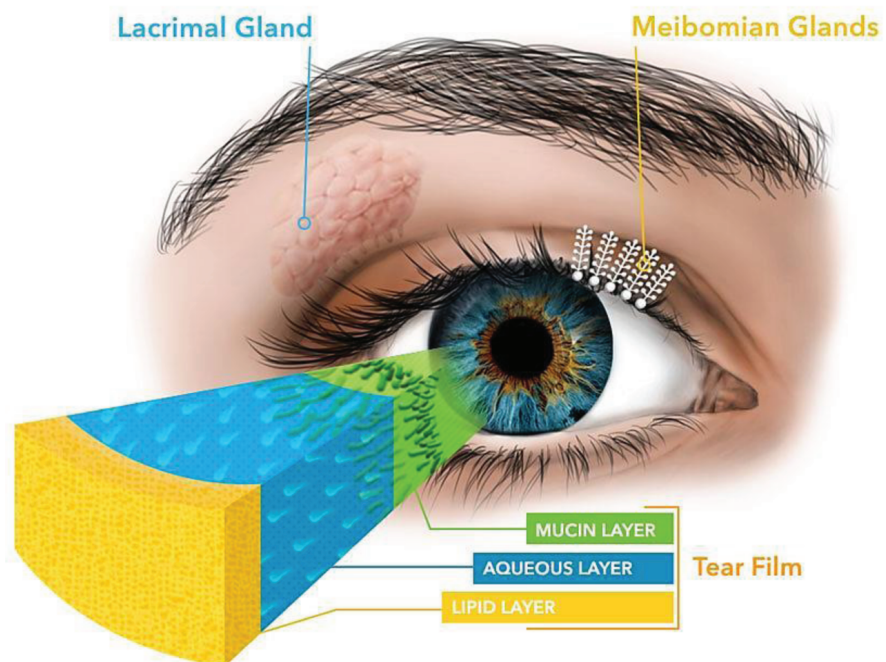




# BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

## БЪЛГАРСКИ ФОРУМ ГЛАУКОМА



# BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

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

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

1. Роля на хиперосмоларитета в патогенезата на сухо око 40  
**Ш. Халил, Б. Ангелов**

### МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

2. К Въпросу о назначении препаратов простагландинового ряда при необходимости выполнения факоэмульсификация катаракты у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой 46  
**Захарова М.А., Куроедов А.В.**
3. Возможности современной гипотензивной инстилляционной антиглаукомной терапии 52  
**Куроедов А.В., Брежнев А.Ю.**

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

4. Клинични предизвикателства в диагностиката и терапията на диабетната ретинопатия 61  
**Хр. Видинова, Пр. Гугучкова**

### ДЕТСКА ОФТАЛМОЛОГИЯ

5. Варици на орбитата в асоциация с преходна очна хипертензия в детска възраст 67  
**А. Попова**

## CONTENTS

### OCULAR SURFACE

1. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis of dry eye disease 40  
**Sh. Halil, B. Anguelov**

### MEDICAL THERAPY

2. About administration of prostaglandin medicines before and after phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma 46  
**Zakharova M.A., Kuroyedov A.V.**
3. The possibilities of modern hypotensive glaucoma therapy 52  
**Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu.**

### DIAGNOSIS AND TREATMENT

4. Clinical changes in the diagnostics and treatment of diabetic retinopathy 61  
**Ch. Vidinova, Pr. Gougouchkova**

### PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY

5. Varices orbit with transient ocular hypertension in childhood 67  
**A. Popova**

**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 „Семелweis“, 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 Любляна  
Любляна, 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  
Женеvски 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,  
Беларуска 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”

# Role of hyperosmolarity in the pathogenesis of dry eye disease

<sup>1</sup>Sh. Halil, <sup>2</sup>B. Anguelov

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

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

## Abstract

Hyperosmolarity of the tear film is at the heart of the problem in dry eye disease. Proper osmolarity of the tear film is valuable for the ocular surface. If changed, it could have tremendous negative implications, and is common across all the different forms of dry eye disease syndrome (DES). Tear osmolarity is well-correlated to visual function, and may also be a key marker of dry eye disease. Hyperosmolarity causes corneal epithelial cell death, inflammation, and up-regulation of known inflammatory markers, including the pro-inflammatory cytokines and HLA-DR. It also reduces the ability of mucins to lubricate the ocular surface. This causes friction, which leads to wear, which results in a rough ocular surface, which causes shortened tear break-up time, and keeps the cycle of inflammation going. Dry eye has gained recognition as a public health problem given its prevalence, morbidity, and cost implications. Dry eye can have a variety of symptoms including blurred vision, irritation, and ocular pain. Within dry eye-associated ocular pain, some patients report transient pain, whereas others complain of chronic pain. In this review, we summarize the evidence that chronicity is more likely to occur in patients with dysfunction in their ocular sensory apparatus (i.e. neuropathic ocular pain). Clinical evidence of dysfunction includes the presence of spontaneous dysesthesias, allodynia, hyperalgesia, and corneal nerve morphologic and functional abnormalities. Both peripheral and central sensitizations likely play a role in generating the noted clinical characteristics.

**Key words:** osmolarity of tear film, dry eye, tear break-up time, ocular surface.

## Introduction

Osmolarity is a measure of the osmotic pressure exerted by a solution across a semi-permeable membrane e.g. in cellular walls of the corneal epithelium defined as the concentration of solutes (Osm/l). The osmolarity of normal human tear film is about 300 mOsm/l (isoosmolarity), but it can rise to around 340 mOsm/l (hyperosmolarity) in patients with dry eye disease. The main cause of tear film hyperosmolarity is an imbalance due to a reduced tear production and/or increased tear evaporation. As a consequence, the concentration of solutes increases leading to hyperosmolarity of the tear film. Recently, tear film hyperosmolarity has been regarded as the central mechanism

causing ocular surface inflammation, damage, and symptoms, triggering the initiation of compensatory events in dry eye disease [7, 9].

Dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface [3, 19, 41].

The ocular surface is highly exposed, and efficient tear production and turnover is essential for its continued health. The tear film, lacrimal glands, meibomian glands, goblet cells, and all ocular surface corneal, and conjunctival epithelia work

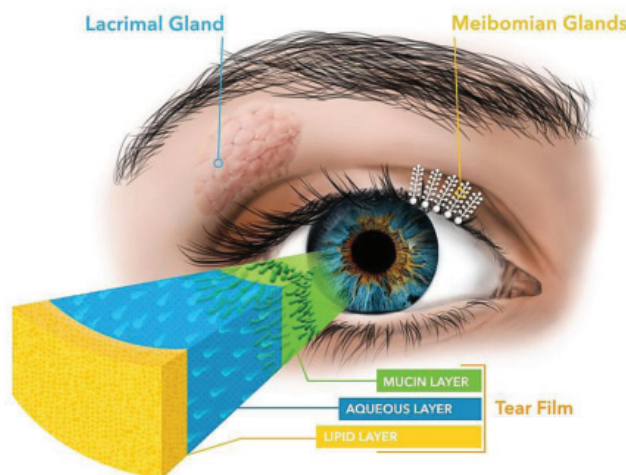


Fig. 1. Normal structure of tear film.

together as a lacrimal functional unit to maintain the tear film and protect the cornea and the integrity of ocular surface. Tear film has complicate structure it is shown below:

Hyperosmolarity of the tear film is recognized as an important pathogenetic factor in dry eye syndrome. Hyperosmolarity testing has been hampered in the past by difficulties in tear collection and analytic procedures that required laboratory facilities. The Tearlab™ Osmolarity System is a new user-friendly tool that only needs tiny volumes for analysis and determines hyperosmolarity semi-automatically [5, 16, 19]. sAuthors measured tear film osmolarity with the Tearlab in 200 healthy individuals and patients with DES. Dry eye diagnosis was established when  $\geq 3$  of the following criteria were fulfilled:

- Ocular Surface Disease Index > 15;
- Staining of the cornea in the typical interpalpebral area;
- Staining of the conjunctiva in the typical interpalpebral area;
- Tear film break-up time < 7 s;
- Schirmer test < 7 mm in 5 min;
- The presence of blepharitis or meibomitis. Tear film osmolarity, as measured by Tearlab, did not show any correlation with the 6 clinical signs of dry eye.

Moreover, tearfilm osmolarity testing could not discriminate between patients with DES ( $308.9 \pm 14.0$  mosm/l) and the control group ( $307.1 \pm 11.3$  mosm/l). Tear film osmolarity did not correlate to artificial tear use. Technical problems with the Tearlab, reflex tearing, or the difficulty in establishing a dry eye diagnosis with the recommended tests may account for these results. Further investigations are necessary before recommending this tool for daily clinical practice [1, 39, 40]. The

[2, 7, 18, 41]. Osmotic pressure is a measure of the tendency of water to move from one solution into another by osmosis. The higher the osmotic pressure of a solution, the more water tends to move into it. Pressure must be exerted on the hypertonic side of a selectively permeable membrane to prevent diffusion of water by osmosis from the side containing pure water.

Homeostasis refers to the relatively stable state inside the body of an animal or a human being. Animal organs and organ systems constantly adjust to internal and external changes in order to maintain this steady-state status. Examples of internal conditions maintained homeostatically are the level of blood glucose, body temperature, blood calcium level [37]. These conditions remain stable because of physiologic processes that result in negative feedback relationships. If the blood glucose or calcium rises, this sends a signal to organs responsible for lowering blood glucose or calcium. The signals that restore the normal levels are examples of negative feedback. When homeostatic mechanisms fail, the results can be unfavorable for the animal. Homeostatic mechanisms keep the body in dynamic equilibrium by constantly adjusting to the changes that the body's systems encounter. Even an animal that is apparently inactive is maintaining this homeostatic equilibrium. Two examples of factors that are regulated homeostatically are temperature and water content. The processes that maintain homeostasis of these two factors are called thermoregulation and osmoregulation [6]. Hyperosmolarity leads to reduced cell volume and increased concentration of solutes. This in turn causes oxidative stress and disruption of DNA repair systems and thereby causes DNA damage and cell cycle arrest. If the cell is unable to protect itself, pro-apoptotic signalling is upregulated

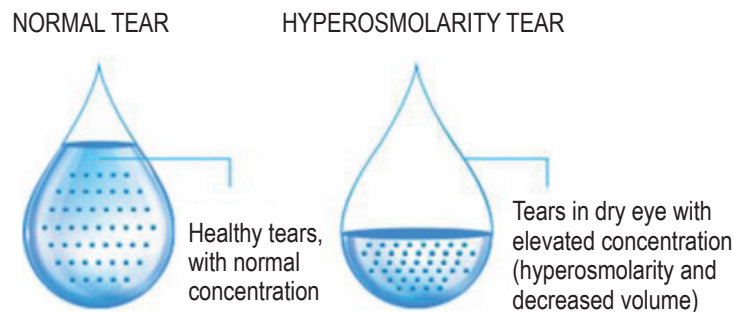


Fig. 2. Healthy and tear with hyperosmolarity.

Following scheme shows how the healty tears look,d what is t normal concentration of the tear film and how it is changed in dry eye disease:

### Osmoregulation as a physiological system

Osmoregulation means the physiological processes that an organism uses to maintain body fluid balance; that is, to compensate for water loss, avoid excess water gain, and maintain the proper osmotic concentration (osmolarity) of the body fluids. Most human bodies contain about 55 to 60 percent water by weight (45 percent in elderly and obese people and up to 75 percent in newborn infants). Osmoregulation is the active regulation of the osmotic pressure of an organism's body fluids to maintain the homeostasis of the organism's water content; that is, it maintains the fluid balance and the concentration of electrolytes (salts in solution) to keep the fluids from becoming too diluted or too concentrated

and the cell exhibits classical features of apoptosis, including DNA condensation and mitochondrial dysfunction. Cell volume decrease is a characteristic early event in apoptosis, even in cells not subject to hyperosmotic stress [27, 38]. Cellular processes, such as metabolism, protein folding, and intracellular transport, require the cell to maintain a relatively stable osmotic pressure. This stability may be challenged by the cell's environment: indeed, life can be seen as "a thing of macromolecular cohesion in salty water". This "salty water" may be the ocean (for marine invertebrates), a salt lake (for the brine shrimp), the extracellular fluid (for cells of the kidney medulla or brain) or the tears (for ocular epithelial cells). In many cases, the cell can protect itself through homeostatic mechanisms [36].

### Hyperosmolarity in dry eye disease

Hyperosmolarity is recognized to be an important mechanism within the spectrum of dry eye disease; however, its relationship

to the spectrum of signs and symptoms characteristic of dry eye disease remains to be fully elucidated. It has been reported, however, as potentially the key mechanism for induction of the entire spectrum of ocular surface pathology produced within dry eye syndrome, principally through inducing inflammation, cell death, and destabilizing the tear film. Much debate continues regarding whether hyperosmolarity is a consequence or cause of the overt clinical signs and symptoms of dry eye [4].

Tear hyperosmolarity arises as a result of water evaporation from the exposed ocular surface in situations of low aqueous tear flow, excessive evaporation, or a combination of these events. Tear osmolarity is believed to be higher in the tear film itself than in neighboring menisci, perhaps because the ratio of area to volume is higher in the tear film than the menisci. Low lacrimal flow can cause tear hyperosmolarity, which indirectly through activation of inflammatory pathways may affect the density of filled (periodic acid, alcian blue/Schiff's reagent, PAS+) goblet cells and/ or goblet cell secretion. Changes in goblet cell secretion may in turn contribute to tear film instability and directly alter tear osmolarity [10, 17, 34, 36, 37]. Inflammation, however, can also be present on the ocular surface due to causes other than dry eye. This potentially can further contribute to deleteriously affect the functioning goblet cell, resulting in eventual tear film destabilization [20, 24, 29]. Within this study subjects were characterized using evidence of increasing levels of clinical inflammation based on an initial tear osmolarity reading of  $>308$  mOsmol/L along with clinical slit lamp patterns of composite inflammation and other significant ocular surface pathology.

Tear hyperosmolarity results from reduced aqueous tear flow (aqueous-deficient dry eye) and/or increased evaporation of the aqueous tear phase from the exposed ocular surface (evaporative dry eye) [35]. Evaporative dry eye predominates and most cases are a mix of aqueous-deficient and evaporative dry eye (caused by lipid deficiency or compromised lipid quality). Patients with DED, with or without tear volume reduction, have higher evaporation rates than controls, and this results in tear hypertonicity. In the healthy state, the osmolarity of blood is 285 - 295 mOsm/L, and the osmolarity of the tear film is in homeostasis with this, with recorded measurements being 296 - 302 mOsm/L. In patients with DED, however, this value is generally 316 - 360 mOsm/L. Spikes in tear film osmolarity of 800 - 900 mOsm/L are thought to occur over the central cornea, but not in the meniscus, where samples are collected in clinical practice. An analysis of data from 16 studies published 1978 - 2004 found substantial overlap between osmolarity values in „normal“ eyes and those of patients with DED (Fig. 3). The utility of osmolarity in diagnosis is discussed below.

Tear hyperosmolarity, defined by a referent value of 316 mOsmol/L, was superior in overall accuracy to any other single test for dry eye diagnosis (Lactoplate, Schirmer test, and Rose Bengal staining), even when the other test measures were applied to a diagnosis within the sample groups from which they were derived. For overall accuracy in the diagnosis of dry eye, the osmolarity test was found to be comparable with the results of combined (in parallel or series) tests [8, 11]. Hyperosmolarity is recognized to be an important mechanism within the spectrum of dry eye disease; however, its relationship to the spectrum of signs and symptoms characteristic of dry eye disease remains to be fully elucidated. It has been reported, however, as potentially the key mechanism for induction of the entire spectrum of ocular surface pathology produced within dry

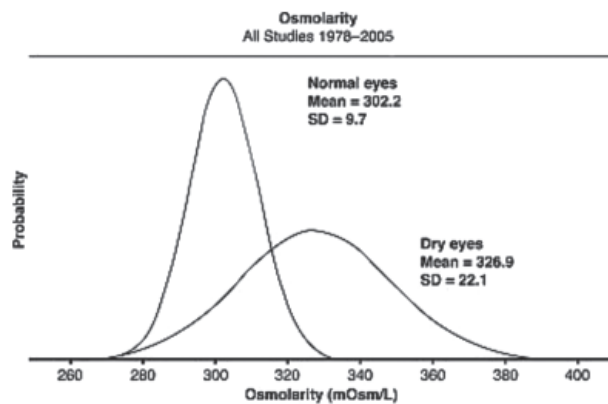


Fig. 3. Normal distribution of tear osmolarity in normal eyes and in those from patients with DED. A cutoff value for DED obtained from the intercept of the curves was defined as 315.6 mOsmol/L. (SD = standard deviation).

eye syndrome, principally through inducing inflammation, cell death, and destabilizing the tear film. Much debate continues regarding whether hyperosmolarity is a consequence or cause of the overt clinical signs and symptoms of dry eye. Tear hyperosmolarity arises as a result of water evaporation from the exposed ocular surface in situations of low aqueous tear flow, excessive evaporation, or a combination of these events. Tear osmolarity is believed to be higher in the tear film itself than in neighboring menisci, perhaps because the ratio of area to volume is higher in the tear film than the menisci. Low lacrimal flow can cause tear hyperosmolarity, which indirectly through activation of inflammatory pathways may affect the density of filled (periodic acid, alcian blue/Schiff's reagent, PAS+) goblet cells and/ or goblet cell secretion [33]. Changes in goblet cell secretion may in turn contribute to tear film instability and directly alter tear osmolarity. Inflammation, however, can also be present on the ocular surface due to causes other than dry eye. This potentially can further contribute to deleteriously affect the functioning goblet cell, resulting in eventual tear film destabilization. Within this study subjects were characterized using evidence of increasing levels of clinical inflammation based on an initial tear osmolarity reading of  $>308$  mOsmol/L along with clinical slit lamp patterns of composite inflammation and other significant ocular surface pathology [12].

Tear hyperosmolarity is a principal step in the vicious circle of DED pathology. In a recent study of patients with a relapsing type of infectious keratitis, onset of DED was characterized by hyperosmolarity before changes were evident in clinical measures such as tear film breakup time [TFBUT] - Tear breakup time (TBUT) is a clinical test used to assess for evaporative dry eye disease. To measure TBUT, fluorescein is instilled into the patient's tear film and the patient is asked not to blink while the tear film is observed under a broad beam of cobalt blue illumination. The TBUT is recorded as the number of seconds that elapse between the last blink and the appearance of the first dry spot in the tear film, as seen in this progression of these slit lamps photos over time [31]. A TBUT under 10 seconds is considered abnormal. These patients also have typically punctate epithelial erosions (PEE) that stain positively with fluorescein, another sign of ocular surface dryness, Schirmer test results, and corneal sensitivity. Tear hyperosmolarity leads to morphological changes such as apoptosis of cells in both

conjunctiva and cornea. It is also associated with inflammatory events, which lead to further cell death and loss of mucin-secreting goblet cells. Hyperosmolarity will ultimately result in breakdown of the corneal epithelial barrier function, which corresponds to fluorescein permeation on examination [15].

To evaluate the use of tear osmolarity in the diagnosis of dry eye disease, authors examined 314 subjects. Of the 6 tests, tear osmolarity was found to have superior diagnostic performance. The most sensitive threshold between normal subjects and patients with mild or moderate symptoms was found to be 308 mOsm/L, whereas the most specific was found at 315 mOsm/L. At a cutoff of 312 mOsm/L, tear hyperosmolarity exhibited 73% sensitivity and 92% specificity. By contrast, the other common tests exhibited either poor sensitivity (corneal staining, 54%; conjunctival staining, 60%; meibomian gland grading, 61%) or poor specificity (tear film break-up time, 45%; Schirmer test, 51%). Tear osmolarity also had the highest area under the receiver operating characteristic curve (0.89). Thus, tear osmolarity appears to be the best single metric both to diagnose and classify dry eye disease. Intereye variability in tear film osmolarity is a characteristic of dry eye not seen in normal subjects [34, 37].

The ocular surface requires a complete tear film to maintain its health and function; adequate production, retention, and balanced elimination of tears is necessary for this process. Any imbalance of these components can lead to the condition of dry eye. A single biophysical measurement that captures the balance of inputs and outputs from the tear film dynamics is tear osmolarity. Osmolarity is the end product of variations in tear dynamics. Normal homeostasis requires regulated tear flow, the primary driver of which is osmolarity [30].

#### Utility of osmolarity in dry eye disease

Tear film hyperosmolarity is recognized as an important pathogenetic factor in dry eye syndrome, but difficulties in its measurement have limited its utility in the recent past. Evaluating the diagnostic ability of tear osmolarity requires specifying a value that discriminates a healthy eye from an eye with DED; this value is known as the threshold value. In the literature, tear osmolarity threshold values have varied from 305 mOsm/L to 316 mOsm/L. One reported reason for variability in tear osmolarity threshold values is tear film instability, a hallmark characteristic of the disease. Normal, mild/moderate, and severe dry eyes had average tear osmolarity values of approximately 302±8 mOsm/L, 315±10 mOsm/L and 336±22 mOsm/L, respectively. Another study had lower reported mean values, but the study noted that they included more patients with mild and moderate DED than severe DED. It can be seen that the distribution of DED severity in different populations may explain some of the variability in threshold values. Studies have demonstrated that tear osmolarity is most influenced by, and correlated with, disease severity [28]. One study found that using a tear osmolarity threshold of 305 mOsm/L gave a 98.4% positive predictive value. Using a tear osmolarity threshold of 316 mOsm/L to 317 mOsm/L, sensitivity varied from 59% to 81%, specificity varied from 78% to 94%, with a positive predictive value of 85%, a negative predictive value of 74%, and an overall predictive accuracy of 89%. A meta-analysis that used a 316 mOsm/L threshold noted that tear osmolarity may be more accurate than lactoplate, Schirmer's test, and Rose Bengal testing. Currently, the 316 mOsm/L

threshold is believed to better discriminate between mild and moderate/severe dry eye, while 308 mOsm/L is now considered to be a widely-accepted threshold. A tear osmolarity threshold of 308 mOsm/L correctly diagnosed severe dry eye and normal patients 90.7% and 81.3% of the time, respectively; this value appeared to be the most sensitive for discriminating between normal eyes and those presenting with early stages of DED. Variability in tear osmolarity can also be a diagnostic indicator; in one study, variability between the two eyes in normal, mild, or moderate dry eye patients and severe dry eye patients was 6.9±5.9 mOsm/L, 11.7±10.9 mOsm/L, and 26.5±22.7 mOsm/L, respectively [27]. Variability in inter-eye measurements and repeat measurements in the same eye appears to increase with the severity of dry eye. Mild DED may also manifest as variability with repeat measurement of the same eye or between the two eyes. Measured osmolarity is low and stable in those without DED. Tear osmolarity has been shown to have good repeatability in normal subjects, with no significant difference in osmolarity values when using up to four readings taken 1 to 15 minutes apart. A concern with using osmolarity as a diagnostic test is the observed overlap in measured values between normal and dry eyes; this has been documented as especially high in two studies. However, in one of these studies, dry eye patients were being treated with eye drops or systemic medications, which would be expected to lower osmolarity. The second study may have suffered from a "selection bias", where other diagnostic tests, but not tear osmolarity, were used to categorize patients into a dry eye and a control group. This categorization may have skewed the results in favour of the tests used in the categorization process. Different studies have suggested that tear osmolarity does not provide a sharp diagnostic cut-off, but rather can serve as a guide to indicate disease severity or progression. While tear osmolarity testing is beneficial at providing a numerical value to the current state of dry eyes, other complementary diagnostic tests are valuable in discriminating the etiology of the disease [13, 23, 31, 40].

#### Osmolarity Diagnostic Test for Dry Eye

Osmolarity instruments are used to test all kinds of solutions - blood, serum, plasma, urine, bilirubin, milk, cell culture media, and many others. In the world of research, tears are almost among the least of these. Still, three different diagnostic technologies have been used for tear film osmolarity testing [26, 32].

- Freezing point depression. The freezing point depression method of osmometry (i.e., measuring osmolarity) has been around for half a century. There are two main advantages of this method: It requires only a 0.2 µL sample of tears (about 1/250<sup>th</sup> of a raindrop) and it's highly accurate. The freezing point depression method gets its name because the sample is supercooled to its freezing point. Water freezes at 0°C, but solutions (water + solutes) freeze at lower temperatures. (The freezing point of the solution is "depressed"). So, the lower a solution's freezing point, the higher its osmolarity. To calculate the osmolarity, the sample's freezing point measurement is matched to known standards. The problem with this method, at least for the average optometrist who wants to test dry eye, is that it's expensive, technically challenging, and the equipment is typically used only by research labs. However, because of its accuracy, freezing point depression is the industry standard among the different methods of osmolarity testing.

- Vapor pressure. Compared to freezing point depression,



vapor pressure osmometry is a relatively simple alternative method to measure tear osmolarity. This is the method I've been using for several years now. It operates on the principle that the vapor pressure of a solution is lower than the vapor pressure of the pure solvent (i.e., water) at the same temperature and pressure. In other words, the more particles that are present in the solution, the longer it takes to evaporate. Measuring this difference reveals the solution's osmolarity level. For this method, a sample is inserted into the instrument, where it is diffused onto a paper disk inside a small, enclosed chamber. As the sample evaporates, a sensor (a thermocouple hygrometer) measures the dew point temperature within the chamber [23]. The difference between the dew point temperature and the baseline temperature is the dew point temperature depression. Calculating this difference provides the vapor pressure of the solution that is, its osmolarity. Although this method is quick (about 75 seconds) and reliable, it does have a big downside for measuring the tear film it requires a relatively large sample (5  $\mu\text{L}$ ) of tears. That's a lot of tears when one considers that a normal person has about 7  $\mu\text{L}$  to 10  $\mu\text{L}$  of tear volume per eye, while a dry eye patient most certainly has less than that. Also, it requires skill to collect the sample without provoking the tear reflex, which will invalidate an accurate reading. Only a few research studies have used this method of measuring osmolarity in dry eye disease. Accordingly, the National Eye Institute workshop on dry eye suggested that vapor pressure osmometry should be considered as a secondary dry eye diagnostic test [25, 29, 31].

- **Electrical impedance.** This method takes advantage of the electrical conductivity of fluids to measure tear film osmolarity. This is the method employed by the new TearLab osmometer (TearLab Corporation). Instead of a testing chamber, the TearLab osmometer uses a so-called "lab on a chip" at the tip of a handheld sampler. The "lab on a chip" is a single-use microchip embedded with gold electrodes that measure the electrical impedance of the tear fluid sample in a tiny channel in the chip. Electrical impedance osmometer is shown below in Fig. 4.



Fig. 4. The electrical impedance osmometer takes an almost microscopic sample, just 50 nanoliters. Courtesy: TearLab Corp.

To perform the test, the clinician uses the handheld sampler to collect a very small sample of tear fluid - just 50 nL, an amount that's "smaller than the period at the end of this sentence," as

the manufacturer describes it. The operator places the tip of the handheld device adjacent to the inferior lateral meniscus of the tear film, and then the correct amount of fluid is absorbed onto the microchip by passive capillary action [14]. The handheld sampler is then docked into the stationary reader. Inside the handheld device, the gold-plated microchip measures the electrical impedance, and then the reader calculates and displays the osmolarity measurement in just a few seconds. A recent paper compared the TearLab osmometer against the freezing point depression method (the industry gold standard) and determined that the TearLab method correlated well with the freezing point method [21, 38]. The investigators also described TearLab to be "effective as a single test for the discrimination of those with dry eye from those without the condition". In addition, they concluded: "The patients with 'dry eye' in the present study were generally in the mild to moderate region of the diagnostic spectrum. This method has a number of other advantages for the clinician in everyday practice" [23].

Each of the above methods provides a numeric osmolarity measurement. The higher the measurement, the "drier" the eye is. It's measured in milliosmoles per liter (mOsm/L), classification of tear film according to the osmolarity is shown below:

Tabl. 1. Classification of tear film according to osmolarity.

Osmolarity of tear film	
mOsm/L	Characteristic of the tear film
> 316 mOsm/L	Hyperosmolarity
Between 290 mOsm/L to 316 mOsm/L	Borderline or intermittent dry eye
< 290 mOsm/L and below	Healthy and normal

With these numbers as a guide, one of the possibilities in dry eye treatment could be a repeat osmolarity testing in order to track improvement in osmolarity scores over time. Although osmolarity testing is diagnostic for dry eye, the only thing it reveals is that the patient has dry eye (with an indication to its severity). It cannot establish the reason why the patient has dry eye it can't differentiate between aqueous deficient dry eye or evaporative dry eye. Additional clinical tests and subjective patient questionnaires are still necessary to enable the clinician to treat the patient's condition. Therefore, despite the objectivity of osmolarity testing, clinical judgment will remain an essential element in the assessment and treatment of dry eye.

### Conclusion

In conclusion, tear osmolarity plays central role in pathogenesis of dry eye disease. Osmolarity of the tear film is valuable for the ocular surface. There are several of methods to measure the osmolarity in tear film. The majority of the studies reviewed here, and, more specifically, those rated as of moderate or high quality, support the use of tear osmolarity as a tool to diagnose, grade severity, and track therapeutic response in DED. Hyperosmolarity is recognized to be an important mechanism within the spectrum of dry eye disease; It seems that is potentially a key mechanism for induction of the entire spectrum of ocular surface pathology produced within dry eye

syndrome, principally through inducing inflammation, cell death, and destabilizing the tear film. Much debate continues regarding whether hyperosmolarity is a consequence or cause of the overt clinical signs and symptoms of dry eye.

## References:

- Alves M, Reinach PS, Paula JS, et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PLoS One* 2014; 9, 5:97921.
- Belmonte C, Gallar J. Cold thermoreceptors, unexpected players in tear production and ocular dryness sensations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52, 6:3888-3892.
- Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46, 7:2341-2345.
- Cömez AT, Tufan HA, Kocabiyik O, Gencer B. Effects of lubricating agents with different osmolalities on tear osmolarity and other tear function tests in patients with dry eye. *Curr Eye Res* 2013; 38, 11:1095-1103.
- De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004; 137, 1:109-115.
- Dry Eye Workshop. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007; 5, 2:75-92.
- Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, Guthoff R, Nemeth J. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245, 1:39-44.
- Fisher RA. Use of multiple measurements in taxonomic problems. *Ann Eugen Land* 1936; 7:179.
- Friedman NJ. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21, 4:310-316.
- Galor A, Kumar N, Feuer W, Lee DJ. Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population. *Ophthalmology* 2014; 121, 4:972-973.
- Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL, et al. Tear film osmolarity and ocular surface disease in two rabbit models for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:374-378.
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34:27-36.
- Gonen T, Celik C, Oznur M, et al. Tear osmolarity and ocular surface changes in patient with polycystic ovary syndrome. *Curr Eye Res* 2013; 38, 6:621-625.
- Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea* 2011; 30, 12:1289-1292.
- Kashkoul MB, Pakdel F, Amani A, Asefi M, Aghai GH, Falavarjani KG. A modified Schirmer test in dry eye and normal subjects: open versus closed eye and 1-minute versus 5-minutes tests. *Cornea* 2010; 29, 4:384-387.
- Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 151, 5:792-798.
- Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89, 2:103-105.
- Liu H, Begley C, Chen M, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50, 8:3671-3679.
- Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol* 2010; 45:129-138.
- Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol* 2010; 45:129-138.
- Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007; 143, 3:409-415.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 9:1264-1268.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004; 23, 3:272-285.
- Nichols KK, Nichols JJ, Lynn Mitchell G. The relation between tear film tests in patients with dry eye disease. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003; 23, 6:553-560.
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19, 3:201-211.
- Prabhasawat P, Tseng SC. Frequent association of delayed tear clearance in ocular irritation. *Br J Ophthalmol* 1998; 82, 6:666-675.
- Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5, 2:179-193.
- Rocha EM, Mantelli F, Nominato, Bonini S. Hormones and dry eye syndrome: an update on what we do and don't know. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24, 4:348-355.
- Sagdık HM, Ugurbas SH, Can M, et al. Tear film osmolarity in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmic Res* 2013; 50, 1:1-5.
- Shapiro A, Merin S. Schirmer test and break-up time of tear film in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 1979; 88, 4:752-757.
- Stahl U, Francis IC, Stapleton F. Prospective controlled study of vapor pressure tear osmolality and tear meniscus height in nasolacrimal duct obstruction. *Am J Ophthalmol* 2006; 141, 6:1051-1056.
- Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014; 92, 2:161-166.
- Sullivan B. Clinical resorts of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer. *Ocul Surf* 2005; 3:S31.
- Suzuki M, Massingale ML, Ye F, et al. Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:4557-4561.
- Szalai E, Berta A, Szekanez Z, Szűcs G, Módis L Jr. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012; 31, 8:867-871.
- Terry GE, Hill RM. Human tear osmotic pressure. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:84-96.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007) *Ocul Surf* 2007; 5, 2:75-92.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47, 10:4309-4315.
- Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of human tear film osmolarity measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. *Cornea* 2010; 29, 9:1036-1041.
- Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 2010; 35, 7:553-564.
- Zhang M, Chen J, Luo L, Xiao Q, Sun M, Liu Z. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2005; 24, 7:818-824.

## К вопросу о назначении препаратов простагландинового ряда при необходимости выполнения факоемульсификация катаракты у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

<sup>1,2</sup>Захарова М.А., <sup>1,2</sup>Куроедов А.В.

<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 Минздрава РФ, кафедра офтальмологии им. академика А.П.

Нестерова лечебного факультета, Москва, Россия

## About administration of prostaglandin medicines before and after phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma

<sup>1,2</sup>Zakharova M.A., <sup>1,2</sup>Kuroyedov A.V.

<sup>1</sup>Mandryka Central Clinical Hospital, Moscow, <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Резюме

Аналоги простагландинов и простамиды являются препаратами первого выбора в лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Популярность этого класса препаратов связана с эффективным снижением уровня внутриглазного давления (ВГД), удобным режимом дозирования и малым числом местных и системных побочных эффектов. Вместе с тем, принадлежность аналогов простагландинов и простамидов к медиаторам воспаления может ограничивать их использование у пациентов с ПОУГ, которым часто необходима экстракция катаракты. Сочетание глаукомы и катаракты встречается в 17 - 76,9% случаев. У больных глаукомой старше 50 лет катаракта диагностируется почти в три раза чаще, чем в группе лиц аналогичного возраста, не страдающих глаукомой. Поэтому почти все офтальмологи сталкиваются с вопросом о безопасности использования аналогов простагландинов и простамидов в периоперационном периоде хирургии катаракты. С одной стороны, опубликован целый ряд клинических исследований, в которых показано, что аналоги простагландинов и простамиды не вызывают прямой стимуляции воспалительной реакции. С другой стороны, в литературе описаны осложнения, которые, возможно, связаны с применением этого класса гипотензивных препаратов у пациентов с ПОУГ в пред- и послеоперационном периодах при экстракции катаракты. Цель данного обзора обобщить имеющиеся сведения в отношении этой темы.

**Ключевые слова:** аналоги простагландинов, факоемульсификация катаракты, первичная открытоугольная глаукома.

### Abstract

Prostaglandin analogues are the drugs of first-line in the treatment of primary open angle glaucoma (POAG). The popularity of this class of drugs is associated with the effectiveness in lowering IOP, convenient dosing, and few systemic side effects. However, belonging to analogues of prostaglandins and prostamide as a mediator of inflammation may limit their use in patients with POAG who required cataract extraction. The combination of glaucoma and cataract occurs in 17 - 76,9% of cases. In patients with glaucoma over the age of 50 cataract is diagnosed almost three more often than in the group of persons of similar age, not suffering from glaucoma. Therefore, almost all ophthalmologists are faced with the question about the safe use of analogs of prostaglandins and prostamide in the perioperative period of cataract surgery. One side, it published a number of clinical studies that have shown that analogues of prostaglandin and prostamide not cause direct stimulation of the inflammatory response. On the other side, the literature describes the complications that may be associated with the use of this class of antihypertensive drugs in patients with POAG in the pre - and postoperative periods cataract surgery. The purpose of this review is to summarize the available information in regard to this topic.

**Key words:** prostaglandin analogs, phacoemulsification, POAG.

Согласно утвердившимся подходам, лечение пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в большинстве случаев начинается с назначения местной медикаментозной терапии, направленной на понижение уровня внутриглазного давления (ВГД). В представленных в последние годы рекомендациях Российского и Европейского глаукомных обществ, препаратами первого выбора являются аналоги простагландинов или простамиды, которые широко используются как в моно- так и в комбинированной терапии у больных с глаукомой [1, 2]. Такие приоритеты связаны с выраженным гипотензивным эффектом, удобным режимом дозирования и малым числом системных побочных явлений [3]. Наиболее распространенный на сегодняшний день аналог простагландина - Латанопрост 0,005% (Ксалатан, Пфайзер, США) был одобрен Американской регулирующей структурой за оборотом продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) еще в 1996 году. В 2001 году появились другие препараты из этой группы - Биматопрост 0,03% (Люмиган, Алерган, США) и Травопрост 0,004% (Траватан, Алкон, США). Наконец, в 2012 году в качестве коммерчески доступного аналога простагландина без консервантов к ним присоединился Тафлупрост 0,0015% (Тафлотан, Santen, Япония). В настоящее время аналог простагландина латанопрост 0,005% имеет широкий ряд дженериков, зарегистрированных в России: Глаупрост (Ромфарм, Румыния), Ксалатамакс (Эбботт Лэбораториз, США), Глаумакс (Фармсинтез, Россия), Латаномол (Польфарма, Польша), Пролатан (Сентисс, Индия). Аналоги простагландинов и простамиды входят в состав фиксированных комбинаций: латанопрост 0,005% и тимолол 0,5% (Ксалаком, Пфайзер, Бельгия) и Дуопрост (Ромфарм, Румыния); травопрост 0,004% и тимолол 0,5% (Дуотрав, Алкон, Бельгия); биматопрост 0,03% и тимолол 0,5% (Ганфорт, Аллерган, США). Препараты простагландинового ряда усиливают увеосклеральный и трабекулярный отток с незначительным влиянием на формирование внутриглазной жидкости. Простагландины (ПГ) представляют собой группу высокоактивных соединений, обладающих широким спектром биологического действия в организме человека, выполняют регуляторную функцию в клетках и тканях за счет образования молекул ПГ - стимулирующего или тормозящего типа или путем изменения концентрации одного и того же ПГ. К примеру, PGE<sub>2</sub> и PGF<sub>2α</sub> оказывают противоположное действие на гладкие мышцы бронхов - первый расслабляет гладкие мышцы бронхов, второй - вызывает их спазм. В настоящий момент описаны 9 (девять) разных простагландиновых рецепторов: PGE-рецепторы 1-4 (EP1-4), PGD-рецепторы 1-2 (DP1-2), PGI-рецепторы, PGF-рецепторы (FP) и TxA<sub>2</sub>-рецепторы (TP). В глазном яблоке человека наиболее часто встречается FP-рецепторы, которые локализируются в цилиарной мышце, трабекулярной ткани, меланоцитах радужки и эпителии капсулы хрусталика [4-6]. Латанопрост - эстерифицированный предшественник простагландина F<sub>2α</sub>, оказывающий высокоселективное действие на FP-простагландиновые рецепторы. Травопрост - синтетический аналог простагландина F<sub>2α</sub>, является полным агонистом FP-рецепторов. Латанопрост, как и травопрост являются пролекарством (prodrug, с англ.), гидролизующимся до самой кислоты ферментом эстеразой в тканях склеры и роговицы в процессе поступ-

ления во внутриглазную жидкость. Биматопрост это синтетический простагмид, по химической структуре сходен с простагландином F<sub>2α</sub>. Хотя рецепторы к простамидам еще до конца не изучены, однако не было показано, чтобы биматопрост реализовал свой эффект независимо от FP-рецепторов [7, 8]. Травопрост и биматопрост приблизительно в 10, и от 3 до 10 раз соответственно обладают большим сродством к FP-рецепторам, чем латанопрост [9]. Тафлупрост - фторированный аналог простагландина F<sub>2α</sub> и мощный селективный агонист FP-рецепторов человека, обладающий в 12 раз более высоким сродством к FP-рецепторам, чем латанопрост [10]. Несмотря на то, что в настоящее время механизм действия аналогов простагландинов и простамидов до конца все еще не изучен, считается, что они оказывают стимулирующее влияние на отток внутриглазной жидкости по переднему пути (трабекуле, склеральному синусу, водяным венам), и в большей степени, - по увеосклеральному заднему пути (вдоль волокон цилиарной мышцы в супраувеальное пространство). Аналоги простагландинов опосредованно, через гладкомышечные клетки, стимулируют секрецию металлопротеиназы (интерстициальной коллагеназы MMP-1), стромелизинов 1 и 2 (MMP-3, MMP-10) и гелатиназы (MMP-2, MMP-9), которые разрушают коллагеновые фибриллы экстрацеллюлярного соединительнотканного матрикса (ЭЦМ). В результате происходит релаксация цилиарной мышцы, перестройка (ремодуляция) ЭЦМ, снижается гидравлическое сопротивление ткани в области мышечных волокон и увеличивается отток внутриглазной жидкости через мышцу [11-13].

Широкие клинические исследования, посвященные изучению гипотензивной эффективности латанопроста 0,005% показали, что его однократное использование при моно-терапии снижает среднее значение суточного уровня ВГД на 6,2 - 11,1 мм рт.ст. (или на 27 - 39%). Травопрост 0,004% и тафлупрост 0,0015% понижают офтальмотонус на 31 - 35% от исходного уровня (среднее значение - 29%), биматопрост - на 25 - 30% [2, 14-17]. В литературе достаточно представлены многочисленные исследования, в которых проводились сравнения гипотензивной эффективности латанопроста, травопроста и биматопроста. Однако, даже в этом вопросе нет единого мнения. Так, по данным ряда авторов, травопрост эффективнее латанопроста снижает офтальмотонус, особенно у пациентов негроидной расы. По данным других исследователей, гипотензивное действие биматопроста более выражено по сравнению с латанопростом и травопростом. В то же время, ретроспективный анализ результатов лечения аналогами простагландинов показал более выраженный гипотензивный эффект и лучшую переносимость латанопроста. Вместе с тем, имеется большое число работ, в которых отмечена идентичность снижения уровня ВГД под влиянием латанопроста и травопроста, латанопроста и биматопроста, а также всех трех препаратов простагландинового ряда [18]. Исследования 24-часовой эффективности аналогов простагландинов и простамидов также показали их сопоставимую эффективность между собой. Хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что травопрост и биматопрост могут обеспечивать более стабильное снижение уровня ВГД в течение 24-часового периода. В частности, травопрост и биматопрост, как было показано, снижают уровень ВГД в ночное время

более стабильно, чем латанопрост [19]. Исследования, касающиеся переносимости аналогов простагландинов и простамидов более единодушны. Все исследователи отмечают лучшую переносимость латанопроста. Достоверно более низкая выраженность конъюнктивальной гиперемии при использовании латанопроста по сравнению с биматопростом или травопростом была зафиксирована и в исследовании на здоровых добровольцах [20]. Действительно, наиболее частыми побочными эффектами, связанными с применением аналогов простагландинов и простамидов являются: гиперемия конъюнктивы, изменение длины и цвета ресниц, усиление пигментации радужки и кожи вокруг ресниц [21, 22].

Имеются сообщения о том, что препараты простагландинового ряда могут спровоцировать развитие переднего увеита [23-27]. Есть данные о реактивации герпетического и цитомегаловирусного кератитов у пациентов, применяющих аналоги простагландинов. Однако такие осложнения возникают у иммунокомпетентных лиц, либо на фоне уже перенесенного кератита в анамнезе [28-30]. Развитие данных нежелательных эффектов связывают с принадлежностью аналогов простагландина и простамидов к медиаторам воспаления, которые могут усиливать эксудативные процессы, вызывать гиперемии и повышать проницаемость гематоофтальмического барьера [31]. В то же время, в инструкциях по применению аналогов простагландинов есть лишь указание на осторожное их применения у пациентов с афакией, псевдоафакией с разрывом задней капсулы хрусталика, при наличии острого ирита и увеита.

В последние годы в профессиональной литературе развернулась широкая дискуссия о целесообразности применения препаратов простагландинового ряда у пациентов с глаукомой, готовящихся к офтальмологической операции. Это обусловлено большим потоком пациентов, которые поступают на оперативное лечение катаракты, и при этом еще болеют глаукомой, и длительное время получают местную гипотензивную антиглаукомную терапию, в составе которой присутствуют аналоги простагландинов. Действительно, глаукома и катаракта носят сочетанный характер в 17 - 76,9% случаев. У больных глаукомой старше 50 лет катаракта диагностируется почти в 3 раза чаще, чем в группе лиц аналогичного возраста, не страдающих глаукомой (4,0 и 1,4%, соответственно). При этом катаракта прогрессирует быстрее: в течение 1 - 2 лет катаракта переходит из начальной стадии в зрелую в среднем у 25% больных глаукомой, и только у 11% лиц с возрастной катарактой [32]. Катаракта на глаукомных глазах развивается на фоне нарушений гидро- и гемодинамики, микроциркуляции, дистрофических и иммунологических изменений органа зрения, присущих глаукомному процессу [33].

Ранее был опубликован целый ряд работ, которые *in vitro* показали, что латанопрост, травопрост и биматопрост не вызывают прямой стимуляции воспалительной реакции, а их токсичность первично связана с содержанием консерванта бензалкония хлорида [34, 35]. Кроме того, латанопрост и травопрост обеспечивали защитный эффект от токсического воздействия на конъюнктиву бензалкония хлорида, который авторы связывают с их антиоксидантными свойствами [36]. Данные клинических исследований также подтвердили отсутствие корреляции между уровнем простагландинов и

простамидов в слезной пленке и клиническими признаками воспаления, не наблюдалось активации системы комплемента и ранних медиаторов воспалительного ответа при применении простагландинов [37, 38]. При этом, симптомы воспаления преобладали у пациентов использующих глазные капли с консервантами, причем выраженность симптомов возрастала с повышением их концентрации [39, 40]. В то же время, есть сообщение о развитии макулярного отека на фоне лечения латанопростом у пациента с афакией. Кистозный макулярный отек сохранялся и после перевода пациента на травопрост, не содержащий бензалкония хлорид [41]. Интересное экспериментальное исследование было выполнено у пациентов с вторичной посттравматической глаукомой для определения влияния аналогов простагландина на экспрессию маркеров воспаления конъюнктивы. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от применяемой местной терапии: в первой группе использовались аналоги простагландинов, во второй - только кортикостероиды, в третьей - аналоги простагландинов и кортикостероиды, в четвертой группе местная медикаментозная терапия не применялась. Клетки конъюнктивы оценивали с помощью цитологии на наличие воспалительных маркеров, слезную жидкость исследовали на наличие воспалительных цитокинов. Во всех группах было продемонстрировано увеличение маркеров воспаления конъюнктивы, но при этом не было никаких существенных различий в уровнях каких-либо воспалительных маркеров между четырьмя группами [42].

Наиболее противоречивым остается вопрос о том, что являются ли аналоги простагландинов и простамиды причиной развития кистовидного макулярного отека сетчатки (КМО) после факоэмульсификации катаракты. С одной стороны, препараты простагландинового ряда влияют на проницаемость гематоэнцефалического барьера, что может провоцировать развитие КМО, особенно в раннем послеоперационном периоде хирургии катаракты, с другой - их концентрация в заднем отделе глазного яблока слишком мала, чтобы оказывать клинически значимое воздействие на сетчатку [43-45]. Опубликовано достаточное количество работ, посвященных развитию КМО после факоэмульсификации катаракты на фоне применения аналогов простагландина и простамидов. В одних исследованиях была обнаружена временная связь между началом применения аналогов простагландинов и возникновением КМО, а также между отменой препаратов и разрешением КМО. Однако в этих случаях наблюдались сопутствующие состояния, нарушающие гематоретинальный барьер [46]. Некоторые данные продемонстрировали разрешение КМО и улучшение остроты зрения после прекращения терапии аналогами простагландинов и назначением стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов [45, 47-49]. Так, например, из 134 пациентов, которые применяли аналоги простагландинов, у четверых развился КМО. Во всех случаях КМО разрешился после отмены препарата и назначения инстилляций нестероидных противовоспалительных препаратов (НВПС). В тех случаях (8 пациентов), когда латанопрост был отменен за 1 неделю до операции, КМО выявлено не было [47]. Представлены отдельные клинические случаи развития макулярного отека на фоне лечения аналогами простагландина и простамидов

после неосложненной факоэмульсификации катаракты. После отмены препаратов данной группы и применения стероидных и НПВС макулярный отек резорбировался [50-54]. К примеру, есть сообщение о развитии ангиографически подтвержденного макулярного отека при смене препаратов латанопрост на биматопрост у пациента с низким риском развития КМО [55]. В другом исследовании было показано, что местное послеоперационное применение биматопроста не вызывает структурных и клинических изменений в макуле [56]. Для оценки факторов риска, продолжительности и исхода КМО после экстракции катаракты были проанализированы результаты 1659 операций. Частота возникновения послеоперационных КМО составила 2,35% (всего 39 случаев). На основании данного исследования, авторы отнесли предоперационное применение аналогов простагландинов и простамида к предикторам развития послеоперационного КМО [48]. В других исследованиях было продемонстрировано, что послеоперационный макулярный отек развивается в случаях осложненной хирургии катаракты. Так, например, из 185 обследуемых с артифакцией и афакцией КМО развился у 4 пациентов (2,16%). У троих из них имелся разрыв задней капсулы хрусталика, что потребовало выполнение передней витректомии. Еще в одном случае уже был эпизод КМО за три года до начала терапии латанопростом [57]. По данным другого исследования, КМО развился на 2 (1,2%) из 163 глаз. В одном случае также имелся разрыв задней капсулы и имплантация переднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ), во втором - активный увеит за 1 месяц до начала применения латанопроста [58]. Проведенные клинические исследования позволили выделить группу высокого риска развития макулярного отека после удаления катаракты, в которую включены пациенты с окклюзией вен сетчатки, диабетической ретинопатией, увеитом, витреомакулярной тракцией, эпиретинальной мембраной, афакцией, потерей стекловидного тела, отсутствием задней капсулы (после капсулотомии или в результате интраоперационного осложнения) [45]. Однако даже в этой группе развитие послеоперационного клинически значимого макулярного отека как правило ниже 5% [59]. Противоположные результаты приводят другие исследователи. В них продемонстрировано, что инстилляции аналогов простагландинов и простамида не усиливают выраженности послеоперационного воспаления и не повышают частоту возникновения КМО в послеоперационном периоде факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ у больных с ПОУГ [44, 60-63]. Так, течение послеоперационного периода у пациентов в группе, получавших аналоги простагландинов (36 глаз), и в группе, получавших бета-адреноблокаторы и/или местные ингибиторы карбоангидразы (36 глаз) не было отмечено случаев развития увеита или КМО [62]. В другом исследовании признаков КМО также не наблюдалось ни в одном из 142 случаев, в которых в пред- и послеоперационном периодах были назначены аналоги простагландинов, простамида или их комбинации с другими гипотензивными препаратами [61]. Представлены исследования, в которых оценивали толщину сетчатки по данным оптической когерентной томографии до и после факоэмульсификации катаракты на фоне применения аналогов простагландинов у пациентов с ПОУГ. Полученные данные установили, что инстилляции аналогов простагландинов в пред- и послеоперационном периодах

не повышают частоту возникновения КМО у больных, перенесших факоэмульсификацию [64-66]. Наконец, еще одно масштабное исследование было выполнено группой авторов, которые определили факторы риска развития КМО после хирургии катаракты. Был проведен ретроспективный анализ базы данных электронных медицинских записей. В общей сложности исследовали 81 984 глаз, перенесших операцию по удалению катаракты. Из них применение аналогов простагландина и простамида как фактора риска развития КМО оценивалось на 3394 глазах. В рамках данного анализа не было выявлено увеличения риска развития КМО на фоне применения препаратов простагландинового ряда [67].

### Заключение

Без сомнения, препараты простагландинового ряда занимают одно из первых мест в лечении пациентов с глаукомой. Выраженный гипотензивный эффект, позволяющий контролировать уровень ВГД, хорошая переносимость и незначительное число побочных явлений, объясняют желание офтальмологов сохранить гипотензивную терапию аналогами простагландинов и простамида у глаукомных пациентов, готовящихся к оперативному лечению по поводу катаракты. Однако принадлежность данной группы препаратов к медиаторам воспаления, которые могут усиливать экссудативные процессы, провоцировать развитие послеоперационных воспалительных реакций в том числе кистовидного макулярного отека, ограничивает их применения в пред- и послеоперационном периодах. Несмотря на многочисленное количество опубликованных работ, в настоящее время не существует клинических исследований, которые бы на высоком доказательном уровне демонстрировали неблагоприятные последствия от применения препаратов простагландинового ряда в пред- и послеоперационном периоде факоэмульсификации катаракты у пациентов с ПОУГ. Данные свидетельствуют о том, что необходим детальный анализ факторов риска для каждого конкретного пациента, готовящегося к хирургическому лечению катаракты и использующего аналоги простагландинов и простамида для лечения глаукомы. В то же время, даже при наличии факторов высокого риска такое осложнение как кистовидный макулярный отек развивается менее чем в 5% случаев, независимо от используемой гипотензивной терапии. С другой стороны, замена аналогов простагландинов на другие классы гипотензивных препаратов у глаукомных пациентов на короткий период времени не является критичной. Такие препараты как  $\alpha$ -адреномиметики, бета-адреноблокаторы, местные и системные ингибиторы карбоангидразы компенсируют уровень ВГД в послеоперационном периоде и не являются медиаторами воспаления, что делает их использование более целесообразным после факоэмульсификации катаракты у пациентов с ПОУГ. В дальнейшем гипотензивная терапия аналогами простагландинов и простамидами возобновляется. В тех случаях, когда высокий уровень ВГД может потребовать использования препаратов простагландинового ряда в послеоперационном периоде, целесообразно усилить противовоспалительную стероидную и нестероидную терапию, чтобы свести к минимуму возникновение возможных осложнений.

**Литература:**

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство для врачей. Гэотар-Медиа 2015; 452. [Egorov E.A., Astakhov Y.S., Eriчев V.P. National guidelines for glaucoma. GEOTAR-Media 2015; 452. (in Russian)].
2. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4rd edition) 2014; 195.
3. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *J Glaucoma* 2008; 17, 8:667-673.
4. Hata A.N., Breyer R.M. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation // *Pharmacol Ther* 2004; 103, 2:147-166.
5. Sharif N.A., Kelly C.R., Crider J.Y. et al. Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells // *J Ocul Pharmacol Ther* 2003; 19, 6:501-515.
6. Swymer C., Neville M.W. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension // *Ann Pharmacother* 2012; 46, 11:1506-1510.
7. Sharif N.A., Klimko P. Update and commentary on the pro-drug bimatoprost and a putative 'prostanamide receptor' // *Expert Rev Ophthalmol* 2009; 4, 5:477-489.
8. Patil A.J., Vajaranant T.S., Edward D.P. Bimatoprost - a review // *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10, 16:2759-2768.
9. Stjerschantz J. Studies on ocular inflammation and development of a prostaglandin analogue for glaucoma treatment // *Exp Eye Res* 2004; 78, 4, 759-766.
10. Takagi Y., Nakajima T., Shimazaki A. et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, a san ocular hypotensive drug // *Exp Eye Res* 2004; 74, 4:767-776.
11. Toris C. B., Gabelt B. T., Kaufman P. L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction // *Surv Ophthalmol* 2008; 53, 1:107-120.
12. Alm A., Nilsson S.F. Uveoscleral outflow - a review // *Exp Eye Res* 2009; 88, 4:760-768.
13. Stamer W.D., Piwnica D., Jolas T. et al. Cellular basis for bimatoprost effects on human conventional outflow // *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51, 10:5176-5181.
14. Alm A., Widengard I. Latanoprost: experience of 2-year treatment in Scandinavia // *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78, 1:71-76.
15. Camras C.B. United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A sixmonth, masked, multicenter trial in the United States // *Ophthalmology* 1996; 103, 1:138-147.
16. Suzuki M., Mishima H.K., Masuda K. et al. Efficacy and safety of latanoprost eye drops for glaucoma treatment: a 1-year study in Japan // *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44, 1:33-41.
17. Watson P.G. Latanoprost. Two years' experience of its use in the United Kingdom. Latanoprost study group // *Ophthalmology* 1998; 105, 1:82-87.
18. Lee A.J., McCluskey P. Clinical utility and differential effects of prostaglandin analogs in the management of raised intraocular pressure and ocular hypertension // *Clin Ophthalmol* 2010; 4:741-764.
19. Konstas A.G.P., Quaranta L., Bozkurt B. et al. 24-h Efficacy of glaucoma treatment options // *Adv Ther* 2016; 33, 3:481-517.
20. Stewart W., Kolker A., Stewart J.A. et al. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost // *Am J Ophthalmol* 2003; 135, 3:314-320.
21. Wand M. Latanoprost and hyperpigmentation of eyelashes // *Arch Ophthalmol* 1997; 115, 9:1206-1208.
22. Wistrand P.J., Stjerschantz J., Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color // *Surv Ophthalmol* 1997; 41, 2:129-138.
23. Warwar R.E., Bullock J.D. Latanoprost-induced uveitis // *Surv Ophthalmol* 1999; 43, 5:466-468.
24. Chiam P. Travoprost induced granulomatous anterior uveitis. Case report // *Ophthalmol Med* 2011; 2, Doi:10.1155/2011/507073.
25. Waheed K., Laganowski H. Bilateral poliosis and granulomatous anterior uveitis associated with latanoprost use and apparent hypotrichosis on its withdrawal // *Eye* 2001; 15, 3:347-349.
26. Parentin F. Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost: a case report // *Ocular Immunology and Inflammation* 2003; 11, 1:67-71.
27. Kumarasamy M., Desai S.P. Anterior uveitis is associated with travoprost // *BMJ* 2004; 329, 74, 59:205.
28. Babu K., Murthy G.J. Cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent individuals following topical prostaglandin analogues // *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013; 3, 1:55.
29. Wand M., Gilbert CM., Liesegang T.J. Latanoprost and herpes simplex keratitis // *Am J Ophthalmol* 1999; 127, 2:602-604.
30. Bean G., Reardon G., Zimmerman T.J. Association between ocular herpes simplex virus and topical ocular hypotensive therapy // *J Glaucoma* 2004; 13, 5:361-364.
31. Июшин И.Э. Факоэмульсификация. М: Апрель 2012; 104. [Ioshin I.E. Phacoemulsification. M: April 2012; 104. (in Russian)].
32. Арутюнян Л.Л. Офтальмогипертензия после экстракции катаракты у больных глаукомой // *Глаукома* 2007; 1:77-86. [Arutunyan L.L. Ophthalmic hypertension after cataract surgery at glaucoma patients // *Glaucoma* 2007; 2:77-86 (in Russian)].
33. AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) investigators. The advanced glaucoma intervention study: risk of cataract formation after trabeculectomy // *Arch Ophthalmol* 2001; 119, 12:1771-1772.
34. Chandrasekaran S., Cumming R.G., Rochtchina E. et al. Associations between elevated intraocular pressure and glaucoma, use of glaucoma medications, and 5-year incident cataract: the blue mountains eye study // *Ophthalmology* 2006; 113, 3:417-424.
35. Pisella P.J., Debbasch C., Hamard P. et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study // *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45, 5:1360-1368.
36. Guenoun J.M., Baudouin C., Rat P. et al. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells // *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46, 7:2444-2450.
37. Guenoun J.M., Baudouin C., Rat P. et al. In vitro comparison of cytoprotective and antioxidative effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on conjunctiva-derived epithelial cells // *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46, 12:4594-4599.
38. Gluud B.S., Jensen O.L., Krogh E., Birgens H.S. Prostaglandin E2 level in tears during postoperative inflammation of the eye // *Acta Ophthalmol* 1985; 63, 4:375-379.
39. Blondin C., Hamard P., Cholley B. et al. In vitro effects of preserved or preservative-free antiglaucoma medications on human complement system // *Curr Eye Res* 2003; 27, 4:253-259.
40. Ishibashi T., Yokoi N., Kinoshita S., Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride // *J Glaucoma* 2003; 12, 6:486-490.
41. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication // *Br J Ophthalmol* 2002; 86, 4:418-423.
42. Esquenazi S. Cystoid macular edema in a pseudophakic patient after switching from latanoprost to BAK-free travoprost // *J Ocular Pharm Therap* 2007; 23, 6:567-570.
43. Taylor S.R.J., Gurbaxani A., Sallam A., Lightman S. Topical prostaglandin analogues and conjunctival inflammation in uveitic glaucoma // *J Open Ophthalmol* 2012; 6:75-78.
44. Shrivastava A., Singh K. Prostaglandin analogs and cataract surgery // *Cataract Refract Surg Today* 2008; 2, 2:32-35.
45. Maurice D. M. Drug delivery to the posterior segment from drops // *Surv Ophthalmol* 2002; 47, 1:41-52.
46. Arcieri E.S., Santana A., Rocha F.N. et al. Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial // *Arch Ophthalmol* 2005; 123, 2:186-192.
47. Moroi S.E., Gottfredsdottir M.S., Shteingart M.T., et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension // *Ophthalmology* 1999; 106, 5:1024-1029.
48. Yeh P.C., Ramanathan S. Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation // *J Cataract Refract Surg* 2002; 28, 10:1814-1818.
49. Henderson B.A., Kim J.Y., Ament C.S. et al. Clinical pseudophakic cystoid macular edema // *J Cataract Refract Surg* 2007; 33, 9:1550-1558.
50. Asano S., Miyake K., Ota I. et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac

- 01% and betamethasone 0.1% // *J Cataract Refract Surg* 2008; 34, 1:57-63.
51. Kazuki M., Shinichi S., Ryu U. Successful treatment of prostaglandin-induced cystoid macular edema with subtenon triamcinolone // *Clin Ophthalmol* 2012; 6:2105-2108.
  52. Negin A., Sameh M. Prostaglandin-induced cystoid macular edema following routine cataract extraction // *J Ophthalmol* 2010; 3. Doi:10.1155/2010/690707.
  53. Sacchi M., Villani E., Gilardoni F., Nucci P. Efficacy of intravitreal dexamethasone implant for prostaglandin-induced refractory pseudophakic cystoid macular edema: case report and review of the literature // *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1253-1257.
  54. Dhingra N., Morgan J.E. Pseudophakic cystoid macular edema: 30 months after latanoprost challenge // *Eye* 2007; 21, 2:269-271.
  55. Carrillo M.M., Nicoleta M.T. Cystoid macular edema in a low-risk patient after switching from latanoprost to bimatoprost // *Am J Ophthalmol* 2004; 137, 5:966-968.
  56. Yeom H.Y., Hong S., Kim S.S. et al. Influence of topical bimatoprost on macular thickness and volume in glaucoma patients with phakic eyes // *Can J Ophthalmol* 2008; 43, 5:563-566.
  57. Altintas O., Yuksel N., Karabas V.L., Demirci G. Cystoid macular edema associated with latanoprost after uncomplicated cataract surgery // *Eur J Ophthalmol* 2005; 15, 1:158-161.
  58. Lima M.C., Paranhos A. Salim S. et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost // *J Glaucoma* 2000; 9, 4:317-321.
  59. Warwar R.E., Bullock J.D., Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients // *Ophthalmology* 1998; 105, 2:263-268.
  60. Wand M., Gaudio A.R., Shields M.B. Latanoprost and cystoid macular oedema in high risk aphakic or pseudophakic eyes // *J Cataract Refract Surg* 2001; 27, 9:1397-1401.
  61. Schumer R.A., Camras C.B., Mandahl A.K. Latanoprost and cystoid-macular edema: is there a causal relation? // *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11, 2:94-100.
  62. Алексеев И.Б., Самойленко А.И., Адлейба О.А. и др. Влияние аналогов простагландинов на результаты факоемульсификации катаракты у больных первичной открытоугольной глаукомой // *Российский офтальмологический журнал* 2012; 2:4-7. [Alekseev I.B., Samoylenko A.I., Adleyba O.A. et al. The impact of prostaglandin analogs on the results of cataract phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma // *J Rus Ophthalmol* 2012; 2:4-7 (in Russian)].
  63. Басинский С.Н., Басинский А.С., Серегина С.С. Влияние аналогов простагландинов на течение послеоперационного периода у больных глаукомой после факоемульсификации катаракты // *Клиническая офтальмология* 2014; 2:69-70. [Basinskii S.N., Basinskii A.S., Seregina S.S. Influence of prostaglandin analogues on the postoperative period in glaucoma patients after phacoemulsification // *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 2:69-70 (in Russian)].
  64. Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г. Травопрост: российский опыт применения // *Клиническая офтальмология* 2009; 1:36-40. [Egorov E.A., Oganezova J.G. Travoprost: Russian experience of usage (Trial review) // *RMJ Clinical Ophthalmology* 2009; 1:36-40 (in Russian)].
  65. Астахов С. Ю., Астахов Ю. С., Гобеджишвили М. В. Влияние лечения аналогами простагландинов на толщину сетчатки после факоемульсификации с имплантацией интраокулярной линзы у больных первичной открытоугольной глаукомой // *Офтальмологические ведомости* 2014; 3:73-76. [Astakhov S.Y. Astakhov Y.S. Gobedzhishvili M.V. The influence of prostaglandin analogs on the retinal thickness after phacoemulsification with intraocular lens implantation in primary open-angle glaucoma patients // *Ophthalmol Vedomost* 2014; 3:73-76 (in Russian)].
  66. Biro Z., Balla Z., Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation // *Eye* 2008; 22, 1:8-12.
  67. Chu C.J., Johnston R.L., Buscombe C. et al. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes // *Ophthalmology* 2016; 123, 2:316-323.



## Возможности современной гипотензивной инстилляционной антиглаукомной терапии

<sup>1,2</sup>Куроедов А.В., <sup>3</sup>Брежнев А.Ю.

<sup>1</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО 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, 305041, Курск, Россия

## The possibilities of modern hypotensive glaucoma therapy

<sup>1,2</sup>Kuroyedov A.V., <sup>3</sup>Brezhnev A.Yu.

<sup>1</sup>Mandryka Central Clinical Hospital, Moscow, <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, <sup>3</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia

### Резюме

В обзоре представлены данные исследований о возможной продолжительности действия различных препаратов и их комбинаций для местного лечения глаукомы. Определены основные причины, приводящие к постепенному снижению эффективности действия антиглаукомных средств, среди которых нарушение толерантности, фармакогенетические особенности, поздняя выявляемость заболевания, наличие сопутствующей патологии, низкая приверженность к лечению, возникновение побочных реакций со стороны органа зрения. Критериями эффективности антиглаукомной терапии на длительных сроках наблюдения являются стабильный уровень офтальмотонуса и сохранность зрительных функций, в первую очередь периметрических показателей. Продолжительное эффективное лечение может быть с успехом применено у большего числа пациентов, чем это присутствует в настоящее время. Такая уверенность обусловлена необходимостью и возможностью повышения мотивации к диспансеризации и лечению; активному выявлению и лечению сопутствующей патологии; совершенствованием возможностей диагностической техники и появлением новых (более эффективных и безопасных) антиглаукомных препаратов; развитием фармакологического рынка, в целом, что также должно привести к усилению конкурентной борьбы, и, как следствие, появлению выбора и снижению цены; формированием четких и понятных алгоритмов лечения (стандарты, порядки, рекомендации).

**Ключевые слова:** глаукома, медикаментозное лечение, продолжительность действия лекарственных препаратов, эффективность лечения.

### Abstract

The review presents research data on the possible duration of action of various drugs and their combinations for the topical treatment of glaucoma. The main causes leading to a gradual reduction in the effectiveness of antiglaucomatous drugs means, including a breach of tolerance, pharmacogenetic features, late recognition of the disease, presence of comorbidities, poor adherence to treatment, the occurrence of side effects. Criteria of effectiveness of glaucoma therapy on long-term follow-up are stabilized level of intraocular pressure and preservation of visual function, especially perimetric indices.

Long-term effective treatment can be successfully applied in a greater number of patients than is present currently. This confidence is due to the need and ability to increase motivation to clinical examination and treatment; active detection and treatment of concomitant pathology; to improve the capabilities of diagnostic techniques and the appearance of new (more effective and safer) antiglaucomatous drugs; the development of the pharmaceutical market in general, which should also lead to increased competition, and, as a consequence, the appearance of choice and lower prices; the formation of clear and understandable treatment algorithms (standards, orders, recommendations).

**Key words:** glaucoma, medical treatment, duration of action of glaucomatous medicines, effectiveness of treatment.

Общепринятое понятие «глаукома» в настоящее время трактуется, как «группа хронических заболеваний глаз с различной этиологией, сопровождающихся триадой признаков: периодическим или постоянным повышением уровня внутриглазного давления (ВГД) за пределы толерантного, атрофией зрительного нерва (с экскавацией) и характерными изменениями поля зрения» [1]. Среди всех форм заболевания, наиболее распространена первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), для которой характерен непрерывный, хронически прогрессирующий патологический процесс и постепенное снижение эффективности всех (любых) методов лечения [2].

Причина постепенного снижения эффективности действия препаратов/методов напрямую связана с необходимостью пожизненного лечения пациентов с глаукомой. Наряду с нарушением толерантности к действию препаратов, определяемым как «снижение реакции на повторяющееся введение лекарственных средств и привыканием организма, ввиду чего требуется все большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта», следует обратить внимание еще и на ряд клинико-организационных составляющих. К числу таких причин следует отнести незнание этиологии заболевания, позднюю выявляемость, наличие сопутствующей патологии, присутствующей у большинства пациентов пожилого возраста, низкую приверженность к лечению, и, что также немаловажно, ограниченную доступность (по ряду причин, например, вследствие плохой информированности, низкого уровня организации сотрудничества «врач-пациент», недостаточного уровня образования специалистов, высокой цены и др.) современных антиглаукомных препаратов.

Сумма вышеуказанных факторов должна приниматься во внимание при выборе стратегии лечебно-диагностического процесса для осуществления ее рационального применения.

Одним из критериев эффективности антиглаукомной терапии при длительных сроках наблюдения является оценка сохранности зрительных функций, в первую очередь периметрических показателей. Опубликованный в Кокрановской электронной библиотеке мета-анализ по вопросам медикаментозного и хирургического лечения открытоугольной глаукомы позволяет сделать несколько выводов относительно эффективности данных методов [3]. Так, в известном исследовании, посвященном подходам к лечению заболевания от момента его обнаружения (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, CIGTS), выраженная отрицательная динамика поля зрения (изменение показателя светочувствительности сетчатки более 3 дБ от исходного уровня) наблюдалась спустя 5 лет антиглаукомной терапии у 15,9% пациентов, а при сроке 8 лет - уже у 25,5% больных (Рис. 1) [4].

В более ранних работах (исследования Glasgow Trial-1988 и Moorfield PTT-1994) ухудшение периметрических показателей имело место у 47% пациентов при среднем сроке наблюдения 4,6 года и 63% пациентов при среднем сроке наблюдения 2 (два) года соответственно [3, 5]. Разницу в приводимых показателях можно объяснить различием в спектре использованных антиглаукомных средств (в частности, появлением и широким внедрением в практику аналогов простагландинов). Впрочем, общая картина, свидетельствующая о недостаточной эффективности медикаментозной терапии у части больных глаукомой при длительном наблюдении, от этого не меняется.

Даже при применении наиболее эффективной, с позиций гипотензивных свойств, группы (аналоги простагландинов), доля пациентов, которым потребовалась дополнительная терапия уже в течение первого года использования, составила от 22,5 до 30,2%, в зависимости от конкретного препарата [6]. Представленные в литературе данные о количестве больных с недостаточным, либо

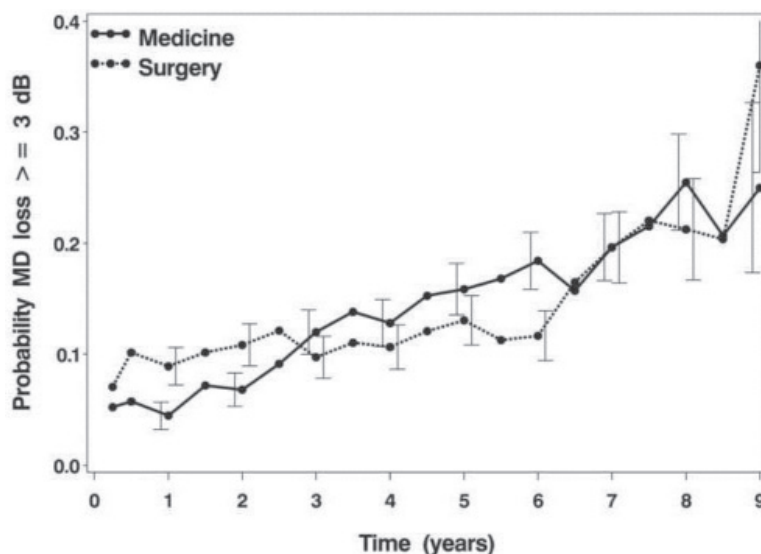


Рис. 1. Доля пациентов с ухудшением индекса MD более 3 дБ, в зависимости от срока наблюдения и метода лечения (Цит. по Musch D.C. и соавт., 2009).

выраженным гипотензивным эффектом при применении разных простагландинов и простаминов, пока еще не позволяют сделать однозначного заключения о причинах неодинаковой эффективности. Предполагается в частности, что простагландины и простамины взаимодействуют с различными рецепторами. В случае с латанопростом также следует принимать во внимание, что он является пролекарством и недостаточный гипотензивный ответ может объясняться неполной дезэтерификацией пролекарства до фармакологически активной свободной жирной кислоты [7, 8].

Еще менее оптимистичные данные, относящиеся к возможной продолжительной гипотензивной эффективности местных бета-адреноблокаторов, приводятся в работе Blica S. и соавт. (1982). Авторы наблюдали группу пациентов, получавших монотерапию тимололом 0,5% на протяжении 3 (трех) лет. Компенсация уровня ВГД в конечной точке исследования имела место лишь в 33% случаев при ПОУГ и в 8% случаев - при псевдоэкзофиативной глаукоме (ПЭГ) [9]. ПЭГ вообще изначально более резистентна к медикаментозной терапии и чаще требует перехода к дополнительным препаратам, лазерному или хирургическому лечению [10]. К сожалению, в настоящее время не изучены возможности современных антиглаукомных препаратов в плане сохранения их эффективности на длительных сроках наблюдения у пациентов с глаукомой на фоне псевдоэкзофиативного процесса. Результаты анонсированного ранее международного исследования (International Collaborative Exfoliation Syndrome Treatment Study, ICEST) по лечению пациентов с ПЭГ, где при сроке наблюдения 2 (два) года изучался гипотензивный эффект различных вариантов медикаментозной терапии (бета-адреноблокаторы в комбинации с местными ингибиторами карбоангидразы, аналогом простагландина (латанопрост 0,005%), м-холиномиметиком (пилокарпин 2%), пока так и не были опубликованы [11].

Поиск причин снижения эффективности антиглаукомных препаратов продолжается. Повседневная практика показывает, что эффективность и переносимость одних и тех же лекарственных средств (ЛС) у различных больных неодинаковы. Относительно недавно было установлено, что во многом эти отличия определяются генетическими факторами, регулирующими процессы метаболизма, рецепции, иммунного ответа и т.д. В середине прошлого столетия даже появилось новое научное направление, объединившее усилия генетиков и клинических фармакологов - фармакогенетика, предметом которой являются наследственно детерминированные реакции организма на лекарственные препараты.

Количество фармакогенетических исследований, касающихся терапии ПОУГ, в настоящее время крайне ограничено. Тем не менее, установлен ряд генов, способных оказывать влияние на результаты использования антиглаукомных препаратов. Так, гипотензивный эффект тимолола зависит от полиморфизма генов цитохрома CYP2D6 и бета-адренорецептора [12, 13]. Гипотензивный эффект латанопроста зависит от полиморфизма генов простагландин-

эндопероксид синтазы 1 (PTGS1), простагландин-F(2 $\alpha$ ) рецепторов (PTGFR), генов белков множественной лекарственной устойчивости (MRP4) [14, 15]. Очевидно, что дальнейшее накопление подобных знаний с последующим использованием фармакогенетических тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство а, значит, индивидуализировано подойти к выбору тактики местной гипотензивной терапии.

Существенное влияние на длительность эффективного лечения может оказывать и сама стадия глаукомного процесса. Запущенная форма заболевания в большинстве случаев сопровождается недолговременной стабилизацией офтальмотонуса и требует перехода к хирургическим методам. Результаты отдельных многоцентровых исследований, касающихся стадий заболевания на момент постановки диагноза, показывают, что доля начальной глаукомы крайне редко превышает цифру в 30 - 40% [16-19].

Еще один немаловажный фактор, определяющий временные рамки гипотензивного лечения, определяется термином «комплаенс». Результаты анализа около 50 исследований (1970 - 2010 гг.) показали, что спустя год после стартовой антиглаукомной терапии только треть (от 10 до 68%, по данным разных авторов) пациентов остались привержены назначенному лечению [20]. Наиболее интенсивно этот показатель снижается в первые 3 (три) месяца от начала лечения [21-23]. С низким комплаенсом ассоциированы молодой возраст пациентов и необходимая кратность инстилляций [21]. Можно упомянуть еще ряд обстоятельств и дополнительных факторов, способных вызвать отказ от длительного использования антиглаукомных препаратов. В частности, это возможное негативное влияние глазных капель на морфологические и функциональные свойства мейбомиевых желез, усиление апоптоза клеток эпителия конъюнктивы и напрямую связанное с этим развитие и прогрессирование патологии передней поверхности глаза [24-26]. Длительное использование аналогов простагландинов может снизить объем жировой ткани век за счет ингибирования дифференциации адипоцитов и быть причиной периорбитопатии [27, 28].

С другой стороны, продолжительное эффективное лечение может быть с успехом применено у большего числа пациентов, чем это присутствует в настоящее время. Такая уверенность обусловлена: возможностью повышения мотивации к диспансеризации и лечению; активному выявлению и лечению сопутствующей патологии; совершенствованием возможностей диагностической техники и появлением новых (более эффективных и безопасных) антиглаукомных препаратов; развитием фармакологического рынка в целом, что также должно привести к усилению конкурентной борьбы, и, как следствие, появлению выбора и снижению цены; формированием четких и понятных алгоритмов лечения (стандарты, порядки, рекомендации); направленным обучением специалистов всех уровней.

Одним из наиболее востребованных приемов из числа перечисленных выше является внедрение обучающих (научных, сертификационных и др.) программ для врачей

и пациентов с целью доведения до конечного звена результатов проведенных исследований, подтверждающих эффективность того или иного метода лечения, и повышения таким образом общей информированности сообщества. Зачастую, информация об эффективности действия конкретной группы препаратов и возможной продолжительности применения отдельных ЛС и их комбинаций остается недостаточно воспроизведенной в профессиональной печати, что ограничивает возможность их использования.

В этой связи необходимо сформировать целостное представление об уже установленной ранее продолжительности действия гипотензивной антиглаукомной терапии, либо других методов лечения. Преамбулой этой части обзора следует считать высказывание Т.И. Ерошевского, который еще 40 лет назад сообщил, что «при оценке действенности операции желательнее учитывать критерии длительности наблюдения до 8 - 10 лет и следует соблюдать осторожность при оценке тех операций, над которыми ведутся кратковременные наблюдения».

Например, ранее уже было установлено, что гипотензивная эффективность непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) у лиц с начальной стадией глаукомы составила 76% при сроке наблюдения от 5 до 10 лет [29]. В то же время, эффективность оперативного лечения в целом, у лиц с продвинутыми стадиями глаукомы, была значительно ниже [30]. По данным целого ряда авторов, проводивших исследования в это время, было установлено, что гипотензивная поддержка после хирургического лечения не требовалась 48 - 72% пациентов в течение первого года наблюдения. Такие результаты позволяют предположить, что у группы больных с начальной стадией глаукомы медикаментозное гипотензивное лечение также до определенного периода может быть эффективным [29].

Приведенная цитата сохраняет актуальность до настоящего времени, в частности и из-за того, что за этот период времени арсенал антиглаукомных ЛС и методик лечения значительно расширился.

Наиболее часто научные исследования в области сравнения гипотензивного действия отдельных классов антиглаукомных препаратов продолжаются на протяжении 3 - 6 месяцев. Как полагают, такой срок является достаточным для объяснения возможностей ЛС и определения наиболее эффективного среди них.

В работе Cheng J.W. и соавт. (2012) был проведен мета-анализ публикаций за период 2008 - 2011 гг., в которых оценивалась эффективность комбинированных антиглаукомных препаратов, содержащих тимолол. Авторы проанализировали 913 публикаций (813 тезисов и 100 оригинальных статей), из которых была отобрана 41 работа из США, Европы, Канады, Латинской Америки, Австралии, Израиля, Турции, Сингапура и Тайваня, выполненная в рамках рандомизированных исследований. При сравнении гипотензивной эффективности препаратов ксалаком (фиксированная комбинация латанопроста 0,005% и тимолола 0,5%, Пфайзер, США), дуотрав (фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола 0,5%, Алкон,

США) и косопт (фиксированная комбинация дорзоламида 2% и тимолола 0,5%, Мерк, США) было установлено, что ксалаком и дуотрав лучше понижают уровень ВГД в течение суток, чем косопт (на 3,8 и 2,3 мм рт.ст.,  $p < 0.011$  и  $p < 0.001$  соответственно), и при этом сопоставимы между собой ( $p > 0.05$ ) [31]. В другом случае авторы в течение 12 месяцев проводили мониторинг уровня ВГД и зрительных функций 162 пациентов с ПОУГ, получающих фиксированную комбинацию латанопрост 0,005% и тимолол 0,5% (ксалаком), которая была назначена взамен аналогичной, но отдельной комбинированной терапии. Было обнаружено, что через 6 месяцев после проведения такой смены уровень офтальмотонуса был компенсирован у большинства больных (и при этом достоверно понизился более чем на 2 мм рт.ст. у 10,6% пациентов), а через год - у каждого пятого (21,8%) [32]. В другом годичном рандомизированном исследовании, которое осуществлялось в нескольких клинических центрах, было проведено сравнение гипотензивной эффективности препаратов косопт и азарга (фиксированная комбинация бринзоламида 1% и тимолола 0,5%, Алкон, США) [33]. Авторы установили, что оба препарата статистически достоверно понижают уровень ВГД, при этом понижение офтальмотонуса у пациентов, получавших азаргу, составило от 7,2 до 9,2 мм рт.ст., а у лиц, получавших косопт, от 7,4 до 8,9 мм рт.ст.

Два года терапии, зачастую, являются критическим сроком при назначении антиглаукомного лечения. В частности было установлено, что после 2-х лет инстилляций бета-адреноблокаторов (ББ) 48,5% пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией (ОГ) изменили терапию вследствие ее неэффективности [34]. Позже отечественные исследователи увеличили срок наблюдения почти до 4-х лет, и при этом выявили, что монотерапия с использованием ББ была эффективной в 51% случаев наблюдения у лиц с начальной стадией глаукомы [35]. Вместе с тем, было доказано, что после двух лет с использованием монотерапии более 75% пациентов (разные стадии болезни) нуждаются в 2-х или более антиглаукомных препаратах для компенсации уровня ВГД и стабилизации зрительных функций [36]. Количество лиц, у которых различная антиглаукомная терапия была эффективной на протяжении вышеуказанного срока наблюдения варьирует от исследования к исследованию. В частности, в работе Schwenn O. и соавт. (2010) были изучены данные 2339 пациентов с ПОУГ и ОГ, которые инстиллировали антиглаукомные капли ксалаком на протяжении двух лет. Исходный уровень ВГД ( $P_0$ ) составил  $20,3 \pm 4,2$  мм рт.ст. Через 2 (два) года он был понижен в среднем на  $4,2 \pm 4,7$  мм рт.ст., и составил  $16,2 \pm 3,2$  мм рт.ст. К концу второго года наблюдений 1317 пациентов (56,2%) по-прежнему получали ксалаком, и их зрительные функции были стабилизированы (Рис. 2).

Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что большая часть пациентов «покинула» группу наблюдения вследствие того, что... их просто «не могли найти», и только 402 пациента (17,2%) стали получать еще один препарат вследствие недостаточной эффективности используемой

схемы лечения [37]. В отечественной работе были продемонстрированы возможности гипотензивной терапии сходного антиглаукомного препарата (дуотрав) как у больных с впервые выявленной глаукомой, так и у лиц, уже получавших медикаментозное лечение ранее [38]. Среди

наружили понижение уровня ВГД на 2 мм рт.ст. ниже первоначального уровня у 13% пациентов и еще в 77% случаев уровень офтальмотонуса был снижен на величину менее 2 мм рт.ст. (P<sub>0</sub>), что в целом позволило сделать вывод о продолжительной эффективности действия этой фиксирован-

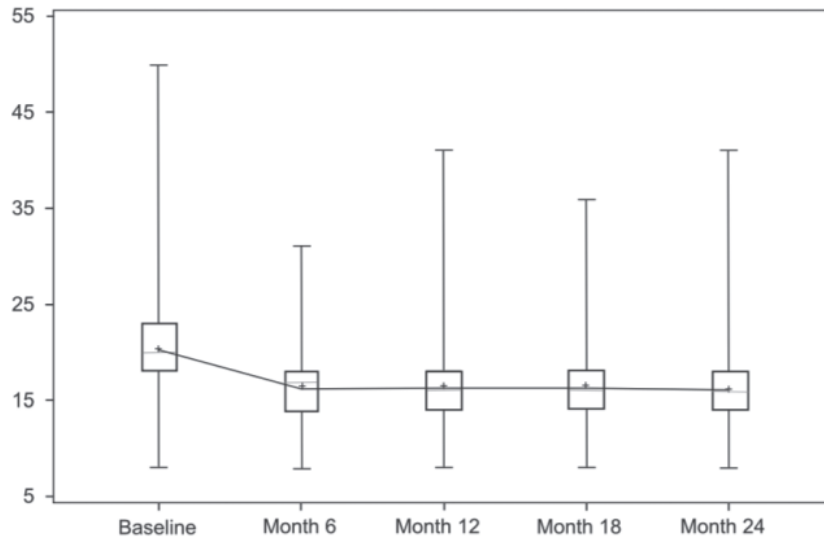


Рис. 2. Средний уровень ВГД при использовании препарата ксалаком (Пфайзер, США) при двухлетнем периоде наблюдения (Цит. по Schwenn O. и соавт., 2010).

препаратов предшествующей терапии были аналоги простагландинов, фиксированные и нефиксированные комбинации аналогов простагландинов и ББ. Автор нашел применение дуотрава достаточно эффективным у 56% пациентов с ПЭГ. В финале исследования уровень офтальмотонуса (P<sub>t</sub>) у пациентов с начальной стадией глаукомы составил (правый и левый глаз соответственно): 19,5±0,9 мм рт.ст. и 18,8±0,6 мм рт.ст.; у больных с развитой стадией - 19,1±0,4 мм рт.ст. и 18,5±0,4 мм рт.ст.; у лиц с далеко зашедшей стадией глаукомы - 19,2±0,9 мм рт.ст. и 18,00 мм рт.ст. Уже упомянутые выше авторы продолжили свое исследование по изучению эффективности препарата ксалаком до 36 месяцев наблюдения [39]. По окончании этого срока, они об-

наружили понижение уровня ВГД на 2 мм рт.ст. ниже первоначального уровня у 13% пациентов и еще в 77% случаев уровень офтальмотонуса был снижен на величину менее 2 мм рт.ст. (P<sub>0</sub>), что в целом позволило сделать вывод о продолжительной эффективности действия этой фиксирован-

ной комбинации лекарственных средств (Рис. 3). Авторы нашли, что отказ от применения ксалакома вследствие недостаточного понижения уровня ВГД был установлен только у 33 больных (20,4%). В течение 4 (четырёх) лет проводилось открытое проспективное исследование по сравнению гипотензивной эффективности препаратов кософт и ксалаком и сохранению зрительных функций у 178 больных с глаукомой. К концу срока наблюдения в обеих группах уровень ВГД (P<sub>0</sub>) был понижен статистически достоверно (14,7±1,9 и 14,7±2 мм рт.ст., p<0.001). Стабилизация глаукомного процесса, мониторинг которого авторы осуществляли при последовательных исследованиях поля зрения пациентов, была

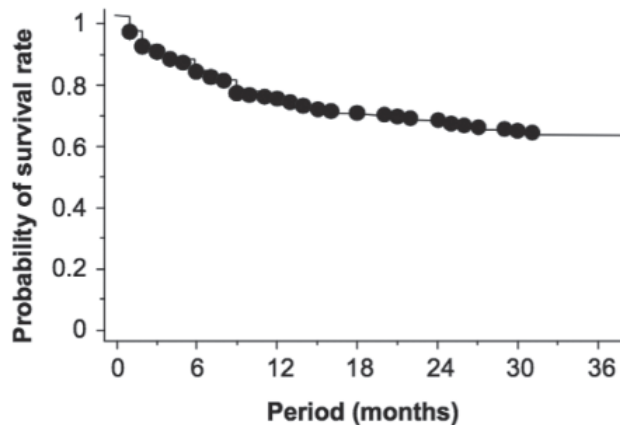


Рис. 3. Сохранение приверженности использования фиксированной комбинации латанопрост-тимолола малеат в зависимости от срока наблюдения, метод Kaplan-Meier (цит. по Inoue K. и соавт., 2014).

достигнута у 70,9% больных, получавших косопт и у 17,9% пациентов, которым был назначен ксалаком [40].

В настоящее время существует ограниченное количество работ, в которых гипотензивная эффективность того или иного класса ЛС прослежена на протяжении пятилетнего периода наблюдения. К числу таких работ прежде всего следует отнести исследование по оценке степени изменений пигментации радужной оболочки и гипотензивной эффективности препарата ксалатан (латанопрост 0,005%, Пфайзер, США), завершённое в 2004 году [41]. Обследовав 519 пациентов, авторы установили, что понижение уровня ВГД не менее чем на 25% от исходного было достигнуто без дополнительной гипотензивной терапии у 70% больных. Через некоторое время были опубликованы данные с тем же дизайном, но при применении препарата ксалаком [42]. В исследовании были проанализированы данные 974 пациентов с ПОУГ и ОГ, из них 525 (59%) были включены в финальный протокол. Исходный уровень ВГД (Po) составил  $21,0 \pm 3,4$  мм рт.ст. и через 5 лет он был достоверно понижен в среднем на  $4,0 \pm 4,2$  мм рт.ст. (Рис. 4).

использование комбинации, содержащей дорзоламид, дополнительно привело к улучшению гемодинамических показателей (повышение конечной диастолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности в глазничной артерии) ( $p < 0.001$ ) [43].

Глаукома - хроническое прогрессирующее заболевание, что подразумевает наличие болезненного состояния и необходимости использовать лечение в течение всей жизни пациентов от момента его установления. Немаловажным аспектом выбранной стратегии лечения выступает показатель вероятной продолжительности жизни пациентов с глаукомой. Ранее было определено, что средняя ожидаемая продолжительность жизни состоящих на диспансерном учете больных ПОУГ ( $n=573$ ) составляет  $12,0 \pm 0,8$  лет [44]. В таком случае следует признать, что существующие возможности медикаментозной терапии, позволяют проводить эффективное лечение на протяжении почти половины этого срока.

В рамках данного обзора предпринята попытка обоснования причин неэффективности гипотензивной

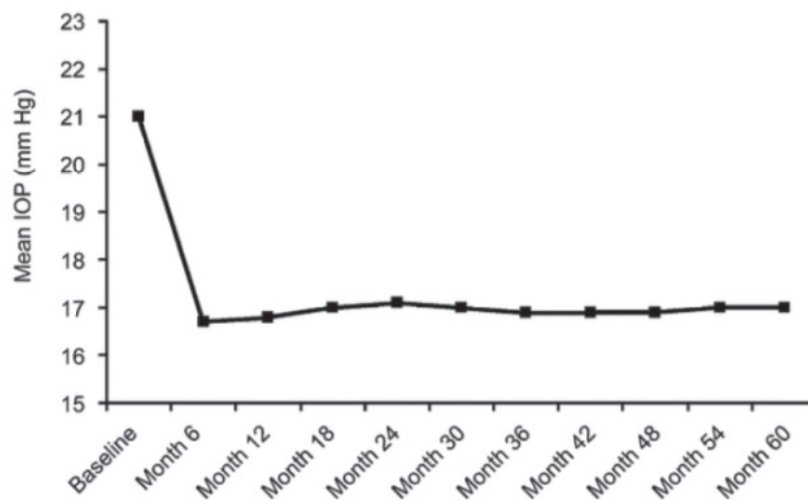


Рис. 4. Средний уровень ВГД при использовании препарата ксалаком (Пфайзер, США) при пятилетнем периоде наблюдения (Цит. по Alm A. и соавт., 2011).

Среди больных, которые не смогли продолжать инстилляцию (всего - 449 человек), только 122 пациента (12,5%) отказались от назначенной терапии вследствие недостаточной гипотензивной эффективности препарата. Последняя оказалась сопоставимой у пациентов с изменившимся вследствие лечения цветом радужной оболочки и больных, у которых таких изменений обнаружено не было.

Martinez A. и Sanchez-Salorio M. (2009) изучили влияние препаратов косопт и азарга на ретробульбарную гемодинамику и понижение уровня офтальмотонуса у пациентов с ПОУГ при наблюдении на протяжении 60-ти месяцев. При одинаковой гипотензивной эффективности (оба препарата в конце исследования достоверно понизили уровень ВГД на  $4,3$  мм рт.ст., по отношению к исходному)

антиглаукомной терапии, и представления современных возможностей медикаментозного лечения, с акцентом на его продолжительность, и с учетом опубликованных клинических исследований. Действительно, медикаментозная гипотензивная терапия может быть безопасной и эффективной, даже несмотря на многочисленные проблемы, связанные с индивидуальными иммуно-метаболическими процессами, соблюдением пациентами приверженности к лечению и т.д. Акценты современных исследований в области изучения продолжительной эффективности использования антиглаукомных препаратов, по все видимости будут направлены на персонализированные возможности, с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

**Литература:**

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 456. [National glaucoma guidelines for practitioners. M.: GEOTAR-Media 2015; 456 (In Russian)].
2. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина 1995; 256. [Nesterov A.P. Glaucoma. M.: Medicine 1995; 256. (In Russian)].
3. Burr J., Azuara-Blanco A., Avenell A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma // The Cochrane database of systematic reviews 2012; doi: 10.1002/14651858.CD004399.pub.
4. Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R. et al. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors // *Ophthalmology* 2009; 116, 2:200-207.
5. Hitchings R.A., Migdal C.S., Wormald R. et al. The primary treatment trial: changes in the visual field analysis by computer-assisted perimetry // *Eye* 1994; 8, 1:117-120.
6. Covert D., Robin A.L. Adjunctive glaucoma therapy use associated with travoprost, bimatoprost, and latanoprost // *Curr Med Res Opin* 2006; 22, 5:971-976.
7. Gandolfi S.A., Cimino L. Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost // *Ophthalmology* 2003; 110, 3:609-614.
8. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J. et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan) // *Surv Ophthalmol* 2001; 45, 4:337-345.
9. Blica S., Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study // *Acta Ophthalmol* 1982; 60, 6:967-976.
10. Konstas A.G., Hollo G., Astakhov Y.S. et al. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma // *Arch Ophthalmol* 2004; 122, 1:29-33.
11. Hollo G., Konstas A.G.P. Exfoliation syndrome and Exfoliative glaucoma. EGS 2008; 161.
12. McCarty C.A., Burmester J.K., Mukesh B.N. et al. Intraocular pressure response to topical beta-blockers associated with an ADRB2 single-nucleotide polymorphism // *Arch Ophthalmol* 2008; 126, 7:959-963.
13. Yang Y., Wu K., Yuan H., Yu M. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol // *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25, 2:163-71.
14. Gao L.C., Wang D., Liu F.Q. et al. Influence of PTGS1, PTGFR, and MRP4 genetic variants on intraocular pressure response to latanoprost in Chinese primary open-angle glaucoma patients // *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71, 1:43-50.
15. Sakurai M., Higashide T., Ohkubo S. et al. Association between genetic polymorphisms of the prostaglandin F2alpha receptor gene, and response to latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension // *Br J Ophthalmol* 2014; 98, 4: 469-473.
16. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы // *Национальный журнал глаукома* 2014; 13, 2:60-69. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Bakunina N.A. et al. Prediction of the duration of the disease and the age of patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *National J Glaucoma* 2014; 13, 2:60-69. (In Russian)].
17. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества. // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* 2012; 2, 8:57-69. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinsky A.S. et al. Risk factors, pathogenetic factors in progression of glaucoma by results of multicenter study of Russian glaucoma society // *Mediocl and Biological problems of life activity* 2012; 8:57-69. (In Russian)].
18. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) // *Клин Офтальмол* 2011; 3:97-100. [Egorov E.A., Kuroyedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1) // *Clin Ophthalmol* 2011; 3:97-100. (In Russian)].
19. Авдеев Р.В., Александров А.С., Басинский А.С. и др. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией // *Офтальмологические ведомости* 2014; 7, 1:19-27. [Avdeev R.V., Aleksandrov A.S., Basinsky A.S. et al. A cross-impact degree and morpho-functional correlation characteristics between primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration // *Ophthalmol Vedomost* 2014; 7, 1:19-27. (In Russian)].
20. Reardon G., Kotak S., Schwartz G.F. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review // *Patient Prefer Adherence* 2011; 5:441-463.
21. Kashiwagi K., Furuya T. Persistence with topical glaucoma therapy among newly diagnosed Japanese patients // *Jpn J Ophthalmol* 2014; 58, 1:68-74.
22. Nordstrom B.L., Friedman D.S., Mozaffari E., Quigley H.A., Walker A.M. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy // *Am J Ophthalmol* 2005; 140, 4:598-606.
23. Reardon G., Schwartz G.F., Mozaffari E. Patient persistency with topical ocular hypotensive therapy in a managed care population // *Am J Ophthalmol* 2004; 137, 1:3-12.
24. Arici M.K., Arici D.S., Ozec A.V. et al. Apoptotic effects of topical antiglaucoma medications on conjunctival epithelium in glaucoma patients // *Eur J Ophthalmol* 2014; 24, 1:63-70.
25. Arita R., Itoh K., Maeda S. et al. Effects of long-term topical antiglaucoma medications on meibomian glands // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250, 8:1181-1185.
26. Servat J.J., Bernardino C.R. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue // *Drugs Aging* 2011; 28, 4:267-282.
27. Kim J.W. Topical prostaglandin analogue drugs inhibit adipocyte differentiation // *Korean J Ophthalmol* 2014; 28, 3:257-264.
28. Rabinowitz M.P., Katz L.J., Moster M.R. et al. Unilateral Prostaglandin-Associated Periorbitopathy: A Syndrome Involving Upper Eyelid Retraction Distinguishable From the Aging Sunken Eyelid // *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2015; 31, 5:373-378.
29. Козлов В.И., Козлова Е.Е., Соколовская Т.В., Сидорова А.В. Причины повышения внутриглазного давления в ближайшие и отдаленные сроки после непроникающей глубокой склерэктомии в хирургии открытоугольной глаукомы // *Перспективные направления в хирургическом лечении глаукомы. Сб. науч. ст. М. 1997; 50-53. [Kozlov V.I., Kozlova E.E., Sokolovskaya T.V., Sidorova A.V. Causes of elevated intraocular pressure in the early and late periods after non-penetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma surgery // A promising direction in the surgical treatment of glaucoma. Materials of scientific works. M. 1997; 50-53. (In Russian)].*
30. Ehrnrooth P., Lehto I., Puska P., Laatikainen L. Long-term outcome of trabeculectomy in terms of intraocular pressure // *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80, 3:267-271.
31. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D. et al. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One* 2012; 7, 9:e45079. doi: 10.1371/journal.pone.0045079.
32. Inoue K., Okayama R., Higa R. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination // *Clin Ophthalmol* 2012; 6:607-612. doi: 10.2147/OPTH.S30611.
33. Manni G., Denis P., Chew P. et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension // *J Glaucoma* 2009; 18, 4:293-300.
34. Gönsson B, Kriegelstein G. Primary open angle glaucoma: differences in international treatment patterns and costs. Oxford: Isis Medical Media Ltd 1999; 120.
35. Листопадова Н.А., Тугуши О.А., Агалакова Л.С. и др. Анализ эффективности длительной монотерапии бета-блокаторами и дополнительной терапии простагландинами при первичной открытоугольной глаукоме // *Глаукома* 2008; 7, 4:17-19. [Listopadova N.A., Tugushi O.A., Agalakova L.S. et al. Analysis of the effectiveness of long-term monotherapy with the beta-blockers and adjunctive therapy with prostaglandins in primary open-angle glaucoma // *Glaucoma* 2008; 7, 4:17-19. (In Russian)].
36. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W. et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery // *Ophthalmology* 2001; 108, 11:1943-1953.

37. Schwenn O., Heckmann B., Guzy C., Miller P.J. Long-term effect of latanoprost/timolol fixed combination in patients with glaucoma or ocular hypertension: a prospective, observational, noninterventional study // *BMC Ophthalmol* 2010; 8, 10:21. doi: 10.1186/1471-2415-10-21.
38. Апостолова А.С. Наш опыт применения фиксированной комбинации травоптаста 0,004% с тимололом малеатом 0,5% (ДуоТрав, Алкон) в лечении псевдоэксфолиативной глаукомы // *Клиническая офтальмология* 2014; 3:135-139. [Apostolova A.S. Our experience of prescription of a fixed combination of travoprost 0.004% and timolol maleate 0.5% (DuoTrav, Alcon) in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma // *Clin Ophthalmol* 2014; 3:135-139. (In Russian)].
39. Inoue K., Okayama R., Higa R., Tomita G. Efficacy and safety of switching to latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fixed-combination eyedrops from an unfixed combination for 36 months // *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1275-1279.
40. Pajic B., Pajic-Eggspuehler B., Hafliker I.O. Comparison of the effects of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations upon intraocular pressure and progression of visual field damage in primary open-angle glaucoma // *Curr Med Res Opin* 2010; 26, 9:2213-2219.
41. Alm A., Schoenfelder J., McDermott J. A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma // *Arch Ophthalmol* 2004; 122, 7:957-965.
42. Alm A., Grunden J.W., Kwok K.K. Five-year, multicenter safety study of fixed-combination latanoprost/timolol (Xalacom) for open-angle glaucoma and ocular hypertension // *J Glaucoma* 2011; 20, 4:215-222.
43. Martinez A., Sanchez-Salorio M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1%, each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients // *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25, 3:239-248.
44. Собянин Н.А., Максимов А.Г., Гаврилова Т.В. Методика оценки длительности болезненности на примере заболеваний глаукомой // *Воен мед журн* 2007; 328, 2:62-63. [Sobianin N.A., Maximov A.G., Gavrilova T.V. The methodology of assessing morbidity duration on the example of glaucoma // *J Mil Med* 2007; 328, 2:62-63. (In Russian)].



# antibiotic

...за да има светлина в очите ни!



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

## Клинични предизвикателства в диагностиката и терапията на диабетната ретинопатия

Хр. Видинова, Пр. Гугучкова

СОБАЛ „Зрение”, София

## Clinical changes in the diagnostics and treatment of diabetic retinopathy

Ch. Vidinova, Pr. Gougouchkova

Eye Hospital „Zrenie”, Sofia

### Резюме

**Цел:** Диабетната ретинопатия (ДР) е застрашаващо зрението усложнение на диабета. Целта на настоящето изследване е да обсъдим новите методи за диагностика и терапия на ДР.

**Материал и методи:** Включени са 134 пациенти с непролиферативна диабетна ретинопатия (НПДР). При 60 от тях се наблюдаваше клинично сигнификантен макулен едем. Всички пациенти, бяха подробно изследвани за ЗО, фундусфотография и ОСТ. При пациентите с диабетен макулен едем приложихме anti-VEGF препарати.

**Резултати:** При пациентите с НПДР се наблюдаваше изразен дифузен макулен едем, като средната централна ретинна дебелина беше средно 350 мк. След използването на anti-VEGF се наблюдава значително редуциране на макулния едем и подобряване на зрителната острота. При 7 от пациентите използвахме Eylea, но именно това беше групата с най-значително подобрене.

**Заключение:** При пациенти с ДР е особено важно да се извърши точна диагностика. Нашите резултати показват, че Afibercept е ефективен при пациентите с ДР, като намалява сигнификантно ендотелната фенестрация и натрупване на тромбоцити и еритроцити в капилярния лумен. Това определя и по-продължителното намаляване на диабетния макулен едем и запазване на зрителната острота.

**Ключови думи:** диабетна ретинопатия, afibercept, сигнификантен макулен едем.

### Abstract

**Purpose:** Diabetic retinopathy is a sight threatening disease one of the worst complications of diabetes. The aim of our study is to show the clinical outcomes in diagnostics and treatment of diabetic retinopathy patients.

**Methods:** In our prospective study 134 patients with non proliferative DR were enrolled. In 60 of them clinically significant macular edema was found. All patients underwent complete ophthalmologic examination including OCT. In the cases with macular edema anti-VEGF drugs were administered intravitreally.

**Results:** In the NPDR group significant macular oedema was found initially on the OCT pictures. CRT was approximately 350 мк. After the course of anti-VEGF a general reduction of the macular oedema has been found with decrease of the CRT and improvement of the visual outcome. In 7 patients Eylea was used and the improvement in the retinal thickness was most significant.

**Conclusion:** In DR new methods of diagnostics and treatment are of importance. Our results point out that Afibercept is very effective as it leads to significant reduction of endothelial fenestration and clustering of thrombocytes and erythrocytes in the capillary lumen. Thus makes the effect more significant and long lasting.

**Key words:** diabetic retinopathy, afibercept, significant macular edema.

### Увод

Диабетната ретинопатия (ДР) е една от основните причини а слепота в световен мащаб [1, 5, 9]. Пациентите с това заболяване имат 25 пъти по-голям риск от слепота в сравнение с недиабетици. В последните години все повече се развиват стратегиите за профилактика и лечение на заболяването, като се търсят както по-щадящи лазерни техники, така и нови фармакологични средства и по-ранна витреална хирургия за предотвратяване последиците на заболяването.

### Епидемиология

По-голямата група от диабетните пациенти са тези с неинсулинозависим тип диабет т.н. тип II, докато само в 10 - 15% са инсулинозависимите диабетици - тип I [2, 6, 8, 11]. От своя страна честотата на ДР при инсулинозависим тип диабет е 50 - 54%, а при пациенти с неинсулинозависим тип диабет около 35 - 39%. Смята се, че до 2025 година случаите на диабетна ретинопатия биха се увеличили двойно. Не добрия контрол на диабета и по-голямата давност увеличават риска от развитие на ДР. Средния процент на паци-

ентите с ДР в индустриално развитите страни е около 22% и нараства с увеличаване преживяемостта на населението [3, 7, 10, 11]. Оказва се, че при 10 годишна давност на диабета при 37% от пациентите с тип 1 диабет се наблюдава влошаване на зрението със загуба на повече от 15 знака, докато при неинсулин зависимите пациенти този процент е 22% [4, 26].

### Определение

Диабетната ретинопатия представлява една микроангиопатия, при която се увреждат съдовете на микроциркулацията - капилляри, артериоли и венули. Нарушава се нормалната хемодинамика в ретината и се създават условия за тъканна хипоксия и исхемия. Най-тежките последици от нарушената микроциркулация са развитието на макулен едем при непролиферативната форма на заболяването и развитието на неосъдови пролиферации, с последващо тракционно отлепване на ретината при пролиферативната форма. И в двата случая се достига до трайно увреждане на зрителната острота [1, 12].

### Патофизиология

Точният патофизиологичен механизъм, водещ до появата на ДР не е напълно известен. Има няколко теории. Предполага се, че електролитният дисбаланс, причинен от високите нива на алдозаза редуктаза има цитотоксичен ефект върху перипитните клетки и по този начин променя структурата на съдовете и води до микроаневризми [12, 13]. В същото време задебелената базална мембрана и повишената продукция на елементи на междуклетъчния матрикс са една предпоставка за промяна на хемодинамиката на ретината и нарушаване на кръвно-ретинната бариера, с натрупване на екстрацелуларна течност под формата на ретинен едем. Приема се, че клетките на възпалението - левкоцити и макрофаги също участват в патофизиологията на ДР предизвиквайки оклузия и нарушаване на капилярната перфузия [13, 14]. В последните години се отделя особено внимание на вазопротрофиращите фактори като причина за неоваскуларизацията. Исхемичните зони в ретината са източник на вазопротрофиращи фактори и стимулират развитието на пролиферативна диабетна ретинопатия. VEGF се отделя главно от РПЕ клетки, но също така и от перипитите и от ендотелните клетки [3, 15, 18].

### Рискови фактори

ДР е мултифакторно заболяване, чиято тежест и степен на изява зависи от следните фактори:

- Давност на диабета - има директна зависимост между давността на диабета и тежестта и честотата на ДР. Пациенти с давност на диабета 10 години и повече са с по-висок риск от развитие на усложнения в ретината [4, 17].

- Контрол на кръвната захар - лошият контрол на диабета с чести състояния на хипо или хипергликемии е доказан рисков фактор за ранно развитие на ДР. Множество проучвания са доказали значителното намаляване на риска от промени в ретината или прогресия на съществуващата вече ретинопатия при интензивно лечение на диабета и стабилен кръвн захарен профил. Приема се също, че намаляването нивото на гликирания хемоглобин в серума води до значително намаляване на прогресията на ДР и на риска от пролиферации в очното дъно [19, 20, 21].

- Възраст - честотата и тежестта на диабетната ретинопатия при тип 1 диабет се увеличават с възрастта, такава зависимост не се наблюдава при тип 2 диабет.

- Хипертония - множество проучвания като - WESDR, UKPDS доказват, че хипертонията е рисков фактор за проявата на диабетна ретинопатия и макулен едем. При контролиране на кръвното налягане се намалява риска от загуба на зрението с около 2 реда при 47% от диабетичите.

- Нефропатия - наличието на високостепенна протеинурия при диабетичи тип 1 в 97% води до развитие на диабетен макулен едем (ДМЕ). Счита се, че процентът на пролиферативната диабетна ретинопатия (ПДР) е много по-чест при пациенти с персистираща микроалбуминурия [20, 21, 24].

- Фамилна обремененост - приема се наличието на генетична предиспозиция при развитието на ДР. Пациентите с HLA DR4 и липстващ HLA DR3 са високорискови за развитието на ПДР.

- Серумни липиди - високите стойности на холестерола и серумните липиди са предпоставка за отлагане на твърди ексудати в макулната зона и ДМЕ. Доста сведения има събрани за подобряване състоянието на едема, намаляване на количеството на твърдите ексудати при пациенти с тип 2 диабет, лекувани с намаляващи нивото на холестерола и липидите лекарствени средства като - atorvastatin, в комбинация с лазер терапия.

- Анемия - ниските стойности на хематокрита са доказан рисков фактор за развитието на тежкостепенна ПДР и тежка загуба на зрение. Предизвиканата от анемията хипоксия при нива на хематокрита от 12 g/l се смята, че причинява микроаневризми и ретинопатия.

- Бременност - диабетичките с тип 1 диабет по време на бременост имат 3.2 пъти по-голяма вероятност от развитието на ПДР.

Целта на настоящото изложение е да посочим диагностичните и терапевтични предизвикателства при лечението на пациенти с непролиферативна диабетна ретинопатия. Да обсъдим новите терапевтични възможности при пациенти с това заболяване. Показваме резултати от 134 пациенти с диабетна ретинопатия - непролиферативна форма, преминали през СОБАЛ „Зрение“ за периода от 2015 - 2017 г. Всички пациенти са изследвани подробно офталмологично, ЗО, фундосова фотография, флуоресцеинова ангиография и OCT. От прегледаните пациенти 60 са със сигнификантен макулен едем, при които се приложи лечение с анти-VEGF медикаменти, 3 последователни приложения.

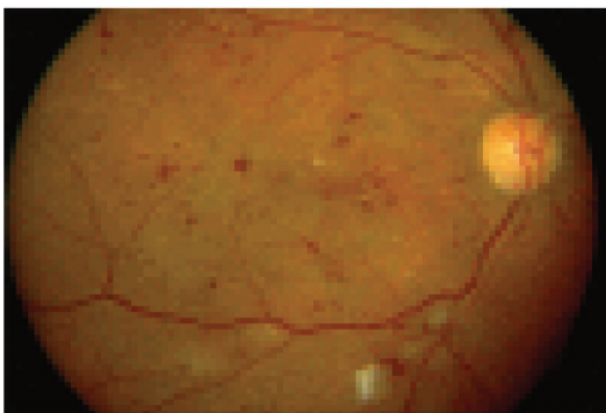
### Резултати

В нашето проучване включихме пациенти с непролиферативна форма на диабетна ретинопатия, някои от които с изразен макулен едем. Диабетните промени в очите могат да бъдат представени в две клинични форми: непролиферативна диабетна ретинопатия (НПДР) и пролиферативна диабетна ретинопатия (ПДР). По често срещана е НПДР, която е в пряка зависимост от основното заболяване - диабет и контрола на кръвната захар. ПДР се развива в очи с ретинна исхемия, вследствие предшествашо увреждане на микроциркулацията и капилярна оклузия. Можем да кажем, че ПДР е едно усложнение на НПДР, при което се получават обширни зони на нарушена капилярна перфузия.

Оплакванията на пациентите с Диабетна ретинопатия могат да варират:

- Метаморфопсии - изкривявания на правите линии.
- Намалена контрастна чувствителност.
- Централен скотом. Тъмно петно пред окото.
- Намалено до напълно загубено централно зрение
- Пелена пред окото - при хеморагии, отлепване на ретината.

Офталмоскопската картина е тази, която показва до голяма степен формата на заболяването. Непролиферативната диабетна ретинопатия, която наблюдавахме при нашите пациенти се характеризира с богата находка (Фиг. 1).



Фиг. 1. Цветна снимка на очното дъно на пациент с НПДР, виждат се някои от характерните белези - микроаневризми, точковидни кръвоизливи, сухи и влажни ексудати.

Констатирани са следните находки:

- микроаневризми - сакообразно разширяване на съдовите стени, което е първата видима стигма на ДР
- точковидни хеморагии разположени във вътрешните ретинни слоеве
- твърди ексудати, белег на ретинен едем
- извити и променени по хода си венозни съдове
- влажни ексудати - белег на оклузия на артериални капилляри
- интравитреални микроваскуларни аномалии - ИРМА
- ретинен едем - натрупване на течност в ретинните слоеве.

Едно от най-сериозните усложнения на НПДР е макуларен едем, водещ до сериозно увреждане на зрителната острота. Интравитреалната течност се събира в макулата от микроаневризмално разширените съдове, чиито стени са с променена пропускливост. За сигнификантен макуларен едем приемаме този намиращ се на разстояние 2 дискови диаметъра от центъра на макулата [22]. Често хроничният макуларен едем се съчетава с наличието на твърди ексудати под формата на макуларна звезда. По своята тежест едемът може да се класифицира като начален, средно тежък и тежък (Фиг. 2. А и В).

Статистически около 50 % от НПДР преминават в ПДР, ето защо някои приемат ПДР за усложнение на НПДР. При 60 пациента - 40% от случаите наблюдавахме сигнификантен макуларен едем с намаляване на ЗО - от порядъка на 0.1 и по-малко.

## Диагностика

Изследването на пациентите обикновено включва задълбочена анамнеза с отчитане давността на диабета, наличие на рискови фактори, контрол на кръвната захар. Търсят се клиничните белези на ДР с директна и индиректна офталмоскопия. Изследва се зрителната острота, наличието на метаморфопсии. Особено важна е ролята на флуоресциновата ангиография за определяне формата, степента на засягане - локален или дифузен ретинен едем, наличие на сигнификантен макуларен едем. Важно е да се търсят целенасочено рисковите фактори за прогресия на НПДР в ПДР - включващи - обширни зони на капиллярна неперфузия, силно дилатирани капилляри с наличието на интравитреални микроваскуларни аномалии (ИРМА), дифузия на багрило в късните фази [27].

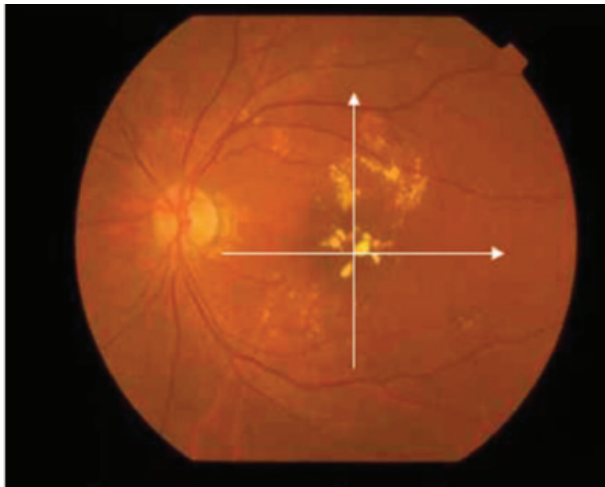
Напоследък в офталмологичната практика широко навлезе и един нов метод на диагностика - оптичната кохерентна томография (ОСТ). Тя се нарича още "оптична биопсия" на окото, при която могат да се огледат очните структури подобно на хистологичен препарат. Изследването се извършва на тясна зеница и дава много ценна информация, особено за наличието на сигнификантен ретинен едем. Програмите за количествен анализ дават възможност за определяне площта и измерване дебелината на ретината. Можем също да оценим степента на ретинния оток, както и да проследим промените във времето. Значително се улеснява и документирането на ефика от проведената терапия с ОСТ програмите за анализ. При всички пациенти в изследваната група се направи както ФА с камера Canon X1, така и ОСТ със спектрален апарат - RTVue 6.8.

## Терапевтично поведение

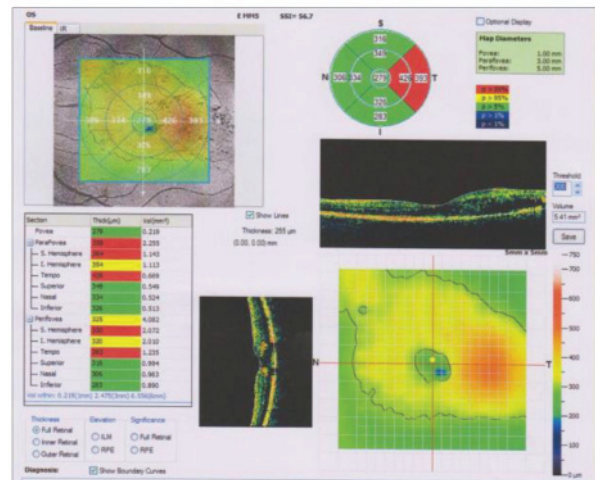
Макар да се познава отдавна ДР все още няма достатъчно ефективно лечение, което да спира патологичните промени в окото. Все още се търсят нови лекарствени средства, способни ефективно да спрат развитието на патологичните процеси и да запазят зрителната острота на пациентите. Следните методи, могат да бъдат използвани, при лечението на ДР

- Лазертерапията е един от основните методи за лечение при ДР. Доказано е, че тя намалява с 50% риска от слепота [1, 3, 11, 23]. В зависимост от вида на ДР се прилагат и различни техники. Обикновено при НПДР най-често се прилагат или фокална обработка (50-100 мт, 0.05 - 0.1 s) и темпорален макуларен бараж или при по-дифузен едем грид техниката (<200 мт, 0.05 - 0.1 s). В повечето случаи лазер терапията се комбинира с медикаментозно лечение - съдоукрепващи и антиагреганти.

- Микропулс терапия - в последните години се предлага една нова методика в терапията на ДМЕ това е т.н. микропулс терапия. Тя се извършва с помощта на микропулс - диоден лазер с дължина на вълната 810 nm, прагова мощност и малка продължителност на импулсите - микросекунди, микропулс [6, 14, 22]. Хистологичните изследвания показват, че при тази методика се въздейства само върху РПЕ без допълнително увреждане на останалите слоеве на ретината и хориокапилляриса. По този начин се избягват усложненията при нормалната лазер терапия като субретинната фиброза, кръвоизливи и големи цикатрикси.



A



B

Фиг. 2.

A. Цветна снимка на пациент с НПДР и сигнификантен макулен едем - виждат се добре твърдите ексудати под формата на звезда в макулата.

B. OCT изображение на пациента - вижда се задебеляване на ретината в макулната зона поради изразеният едем.

Може да се работи много по-щадящо в централните зони на ретината и се постигат чудесни резултати. При ПДР се прилага панретинната фотокоагулация.

■ Панретинната лазеркоагулация - целта на Панретинната лазеркоагулация е да се покрие колкото се може по-голяма площ от средна и крайна ретинена периферия с лазеркоагулации, за да се унищожат исхемичните зони и спре неоваскуларизацията. Тя може да бъде неконфлуираща панретинна коагулация или конфлуираща панретинна коагулация. Последната се прилага най-вече при масивна папилена неоваскуларизация и тежки оклузионни процеси, в цялата ретинена периферия. Терапията обикновено се провежда в 5 сеанса през 14 дни. Трябва да се знае, че се повлиява само съдовата компонента.

■ Витректомия - тежките неповлияващи се случаи на ПДР подлежат на оперативно лечение - витректомия. Индикациите за парс плана витректомия са следните - нерезорбираща се витреална хеморагия, тракционно отлепване на макулата, тракционно-регматогенно отлепване на ретината, премакуларна хеморагия. Обикновено процедурата завършва с тампонада на газ или силикон в окото.

Освен тези конвенционални средства в последните години се разработват и нови терапевтични стратегии за повлияване на патологичните промени. Все повече се доказва, че добрият контрол на диабета има значение за повлияването на усложненията в окото. При интензивна терапия риска от развитие на ретинопатия се намалява на 75%, риска от прогресия на съществуваща ретинопатия спада на 63% а нуждата от лазер терапия се намалява с 53% [5, 21, 25]. Тези положителни ефекти персистерат до 4 години след началото на интензивната терапия.

Към новите лекарствени средства, целящи медикаментозно повлияване на ретинопатията спадат:

■ Кортикостероиди - счита се че те намаляват продукцията на VEGF, имат противовъзпалително действие и пречат на нарушаването на кръвно-ретинната бариера. Най-често използваните са Triamcinolone Acetate (Kenalog) - 4

mg int.vitreal, както и по-новите интравитреални импланти - Flucinolone acetonide, които дозирано отделят лекарствено вещество в определена концентрация.

■ Инхибитори на протеин киназата - Ruboxistaurin (RBX) - Протеин киназата C (PKC) бета играе важна роля за пермеабилитета на ендотелните клетки и в сигналните механизми на VEGF. Орално приеманият селективен инхибитор на PKC-β ruboxistaurin (RBX) в доза 32 мг. дневно, дава добри резултати по отношение на ДМЕ при пациенти със средна по тежест НПДР, но за съжаление не спира прогресията на заболяването.

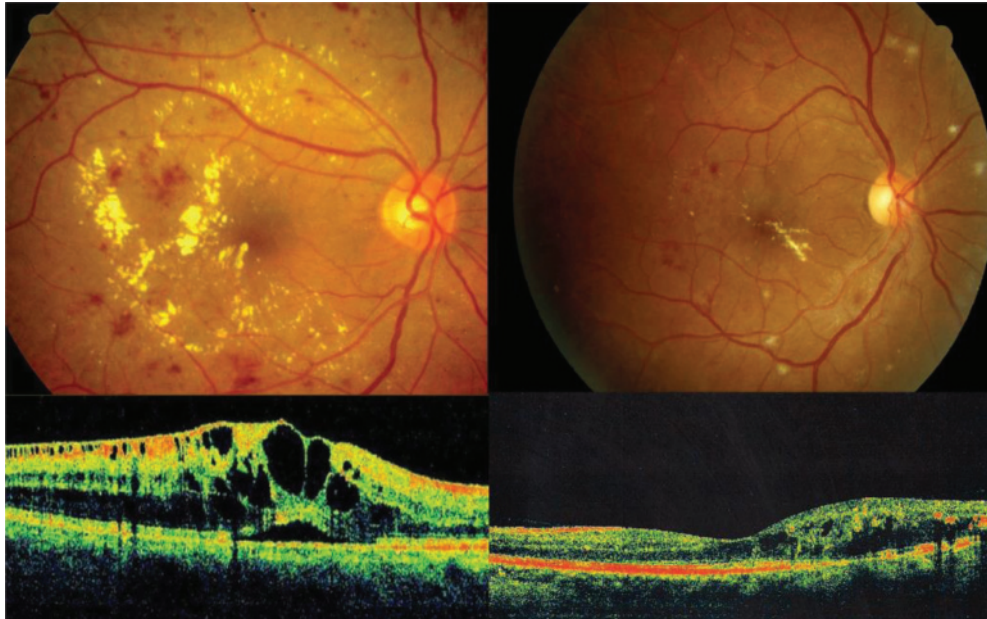
■ Соматостатинови аналози - Octreotide acetate (Sandostatatin) е лекарствено вещество, което инхибира IGF1 и пролиферацията на ендотелните клетки, като по този начин има инхибиращ ефект върху нео ангиогенезата. Прилага се главно при пролиферативна диабетна ретинопатия (I тип диабет). Проучванията показват, че той спира развитието на ретинопатията, но няма ефект върху макулния едем и зрителната острота.

■ Анти-VEGF - препарати. VEGF се произвеждат от пигментно епителните клетки, перицитите и ендотелните клетки в резултат на ретинна хипоксия. Те спомагат за активирането на възпалителните процеси и активират каскадата на неоангиогенезата. Инхибиторите на VEGF стопират процесите на съдова пролиферация и редуцират възпалителната реакция. С успех за ДМЕ се прилагат препаратите Macugen, Lucentis и др. А за ПДР с най-добър ефект е Lucentis. В изследваната група от пациенти с диабетен макулен едем при 22 се направи локална лазерна обработка, 12 бяха с 3 приложения с Kenalog през 1 месец. И при двете групи се наблюдава редуциране на ретинната дебелина средно с 20 - 50 мк след проведената терапия и намаляване броя на твърдите ексудати. При 7 от пациентите поставихме анти - VEGF препарат - Eylea за повлияване на макулния едем. През последните години широко се използва и този нов анти-VEGF препарат - aflibercept (Eylea). Той е чист човешки протеин, създаден да блокира всички

форми на VEGF факторите, както и плацентарния растежен фактор. Препаратът има многократно по-голям афинитет на свързване към растежните фактори от нативния рецептор. Продължителността на действие на Eylea е по-голяма

повтаря лечението с препарата, което е от особено значение не само терапевтично, но и социално. Това е представено на Фиг. 4.

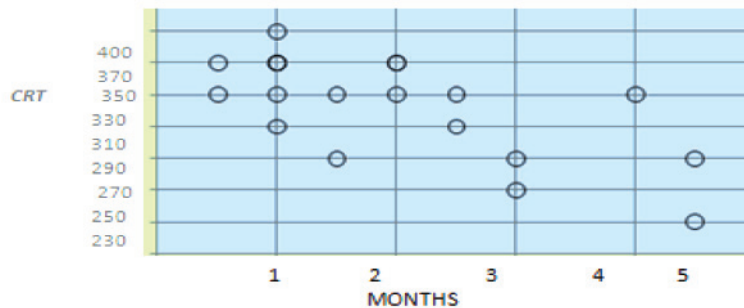
Приложението на Eylea намалява многократно броя на



Фиг. 3. Пациент с НДРП и сигнификантен макулен едем преди /А/ и след провеждането на терапията с Eylea. Централната ретинна дебелина намалява от 415 мк на 235 мк.

от тази на досега съществуващите препарати. Действието на препарата е да блокира неоваскуляризацията и пролифера-

апликациите и поддържа добрия ефект по-продължително време.



Фиг. 4. Графиката показва намаляване на централната макулна дебелина след приложението на Eylea. Ефектът се запазва за следващите 4 месеца, без нужда от повторно инжектиране на препарата.

цията на съдове, намалява пропускливостта на съдовете и едема в ретината. Прилага се при пациенти с ДМЕ и пролиферативна диабетна ретинопатия като се поставя като интравитреална инжекция на всеки два месеца. При нашите пациенти след поставянето на една инжекция от препарата в половината от случаите наблюдавахме намаляване на централната ретинна дебелина с повече от 70 мк спрямо първоначалната и значително намаляване на дифузния ретинен едем (Фиг. 3.)

Ефектът от терапията се задържа при почти всички пациенти в продължение на 4 месеца без да се налага да се

### Заклучение

ДР в своите форми е една от най-разпространените патологии на очите в нашето съвремие. Много се работи по търсенето на нови методики на диагностика, превенция и терапия. Нашите резултати показват, че Aflibercept е много ефективен при лечението на непролиферативната диабетна ретинопатия. Препаратът предизвиква значително намаляване на ендотелната фенестрация и по-изразена тромботична микроангиопатия в сравнение с другите anti-VEGF drugs. ELEYA инхибира както VEGF така и плацентарния растежен фактор и променя цялата патофизиология на ДР.

Именно за това ефектът на действието му е значителен и с по-голяма продължителност.

### Литература:

1. National society to prevent blindness. New York: National society to prevent blindness; 1980;1-46.
2. Williams R, Airey M, Baxter H. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema: A systematic review. *Eye* 2004;18:963-83.
3. Malone JL, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Diabetic Control and Complications Trial: Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 200; 124:522-6.
4. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM. United Kingdom Prospective Diabetes Study. 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:297-303.
5. Rema M, Ponnaiya M, Mohan V. Prevalence of retinopathy in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34:29-36.
6. Sharma RA. Diabetic eye disease in southern India. *Community Eye Health* 1996; 9:56-8.
7. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
8. Dandona L, Dandona R, Naduvilath TJ. Population based assessment of diabetic retinopathy in an urban population in southern India. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:937-40.
9. Rema M, Premkumar S, Anitha B. Prevalence of diabetic retinopathy: Thei Urban Rural Epidemiology Study (CURES) eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:2328-33.
10. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91:1-9.
11. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994; 101:1061-70.
12. Kubawara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns VI: Mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol* 1962; 69:492-502.
13. Williamson JR, Kilo C. Extracellular matrix changes in diabetes mellitus. In: Scarpelli DG, Migahi DG, editors. *Comparative pathobiology of major age-related diseases*. New York: Liss; 1984; 269-88.
14. Ferris FL, III, Patz A. Macular edema: A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984; 28:452-61.
15. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE. Prevention of leukostasis and vascular change in streptozotocin induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96:10836-41.
16. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-7.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, II: Prevalence and high risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:520-6.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin - dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86
19. EDIC research group. Retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes patients four years after trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342:381-9.
20. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: A 10-year prospective study. *Diabetes Med* 1995; 12:482-7.
21. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997; 46:1829-39.
22. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:675-82.
23. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39:233-52.
24. Singh R, Gupta V, Gupta A, Bhansali A. Spontaneous closure of microaneurysms in diabetic retinopathy with treatment of co-existing anemia. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:248-9.
25. Klein BE, Moss SE, Klein R. Is menarche associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care* 1990; 13:1034-8.
26. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: A comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:204-13.
27. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald R. Single field fundus photography for diabetic retinopathy screening: A report by American academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004; 111:1055-62.

## Варици на орбитата В асоциация с преходна очна хипертензия В детска възраст

А. Попова

УМБАЛ „Александровска”, МФ, София

## Varices orbit with transient ocular hypertension in childhood

A. Popova

University Hospital „Alexandrovska”, Medical Faculty, Sofia

### Резюме

**Цел:** Да се представят очните промени при три деца с варици на орбитата. В един от случаите е констатирана преходна очна хипертензия.

**Материал и методи:** Приложени са всички рутинни офталмологични и съвременни параклинични методи, използвани у нас, за изследване на пациент със съмнение за тумор в орбитата.

**Резултати:** Обсъждат се клиничните изяви и диференциално-диагностичните възможности. Дискутират се диагностичните, диференциално-диагностичните проблеми и евентуалните усложнения.

**Заключение:** В диференциалната диагноза на интермитентния екзофтальм в детска възраст трябва да се имат предвид и вариците на орбитата, както и възможността за преходна очна хипертензия.

**Ключови думи:** варици на орбитата, детска възраст, усложнения.

### Abstract

**Purpose:** To present ocular changes in three children with varices in orbit. In one case it is detected transitory ocular hypertension.

**Material and methods:** We have used all routine ophthalmological and modern paraclinical methods used in our country for the study of patients with suspected tumor in orbit. It is discussed diagnostic, differential diagnostic problems and possible complications.

**Results:** Results are discussed in terms of clinical manifestations and differential diagnostic possibilities.

**Conclusion:** In the differential diagnosis of intermittent exophthalmus in childhood should be considered and orbital varices, and the possibility of transient ocular hypertension.

**Key words:** varices in orbit, childhood, complications.

### Въведение

Вариците на орбитата са рядко срещана патология в ежедневно практика на офталмолога. По-често засягат възрастни индивиди.

Вътреочното налягане (ВОН) търпи промени при редица заболявания, свързани с процеси в орбитата от възпалително, травматично, неопластично естество, някои от тях с наследствен характер. Промените във ВОН са описани като причинно-следствени или като асоциирани.

Случаи на деца с варици на орбитата не са дискутирани в офталмологичната литература у нас.

### Цел

Да се представят очните промени при деца с варици на орбитата.

### Обект на изследването

Представени са деца, преминали и изследвани в Детски очен кабинет и Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска”, за периода 2005 - 2015 г.

### Методи

Приложени са методи, използвани у нас за изследване на пациент със съмнение за тумор в орбитата: 1. Офталмологични методи: а) Рутинни {анамнеза; оглед; палпация; перкусия, очедвигателен апарат, зрителна острота, биомикроскопия; офталмоскопия, тонометрия, рефракция, екзофтальмометрия; компютърна периметрия [Humphrey Field Analyser (HFA), програма 30-2]} и б) Специализирани [гониоскопия; централна роговична дебелина (ССТ); В-ехография на орбитите]; 2. Параклинични методи: а) Компютърна аксиална томография (КАТ); б) Рентгенова снимка на орбитите (по Резе); 3. Консултации с: Оториноларинголог (УНГ); Педиатър; Невролог; Неврохирург; Невроофтальмолог.

### Пациент № 1

Анамнеза: В. Г. С., момиче на 8 години от първа, нормална бременност и раждане, родено доносно, с нормално протекъл пери- и постнатален период. От преди два дни е забелязано зачервяване на дясното око (ДО). Седем дни преди нашия преглед (първи очен преглед) ДО е било



ударено случайно от друго дете, с химикалка. Липсвали са оплаквания и видими промени в окото веднага след травмата. Още от преди шест-седем месеца преди упоменатата травма майката е забелязала преходно леко "изпъкване" на ДО след навеждане, смях, плач и липсата му при изправено положение на тялото. Поради липса на оплаквания и на видими очни или общи промени детето не е било заведено за преглед от специалист. От вчера "изпъкването" на ДО се е увеличило. Липсват проблеми със зрението. Детето е с чести настинки и бронхити.

Фамилна анамнеза: Необременена.

Общ статус: Соматично здраво дете.

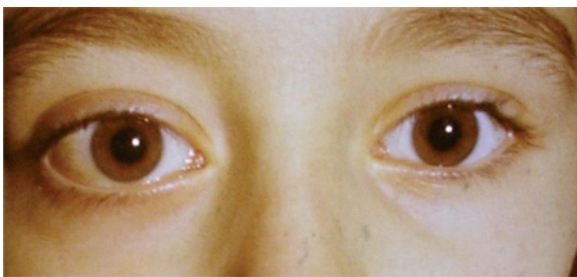
Проведени изследвания:

**Очен статус:** ДО: Лек невъзпалителен оток на горния клепач. Очната цепка е с 1 мм по-широка от тази на лявото око (ЛО). Субконюнктивна хеморагия темпорално (в процес на резорбция). Централен интермитентен редукабилен екзофтальм. Преден и заден очен сегмент - без видима патология; ЛО: Клинично здраво. Дълбочина на предната камера (Ван Херик): ДО = ЛО = Grade 2. Визус, ВОН, екзофтальмометрия по Hertel преди провокативните проби, VOD = VOS = 1.0; TOD = 20 mmHg; TOS = 18 mmHg; Екзофтальмометрия по Hertel: Ваза 86 mm; Apex: ДО = 13 mm; ЛО = 12 mm.

Визус, ВОН, екзофтальмометрия по Hertel след провокативните проби, VOD = VOS = 1.0; TOD = 23 mmHg; TOS = 19 mmHg; Екзофтальмометрия по Hertel: Ваза 86 mm; Apex: ДО = 15 mm; ЛО = 12 mm; На Фиг. 1 (а) е представен фрагмент от видимата позиция и вида на клепачите, клепачните цепки и булба преди провокативните проби (компресия на v. jugulares utr.), а на Фиг. № 1 (б) след провокативните проби на пациент № 1.

Ортоптичен статус: В норма.

Екхиометрия: Еднакъв резултат за двете очи: ДО = 22,4 mm.; ЛО = 22,4 mm; Гониоскопия: Липса на патологични промени в камерния ъгъл на двете очи. Компютърна периметрия [Humphrey Field Analyser (HFA), програма 30-2]: В норма.



а)



б)

Фиг. 1. (а; б). Пациент № 1: (а) Фрагмент от видимата позиция и вида на клепачите, клепачните цепки и булба преди провокативните проби (компресия на v. jugulares utr.); (б) Фрагмент от видимата позиция и вида на клепачите, клепачните цепки и булба след провокативните проби.

Рефракция след циклоплегия: хиперметропия (+0,5 дсф. - по вертикала и +1,0 дсф. - по хоризонтала), изометропия, физиологичен астигматизъм ( $\pm 1,0$  дцил./90°).

ССТ: ДО = ЛО = 518  $\mu\text{m}$ ;

В-scan на орбитите: ДО: Процес в ретробулбарното пространство несвързан с булба, Фиг. 2; ЛО: б.о.

Рентгенова графия на foramenii nn. optici (по Резе): Същите са с диаметър 5 mm, окръглени, гладко очертани,

проектиращи се съгласно изискванията.

КАТ: В дясна орбита ретробулбарно и интраканонолно мекотъкани еквиваленти и с неправилна форма заемащи обем изменения. Оптичният нерв изглежда заобиколен от процеса. Оптичен канал, селарни и параселарни зони - б.о. Находката може да се наблюдава при варици и при хемангиом.

Консултации с УНГ и педиатър: Липсват патологични промени. Консултации с невроофтальмолог: Касае се за едностранен интермитентен екзофтальм на база най-вероятно на варици на орбитните вени в дясната орбита. При липса на динамика не се налага лечение.

Консултации с детски неврохирург: Въз основа на клиничната картина, проведените консултации и параклиничните изследвания не се налага активно (оперативно) лечение.

Детето е проследявано активно в период от четири години.

## Пациент № 2

Анамнеза: Й. Т. Ж., момче на 9 години, родено доносно, расте здраво дете. Първоначалните оплаквания са от намалено зрение на двете очи и периодична болка в лявото око (ЛО). Установено е двустранно симетрично късогледство, без друга очна патология. Предписани са очила, които детето ползва. Проследяван е в продължение на шест години. В хода на проследяването е констатиран преходен екзофтальм в ЛО и преходна очна хипертензия в същото око, без динамика в зрителните функции с предписаната оптична корекция. Не е провеждано медикаментозно лечение.

Фамилна анамнеза: Необременена.

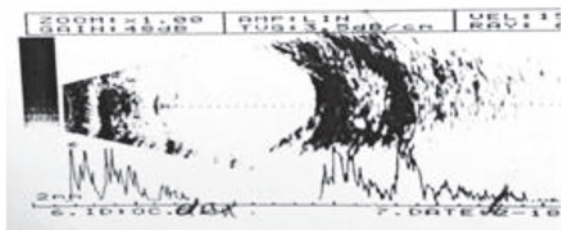
Общ статус: Соматично здраво дете.

Проведени изследвания:

**Очен статус:** ДО: Клинично здраво; ЛО: Очната цепка е с 2 mm по-широка от тази на ДО. Централен интермитентен редукабилен екзофтальм. Преден и заден очен сегмент - без видима патология. Дълбочина на предната камера (Ван Херик): ДО = ЛО = Grade 2. Визус, ВОН, екзофтальмометрия

по Hertel преди провокативните проби, VOD = VOS = 0,3 с -2,0 дсф.=1,0; TOD = 15 mmHg; TOS = 17 mmHg; Екзофтальмометрия по Hertel: Ваза 88 mm; Apex: ДО = 13 mm; ЛО = 15 mm;

Визус, ВОН, екзофтальмометрия по Hertel след провокативните проби VOD = VOS = 1,0 с очила (-2,0 дсф.); TOD = 25 mmHg; TOS = 20 mmHg; Екзофтальмометрия по Hertel: Ваза 88 mm; Apex: ДО = 14 mm; ЛО = 18 mm;



Фиг. 2. Пациент № 1: Резултат от B-scan на дясната орбита.

На Фиг. № 3 (а) е представен фрагмент от видимата позиция на клепачите, клепачните цепки и булба след провокативните проби (компресия на v. jugulares utr.). На Фиг. № 3 (б) е представен десният профил на клепачите, клепачната цепка и булба, а на Фиг. 3 (в) - левият профил на пациент 2.

Ортоптичен статус: В норма.

Ехобиометрия: ДО = 23,95 мм.; ЛО = 24,09 мм.

Гониоскопия: Не се проведе (детето не съдейства).

Компютърна периметрия: В норма.

Рефракция след циклоплегия: миопия (- 3,5 дсф. по вертикала и - 3,0 дсф. по хоризонтала), изометропия, физиологичен астигматизъм [ $\pm 0,5$  дцил/ $0^\circ$  (ДО) и  $\pm 0,5$  дцил/ $180^\circ$  (ЛО)].

ССТ: ДО = ЛО = 516  $\mu\text{m}$ ;

В-scan на орбитите: Няма данни за акустична асиметрия в двете орбити.

Рентгенова графия на foramenі nn. optici (по Резе): Същите са с диаметър 4,5 мм, окръглени, гладко очертани, без видима патология.

КАТ: В лявата орбита ретробулбарно се визуализират мекотъкани еквиваленти с неправилна форма, заемащи обем изменения. Оптичният нерв изглежда заобиколен от

процеса. Оптичен канал, селарни и параселарни зони - б.о. Находката може да се наблюдава при варици.

Консултации с УНГ и педиатър: Липсват патологични промени.

Консултации с невроофтальмолог: Касае се за интермитентен екзофтальм на база най-вероятно на варици на орбитните вени в лявата орбита. При липса на динамика не се налага лечение.

Консултации с детски неврохирург: Въз основа на клиничната картина, проведените консултации и параклиничните изследвания не се налага оперативно лечение.

### Пациент № 3

Анамнеза: Момиче на 17 години, родена доношена. Пациентката е забелязала непостоянно временно изпъкване на ДО от известно време, при липса на зрителни смущения и причина, която да обясни това. При изследването от офталмолог не е констатирана причина, която да обясни оплакванията, а също и находката - разлика в изпъкналостта на двете очни ябълки (едностранна проптоза). Пациентката е проследявана две години, не е констатирана динамика в обективната находка.

Фамилна анамнеза: Необременена.

Общ статус: Соматично здраво дете.

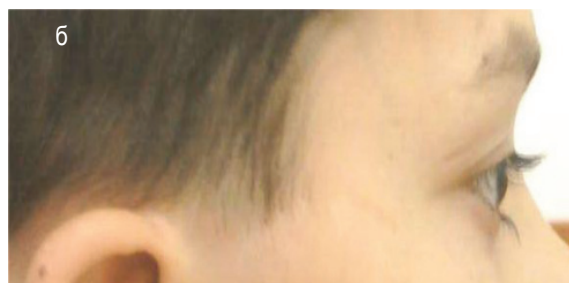
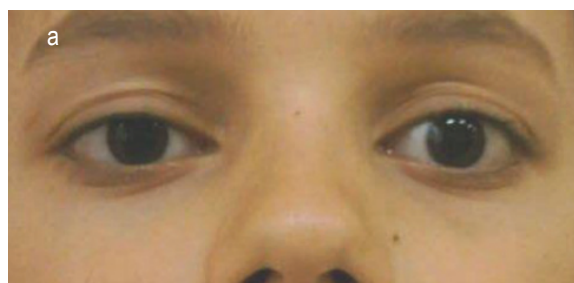
Проведени изследвания:

Дълбочина на предната камера (Ван Херик): ДО = ЛО = Grade 1. Визус, ВОН, екзофтальмометрия по Hertel преди провокативните проби. VOD = VOS = 1,0; TOD = 15 mmHg; TOS = 15 mmHg; Екзофтальмометрия по Hertel: Baza 98 mm; Арех: ДО = 14 mm; ЛО = 14 mm;

Визус, ВОН, екзофтальмометрия по Hertel след провокативните проби. VOD = VOS = 1,0; TOD = 16 mmHg; TOS = 15 mmHg; Екзофтальмометрия по Hertel: Baza 98 mm; Арех: ДО = 16 mm; ЛО = 15 mm.

Ортоптичен статус: В норма.

Ехобиометрия: Еднакъв резултат за двете очи: ДО =



Фиг. 3. (а; б; в): Пациент № 2: (а) Фрагмент от видимата позиция на клепачите, клепачните цепки и булба след провокативните проби (компресия на v. jugulares utr.); (б) Десен профил на клепачите, клепачната цепка и булба; (в) Лев профил на клепачите, клепачната цепка и булба.

22,8 мм.; ЛО = 22,8 мм; Гониоскопия: Липса на патологични промени в камерния ъгъл на двете очи.

Компютърна периметрия: В норма.

Рефракция след циклоплегия: ДО = ЛО = Еметропия - по вертикала и + 0,5 дсф. - по хоризонтала (изометропия), физиологичен астигматизъм ( $\pm 0,5$  дцил./90°).

ССТ: ДО = ЛО = 530  $\mu\text{m}$ ;

В-scan на орбитите: ДО: Процес в ретробулбарното пространство несвързан с булба; ЛО: б.о.

Рентгенова графия на foramenі nn. optici (по Резе): Същите са с диаметър 5 мм, окръглени, гладко очертани, проектиращи се съгласно изискванията.

КАТ: В дясна орбита ретробулбарно и интраконтрално мекотъкани еквиваленти и с неправилна форма заемачи обем изменения. Оптичен канал, селарни и параселарни зони - б.о. Находката може да се наблюдава при варици в орбитата.

Консултации с УНГ и педиатър: Липсват патологични промени.

Консултации с невроофтальмолог: Касае се за интермитентен екзофтальм най-вероятно на база на варици на орбитните вени в дясната орбита. При липса на динамика не се налага лечение.

Консултации с детски неврохирург: Въз основа на клиничната картина, проведените консултации и параклиничните изследвания не се налага активно (оперативно) лечение.

Детето е проследявано активно в период от четири години.

### Обобщени резултати и обсъждане

Относителният дял на децата със заболявания на орбитата е значително по-нисък (18,7%) от този при възрастните (81,3%), [7]. Патологията на орбитата е много разнообразна, симптоматиката и е много богата [1, 3, 6, 7, 9, 13-15, 18], поради което се оприличава метафорично като "Кутията на Пандора" [14].

Вариците на орбитата са многоаспектно, широко и дълбочено дискутирани в достъпната чуждестранна литература [1-18]. Касае се за рядко срещана патология (честота по-ниска от 1,3% от всички орбитални тумори) и по принцип имат пряка връзка със системната венозна система. Липсват популационни данни за честотата на вариците в детска възраст у нас. Обикновено те се срещат при хора към 50 годишна възраст. По своята същност вариците на орбитата са съдови хамартоми под форма на плексуси с ниско налягане, нисък дебит, тънкостенни и разтегливи съдове, които комуникират с нормалните орбитални съдове. Основен клиничен симптом е централният редукабилен екзофтальм (проптоза), с различна степен на изява, най-често едностранен. С едностранен непостоянен редукабилен екзофтальм са и трите представени деца. Вариците на орбитата се отнасят към съдово-циркулаторните заболявания на орбитата, които също са рядко срещана патология при деца [7, 13-15, 18]. Кръвонапълването на вариците и клиничната изява на екзофтальма може да се получи при увеличаване на венозното налягане при теста на Valsalva [3]. В трите представени случая съществува динамика в изпъкналостта на очните ябълки преди и след натоварващите проби (очите са по-изпъкнали с 1,0 мм до 3,0 мм при отделните деца).

Увеличаването на венозното налягане (при принуди-

телна продължителна поза на тялото - с глава надолу към краката, кашлица, обстипация и др.) може да е естествена причина за изява на централен преходен екзофтальм [3, 11-14, 18].

При 50 - 60% от хората нормално съществува разлика в изпъкналостта на двете очни ябълки до 1 мм, а при 3% до 2 мм (Knudson A., 1971), [цит. по 14].

В достъпната литература съществуват различни класификации на екзофтальма, от различни автори. Видовете екзофтальм са различни, а причините за екзофтальм са много. Диференциалната диагноза на екзофтальмите е богата и сложна [1, 3, 7, 9, 13-15, 18]. Причините за възникване на екзофтальм при деца са различни от тези при възрастни [7, 14]. Освен това, причините за екзофтальм при деца до пет години, сравнени с тези над пет годишна до десет годишна възраст и над десет годишна възраст също се различават [7, 14].

Известно е, че диагностиката, а също така и лечението на находката и процесите в орбитата, особено на тези, които заемат пространство в орбитата, е интердисциплинарен проблем. В зависимост от симптоматиката, характеристиката и степента на клинична изява в него най-често се включват офталмолози, невроофтальмолози, неврорентгенолози, оториноларинголози, неврохирурзи и др.

Екзофтальмът трябва да се диференцира от псевдо-екзофтальма, който може да се констатира в следните случаи: I. Окоето като цяло: едностранна аксиална миопия; буфтальм; анизометропия; II. Промени в позицията на клепача: птоза; ретракция; оперативна рецесия на извъночен мускул; трохлеарна пареза; III. Структурни промени в орбитата: лицева асиметрия (платибазия); контралатерален енофтальм [1, 2, 14].

Съществуват четири първични патофизиологични механизма, които водят до промени във ВОН, свързани със заболяване на орбитата. Това са: I. Структурни аномалии, включително вродени и/или наследствени заболявания, при които се нарушават структурата и интегритета на булба или на орбитните тъкани след травма откън или оперативна намеса в орбитата; II. Инфилтративни заболявания в орбитата (при левкемия, мултиплен миелом и др.) или при бързо растящ вторичен тумор, притискащи булба или орбитните тъкани; III. Съдови процеси, включващи артериовенозни малформации или тумори, които нарушават естествения дренаж на орбитата; IV. Инфекции и възпалителни заболявания, които променят анатомичната структура на орбитата и съдовата и функция. На Табл. № 1 са представени случаите на повишено вътреочно налягане, свързани със заболявания на орбитата (M. A. Nassr, C. L. Morris, P. A. Netland, Z. A. Karcioğlu, 2009), [11].

Въз основа на анамнезата, изследванията, проведените консултации, активното проследяване (2 - 6 години) на децата, липсата на динамика при всички тях, липсата на зрителни увреждания, липсата на окуломоторна патология, сметохме, че в представените случаи се касае за едностранни вродени варици на орбитните вени, за което не се налага активно лечение. Преходната очна хипертензия в един от случаите (Пациент 1), може да се обясни и с претърпяната контузионна травма на едното око. В литературата са описани деца със спонтанна субконюнктивна или ретробулбарна хеморагия като първи симптом при вродени варици на орбитата, с последващо усложнение вторична глаукома в някои случаи [2, 6, 11, 14, 18].

Табл. № 1. Случаи на повишено вътреочното налягане при заболявания на орбитата [M. A. Nassr, C. L. Morris, P. A. Netland, Z. A. Karcioğlu, 2009].

<p><b>А. Вродени аномалии</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Орбито-кранио-лицеви деформации</li> <li>а. Синдромни краниосиностози</li> <li>б. Синдром на Аун (Awan s-me)</li> <li>в. Синдром на Пиер Робин (Pierre Robin s-me)</li> <li>г. Дисплазия на Кнайст (Kniest dysplasia)</li> <li>д. Синдром на Рубинщайн-Тайби (Rubinstein-Taybi s-me)</li> <li>е. Синдром на Маршал (Marshall s-me)</li> <li>ж. Синдром на Вайсенбах-Зуеймюлер (Weissenbacher-Zweymüller s-me)</li> <li>з. Синдром на Ваарденбург (Waardenburg s-me)</li> <li>2. Синдроми на разцепването (Clefting syndromes)</li> <li>3. Микрофталмия</li> </ol> <p><b>Б. Травми на орбитата и главата</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Счупване на орбитата</li> <li>2. Каротидно-кавернозни фистули</li> <li>3. Синдроми на орбитните прегради</li> <li>4. Травматични интрамускулни орбитни кръвоизливи</li> <li>5. Следтравматични кръвоизливи в орбитата</li> </ol> <p><b>В. Възпаление в орбитата</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Идиопатични възпаления в орбитата (орбитни псевдотумори)</li> <li>2. Офталмопатия на Грейвс</li> <li>3. Орбитни инфекции и усложнени синусити</li> <li>4. Синдром на Толоса-Хънт (Tolosa-Hunt s-me)</li> <li>5. Алергични орбитни възпаления</li> <li>6. Грануломи тип чуждо тяло</li> <li>7. Заден склерит</li> </ol> <p><b>Г. Съдови малформации</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Варици на орбитата</li> <li>2. Каротидно-кавернозни фистули</li> <li>а. Директна каротидно-кавернозна фистула</li> <li>б. Индиректна каротидно-кавернозна фистула</li> <li>3. Тромбоза на кавернозния синус</li> <li>4. Синдром на горната vena cava</li> <li>5. Артерио-венозни малформации</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. Съдово-мозъчни инциденти</li> <li>7. Антифосфолипидни синдроми</li> </ol> <p><b>Д. Тумори и кисти в орбитата</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кавернозни хемангиоми</li> <li>2. Лимфангиом Lymphangioma</li> <li>3. Идиопатични ангиолимфоидни пролиферации</li> <li>4. Остеом на орбитата</li> <li>5. Лимфо-пролиферативни заболявания</li> <li>6. Левкемия</li> <li>7. Плазмоклетъчни тумори</li> <li>8. Тумори на слъзната жлеза</li> <li>9. Първичен меланом в орбитата</li> <li>10. Инвазивен (вторичен очен меланом)</li> <li>11. Менингиом на зрителния нерв</li> <li>12. Глиом на зрителния нерв</li> <li>13. Неврофиброматоза</li> <li>14. Ювенилен ксантогранулом</li> <li>15. Аденом на хипофизата нахлул в орбитата</li> <li>16. Злокачествен медулоепителиом на зрителния нерв</li> <li>17. Метастази в орбитата</li> <li>18. Кистични образувания в орбитата</li> <li>а. Енцефалоцеле, менингоцеле и менингоенцефалоцеле</li> <li>б. Кисти на арахноидеята</li> </ol> <p><b>Е. Други заболявания на орбитата</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Амилоидоза на орбитата</li> <li>2. Мукополизахаридози</li> <li>а. Синдром на Хърлер (Hurler s-me)</li> <li>б. Синдром на Моркио (Morquio s-me)</li> <li>в. Синдром на Хънтер (Hunter s-me)</li> <li>3. Факоматози (Phakomatoses)</li> <li>4. Заболявания на колагена</li> <li>5. Заболявания, свързани с лечението</li> <li>а. Кортикостероиди</li> <li>б. Противотуморни препарати</li> <li>в. Радиолечение</li> <li>г. Ендоскопия на синусите</li> <li>д. Лечебни процедури</li> </ol>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Заклучение

Представената орбитна патология - вродени варици на орбитните вени, с клинична проява от детска възраст е много рядко срещана в ежедневната практика на офталмолога. Диагностика им е интердисциплинарен проблем, но симптоматиката им трябва да се има предвид в богатата диференциална диагноза на екзофталмите, респективно на орбитните лезии в детска възраст. Особено внимание към флукуациите на ВОН е необходимо след контузионна травма на орбитата и/или главата при деца, като гаранция за своевременна профилактика на очните усложнения, респективно за вторична глаукома в тези случаи.

## Литература:

1. Черникова С. Невроофтальмологична диагностика при някои заболявания на нервната система и окото. Издателство БУЛВЕСТ, ISBN 978-954-18-0690-6, 2009; 177.
2. Altonbary Y, Mansour AK, Sarhan M, et al. Proptosis is a Pediatric Dilemma. Ann Pediatr Child Health 2015; 3, 4:1066.

3. Asal N, Duymuş M, Yiğit H, Yılmaz Ö, Bozkurt A, Koşar U. What is Important in The Diagnose of Orbital Varix? Eur J Gen Med 2014; 11, 1:56-57.
4. Chan CC, Leung H, O'Donnell B, Assad N, Ng P. Intraconal superior ophthalmic vein embolisation for carotid cavernous fistula. Orbit 2006; 25, 1:31-4.
5. Cruz OA, Siegfried EC. Propranolol treatment for periocular capillary hemangiomas. J AAPOS 2010; 14, 3:199-200.
6. Kandpal H, Vashisht S, Sharma R, Seith A. Imaging spectrum of pediatric orbital pathology: a pictorial review. Indian J Ophthalmol 2006; 54:227-36.
7. Khan AA, Sarwar S, Sadiq MA, Rehman M, Ullah A, Ahmad I. Analysis of 1246 Cases of Orbital Lesions: A Study of 17 Years. Natural Science 2015; 7:324-337.
8. Kollarits CR, Gaasterland D, Di Chiro G, Christiansen J, Yee RD. Management of a patient with orbital varices, visual loss, and ipsilateral glaucoma. Ophthalmic Surg 1977 Oct; 8, 5:54-62.
9. Mehta M, Sethi S, Pushker N, Bajaj MS, Kashyap S, Sen S, Chawla B, Chandra M, Ghose S. Orbital Space Occupying Lesions in Children. Delhi Journal of Ophthalmology 2010; 21, 1:6:12.
10. Moster M, Ichhpujani P. Episcleral Venous Pressure and Glaucoma. Journal of Current Glaucoma Practice 2009; 3, 1:5-8.
11. Nassr MA, Morris CL, Netland PA, Karcioğlu ZA. Intraocular Pressure

- Change in Orbital Disease. *Survey of Ophthalmology* 2009; 54, 5:519-544.
12. Rhee DJ, Gupta M, Moncavage MB, Moster ML, Moster MR. Idiopathic elevated episcleral venous pressure and open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009; 93, 2:231-34.
  13. Rootman J. Vascular malformations of the orbit: hemodynamic concepts. *Orbit* 2003; 22, 2:103-20.
  14. Roy FH. *Ocular Diferential Diagnosis*. Eight Edition 2007; 583.
  15. Shields JA, Shields CL. Orbital cysts of childhood-classification, clinical features, and management. *Surv Ophthalmol* 2004; 49, 3:281-99.
  16. Sultan M, Blondeau P. Episcleral venous pressure in younger and older subjects in the sitting and supine positions. *J Glaucoma* 2003; 12, 4:370-73.
  17. Taban M, Goldberg RA. Propranolol for orbital hemangioma. *Ophthalmology* 2010; 117, 1:195-195.
  18. Wright JE, Sullivan TJ, Garner A, Wulc AE, Moseley IF. Orbital venous anomalies. *Ophthalmology* 1997; 104, 6:905-13.