диагноза на СМ днес (Гент критерии) е триадата ектопия на лещата, късогледство > 3 d и глаукома [3, 14]. Допълнителните очни промени, представени в проучванията на различни чуждестранни автори, освен описаните по-горе основни, са най-различни, засягат различни анатомични структури и са причина за функционални нарушения - самостоятелно или комбинирано. Някои от очните промени са по-често описвани: епикант (2.8%), буфтальм, микрофтальм, промени в роговичните кривини (плоска роговица, по-тънка или по-дебела роговица, кератоконус, различни видове астигматизъм - миопичен > хиперметропичен), промени

в роговичните размери - мегалокорнея, микрокорнея, неравномерна предна камера, преден ембриотоксон (8.5%), хетерохромия, хипоплазия на ириса (10 - 57.1%), иридодонеза, слабост на мускула-дилатор на зеницата, хипоплазия на пигментния зеничен ръб (54.2%), предни синехии (54.2%), мембрана пупиларис персистенс (20.2%), сублуксация на лещата - 30 - 86% (в 38% едностранно и в 69% двустранно), микрофакия, луксация на лещата 7.7%) - в предната камера или в стъкловидното тяло, сферофакия (3.0%), катаракта (вродена, пресенилна) - 8.5%, промени в калибъра на ретинените съдове (34.2%), отлепване на ретината - едностранно (5 - 11%) или двустранно (69%), дегенерация на ретинага (5.7%), нормално или намалено зрение в различна степен (от 0.9 до абсолютна слепота), амблиопия, страбизъм (19 - 45%, най-често екзотропия), увеличен аксиален размер на булба > 24 mm, различни рефрактивни изменения (миопия в различна степен - в 34 - 65.7%), глаукома при деца (вродена - 2.8%), глаукома при възрастни (5.7 - 63%), различни междуочни, както и вътрефамилни дискорелации (по отношение конкретни очни прояви) и др., [4 - 6, 10 - 13, 16 - 21, 23 - 26]. На Табл. №1 са представени основните очни промени и по-често срещаните допълнителни очни промени при пациенти със СМ, описани от чуждестранни автори [2 - 6, 10 - 14, 16 - 21, 23 - 26].

Глаукома и СМ

През 1981 г. Maumenee JH прави широк обзор на очните промени, следвайки системния ход на очно изследване, при 160 пациенти със СМ, на възраст от новородено до 59 г., при съотношение по пол с лек превес на жените (74:86). 120 от изследваните са били деца (75%) и само при 5 от тях (4.1%) е отбелязано наличие на глаукома. Най-честа очна

Табл. 1. Основни и някои допълнителни очни промени, констатирани при пациенти със синдром на Марфан [2 - 6, 10 - 14, 16 - 21, 23 - 26].

Основни:	Ектопия на лещата; ектопия - синдром на лещата; късогледство > 3 diopters (d); глаукома [2,3, 14];
Допълнителни:	Добавъчен апарат: епикант (2.8%); страбизъм - 19.45% (дивергентен; конвергентен; вертикален);
	Булб: буфтальм; микрофтальм;
	Роговица: плоска роговица, кератоконус, преден ембриотоксон (8.5%); по-тънка или по-дебела роговица, мегалокорнея;
	Предна камера: неравномерно дълбока: предни синехии (54.2%); мембрана пупиларис персистенс (20.2%);
	Ирис: хипоплазия (10-57.1%); хетерохромия; хипоплазия на пигментния зеничен ръб (54.2%); иридодонеза;
	Зеница: нерезорбирана пупиларна мембрана;
	Леща: сублуксирана (30-86%), луксирана (7.7%) в предната камера или в стъкловидното тяло; микрофакия; сферофакия (3%); катаракта (8.5%);
	Очно дъно: отлепване на ретината - едностранно (5-11%) или двустранно (69%); промени в калибъра на съдовете (34.2%); дегенерация на ретината (5.7%);
	Рефракция: миопия (-0.25-20 d) - 34-65.7%;
	Астигматизъм > 1d: хиперметропичен; миопичен; прав; обратен; кос;
Зрителна острота*: 1.0- 0.15; 0.2- 0.06; 0.05-0.001; PPLC; PL; Ø; ВОН: нормално или повишено; глаукома: вродена (2.8%) или при възрастни (65.7%), [4 -6, 10-13,16-21, 23-26]	

* На по-добре виждащото око с оптимална корекция

находка за всички изследвани е била сублуксацията на лещата (63%) - едностранна или двустранна, провокирана от травма или не, независимо от възрастта на пациентите. Според Maumenee IH най-висок дял заемат пациентите с изместване на лещата нагоре - 43.5%, следвани от тези с изместване нагоре и темпорално - 26.9%, виж Табл. 2. Съвременните проучвания на различни автори сочат, че посоката на изместването на лещата може да е различна и зависи от възрастта на пациента, вида на мутацията, която е причина за СМ и редица други фактори. Дислокацията на лещата с възрастта на пациента показва прогресия при 7.5% - 13.2% от изследваните пациенти [5, 9, 22].

Табл. 2. Посока на изместване на лещата при първичния преглед на 160 пациенти със синдром на Марфан [Maumenee IH, 1981].

- нагоре	43.5
- горе-темпорално	26.9
- горе-назално	7.6
- чисто темпорално	4.7
- чисто назално	3.5
- надолу	4.7
- долу-темпорално	5.9
- долу-назално	4.1
- неуточнена посока	35.7

До 90-те години на ХХ-ти век, различни автори приемат, че сублуксацията на лещата е основна причина за повишено вътреочно налягане (ВОН), респективно за глаукомна патология при СМ. В същото време се обръща внимание на причините за сублуксация на лещата и нейната диференциална диагноза [16, 26]. На Табл. 3 е представена клинично-етиологичната класификация на сублуксирана леща.

В проучването на Izquierdo и съавтори (1992), при изследвани 573 пациенти със СМ, на възраст от новородено до над 60 години, се съобщава за различни

клинични форми на глаукома: ПОЪГ, Остра закритоъгълна глаукома, Факолитична глаукома, Неоваскуларна глаукома, глаукома след лензектомия и след склерална процедура. Разпределени, според началото на клиничната изява при глаукомата, същите автори намират, че глаукомата е с различна честота в различните възрастови периоди: 12% е при пациентите от новородено до 9 г., в 18% е между 10 - 19 годишните, в 46% между 20 - 39 годишните, в 15% от 40 - 49 годишните, в 7% от 50 - 59 годишните и в 2% над 60 годишните. По-точно най-висок относителен дял - 46.0% заемат пациентите на възраст 29 - 30 г. [14]. В широко мащабно международно проучване (участие на 10 страни), на Faivre L. et al., 2007 г. при 1013 пробанди със СМ, с доказани мутации във FBN1, 54% (542 пробанди) са имали ектопия на лещата и само 2% (19 пробанди) са имали глаукома. Общо 803 е броят на установените патологични мутации: 573 (56%) - missense mutations, 170 (17%) - frameshift mutations, 137 (14%) - nonsense mutations, 110 (11%) - splicing mutations, 23 (2%) - infram deletions or insertions [5]. По данни на различни чуждестранни автори глаукомна патология се среща при 35 - 50% от болните със СМ след 20 годишна възраст [7, 17]. Тази честота е няколко пъти по-висока от честотата на възрастовата глаукома в общата популация. Най-често се касае за първична откритоъгълна глаукома. Молекулярно-генетични проучвания сочат, че различни патологични мутации в областите богати на цистеин водят до нарушения в интегритета на фибрилина в съединителната тъкан на трабекуларния апарат, циновите връзки на лещата и в ретината, и са причина за глаукомна патология, и отлепване на ретината, при индивиди със СМ [1, 5, 22]. В проучването на Salchow DJ, Gehle P (2019) при 53 пациенти със СМ, диагностицирани по Гент критериите, сублуксация на лещата е присъствала при 25 (49%), като при 68% от тях сублуксацията е била двустранна, придружена от други очни промени. Авторите обсъждат вече „subluxatio lentis-syndrom“ при пациенти със СМ [21]. Централната роговична дебелина е по-тънка и ВОН е по-ниско в очите на пациентите със СМ [14]. Сублуксацията на лещата е една от причините за рефрактивни грешки (най-често късогледство) и различни по степен зрителни смущения в боледуващия. Динамика в позицията на лещата от нормалното и

Табл. № 3. Клинично-етиологична класификация на сублуксирана леща [16, 26].

<p>1. Генетични причини:</p> <p>1.1. Без системни изяви</p> <p>1.1.1. Изолирана (Проста) ектопия - 8.0%</p> <p>1.1.1.1. Вродена (АД; АР)</p> <p>1.1.1.2. С по-късна изява (АД; АР)</p> <p>1.1.2. Ектопия на леща и зеница - 21.0% (АР)</p> <p>1.1.3. Аниридия синдром (С; АД; АР)</p> <p>1.1.4. Мегалокориея (Х-св.)</p> <p>1.2. Със системна изява</p> <p>1.2.1. Синдром на Марфан (С; АД)</p> <p>1.2.2. Дефицит на сулфит оксидаза</p> <p>1.2.3. Хомоцистинурия</p> <p>1.2.4. Хиперлизинемия</p> <p>1.2.5. Синдром на Weill-Marchesani (С; АД; АР)</p>	<p>1.2.6. Синдром на Sturge-Weber (С; АД)</p> <p>1.2.7. Синдром на Lowe (С; Х-св.)</p> <p>1.2.8. Синдром на Stickler (С; АД)</p> <p>1.2.9. Синдром на Refsum (С; АР)</p> <p>1.2.10. Синдром на Klinefelter (карнотип 48.XXY или 48.XXXY)</p> <p>1.2.11. Синдром на Alport (С; Х-св.)</p> <p>1.2.12. Склеродермия</p> <p>2. Негенетични причини:</p> <p>2.1. Травма</p> <p>2.2. Луес</p> <p>2.3. Персистираща хиперплазия на първично стъкловидно тяло</p>
--	--

Легенда: С – спорадичен; АД – автозомно-доминантно унаследяване; АР – Автозомно-рецесивно унаследяване; унаследяване свързано с хромозома Х.

състояние при пациенти със СМ най-често се констатира между 2 - 4 годишна възраст на пациентите [7]. Arnaud P, et al. (2021) констатира ектопия на лещата при 896 пациенти (57%) със СМ, като при 400 (25%) е проведено оперативното ѝ отстраняване. Авторите обръщат внимание, че 15% от изследваните са били деца под 15 годишна възраст и ектопия на лещата се появява по-рано, но глаукомата е констатирана в зряла възраст [1]. Обобщено, по данни на различни автори, сублуксация на лещата при пациенти със СМ се среща в 36 - 90%, но глаукомата се проявява по-късно. Феноменът антиципация, който се среща при моногенните заболявания с АД тип на унаследяване, е характерен и за пациенти със СМ [1, 5, 22]. Характеризира се с по-ранно начало на клинична изява в следващото поколение на боледуващия, описвано на клинично ниво в родословия на болни с възрастова глаукома и изолирана вродена глаукома от François (1961), Franceschetti (1965), Sorsby (1970), [цит. по 26]. Съвременните молекулярно-генетични проучвания доказаха, че причината за антиципация се дължи на амплифициране на тринуклеотидни мотиви в или извън конкретния патологичен ген, при СМ - FBN1 ген. Броят на повторите се променя по време на мейозата, което обуславя различната клинични прояви между поколенията. При по-голям брой на повторите се наблюдава по-тежка клиника [1, 5, 22].

При първа оценка за наличие на глаукома Европейската глаукомна асоциация, в „Терминология и насоки за глаукома“ (2021), препоръчва провеждане на следните офталмологични тестове за изследване [25]:

- Зрителна острота и рефракционна грешка
- Биомикроскопия
- Гониоскопия
- Тонометрия
- Оценка на централната дебелина на роговицата (ССТ)
- Оценка на стойностите на вътреочното налягане (ВОН)
- Тестване на зрителното поле
- Клинична оценка на главата на зрителния нерв (ОНН), слоя от нервни влакна на ретината (RNFL) и макулата
- Оптичната кохерентна томография (ОСТ) на диск /RNFL/ макула може да бъде полезна, но диагнозата глаукома не може да се направи само на базата на ОСТ.

Особености на глаукомата при пациенти със СМ

Въз основа на прегледа на съвременните проучвания на пациентите с глаукома при СМ трябва да се имат в предвид следните особености на глаукомата [4, 6, 8, 18, 21]:

- Глаукомата при пациенти със СМ се среща по-рядко при деца под 13 години, но тя трябва да се търси насочено.
- При деца под 13 годишна възраст основна клинична проява за СМ е сублуксация на лещата, най-често двустранна, свързана или не с нормотонус, хипертонус или хипотонус. Динамика в позицията на лещата от нормалното и състояние при пациенти със СМ най-често се констатира между 2 - 4 годишна възраст на пациентите.
- От 30% до 63% от възрастните пациенти развиват глаукома, най-често след 20 годишна възраст.
- Най-честата клинична форма на глаукома при

възрастни е ПОЪГ, макар и всички останали форми да могат да бъдат констатирани. Честотата на ПОЪГ при СМ е по-висока (63 - 86%), отколкото в общата популация, като е възможно да се появи в по-млада възраст.

- Закритоъгълната глаукома и зеничният блок са редки и по-често са срещани при Синдром на Weill Marchesani и хомоцистинурия.

- Лензектомията е показана като първоначална процедура за филтриране при лош контрол на вътреочното налягане (ВОН).

- Ако ВОН не е контролирано адекватно загубата на зрителното поле може да бъде бързо прогресираща.

Цел

Да се проведе преглед на очните прояви при деца със синдром на Марфан, с акцент върху глаукомата.

Материал и методи

Споделя се личен опит от изследването и проследяването на зрителната система на пациенти със синдрома на Марфан, за периода октомври 1984 г. - октомври 2020 г.

Приложени са необходимите офталмологични методи - рутинни, а по показания и специализирани, за изследване и диагностика на зрителната система при пациенти у нас. Използвани са и данни от медицинската документация на пациентите.

Диагнозата синдром на Марфан е резултат от дейността на клинични генетици в Клиниките по генетика на МУ, София и интердисциплинарното им сътрудничество с колеги от различни специалности, от съответните клинични звена на МУ, София, включително от нас - в Детски очен кабинет и Клиника по офталмология.

Клинични резултати

Общо изследвани са 15 пациенти със СМ - 8 деца на възраст (при първичния от нас преглед) от 5 до 11 години и 7 възрастни - от 22 до 45 години. Децата са дългосрочно проследявани (от 5 до 10 години). Общо 12 от пациентите са от мъжки пол. Чрез генеалогичен анализ бе установено, че децата - пробанди произхождат от 6 родословия, като в две от тях заболяването е спорадично и в 4 родословия патологията е фамилно проявена. Възрестта на която е поставена диагнозата СМ при отделните пациенти (анамнестично и по документи) е различна - при 8 от тях в детска възраст (5 г. - 16 г.), при останалите 7 след 20 годишната им възраст. На Табл. 4 са представени резултатите от основните патологични очни промени на изследваните деца - пробанди при първичния им преглед от нас.

От Табл. 4 се вижда, че всички деца са от мъжки пол, на възраст от 5 г. 8 м. до 10 г. 8 м., всички са с двустранно ектопирани лещи, миопична рефракция > 3 диоптъра (d), а 5 от децата са с анизометропия над 1 d. Вътреочно налягане (ВОН): двустранно до 20 mmHg са имали при първичния си преглед 2 от децата, едностранно до 20 mmHg, а на второто око над 20 mmHg - 3 деца, двустранно над 20 mmHg - 3 деца. ВОН е измерено по метода на Шиотц или Маклаков. Всички деца са били с тежко увреждане на зрението: зрителна острота на по-добре виждащото око с обичайна оптична корекция от 0.3 - 2 деца, 0.2 - 0.06 - 5 деца, 0.05 - едно дете. Периметрия, проведена по метода

Табл. 4. Основни очни промени при деца със синдрома на Марфан.

Деце	Пол		Години/	С	Ф	СЛ		Миопия /AR: sph/cyl/I0		ВОН		Визус без/с очила	
	мъж	жена				ДО	ЛО	ДО	ЛО	ДО	ЛО	ДО	ЛО
1.	+	-	7.4	+		+	+	-11.0/-1.5/30	-12.0/-1.75/8	25	27	0.04/0.2	0.04/0.2
2.	+	-	6.8		+	+	+	-7.0/-2.0/9	-9.0/2.5/163	18	24	0.06/0.06	0.06/0.06
3.	+	-	9.5		+	+	+	-9.0/-1.75/178	-9.0/-1.0/7	18	26	0.03/0.08	0.04/0.05
4.	+	-	8.6		+	+	+	-11.5/-3.0/163	-10.0/-1.0/12	19	19	0.07/0.09	0.06/0.1
5.	+	-	7.4		+	+	+	-4.0/-2.0/12	-6.0/-1.25/4	20	21	0.09/0.2	0.09/0.3
6.	+	-	10.8	+		+	+	-7.5/-1.0/180	-7.0/-1.75/0	17	20	0.1/0.1	0.1/0.3
7.	+	-	6.7		+	+	+	-6.5/-1.5/45	-5.0/-2.0/9	22	23	0.09/0.3	0.09/0.09
8.	+	-	5.3		+	+	+	-14.0/-2.0/62	-13.0/-1.75/97	25	27	0.04/0.2	0.05/0.02

Легенда: С - спорадичен случай; ВОН - вътреочно налягане в мм живачен стълб; Ф - фамилен случай; ДО - дясно око; СЛ – сублуксирана леща; ЛО - ляво око; АР: сф/ц/0: Авторефрактометрия: сфера/цилиндър/градус

на Кугел не даде патологични отклонения при нито едно от децата. От възрастните пациенти 6 са с визус на по-добре виждащото око под 0.09 и един е с двустранна абсолютна слепота (почина на 40 години от „руптура на аортата“). При 7 от възрастните пациенти със СМ и две от децата бе констатирана глаукома. Допълнителните очни увреждания, констатирани при отделните пациенти при първия извършен от нас преглед и при проследяване във времето бяха: двустранно увеличени роговични размери (12/12.5 mm), абнормен астигматизъм, неравномерна предна камера, хипоплазия на ириса, иридодонеза, хипоплазия на пигментния зеничен ръб, коректопия, анизокория, едностранна сублуксация на лещата, луксация на лещата в стъкловидното тяло, отлепване на ретината, екзотропия, миопия в различна степен, хипотония, субатрофия на булба, различни междуочни, както и вътрефамилни дискорелации по отношение на промени в роговицата, в предната камера, в ириса, в зеницата, в позицията на лещата и посоката на изместването ѝ, в тонуса на очната ябълка, в рефракцията, в очедвигателния апарат на отделните болни.

Обобщение

Съвременните диагностични критерии за глаукома, лечението и профилактиката ѝ са уточнени, известни, достъпни. Очните стигми при СМ са дългогодишно и многократно дискутирани от различни автори, успоредно с цялостното проучване на клиничните прояви, причините за възникването и усложненията при този синдром. От началото на 20-те години на ХХ-ти век до днес най-чести и обсъждани очни промени са сублуксацията на лещите и глаукомата. Насочените съвременни проучвания на очните промени сочат, че децата със СМ са изложени на повишен риск от изместване на лещата от нормалната ѝ позиция след 2 - 5 годишна възраст, от глаукома след 20 годишна възраст, от отлепване на ретината (най-често след травма) и тези промени трябва насочено да се търсят и валидират като диагностични критерии за СМ. Типичната очна триада - сублуксация на лещите, очна хипертензия, миопична рефракция > 3 Dsph трябва да бъде търсена насочено от най-ранна детска възраст, защото най-често това са първите клинични очни прояви на СМ. Степента на очната оценка и очните измервания зависят от възрастта и

сътрудничеството на детето. Плейотропният ефект на гена FBN1, огромният брой на доказаните патологични мутации, алелните варианти, феномена антиципация при синдрома на Марфан, диференциално-диагностичните му особености, са причина за огромния клинично-генетичен полиморфизъм, който се наблюдава на клинично и на молекулярно ниво и е обект на съвременна дискусия. Абнормно високият ръст и абнормно по-дългите крайници от нормалните за възрастта на детето размери могат да насочат офталмолога да мисли и за СМ и насочено да проследява тези пациенти от детска възраст.

Заклучение

Офталмологът има отговорно място като консултант и професионалист, както за ранната клинична диагноза на синдрома на Марфан, така също и за своевременната профилактика и промоция на очните усложнения при него (глаукома, отлепване на ретината, допълнителното намаление на зрителни функции от детска възраст). Това изисква познаването от всеки офталмолог на основната симптоматика на този рядък синдром, типичната очна триада и възможните допълнителни очни промени и усложнения.

Литература:


1. Arnaud P, Milleron O, Hanna N, et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genet Med* 2021; 23:1296-1304.
2. Chandra A, Pate D, Aragon-Martin JA et al. The revised Ghent nosology; Reclassifying isolated ectopia lentis. *Clin Genet* 2015; 87, 3:284-7.
3. Coelho SG, Almeida AG. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. *Rev Port Cardiol* 2020; 39, 4:215-226.
4. Drolsum L, Rand-Hendriksen S, Paus B, et al. Ocular findings in 87 adults with Ghent-1 verified Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol* 2015; 93, 1:4653.
5. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81:454-466.
6. Gehle P, Goergen B, Pilger D, et al. Ocular manifestations of Marfan syndrome. *PLoS ONE* 2017; 12, 9:e0183370.
7. Hanssen E, Franc S, Garrone R. Synthesis and structural

- organization of zonular fibers during development and aging. *Matrix biology: Journal of the International Society for Matrix Biology* 2001; 20:77-85.
8. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, et al. Glaucoma in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992; 90:111-117.
 9. Jensen SA, Robertson IB, Handford PA. Dissecting the fibrillin microfibril: structural insights into organization and function 2012, *Structure* 20, 2:215-25.
 10. Kanski J, Bowling B. *Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach*. 7th Edition 2011. Elsevier/Saunders. ISBN-13: 978-0702040931; ISBN-10: 0702040932.
 11. Kinori M, Wehrli S, Kassem IS, et al. Biometry characteristics in adults and children with Marfan syndrome: from the Marfan eye consortium of Chicago. *Am J Ophthalmol* 2017; 177:144-149.
 12. Konradsen TR and Zetterstrom C. A descriptive study of ocular characteristics in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol* 2013; 91, 8:751-755.
 13. Lee SY and Ang CL. Results of retinal detachment surgery in Marfan syndrome in Asians. *Retina* 2003; 23, 1:24-29.
 14. Loeys BL, Dietz HC, Alan C Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47:476-485.
 15. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; 36, 8:855-60.
 16. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79:684-733.
 17. Nahum Y, Spierer A. Ocular features of Marfan syndrome: Diagnosis and Management. *IMAJ* 2008; 10:179-181.
 18. Nazarali S, Nazarali SA, Antoniuk A, et al. Childhood glaucoma in neonatal Marfan syndrome resulting from a novel FBN1 deletion. Published: May 11, 2017.
 19. Pyeritz RE. Marfan syndrome: improved clinical results in expanded natural history. *Genet Med* 2019; 21, 8:1683-1690.
 20. Remulla JF and Tolentino FI. Retinal detachment in Marfan's syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2001; 41, 4:235-240.
 21. Salchow DJ, Gehle P. Ocular manifestations of Marfan syndrome in children and adolescents. *European Journal of Ophthalmology* 2019; 29, 1:38-43.
 22. Stheneur C, Tubach F, Jouneaux M, Roy C, Benoist G, Chevallier B, Boileau C, Jondeau G. Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. *Genet Med* 2014; 16:246-250.
 23. Sultan G, Baudouin C, Auzeur O, et al. Cornea in Marfan disease: Orbscan and in vivo confocal microscopy analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43, 6:1757-1764.
 24. Utz VM, Coussa RG, Traboulsi EI. Surgical management of lens subluxation in Marfan syndrome. *J AAPOS* 2014; 18:140-6.
 25. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th Edition EGS. *Br J Ophthalmol* 2021; 21. (<https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp>).
 26. Traboulsi EI. *Genetic diseases of the eye*. Second Edition. 978-0-19-532614-7 | Hardback, Copyright © Oxford University Press, January 2012, 994.

С ПОГЛЕД НАПРЕД

Постигнете ненадминато и продължително подобрене на зрителната острота (30) с проактивно удължено дозиране

60:40

 **ALTAIR** – рандомизирано, интервенционално, отворено проучване фаза 4 при японски пациенти с МДСВ (n=247):

**ПОДОБРЕНИЕ НА
ЗРИТЕЛНАТА
ОСТРОТА**



до +9.0 букви през Година 1
до +7.6 букви през Година 2

Q12 до 60% от пациентите достигат интервал на инжекциите > 12 седмици

Q16 над 40% от пациентите достигат интервал на инжекциите > 16 седмици

Референции: 1. КХП – 5.2019

2. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR, Masahito Ohji¹, Kanji Takahashi², Annabelle A. Okada³, Masato Kobayashi⁴, Yoshimi Matsuda⁵, Yasuhiro Terano⁶ & Advances in Therapy volume 37, pages 1173–1187(2020)

EYLEA® 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон (Моля, прочетете пълната КХП преди да предписвате).

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

Притежател на разрешението за употреба: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Германия

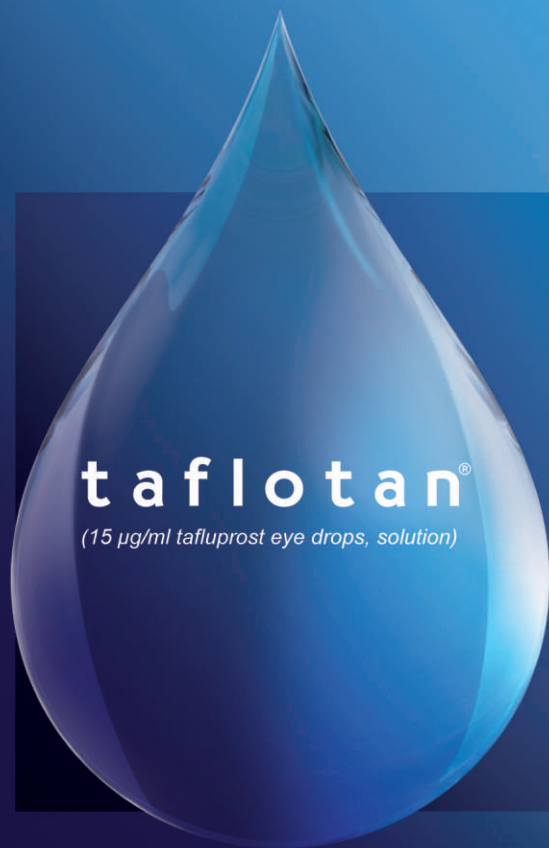
Дата на актуализация на текста: 05/2019

За контакти: Байер България ЕООД, София 1510, ул. Резбарска 5;
тел.: +359 2 42 47 280; факс: +359 2 814 01 09

ИАЛ-11241/20.03.2020
PP-EYL-BG-0051-1



БЕЗКОНСЕРВАНТНИ ПРОДУКТИ НА SANTEN ЗА ВСЯКА СТЪПКА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА ГЛАУКОМАТА



taflotan®

(15 µg/ml tafluprost eye drops, solution)



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

COSOPT® iMulti

(20 mg/ml dorzolamid + 5 mg/ml
timolol, eye drops, solution)

ЕФИКАСНОСТ

ВОН НА ПРИЦЕЛ
НОЩ И ДЕН

24-ЧАСОВИТЕ ПАРАМЕТРИ НА ВОН
СА КЛЮЧОВИ РИСКОВИ ФАКТОРИ
ЗА ПРОГРЕСИЯ НА ГЛАУКОМАТА¹⁻⁷



СРЕДНО
24-ч IOP^{2,3}



ПИКОВО
24-ч IOP^{2,4}



НОЩНО
IOP^{2,5,6}



24-ч IOP
ФЛУКТУАЦИЯ^{2,3,7}

References:

1. Asrani S et al. J Glaucoma 2000; 9: 134-42.
2. Konstas AGP et al. Adv Ther 2017; 34 (1):221-35.
3. Actis AG et al. Open Ophthalmol J 2016; 10: 129-39.
4. Konstas AGP et al. J Ocul Pharmacol Ther 2012; 28 (1):26-32.
5. Hughes E et al. J Glaucoma 2003; 12(3): 232-6.
6. Mosaed S et al. Am J Ophthalmol 2005; 139 (2): 320-4.
7. Mansouri K et al. Semin Ophthalmol 2013; 28 (3): 157-64.

PP-CSPTPF-BG-0004, Date of preparation: Dec 2020