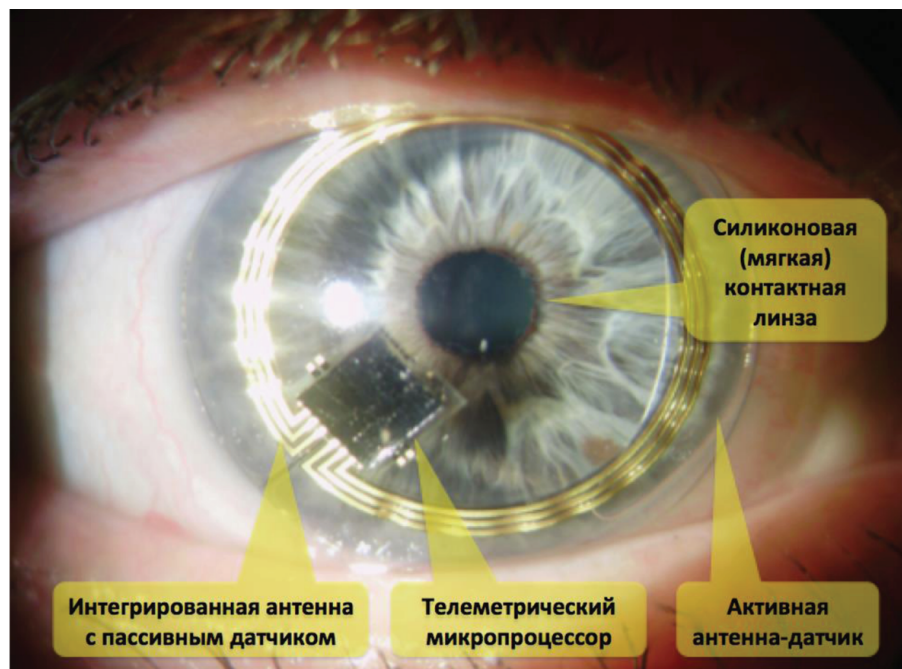




# BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

## БЪЛГАРСКИ ФОРУМ ГЛАУКОМА



# BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

Edition of the „National Academy Glaucoma” Foundation, Sofia, Bulgaria

## СЪДЪРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

### SURGICAL TREATMENT

1. Локално приложение на Mitomycin-C за предотвратяване на рецидив на птериgium: 30 години по-късно

4 1. Topical Mitomycin-C to prevent pterygium recurrence: 30 years later

**Г. Сайн**

**G. Singh**

2. Дългосрочни резултати при корнеална рефрактивна хирургия при пациенти с компенсирана първична откритоъгълна глаукома

7 2. Long-term results of corneal refractive surgery in compensated primary open-angle glaucoma patients

**Н. Майчук, И. Мушкова**

**Maychuk N., Mushkova I.**

### МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

### MEDICAL THERAPY

3. Връзка между статини и първична откритоъгълна глаукома

10 3. The relationship between statin drugs and primary open-angle glaucoma

**В. Борисова, В. Ангелов**

**V. Borisova, V. Anguelov**

### ДИАГНОСТИКА

### DIAGNOSTICS

4. Анализ на промените в зрителното поле при пациенти с ранно диагностицирана откритоъгълна глаукома и очна хипертензия чрез стандартна компютърна периметрия

15 4. Analysis of visual field changes in patients with early diagnosed open-angle glaucoma and ocular hypertension by standard computer-assisted perimetry

**С. Газенов**

**S. Gazenov**

5. Круглосуточное мониториране уровня офталмотонуса: новые производные характеристики, подтверждающие эффективность оперативного лечения (пилотное исследование)

19 5. Round-the-clock monitoring of intraocular pressure: new characteristics, confirming the effectiveness of glaucoma surgical treatment (a pilot study)

**А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев, Е.А. Егоров, И.В. Кондракова, Н.А. Баранова, В.В. Городничий, Ю.В. Овчинников, М.А. Захарова, О.В. Гапонько, Н.Е. Фомин, В.Ю. Огородникова**

**Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Egorov E.A., Kondrakova I.V., Baranova N.A., Gorodnichy V.V., Ovchinnikov Yu.V., Zakharova M.A., Gaponko O.V., Fomin N.E., Ogorodnikova V. Yu.**

### ПРОТИВОРЕЧИЯ ПРИ ГЛАУКОМА

### CONTROVERSIES IN GLAUCOMA

6. Глаукома или вариант на нормата. Предизвикателството на големите дискове

29 6. Glaucoma or normal variant. The challenge of large optic disks

**Б. Самсонова**

**B. Samsonova**

**ГЛАВЕН РЕДАКТОР:**

**Проф. д-р Ботьо Ангелов, д.м.**  
 Медицински институт, Очна клиника  
 Министерство на Вътрешните работи, София, България

**EDITOR-IN-CHIEF:**

**Prof. Botio Anguelov, MD, PhD**  
 Medical Institute, Eye Clinic  
 Ministry of Interior, Sofia, Bulgaria

**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:**

**Проф. д-р Силвия Чернинкова, д.м., д.м.н.**

Катедра по неврология, МУ  
 УМБАЛ „Александровска“, София, България

**Проф. д-р Габор Холо, д.м., д.м.н.**

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

**Проф. д-р Милко Илиев**

Катедра по офталмология  
 Университетска болница, Берн, Швейцария

**Доц. д-р Барбара Цвенкел, д.м.**

Очна клиника, Университетски медицински център Люблиана  
 Люблиана, Словения

**Проф. д-р Фотис Топузис, д.м.**

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

**Проф. д-р Александър Куроедов, д.м., д.м.н.**

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

**Доц. д-р Пол Чю, д.м.**

Катедра по офталмология  
 Национална университетска болница, Сингапур

**Д-р Терек Шарауи**

Глаукомен сектор, Катедра по клинични невронауки  
 Женевски университет, Швейцария

**Проф. д-р Антонио Мартинес, д.м.**

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

**Проф. д-р Робърт Уейнреб**

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

**Проф. д-р Тануж Дада**

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

**Д-р Антон Хомер**

Глаукомен сектор, Болница „Хера“, Виена, Австрия

**Проф. д-р Шломо Меламед, д.м.**

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

**Д-р Радуил Цеков, д.м.**

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

**Проф. д-р Гас Газард, д.м.**

Университетска очна болница „Мурфилс“  
 Лондон, Великобритания

**Проф. д-р Алън Харис, д.м.**

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

**Проф. д-р Леополд Шметерер, д.м.**

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

**Проф. д-р Алфонсо Антон, д.м.**

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

**Проф. д-р Татяна Имшенетская д.м.н.**

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

**Проф. д-р Светлана Анисимова, д.м.н.**

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

**Проф. д-р Предраг Йованович, д.м.**

Катедра по офталмология  
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

**Проф. д-р Весна Димовска, д.м.**

Катедра по офталмология  
 Медицински университет, Скопие, Македония

**Д-р Боряна Цветкова**

Страсбург, Франция

**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**

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

**Assoc. Prof. Barbara Cvenkel, MD, PhD**

Eye Clinic, University Medical Centre Ljubljana  
 Ljubljana, Slovenia

**Prof. Fotis Topouzis, MD, PhD**

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

**Prof. Alexander Kuroyedov, MD, PhD, DSci**

Mandryka 2<sup>nd</sup> 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 Martínez, 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

**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

**Boriana Tzvetkova, MD**

Strasbourg, France



## „National Academy Glaucoma” Foundation X International Symposium of „National Academy Glaucoma” Foundation

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, 8 April 2017, Hotel „Forum”

### Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на X Международен Юбилеен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”, който ще се състои в гр. София на 8 април 2017 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 15-ти февруари 2017 г. на електронната поща на фондацията.

За контакти, регистрация и информация: E-mail: [botio.ang@abv.bg](mailto:botio.ang@abv.bg)

Проф. д-р Ботьо Ангелов д.м.

Учредител и Управител на Фондация „Национална Академия Глаукома”

## Topical Mitomycin-C to prevent pterygium recurrence: 30 years later

G. Singh

The University of Kansas Medical Center, Department of Ophthalmology, Kansas City, Kansas, USA

The University of Missouri-Kansas City, Department of Ophthalmology, Kansas City, Missouri, USA

### Abstract

Since its popularization in the West by us in 1985, topical mitomycin-C as an adjunct treatment to surgical excision of pterygium has gone through acceptance and rejection. We re-evaluated the efficacy and safety of intraoperative application of topical mitomycin-C after primary and recurrent pterygium.

In a prospective study, one surgeon surgically excised 54 consecutive primary and recurrent pterygia in 48 patients. Mitomycin-C 0.02% (0.2mg/ml) concentration was locally applied for one minute as an adjunct treatment at the bare scleral area, followed by irrigation of the area with BSS. All the patients received ciprofloxacin drops 4 times a day for three weeks along with postoperative prednisolone acetate 1% eye drops every 6 hourly for two weeks, 12 hourly for 8 weeks, and once a day for next two weeks. Post operative follow up was on days 1, 7, 14, 28, followed by every 3 months for two years and every 6 months there on, specifically looking for signs of scleral, corneal, iris, intra-ocular pressure and/or lens related complications.

45 primary and 9 recurrent consecutive pterygia were excised in 41 Hispanic, 5 Caucasian and two Afro-American patients as bare scleral procedure. Follow-up ranging from 18 months to 56 months (mean 34 months) showed recurrence of pterygium in one eye (2% recurrence rate), prolonged conjunctival injection and inflammation in 2 eyes (4% rate), and delayed conjunctival wound healing in 5 eyes (10% rate). Two patients (4% rate) had steroid induced temporary glaucoma, but reversed on discontinuation of steroid drops. Half of the patients (50% rate) complained of foreign body sensation for as long as 6 - 8 weeks, but were treated successfully with topical lubricants. None of the 54 sites of pterygium excision had any signs of scleral thinning, melt, perforation, iritis or infection.

Our negligible recurrence rate and minimal but acceptable complications of the adjunct application of topical mitomycin-C after primary and recurrent pterygium excision have been supported by numerous peer-reviewed publications after 30 years of its introduction to the West. All the serious complications reported by one publication were because of overdosed or prolonged treatment. Adjunct use of topical mitomycin after pterygium excision is a safe, effective, simple and viable treatment of once dreaded procedure.

**Key words:** pterygium, mitomycin-C, recurrence, eye-drops, complications, efficacy, long-term follow-up.

### Introduction

Topical mitomycin-C in the form of post-operative eye drops to prevent the recurrence after surgical excision of primary and recurrent pterygia had been used in the Far and Middle East since its introduction by Kunitomo and Mori [1] in 1963. I was astonished to find out that the Western world was unaware of this well accepted modality till 1985. While assisting a surgical excision of a primary pterygium at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary/Harvard Medical School, Boston, MA I realized that the role of topical mitomycin-C in preventing pterygium recurrence was unknown to the Western Ophthalmic Community.

I undertook a double masked prospective clinical study to determine the role of topical mitomycin-C eye drops in prevention of recurrence after surgical excision of pterygium. The study was initiated at Boston, MA but continued at Los Angeles, CA. The results were presented at the American Academy of Ophthalmology meeting in 1987 [2] and published in journal Ophthalmology in 1988 [3]. Since its popularization in the West by us in 1986 - 88, topical mitomycin-C as an adjunct treatment to surgical excision of pterygium has been accepted as a safe and effective treatment modality. In this study, I re-

evaluated the efficacy and safety of intraoperative application of topical mitomycin-C after primary and recurrent pterygium, and its place 30 years later in management of pterygium.

### Methods

In a prospective study, one surgeon (GS) surgically excised 54 consecutive primary and recurrent pterygia in 48 patients. Each operated eye was anaesthetized with topical Tetracaine 0.5% eye drops and 5ml of 2% Xylocaine with 1:200.000 epinephrine injected as retrobulbar and facial anesthesia. The eye was rinsed with Betadine solution and irrigated with BSS (balanced salt solution). Lid speculum was applied to hold the eye open. Under microscope and using 15° Bard-parker knife, surgical excision of primary and/or recurrent pterygium was performed. Excision was performed with partial keratectomy started in clear corneal area central to the head of the pterygium and continuing up to the limbus. The body of the pterygium was excised by placing two radial incisions on either side of the body with Wescott scissors and united by another incision running parallel to the limbus. Sharp dissection was done to remove the adhesions to the underlying episclera and sclera in recurrent



pterygia. Hemostatis was achieved in bare sclera area with wet-field cautery. Double pterygia (nasal and temporal pterygia in one eye) were excised simultaneously in one sitting.

Mitomycin-C commercially available in a powder form was dissolved in water for injection to obtain 0.02% (0.2 mg/ml) concentration. A weckcell sponge piece cut out in a rectangular shape was soaked in the solution of mitomycin-C. The soaked sponge piece was locally applied for one minute as an adjunct treatment at the bare sclera area. Removal of the sponge piece was followed by irrigation of the area with BSS. The lid speculum was removed. An antibiotic steroid combination ointment was applied to the eye and eye was patched with a shield to protect it. All the patients were examined a day after surgery and started on topical ciprofloxacin drops 4 times a day for three weeks along with postoperative prednisolone acetate 1% eye drops every 6 hourly for two weeks, 12 hourly for 8 weeks, and once a day for next two weeks. Post operative follow up examination was on days 1, 7, 14, 28, followed by every 3 months for two years and every 6 months there on, specifically looking for signs of sclera melt, corneal defects and/or ulceration/perforation, iris, intra-ocular pressure and/or lens related complications.

## Results

Total of 54 consecutive pterygia, 45 primary and 9 recurrent, were excised in 41 Hispanic, 5 Caucasian and two Afro-American patients as bare sclera procedure. Out of these patients, 4 Hispanic and 2 Caucasian had 'double' pterygia. 28 male and 20 female patients with age ranging from 26 to 64 year (mean age of 44 year) were in the study. Follow-up ranged from 18 months to 56 months (mean 34 months).

Our study showed recurrence of pterygium in one eye (2% recurrence rate) of a Hispanic male patient. Prolonged conjunctival injection and inflammation in 2 eyes (4% rate) were observed lasting 14 weeks and 12 weeks. Delayed conjunctival wound healing observed as fluorescein staining bare sclera area in 5 eyes (10% rate) lasted for an average of 3 months. Two patients (4% rate) had increased intraocular pressure; it reversed on discontinuation of steroid drops. Half of the patients (23/48 patients; 50% rate), with all ethnic backgrounds, complained of foreign body sensation for as long as 6 - 8 weeks. With use of topical lubricants drops and gel-drops the foreign body sensation lessened or got better. None of the 54 sites of pterygium excision had any signs of sclera and/or corneal thinning, melt, perforation, iritis or infection.

## Discussion

In the past, pterygium excision was a dreaded procedure because of a high recurrence rate of 50 - 70% recurrences after bare sclera excision of pterygium [4-6]. Numerous procedures had been tried as adjunct modalities with pterygium excision to lower the recurrence rates over centuries. Among those are conjunctival transpositioning, [4] topical triethylene-thiophosphoramidate (Thio-tepa), [7-9] beta-irradiation, [10-13] argon laser, [6-14] movable conjunctival flaps, [15-16] oral mucosal graft, [17] amniotic membrane grafts [4] and conjunctival autograft transplantation, [4, 18-14] etc. Lowering of recurrence rate was accompanied with serious complications of skin depigmentation, scleral melt and perforation and endophthalmitis etc. There had been no single accepted modality for a while.

Thio-tepa, an antineoplastic agent, when applied topically after pterygium excision in a 1:1000 dilution reduced the recurrences dramatically [7-9]. It lost its popularity when patients

developed cosmetically unacceptable skin depigmentation of lids and face and of eye lashes as a late complication. Strontium 90 was used to deliver 1200 to 3000 rad of beta radiation [10-13] to the bare scleral and limbal area after pterygium excision with encouraging results to prevent pterygium recurrence. It lost its favor when eyes developed cataracts, corneal and scleral melt and ulceration, and keratitis sicca as its late complications [10-13]. Also it required experienced radiation therapist and precise calculations.

The concept of tissue transplantation to cover the bare scleral area after pterygium excision had been devised by Magitot [1] in 1916 when he used lamellar corneal graft to avoid recurrence and achieve cosmetic results. Movable conjunctival flaps, [15-16] oral mucous membrane grafts, [17] and amniotic membrane transplantation [4] have been successfully tried for a long while. Elschmig as well as Spaeth independently used free conjunctival grafting in preventing pterygium recurrence in 1926 [4]. The role of free conjunctival autograft transplantation to lower the recurrence rate to 2.0 to 7.7 % after pterygium removal was revived in 1980 - 82 [4, 18-24]. Still it has its limitations in acceptance in the developing world, where most of the pterygia develop, because of required equipment and expertise.

Over 30 years ago, topical use of mitomycin-C as an adjunct to surgical excision of pterygium to prevent the dreaded complication of recurrence was unknown to the Western World, though it had been the first line of treatment in the East [1]. Mitomycin-C is an agent isolated from *Streptomyces caespitosus* with antibiotic and antineoplastic properties. It acts by selectively inhibiting the synthesis of DNA, cellular RNA, and proteins within a cell. Primarily, it has been used systemically as an antineoplastic drug to treat gastric malignancies. In our initial studies, we had used mitomycin-C in the form of topical eye drops in the concentration of 1mg/ml (0.1%) and 0.4mg/ml (0.04%) [1]. These concentrations lowered the recurrence of pterygium to 5 - 10% but were found to be toxic to the cornea and conjunctiva. We recommended that lower concentration of 0.04% topical mitomycin every six hourly for two weeks was safe and effective in lowering the recurrence rate of 50 - 70% with bare sclera excision to 5 - 10% with adjunct use of 0.04% mitomycin-C eye drops [2-3, 23-25].

Early successes were met with resistance to an extent that one of the discussant of my presentation in American Academy of Ophthalmology meeting in Chicago said that „mitomycin-C had no role in Ophthalmology“. But, topical mitomycin-C gained popularity in the United States and numerous surgeons started using it as an adjunct treatment modality to reduce the recurrences of pterygium. Few years later, a multicenter case-reports study [26] attributed topical mitomycin-C eye drops to serious post-operative complications, including corneal melt and perforation, scleral melt, iritis and endophthalmitis, etc. Close review of each case report clearly demonstrated that mitomycin-C eye drops were either used in much stronger concentrations, or for prolonged periods of time, and/or both [26]. We had already demonstrated that higher concentrations of mitomycin-C drops were not free of complications [2-3, 23-25]. Once strong opponents of topical mitomycin-C turned to be long term proponents of this effective and safe treatment modality, when used staying within the recommended guidelines.

Topical mitomycin-C, used in concentrations of 0.02% (0.2mg/ml) to 0.04% (0.4mg/ml) definitely has a definite and advantageous role in preventing pterygium recurrence and management of uncontrolled glaucoma after its introduction

in the East and later in the Western World. Our negligible recurrence rate and minimal and acceptable complications of the adjunct application of topical mitomycin-C after primary and recurrent pterygium excision, in this recent study, have been supported by numerous peer-reviewed publications after 30 years of its introduction to the West [27-32]. All the serious complications reported by one publication were because of overdosed or prolonged treatment [26].

### Conclusions

To conclude, adjunct use of topical mitomycin-C after pterygium excision is a safe, effective, simple and viable treatment of once dreaded procedure.

### References:

- Kunitomo N, Mori S. Studies on the pterygium. Part IV. A treatment of the pterygium by mitomycin C instillation. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1963; 67:601-7.
- Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment of pterygium. *Ophthalmology* 1987; 94(suppl):76.
- Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment of pterygium. *Ophthalmology* 1988; 95:813-21.
- Duke-Elder S. (ed). *System of Ophthalmology*. Vol. VIII. Diseases of the Outer Eye, Pt. 1, Conjunctiva. St Louis, CV Mosby Co, 1965; 573-82.
- Fine M. Recurrent pterygium: Mucous-membrane grafts. In: Barraquer JI, Binder PS, Buxton JN, et al, (eds). *Symposium on Medical and Surgical Diseases of the Cornea: Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology*. St Louis: CV Mosby Co. 1980; 533-40.
- Insler MS, Caldwell DR. Peripheral diseases (Terrien's and recurrent pterygium). In: Brightbill FS, (ed). *Corneal Surgery: Theory, Technique, and Tissue*. St Louis: CV Mosby Co. 1986; 387-95.
- Meacham CT. Triethylene thiophosphoramidate in the prevention of pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol* 1962; 54:751-3.
- Joselson GA, Muller P. Incidence of pterygium recurrence: in patients treated with thio-tepa. *Am J Ophthalmol* 1966; 61:891-2.
- Char DH. Corneal Tumors. In: Smolin G, Thoft RA, (eds). *The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice*. Boston: Little, Brown and Co, 1983; 391-4.
- van den Brenk HAS. Results of prophylactic postoperative irradiation in 1300 cases of pterygium. *Am J Roentgenol* 1968; 103:723-33.
- Bahrassa F, Datta R. Postoperative beta radiation treatment of pterygium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:679-84.
- Cooper JS. Postoperative irradiation of pterygia; ten more years of experience. *Radiology* 1978; 128:753-6.
- Talbot AN. Complication of beta ray treatment of pterygia. *Trans Ophthalmol Soc NZ* 1979; 31:62-3.
- Boyd BF. *Highlights of Ophthalmology. Atlas and Textbook of Microsurgery and Laser Surgery, 30th Anniversary: Panama 1, Republic of Panama: Highlights of Ophthalmology*, 1984; 534-45.
- Fouad AR. A sliding conjunctival flap for pterygium. *Bull Ophthalmol Soc Egypt* 1972; 65:41-4.
- Aratoun V. Surgery of pterygium by conjunctival pedicle flap. *Am J Ophthalmol* 1967; 63:1778-9.
- Trivedi LK, Massey DR, Rohatgi R. Management of pterygium and its recurrence: by grafting with mucous membrane from the mouth. *Am J Ophthalmol* 1969; 68:353-4.
- Barraquer JI. Etiology, pathogenesis, and treatment of the pterygium. In: Barraquer JI, Binder PS, Buxton JN, et al, (eds). *Symposium on Medical and Surgical Diseases of the Cornea: Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology*. St Louis: CV Mosby Co, 1980; 167-78.
- Kenyon KR, Wagoner MD, Hettlinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1985; 92:1461-70.
- Dowlut MS, Laflamme MY. Les ptérygions récidivants: fréquence et correction par autogreffe conjunctivale. *Can J Ophthalmol* 1981; 16:119-20.
- Vastine DW, Stewart WB, Schwab IR. Reconstruction of the periorcular mucous membrane by autologous conjunctival transplantation. *Ophthalmology* 1982; 89:1072-81.
- Rivaud C, Vingtain P, Cozette P, et al. Techniques et resultats des autogreffes dans la chirurgie du pterygion. Etude portant sur 34 greffes. *J Fr Ophtalmol* 1986; 9:217-25.
- Singh G. Toxicity of mitomycin eye drops as a treatment for pterygium. *Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc Annual Meeting* 1988; 69:82-3.
- Singh G. Mitomycin-C after Pterygium Excision (Letter to the Editor). *Ophthalmology* 1993; 100:976-7.
- Singh G, Wilson MR, Foster CS. Long-Term Follow-up Study of Mitomycin Eye Drops as Adjunctive Treatment for Pterygia and Its Comparison with Conjunctival Autograft Transplantation. *Cornea* 1990; 9, 4:331-4.
- Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, et al. Serious complications of topical mitomycin C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992; 9:1647-54.
- Martins TGS, Costa ALFA, Alves MR, et al. Mitomycin C in pterygium treatment. *Int J Ophthalmol* 2016; 9, 3:465-8.
- Young AL, Ho M, Jhanji V, Cheng LL. Ten-year results of a randomized controlled trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft in pterygium surgery. *Ophthalmology* 2013; 120, 12:2390-2395.
- Rodriguez JA, Ferrari C, Hernández GA. Intraoperative application of topical mitomycin C 0.05% for pterygium surgery. *Bol Asoc Med P R* 2004; 96, 2:100-102.
- Kheirkhah A, Hashemi H, Adelpour M, et al. Randomized trial of pterygium surgery with mitomycin C application using conjunctival autograft versus conjunctival-limbal autograft. *Ophthalmology* 2012; 119, 2:227-32.
- Kam KW, Belin MW, Young AL. Monitoring corneal densities following primary pterygium excision with adjuvant topical mitomycin-c application-an observational study of corneal scar changes. *Cornea* 2015; 34, 5:530-534.
- Akinci A, Zilelioglu O. Comparison of limbal-conjunctival autograft and intraoperative 0.02% mitomycin-C for treatment of primary pterygium. *Int Ophthalmol* 2007; 27, 5:281-5.

# Long-term results of corneal refractive surgery in compensated primary open-angle glaucoma patients

Maychuk N., Mushkova I.

Refractive Laser Surgery Department, Sv. Fyodorov Eye Microsurgery,  
Federal State Institution, Moscow, Russia

## Abstract

**Purpose:** To evaluate the long-term results of myopia correction by the FemtoLASIK in patients with compensated primary open-angle glaucoma (POAG).

**Material and methods:** 68 patients (136 eyes) with POAG, compensated by preservative-on hypotensive drops, underwent full ophthalmic examination and evaluation of the ocular surface state (OSS) and replacement of hypotensive therapy for non-preservative selective betablockers. One month later the corneal compensated IOP (CC IOP) as well as OSS were assessed and if pathological changes of OSS were detected, a pathogenetically-oriented therapy was administered. Treatment efficacy was evaluated after 2 months (3 from the start of the study) and then all patients with CC IOP and OSS compensation were underwent a FemtoLASIK procedure. Assessment of the clinical and functional results was conducted within three years after surgery. 20 somatically healthy volunteers with ametropia who were planned for the FemtoLASIK, did not use contact lenses and did not have other ophthalmic pathology were examined as a control group.

**Results and discussion:** Initially, all patients of the main group had a compensated CC IOP ( $14.1 \pm 0.58$  mmHg), but showed corneal surface changes (pseudo-keratinization of the superficial epithelium - 57.4%, blurring boundaries of wing epithelial cells - 42.6%, inclusions and degenerative changes at the Bowman's membrane - 42.4% and 3.68% respectively, incomplete transparency of the extracellular matrix - 12.5%). The average score of the corneal epithelium condition was  $4.19 \pm 1.54$  points on a 20-point scale. Break-Up Time Test ( $8.22 \pm 1.02$  sec) and Schirmer-1 test ( $13.21 \pm 1.39$  mm) data were reduced compared to control. One month after a switch to preservative-off selective betablockers, CC IOP was compensated in 97% of patients, and OSS revealed some tendency toward improvement of the condition. A differentiated therapeutic correction of OSS was recommended. Two months later, when the majority of patients noted the significant improvement of OSS, 110 eyes were treated with FemtoLASIK without complications. Visual acuity on the next day after surgery ( $0.98 \pm 0.12$ ) did not differ from the preoperative best-corrected visual acuity ( $0.87 \pm 0.31$ ) and remained stable throughout the observation period. In 2.9% transient ocular hypertension was observed, which required the administration of intensive hypotensive therapy. In 6 eyes (4.5%) during the period of 12 to 18 months a subcompensated IOP was observed, requiring selective laser trabeculoplasty, which allowed to compensate IOP levels without surgery. On average, we saw the stable value of the CC IOP throughout the period of observation, as there was no significant progression of the disease, according to OCT. The severity of dysregenerative conditions such as dry eye syndrome (48.5% after 1 month after surgery and 25.4% in 3 months after surgery), neurotrophic of epitheliopathy (of 32.8% and 18.7% for the same period) did not differ significantly from control.

**Conclusions:** Most patients with POAG have significant changes in OSS requiring the replacement of hypotensive therapy for preservative-off and reparative therapy if preparing for the corneal refractive surgery. FemtoLASIK in patients with compensated POAG provides high refractive outcome but requires careful monitoring and control of these patients with the use of effective preservative-off hypotensive therapy and a protection of the ocular surface.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, myopia, corneal refractive surgery, FemtoLASIK, dysregenerative complications, corneal compensated IOP.

## Introduction

Nowadays corneal refractive excimer laser surgery is able to provide safe and effective correction of different refractive errors getting predictable and stable result in patients "without comorbidity", which are about 80% of patients who want to be operated [8]. Expansion of the boundaries of an active lifestyle and an improvement in the economic situation in the world results in the increase of the number of patients willing to perform surgery for vision correction in middle and old age,

including those who has age-related visual impairments. Thus, more and more papers appear in the literature devoted to the implementation of the corneal refractive surgery in complicated and unconventional cases [7, 8].

One of the most frequent comorbidities in patients with refractive disorders is glaucoma which is included in the list of the relative contraindications for corneal refractive surgery due to several reasons [6, 7]. First, this disease is characterized by progressive course with the development of severe complications, such as glaucomatous optic neuropathy;



secondly, there is a lack of data in the literature on the reaction of the optic nerve, having lower resistance in glaucoma patients for the increased intraocular pressure during the corneal flap formation at the first stage of the LASIK; third, even in patients without prior glaucoma, there is a risk of transient ocular hypertension after corneal refractive procedure followed by the steroid therapy, which is in the absence of adequate treatment, leads to a rapid and irreversible loss of visual functions. While glaucoma patients typically have higher sensitivity to steroids, this makes the occurrence of such complications more likely [1, 3, 5]. However, in the literature there are also several papers, testifying to the success of the LASIK in myopia correction in patients with glaucoma [4, 5, 7]. But these studies have shown also a higher probability of dysregenerative complications after corneal surgeries in patients with glaucoma, likely due to the toxic effect of preservative-containing hypotensive drops, which were used by the patients [2, 3, 7].

Thus, the aim of this study was to evaluate the long-term results of myopia correction by the FemtoLASIK in patients with compensated open-angle glaucoma.

### Material and methods

We examined 68 patients (136 eyes) with primary open-angle glaucoma therapeutically treated with different drops (1 to 2), containing the preservative benzalkonium chloride in concentrations ranging from 0.0075% to 0.01%. All patients underwent full ophthalmic examination and the evaluation of the ocular surface, including confocal microscopy (CM) of the cornea; biomicroscopic assessing of the condition of the corneal epithelium according to 20-point scale after the instillation of 0.2% fluorescein solution; Schirmer test-1, and the Break-Up Time Test (BUTT). As it is widely known about the toxic effect of preservative-containing drops on the ocular surface and tear film condition, all patients underwent replacement of hypotensive therapy for instillations of non-perservative selective betablockers. Hypotensive effect was evaluated after 1 and 3 months. In those cases where a hypotensive effect was insufficient, patients switched to a new therapy, and were excluded from the study (2 patients or 2.94%).

One month after the observations began, along with an assessment of corneal-compensated intraocular pressure, all patients underwent analysis of ocular surface and in cases where the presence of pathological changes was detected, was administered the pathogenetically oriented therapy. Treatment efficacy was evaluated after 2 months (3 from the start of the study).

20 somatically healthy volunteers with ametropia were planned for the FemtoLASIK, do not use contact lenses and do not have other ophthalmic pathology were examined as a control.

After the ocular surface state stabilization, patients with the compensated IOP were operated with FemtoLASIK with the 100  $\mu$ m corneal flap formation using a femtosecond laser. Excimer laser ablation was performed using Russian-made laser «MicroScan-Vizum» (Optosystems). To preserve the maximum possible thickness of the residual stroma, in all cases, the calculation of operation parameters was performed using tissue-saving algorithm that allows to save an average of 20.8% of tissue compared to the standard algorithm. Assessing the clinical and functional results was made within three years after surgery.

### Results and discussion

The average baseline of the corneal compensated IOP in patients of the main group was  $14.1 \pm 0.58$  mmHg, so initially all patients had a compensated IOP. However, according to the CM, in the majority of patients a pseudo-keratinization of the superficial epithelium was noted, and also blurring boundaries of wing epithelial cells, inclusions and degenerative changes at the Bowman's membrane and incomplete transparency of the extracellular matrix. The average score of the epithelium condition was  $4.19 \pm 1.54$  points on a 20-point scale. BUTT and test Schirmer-1 data were reduced compared to control (Table. 1).

One month after the change of preservative-on to preservative-off hypotensive therapy all patients of the main group were examined, and a stable average level of IOP was shown (in two patients monotherapy with selective betablockers failed to seek compensation in IOP and they were excluded from the study). The state of the ocular surface revealed some tendency toward improvement of the condition: decreased intensity of pathological changes in corneas according to the CM, improved condition of the corneal epithelium, slightly increased quantitative and qualitative indicators of tears production, however, the data were not reliable.

All patients continued with hypotensive therapy with the selective preservative-off betablockers and differentiated correction of ocular surface state:

- in case of minimal pathological changes of corneal morphology according to the CM, Schirmer Test-1 not less than 15 mm and BUTT under 10 sec: tears replasemets medications - derivative of hyaluronate sodium at a concentration of 0.1% - 0.15% were administered 4 - 6 times a day;

- in case of the detection of moderate epitheliopathy according to the CM and the staining of the corneal epithelium with a moderate reduction of tears production (below 10 mm) and stability of the tear film (at least 5 sec): appointed the integrated tears replacement medications - derivatives of hyaluronate-sodium with dexapanthenol (6 - 8 times a day) and a gel with dexpanthenol at night;

- when severe changes in the structure of the cornea according to CM were observed, the defects of the corneal epithelium and its extensive staining, reducing of the tears production to less than 5 mm and stability of the tear film is less than 5 seconds: tears replacements with high viscosity 4 - 6 times a day, drops containing dexapanthenol with reparative activity - 3 times daily, antioxidants 3 times a day. With resistance to therapy in one case was applied cyclosporine 0.05%, which allowed to achieve a stable improvement of the condition of the cornea and tears production after 4 months of use.

As a result, within 2 months after the start of differentiated medicamental correction of ocular surface state (3 months after the start of the study) a significant improvement of ocular surface conditions was noted in the majority of the patients, a number of parameters were comparable with those of control 1 (Table. 1).

FemtoLASIK in all cases (110 eyes) was performed without any complications, however, in two patients with initially severe changes of the ocular surface, partial intraoperative central corneal erosions were noted, which required a blend of soft contact lenses. The next day after surgery complete re-epithelialization of the cornea was observed, contact lenses were removed and further postoperative course was not different from control. For prevention of steroid-induced ocular hypertension in all patients, the duration of administration

Table. 1. Data of the Main Group (MG) and a Control Group (CG),  $M \pm \sigma$ .

	CG, N=40	Baseline MG, N=136	MG after 1 month, N=132	MG after 3 months, N=110
Corneal compensated IOP, mmHg	12.11 ± 1.30	14.10 ± 0.58*	16.05 ± 0.72*	15.92 ± 1.12*
Confocal microscopy:				
- pseudokeratinization of the superficial epithelium	5%	57.4%	52.3%	27.3%
- blurring boundaries of wing epithelial cells	0%	42.6%	37.9%	12.7%
- inclusions at the Bowman's membrane	2.5%	32.4%	28.8%	4.54%
- degenerative changes at the Bowman's membrane	0%	3.68%	3.0%	1.82%
- incomplete transparency of the extracellular matrix	0%	12.5%	10.1%	3.64%
Corneal epithelium condition	0.09 ± 0.03	4.19 ± 2.54*	3.8 ± 0.71*	1.43 ± 0.12 * **
Shirmer-1 test	19.51 ± 0.44	13.21 ± 1.39*	14.70 ± 0.92*	16.92 ± 0.34**
Break-Up Time Test	15.32 ± 0.21	8.22 ± 1.02*	8.76 ± 0.60*	12.65 ± 0.13 * **

\*  $p \leq 0.05$  - from control

\*\*  $p \leq 0.05$  - from baseline

of steroids was reduced (up to two weeks instead of three). Hypotensive drug regime was preserved at the preoperative level. To prevent the dysregenerative complications, all patients were advised to use tears replacement therapy (hyaluronate-sodium drops without preservatives), and reparative therapy (drops with dexapanthenol). Control corneal-compensated IOP and OCT of the optic nerve measurements were performed at each visit (1, 7, 30 days, 3, 6, 12, 18, 24, 26 months) after surgery. Visual acuity on the next day after surgery ( $0.98 \pm 0.12$ ) did not differ from the preoperative best-corrected visual acuity ( $0.87 \pm 0.31$ ) and remained stable throughout the observation period. Seven and 14 days after surgery in four cases (2.9%) transient ocular hypertension was noted, which required the introduction of intensive hypotensive therapy. In 6 eyes (4.5%) during the period 12 to 18 months, a subcompensated IOP was observed, requiring the carrying out of selective laser trabeculoplasty, which allowed to compensate IOP levels without surgery. Despite individual variances in IOP, on average, we saw stable value of this parameter throughout the period of observation, as there was no significant progression of the disease according to the OCT. The severity of dysregenerative conditions such as dry eye syndrome (48.5% after 1 month after surgery and 25.4% in 3 months after surgery), neurotrophic of epitheliopathy (of 32.8% and 18.7% for the same period) did not differ significantly from control.

### Conclusions

1. The study showed that most patients with primary open-angle glaucoma have significant changes in ocular surface.

2. Complex medical preparation of the ocular surface with replacement of hypotensive therapy for a preservative-off, tears replacement and reparative therapy is a necessary step in the process of preoperative preparing for the corneal refractive surgery in patients with primary open-angle glaucoma.

3. FemtoLASIK in patients with compensated primary open-angle glaucoma is a possible method for clinical and functional recovery, providing a high refractive outcomes and requires careful monitoring and control of these patients with the use of effective preservative-off hypotensive therapy and a protection of the ocular surface.

### References:

1. Bamashmus MA, Saleh MF. Post-LASIK interface fluid syndrome caused by steroid drops // *Saudi J Ophthalmol* 2013; 27, 2:125-128.
2. Lin X, Yu M. Application of laser-assisted in situ keratomileusis in glaucoma patients // *Yan Ke Xue Bao* 2006; 22, 2:80-84.
3. Maychuk N. The development of clinical and biochemical system in diagnostics, prediction and correction of lesions of the cornea induced by keratorefractive surgery // *Dis kand med sciences* 2008; 154 - in Russ.
4. Nardi M, Ferretti C, Figus M. Considerations of glaucoma patients undergoing corneal refractive surgery // *Surv Ophthalmol* 2005; 50, 6:611-612.
5. Osman E. Laser refractive surgery in glaucoma patients // *Saudi J Ophthalmol* 2011; 25, 2:169-173.
6. Samuelson TW. Refractive surgery in glaucoma // *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15, 2:112-118.
7. Shrivastava A, Madu A, Schultz J. Refractive surgery and the glaucoma patient // *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22, 4:215-221.
8. Torricelli AA, Bechara SJ, Wilson SE. Screening of Refractive Surgery Candidates for LASIK and PRK // *Cornea* 2014; Oct, 33, 10:1051-1055.

# The relationship between statin drugs and primary open-angle glaucoma

<sup>1</sup>V. Borisova, <sup>2</sup>B. Anguelov

<sup>1</sup>Medical Faculty, Medical University, Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup>Medical Institute, Eye Clinic, Ministry of Interior, Sofia, Bulgaria

## Abstract

Statins, also known as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, are a class of lipid-lowering medications. They have been found to reduce the occurrence of cardiovascular disease (CVD) and mortality from it in patients who are at high risk. There is also strong evidence that statins are highly effective for treating CVD in the early stages of a disease (secondary prevention) and in patients at elevated risk but without CVD (primary prevention). Recent evidence supports the use of statins as medications capable of reducing the risk of central nervous system diseases, and in the field of ophthalmology. There has been growing evidence from clinical trials suggesting that statins have neuroprotective role and can be used in preventing glaucoma damage in high risk patients.

**Key words:** statins, cardiovascular risk, neuroprotection, open-angle glaucoma.

## Introduction

The history of statins has started in Japan in 1971, in the laboratory of Akira Endo, a Japanese biochemist working for the pharmaceutical company Sankyo. He began the search for a cholesterol-lowering drug. Research had already shown cholesterol is mostly manufactured by the body in the liver, using the enzyme HMG-CoA reductase [1]. Endo and his team reasoned that certain microorganisms may produce inhibitors of the enzyme to defend themselves against other organisms, as mevalonate is a precursor of many substances required by organisms for the maintenance of their cell walls (ergosterol) or cytoskeleton (isoprenoids) [2]. The first agent they identified was mevastatin (ML-236B), a molecule produced by the fungus *Penicillium citrinum*. Later, a British group of scientists isolated the same compound from *Penicillium brevicompactum*, named it compactin, and published their report in 1976 [3]. The British group mentions antifungal properties, with no mention of HMG-CoA reductase inhibition.

Mevastatin was never marketed, because of its adverse effects, including tumor formation, muscle deterioration, and sometimes death in laboratory dogs. P. Roy Vagelos, chief scientist and later CEO of Merck & Co, was interested, and made several trips to Japan starting in 1975. By 1978, Merck had isolated lovastatin (mevinolin, MK803) from the fungus *Aspergillus terreus*, first marketed in 1987 as Mevacor [2].

## Mechanism of action

Statins are competitive inhibitors of HMG-CoA reductase, the first committed enzyme of the mevalonate pathway. Similar in structure to HMG-CoA, statins are able to fit into the enzyme's active site and compete with the natural substrate (HMG-CoA). This competition reduces the rate by which HMG-CoA reductase is able to produce mevalonate, the next molecule in the path of cholesterol production. A variety of natural statins can be found as products of *Penicillium* and *Aspergillus* fungi as secondary metabolites. Their function is probably to inhibit HMG-CoA reductase enzymes in bacteria and fungi that compete with the producer [2]. Some important effects of statin drugs include:

### 1. Inhibiting cholesterol synthesis

Statins are capable to block the pathway for synthesizing

cholesterol in the liver by inhibiting HMG-CoA reductase. This fact is highly significant because most circulating cholesterol comes from internal production rather than the diet and when the liver cells can no longer produce cholesterol, its blood levels will be reduced. Cholesterol synthesis occurs mostly at night [4], so statins with short half-lives are usually taken at night to maximize their effect.

### 2. Increasing LDL uptake

Scientific experiments have shown that in rabbits, liver cells sense the decreased levels of liver cholesterol and seek to compensate by synthesizing LDL receptors to draw cholesterol out of the circulation [5]. This is accomplished with proteases that cleave membrane-bound sterol regulatory element binding proteins, which then go in the nucleus and bind sterol response elements. The sterol response elements function is to facilitate increased transcription of various other proteins, including LDL receptors. The LDL receptor is transported to the liver cell membrane and binds to passing LDL and VLDL particles („bad cholesterol"), helping their uptake into the liver, where the cholesterol is reprocessed into bile salts and other byproducts.

### 3. Decreasing of specific protein prenylation

One significant effect of statins is the inhibition of production of both cholesterol and specific prenylated proteins, which results from their function as HMG CoA reductase inhibitors. This effect on protein prenylation can be involved in the improvement of endothelial function, modulation of immune function, and other cardiovascular benefits of statins [6, 7, 8, 9, 10, 11], as well as in the fact that a number of other drugs that lower LDL have not shown the same cardiovascular risk benefits in studies as statins [12] and may also account for some of the benefits seen in cancer reduction with statins [13]. In addition, the inhibitory effect on protein prenylation probably can result in the occurrence of a number of unwanted side effects associated with statins, such as myopathy [14] and diabetes [15].

### 4. Hypothetical mechanisms in the prevention of atherosclerosis

- a. Improve endothelial function
- b. Modulate inflammatory responses
- c. Maintain plaque stability
- d. Prevent thrombus formation

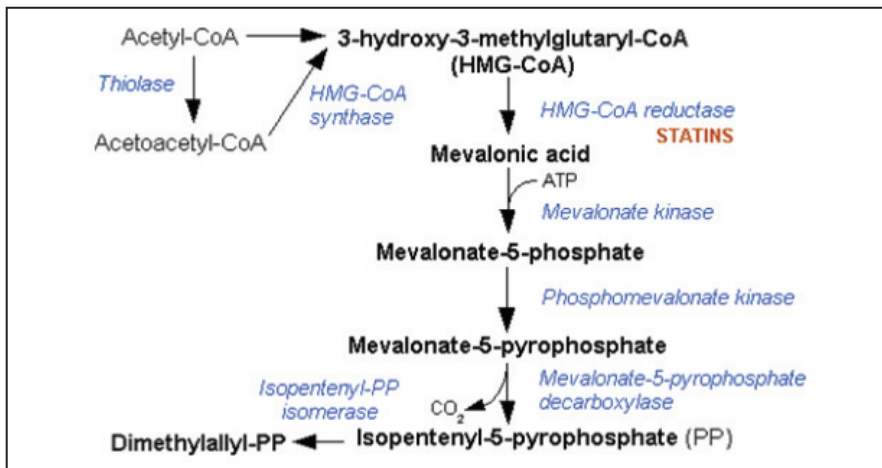
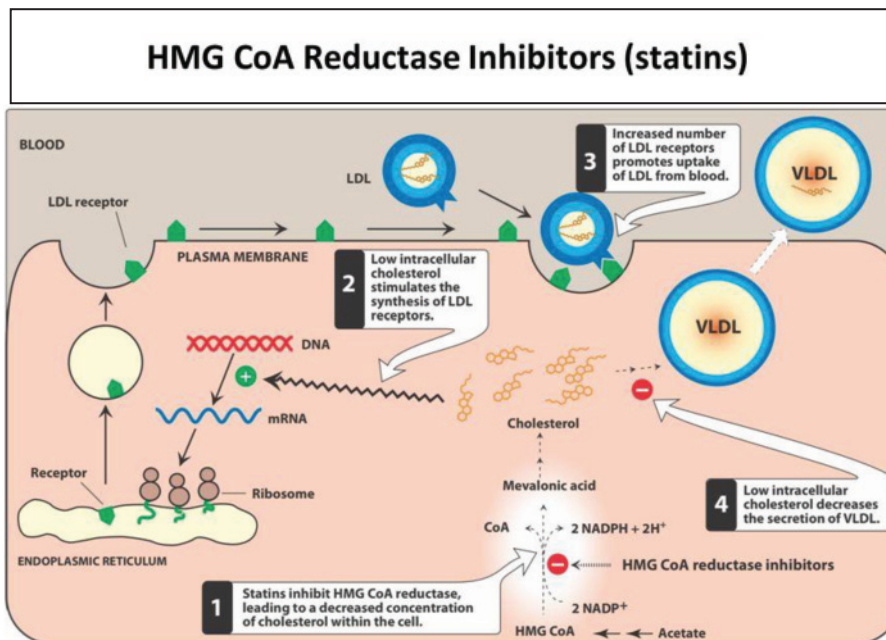


Fig. 1. Biochemical effects of statin drugs.



Harvey RA. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2012.

Fig. 2. Mechanisms of action in liver cells.

### Statins and their potential benefits in the treatment of glaucoma

Statins, as HMG-CoA reductase inhibitors, are a class of medications with main function to lower plasma cholesterol levels in patient with hyperlipidemia.

Nowadays in Europe the most often prescribed statins are simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin and rosuvastatin. There are differences between them in the terms of production, physico-chemical properties and their liver metabolism.

According to some of the latest studies, statins are capable of reducing the risk of cerebrovascular and cardiovascular events, independent of their influence on cholesterol levels, which leads to new indications for their usage. Scientists suggest that cardiovascular prevention can be result of the following mechanisms of statins action:

- improve endothelial function by upregulation of nitric oxide production and reduction of oxidative stress

- modulate inflammatory responses
- maintain plaque stability
- prevent blood clot formation.

Currently the use of statin drugs goes beyond the classical effects in lowering cholesterol levels. According to some latest studies statins are able to reduce the risk for cerebrovascular and cardiovascular events [16, 17].

Statins could be also indicated for treatment of central nervous system diseases [18]. For example, statins are used on patients with ischemic stroke, multiple sclerosis and Alzheimer disease.

As primary open angle glaucoma is considered to be an optic neuropathy, caused by damage to the optic nerve and the retinal nerve fiber layer, if the neuroprotective effects of statins applies to POAG, this may be useful in preventing the development and progression of this disease and the associated visual loss.



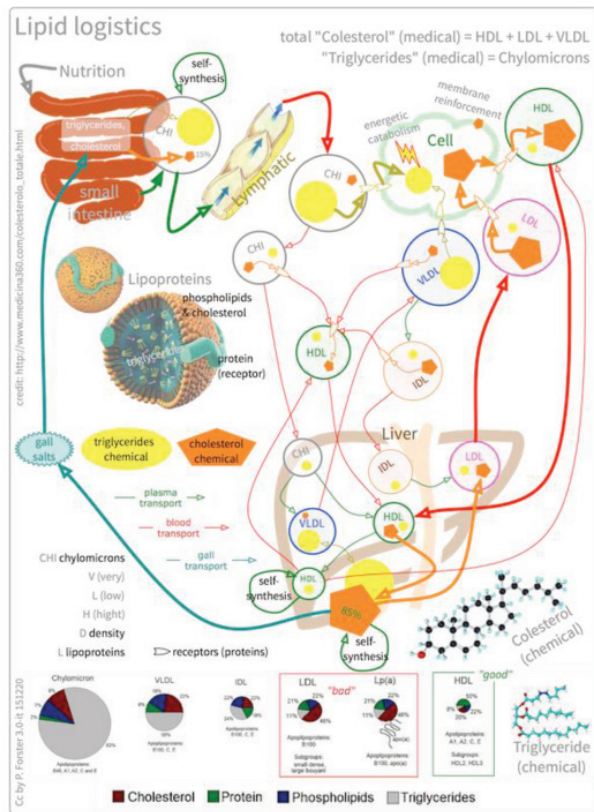


Fig. 3. Lipid pathways.

Some studies suggest that statins are capable to reduce the risk of developing glaucoma with their positive effects on ocular blood flow and vessels. There is evidence that eyes with developed glaucoma do not maintain normal blood flow in the retina as efficiently as healthy eyes without glaucoma. An aberrant autoregulation of the blood flow in the optic disk may be a contributing factor to the neurodegenerative changes in patients with POAG [19].

Optic nerve fibers are injured at the level of the optic nerve head, which leads to ganglion cell death via retrograde degeneration. Some scientists suggest that statins can prevent or stop the progression of atherosclerotic process in the blood vessels and directly to protect the optic nerve head vasculature or that they may indirectly improve ocular blood flow. Also, the trabecular meshwork has endothelial cells which in many ways are similar to vascular endothelial cells. Therefore, statins may have a protective effect in enhancing trabecular meshwork endothelial cell function [20].

Statins have been shown to upregulate nitric oxide synthase, an important enzyme, which can be found in endothelial cells. Its significant effect is vasodilatation and an increase in retinal and choroidal blood flow [21]. Some articles suggest that increased plasma nitric oxide lowers intraocular pressure [22, 23].

Possible mechanisms for the neuroprotective role of statin drugs are decreasing glutamate-mediated cytotoxicity [24, 25] and protecting against apoptosis in the central nervous system [18].

Decreasing intraocular pressure by statins can be explained also by other mechanisms. Some scientists have shown that statin drugs affect various molecular intermediaries in the aqueous outflow pathways, for example Rho kinase activity and

Myosin II ATPase activity, which all increase aqueous outflow through trabecular meshwork. As a result, scientists observed reduction of intraocular pressure, a known risk factor for glaucoma [26, 27].

Hyperlipidemia, which is associated with hypertension, diabetes mellitus and other components of the metabolic syndrome, increases the risk for glaucoma [28, 29, 30, 31, 32]. Statins seem to be beneficial in lowering the risk for development and progression of glaucoma in the early stages, compared with other classes of drugs for hyperlipidemia or using no medication. These effects may depend on the duration of usage [26, 28]. Treatment with statins could be able to negate this risk factor and lower the risk for developing glaucoma to the same rate as in patients without hyperlipidemia.

Further studies are needed to investigate the suggested effects and benefits of statins usage.

### Conclusion

The incidence and prevalence of cardiovascular and cerebrovascular diseases have increased in the past few decades. For prevention of these diseases with high public health significance, modern medicine uses a class of medications, HMG-CoA reductase inhibitors, called statins. Independent of their effect on plasma cholesterol levels, recent studies have shown that statins may also be useful as treatment in patients with central nervous system diseases, because of their neuroprotective effects. Statins may have the potential for preventing glaucomatous damage in patients with high risk for visual impairment.

### References:

1. Simons J. The \$10 Billion Pill. Fortune. The \$10 Billion Pill 2003. PMID 12602122.
2. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors (PDF). J. Lipid Res 1992; 33, 11:1569-82. PMID 1464741.
3. Brown AG, Smale TC, King Trevor J, Hasenkamp R, Thompson RH. Crystal and Molecular Structure of Compactin, a New Antifungal Metabolite from *Penicillium brevicompactum*. J Chem Soc Perkin Trans 1976; 1165-1170. PMID 945291.
4. Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. Journal of Lipid Research 23; 3: 466-73. PMID 7200504.
5. Ma PT, Gil G, Südhof TC, Bilheimer DW, Goldstein JL, Brown MS (1986). Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits (PDF). Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83, 21: 8370-4. PMID 3464957.
6. Laufs U; Custodis F; Böhm M. HMGCoA reductase inhibitors in chronic heart failure: potential mechanisms of benefit and risk. Drugs 2006; 66, 2:145-154.
7. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. Nat Rev Immunol 2006; 6, 5: 358-70. PMID 16639429.
8. Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, Miana M, de las Heras N, Cachofeiro V, Luño J. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. Curr Med Chem 2007; 14, 2:243-8. PMID 17266583.
9. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. Atherosclerosis 2009; 203, 2: 325-30.
10. Porter KE, Turner NA. Statins and myocardial remodeling: cell and molecular pathways. Expert Rev Mol Med. 2011; 13 (e22). PMID 21718586.
11. Sawada N; Liao JK. Rho/Rho associated coiled coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis. Antioxid Redox Signal 2014; 20, 8: 1251-67. PMID 23919640.
12. Questions Remain in Cholesterol Research. MedPageToday 2014.
13. Thurnher M, Nussbaumer O, Gruenbacher G. Novel aspects of mevalonate pathway inhibitors as antitumor agents. Clin Cancer Res 2012; 18, 13:3524-31. PMID 22529099.

14. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Statins and skeletal muscles toxicity: from clinical trials to everyday practice. *Pharmacol Res* 2014; 88:107-13. PMID 24835295.
15. Kowluru A. Protein prenylation in glucose-induced insulin secretion from the pancreatic islet beta cell: a perspective. *J Cell Mol Med* 2008; 12, 1:164-73. PMID 18053094.
16. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels 1998; 279:1615-1622.
17. Stein JD, Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Richards JE, Musch DC. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119, 10: 2074.
18. Schmeer C, Kretz A, Isenmann S. Statin-mediated protective effects in the central nervous system: general mechanisms and putative role of stress proteins 2006; 24:79-95.
19. Furberg CD. Natural Statins and Stroke Risk. *Circulation* 1999; 99, 2:185-188.
20. Primary Open-Angle Glaucoma: Merck Manual Professional. Merck.com. Retrieved 2011; 01-24.
21. Nagaoka T, Takahashi A, Sato E, et al. Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmology* 2006; 124:665-70.
22. Kotikoski H, Oksala O, Vapaatalo H, Aine E. Aqueous humour flow after a single oral dose of isosorbide-5-mononitrate in healthy volunteers. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:355-60.
23. Kotikoski H, Oksala O, Vapaatalo H. Nitric oxide and cyclic GMP enhance aqueous humour outflow facility in rabbits. *Curr Eye Res* 2003; 26:119-23.
24. Bosel J, Gandor F, Harms C, et al. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate induced excitotoxicity in primary cortical neurons. *J Neurochem* 2005; 92:1386-98.
25. Zacco A, Togo J, Spence K, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from excitotoxicity. *J Neurosci* 2003; 23:11104-11.
26. Song J, Deng PF, Stinnett SS, et al. Effects of cholesterol-lowering statins on the aqueous humour outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:2424-32.
27. Zhang M, Rao PV. Blebbistatin, a novel inhibitor of myosin II ATPase activity, increases aqueous humour outflow facility in perfused enucleated porcine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:4130-8.
28. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varottero A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neu-market Study. *Ophthalmology* 2000; 107:1287-1293.
29. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21:609-614.
30. Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1975; 59:717-720.
31. Chopra V, Varma R, Francis BA, Wu J, Torres M, Azen SP. Los Angeles Latino Eye Study Group. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115:227-232.
32. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102:54-60.



# antibiotic

...за да има светлина в очите ни!



[www.antibiotic.bg](http://www.antibiotic.bg)

# Analysis of visual field changes in patients with early diagnosed open-angle glaucoma and ocular hypertension by standard computer-assisted perimetry

S. Gazepov

Department of Ophthalmology, Clinical hospital, Shtip, Macedonia

## Abstract

**Introduction:** Modern diagnostics of glaucoma today is unimaginable without computerized perimetry and OCT. This article is focused on comparison of results from patients with ocular hypertension and from patients with incipient glaucoma measured by standard computer perimetry.

**Objective:** Early detection of changes in the visual field in patients with glaucoma and ocular hypertension with an automated computer perimetry, and reconciling the results in order to help clarify the morphology and pathophysiology of the phenomenon ocular hypertension.

**Material and methods:** The study includes 105 patients (210 eyes), 69 women and 36 men; 90 eyes with early detected glaucoma, 60 eyes with ocular hypertension and a control group - 60 eyes. All of the patients are divided in three age groups: less than 40 years old, 41 to 59 years old and above 60 years old.

**Discussion:** Automatic computer perimetry provided information about the status of the visual field. This is a very precise assessment regarding the amount of visual field loss, and retinal thickness in initial or developed scotoma.

We compared the pathological changes from the group with early detected glaucoma and the group with ocular hypertension. In all three age groups a tendency for continuous raise of the PD index and MD is present.

**Conclusion:** In conclusion, the correct and timely diagnosis of glaucoma is the only mechanism in the fight against this dangerous disease. Standard computer perimetry offers us a number of new opportunities. It should also be used to separate the different stages of the disease like ocular hypertension and transition into manifested glaucoma.

**Key words:** glaucoma, ocular hypertension, standard computer perimetry.

## Introduction

According to the second edition of the European Glaucoma Society Guidelines 2003 [1-2], glaucoma is a chronic, slowly progressive optic neuropathy with characteristic morphological changes of the optic disk and retinal nerve fiber layer, excluding other optic disk diseases or congenital anomalies, followed by progressive death of the retinal ganglion cells and loss of visual field. Glaucoma, besides cataract, is one of the most common challenges in everyday clinical practice in ophthalmology [3, 4, 5]. This explains the increasing interest of improved early diagnosis and assessment of the disease. Despite all advanced diagnostic methods and modern equipment, there are still many clinical aspects to be clarified [6, 7, 8].

Treatment success depends on the stage of the disease and timely diagnosis. Glaucoma is a slowly progressing disease and is often missed at an early stage. It usually affects both eyes, but significant asymmetry in the course of the disease can be observed too [9, 10, 11].

The diagnosis is based on routine clinical tests: intraocular pressure and central corneal thickness measurements, gonioscopy, biomicroscopy, funduscopy, assessment of optic nerve (ON), and retinal nerve fiber layer (RNFL) structure by OCT, typical visual field changes (computer assisted perimetry) and assessment of different risk factors [12, 13, 14, 15].

Pathological structural and related functional changes in primary open angle glaucoma progress slowly. Therefore, it is logical to propose that at the beginning of the disease there

should not be a big difference between the function of healthy eye, eye with ocular hypertension (OH) and an eye with early POAG [16, 17, 18]. In our study, we examined the differences in visual field findings among patients with POAG, with OH and healthy control group. For that purpose we used the PTS 910 perimeter (Fig. 1).



Fig. 1. Optopol PTS 910.



**Aim**

Early detection of visual field changes in patients with POA glaucoma by perimeter PTS 910 and comparison with the findings in patients with OH and healthy individuals. For comparison, we used the global indices mean deviation (MD) and pattern deviation (PD). We wanted to compare the results and see if they differ significantly and could help us to predict how many people with OH can potentially develop POA glaucoma.

**Materials and methods**

We examined 105 patients (210 eyes), 69 of which were women and 36 were men. 45 patients (90 eyes), belong to the group with early detected POA glaucoma. 30 patients (60 eyes), belong to the group with ocular hypertension and 30 patients (60 eyes), belong to the healthy people from the control group. All of the patients are divided in three groups according to the age: patients up to 40 years old (41 - 59) and patients above 60 years old.

The criteria for a diagnosis of POAG, OH or a control group (healthy people) were the following:

Criteria for POAG:

Lack of clinical data and medical history data for neuroophthalmologic disease. Best corrected visual acuity of both eyes equal to 1.0. Clear cornea and transparent lens and vitreous examined by biomicroscopy. Lack of pathologic findings at funduscopy. Lack of other ocular diseases or undergone surgery of the eye, including SLT. Initial visual field defects in at least one eye, covering the criteria for minimal visual field defect (Three or more neighboring dots with deviation > 5 dB from the normative data, located only on one side of the horizontal line. PSD < 5%. GHT "outside normal limit" - Anderson). IOP corrected per CCT, above 21 mmHg without therapy.

Criteria for OH:

According to the EGS Guidelines 2003, Ocular Hypertension is characterized by IOP above 22 mmHg, cup/disc ratio up to 0.3, lack of asymmetry between both disks, lack of structural

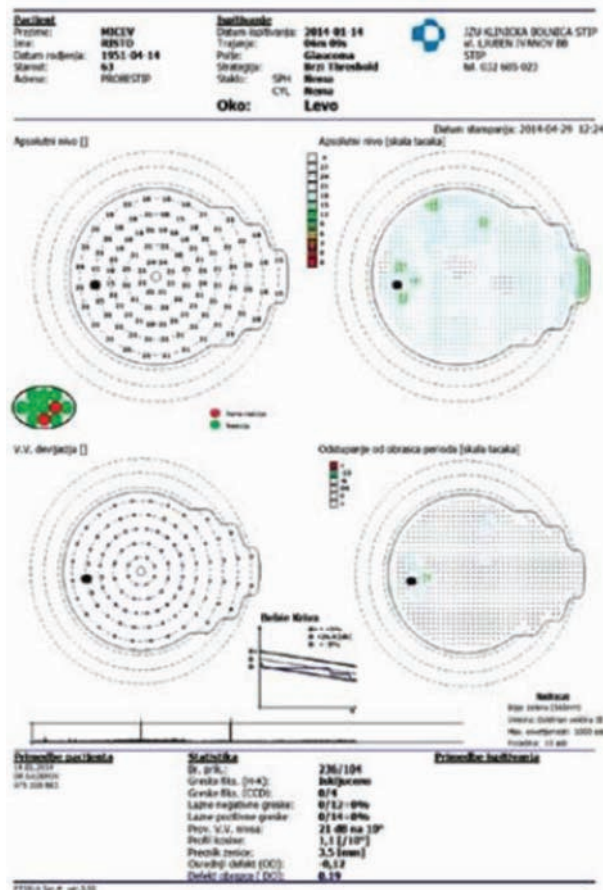


Fig. 2. Final report of PTS 910.

and functional pathologic findings and other risk factors for glaucoma. Best corrected visual acuity of both eyes equal to 1.0. Clear cornea and transparent lens and vitreous examined

Table. 1. Age characteristics of the patients.

Group	Number of patients with Early POA glaucoma	Number of healthy people from the Control group	Number of patients with Ocular hypertension
I Up to 40 years old	5	11	5
II 41 - 59 years old	20	14	8
III Above 60 years old	20	5	17
105	45	30	30

Table. 2. Demographic characteristics of patients with early detected POAG glaucoma.

Characteristics / Groups	Patients
Number of eyes	210
Number of tested patients	105
Number of men	36
Number of women	69
Average age	55±19

by biomicroscopy. Lack of pathologic findings at funduscopy. Lack of other ocular diseases. Cup/disk area ratio up to 0.3 p.d without asymmetry. IOP corrected per CCT from 22 mmHg up to 32 mmHg without therapy. No perimetric or OCT pathologic findings. Lack of other risk factors for glaucoma.

Criteria for Healthy people:

Lack of clinical data and medical history data for any disease. Best corrected visual acuity of both eyes equal to 1.0. Clear cornea and transparent lens and vitreous examined by biomicroscopy. Lack of pathologic findings at funduscopy. Cup/disk area ratio up to 0.3 p.d without asymmetry. IOP corrected per CCT up to 21 mmHg

### Results

For the purpose of comparing the visual field findings in the three groups, we used the global indices MD and PD and calculated their average values for each group and every age subgroup in the three groups.

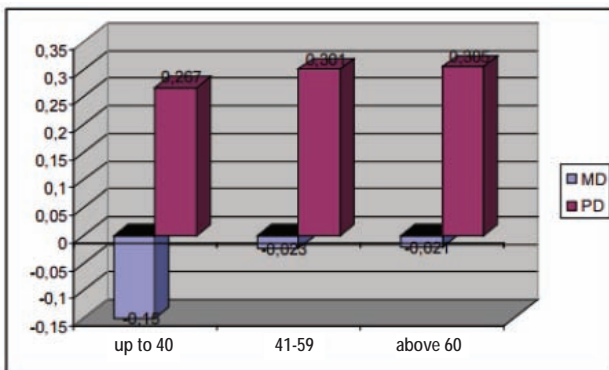


Fig. 3. Average values of MD and PD within the control group.

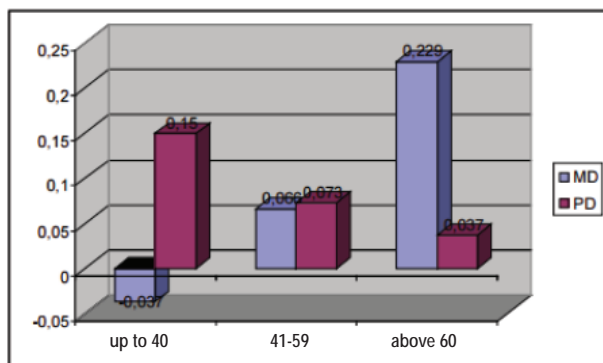


Fig. 4. Results for MD and PD for people with early detected POA glaucoma.

With the help of automated computer-assisted perimeter we tested the visual fields of the participants in the control group and calculated the average values of MD and PD for each age subgroup.

The average value of MD for the patients up to 40 years was -0.037, while PD was 0.15. Taking in regard that according to the scientific literature the normal value range of MD is from -1 to +1, this data shows us that in this age group we have reasonable values within normal limits. In the group 41 - 59

years, the average values of the indices were 0.066 and 0.073 for MD and PD respectively, all within the normal range. In the third group of people above 60 years, average value of MD was 0.22 and of PD was 0.003.

The information presented in Fig. 4. represents a breakdown of the visual field results of people that already have been diagnosed with early POAG. For the first group of patients, with an age range up to 40 years, the average values of the indices

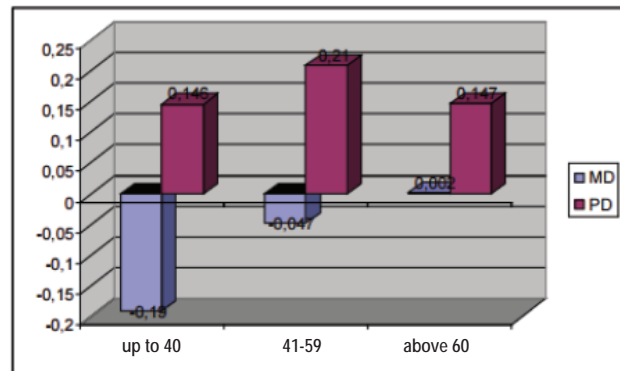


Fig. 5. Results for MD and PD for people with OH.

were MD = -0.15, and PD = 0.267; for the age range 41 - 59 years were respectively MD = -0.023, and PD = 0.301 and for the age range above 60 years MD = -0.021 and PD = 0.305. It is obvious that in all subgroups the average MD value keeps relatively low, around zero and PD is gradually increasing with the increase of age of the patients.

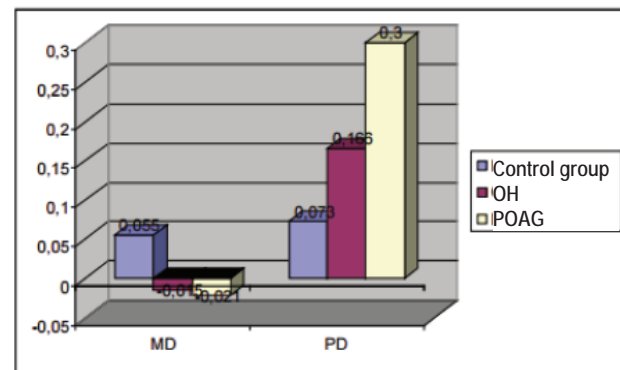


Fig. 6. Summarized values of MD and PD for the patients with early detected POA glaucoma, OH and the control group.

In the group of patients with OH, as in the control group we received data that does not follow the rules of changing typical for the group with early detected POA glaucoma. For example, PD does not show firm tendency to increase with the increase of age. For patients up to age 40, the average values of the indices are for the MD = -0.19, and PD = 0.146. For the age range 41 - 59 years, MD = -0.047, and PD = 0.21. Finally, for the age range above 60 years MD = 0.002 and PD = 0.147.

Analysis of the received data from the three compared groups show that the worst values of MD = -0.021 and PD = 0.3 belong to the group with early diagnosed POAG. There is a strong tendency for decrease in MD and PD in the group with POAG in comparison with the control one and the one with OH.

## Discussion

The number of patients diagnosed with glaucoma is constantly increasing due to many risk factors, the way of life and the fact that the disease is multifactorial. That number can vary around 2% of the population. Thereby, it is our duty to improve the early diagnosis of POAG and be very cautious with patients with OH. The main point is if and how many patients with OH in their lifetime will develop glaucoma, having in mind that OH is a risk factor for glaucoma. The early diagnosis of glaucoma is the safest way to successfully preserve the visual acuity even at advanced age. SAP with the improved software lately provides a lot of opportunities for early diagnosis of glaucoma, especially because the method is not invasive and is accessible for the patients.

With SAP we get valuable information about the condition of the visual field. We can very precisely see the degree of visual field loss, the depth and location of the initial or developing scotoma, that also gives us a precise picture about the damage of the retina.

The visual field changes that we received from the group with early detected POA glaucoma and the group with OH were expected. Comparing the three groups, we see a strong tendency for continuous increase in both indices (MD and PD) from the control group (healthy subjects) through the OH group and up to POAG group.

## Conclusion

In conclusion, we can say that by following the patients with OH with SAP, in 20% of them we obtained results, which showed later the indices MD and PD to be increased compared to the average values of MD and PD of the POAG group, which means that 20% of the patients with OH developed early POAG. That proves the importance of SAP as one of the leading methods for early diagnosis of glaucoma.

## References:

1. Kontic D. Primarni glaukom otvorenog ugla: Progresija-kako je otkriti i kako je spreciti, Institut za ocne bolesti, Klinicki centar Srbije, Beograd 2004, 1-3.

2. Kontic D. Primarni glaukom otvorenog ugla: Progresija-kako je otkriti i kako je spreciti, Institut za ocne bolesti, Klinicki centar Srbije, Beograd 2004, 6.
3. Bengtsson B, Holmin C, Krakau C. Disc hemorrhage and glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1981; 59:1-14.
4. Bengtsson B. Findings associated with glaucomatous visual field defects. *Acta Ophthalmol* 1980; 58:20-32.
5. Cockburn DM. Clinical significance of hemorrhages in the optic disk. *Am J Optometry Physiological Optics* 1987; 64:450-7.
6. Jonas JB, Bergua A et al. Ranking of optic disc variables for detection of glaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:1764-1773.
7. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GH. Optic disk morphometry in chronic primary open-angle glaucoma: I. Morphometric intrapapillary characteristics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226:522-530.
8. Jonas JB, Gusek GC, Naumann OH. Optic disk, cup and neuroretinal rim ize: configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1151-1158.
9. Hart WMJr, Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology* 1982; 89:268-279.
10. Johnson CA. Selective versus nonselective losses in glaucoma. *J Glaucoma* 1994; 3 Suppl. 1S32-S44.
11. Primrose J. Early signs of the glaucomatous disk. *Br J Ophthalmol* 1971; 55:820-825.
12. Boeglin RJ, Caprioli J. Contemporary clinical evaluation of the optic nerve in glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 1991; 4:711.
13. Caprioli J, Sears M, Miller JM. Patterns of early visual field loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:512-517.
14. Collaborative NTG Study Group. The effectiveness of IOP reduction in the treatment of NTG. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:498-505.
15. Caprioli J. Correlation between disk appearance and type of glaucoma. In: Varma R, Spaeth GL (eds): *The Optic Nerve in glaucoma*. Philadelphia: Lippincott 1993; 91-98.
16. Remo S et al. Vidni zivac kod glaucoma. 2014, 1.
17. Tsai CS, Zangwill L, Gonzales C, Irak I, Garden V, Hoffman R, Weinreb RN. Ethnic differences in optic nerve head topography. *J Glaucoma* 1995; 4:248-257.
18. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-,age-,gender-, and refractive errorrelated differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1068-1076.

## Круглосуточное мониторирование уровня офтальмотонуса: новые производные характеристики, подтверждающие эффективность оперативного лечения (пилотное исследование)

<sup>1,2</sup>Куроедов А.В., <sup>3</sup>Брежнев А.Ю., <sup>2</sup>Егоров Е.А., <sup>2</sup>Кондракова И.В.,  
<sup>1</sup>Баранова Н.А., <sup>1</sup>Городничий В.В., <sup>4</sup>Овчинников Ю.В., <sup>1,2</sup>Захарова М.А.,  
<sup>1,2</sup>Гапонько О.В., <sup>2</sup>Фомин Н.Е., <sup>1</sup>Огородникова В.Ю.

<sup>1</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, кафедра офтальмологии им. академика А.П. Нестерова лечебного факультета, Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Курск; <sup>4</sup>Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва, Россия

## Round-the-clock monitoring of intraocular pressure: new characteristics, confirming the effectiveness of glaucoma surgical treatment (a pilot study)

<sup>1,2</sup>Kuroyedov A.V., <sup>3</sup>Brezhnev A.Yu., <sup>2</sup>Egorov E.A., <sup>2</sup>Kondrakova I.V., <sup>1</sup>Baranova N.A.,  
<sup>1</sup>Gorodnichy V.V., <sup>4</sup>Ovchinnikov Yu.V., <sup>1,2</sup>Zakharova M.A., <sup>1,2</sup>Gaponko O.V., <sup>2</sup>Fomin N.E.,  
<sup>1</sup>Ogorodnikova V. Yu.

<sup>1</sup>Mandryka Central Military Clinical Hospital, <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), <sup>3</sup>Kursk State Medical University, <sup>4</sup>Main Military-Medical Department, Moscow, Russia

### Резюме

**Цель:** Определить типы колебаний офтальмотонуса и скорости изменения уровня ВГД, при проведении круглосуточного мониторинга у пациентов с далеко зашедшей стадией первичной открытоугольной глаукомы до- и после оперативного лечения.

**Материал и методы:** Витоговый протокол исследования, проведенного на базе офтальмологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ с октября 2013 года по февраль 2016 года, были включены данные 17 человек (17 глаза; 12 женщин, 5 мужчин) с далеко зашедшей стадией ПОУГ. Средний возраст пациентов с глаукомой составил 74 (64;79) лет с установленным анамнезом заболевания 3 (1;5) лет. Помимо рутинного офтальмологического обследования, всем пациентам было проведено круглосуточное мониторирование уровня внутриглазного давления, которое выполнялось с применением специальной системы, включающей в себя одноразовую мягкую контактную линзу с датчиком, приемную перееорбитальную антенну и записывающее устройство (ST 5000, № 2-R32-0105, Triggerfish, Sensimed, Швейцария). Все исследования проводились дважды: до оперативного лечения и после него, с интервалом 3 (три) месяца.

**Результаты и заключение:** было установлено статистически достоверное понижение слудующих показателей офтальмотонуса после проведенного хирургического лечения: среднего уровня ВГД (на 35%, от исходного), максимального и минимального пиковых значений уровня офтальмотонуса (на 38,72% и 37,88% соответственно) и объема суточных флюктуаций (с 3,36 мм рт.ст. до 1,86 мм рт.ст.). Наряду с вышеуказанными рутинными характеристиками уровня ВГД впервые были предложены новые расчетные показатели: средняя



скорость изменения офтальмотонуса в течение суток, скорость «подъема» и «спуска» офтальмотонуса, а также «продолжительность плато» в точке минимального снижения офтальмотонуса и количество патологических пиков колебаний, использование которых стало возможным вследствие появления новой диагностической системы Triggerfish (Sensimed, Швейцария), позволяющей проводить малоинвазивное круглосуточное мониторирование уровня ВГД. Было установлено, что «средняя скорость» изменения уровня ВГД после оперативного лечения понижается на 43,9%. Эти изменения согласуются со снижением уровня офтальмотонуса, в целом, при понижении показателя «скорости подъема» офтальмотонуса (-65,7%) и увеличением в два раза его «скорости спуска», в частности. Проведенное хирургическое лечение привело к увеличению продолжительности плато (на 49,5%), в точке минимального снижения уровня офтальмотонуса, а пролонгация плато происходит за счет равномерного расширения дневной устойчивой зоны без патологических флюктуаций, составившей почти 12 часов в течение суток, и статистически достоверного уменьшения количества патологических пиков.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, хирургическое лечение, Triggerfish, уровень ВГД, средняя скорость ВГД, скорость подъема ВГД, скорость спуска ВГД.

## Abstract

**Purpose:** To identify intraocular pressure (IOP) fluctuation pattern and IOP level rate of change on the background of round-the-clock monitoring in patients with advanced primary open-angle glaucoma before and after surgical treatment.

**Methods:** The final protocol of the study conducted in ophthalmology department of Mandryka Central Military Hospital from October 2013 to February 2016 included data from 17 patients (17 eyes; 12 females, 5 males) with advanced primary open-angle glaucoma. Patients mean age was 74 (64; 79) with on average 3 (1; 5) years from the diagnosis. In addition to routine ophthalmological examination all patients underwent round-the-clock IOP level monitoring with the use of special system including a disposable soft contact lens with sensor, periorbital receiving antenna and recording device (ST 5000, № 2-R32-0105, Triggerfish, Sensimed, Switzerland). All the assessments were made twice: before and after surgical treatment with an interval of 3 (three) months.

**Results and conclusions:** A statistically significant decrease in the following parameters was established: mean IOP level (35% from the baseline), maximum and minimum peak IOP level (38.72% and 37.88% respectively) and diurnal IOP fluctuation volume (from 3.36 mmHg to 1.86 mmHg). In addition to the abovementioned routine IOP characteristics new design parameters were introduced: mean daily IOP rate of change, rate of IOP elevation and lowering as well as plateau duration of minimal IOP level and quantity of pathological fluctuation peaks that became possible to use after the introduction of the new diagnostical system Triggerfish (Sensimed, Switzerland) allowing to hold a minimally invasive round-the-clock IOP monitoring.

Mean IOP rate of change was found to decrease by 43.9% after surgical treatment. This agrees with IOP lowering in whole, decrease in rate of IOP elevation (-65.7%) and two-times increase in rate of IOP lowering in particular. The surgical treatment resulted in increase in plateau duration of minimal IOP level. Plateau prolongation is based on the even extension of daily stable region without pathological fluctuations which made up to 12 hours a day and statistically significant decrease of pathological peaks.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, surgical treatment, Sensimed Triggerfish, IOP level, mean IOP rate, rate of IOP elevation, rate of IOP lowering.

## Введение

Согласно утвердившихся представлений именно повышенный и неустойчивый уровень внутриглазного давления (ВГД) является наиболее подробно обоснованным фактором риска развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [1-5].

В настоящее время к общепринятым показателям офтальмотонуса, которые принимаются во внимание при диагностике и динамическом наблюдении за пациентами с глаукомой, относятся его следующие показатели: среднесуточное значение (включая асимметричность в парных глазах), минимальные и максимальные показатели в течение суток (пики), объем суточных флюктуаций и ортостатических колебаний [6-9]. В большинстве случаев, правильное определение средней величины уровня офтальмотонуса действительно позволяет оценить не только эффективность лечения, но и определить прогноз заболевания [10]. Вместе с тем, прогрессирование заболевания происходит и при т.н. «контролируемом» уровне ВГД, что подтверждает

разную индивидуальную чувствительность к повышенному уровню офтальмотонуса, а также о том, что существуют его иные характеристики, препятствующие стабилизации заболевания [11]. В последние два десятилетия продолжается полемика о целесообразности изучения на т.н. пиковых значений офтальмотонуса и его суточных колебаний (флюктуаций) [12]. В обоих случаях ключевое значение придается времени и месту измерения давления [13]. Например, было установлено, что с помощью обычной суточной тонометрии (2 раза в день, утро и вечер) повышение уровня ВГД у больных с диагностированной глаукомой обнаруживается в 82% случаев лишь на 10-е сутки наблюдения (Киселев Г.А., 1971). При сравнении средних и пиковых значений офтальмотонуса, измеренных в поликлинике и при круглосуточном мониторинге у больных с глаукомой на фоне терапии было выявлено, что у 51,7% пациентов пик повышения уровня ВГД наблюдался вне поликлиники, что в свою очередь в 79,3% случаев привело к изменению схемы лечения, включая назначенное хирургическое лечение почти в половине

случаев наблюдения [14]. Действительно, в большинстве случаев суточная тонометрия подразумевает лишь 2-х кратное измерение уровня ВГД, а в большинстве зарубежных работ упоминается об измерении офтальмотонуса каждые 2-3 часа в т.н. офисные (рабочие) часы. Однако даже в этом случае тонометрия остается недостаточно эффективной, так как сохраняются слишком большие интервалы между двумя соседними измерениями, что не позволяет в полной мере исследовать этот показатель. В связи с чем, были предприняты неоднократные попытки поиска оптимальной методики, позволяющей с/без увеличения кратности измерений получить возможность обнаружения пиковых значений в течении суток [15-19]. Интервалы исследования варьируются от 2-3 раз в день до ежеминутного, длительность проведения исследования - от 2 до 10 суток [20-22]. Один из современных способов исследования основан на изучении циркадной ритмики офтальмотонуса, в связи с чем разработаны и подтвердили свою эффективность специальные схемы, предназначенные как для амбулаторных учреждений, так и стационаров [23].

Изучение показателей офтальмотонуса у больных глаукомой также неотъемлемо связано со сравнением найденных колебаний уровня ВГД и установленными типами суточных флюктуаций, характерными для здоровых лиц [24]. Более полувека назад были определены следующие типы: нормальный (прямой, падающий, утренний), в этом случае уровень ВГД утром выше, а вечером ниже; обратный (возрастающий, вечерний) - утром уровень ВГД ниже, а вечером выше; дневной - максимальное повышение офтальмотонуса диагностируется в 12-16 часов; «двугорбая» кривая - утром давление поднимается, к полудню достигает своего максимума, затем падает и к 15-16 часам достигает своего минимума, после чего снова начинает повышаться до 6 часов вечера и постепенно снижаться в течение вечера и ночи; плоский - уровень ВГД в течение всех суток примерно один тот же; неустойчивый - колебания давления возможны в течение всех суток.

Однако все представленные методы измерения офтальмотонуса являются энергозатратными, зачастую сложны в исполнении и требуют достаточных усилий для их проведения, обладают умеренной степенью погрешности, а также могут способствовать возникновению осложнений у пациентов (например, при многократной инстилляции анестетиков или красителя в течении суток). Помимо этого, указанные выше и принимаемые во внимание в клинической практике показатели офтальмотонуса отражают лишь одну характеристику - его величину. Никакие другие показатели уровня ВГД до настоящего времени не принимались во внимание при изучении развития и прогрессирования заболевания.

Именно поэтому, так долго сохранялась актуальность в отношении поиска неинвазивной или малоинвазивной методики, позволяющей проводить круглосуточные исследования офтальмотонуса, которая завершилась появлением устройства Triggerfish (Sensimed, Швейцария), позволяющим непрерывно оценивать показатели уровня ВГД в течение суток, в том числе и во время сна пациента (без необходимости его пробуждения), которое, как известно, влияет на колебания офтальмотонуса [25]. Leonard M. et al. (2004, 2009) впервые использовали систему в эксперименте. Исследования проводилось на изолированных

свиных глазах, показав хорошее функционирование, что и предопределило возможность ее использования в клинической практике [26, 27]. В дальнейшем, целый ряд исследований подтвердил диагностическую ценность этого метода, обнаружив прямые средние и высокие корреляции между данными, поступающими от линзы в милливольтках (мВ) и абсолютными значениями офтальмотонуса [25]. Система Triggerfish была одобрена Европейскими контролирующими органами (класс CE, отметка устройства IIa) в 2009 году, и введена в протокол обследования больных с глаукомой в ряде европейских клиник. В марте 2016 года ее применение официально разрешено в США ([http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf14/den140017.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/den140017.pdf)) [28-30].

### Цель

Целью данной работы стало определение типов колебаний офтальмотонуса и скорости изменения уровня ВГД, при проведении круглосуточного мониторинга у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ до- и после оперативного лечения.

### Материал и методы

Научно-клиническое комбинированное динамическое исследование проводилось на базе офтальмологического отделения ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ (далее - «госпиталь») в период с октября 2013 года по февраль 2016 года. В итоговый протокол исследования были включены данные 17 человек (17 глаз; 12 женщин и 5 мужчин) с далеко зашедшей стадией ПОУГ. Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. Средний возраст пациентов составил 74 (64;79) лет с установленным анамнезом заболевания 3 (1;5) лет. Помимо рутинного офтальмологического обследования, включающего рефрактометрию, визометрию, биомикроскопию и измерение уровня ВГД по Маклакову (грузом 10 гр.), с дальнейшим пересчетом полученных данных с учетом их истинных значений ( $P_0$ ) по переводной линейке Нестерова-Егорова, были также применены дополнительные высокотехнологичные методы диагностики. В частности, всем пациентам было проведено круглосуточное мониторирование уровня ВГД, которое выполнялось с применением специальной системы, включающей в себя одноразовую мягкую контактную линзу (МКЛ) с датчиком, приемную периорбитальную антенну и записывающее устройство (ST 5000, № 2-R32-0105, Triggerfish, Sensimed, Швейцария) (Рис. 1 - 3).

Частью системы Triggerfish является гидрофильная МКЛ с имплантированным датчиком, основной элемент которого состоит из микропроцессора и двух платиново-титановых пластинок, чувствительных к изменению меры напряжения окружности. Для производства контактной линзы был выбран силикон вследствие его хорошей кислородной проницаемости и минимального водного поглощения (изменения не превышают 0,2% веса линзы), что делает его нечувствительным к уровню увлажнения глаза. Принцип действия системы в целом, основан на выявлении изменений кривизны роговицы вследствие колебаний офтальмотонуса. Флюктуации приводят к изменению формы глазного яблока, и, таким образом, дают возможность косвенно измерять уровень ВГД. Опытным путем было установлено,

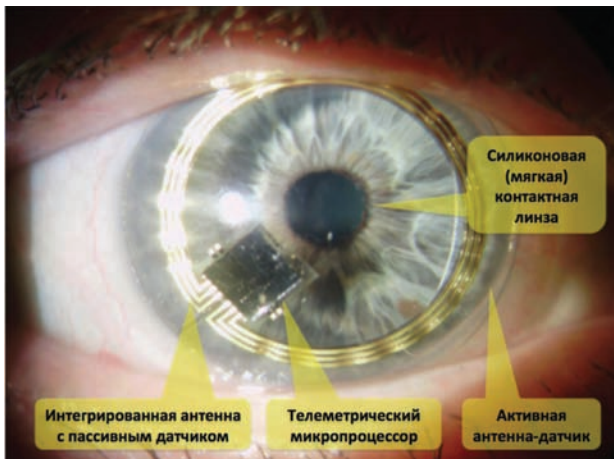


Рис. 1. Мягкая контактная линза с имплантированным датчиком на глазу пациента.



Рис. 2. Расположение приемной периорбитальной антенны.



Рис. 3. Положение записывающего устройства на груди пациента во время выполнения исследования. Примечание: у данного пациента, помимо записывающего устройства системы Triggerfish был также установлен монитор для круглосуточного мониторинга уровня артериального давления (на левой руке - манжета монитора АД (модель МНСДП-2, №05011544, Россия).

что изменение радиуса кривизны роговицы  $3 \times 10^{-6}$  м (при радиусе 7.8 мм) приводит к изменению уровня ВГД на 1 мм рт.ст. Актуальная математическая формула измерений представлена следующим образом:

$$\Delta IOP = \frac{\Delta r}{3 \cdot 10^{-6}}$$

Где,  $\Delta IOP$  - вариация изменения уровня ВГД (мм рт.ст.);  
 $\Delta r$  - изменение кривизны роговицы (мкм).

Датчики-антенны способны к восприятию и передаче колебаний в области лимба при хорошей степени адгезии. Микропроцессор посылает выходной сигнал (в милливольт-тах), пропорциональный силе изменения напряжения (Рис. 4).

Данные от МКЛ передаются по беспроводной сети к периорбитальной антенне, фиксированной вокруг глаза пациента, которая, в свою очередь связана с портативным записывающим устройством тонким и гибким изолированным кабелем. Круглосуточное питание записывающего устройства, помещаемого на груди пациента производится за счет перезаряжаемых аккумуляторов. В настоящее время доступны линзы в 3-х различных комплектациях, для разных диаметров роговиц. Система позволяет оценивать и записывать колебания уровня ВГД в режиме реального времени в течение 24 часов. Запись производится около 30 секунд приблизительно каждые 5 минут, в общей сложности обеспечивая 288 измерений за сутки. Задержка передачи информации от линзы к записывающему устройству не превышает 1 секунды. Зарегистрированные профили передаются и визуализируются графически на компьютере с помощью прилагаемой программы. С целью определения точности измерений используемой системы Triggerfish и определения взаимоотношений между показателями офтальмотонуса в этом исследовании, всем пациентам производилось тонометрия по Маклакову до надевания и после снятия контактной линзы. Применение данной технологии было разрешено и утверждено Этическим комитетом госпиталя (протокол от сентября 2013 года). Исследование площади диска зрительного нерва (ДЗН), показателей нейроретинального пояса (НРП) и экскавации производились методом сканирующей лазерной офтальмоскопии при помощи Heidelberg Retina Tomograph 3 с версией программы 1.9.10.0 (Heidelberg Engineering, Германия). Спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ) выполнялась с использованием прибора Spectralis, с версией программного обеспечения Glaucoma Module Premium Edition 6,0 (Heidelberg Engineering, Германия) для исследования показателей толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Статическая автоматическая периметрия (САП) производилась на 2 (двух) аппаратах Humphrey 750i (Carl Zeiss Meditec Inc., США). Для определения показателей средней светочувствительности сетчатки (MD) и ее стандартного отклонения (PSD) использовалась программа пороговой периметрии SITA Threshold (30-2). Исследование вязко-эластичных свойств глаза (корнеальный гистерезис и фактор резистентности роговицы), а также показатели роговично-компенсированного уровня ВГД и офтальмотонуса по Гольдману проводились на пневмотонометре с электронно-оптическим компенсатором регистрации рогович-



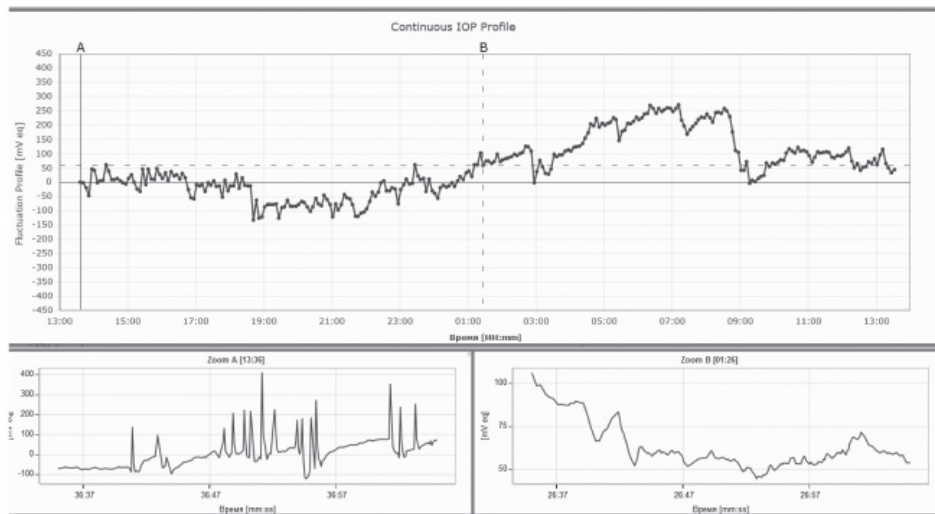


Рис. 4. Пример записи измерений, производимых системой Triggerfish. В верхней части расположен основной график, отражающий 288 измерения в течении суток, в нижней - два графика, характеризующие стабильность положения МКЛ днем и ночью. По шкале X расположено время суток (часы и минуты), по шкале Y - изменения, регистрируемые линзой, в милливольтках.

ных деформаций Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc., США). Исследование внесенных в протокол данных морфофункциональных исследований (кроме показателей офтальмотонуса) производились в интервале от 10 до 12 часов утра. Дизайн работы был следующим: на первом этапе происходило уточнение данных анамнеза заболевания и заполнение протоколов исследования. Далее следовало предоперационное обследование и выполнялось хирургическое пособие. Контрольный осмотр производился по мере необходимости, и, в обязательном порядке ровно через 3 (три) месяца после оперативного лечения, с выполнением аналогичного объема исследований. Обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версии 10,0, StatSoft Inc., США). Приводимые параметры представлены в формате: Me ( $Q_{25\%}; Q_{75\%}$ ), где Me - медиана,  $Q_{25\%}$  и  $Q_{75\%}$  - квантили. При сравнении нескольких

независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок - Z-аппроксимация U-критерия Манна-Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась Z-аппроксимация T-критерия Вилкоксона. С целью анализа взаимосвязи между признаками использовали непараметрический ранговый г-коэффициент корреляции Спирмена, а критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $p < 0.05$ .

### Результаты

Согласно утвержденного протокола, всем пациентам были выполнены дополнительные исследования, необходимые для верификации диагноза. В Таблице 1 суммированы результаты морфофункциональных показателей на момент включения пациентов в исследование (до операции).

Табл. 1. Морфофункциональные характеристики зрительного анализатора пациентов на момент включения в исследование,  $n=17$ , Me ( $Q_{25\%}; Q_{75\%}$ ).

Показатели вязко-эластичных свойств, мм рт.ст.		Показатели ДЗН, мм <sup>2</sup>		Показатели СНВС, мкм				Показатели периметрии, дБ	
КГ	ФРР	площадь	Э/Д	верхний	нижний	темпоральный	назальный	MD	PSD
8,9 (7,6;9,5)	8,6 (8,5;9,1)	1,85 (1,83;2,48)	0,63 (0,51;0,82)	54 (48;63)	51 (48;78)	31 (30;43)	42 (31;56)	-20,99 (-22,8;-19,2)	9,51 (5,48;11,2)

КГ - корнеальный гистерезис, ФРР - фактор резистентности роговицы, Э/Д - отношение максимального размера экскавации к диаметру ДЗН; MD - среднее отклонение (показатель САП), PSD - паттерн стандартная девиация (отклонение, показатель САП).



В Таблице 2 приведены результаты измерения офтальмотонуса на момент включения пациентов в исследование (до операции).

согласно рекомендаций компании - производителя). В первый раз такой пересчет выполнялся до операции, во втором случае, учитывались и сравнивались результаты

Табл. 2. Показатели офтальмотонуса на момент включения в исследование, выполненные с использованием тонометрии по Маклакову и прибора ORA, n=17, Me ( $Q_{25\%}$ ;  $Q_{75\%}$ ).

Показатели офтальмотонуса при измерении на пневмотонометре с электронно-оптическим компенсатором регистрации роговичных деформаций		Тонометрия по Маклакову с пересчетом по измерительной линейке Нестерова-Егорова
уровень ВГД по Гольдману, $P_0$ , мм рт.ст.	роговично-компенсированный уровень ВГД, мм рт.ст.	истинный уровень ВГД, $P_0$ , мм рт.ст.
17,1 (11,7; 18,7)	20,4 (13,5; 20,4)	20 (17;22)

Представленные в таблице данные демонстрируют сопоставимые значения показателей уровня ВГД при измерении тонометром Маклакова (с пересчетом истинных значений) и при выполнении пневмотонометрии с использованием электронно-оптического компенсатора регистрации роговичных деформаций ( $p>0.05$ ). Вместе с тем, при анализе этих результатов может сложиться превратное впечатление о целесообразности выполнения антиглаукомной операции, т.к. уровень офтальмотонуса находится в пределах зоны компенсации. Следует отметить, что оперативное лечение выполнялось вследствие неэффективности других методов лечения и установленного прогрессирования заболевания.

Основной проблемой в рамках исследований с использованием системы Triggerfish с момента появления экспериментальной модели, и до внедрения коммерческой версии, оставалась правильная трактовка полученных результатов и корреляция с данными рутинной тонометрии.

после операции. В обоих случаях была установлена прямая сильная корреляция (Табл. 3). Отдельно фиксировались результаты тонометрии, выполненной после снятия МКЛ.

Выполненное хирургическое лечение привело к ожидаемому и статистически достоверному понижению уровня офтальмотонуса. Уровень ВГД ( $P_0$ ) был снижен с 20 (17;22) мм рт.ст до 13 (11;18) мм рт.ст. ( $p<0,02$ ). При этом, по данным рутинной тонометрии после операции уровень ВГД ( $P_0$ ) составил 13,00 (11;18) мм рт.ст., а по данным Triggerfish - 12,6 (10,9;18,3) мм рт.ст. ( $p>0,05$ ).

Следующим этапом исследования стало сопоставление данных офтальмотонуса и времени его изменений в течение суток с целью определения новых производных показателей, характеризующих компенсацию уровня ВГД после оперативного лечения (Табл. 4). К числу таких показателей мы отнесли оригинальные производные: среднюю скорость изменения офтальмотонуса в течении суток, скорость подъ-

Табл. 3. Корреляция между данными рутинной тонометрии ( $P_0$ ) на момент надевания МКЛ и значениями офтальмотонуса, полученными при помощи системы Triggerfish, до и после оперативного лечения, n=17.

	ВГД ( $P_0$ ) до операции	Первое измерение при помощи системы Triggerfish до операции	ВГД ( $P_0$ ) после операции	Первое измерение при помощи системы Triggerfish после операции
уровень ВГД ( $P_0$ ) до операции	-	0,95	0,15	0,02
первое измерение при помощи системы Triggerfish до операции	0,95	-	0,13	-
уровень ВГД ( $P_0$ ) после операции	0,15	0,13	-	0,98
первое измерение при помощи системы Triggerfish после операции	0,02	-	0,98	-

И, хотя, в настоящее время, уже утверждены рекомендации по пересчету значений, полученных при помощи системы для современного мониторинга уровня ВГД в данные «классической» тонометрии, необходимость тщательной оценки все еще сохраняется. В рамках этой работы мы дважды проверяли взаимоотношение между показателями тонометрии по Маклакову (с пересчетом по измерительной линейке Нестерова-Егорова в показатели истинных значений) и результатами, полученными при помощи системы Triggerfish. В обоих случаях сравнение проводилось между данными тонометрии по Маклакову и данными системы, полученными через 5 минут после надевания МКЛ (пересчет

ема и спуска, а также продолжительность плато в точке минимального снижения уровня ВГД (интервал колебаний  $\leq 1$  мм рт.ст., что подразумевает исключение погрешности при измерении офтальмотонуса тонометром Маклакова) и количество абсолютных пиков колебаний между  $>1\leq 2$  и между  $>2\leq 3$  мм рт.ст. (Табл. 4).

Максимальный уровень ВГД (пик) до операции бы отмечен около 4-х часов утра (24,43 мм рт.ст.), и после хирургического лечения он снизился до 14,97 мм рт.ст., сместившись к более поздней утренней временной зоне (около половины восьмого утра). Минимальный пик офтальмотонуса до операции был зарегистрирован днем (около 16 часов), и

Табл. 4. Характеристики пиковых значений офтальмотонуса до и после оперативного лечения, n=17, абс.

	До операции		После операции		Достоверность отличий, p/Z
	время суток, час/мин	уровень ВГД, мм.рт.ст.	время суток, час/мин	уровень ВГД, мм.рт.ст.	
максимальный уровень ВГД, мм рт.ст.	03-45	24,43	07-35	14,97	0,017 2,366432
минимальный уровень ВГД, мм рт.ст.	16-15	21,10	18-10	13,11	0,017 2,366432
уровень среднесуточных колебаний ВГД, мм рт.ст.		3,33		1,86	0,017 2,366432
достоверность отличий, p/Z	-	0,017 2,366432	-	0,017 2,366432	-

составил 21,1 мм рт.ст., а после операции «сместился» на 2 часа в зону вечера (18 часов; 13,11 мм рт.ст.). В обоих случаях, относительное понижение уровня ВГД от исходного составило 38,72% и 37,88% соответственно. В целом, был зафиксирован сдвиг пиковых значений офтальмотонуса на 4 часа (при анализе максимальных пиковых значений) и на 2 часа (при анализе минимальных показателей). Также было отмечено уменьшение суточных флюктуаций уровня ВГД до и после операции: изменения составили почти 100%.

Зная минимальные и максимальные значения уровня офтальмотонуса и соответствующие им временные показатели, мы вычислили среднюю скорость изменения уровня ВГД для данного промежутка времени, которая была определена по формуле:

$$V = \frac{\text{ВГД max} - \text{ВГД min}}{T \text{ max} - T \text{ min}}$$

Где, V - скорость изменения ВГД (мм рт.ст./мин);  
**ВГД max** - уровень максимального значения ВГД (мм рт.ст.);  
**ВГД min** - уровень минимального значения ВГД (мм рт.ст.);

T max - время суток, когда ВГД имеет максимальное значение (часы и минуты);

T min - время суток, когда ВГД минимальное значение (часы и минуты).

Было установлено, что изменение показателя скорости уровня ВГД связано с изменением его пиковых значений и продолжительности плато в точке минимального понижения уровня ВГД. Эти данные представлены в Таблице 5.

Обращает внимание производный параметр офтальмотонуса «средняя скорость» изменения уровня ВГД в течение суток. После оперативного лечения скорость понизилась до 0,00129 мм рт.ст./мин, или на 43,9% от предоперационного уровня. Эти изменения согласуются со снижением показателя «скорости подъема» офтальмотонуса, составившего 0,00183 мм рт.ст./мин. (-65,7%) после операции (p<0,001). Вместе с тем, после хирургического лечения значительно повысился показатель «скорости спуска» уровня ВГД (с 0,00183 до 0,00558 мм рт.ст./мин., в два раза (p<0,001). Кроме этого, было обнаружено, что до операции в 34,3% случаев колебания уровня офтальмотонуса были в интервале от 2 до 3 мм рт.ст., и еще в 0,05% случаев превышали этот порог, в то время как после оперативного лечения во всех случаях наблюдений порог колебаний не превысил 2

Табл. 5. Производные показатели офтальмотонуса до и после операции, n=17.

	До операции	После операции	Достоверность отличий, p
средняя скорость изменения уровня ВГД в течении суток, мм рт.ст./мин.	0,0023	0,00129	0,001
средняя скорость подъема уровня ВГД, мм рт.ст./мин.	0,00533	0,00183	0,001
средняя скорость спуска уровня ВГД, мм рт.ст./мин.	0,00183	0,00558	0,001
продолжительность плато в точке минимального понижения уровня ВГД, мин.	475	710	0,001
количество пиков колебаний уровня ВГД более >1≤2 мм рт.ст, абс./%	80 27,7	-	0,001
количество пиков колебаний уровня ВГД более >2≤3 мм рт.ст, абс./%	99 34,3	-	0,001

мм рт.ст. Установленные оригинальные производные характеристики, вкпе со значительным увеличением продолжительности плато в точке минимального снижения уровня офтальмотонуса (на 49,5%,  $p < 0,001$ ) свидетельствуют о компенсации уровня ВГД, в частности, и, могут быть подтверждением как эффективности проведенного хирургического лечения, так и стабилизации глаукомного процесса, в целом, конечно, при продолжении проведения динамического наблюдения (Рис. 5).

менений, так и утренних. В нашем случае, пролонгация с колебаниями не более 1 мм рт.ст. была отмечена с 10-45 утра до 00-15 ночи после операции, и составила около половины суток, в то время, как до хирургического лечения этот промежуток находился в интервале с 13-45 до 20-00 ( $p < 0,001$ ). Кроме этого, для предоперационного графика офтальмотонуса было характерно наличие большего числа пиковых колебаний, в абсолютных значениях ( $p < 0,001$ ).

В соответствии с полученными результатами мы уста-

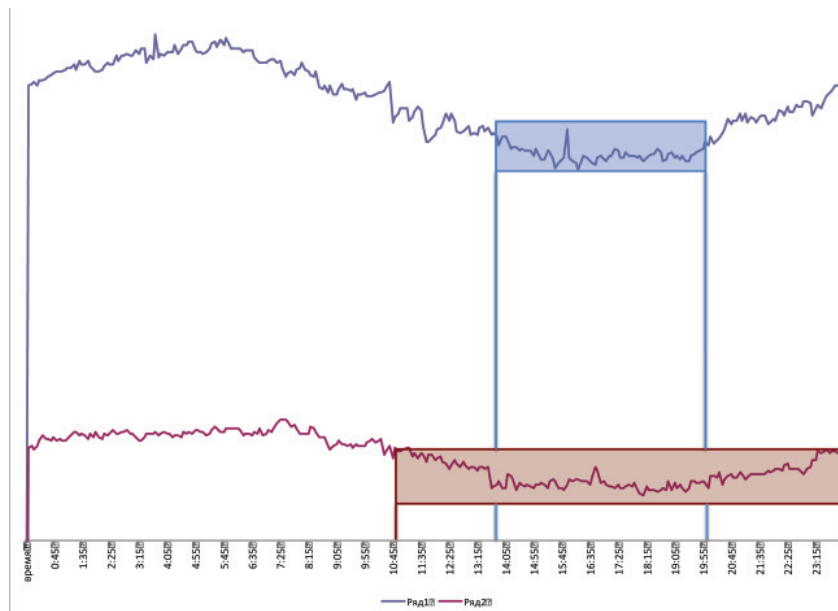


Рис. 5. Схематическое изображение продолжительности плато в точке минимального снижения уровня офтальмотонуса (прямоугольники синего и красного цветов). Ряд 1 - график показателей офтальмотонуса до операции, ряд 2 - после операции.

Из приведенной схемы видно, что продолжительность плато равномерно расширилась как в сторону вечерних из-

новили, что до операции происходит быстрый подъем уровня офтальмотонуса и его медленный спуск, что является

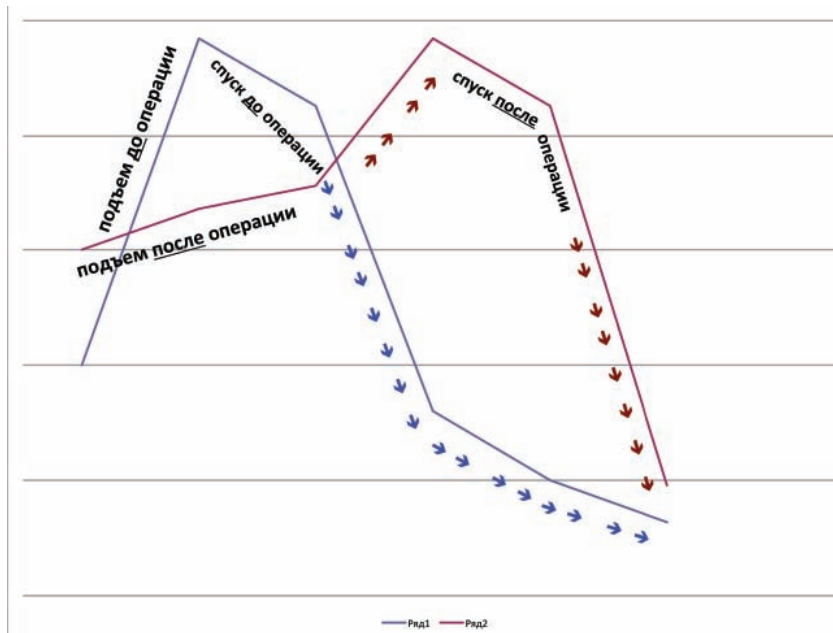


Рис. 6. График схематического изменения скорости уровня ВГД до и после операции. Ряд 1 - график показателей скорости офтальмотонуса до операции, ряд 2 - после операции.

свидетельством недостаточной эффективности максимальной возможной гипотензивной антиглаукомной терапии, которую пациенты получали на тот момент. В то же время, после операции подъем уровня офтальмотонуса происходит более медленно, чем его спуск, что подтверждает эффективность проведенного оперативного лечения вследствие и, по всей видимости, определяется размером сформированной фистулы. Во всех случаях изменения носили статистически достоверный характер ( $p < 0,001$ ). Результаты «скорости подъема» и «скорости спуска» офтальмотонуса в интервале 2-х часов наблюдения схематически представлены на Рисунке 6.

### Заключение

Исследования в области диагностики и динамического наблюдения пациентов с глаукомой по-прежнему сконцентрированы на поиске показателей, которые могут обеспечить объективную картину заболевания. К числу таких показателей в большинстве случаев относят именно характеристики офтальмотонуса, как наиболее распространенные, доступные для интерпретации и изученные в клинической практике. Вместе с тем, даже правильное установление средней величины уровня офтальмотонуса не всегда позволяет оценить эффективность лечения, определить необходимость смены тактики лечебного процесса и прогноз заболевания.

Данном исследовании продемонстрирована гипотензивная эффективность хирургического лечения глаукомы в раннем послеоперационном периоде и установлен ряд оригинальных показателей офтальмотонуса, на основании которых можно подтвердить необходимость проведения такого лечения. В процессе динамического наблюдения за пациентами с далеко зашедшей стадией глаукомы до и после оперативного лечения было установлено понижение среднего уровня ВГД на 35% от исходного. Также статистически достоверно в раннем послеоперационном периоде понизились: максимальное и минимальное пиковые значения уровня офтальмотонуса (38,72% и 37,88% соответственно) и объем суточных флюктуаций (с 3,36 мм рт.ст. до 1,86 мм рт.ст.), что свидетельствует в пользу эффективности проведенного хирургического лечения.

Наряду с вышеуказанными рутинными характеристиками уровня ВГД впервые были предложены новые расчетные показатели, такие как: средняя скорость изменения офтальмотонуса в течение суток, скорость «подъема» и «спуска» офтальмотонуса, а также «продолжительность плато» в точке минимального снижения офтальмотонуса и количество патологических пиков колебаний, подсчет которых стал возможным вследствие появления новой диагностической системы Triggerfish (Sensimed, Швейцария), позволяющей проводить малоинвазивное круглосуточное мониторирование уровня ВГД.

Было установлено, что «средняя скорость» изменения уровня ВГД после оперативного лечения понижается на 43,9%. Эти изменения согласуются со снижением уровня офтальмотонуса, в целом, при понижении показателя «скорости подъема» офтальмотонуса (-65,7%) и увеличением в два раза его «скорости спуска», в частности. Проведенное хирургическое лечение привело к увеличению продолжительности плато (на 49,5%), в точке минимального снижения уровня офтальмотонуса и пролонгация плато за счет равномерного расширения дневной устойчивой зоны без

патологических флюктуаций, составившей почти 12 часов в течение суток, а также статистически достоверного уменьшения количества патологических пиков.

Установленные результаты могут быть использованы для проведения дополнительных исследований в области диагностики и мониторинга глаукомного процесса, в том числе в случаях мнимой компенсации или субкомпенсации уровня офтальмотонуса. Данные этого исследования являются предварительными, что предполагает его продолжение.

### Литература:

1. Нестеров А.П., Егоров Е.А. О патогенезе глаукоматозной атрофии зрительного нерва // Офтальмол. журнал. 1979. № 7. С. 419-22 [Nesterov A.P., Egorov E.A. About the pathogenesis of glaucomatous optic nerve atrophy // Ophthalmology J. (USSR) 1979. № 7. P. 419-22 (in Russian)].
1. Нестеров А.П. Глаукомная оптическая нейропатия // Вестн. офтальмол. 1999. №4. С. 3-6 [Nesterov A.P. Glaucomatous optic neuropathy // Vestn. Ophthalmol. 1999. №4. P. 3-6 (in Russian)].
2. Varma R., Hwang L.-J., Grunden J.W., Bean G.W. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials. Am. J. Ophthalmol. 2008. Vol. 145 (2). P. 336-342.
3. Водовозов А.М. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме. Волгоград: БИ, 1991. 160 с. [Vodovozov A.M. Tolerance and intolerance intraocular pressure in glaucoma. Volgograd: BI, 1991. 160 p. (in Russian)].
4. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под редакцией Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с. [National glaucoma guidelines: for medical practitioners / under the editorship of E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Erichev. M.: GEOTAR-Media, 2015. 454 p. (in Russian)].
5. Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции // Клини. офтальмол. 2001. №2. С. 38-40 [Alexeev V.N., Egorov E.A., Martynova E.B. Intraocular pressure levels distribution in normal population // Clin Ophthalmol. (Russia) 2001. №2. P. 38-40 (in Russian)].
6. Bergea B., Bodin L., Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma // Ophthalmology. 1999. Vol. 106. P. 997-1004.
7. Asrani S.G., Zeimer R., Wilensky J. Large diurnal fluctuations in IOP are an independent risk factor in glaucoma patients // J. Glaucoma. 2000. Vol.9 (2). P. 134-142.
8. Realini T., Barber L., Burton D. Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with and without glaucoma // Ophthalmology. 2002. Vol. 109 (7). P. 1367-1371.
9. Куроедов А.В., Городничий В.В., Цалкина Е.Б. и др. О корреляционных взаимоотношениях между суточными колебаниями внутриглазного давления и морфометрической структурой диска зрительного нерва // Офтальмология. 2006. №1. С. 43-48. [Kuroedov A.V., Gorodnichij V.V., Calkina E.B. et al. Correlation relationship between daily fluctuations in intraocular pressure and morphometric structure of the optic nerve // Ophthalmology. (Russia) 2006. №2. P. 43-48 (in Russian)].
10. Oliver J.E., Hattenhauer M.G., Herman D. Blindness and glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision // Am. J. Ophthalmol. 2002. Vol.133. P.764-772.
11. Harris A., Chung H.S., Ciulla T.A. Progress in measurement of ocular blood flow and relevance to our understanding of glaucoma and age-related macular degeneration // Prog. Retin. Eye Res. 1999. Vol.18. P. 669-687.
12. Hughes E., Spry P., Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review // J. Glaucoma. 2003. Vol.12 (3). P. 232-236.



13. Barkana Y., Anis S., Liebmann J. et al. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2006. Vol.124 (6). P.793-797.
14. Нестеров А. П. Гидродинамика глаза. М.: Медицина, 1968. С.144. [Nesterov A.P. Hydrodynamics of eyes. M.: Medicine, 1968. P. 144. (in Russian)]
15. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. М.: Наука, 1974. С. 381. [Nesterov A.P., Bunin A. Ja., Kacnel'son L.A. Intraocular pressure. Physiology and pathology. M.: Science, 1974. P. 381 (in Russian)]
16. Волков В.В., Сухинина Л.Б., Устинова Е.И. Глаукома, пре-глаукома, офтальмогипертензия. Л.: Медицина, 1985. С. 216. [Volkov V.V., Suhinina L.B., Ustinova E.I. Glaucoma, pre-glaucoma, ophthalmohypertension. L.: Medicine, 1985. P 216. (in Russian)]
17. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина, 2001. С. 350. [Volkov V.V. Glaucoma pseudonormal pressure. M.: Medicine, 2001. P.350. (in Russian)]
18. Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы (на основе представлений о ее патогенезе) // Глаукома. 2004. №1. С.57-67. [Volkov V.V. The three-classification of open-angle glaucoma (based on representations about its pathogenesis) // Glaucoma (Russia). 2004. №1. С. 57-67. (in Russian)]
19. Lusky M., Ticho U., Glovinsky J. A comparative study of two dose regimens of latanoprost in patients with elevated intraocular pressure // Ophthalmology. 1997. Vol. 104(10). P.1720-1724.
20. Hoh H., Schwanengel M. Continuous intraocular pressure measurement over several days with the Codman-Microsensor case report // Klin. Monatsblatter Fur Augenheikunde. 1999. Vol.215(3). P.186-196.
21. Sacca S., Marletta A., Pascotto A. et al. Daily tonometric curves after cataract surgery // Br. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 85(1). P.24-29
22. Астахов Ю.С., Устинова Е.И., Катинас Г.С. и др. О традиционных и современных способах исследования колебаний офтальмотонуса // Офтальмол. ведомост. 2008. №2. С.7-12. [Astahov Ju.S., Ustinova E.I., Katinas G.S. About the traditional and modern methods of IOP research fluctuations // Ophthalmol. Vedomost. 2008. №2. P.7-12 (in Russian)]
23. Самойлов А.Я. Диагностика глаукомы (в кн. Руководство по глазным болезням) / Под ред. В.Н. Архангельского. М.: Медгиз, 1960. т.II. кн.2. С.577-601. [Samojlov A.Ja. Diagnosis of glaucoma (in the book. The eye diseases guide) / ed. V.N. Arhangel'sky. M.: Medgiz, 1960. Vol. II. Book.2. P.577-601. (in Russian)]
24. Mansouri K., Shaarawy T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients with open angle glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 2011.Vol.95 (5). P.627-629.
25. Leonardi M., Leuenberger P., Bertrand D. First steps toward noninvasive intraocular pressure monitoring with a sensing contact lens // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. Vol.45 (9). P.3113-3117.
26. Leonardi M., Pitchon E.M., Bertsch A. Wireless contact lens sensor for intraocular pressure monitoring: assessment on enucleated pig eyes // Acta Ophthalmol. 2009. Vol.87(4). P.433-437.
27. SENSIMED Triggerfish® summary technical documentation (STED) ST-MAN-001-E.- P.133.
28. De Moraes C.G., Jasien J.V., Simon-Zoula S. et al. Visual field change and 24-hour IOP-related profile with a contact lens sensor in treated glaucoma patients // Ophthalmology 2016. Vol.123. P.744-753.
29. U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf14/den140017.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/den140017.pdf) (дата обращения 02.04.2016).

## Глаукома или Вариант на нормата. Предизвикателството на големите дискове

Б. Самсонова

Българо-Американски очен център „Prolight“, София

## Glaucoma or normal variant. The challenge of large optic disks

B. Samsonova

Bulgarian-American eye center „Prolight“, Sofia

### Резюме

**Цел:** Да представим и обсъдим няколко гранични случая при пациенти с големи дискове и големи екскавации, суспектни за глаукома, както и да очертаем диапазона на нормалната вариабилност в структурата на диска на зрителния нерв и НФС.

**Материал и методи:** Представяме четири клинични случая на здрави лица, трима мъже и една жена, при които при очен преглед са установени големи физиологични екскавации на двете папили. Пациентите са насочени към нас за провеждане на допълнителни изследвания, включващи компютърна периметрия, ОСТ и фундусфотография.

Граничните случаи между норма и патология в диагностиката на глаукомата представляват сериозно предизвикателство към професионализма ни. Изискват повече наблюдение, проследяване в динамика и отчитане на значението на детайлите за поставяне на точната диагноза.

**Заключение:** Анализът на рядко срещаните варианти на норма, съмнителни за патология е необходим, за изграждане на критерии, по които тези случаи да бъдат разграничавани от патологията със сигурност, за да се избегне хипердиагностиката и провеждане на ненужна терапия при тях.

**Ключови думи:** глаукома, размер на оптичния диск, големи оптични дискове.

### Abstract

**Aim:** To present and discuss several borderline cases of patients with large optic discs and big cup/disc area ratio, suspicious for glaucoma and to determine the range of normal variability of optic disk and retinal nerve fiber layer.

**Material and methods:** We represent four clinical cases of healthy people, three men and one woman with large discs and big cup/disc area ratios. They were sent to us for additional examinations including computer assisted perimeter, OCT and fundus photography.

The borderline cases between normal findings and pathological one in glaucoma are a big challenge for professionalism of ophthalmologists. They demand more observation, following-up in dynamics and emphasizing the significance of details in making the exact diagnosis.

**Conclusion:** Analysis of rare normal variants in the population suspicious for glaucoma is necessary to build up criteria, according to which to differentiate those more successfully from pathologic ones thus avoid misdiagnosing and unnecessary treatment of them.

**Key words:** glaucoma, optic disk size, large optic disks.

### Увод

Граничните случаи в диагностика на глаукома са едно от най-големите предизвикателства в клиничната практика. Появата на компютърната периметрия даде възможност да се регистрират по-рано дефекти в зрителното поле при пациенти с глаукома, както и да се проследяват по-прецизно функционалните промени в динамика. Днес разполагаме и с ОСТ апаратите, които позволяват детайлно изследване на структурата на оптичния диск и неврофибрилерния слой. Възможността да изследваме едновременно структура

и функция при пациенти с глаукома или съмнителни за глаукома наложи преосмисляне на някои аспекти в науката. Оказва се, че при глаукомните пациенти е налице изключително структурно многообразие, особено при случаите с начална глаукома или съмнителни за такава. Промените в структурата и функцията се развиват право пропорционално само при напредналите стадии на глаукома и то пак с елемент на индивидуална вариабилност. При началните стадии можем да констатираме съчетание от нормална структура със загуба на функция или обратното,

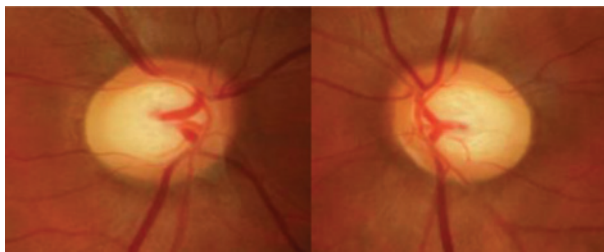
патологична структура, съчетана с перфектна функция. Именно това налага задължителното комбинирано провеждане на изследванията периметрия и OCT при поставяне на диагнозата глаукома или при проследяване на вече диагностицирани случаи. Споделянето на клинични случаи с гранични показатели на структура и функция, съмнителни за глаукома е от голямо практическо значение за разкриване на възможната нормална вариабилност и очертаване на стратегически подход при оценка на състоянието при тези пациенти. Така бихме избегнали хипердиагностиката и провеждане на ненужна терапия.

Голямата папила има по-изразена екскавация от малката папила, без това все още да означава патология. Колкото е по-голям дискът при здрав човек, толкова е по-голяма екскавацията му [3].

Нормалната екскавация обикновено е с размер 0.3 - 0.4 п.д. и обикновено не надминава 0.6 п.д. Подобни по-големи екскавации до 0.5 - 0.6 п.д. се срещат в 5% - 8% от изследваните здрави лица" [2]. Като специфични за наличието на глаукомна невропатия, Migdal (1996) посочва следните признаци: вертикално C/D отношение по-голямо от 0.6 с прозиране на дупките на lamina cribrosa" [1]. В бялата популация размерът на оптичния диск варира от 1.70 кв. мм до 2.89 кв. мм [7, 11]. Средният размер на оптичния диск сред бялата популация е 2.10 кв.мм -2.35 кв.мм [6]. Африканци и Американци имат по-големи оптични дискове в сравнение с останалите раси. Средният размер на техните папили варира от 2.14 кв. мм [4] до 3.75 кв. мм [4, 14] в сравнение с от 1.73 кв. мм [4] до 2.63 кв. мм [4] при бялата раса [5, 8, 9, 10, 13, 18, 19, 20] и от 2.46 кв. мм [4] до 2.67 кв. мм [4] при испанци [4, 6], както и от 2.47 кв. мм [4] до 3.22 кв. мм [4] при Азиатци [14, 17, 18]. Установено е, че големите оптични дискове имат повече оптични нервни влакна от малките дискове [16]. Цитираните данни от литературата ясно очертават рамката на допустимата норма в структурата на оптичния диск и основанието ни да считаме екскавация над 0.6 п.д. за силно suspectна за патология. Анализът на рядко срещаните случаи на норма, съмнителни за патология е необходим, за изграждане на критерии, по които тези случаи да бъдат разграничавани от патологията със сигурност.

### Цел

Да разгледаме клинични случаи на пациенти, които се явяват анатомични изключения в популацията на бялата раса, заради големият размер на дисковете на зрителните им нерви над 2.9 кв.мм и съответните на това големи екскавации над 0.6 п.д. Пациентите са насочени към нас с диагноза suspectна глаукома за провеждане на



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

допълнителни специализирани изследвания и уточняване на статуса.

### Материал и методи

Представяме четири клинични случая на здрави лица, трима мъже и една жена, при които при очен преглед са установени големи физиологични екскавации на двете папили. С цел уточняване на статуса, на всички бе проведено изследване на зрителна острота, тонометрия по Голдман, ултразвукова пахиметрия, гониоскопия, фундус фотография с фундус камера Canon-CX-1, компютърна периметрия с Humphrey field analyzer (Zeiss) програма Central 30-2 Threshold test, OCT със Stratus Zeiss, програми: Fast mac, Fast optic disk, Fast RNFL.

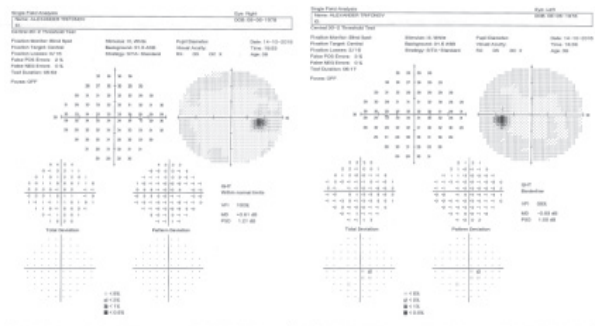
### Случай 1.

Мъж на 38 г. Пациентът е насочен към нас за обстойно изследване поради съмнение за глаукома, заради големите екскавации на оптичните дискове.

VOD=1.0, VOS=1.0, TOD=15 mmHg, TOS=17 mmHg, CCT OD=511/+3/ μm, OS=518/+2/ μm. Гониоскопия: Камерен ъгъл отворен 3-4 ст. в цялата циркумференция двустранно, умерено пигментиран трабекулум. Периметри двустранно в норма.

### Резултати и обсъждане

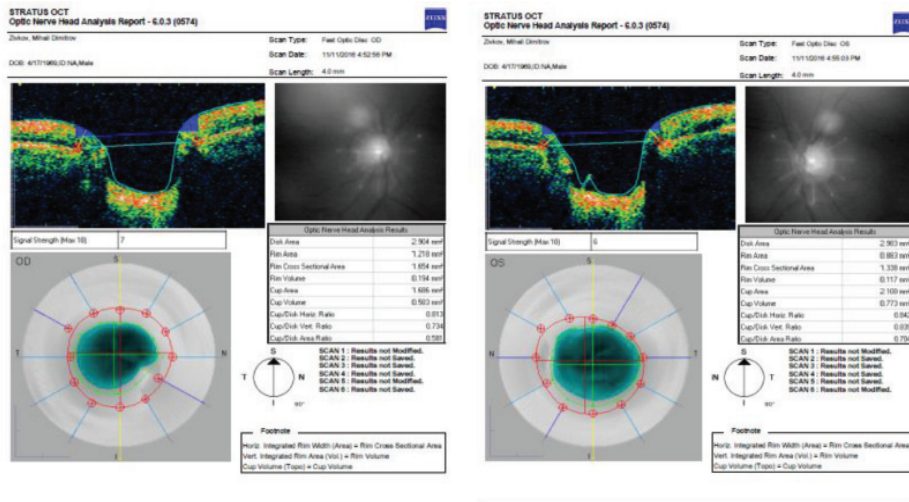
Касае се за млад пациент с тънки роговици и периметри двустранно в норма (Фиг. 2). След корекция, съобразно данните от пахиметрията, вътреочното налягане остава отново в границите на нормата  $\leq 21$ . Фундусфотографията (Фиг. 1), както и OCT изображенията на оптичните дискове (Фиг. 3), разкриват папили с рядко голяма площ 3.4 кв. мм за десен диск и 3.2 кв. мм за ляв. Съотношението екскавация/диск е 0.56 п.д. за дясно око и 0.63 п.д. за лявото. Съответно на големите по площ папили са налице и по-големи физиологични екскавации, разликата между които не надхвърля 0.2 п.д. (Фиг. 3). Видимо в двете папили прозира Lamina cribrosa. Кривите на разпределение на неврофибрилите показва изключително добро съвпадане за двете очи, което говори за симетрично разпределение на влакната в двете ретини (Фиг. 4). Те се движат по горна граница на диапазона на нормата, а това говори за наличие на значително количество неврофибрили. Макулите са в норма, с дебелина в назалните сектори малко по-голяма от средностатистически очакваната, което корелира с големите дискове и дебелия неврофибрилерен слой (Фиг. 4). Въпреки видимо по-големите физиологични екскавации с прозираща ламина криброза, на този етап



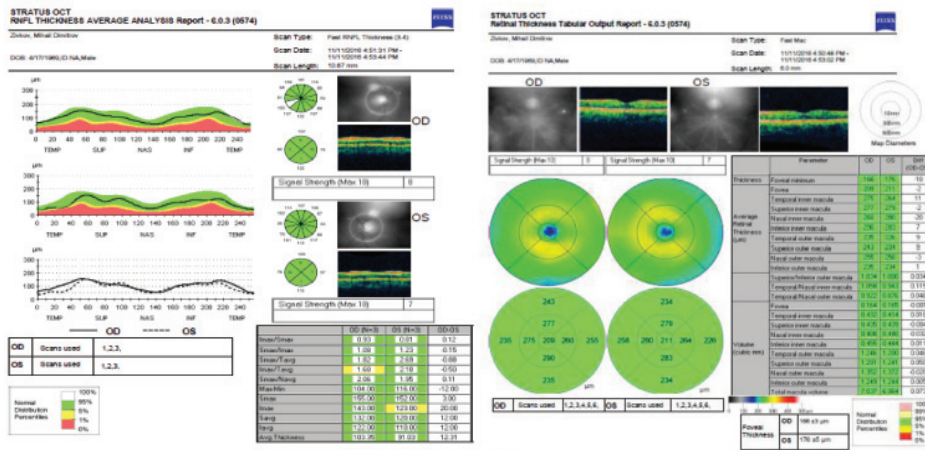
Фиг. 2. Компютърна периметрия с Humphrey field analyzer (Zeiss), Central 30-2 Threshold test.







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



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

2.9 мм. кв за десен диск и 3.0 мм кв за ляв. Съотношението екскавация/диск е 0.58 п.д за дясно око и 0.7 п.д. за лявото. Съответно на големите по площ папили са налице и по-големи физиологични екскавации, разликата между които не надхвърля 0.2 п.д. (Фиг. 7). Кривите на разпределение на неврофибрилите показва изключително добро съвпадане за двете очи, което говори за симетрично разпределение на влакната в двете ретини (Фиг. 8). Добрата симетрия на кривите на НФС не говори в полза на диагнозата глаукома. Отново те се движат по горна граница на диапазона на нормата, а това говори за значителни количества нервни влакна. Макулите са с нормална дебелина. Въпреки видимо по-големите физиологични екскавации с прозираща ламина криброза и наличната перипапиларна атрофия, на този етап със сигурност можем да изключим наличие на глаукома, поради липсата на структурни и функционални патологични находки, установени с OCT и компютърна периметрия.

**Случай 3.**

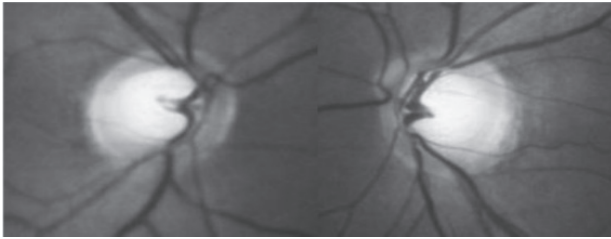
Жена на 43 г., насочена към нас за допълнителни изследвания със съмнение за глаукома, по повод големите екскавации на папилите. Според анамнестичните данни майка с глаукома.

VOD=1.0 с -0.75 д сф., VOS=1.0 с -2.5 д сф., TOD=14

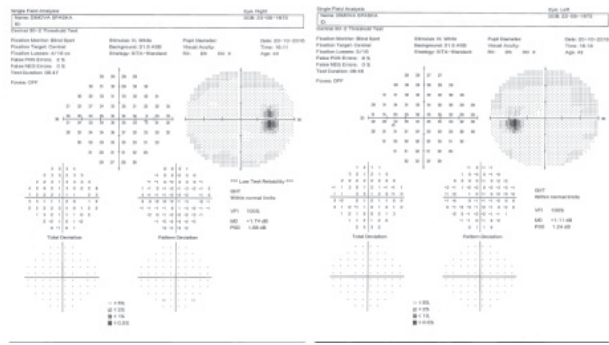
mmHg, TOS=15 mmHg, CCT OD=482/+4/ μm, OS=485/+4/ μm. Гониоскопия: Камерен ъгъл отворен 4 ст. в цялата циркумференция двустранно, слабо пигментиран трабекулум. Периметри двустранно в норма.

**Резултати и обсъждане**

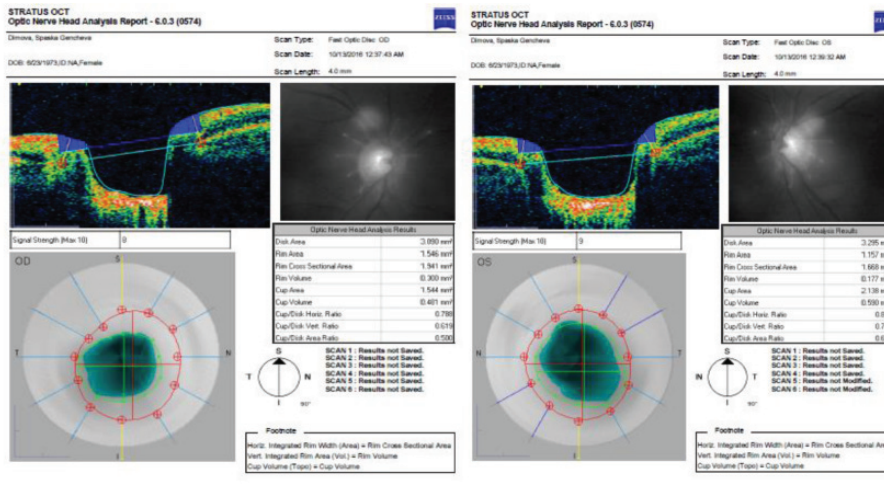
Касае се за млада жена с тънки роговици, при която след корекция вътреочното налягане остава отново в норма ≤ 21 mmHg. Периметрите са двустранно в норма (Фиг. 10). На разпечатката за дясно око се наблюдава „увеличено сляпо петно“, в сравнение с това в ляво око. В действителност не се касае за такова. Такава находка би била по-логична за лявото око, защото то е миопично, папилата в него е по-голяма по площ и е съпроводена с малък миопичен конус. Причината да се очертае това „по-голямо“ сляпо петно в дясно око е, че понякога заради позиция на главата при изследването или заради специфичен наклон на хоризонталната ос, на която са разположени очите, сляпото петно на пациента не съвпада с предполагаемата средностатистическа локализация, заложена в софтуеъра на апарата. При това, то се открива локализирано малко по-нагоре, по-надолу или леко изместено по хоризонталната спрямо очакваното и в резултат се сумира локализацията, заложена в апарата с действително установената. Крайният резултат е „леко увеличено сляпо петно“, което



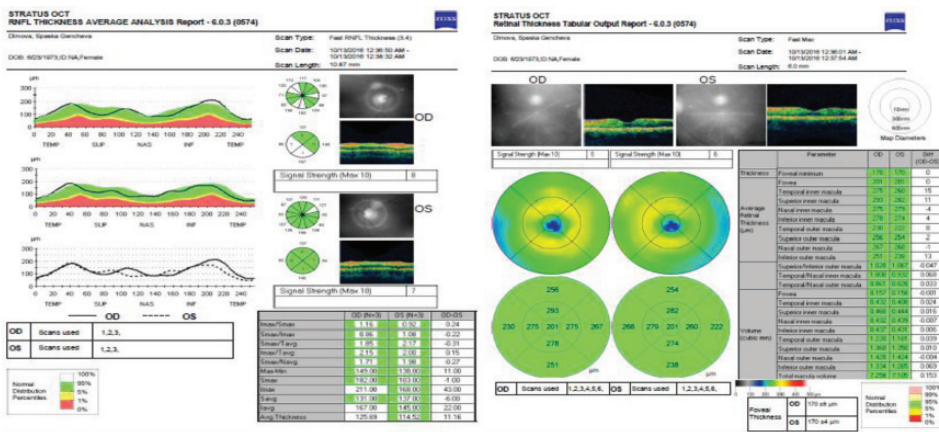
Фиг. 9. Фундусфотография на десен и ляв зрителен нерв с камера Canon CX-1.



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



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



Фиг. 12. OCT изображения на НФС и макули, Stratus OCT (Zeiss).

няма клинична корелация с патологична структура. Фундускопията (Фиг. 9) и ОСТ изображенията на дисковете (Фиг. 11) отново разкриват папили с голяма площ 3.1 мм. кв. за десен диск и 3.3 мм кв. за ляв. Съотношението екскавация/диск е 0.5 п.д. за дясно око и 0.65 п.д. за лявото. Съответно на големите по площ папили са налице и по-големи физиологични екскавации, разликата между които не надхвърля 0.2 п.д. (Фиг. 9). Кривите на разпределение на неврофибрилите показва добро съвпадане за двете очи,

което говори за симетрично разпределение на влакната в двете ретини (Фиг. 12). Отново те се движат по горна граница на диапазона на нормата, като в някои сектори дори надхвърлят максималната очаквана дебелина, а това говори за солиден запас от нервни влакна. Макулите са с нормална дебелина. Въпреки видимо по-големите физиологични екскавации с прозираща ламина криброза, на този етап отново можем със сигурност да изключим наличие на глаукома, заради липсата на структурни и функционални



дефицити, установени чрез периметрията и ОСТ. Поради фамилната обремененост и поради тънките роговици, тази пациентка задължително подлежи на проследяване в динамика.

**Случай 4.**

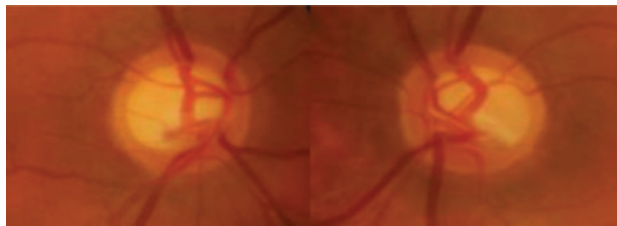
Мъж на 70 г. Преди година и половина е изследван обстойно за първи път със съмнение за глаукома, поради големите екскавиции на папилите и тънките роговици.

VOD=1.0 с -0.75/100 гр., VOS=1.0 с -0.5/70 гр., TOD=13

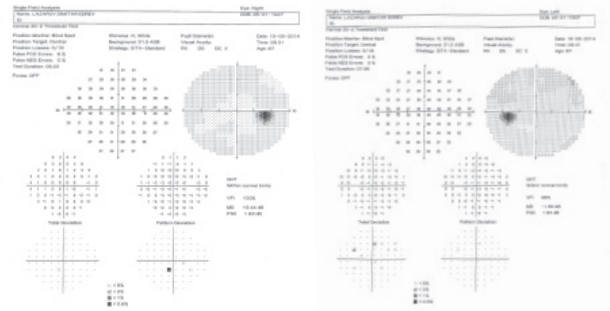
mmHg, TOS=15 mmHg, CCT OD=493+4/  $\mu$ m, OS=510+3/  $\mu$ m. Гониоскопия: Камерен ъгъл отворен 4 ст. в цялата циркумференция двустранно, слабо пигментиран трабекулум. Периметри двустранно в норма.

**Резултати и обсъждане**

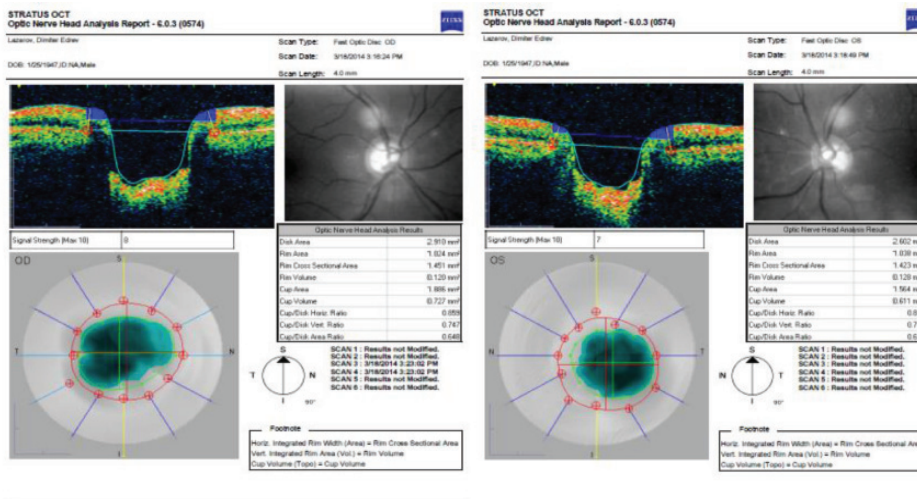
Касае се за възрастен пациент с тънки роговици, при който след корекция вътреочното налягане остава отново в норма  $\leq 21$  mmHg. Периметрите от 2014 г. при първото изследване са двустранно в норма (Фиг. 14). Фундускопията (Фиг. 13) и ОСТ изображенията на диско-



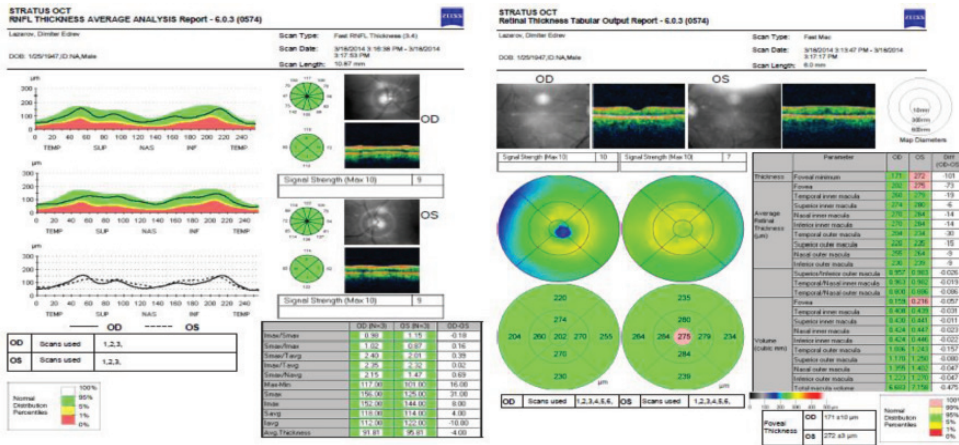
Фиг. 13. Фундусфотография на десен и ляв зрителен нерв с камера Canon CX-1.



Фиг. 14. Компютърна периметрия с Humphrey field analyzer (Zeiss), Central 30-2 Threshold test.



Фиг. 15. ОСТ изображения на десен и ляв диск на зрителен нерв, Stratus OCT (Zeiss).

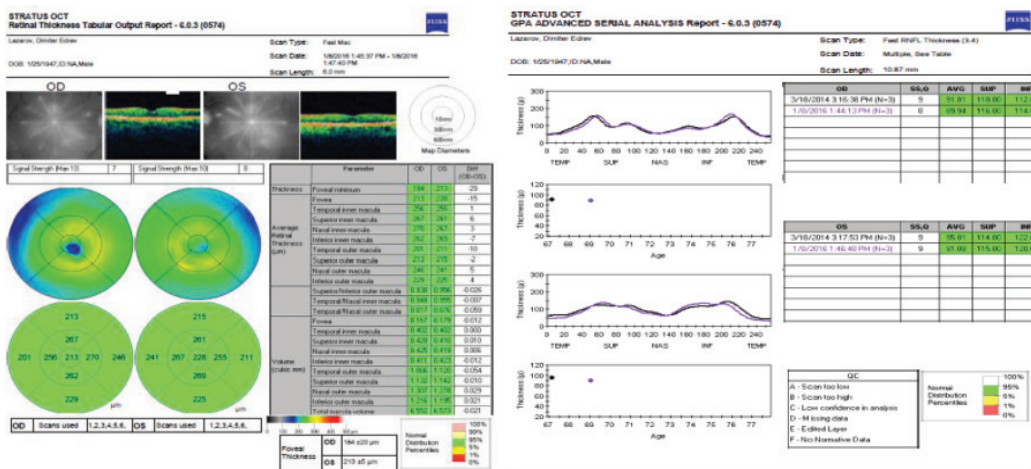


Фиг. 16. ОСТ изображения на НФС и макули, Stratus OCT (Zeiss).

вете (Фиг. 15) разкриват дясна папила с по-голяма площ, съответно 2.85 мм. кв мм и лява с по-малка площ 2.35 мм кв. Съотношението екскавация/диск е 0.67 п.д за дясно око и 0.6 п.д. за лявото. Съответно на по-голямата дясна папила е налице и по-голяма физиологична екскавация, като разликата между двете не надхвърля 0.2 п.д. (Фиг. 13). Кривите на разпределение на неврофибрилите показва добро съвпадане за двете очи, което говори за симетрично разпределение на влакната в двете ретини (Фиг. 12). Отново те се движат по горна граница на диапазона на нормата, а това говори за значително количество налични нервни влакна. Макулите са с нормална дебелина, като в лявата е налице изглаждане на фовеоларната трапчинка, вероятно поради тракция на задната хиалоидея (Фиг. 16), като при поредно изследване след година и половина, находката не се потвърждава и данните показват нормализиране на макуления статус (Фиг. 17). Въпреки видимо по-големите физиологични екскавации с прозираща ламина криброза, на

предизвикателство за нас? При допълнително изследване и щателна анамнеза, се установява, че при повечето от тях са налице тънки роговици, а при някои и фамилна анамнеза за глаукома. Това ни задължава въпреки липсата на структурни и функционални нарушения за дадения момент, да продължим периодичното наблюдение на пациентите, защото ако те развият глаукома, при тази анатомия, без прецизно проследяване, глаукомата може да остане дълго време скрита от погледа ни. Причината за това се явява солидният запас от нервни влакна. При такива пациенти дори и да се загубят част от влакната поради глаукома, за дълго време кривата на НФС ще продължи да се движи в границите на нормата (зелена зона) и ще ни заблуждава, че няма структурни абнормни находки.

Особено рисково е ако пациентите се преглеждат при различни лекари на различни апарати и няма възможност за автоматична съпоставка на данните им от поредни изследвания, което е възможно чрез GPA за неврофибрилер-



Фиг. 17. OCT изображения на макули и GPA за НФС, Stratus OCT (Zeiss).

този етап можем да изключим наличие на глаукома, защото от OCT и периметрите липсват данни за патологични находки. Поради възрастта и поради тънките роговици, този пациент задължително подлежи на проследяване в динамика (Фиг. 17). Нашето проследяване след година и половина показва липса на динамика в OCT находките. Вътреочното налягане въпреки корекцията продължава да се движи в граници под 21 mmHg.

### Заклучение

Ако трябва да обобщим представените случаи, прави впечатление, че при всичките пациенти големите екскавации  $\geq 0.55$  п.д. съпътстват големи по площ дискове с размер над 2.8 мм кв. Основание първоначално да се подозира глаукома, се явяват големите екскавации. Основание да отхвърлим диагнозата глаукома са приблизително овалната форма на екскавациите, добрата симетрия между тях и тази на кривите на НФС, добре запазен невротинален пръстен в папилите, липса на разлика в площта на екскавациите над 0.2 п.д, нормалните периметрични находки, добрия запас от нервни влакна според OCT с липсата на структурни абнормни находки, добрата симетрия на кривите на НФС. Защо тези пациенти са

ния слой. От литературни данни знаем, че за да се проявят дефекти в зрителните полета, е необходимо да загинат 30% - 40% от влакната на НФС. Когато един пациент притежава толкова солиден запас от влакна, както показаните от нас случаи, можем при 30% - 40% загуба на влакна да засечем крива на НФС все още в зелената зона, макар и на долна граница, а вече да има основание за отпадане в периметрите. Ето защо не можем да си позволим да преценяване състоянието на пациентите с доказана глаукома или суспектни за такава само по данните от OCT. Абсолютно задължително е да се прави както структурно, така и функционално изследване на всеки пациент. Обратното на показаните случаи, има пациенти с малък запас от нервни влакна по рождение. Това обикновено са тези с малките дискове с площ под 1.6 мм кв. При тях зависимостта е обратната: лоши данни от структурния анализ могат да корелират с перфектна функция, но това е тема на отделно проучване.

Големите дискове, видимо вървят скачено с прозираща Ламина криброза в основата на по-голямата екскавация. При три от случаите (75%), са налице тънки роговици. Това дава основание да се запитаме съществува ли зависимост между тънките роговици и големите по площ дискове с прозираща Ламина криброза.



**Литература:**

1. Глаукоми. Класификация. Патогенеза. Диагностика. Лечение 2000, 61-62. Глаукоми. Съвременни класификация, патогенеза, диагностика и лечение 2006, 95-96.
2. Фламър Й. Глаукома-клиничен справочник 2002, 113-114.
3. Akman A, Oram O, Aydin P. Optic disc measurements with the 78 diopter lens, zeiss 4-mirror contact lens and computerized image analysing system. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8:22-7. [PubMed]
4. Chi T, Ritch R, Stickler, et al. Racial differences in optic nerve head parameters. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:836-9.
5. Esther M. Hoffmann MD, Linda M. Optic disk size and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2007; 52,1:32-49.
6. Garway-Heath DF, Hitchings RA. Quantitative evaluation of the optic nerve head in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:352-61.
7. Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, et al. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1118-24. [PMC free article] [PubMed]
8. Girkin CA, McGwin G, McNeal SF, et al. Racial differences in the association between optic disc topography and early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:3382-7. [PubMed]
9. Girkin CA, McGwin G, Xie A, et al. Differences in optic disc topography between black and white normal subjects. *Ophthalmology* 2005; 112:33-9. [PubMed]
10. Healey PR, Mitchell P. Optic disk size in open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:515-7.
11. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1151-1158.
12. Kee C, Koo H, Ji Y, et al. Effect of optic disc size or age on evaluation of optic disc variables. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:1046-9. [PMC free article] [PubMed]
13. Mansour AM. Racial variation of optic disc size. *Ophthalmic Res* 1991; 23:67-72. [PubMed]
14. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowdls Optic Disc Size a Risk Factor for Glaucoma? January 17, 2012. [PubMed]
15. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol* 1990 Jan; 108,1:51-7
16. Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1068-76. [PubMed]
17. Tsai CS, Zangwill LM, Gonzalez C, et al. Ethnic differences in optic nerve head topography. *J Glaucoma* 1995; 4:248-57. [PubMed]
18. Varma R, 165. Schwartz JT. Methodological differences and measurement of cup-disc ratio: an epidemiologic assessment. *Arch Ophthalmol* 1976; 94:1101-5.
19. Yucel YH, Gupta N, Kalichman MW et al. Relationship of optic disk topography to optic nerve fiber number in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:493-7.