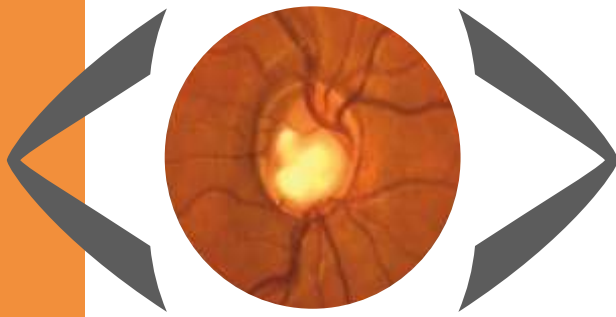
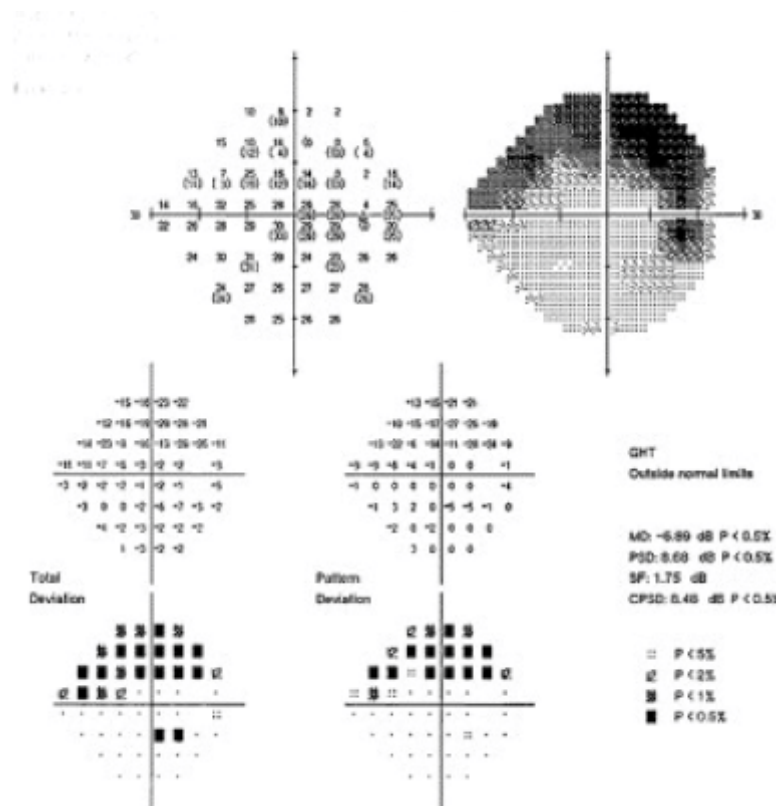




BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

БЪЛГАРСКИ ФОРУМ ГЛАУКОМА



Roche

VEGF-A

ANG-2

Където се срещат два свята

Променете парадигмата в лечението на pAMD и DME с двойния път на инхибиране

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяко подозряемо нежелано събитие чрез национална система за събиране и Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Данни Груев“ № 8, 1303 София, тел: +359 2 8803411, уебсайт: www.bda.bg. Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Roche България ЕООД, на тел: +359 2 818 44 44, факс: +359 2 8581199, гореща линия: 0700 10 280 (деннонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор), e-mail: bulgaria.drugsafety@roche.com.
Лекарствен продукт по лекарско предписание за лечение на възрастни пациенти. Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставяна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/en/>.
Референтен номер: M-BIG-00001337. Уведомление до ИАЛ-БГ 36-13.2.2024 г. Материалът е одобрен до февруари 2025 г.
Roche България ЕООД, София 1766, ул. „Рачко Петков Казанджията“ №2, тел: (02) 810 44 44, факс: (02) 859 11 99. Гореща линия: 0700 10 280 (деннонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор).



BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

Publication of the "National Academy Glaucoma" Foundation, Sofia, Bulgaria

СЪДЪРЖАНИЕ

НЕВРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ГЛАУКОМА

1. Прогноза за прогресия на глаукомната оптична невропатия при пациенти след комплексна невропротекция на ганглийните клетки на ретината

О. Гузун, Н. Коновалова, Н. Краменко, О. Перетягин, С. Слободянич, А. Ковтун

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

2. Клинични биомаркери за успешен резултат от лечението на очната повърхност при синдром на Голдгар

Д. Джукач, М. Дермаку, М. Тодорова

ОЧНА ХЕМОДИНАМИКА

3. Състояние на хемодинамиката при очи на пациент с увеит от херпетична етиология

Н. Коновалова, О. Гузун, Н. Краменко, Л. Венгер, А. Ковтун

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

4. Vabysmo - новата терапевтична алтернатива. Обзор.

Д. Митова

ЛАЗЕРНО ЛЕЧЕНИЕ

5. Лазерна трабекулопластика - методи, резултати, прогноза

Цв. Димитров, Т. Златков, И. Димитрова, Т. Димитрова, М. Георгиева

ЗАБОЛЯВАНИЯ НА РЕТИНАТА

6. Парадигмата синдром на белите петна

М. Литев, Д. Митова

CONTENTS

NEUROPROTECTION IN GLAUCOMA

1. Prediction of progression of glaucomatous optic neuropathy in patients after complex neuroprotection of retinal ganglion cells

O. Guzun, N. Konovalova, N. Khramenko, O. Peretyagin, S. Slobodyanich, A. Kovtun

CASE REPORT

2. Clinical biomarkers for successful management outcome of ocular surface disorder in Goldenhar's syndrome

D. Gjuckaj, M. Dermaku, M. Todorova

EYE HEMODYNAMICS

3. State of hemodynamics of the eye in patients with uveitis of herpetic etiology

N. Konovalova, O. Guzun, N. Khramenko, L. Venger, A. Kovtun

MEDICAL TREATMENT

4. Vabysmo - the new therapeutic alternative. Review.

D. Mitova

LASER TREATMENT

5. Laser trabeculoplasty - methods, results, prognosis

Tsv. Dimitrov, T. Zlatkov, I. Dimitrova, T. Dimitrova, M. Georgieva

DESIASES OF THE RETINA

6. The white dot paradigm

M. Litev, D. Mitova

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

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

EDITOR-IN-CHIEF:

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

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

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

Проф. г-р Габор Холо, г.м., г.м.н.

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

Проф. г-р Милко Илиев, г.м.

Катедра по офталмология
 Университетска болница, Берн, Швейцария

Доц. г-р Барбара Цвенкел, г.м.

Очна клиника, Университетски медицински център Любляна
 Любляна, Словения

Проф. г-р Фотис Топузис, г.м.

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

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

МЦВКБ
 Катедра по офталмология
 ПРНИМУ, Москва, Русия

Доц. г-р Пол Чю, г.м.

Катедра по офталмология
 Национална университетска болница, Сингапур

Д-р Терек Шарауи

Глаукомен сектор, Катедра по клинични невронауки
 ЖенеВски университет, Швейцария

Проф. г-р Антонио Мартинес, г.м.

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

Проф. г-р Робърт Уейнреб

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

Проф. г-р Тануж Дада

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

Д-р Антон Хомер

Глаукомен сектор, Болница „Хера“, Виена, Австрия

Проф. г-р Шломо Меламед, г.м.

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

Проф. г-р Радуил Цеков, г.м.

Университет на Южна Флорида, Тампа, Флорида, САЩ

Проф. г-р Гас Газард, г.м.

Университетска очна болница „Мурфилдс“
 Лондон, Великобритания

Проф. г-р Алън Харис, г.м.

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

Проф. г-р Леополд Шметерер, г.м.

Институт по очни проучвания, Сингапур
 Технологичен университет Нанянг, Сингапур

Проф. г-р Алфонсо Антон, г.м.

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

Проф. г-р Гурундер Сайн, г.м.

Медицински център на Университета в Канзас, Канзас Сити, Канзас, САЩ
 Университет на Мисури - Медицински център в Канзас Сити, САЩ

Проф. г-р Татяна Имшенетская, г.м.н.

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

Проф. г-р Светлана Анисимова, г.м.н.

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

Проф. г-р Предраг Йованович, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Проф. г-р Весна Димовска, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Скопие, Македония

Проф. г-р Маргарита Тодорова, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Цюрих, Швейцария

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

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Доц. г-р Андрей Брежнев, г.м.

Катедра по офталмология
 Медицински университет, Курск, Русия

EDITORIAL BOARD:

Prof. Sylvia Cherninkova, MD, PhD, DSci

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

Prof. Gabór Holló, MD, PhD, DSci

Department of Ophthalmology
 Semmelweis University, Budapest, Hungary

Prof. Milko Iliev, MD, PhD

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

Assoc. Prof. Barbara Cvenkel, MD, PhD

Eye Clinic, University Medical Centre Ljubljana
 Ljubljana, Slovenia

Prof. Fotis Topouzis, MD, PhD

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

Prof. Alexander Kuroyedov, MD, PhD, DSci

MCMCH
 Department of Ophthalmology
 PRNRMU, 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

Prof. Radouil Tzekov, MD, PhD

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

Singapore Eye Research Institute, Nanyang
 Technological University, Singapore

Prof. Alfonso Anton, MD, PhD

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

Prof. Gurinder Singh, MD, MHA

University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA
 University of Missouri - Kansas City Medical Center, Kansas City MO, USA

Prof. Tatiana 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

Prof. Margarita Todorova, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Zürich, Switzerland

Prof. Jasmina Djordjević-Jocić, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Assoc. Prof. Andrei Brezhnev, MD, PhD

Department of Ophthalmology,
 State Medical University, Kursk, Russia



“National Academy Glaucoma” Foundation **XIV International Symposium of “National Academy Glaucoma”** **Foundation**

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, April 12, 2025, Hotel “Forum”

Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на **XIV Международен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”**, който ще се състои в гр. София на **12 Април 2025 г. в Хотел „Форум”**.

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

При желание от Ваша страна да изнесете доклад в рамките на симпозиума, моля да изпратите резюме със заглавие, автори и институция на български и английски език до 1-ви март 2025 г. на електронната поща на фондацията.

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

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

Prediction of progression of glaucomatous optic neuropathy in patients after complex neuroprotection of retinal ganglion cells

²O. Guzun, ^{1,2}N. Konovalova, ²N. Khramenko, ²O. Peretyagin,

²S. Slobodyanic, ¹A. Kovtun

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²State University "Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy V.P. Filatov NAMN Ukraine"

Abstract

Glaucoma is a progressive chronic eye disease with gradual loss of visual function and remains the leading cause of blindness in the world.

The aim of the work was to study the effectiveness of complex neuroprotection using laser stimulation of the retina/optic disc and the recommended vitamin-antioxidant complex of the AREDS2 formula, enhanced with ω -3 polyunsaturated fatty acids and resveratrol 60 mg in patients with primary open-angle glaucoma.

Increase conductivity in the nerve fibers of the optic nerve, improve visual acuity, increase the light sensitivity of the visual analyzer; improve volumetric intraocular blood circulation and reduce vascular spasm. Improve the morphometric parameters of the visual analyzer due to the tendency to thicken the RNFL layer and the GCL+IPL complex. Stabilize the glaucomatous process for 6 months.

Key words: primary open-angle glaucoma, vitamin-antioxidant complex of the AREDS2, resveratrol.

Introduction

All human labor activity is associated with the mandatory use of visual functions, and loss of vision because of glaucoma inevitably leads to a decrease in the quality of life and changes in a person's professional and social life. Glaucoma is a progressive chronic eye disease with gradual loss of visual function and remains the leading cause of blindness in the world [1].

Glaucoma mainly affects damaged axons of the optic nerve; damage also extends to the retinal fibers and occipital cortex. Triggering factors for the development of optic neuropathy are an increase in ophthalmic tonus or a decrease in cerebrospinal fluid pressure in the retro bulbar portion of the optic nerve. However, even when stable compensation of intraocular pressure is achieved through medication or surgery, in every fifth patient the decline in visual function continues. Risk factors such as arterial hypotension, low perfusion pressure, vasospastic syndrome, diabetes mellitus, and myopia play an important role in this. All this makes us take seriously the need for neuroprotective therapy in order to stabilize the glaucomatous process and create conditions for preserving the functional indicators of the visual analyzer. Considering the progressive nature of the disease, it is necessary to influence not only the affected, but also the structures that have retained their normal morphological and functional state. Neurodegeneration occurs due to increased intraocular pressure and decreased blood circulation in the optic nerve [2].

Patients with glaucoma experience unstable ocular perfusion pressure in the optic nerve/retina, leading to ischemic injury and subsequent reperfusion injury to retinal ganglion cells, resulting in decreased thickness of the retinal ganglion

cell complex and parapapillary nerve fiber layer (RNFL). The retina is one of the most metabolically active tissues in the human body. Retinal ganglion cells have high energy and are vulnerable to bioenergetics depletion. Neurons (especially retinal ganglion cells, which have fewer supporting glia than neurons in the brain) exist at a metabolic level that is energetically dependent on the bioavailability of ATP, NAD, and other important metabolites and molecules. Author Zabel and colleagues showed an association between visual field defects, decreased macular microvascular flow, and thinning of the GCL+IPL and RNFL layers [4, 5]. Because glaucoma damages retinal ganglion cells, and approximately 1/3 of these cells are located in the macula, macular perfusion is theoretically a good site for detecting glaucoma, assessing disease severity and time course of change after treatment [6].

There is evidence in the literature of a decrease in the loss of retinal ganglion cells when taking resveratrol in experimental glaucoma. Endothelial dysfunction of retinal blood vessels caused by intraocular pressure persists but does not cause loss of retinal ganglion cells [7].

To achieve stabilization of the glaucomatous process in patients with primary open-angle glaucoma, it is important to carry out pathogenically oriented treatment: reducing intraocular pressure to an individually tolerable level or "target pressure", reducing ischemia in the structures of the eye, correcting impaired metabolism, using cyto- and neuro protectors. The authors Li, Bathini showed the effectiveness of laser stimulation (LS) by improving cell survival, reducing apoptosis, oxidative stress, suppressing inflammation and restoring mitochondrial function [8, 9].

Low-intensity laser radiation has anti-edematous, anti-inflammatory, desensitizing, immunomodulatory and antioxidant effects, and also stabilizes the membranes of retinal lysosomes [10], stimulates neurogenesis and synaptogenesis, reducing apoptosis and cognitive impairment [10, 11, 12]. These effects justify the use of drugs in complex neuroprotective therapy in patients with glaucomatous optic neuropathy [13].

Nutrients and vitamins in combination with laser diode stimulation of the optic nerve have a promising neuroprotective effect. The idea to the treatment of glaucoma adding drugs aimed at reducing intraocular pressure in combination with photo bio modulation to the treatment of glaucoma is a reasonable choice in the treatment of the neurodegenerative nature of this disease [8, 14]. The use of resveratrol for the treatment of ischemic diseases of renal and cardiovascular failure, restoration of mitochondrial quality control during myocardial ischemia through the regulation of autophagy suggests its rational use in neuroprotection in combination with a vitamin-antioxidant complex [12, 15, 16].

The recommendations of the 5-th edition of the European Glaucoma Society state that the goal of therapeutic treatment of glaucoma is to preserve the patient's visual field and good quality of life [17, 18].

Taking into account the pathogenesis validity, the aim of the work was to study the effectiveness of complex neuroprotection using laser stimulation of the retina/optic disc and the recommended vitamin-antioxidant complex of the AREDS2 formula, enhanced with ω -3 polyunsaturated fatty acids and resveratrol 60 mg in patients with primary open-angle glaucoma.

Material and methods

This 12-month study is an open-label, non-interventional study with follow-up visits at V0 before treatment, V3 at 3 months and V6 at 6 months. The basis for the work complies with the Declaration of Helsinki on the Moral Regulation of Medical Research, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, as well as the relevant laws of Ukraine. All participants at the State Institution «Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy V.P. Filatov NAMN Ukraine» and the Center for Microsurgery of the Eye, a richly specialized medical center of the Odessa National Medical University. We examined 137 patients (137 eyes), with a diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG) at the initial stage (97 eyes) and advanced (40 eyes). Glaucoma is diagnosed based on a glaucomatous appearance of the optic disc. Cup-to-disc ratio greater than 0.6 or asymmetry of the intraocular cup-to-disc ratio greater than or equal to 0.2 and at least one of the following abnormalities: margin thinning, notching, nerve fiber layer defects, or parapapillary atrophy) correlated with visual field defects in two consecutive central 24-2 Humphrey threshold perimeters programs, according to the diagnostic criteria of the European Glaucoma Society (EGS).

The condition for inclusion of patients in the study was the achievement of target IOP by both medication (75 eyes) and surgery (63 eyes) and the absence of neuroprotective treatment for 6 months. Exclusion criteria: severe lens opacification, severe macular degeneration, vascular diseases of the retina

and optic nerve, diabetic retinopathy, high degree of refractive error, severe somatic pathology.

All patients were divided into 2 groups: group 1 (main) included 74 patients and group 2 (control) - 63 patients. Both groups of patients were representative according to the main clinical indicators. All patients received a course of drugs - 10 daily sessions were performed on the SM-4.3 device ($\lambda = 650$ nm, $W = 0.4$ mW/cm², $t = 4$ min - per papillo-macular bundle), as well as generally accepted traditional therapy (anti-ischemic, de dystrophic and vascular). Patients of the 1st (main) group were recommended for an additional 12 months the vitamin-antioxidant complex of the AREDS2 formula, enhanced with ω -3 polyunsaturated fatty acids and resveratrol 60 mg (2 capsules once a day). The performed clinical and functional ophthalmological examination included visometry with the best correction, biomicroscopy, gonioscopy, Goldmann applanation tonometry, ophthalmoscopy with a 90 D lens, computer static perimetry (CSP), functional study of the visual analyzer (VA) - the threshold of electrical sensitivity of the optic nerve was determined by phosphene (PECHf), rheoophthalmography (ROG), optical coherence tomography (OCT), fundus photo.

When performing calculations, the application program STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc.) was used. The normality of continuous data distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. Results were expressed as number, percentage (%) using frequency tables; median (Me) and 25% and 75% quartiles (Q 25%-75%). Comparison of predicted and observed frequencies of occurrence of traits was carried out using the χ^2 test. When comparing several independent samples, analysis was used to compare pairwise two independent samples using the Mann-Whitney U test, as well as to test the equality of medians of several samples - the Kruskal-Wallis test. For repeated within-group comparisons, the Wilcoxon T test (V0-V6) was used. To analyze the relationship between characteristics, the nonparametric Spearman rank r-correlation coefficient (rs) was used. Depending on the value of the correlation coefficient, the strength of the correlation was interpreted as: $r > 0.75$ - strong, $0.25 < r$ - weak. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was taken equal to $p < 0.05$. The relative risk and 95% confidence interval were calculated to compare the prediction of progression of glaucomatous neuropathy in patients with glaucoma using complex neuroprotection, which included a course of laser stimulation of the retina/optic disc. Traditional drug therapy (2-control group) and an additionally recommended vitamin-antioxidant complex of the formula AREDS2 enhanced with ω -3 PUFA and resveratrol 60 mg (1-core group).

Multiple regression analysis was used to identify the significance of treatment effectiveness from input clinical and laboratory parameters, followed by building a model for its prediction in a neural network.

Results

The duration of the disease in patients ranged from 1 year to 12 years, the median was 4 (3 - 6) years. Age was 60 (54 - 77) years, men - 54/137 (39%) (Fig. 1). The clinical characteristics of the follow-up cohort (137 patients - 137 points) are presented in Table 1.

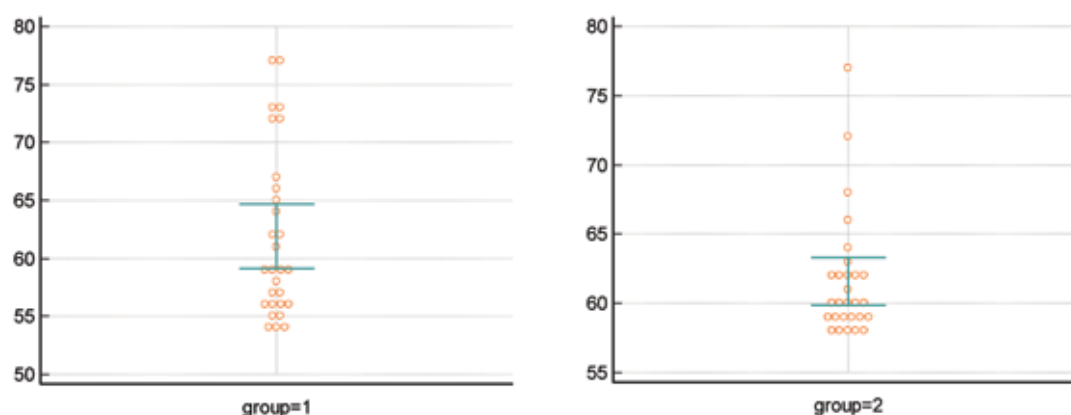


Fig. 1. Distribution of patients by age in groups.

Table 1. Clinical characteristics of the follow-up cohort (137 patients - 137 points).

Indicators of eye condition before treatment	1 group (main) n = 74 eyes	2 group (control) n = 63 eyes	p
Age (years)	62.0 (56 - 67)	63 (59 - 66)	p=0.02 ^a
Men/women	33 (45%)/41 (55%)	21 (33%)/42 (67%)	p=0.18 ^b
Stages of primary open angle glaucoma: initial developed	45 eyes (61%)/ 29 eyes (39%)	52 eyes (82.5%)/ 11 eyes (17.5%)	p=0.005 ^a
Intraocular pressure (mmHg)	16.5 (16.0 - 19.0)	18 (16.0 - 19.0)	p=0.31 ^a
Antiglaucoma surgery, yes	37 (50%)	25 (40%)	p=0.23 ^b
Duration of glaucoma, year	4.0 (3 - 6)	3.0 (2 - 5)	p=0.34 ^a
Cataract/ Pseudophakia	35 eyes (47.3%)/ 27 eyes (36.5%)	24 eyes (38.1%)/ 29 eyes (46%)	p=0.28 ^b p=0.26 ^b
Maximum correctable visual acuity	0.65 (0.45 - 0.8)	0.8 (0.6 - 0.8)	p=0.21 ^a
RNFL, mkm	78 (76 - 87)	76 (74 - 83)	p=0.004 ^a
GCC, mkm	76.5 (67 - 84)	80.7 (78 - 90)	p=0.004 ^a
RQ, %	2.1 (1.9 - 2.5)	2.5 (2.1 - 2.5)	p=0.16 ^a
Cardiovascular pathology, yes	25 patients (34%)	34 (patients) (54%)	p=0.02 ^b
Smoking	18 patients (24%)	16 patients (25%)	p=0.88 ^b
Hour of watchfulness, days	338 (330 - 353)	330 (325 - 330)	p=0.000 ^a

Note: p - level of significance of the difference between indicators: a - according to the Mann - Whitney criterion with Me (Q 25% - 75%), c - according to Fisher's exact criterion from n (%); RNFL - thickness of peripapillary nerve fibers; GCC - thickness of the ganglion nerve fiber layer; RQ - intraocular volumetric circulation.

Arterial hypertension was detected in 45 patients (33%), coronary heart disease in 14 people (10%).

At the first visit (V0), intraocular pressure was 16.5 (16.0 - 19.0) and 18 (16.0 - 19.0) mmHg. Art. With drug load 1.0 (0 - 1). At visits V3 and V6 there were no significant differences in intraocular pressure ($p>0.05$) and drug antihypertensive load ($p>0.05$).

The results for the distribution of eyes with best-corrected visual acuity, as well as the dynamics of this indicator during the observation period (V0 - V6) are presented in Fig. 2.

The results of the dynamics of computer perimeters indices in patients with primary open-angle glaucoma against the background of complex neuroprotection are presented in Table 2.

Event Analysis reflects the picture of the dynamics of his visual field existing at the time of the last examination of the patient and based on identifying statistically significant differences in light sensitivity at each point of the Pattern Deviation Plot between successive studies with the construction of a graph of the probability of progression analysis Probability

Plot. A significant change in photosensitivity at a particular test point is indicated on the graph by symbols in the form of triangles; a half-shaded and fully shaded triangle indicates statistically significant deterioration at that point in two and three consecutive studies, respectively. The first visual field study performed at the beginning of the study revealed an area of depression in the nasal hemisphere. In subsequent studies, the

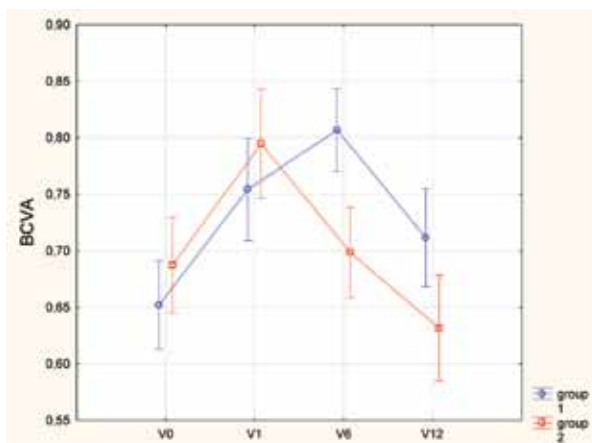


Fig. 2. Dynamics of best-corrected visual acuity during the observation period (V0-V12).

state of the visual field remained stable in patients of the main group. In the control group, based on GHT data - "Borderline", a slight depression was observed in the nasal half. The patients were under drug correction of intraocular pressure.

The dynamics of intraocular blood circulation (RQ indicator) in the observed groups during the observation period (V0 - V12) is presented in Fig. 3.

The dynamics of the parameters of the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL, μm) and the thickness of the complex of retinal ganglion cells with the inner plexiform layer (GCL+IPL, μm) in the observed groups over the observation period are presented in Fig. 4.

In-group 1, after 12 months, 68 (92%) eyes showed an improvement in the electrical sensitivity threshold for phosphine by 12% to 78 (66 - 84) μA . At the same time, in the second group, improvement was recorded in only 20 (32%) eyes ($\chi^2 = 53.58$, $p = 0.000$), and overall there was a deterioration in this indicator in the second by 9% 98 (82 - 100) μA . The dynamics of the electrical sensitivity threshold for phosphene in the main and control groups are presented in Fig. 5.

The incidence of systemic hypertension, cardiac arrhythmia, and smoking history did not differ between the two groups.

Clinical example. Patient R, 55 years old. The diagnosis of primary open angle glaucoma was made 10 years ago.

Table 2. Dynamics of computer perimeter indicators in the observed groups during the observation period.

Indicator	1 group (main) (n=74)		2 group (control) (n=63)	
	V0	V12	V0	V12
	M_e (SD)			
MD, dB	-4.2 (2.6 - 4.7)	-3.8 (2 - 4.5)	-3.9 (2.8 - 4.6)	-4.1 (2.8 - 4.7)
$P_1 - P_2$	$P_1 - P_{2V0} = 0.78$		$P_1 - P_{2V12} = 0.016$	
VFI, %	92.0 (90 - 94)	96.0 (94 - 99)	92.0 (90 - 94)	90.0 (90 - 92)
$P_1 - P_2$	$P_1 - P_{2V0} = 0.83$		$P_1 - P_{2V12} = 0.000$	
PSD, dB	3.8 (2.7 - 5.3)	2.9 (1.6 - 5.2)	4.9 (4.2 - 5.3)	5.0 (4.1 - 5.3)
$P_1 - P_2$	$P_1 - P_{2V0} = 0.003$		$P_1 - P_{2V12} = 0.000$	

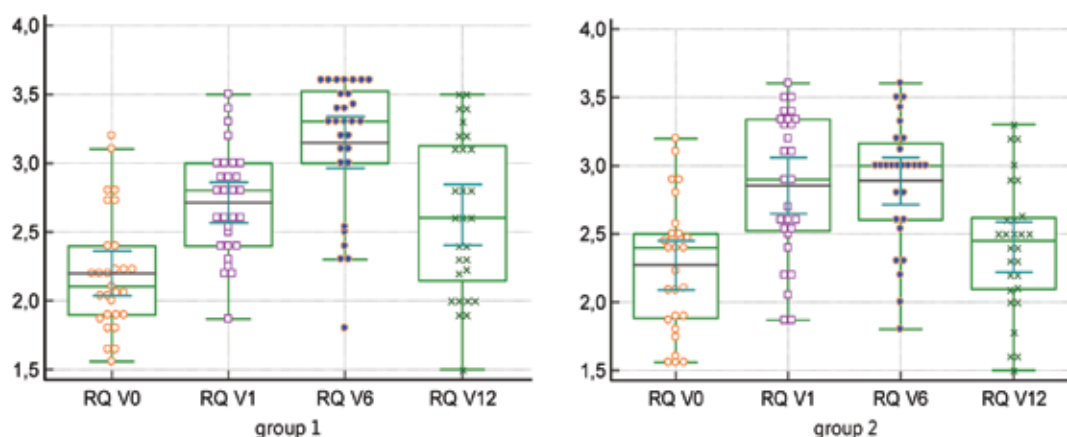


Fig. 3. Dynamics of intraocular blood circulation (RQ indicator, %) during the observation period (V0 - V12) in groups 1 and 2.

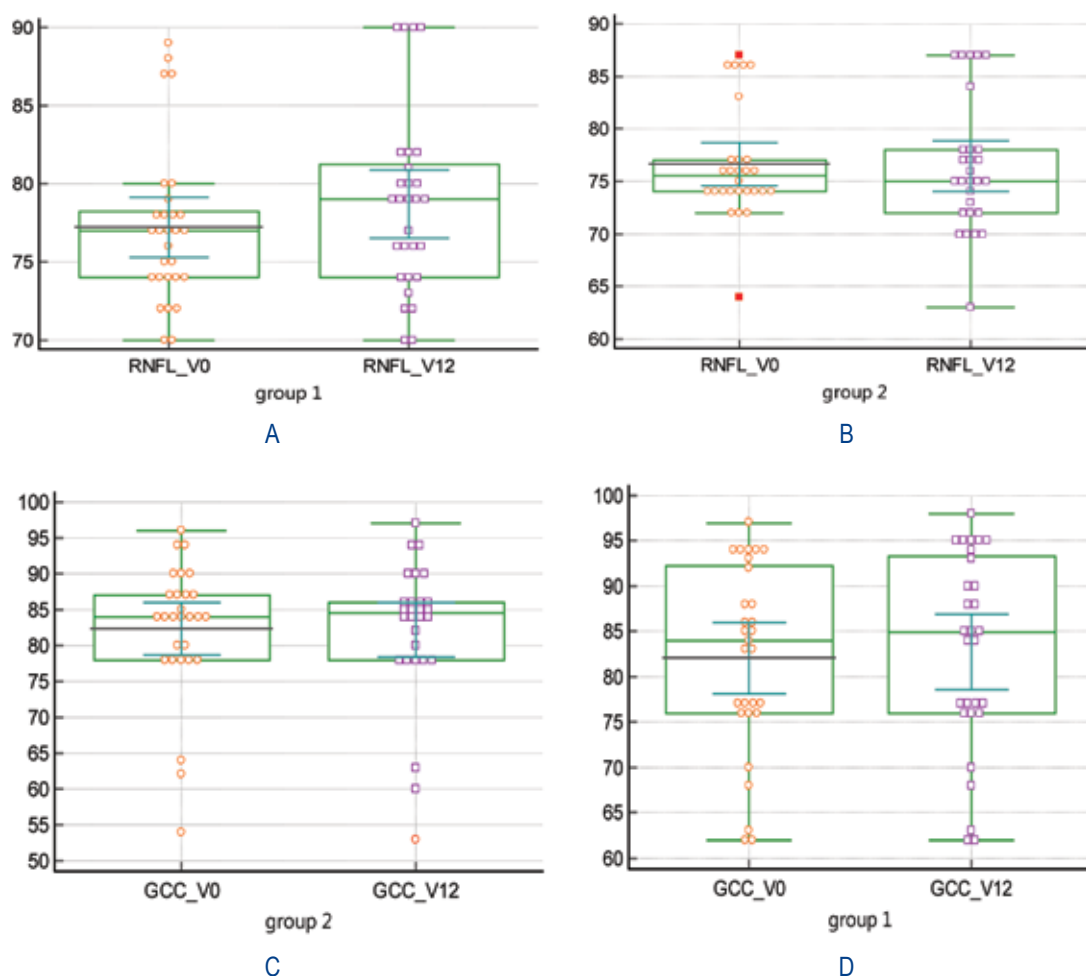


Fig. 4. Dynamics of parameters of the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL, μm) (A, B) and the thickness of the complex of retinal ganglion cells with the inner plexiform layer (GCC+IPL, nm) (C, D) in the observed groups during the observation period.

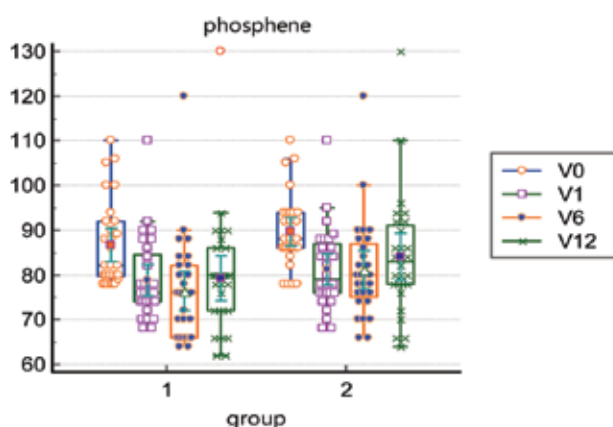


Fig. 5. Dynamics of the electrical sensitivity threshold for phosphine in the main and control groups.

Uses Latanoprost, an analogue of prostaglandin $F_{2\alpha}$, which is a selective agonist of the prostaglandin receptor $F_{2\alpha}$, which reduces intraocular pressure by increasing the flow of aqueous water. Visual acuity of both eyes is 0.6 not cor. Initially, the field of view was narrowed on the nasal side by 30 degrees, but over the past 4 years, it has not changed. Partial atrophy of the optic nerve, phosphine threshold in both eyes is 100 μA . Fundus photographs are shown in Fig. 6.

OCT studies are presented in the Fig. 7.

The patients' adherence to treatment was monitored and the presence of side effects, the patient's compliance with the instillation regimen, and changes in the patient's self-assessment of his condition were clarified.

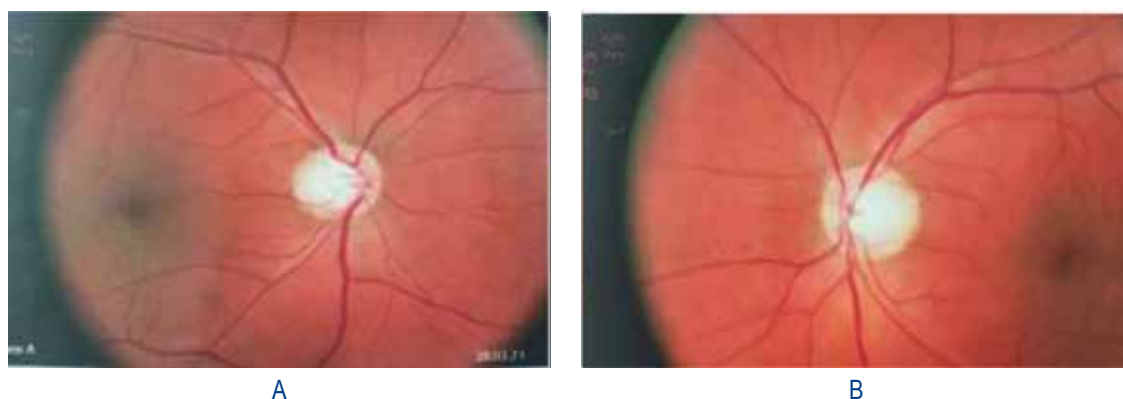


Fig. 6. View of the fundus of the right (A) and left (B) eyes of patient R.

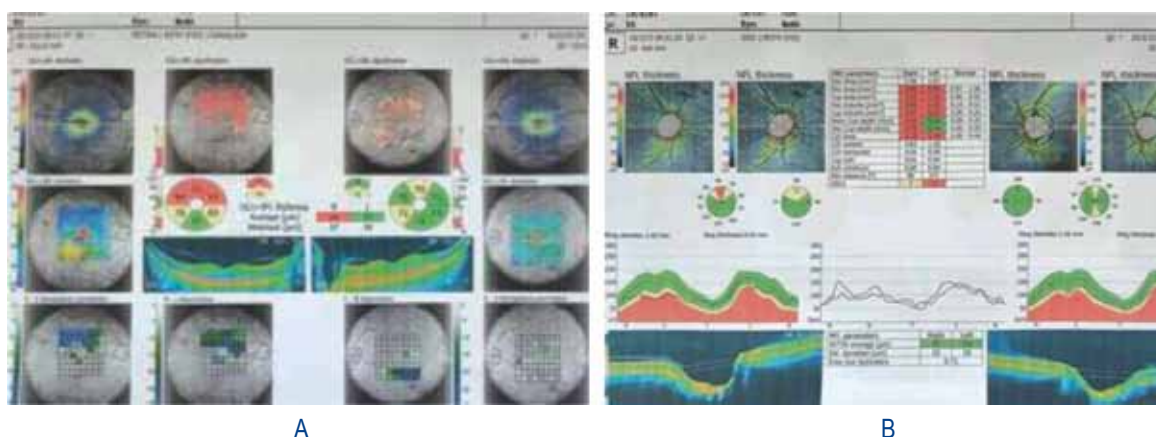


Fig. 7. Clinical data of patient R, 55 years old; A - OCT diagnostics: thickness of the complex of retinal ganglion cells and the inner plexiform layer (GCL+IPL); B - OCT diagnostics: thickness of peripapillary nerve fibers (RNFL) and morphometric parameters of the optic disc.

Discussion

Neuroregenerative therapy is now a promising strategy for the functional restoration of damaged retinal ganglion cells [19].

In our sample, intraocular pressure was compensated before treatment and at all visits averaged 16.5 (1.61) mmHg in both groups (n = 82). The index of best-corrected visual acuity in both groups after a course of laser stimulation increased by an average of 16% (p < 0.05).

After 12 months, a significant (p < 0.001) increase in best-corrected visual acuity was noted in 46 eyes (62%) in-group 1, in 20 eyes (32%) in the second group 2 ($\chi^2 = 12.61$, p = 0.001) and in the remaining eyes there was a tendency for this indicator to decrease. The probability (relative risk - RR) of a decrease in visual acuity after 12 months in the main group is 2 times lower than in the control group (RR 2.0 [95%CI 1.33 - 3.02]).

According to Humphrey computer static perimeters, after 6 months (V 6) a significant (p < 0.001) increase in MD was noted in group 1, and in other cases there was a tendency to decrease this indicator. It was noted that in the group, against the background of complex treatment, the visual field remained stable after 12 months.

Before treatment, in patients with glaucomatous optic neuropathy, there was a decrease in volumetric intraocular blood flow according to the ROG data (RQ indicator) to 2.1 (1.9 - 2.45) % and 2.47 (2.1 - 2.5) % in 1 and 2 groups, respectively (N = 3.2%). When studying V1, an increase in this indicator was noted in both groups.

An increase in the electrical sensitivity of the visual analyzer after a course of laser stimulation was noted due to a decrease in the threshold of electrical sensitivity for phosphine in both groups by an average of % and % (P < 0.05), respectively, in groups 1 and 2. Studies after 6 months (V6) against the background of complex therapy in the main group revealed a further significant improvement in the studied indicator by %, and at V12 it remained improved by % (P < 0.001). Improvement in this group was observed in 68 eyes (92%) in-group 2 in 20 eyes (32%) ($\chi^2 = 53.58$, p = 0.000). In the control group without additional neuroprotection, the threshold of electrical sensitivity for phosphine indicator at V12 was 9% higher than the initial data. It was noted that in the control group after 12 months, the probability of a decrease in the electrical conductivity of the optic nerve increases by 3.86 times than in the main group against the background of complex treatment (RR 3.86 [95%CI 2.59 - 5.76]).

Retinal ganglion cells selectively die in the early stages of glaucoma. More than 50% of all retinal ganglion cells are concentrated and multilayered in the macular region [18]. The authors noted that the thickness of the segmented retinal plexiform layer was significantly associated with the degree of glaucoma. The structural-functional relationship between the thickness of the ganglion cell layer, the inner plexiform layer and the ganglion cell layer + inner plexiform layer is stronger than the thickness of the retinal nerve fiber layer, and thinning of the inner plexiform layer is associated with damage to the retinal ganglion layer [20]. Analysis of plexiform layer thickness can complement other imaging parameters for diagnosing and monitoring glaucoma [5]. Analyzing the review of the literature, we see that with GON, structural and functional changes in the retina occur in all layers with early involvement of the macular region in the pathological process. Therefore, we studied the dynamics of the thickness parameters of the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL) + inner plexiform layer (IPL) in both groups during treatment.

Other studies that examined the effects of glaucoma on different layers of the retina also found thinner inner plexiform layer (IPL) in association with horizontal hemisphere visual field defects [21], and to track the progression of glaucomatous changes in GCL+IPL thickness parameters in the inferior and inferotemporal sectors [5, 22].

The authors diagnosed a decrease in blood flow in the optic disc with glaucomatous neuro degeneration in patients with primary open-angle glaucoma [23]. Thus, the vascular hypothesis is based on reduced perfusion pressure, impaired vascular autoregulation, or loss of neurovascular communication in glaucoma leading to optic nerve degeneration [24]. And the strongest correlation was recorded by the authors between a decrease in the average sensitivity threshold and a loss of micro vessel density in the superficial choroid plexus of the macular region [25].

Our observations showed significant differences in the rate of progression of glaucoma in both groups. According to RNFL data, by the end of the 6th month, patients in the control group showed a tendency towards structural loss of the complex (GCC+IPL). In the main group of patients who received a course of laser stimulation of the retina/optic disc and the vitamin-antioxidant complex of the AREDS formula, enhanced with ω -3 PUFAs and resveratrol 60 mg, stabilization with a tendency to improve the structural and functional indicators of the visual analyzer. However, according to foreign authors, it is not enough to judge the progression of glaucoma only because of data from RNFL and the GCC+IPL complex [26]. In our study, in addition to improving morphometric data, there was an improvement in intraocular blood circulation, an improvement in the photosensitivity of the retina according to computer perimeters, as well as an increase in electrical sensitivity of the visual analyzer. These data indicate the effectiveness of the proposed complex treatment in patients with glaucoma.

Experimental data from researchers showed that photobiomodulation protects neurons from apoptotic cell death, as well as axonal regeneration under conditions of oxidative stress [12].

It has been established that exposure to red light improves the delivery of neuroprotectors to the mitochondrial membranes of retinal ganglion cells [27]. These statements are consistent with the results of our studies on the presence of stabilization of the process within 6 months in patients with glaucoma using the complex method and explains its neuroprotective effect, effectively protecting nervous tissue and retinal ganglion cells from apoptotic death.

One of the mechanisms of glaucoma progression is a decrease in ocular blood flow caused by ischemia and accompanying hemodynamic and microcirculatory changes [28], and there is convincing evidence that oxidative stress occurs in glaucoma and contributes to the loss of retinal ganglion cells [29] and is aggravated with age [30]. The progression of glaucoma and age-related changes require constant monitoring of nutritional status, taking nutraceutical supplements, correction of vascular changes and regular courses of neuroprotective therapy. Regular courses of neuroprotective therapy should be considered as part of the standards of care for older ophthalmic patients with glaucoma [31].

Conclusions

A course of treatment using laser stimulation of the retina/optic disc and the vitamin-antioxidant complex of the AREDS formula, enhanced with ω -3 polyunsaturated fatty acids with resveratrol 60 mg for 12 months, prevents the progression of the glaucomatous process and allows improve the functional indicators of the visual analyzer:

- 1) Increase conductivity in the nerve fibers of the optic nerve, improve visual acuity, increase the light sensitivity of the visual analyzer; improve volumetric intraocular blood circulation and reduce vascular spasm;
- 2) Improve the morphometric parameters of the visual analyzer due to the tendency to thicken the RNFL layer and the GCL+IPL complex;
- 3) Stabilize the glaucomatous process for 6 months.

References:

1. Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Parodi MB, Pesudovs K, Price H, White RA, Wong TY, Resnikoff S, Taylor HR. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990 - 2010. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:5, 629-638.
2. Van Hook MJ, Monaco C, Bierlein ER, Smith JC. Neuronal and synaptic plasticity in the visual thalamus in mouse models of glaucoma. *Front Cell Neurosci* 2020; 15:14, 626056.
3. Bata AM, Fondi K, Witkowska KJ, et al. Optic nerve head blood flow regulation during changes in arterial blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2019; 97, 36-41.
4. Zabel K, Zabel P, Kaluzna M, Lamkowski A, Jaworski D, et al. Correlation of retinal sensitivity in microperimetry with vascular density in optical coherence tomography angiography in primary open-angle glaucoma. *PLoS One* 2020; 15, 7, e0235571.
5. Aydın R, Barış M, Durmaz-Engin C, Al-Aswad LA, Blumberg DM, et al. Early localized alterations of the retinal inner plexiform layer in association with visual field worsening in glaucoma patients. *PLoS One* 2021; 16, 2, e0247401.
6. Mwanza JC, 2012 Deshpande GA, Gupta R, Bawankule P, Raje D, Chakraborty M. Evaluation of ganglion cell-inner plexiform layer

- thickness in the diagnosis of preperimetric glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer. *Indian Journal of Ophthalmology* 2021; 69, 5, 1113-1119.
7. Chrysostomou V, Rezanian F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13, 1, 12-15.
8. Bathini M, Raghushaker CR, Mahato KK. The molecular mechanisms of action of photobiomodulation against neurodegenerative diseases: a systematic review. *Cell Mol Neurobiol* 2020 Dec 10; doi: 10.1007/s10571-020-01016-9. Epub ahead of print. PMID: 33301129.
9. Li K, Liang Z, Zhang J, Zuo X, Sun J, et al. (2020) Attenuation of the inflammatory response and polarization of macrophages by photobiomodulation. *Lasers Med Sci* 2020; 35, 7, 1509-1518.
10. Salehpour F, Farajdokht F, Erfani M, Sadigh-Eteghad S, Shotorbani SS, et al. Transcranial near-infrared photobiomodulation attenuates memory impairment and hippocampal oxidative stress in sleep-deprived mice. *Brain research* 2018; 1682, 36-43.
11. Hamblin MR. (2018) Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. *Photochem Photobiol* 2018; 94, 2, 199-212.
12. Zheng Q, Zhang J, Zuo X, Sun J, Liang Z, et al. Photobiomodulation promotes neuronal axon regeneration after oxidative stress and induces a change in polarization from M1 to M2 in macrophages via stimulation of CCL2 in neurons: relevance to spinal cord injury. *J Mol Neurosci* 2021; 71, 6, 1290-1300.
13. Guzun OV, Khramenko NI, Slobodanyk SB, Ponomarchuk VS, Peretyagin OA. Efektyvnist kompleksnoi neiroproteksii hanhlioznykh klityn sitkivky pry hlaukomnoi optychnoi neiropatii [Efficacy of complex neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy]. *J Ophthalmol (Ukraine)* 2018; 5, 32-38.
14. Chao LL. Effects of home photobiomodulation treatments on cognitive and behavioral function, cerebral perfusion, and resting-state functional connectivity in patients with dementia: a pilot trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2019; 37, 3, 133-141.
15. Lan TY, Dun RL, Yao DS, Wu F, Qian YL, Zhou Y, Wang C. Effects of resveratrol on renal ischemia-reperfusion injury: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition* 2023; 9, 1064507.
16. Khurana S, Venkataraman K, Hollingsworth A, Piche M, Tai TC. Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients* 2013 Sep 26; 5, 10:3779-827. doi: 10.3390/nu5103779. PMID: 24077237; PMCID: PMC3820045.
17. BMJ Publishing Group Ltd. BMA House, Tavistock Square, London, WC1H 9JR. *Br J Ophthalmol* 2021; 105:1-169.
18. Deshpande GA, Gupta R, Bawankule P, Raje D, Chakraborty M. Evaluation of ganglion cell-inner plexiform layer thickness in the diagnosis of preperimetric glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer. *Indian Journal of Ophthalmology* 2021; 69, 5, 1113-1119.
19. Tezel G. Multifactorial pathogenic processes of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma towards multi-target strategies for broader treatment effects. *Cells* 2021; 6, 1372.
20. Kim EK, Park HL, Park CK. Segmented inner plexiform layer thickness as a potential biomarker to evaluate open-angle glaucoma: Dendritic degeneration of retinal ganglion cell. *PLoS One* 2017; 12, e0182404.
21. Vianna JR, Butty Z, Torres LA, Sharpe GP, Hutchison DM, et al. Outer retinal layer thickness in patients with glaucoma with horizontal hemifield visual field defects. *Br J Ophthalmol* 2019; 103, 1217-1222.
22. Inuzuka H, Kawase K, Sawada A, Kokuzawa S, Ishida K, et al. Development of glaucomatous visual field defects in preperimetric glaucoma patients within 3 years of diagnosis. *J Glaucoma* 2016; 25, 591-595.
23. Kiyota N, 2021 Time-course changes in optic nerve head blood flow and retinal nerve fiber layer thickness in eyes with open-angle glaucoma *Ophthalmology* 2021; 128, 5, 663-671.
24. Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Journal of Ophthalmology* 2016; 5, 256-259 <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2016.05.009>.
25. Zabel K, Zabel P, Kaluzna M, Lamkowski A, Jaworski D, et al. Correlation of retinal sensitivity in microperimetry with vascular density in optical coherence tomography angiography in primary open-angle glaucoma. *PLoS One* 2020; 15, 7, e0235571.
26. Hood DC, Melchior B, Tsamis E, Liebmann JM, De Moraes CG. Did the OCT show progression since the last visit? *J Glaucoma* 2021; 30, 4, 134-145.
27. Osborne NN, Núñez-Álvarez C, Joglar B, Del Olmo-Aguado S. Glaucoma: focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *Eur J Pharmacol* 2016; 787, 127-133.
28. Orgül S. Blood flow in glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2007; 91, 1, 3-5.
29. Chrysostomou V, Rezanian F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13, 1, 12-15.
30. Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress. *Experimental eye research* 2011; 93, 2, 178-186.
31. Lem DW, Gierhart DL, Davey PG. Carotenoids in the management of glaucoma: a systematic review of the evidence. *Nutrients* 2021; 13, 6, 1949.

Clinical biomarkers for successful management outcome of ocular surface disorder in Goldenhar's syndrome

¹D. Gjukaj, ²M. Dermaku, ^{1,3}M. Todorova

¹Department of Ophthalmology, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland

²Medical practice Affoltern - Dokterhuus, General internal Medicine, Zurich, Switzerland

³Department of Ophthalmology, University of Zürich, Switzerland

Abstract

Goldenhar's syndrome is a rare congenital anomaly characterized by impaired development of the eyes, ears, and facial structures. This case series presents the clinical management and outcomes of ocular surface disorder in four pediatric patients with Goldenhar's syndrome, focusing on the challenges posed by upper eyelid colobomas and epibulbar dermoids. We examined the impact of these structural anomalies on ocular health and visual outcomes, with a particular emphasis on identifying clinical biomarkers that could guide management decisions. Through retrospective analysis, we assessed eight children diagnosed with Goldenhar's syndrome over a 25-year period, evaluating anatomical and functional factors influencing treatment outcomes. Our findings suggest that timely surgical intervention, tailored to the severity of ocular abnormalities, can mitigate the risk of corneal complications and improve visual prognosis. This series underscores the importance of a multidisciplinary approach in managing Goldenhar's syndrome, highlighting the need for individualized treatment strategies to preserve ocular surface health and optimize visual outcomes.

Key words: Goldenhar's syndrome, ocular surface disorder, coloboma, pediatric ophthalmology.

Introduction

Goldenhar's syndrome (GS; [1]) is a congenital anomaly characterized by impaired development of the eyes, ears (with or without hearing loss), lip, tongue, palate, mandible, maxilla and deformations of the teeth structures. The syndrome belongs to the 1st and 2nd branchial arch syndrome, because these parts of the face derive from branchial arches [2, 3].

Phenotypic ocular features in patients with GS are well known, with presentation of epibulbar dermoids, lipodermoids, cleft eyelid, microphthalmia, exophthalmia, anophthalmia, strabismus, eyes asymmetry/dysmorphism, coloboma dacryocystitis, lacrimal duct atresia/stenosis [4].

We present a case of monolateral corneal smelting as part of ocular surface disorder (OSD) in a 12-day-old neonate girl with Goldenhar's syndrome, in a setting of a severe upper eyelid coloboma and a prominent epibulbar dermoid, both preventing a lid closure. The timely surgical and non-surgical procedures prevailed corneal perforation, nevertheless with unfavourable visual outcome.

Further, we performed a retrospective data analysis, studying the possible clinical biomarkers that may help to improve the management outcome of associated OSD in children having cleft eyelid, lid colobomas and epibulbar dermoids as part of GS, so that to improve their visual outcome.

Case 1

A 12-day-old neonate girl was referred from our paediatric department for ophthalmic evaluation and surgical management of a prominent ocular mass and upper lid defect on the right eye. At presentation, a severe $\frac{3}{4}$ upper eyelid coloboma and a

prominent temporal inferior epidermoid obscured about $\frac{1}{4}$ of the lower temporal cornea, preventing a lid closure and a Bell's phenomenon on the right eye, were observed. Anterior segment findings revealed temporal conjunctival injection, as well as a noticeable peripheral corneal vascularization. In addition, a heavily speckled cornea, with central corneal opacification and an irregular epithelial surface were found (Fig. 1a). No corneo-palpebral adhesions (CPA) were observed. Due to the lack of corneal transparency funduscopy could not be performed. The contralateral left eye appeared clinically unaffected (Fig. 1d) and funduscopy showed no relevant pathology. The intraocular pressure on palpation was within the normal range and symmetric in both eyes. In addition, a nasal appendage on the left and periauricular appendage on the right were noticed. Both entities were suspicious for GS. Assessment of visual acuity and refraction were impossible to be performed.

Non-surgical procedures were initiated promptly with: intensive lubrication with Retinol ointment and Carbomer 980 ophthalmic gel, as well as an occlusive dressing so that to prevent corneal perforation and to prepare the ocular surface for the next: simultaneous two-step surgical procedure.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) conducted the subsequent day corroborated the clinical suspicions of Goldenhar's syndrome through revealing a superolateral right epibulbar dermoid (lipodermoid), a nasal skin appendage on the left and periauricular skin appendage on the right and a noticeable facial asymmetry with the right side being smaller.

In order to prevent the eye from corneal perforation, within a week, a simultaneous two-step surgical treatment was performed with:



Fig. 1 represents the ophthalmic findings of the neonate girl. Fig. 1 a: at presentation, showing prominent temporal lipodermoid and an upper eyelid coloboma affecting 2/3 of the eyelid length. Also, note the corneal melting on the edge of dermoid. Fig. 1b: following upper eyelid lateral rotational (switch) flap reconstruction. Fig. 1c: note the slight early wound dehiscence and the central corneal ulceration with surrounding opacification. Fig. 1d: extensive adhesions to the underlying cornea, which involve up to three-fourths of the cornea.

1. A total dermoid excision and scar release with covering of the defect with by amniotic membrane transplantation (the decision was made in order to improve postoperative reepithelialization, prevent post-operative scarring, and protect the limbal stem cells) and

2. An upper eyelid reconstruction employing a lateral rotational (switch) flap (Fig. 1b). Additionally, tear duct probing through the upper-tear point was performed to rule out an even rarely associated with GS nasolacrimal duct obstruction.

Unfortunately, the neonate encountered postoperatively a nasal wound dehiscence, accompanied by mild medial lagophthalmos, which further evolved into exposure keratopathy and corneal melting (Fig. 1c). The supero-nasal corneal ulceration reached 7x4 mm, which necessitated a temporary blepharoplasty and aggressive local antibiotic regimen with Moxifloxacin eye drops and Ofloxacin ointment each 2 hours. Even the corneal ulceration resolved continually, the onset of inferonasal corneal vascularization became evident and in the ensuing weeks, an upper eyelid symblepharon developed (Fig. 1c). Following thus, a permanent application of local lubricants with Retinol ointment was indicated in order to support the consecutive trophic OSD problems.

Since we were not convenient with the results of the surgical and non-surgical outcome of this neonate girl, we performed a retrospective data analysis of all children having had a cleft eyelid, lid colobomas and epibulbar dermoids in a setting of GS. We studied which possible clinical biomarkers may help us to improve the management outcome of ocular surface disorder in a presence of cleft eyelid, lid colobomas and epibulbar dermoids, so that to improve the visual outcome.

Retrospective data analyses of children fulfilling the diagnostic criteria of GS was performed. The anatomical (ocular surface and eyelid) and functional (vision) factors were studied.

Eight children between 1998 and 2023 were included in our case series, aged at diagnosis between one-week and 3

years of age. Three GS children suffered monolateral upper lid colobomas. Five GS children suffered epibulbar dermoids, in one of which with bilateral presentation. In two GS children a simultaneous presentation of lid coloboma and epibulbar dermoid could be observed, however with no signs of CPA. In those two GS children, early surgical intervention was necessitated due to the presentation of large upper eyelid colobomas and epibulbar dermoids, both threatening exposure keratopathy and to prevent visual loss.

Case 2

A 9-months-old neonate girl was referred from his ophthalmologist for surgical management of a prominent-mass in the epibulbar region and an upper eyelid coloboma on the left eye. At presentation, a 2/4 upper eyelid coloboma and a prominent temporal inferior epidermoid covered a 3mm of the cornea on the left eye, were observed (Fig. 2a). Even preventing the lid closure the cornea was well protected due to the intact Bell's phenomenon. Anterior segment findings revealed in addition, an irregular corneal astigmatism of 4.5 Dpt. Fundoscopy was obscured due to the prominent dermoid and corneal astigmatism. The ultrasound biomicroscopy revealed normal thinning of the cornea also within the affected area, so that no corneal patching or transplantation was necessitated. In addition, nasal periauricular appendage on the left was documented. The MRI confirmed no post-septal involvement of the orbit. Based on the clinical findings the diagnosis of Goldenhar's syndrome was stayed. The right eye revealed normal anterior and posterior segment findings. General assessment revealed no further clinical features associated with GS. A permanent application of local lubricants was initiated several weeks before the surgery was initiated. A two-step surgical treatment with a 6-months interval in-between was attempted. At the age of 10-months a partial dermoid excision was performed (Figure 2c). Even by positive Bell's phenomenon, so that to reduce the risk of OSD,



Fig. 2 represents the ophthalmic findings of the 9-months-old neonate girl. Fig. 2 a: at presentation, showing prominent temporal lipodermoid and an upper eyelid coloboma affecting 2/3 of the eyelid length. Also note the corneal dellen at the age of dermoid.

Fig. 2b: upper eyelid reconstruction 6 months later performed by direct closure with severing of the upper crus of the lateral canthal tendon. Fig. 2c: following subtotal dermoid excision, note that the central cornea is not affected.

a supportive intensive lubrication was permanently performed. The latter allowed epithelisation of the cornea to occur by primary intention but also to initiate visual rehabilitation. Thus, and following normalization of orbital pressure the second part of the surgery was performed within the following 6 months.

An upper eyelid reconstruction by direct closure with severing of the upper crus of the lateral canthal tendon was here the surgery of choice (Fig. 2b). A supportive intensive lubrication was continued in order to reduce the risk of OSD. The visual rehabilitation of the consecutive amblyopia was supported by spectacles and occlusion therapy.

Case 3

A two-year-old girl was referred to our eye clinic with a suspicion of bilateral epibulbar dermoids due to GS, which was subsequently confirmed upon initial examination (Fig. 3a and 3b).

Sonographic examinations revealed a right-side epidermoid penetrating into the orbit retroseptally and lacking clear demarcation. In contrast, the left side manifested a well-defined, superficial dermoid extending to the mid-peripheral corneal area

(Fig. 3b). Further ophthalmological examination highlighted consequent irregular astigmatism, more pronounced on the right eye. The epibulbar dermoid was accompanied by a vertical microstrabismus on the right eye. The presented clinical picture was in the setting of GS.

On the right eye, considering the unclear penetration depth extend into the corneal stroma down to Descemet's membrane, an adopted conservative approach was decided. On the left eye, the well-delineated borders of the dermoid indicated a surgical approach by means of total excision (Fig. 3d). The follow up examination revealed noticeable reduction in her astigmatism, alongside with improved corneal lubrication.

The presented case exemplifies the depth and the clearness of penetration as well as the refractive error as decision-making clinical biomarkers in managing bilateral epibulbar dermoid, especially within the framework of GS. The variable presentations between the patient's left and right eyes warranted differential approaches, underscoring the necessity of tailoring interventions to individual ocular pathology and broader systemic context.



Fig. 3 represents the ophthalmic findings of the subject 3, a two-year-old girl. Fig. 2 and Fig. 3b: inferior temporal limbal dermoid before surgery. Fig. 3c and Fig 3d: few years after removal of the limbal dermoid on the left eye. Note that the limbal dermoid on the right eye showed no progression. On the left eye slight perilimbal opalescence might be noted by otherwise reduction of corneal astigmatism.

Case 4

A 7-months-old girl was referred to our clinic by her ophthalmologist for further management, due to an upper eyelid malformation on the left eye. In the setting of GS, the patient suffered also a right renal agenesis, a bilateral ear appendage and a bilateral tubal catarrh causing ventilatory impairment.

Upon our primary evaluation, the patient demonstrated an upper eyelid coloboma in the left eye (Fig. 4a). Visual acuity, evaluated by preferential looking test, exhibited an age-related value of 0.07 in the right eye and 0.11 in the left eye. The refractive error was +2.00/-0.25/120° on the right eye and

surface disorder (OSD) in decision making regarding surgical and non-surgical interventions. Based on the data of presented case series, we highlight the influence of OSD to account on the complex ophthalmic management in children diagnosed with GS. The effect of even successful surgery could well be supported, maintaining the integrity of the ocular surface. The latter is pivotal in order to prevent secondary complications like exposure keratopathy or infection, as well as to ensure optimal visual acuity.

Generally, the decision to undertake surgical intervention is guided by the severity and location of the ocular abnormalities,



Fig. 4 represents the ophthalmic findings of the subject 4, a 7-months-old girl. Fig. 4a represents the small of the upper eyelid coloboma on the left side without signs of keratopathy. The defect size could in primary position easily be overrated because of the unrestricted pull of the orbicularis muscle, which could better be assessed at sleepiness (Fig. 4b). In such case is recommend a watchful observation, deferring management till the eyelids have grown to a more manageable size when more tissue is available for reconstruction, particularly in the presence of intact Bell's phenomenon.

+2.00/0/0° on the left eye. Anterior segment findings revealed unremarkable conjunctiva and cornea, with no signs of corneal exposure. Photographic documentation to assess to eyelid closure at sleepiness, revealed nearly complete eyelid closure with no signs of lagophthalmos or corneal exposure (Fig. 4b).

Considering the patient's tender age and absence of corneal surface pathology or OSD, a watchful observation was recommended and the surgical correction of the eyelid was postponed. A vigilant approach towards the patient's ocular health and safety was maintained, emphasizing monitoring and conservative management.

This case highlights the judicious balancing of the pros and cons associated with early surgical intervention in managing eyelid malformations, especially within the context of potential syndromic implications such as GS. The decision to delay surgical intervention was underpinned by the absence of immediate threats to the corneal surface and ocular health, thus prioritizing a non-invasive management strategy whilst keeping future surgical options open.

Discussion

The presentation of upper eyelid coloboma and prominent epibulbar dermoid in patients with GS have been generally related to impaired development of branchial arches [1 - 3]. What has little been discussed is the participation of the ocular

the impact on the ocular surface, and the potential visual outcome improvements [5, 6]. In instances where the dermoids or eyelid abnormalities severely compromise the ocular surface or impede visual axis, surgical excision or reconstruction is imperative [5-7]. However, the timing, type, and extent of surgical intervention need to be meticulously planned, balancing the risks and benefits, especially in the paediatric population where anaesthetic risks and developmental factors are paramount.

For instance, surgical intervention in case 1 involved simultaneous dermoid excision and eyelid reconstruction to ameliorate immediate threats to ocular surface health and visual development. However, the prominence of the epibulbar dermoid, exaggerated by upper eyelid coloboma, seems to lead to the transmission of consequently increased orbital pressure on already trophically exposed cornea. The performed two-step one-day surgery on such an anatomically compromised cornea, exaggerated the trophic corneal problems leading thus, to a corneal melting, ulceration and as a consequence to symblepharon formation. This seems to be the reason, why the ocular surface disorder apart from the mechanical disruption caused by structural abnormalities (e.g., dermoids, eyelid colobomas) results to exposure and vulnerability of the corneal surface.

Based on the case series presented here the following clinical biomarkers might be considered to improve the management outcome of ocular surface disorder in GS:

1. In a cause of upper eyelid coloboma associated with epidermoid care should be taken, if:

- a) the dermoid involvement produces a trophic keratopathy and ulceration,
- b) the Bell's phenomenon is absent,
- c) the irregularity of the ocular surface leads to OSD,
- d) an exophthalmus is present.

If at least one of the above listed signs is presented, a simultaneous surgery of dermoid (subtotal or total excision, with or without corneal/amnion graft transplantation), and an upper eye lid coloboma (Cutler-Beard procedure, an eyelid rotational (switch) flap, or a tarsomarginal graft) within the following days is to be considered, as it was the cause in our case 1 [5 - 7].

If the above listed signs are not presented the upper eyelid reconstruction surgery should be considered as a second step, allowing corneal epithelisation to occur by primary intention. The excision of the dermoid should be considered as a first-step surgery in order to reduce the intraorbital pressure, the visual threatening astigmatism, but also to initiate the visual rehabilitation. As exemplified in our case 2, a continuous intensive lubrication is supportive in order to reduce the risk of associated OSD.

2. In a cause of bilateral coloboma or dermoid, care should be taken, if the most involved eye is to be operated first, or the one with the better visual prognosis [6, 7]. As exemplified in our case 3, the depth of penetration and the clearness of the cornea, as well as the refractive error are decision-making clinical biomarkers in managing bilateral epibulbar dermoid.

3. In situations where the ocular abnormalities do not pose an imminent threat to ocular surface health or visual development, a conservative approach is merited. Case 4 exemplifies the prudent deferral of surgical intervention in the light of no immediate threat to the corneal surface, prioritizing vigilant monitoring and management. This includes therapeutic measures such as lubrication to prevent surface breakdown in the presence of partial eyelid closure or local treatment to manage localized surface issues. The approach aims to preserve the ocular surface health while delaying more invasive interventions until they are absolutely necessary or until the child is at a safer age for surgical management, particularly in the presence of intact Bell's phenomenon. At later age when the eyelids have grown to a more manageable size, more tissue will be available for reconstruction [5, 8].

4. Apart from the ophthalmic pathology, children with GS may share further systemic anomalies of the first and second branchial arches. This implies a case-specific a comprehensive, multi-disciplinary management strategy [4].

5. Last, but not at least, in these disable children the rubbing behaviour in the presence of OCD, could be significantly reduced applying lubricants.

In conclusion, our case series elucidates the variety clinical biomarkers with possible management strategies in cases of upper eyelid colobomas and epibulbar dermoids in a setting of GS, which may help to preserve the ocular surface health and optimize the visual outcome. The presence of eyelid malformations and dermoids can lead to irregularity of the corneal surface, obstruction in tear film distribution, localized dryness, and

thus to surface breakdown and subsequent complications as for instance: ulceration, scarring, and infection. Therefore, tailored ophthalmic surgical interventions, considering the consequent ocular surface disorder, should be taken into consideration in order to provide satisfactory restoration of anatomy and functionality of the affected eye.

Conclusion

This case series highlights the complex ophthalmic challenges associated with Goldenhar's syndrome, particularly the management of ocular surface disorders in the presence of upper eyelid colobomas and epibulbar dermoids. The findings underscore the necessity of early, tailored surgical interventions when ocular abnormalities pose a threat to corneal integrity and visual development. Clinical biomarkers such as the severity of corneal exposure, Bell's phenomenon, and the extent of ocular surface disorder are pivotal in guiding treatment decisions.

Additionally, the importance of conservative management in cases where immediate surgical intervention is not warranted is emphasized, allowing for a safer and more effective outcome. The study advocates for a comprehensive, multidisciplinary approach to ensure optimal visual and anatomical results, ultimately improving the quality of life for children affected by GS.

References:

1. Goldenhar M. Malformative associations of eye and ear, especially the dermoid syndrome and the epibulbar dermoidauricular appendice-preauricular fistula auris congenital syndrome and its connections with mandibular-facial-dysostosis. *J Genet Hum* 1952; 1:243-282.
2. Mellor DH, Richardson JE, Douglas DM. Goldenhar's syndrome. Oculoauriculo-vertebral dysplasia. *Arch Dis Child* 1973 Jul; 48, 7:537-41. doi: 10.1136/adc.48.7.537. PMID: 4719109; PMCID: PMC1648462.
3. Alfi D, Lam D, Gateno J. Branchial arch syndromes. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014 Sep; 22, 2:167-73. doi: 10.1016/j.cxom.2014.04.003. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25171997.
4. Singh M, Kaur M, Grewal AM, Yangzes S, Yadav D, Zadeng Z, Gupta P. Ophthalmic features and management outcomes of 30 children having Goldenhar syndrome. *Int Ophthalmol* 2020 Mar; 40, 3:667-675. doi: 10.1007/s10792-019-01227-0. Epub 2019 Nov 23. PMID: 31760545.
5. Tawfik HA, Abdulhazef MH, Fouad YA. Congenital upper eyelid coloboma: embryologic, nomenclatorial, nosologic, etiologic, pathogenetic, epidemiologic, clinical, and management perspectives. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2015 Jan-Feb; 31, 1:1-12. doi: 10.1097/IOP.0000000000000347. PMID: 25419956; PMCID: PMC4334304.
6. Lang SJ, Böhringer D, Reinhard T. Surgical management of corneal limbal dermoids: retrospective study of different techniques and use of Mitomycin C. *Eye* 2014 Jul; 28, 7:857-62. doi: 10.1038/eye.2014.112. Epub 2014 May 23. PMID: 24858530; PMCID: PMC4094805.
7. Sinkin JC, Yi S, Wood BC, Kwon S, Gavaris LZ, Gavaris PT, Rogers GF, Sauerhammer TM. Upper Eyelid Coloboma Repair Using Accessory Preauricular Cartilage in a Patient With Goldenhar Syndrome: Technique Revisited. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017 Jan/Feb; 33, 1:e4-e7. doi: 10.1097/IOP.0000000000000360. PMID: 25514664.
8. Smith HB, Verity DH, Collin JR. The incidence, embryology, and oculo-facial abnormalities associated with eyelid colobomas. *Eye* 2015 Apr; 29, 4:492-8. doi: 10.1038/eye.2014.335. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25613848; PMCID: PMC4816363.
9. Willshaw HE, Al-Ashkar F. The branchial arch syndromes. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1962. 1983; 103 (Pt 3):331-7. PMID: 6585075.
10. Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr* 2017 Oct; 13, 5:405-415. doi: 10.1007/s12519-017-0048-z. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28623555.

State of hemodynamics of the eye in patients with uveitis of herpetic etiology

¹N. Konovalova, ²O. Guzun, ²N. Khramenko, ¹L. Venger, ¹A. Kovtun

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²State University "Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy V.P. Filatov NAMN Ukraine"

Abstract

In recent decades, the incidence of viral etiology of uveitis increased in all age groups. Recent years have been characterized by buildup of specific gravity and frequency of viral uveitis in both children and adults. This occurs not only due to the widespread increase of the role of human's viral infections, but also to their improved diagnosis. Viral infection defeats not only the uveal tract, but also ganglions and axons, caused by the direct influence of both the viral agent, and the products of its life, which may manifest features of uveal inflammation of herpetic origin, including hemodynamics. The effectiveness of the immune response should be considered not only in relation to the local mechanisms of humeral and cellular immunity factors, but including the mechanisms for the delivery of immune agents in the bloodstream in the area of inflammation. Therefore, the study of the state of blood circulation in the eyes in the various phases of the pathological process is important for further study of drug correction.

Aim: To examine the state of the eye hemodynamics in patients with uveitis of viral etiology.

Materials and methods: The study included 27 patients (50 eyes) with chronic recurrent uveitis of viral etiology: 12 patients (20 eyes) with recurrent iridocyclitis of viral etiology in the acute stage. Four patients were with chronic iridocyclitis (outcome of prolonged recurrence) (8 eyes). In 11 patients (22 eyes) were diagnosed chorioretinites.

Results: The data analysis showed that patients with recurrent uveitis had rheographic coefficient (RQ) to the diseased eye 4.92 ± 0.31 % (coefficient of variation 21.1%), which was higher than the (RQ) of fellow eye on 27% ($p = 0.05$), which was equal RQ (3.88 ± 0.40 %), (coefficient of variation 28%). It should be noted that the increase in volume of blood filling in a diseased eye above normal ($RQ = (3.50 \pm 0.11)$ %) was 40% ($p < 0.05$). There was noticed a tendency in higher blood filling in the fellow eye comparing with normal. The amplitude of the index RQ (ΔRQ) between the patient and the fellow eyes (8 patients) was equal to 1.21 ± 0.50 %. It was noted the high variability of the difference between the paired eyes of blood supply - the coefficient of variation of $RQ = 120\%$, the difference between the bilateral hyperemia ranged from 0.2 to 3.3 %. Patients in the recurrence ending period (4 persons, 8 eyes) had rheographic coefficient (RQ) on the sick eye 3.25 ± 0.28 %, and in the fellow eye - a tendency to lower rates of 2.9 ± 0.47 %. RQ of sick eye in this state was less than 33% ($p < 0.05$) than in acute process. Volumetric blood perfusion of the fellow eye also decreased on 25.3%. In 11 patients in remission rheographic coefficient (RQ) on the sick eye was equal to 2.39 ± 0.23 % (coefficient of variation 33.3%) and in the fellow eye RQ was not significantly different - 2.65 ± 0.5 %. The decrease of this index in a quiet period in comparison with the period of recurrence was 52% ($p < 0.05$), and blood supply decrease of the fellow eye on 31% ($p < 0.05$). The dependence of impaired circulation in the vessels of the ciliary body and the fluid dynamics of the frequency of recurrence of uveitis and severity of the process practical importance for the optimal treatment, and control of the period of recurrence, the outcome of recurrence and remission.

Identified impaired circulation in the vessels of the eye and the hemodynamics changes in uveitis help to clarify the features of the development of various pathological conditions of the eye and identify targeted differentiated therapy for prevention of recurrence. In a quiet period of uveitis, it was marked decreasing of eye blood filling in average on 30% in comparison with the control group, which remands, probably, trophic medical therapy.

Conclusions: Identified impaired circulation in the vessels of the ciliary body in uveitis helps to clarify the features of the development of various pathological conditions of the eye and to identify targeted differentiated therapy.

Key words: uveitis, diagnosis, viral etiology, eye hemodynamics.

Introduction

In recent decades, the incidence of uveitis of viral etiology has increased in all age groups. Recent years have been characterized by an increase in the proportion and frequency of viral uveitis in both children and adults. This is due not only to the widespread increase in the role of viral infections in human somatology, but also to the improvement in the diagnosis of vi-

ral infections and the introduction of special research methods into clinical practice. Uveitis caused by viruses (herpes simplex viruses, herpes zoster, chickenpox, influenza enteroviruses, adenoviruses) are associated with both its direct and toxic-allergic effects [1].

The proportion of viral uveitis ranges from 3 to 80%. This is explained by age, genetic, social factors, territorial features,

as well as diagnostic capabilities. Uveitis due to viral infections is associated both directly with the action of the virus and with infectious toxic-allergic reactions.

The herpes simplex virus, less often by the herpes zoster virus and cytomegalovirus, causes uveitis of viral etiology in most cases. According to a number of authors, most chronic and recurrent uveitis have a viral etiology [2, 3, 4]. The nature of relapse depends on the frequency of exacerbations. Frequently recurrent uveitis is considered when the frequency of exacerbations is more than 2 times a year, rarely recurrent if the disease recurs less than 2 times a year. Fever, hypothermia, as well as herpetic rashes on the skin and mucous membranes of the face precede the development of herpetic iridocyclitis in many patients.

In approximately 10% of patients, iridocyclitis develops in eyes that have previously suffered from dendritic keratitis. According to the nature of the exudate, serous and serous-fibrinous iridocyclitis occurs; the clinical course is acute and sluggish iridocyclitis. Acute herpetic iridocyclitis is accompanied by pain, severe injection of the eyeball, hyperemia and swelling of the iris, exudation into the anterior chamber of the eye and intraocular hypertension.

Ciliary injection is pronounced, serous exudate may appear in the anterior chamber, and small precipitates are deposited on the posterior epithelium (endothelium) of the cornea. Fusion of the pupillary edge of the iris with the anterior capsule of the lens quickly occurs in the form of separate pigmented posterior synechiae; sometimes-anterior synechiae and opacification of the vitreous body are observed. The outcome is often favorable, but relapses are possible. As a rule, one eye is affected. The course of acute iridocyclitis is more benign than sluggish, and in some cases, recovery occurs with nonspecific therapy [5, 6, 7, 8].

Sluggish iridocyclitis is accompanied by mild pain in the eye or its absence, mild injection of the eyeball, the presence of precipitates, changes in the color and pattern of the iris with focal atrophy. In the area of granulomas, posterior synechiae, hypertension due to synechial obliteration of the drainage zone, the formation of planar posterior synechiae, the presence of complicated cataracts, changes in the structure of the vitreous body [7, 8].

A characteristic feature of the disease is its protracted course and tendency to frequent relapses. Sluggish iridocyclitis in the clinic is similar to tuberculosis, iridocyclitis in sarcoidosis, and toxic-allergic iridocyclitis of streptococcal etiology. In 18% of patients, bilateral damage is observed. Sometimes retinal vasculitis, hemorrhages along the vessels, serous edema of the optic disc and serous maculitis are found in the fundus. Focal chorioretinitis is rare [8].

The sensitivity of the cornea is always reduced. Occasionally, acute retinal necrosis syndrome (Kirisawa uveitis) is observed - the most serious damage to the eye of a herpes viral nature. It is characterized by acute peripheral necrotizing retinitis, arteritis, diffuse uveitis and vitritis [2, 3, 4, 8]. The basis for etiological diagnosis may be the detection of influenza virus antigen in a scraping from the conjunctiva using immunofluorescence, although the results are not always reliable. It is also important

to take into account information about high titers of antibodies to influenza virus's types A and B in these patients. Herpes simplex virus types 1 and 2 are the most common cause of viral uveitis. Herpetic iridocyclitis causes up to 25% of all inflammatory diseases of the iris and ciliary body. Herpetic chorioretinitis is often congenital. The syndrome of congenital herpetic uveitis is similar to that of congenital toxoplasmosis and cytomegalic. Acquired herpetic uveitis most often occurs as keratitis and uveitis; according to the nature of the course, it can be acute, subacute, and sluggish with serous or serous-fibrinous exudate. Experimental and clinical studies have shown that the herpes simplex virus in an inactive form is located in the ciliary, trigeminal ganglia and ganglia of the autonomic nervous system. Damage not only to the uveal tract, but to ganglia and axons is caused by the direct influence of both the viral agent itself and its metabolic products, which can be manifested by the peculiarities of the course of uveal inflammation of herpetic origin, including hemodynamics [3, 4, 5]. The effectiveness of the immune response should be considered not only taking into account the local mechanisms of the action of humoral and cellular immunity factors, but also the mechanisms that ensure the delivery of immune agents through the bloodstream to the site of inflammation. Therefore, studying the state of the blood circulation of the eye in various phases of the pathological process is important to justify further drug correction.

Aim

To study the state of eye hemodynamics in patients with uveitis of viral etiology.

Materials and methods

The study included 27 patients (50 eyes) with chronic recurrent uveitis of viral etiology. Of these, 12 patients (20 eyes) with recurrent iridocyclitis of viral etiology in the acute stage were found in all patients to have increased intraocular pressure, polymorphic precipitates, exudation in the pupil area, single posterior synechiae, swelling of the iris stroma, opacities in the vitreous body in the form of strands and disintegration fibril. Four patients with chronic iridocyclitis (the outcome of a prolonged relapse) (8 eyes) were clinically characterized by the presence of fogging of the corneal endothelium, intense opacities in the vitreous body (fibrosis and preretinal fibrosis), and keratitis was observed in 2 eyes. In 11 patients (22 eyes) chorioretinitis (focal and disseminated) was diagnosed in the stage of unstable remission, foci with symptoms of edema were observed in the fundus, in 6 eyes, in addition to edema, fresh hemorrhages were ophthalmoscopes at the foci, the arteries in all patients were tortuous, narrowed, veins tense. In 7 patients, in addition to uveitis, neuralgia of the first branch of the trigeminal nerve with severe pain was observed. The duration from the onset of uveitis is 939 ± 490 days. The average age of the patients was 34.6 ± 3.6 years (from 18 to 40 years). The control group consisted of patients (11 people, 22 eyes) of a similar age without concomitant somatic and ophthalmological pathologies. The patients underwent standard ophthalmological and laboratory examinations (herpes simplex virus type 1 was detected in 22 patients, type 2 in 5 patients).

Along with this, the hemodynamics of the eye were studied in the dynamics of treatment. All patients underwent rheophthalmography using a standard technique using a Reocom computer rheographic complex. Rheophthalmography data were assessed by the rheographic coefficient (RQ%), which is an indicator of the volumetric blood filling of the vascular tract, and the percentage ratio of the duration of anacrotic to the duration of the cardiac cycle ($a/T\%$) reflecting the state of elasticity and tonic tension of the vessels [4, 5, 7]. The level of significance of differences was determined using the paired T-test and the nonparametric Wilcoxon test.

Results and discussion

Analysis of the presented data showed that in patients with uveitis in the recurrent stage, the rheographic coefficient (RQ) in the affected eye was $4.92 \pm 0.31\%$ (variability coefficient 21.1%), which was 27% higher than in the fellow eye ($p = 0.05$), where RQ was equal to $(3.88 \pm 0.40)\%$ (variability coefficient 28%). It should be noted that the increase in volumetric blood filling in the affected eye compared to the norm ($RQ = (3.50 \pm 0.11)\%$) was 40% ($p < 0.05$).

There was also a trend towards higher blood supply in the fellow eye. The amplitude of the RQ indicator between the patient and the fellow eye (8 patients) was $1.21 \pm 0.50\%$. It should be noted that there is a high variability in the difference in blood filling between fellow eyes - the coefficient of variation $RQ = 120\%$, that is, the difference between bilateral blood filling ranged from 0.2 to 3.3%. The mechanisms that control the balance between the acute and latent phases during a recurrent process are not clear enough, and the increase in regional blood supply corresponds to the phase of inflammation, in which the vascular system is involved in the pathological process. In patients in the period of extinction of relapse (4 people, 8 eyes), the rheographic coefficient (RQ) on the affected eye was $3.25 \pm 0.28\%$, and on the fellow eye it tended to be lower, $2.9 \pm 0.47\%$. It should be noted that the RQ indicator on the affected eye in this state was 33% less ($p < 0.05$) than at the height of the relapse. Volumetric blood filling of the fellow eye was also decreased by 25.3%.

In 11 patients in remission, the rheographic coefficient (RQ) in the affected eye was $2.39 \pm 0.23\%$ (coefficient of variation 33.3%) and in the fellow eye the RQ was not significantly different - $2.65 \pm 0.5\%$. The decrease in this indicator in the quiet period compared to the relapse period was 52% ($p < 0.05$), and the blood filling rate of the fellow eye decreased by 31% ($p < 0.05$). In comparison with the control group, in the quiet period there was a decrease in blood supply to both the patient and the fellow eye by an average of 30%.

Thus, the indicator of blood supply to the eyes can serve as one of the diagnostic criteria for the phases of the uveal inflammatory process.

Analyzing the literature data on ocular hemodynamics in uveitis, we noted the paucity and ambiguity of the data obtained. Thus, in some studies, single studies noted deterioration in blood supply in the acute period, a slowdown in the linear velocity of blood flow in the basin of the posterior long ciliary arteries. In others - an increase in the intensity of blood flow during the period of relapse in herpetic keratitis and its normalization during remission in rare relapses, as well as decrease - with frequent relapses. It can be noted that this aspect requires a more detailed study, taking into account the etiology, duration of the disease, severity and characteristics of the process, and age data. Fig. 1 shows the state of hemodynamics in the patient and fellow eye during the period of disease relapse, outcome of relapse and remission

The dependence of circulatory disorders in the vessels of the ciliary body and hydrodynamics on the frequency of recurrence of uveitis and the severity of the process has been established, which is of practical importance in terms of optimal therapy, as well as monitoring the course of the disease during the period of relapse, the outcome of relapse, and remission. Identified circulatory disorders in the vessels of the ciliary body and changes in hydrodynamics in uveitis help clarify the features of the development of various pathological conditions in the eye and determine targeted differentiated therapy to help prevent relapses [7]. In comparison with the control group, in the inter-relapse period there was a decrease in blood supply to both the patient and the fellow eye by an average of 30%.

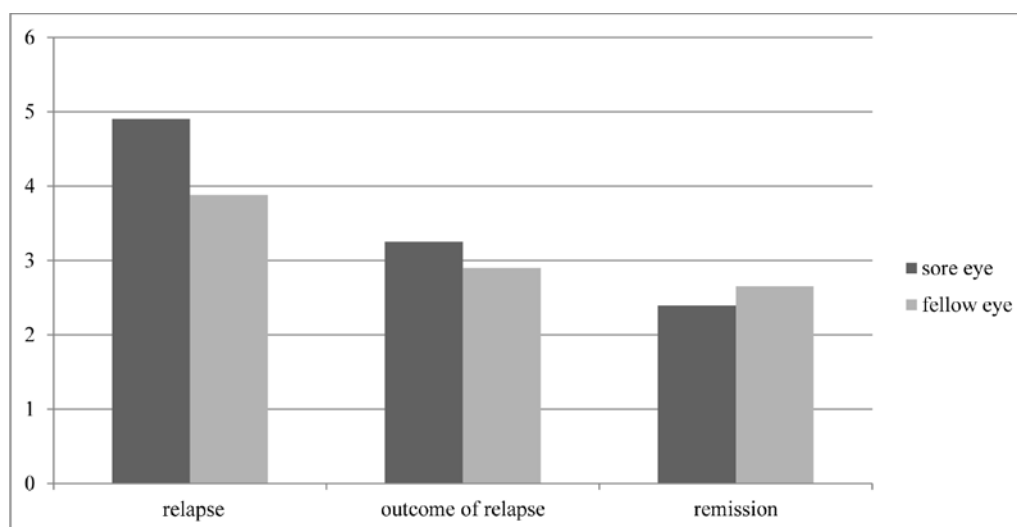


Fig. 1. Hemodynamic state of the patient and fellow eyes in patients with uveitis of viral etiology.

Changes in hydrodynamics in case of uveitis help to identify the peculiarities of the development of advanced internal eye pressure in the evaluation and indicate the purpose of direct differential therapy. Photo of a patient with anterior uveitis of viral etiology before treatment Fig. 2.



Fig. 2. Anterior uveitis with hypertension of viral etiology. In the anterior chamber, there is a hypopyon, reactive exudate. The pupil is filled with posterior synechiae.

Conclusions

1. Identified circulatory disorders in the vessels of the ciliary body and changes in hydrodynamics in uveitis help to clarify the features of the development of various pathological conditions in the eye and determine targeted differentiated therapy.
2. Indicators of blood supply to the eyes can serve as one of the diagnostic criteria for the phases of the uveal inflammatory process.

3. Reduction of blood supply to both the patient and the fellow eye by an average of 30% diagnosed in the inter-relapse period.

References:

1. Bodaghi B. Nouveaux concepts étiologiques dans l'uvéite. New etiological concepts in uveitis. J Fr Ophtalmol 2005 May; 28, 5:547-55. French. doi: 10.1016/s0181-5512(05)81095-2. PMID: 15976725.
2. Gaidamaka TB. Recurrent herpetic keratitis. Pathogenesis. Diagnostics. Treatment. Prevention. Abstract...dis.doctor.med.science. Odessa, 2011; 40.
3. Khramenko NI. Immunity status and expression of molecular markers (ICAM-1, CD5, CD25, CD95) on lymphocytes of patients with recurrent anterior uveitis complicated by macular edema / NI. Khramenko, NV. Konovalova, Usov VYa, LM. Velychko, OV. Bogdanova // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2022 December 24 [cited 2023 February 20]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05938-6>.
4. Zhang J, Yan HG, Chi Y, Guo CY, Yang L. Vision-and health-related quality of life in patients with uveitis. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2016 Jun 11; 52, 6:429-36. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.isn.0412-4081.2016.06.007. PMID: 27373571.
5. Katsnelson LA. Rheography of the eye. M.: Medicine 1977; 120.
6. Vélez CM, Ramírez PB, Oviedo-Cáceres MDP, Lugo Agudelo LH, Posada AM, Hernández-Padilla ML, Valverde EA, Suárez-Escudero JC. Psychometric properties of scales for assessing the vision-related quality of life of people with low vision: a systematic review. Ophthalmic Epidemiol 2023 Jun; 30, 3:239-248. doi: 10.1080/10804001.2023.223336.
7. Khramenko NI. Features of hemodynamic and immunological parameters in patients with recurrent uveitis complicated by hypertension, Fuchs heterochromic uveitis and Posner-Schlossman syndrome / NI. Khramenko, LM. Velychko, NV. Konovalova, OV. Bogdanova, LD. Gheorghe, DV. Bobescu // Rom J Ophthalmol 2023 Jan-Mar; 67, 1:20-32. doi: 10.22336/rjo.2023.5. PMID: 37089809; PMCID: PMC10117184.
8. Jap A. Viral anterior uveitis / A. Jap, SP. Chee - Curr Opin Ophthalmol 2011; 22, 6, 483-488.

Roche

VEGF-A

ANG-2

Където се срещат два свята

Променете парадигмата в лечението на pAMD и DME с двойния път на инхибиране

▼ Това лекарство е продукт подложен на дълготрайно наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подготвена нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Матричната агенция по лекарствата ул. „Димитър Тупица“ №18, 1303 София, тел. +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Рош България ЕООД на тел. +359 2 838 44 44, факс: +359 2 8991139, гореща линия: 0700 10 280 (деннонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор), е-mail: bulgaria.drugsafety@roche.com. Лекарственият продукт по лекарски предписание за лечение на възрастни пациенти. Подробна информация за този лекарствения продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/en/>.
Референтен номер: M-BG-00001337. Уведомление до ИАП-6736-13.2.2024 г. Изчерпателен е одобрен до февруари 2025 г.
Рош България ЕООД София 1705, ул. „Ранко Петков Караджалета“ №2, тел: (02) 838 44 44, факс: (02) 891 11 99, Гореща линия: 0700 10 280 (деннонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор).



Bimatoprost Duo ABR

eye drops | Bimatoprost 0,3 mg/ml + Timolol 5 mg/ml

БЕЗ КОНСЕРВАНТ

Реимбурсиран лекарствен продукт

*За широки
хоризонти...*



ABR VISION
www.antibiotic.bg

Vabysmo - новата терапевтична алтернатива

Обзор

Д. Митова

Очна клиника „Света Петка“, Варна
Тракийски Университет, Ст. Загора

Vabysmo - the new therapeutic alternative

Revue

D. Mitova

St. Petka, Eye Clinic, Varna
Tracian University, Stara Zagora

Резюме

Цел: Да се представи новият anti-VEGF медикамент faricimab.

Материали и методи: Използван е литературен обзор.

Изводи: Изведени са изводи и препоръки на базата на клинични проучвания и данни от реалната практика.

Ключови думи: faricimab, anti-VEGF, CNV, DME.

Abstract

Purpose: To present the new anti-VEGF treatment - faricimab.

Materials and Methods: Review of the literature.

Conclusions: Recommendations are proposed based on clinical studies and real practice.

Key words: faricimab, anti-VEGF, CNV, DME.

Въведение

Приложението на моноклонални антитела в офталмологията започва с приложението на bevacizumab (AVASTIN®, Genentech, Inc.) през 2005 г. [1]. Медикаментът е регистриран през 2004 г. и одобрен за лечение на метастазирал коло-ректален, овариален, дребноклетъчен белодробен карцином. Днес той се използва off-label в офталмологията. Медикаментите одобрени за очна употреба са aflibercept, ranibizumab, brolucizumab, faricimab. Те се различават по молекулярната си структура и ефективност. Използват се в лечението на влажна форма на МДСВ, ДМЕ, венозни оклузии, хемофталам, рубеоза и неоваскуларна глаукома. Основното им действие е блокиране на растежния фактор VEGF (vascular endothelial growth factor). Патологично повишени нива на VEGF са установени при всички съдови заболявания на окото, като отключват неоангеогенеза, повишен съдов пермеабилитет и възпаление. Приложението на anti-VEGF е патогенетично ориентирана терапия и налага пожизнено поддържане. Краткият полуживот на anti-VEGF медикаментите поставя въпроса за сътрудничество към терапията. Клиничната практика се нуждае от препарат с удължено и по-мощно действие. Често пациентите в течение на терапията развиват резистентност. Тя може да се дължи на тахифилаксия - редуциране броя или активността на рецепторите и изработване на антитела срещу молекулата

на медикамента. В други случаи резистентността към терапията се дължи на съпътстващо възпаление, както и някои локални и/или системни фактори. Наличието на епиретинална мембрана може да бъде локален фактор за резистентност към лечението. Анемия, обструктивна сънна апнея, лош гликемичен контрол, наличие на нефропатия при диабета и други са системни фактори, които могат да доведат до резистентност при лечение с anti-VEGF медикаменти.

Faricimab (с търговско име Vabysmo® 6 mg, 120 mg/mL инжекционен разтвор) е първото би-специфично антитяло срещу изоформите на VEGF-A и срещу ангиопоетин-2 (Ang-2). Одобрен е от FDA през януари 2022 г. за лечение на ДМЕ и неоваскуларна МДСВ и през октомври 2023 г. за лечение на венозни оклузии (CRVO). През юли 2024 г. е одобрена и презаредена спринцовка Vabysmo® (faricimab). ЕМА одобрява препарата през септември 2022 г. [1, 2].

Препоръчителен протокол за приложение - 4 натоварващи дози, протокол до 16 седмици и за двете индикации. При CRVO се препоръчват 6 натоварващи дози.

Всички предклинични проучвания показват отличен профил на безопасност. Не е регистриран нито един случай на ретинален васкулит или оклузивни съдови инциденти (оклузия на централната ретинална вена/артерия). Честотата на интраокуларните възпаления е 3% спрямо 2.3% за

aflibercept. Антитела срещу faricimab се наблюдават в едва 9.6% от третирани пациенти.

VEGF е основен медиатор във физиологичната и патологична ангиогенеза. Редица заболявания - МДСВ, диабетна ретинопатия, ДМЕ, венозни оклузии се свързват с абнормна ангиогенеза и повишена съдова пропускливост. VEGF е 40 kDa димерен гликопротеин, произвеждан в резултат на хипоксичен или инфламаторен стимул от различни клетки в ретината (съдов ендотел, ретинален пигментен епител, Мюлерови клетки). В семейството на VEGF има седем фактора (A-F и placental growth factor) и четири изоформи, които играят ключова роля в човешкото око: VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189 и VEGF-206 [3, 4, 5].

Семейството на ангиопоетините 1-4 (Ang-1-4) представлява важна група растежни фактори, чието действие се медира чрез тирозин киназните рецептори Tie1 и Tie2. Докато Ang-1 активира рецептора Tie2 и подпомага оцеляването на клетките и стабилността на кръвоносните съдове по време на развитието, Ang-2 действа предимно като антагонист на Ang-1 и често се повишава при патологични състояния. Свързаното с Ang-2 инхибиране на активирането на Tie2 потенцира действието на VEGF, отслабва целостта на ендотелните клетъчни връзки, активира инфламаторните медиатори. Ang-2 играе роля независимо от VEGF в медирането на съдовата нестабилност. При нормални физиологични условия нивата на Ang-2 са ниски. Повишени серумни нива на Ang-2 са докладвани при множество заболявания, включително рак, вирусни и бактериални инфекции, сепсис и диабет. Нивата на Ang-2 в съдовидното тяло са повишени при очни съдови заболявания (неоваскуларна МДСВ, PDR, CRVO). Ang-2 се произвежда главно от ендотелните клетки при патологични условия и спомага за отговора на ендотелната клетка към възпалителни стимули. Ang-2 регулира диференциално ангиогенезата чрез сигнализация с Tie-2 и интегрин. Високите нива на глюкоза допринасят за допълнително увреждане на съдовете чрез собствено регулиране отделянето на Ang-2, което води до загуба на перипити в ретиналните капиляри при диабет. Ендотелните клетки при липса на перипити увеличават експресията на Ang-2, като така се създава положителна обратна връзка [3, 4, 5].

Възпаление

Инхибирането на Tie-2 с помощта на Ang-2 регулира имунната сигнализация, което води до:

- адхезия на левкоцити към стените на кръвоносния съд и преминаване в околните тъкани.
- отделяне на провъзпалителни и проангиогенни цитокини.
- сенситизация на кръвоносните съдове към ефектите на цитокините и усиляване на тези ефекти.

Неоваскуларизация, ексудация, фиброза

Като обобщение Ang-2 повлиява ремоделирането и нестабилността на съдовете; потенцира апоптозата на ендотелните клетки, ексудацията и неоваскуларизацията независимо от действието на VEGF. Потенцира ефекта на VEGF и провокира инфламаторна реакция в тъканите. Сателитен ефект е и тъканната фиброза. Антифибротичното действие на Anti Ang-2 антителата има отношение към

намалената тъканна фиброза и вторична атрофия при лечение с интравитреални медикаменти при ДМЕ и МДСВ.

Промяна в лечението на ДМЕ и ексудативна МДСВ с Faricimab

Как двойното инхибиране на Ang-2 и VEGF-А допринася за лечението на съдовите заболявания на ретината? Какви доказателства подкрепят бързите анатомични подобрения с faricimab?

YOSEMITE & RHINE са фаза 3 клинични изпитвания при пациенти с ДМЕ ангажиращ фовеата и CMT>325 µm които доказват ефективност и безопасност на faricimab в сравнение с aflibercept. Включени са пациенти с BCVA<20/40. Пациентите са получили 4 натоварващи дози, след което интервалите на приложение са удължавани до 16 седмици. Не се установяват разлики при фиксиран режим на 8 седмици и T&E режим.

Разглеждат се два аспекта на ефективността на медикамента:

1. Потенциал за подтискане на ексудацията и неоваскуларизацията.

Faricimab показва не по-лош ефект по отношение на зрителната острота в сравнение с aflibercept, но по-добър анатомичен резултат - по-ефективно подсушаване на ретината, намаляване на CST, намаляване на серозното отлепване на RPE, намаляване броя на микроаневризмите при ДМЕ.

2. Продължителност на действието на медикамента и възможност за удължаване интервалите на приложение

След четвъртото инжектиране приблизително 64% от наивните на лечение очи са били на ≥ 8 седмични интервали. След петата доза повече от 80% са били инжектирани на повече от 8 седмични интервали. Подобрение в зрителната острота е отчетена след 6 дози. Значително по-малък брой приложения в сравнение с приложението на aflibercept. 80% от пациентите са били стабилни при приложение на 12 седмици и повече от 60% на 16 седмици. Резултатът се е задържал до края на втората година. 56% на пациенти със стабилизация на 16 седмица са показали потенциал за удължаване на интервала до 20 седмица. Симултантното инхибиране на два биохимични пътя има потенциала за по-пълно блокиране на неоваскуларизацията и ексудацията с подобрена съдова стабилност. В продължение на 2 години faricimab демонстрира устойчива ефикасност и бързи анатомични подобрения с по-малък брой инжекции при ДМЕ [1, 2, 7].

Микроаневризмите се характеризират с липса на перипити и аберантна пролиферация на ендотелни клетки. При формирането им играят роля редица цитокини (VEGF, Ang-1, Ang-2, transforming growth factor-β, platelet-derived growth factor-B). Известно е че наличието на микроаневризми в близост до фовеоларната аваскуларна зона при пациенти ДМЕ изисква приложение на значително по-голям брой инжекции. Намалената съдова плътност (vascular flow density) в дълбокия капилярен плексус, разширената фовеоларна аваскуларна зона (FAZ), както и големият брой микроаневризми се свързват с лош отговор към anti-VEGF терапията [8]. Необходими са медикаменти, които да стабилизират съдовата стена и да редуцират формирането на нови микроаневризми. Приложението на

faricimab показва значителна редукция на съществуващите микроаневризми и намаляване броя на новообразуваните в сравнение с нетретирани контроли. Подобен резултат се установява и при приложение на ranibizumab и aflibercept, като на 6-тия месец степента на редукция е 55.3% при пациентите третирани ежемесечно с aflibercept според Babiuch et al. и $50.4 \pm 21.2\%$ според Sugimoto et al. При третиране с faricimab редукцията е $59.3 \pm 18.3\%$ при намалена честота на аплициране. FARWIDE-DME е обсервационно неконтролирано проучване в реалната практика в UK. FARETINA-DME е ретроспективно в US за 12 месеца. Тези проучвания от реалната практика подкрепят резултатите от контролираните [6].

Подобни са резултатите и при лечение на неоваскуларна МДСВ

TENAYA & LUCERNE са трета фаза на клинични изпитвания при пациенти с неоваскуларна МДСВ. В изпитванията с faricimab за nAMD се използват критерии за лечение и проследяване, отразяващи клиничната практика: При липса на увеличаване на CST и/или намаляване на BCVA или нов макулен кръвоизлив - удължаване с 4 седмици на интервалите за приложение до 16 седмици. При наличие на гореспоменатите критерии интервалите за приложение на медикамента се скъсяват на 4/8 седмици.

В TENAYA/LUCERNE faricimab осигурява стабилизация на зрението и строг анатомичен контрол с по-малко инжекции в сравнение с aflibercept (Фиг. 1, 2, 3).

При определените в протокола критерии за активност на заболяването, основани на VA или анатомично влошаване, 78.0% от пациентите са дозирани на $\geq Q12W$ и $>50\%$ от пациентите, лекувани с faricimab, отговарят на критериите за потенциални интервали на дозиране Q20W по време на фазата T&E. Само 20% са имали нужда от апликация на 8 седмици в рамките на проучването (Фиг. 4). Faricimab дава по-добър анатомичен резултат - по-голямо намаляване на течността при OCT и по-бързо подсушаване по време на

натоварващия период. По-голяма резолюция на серозното PED и по-малко фиброза и атрофия [8, 9, 10].

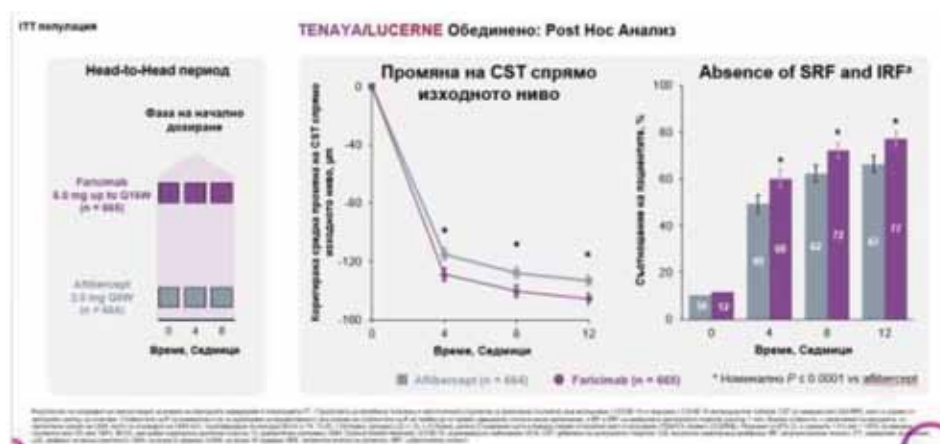
Extension trial AVONELLE-X на TENAYA и LUCERNE ще предостави данни за 4 годишен период на лечение.

FARETINA-nAMD и FARWIDE-nAMD са проучвания от реалната практика. Ранният опит в реалния свят демонстрира бързо подобряване на зрението и удължаване на интервала на лечение при наивни пациенти.

TRUCKEE study е мултицентрово ретроспективно проучване в САЩ, което изследва ефективността на faricimab както при наивни, така и при третирани пациенти. То включва 2622 очи от общо 2212 пациенти, лекувани с faricimab. При брой инжекции: 11 450, честотата на интраокуларните възпалителни инциденти (IOI) е 0.02%, а честотата на ендофталмита - 0.04%, които са съпоставими с тези при приложение на други anti-VEGF медикаменти. Превключване на faricimab от друга терапия при резистентни пациенти с МДСВ показва значително анатомично подобряване още след първата апликация. Пациентите се подобряват при натоварващо лечение и затова се препоръчва поне три натоварващи дози при превключване или поне придържане към стария интервал преди да се удължават периодите на апликация. В клиничните изпитвания faricimab се понася добре и има профил на безопасност, сравним с този на aflibercept. Ниски нива на вътреочно възпаление. Не са регистрирани случаи на вътреочно възпаление и ретинален оклузивен васкулит. Профилът полза-риск на faricimab остава благоприятен в реалния свят [7, 10] (Фиг. 5).

BALATON и COMINO studies са рандомизирани проспективни проучвания върху приложението на faricimab при лечение на оклузия на централната ретинална вена (CRVO) в сравнение с aflibercept. Протоколът включва 6 натоварващи дози и показва съпоставимо подобряване в зрителната острота ($+16.9/+17.3$ букви) както и съпоставимо намаление в централната субфовеяна дебелина. Ефектът се наблюдава по-бързо при faricimab, както и по-изразено намаление в съдовата пропускливост (leakage) [10].

По-големи анатомични подобрения с faricimab спрямо aflibercept по време на Head-to-Head фазата на дозиране



Фиг. 1. TENAYA/LUCERNE: по-добър анатомичен резултат по време на натоварващата фаза.

В TENAYA/LUCERNE faricimab осигурява стабилизация на зрението и строг анатомичен контрол с по-малко инжекции в сравнение с aflibercept^{1,2}

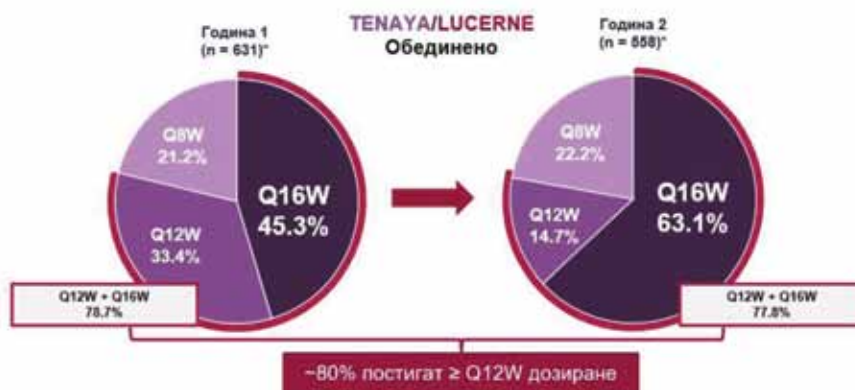


Фиг. 2. TENAYA/LUCERNE: стабилен анатомичен резултат.

Сравнено подобрение на зрението и намаляване на CST са постигнати с faricimab до Q16W с по-малко инжекции в сравнение с aflibercept Q8W



Фиг. 3. TENAYA/LUCERNE: по-малък брой приложения.



Фиг. 4. TENAYA/LUCERNE: разпределение според интервалите на дозиране.

АЕх до края на изпитването, пациенти с ≥ 1 АЕ, n (%) ¹	TENAYA/LUCERNE обединено	
	Faricimab до Q10W n=664	Aflibercept Q8W n=662
Очни АЕх ²	368 (53.9%)	345 (52.1%)
Сериозни очни АЕх ²	29 (4.4%)	29 (4.4%)
Очни АЕх от специален интерес ²	25 (3.8%)	27 (4.1%)
Вътрочни възпалителни събития ³	20 (3.0%)	15 (2.3%)
Увект	4 (0.6%)	3 (0.5%)
Ирит	9 (1.2%)	3 (0.5%)
Иридоциклит	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Витрит	4 (0.6%)	1 (0.2%)
Възпаление след процедура	0	5 (0.8%)
Хориоретинит	1 (0.2%)	0
Кератични предципити	2 (0.3%)	0
Неинфекциозен ендодфталмит	0	1 (0.2%)
Кератопатия	0	0
Възпаление на предната камера	0	1 (0.2%)
Случаи на ендодфталмит	3 (0.5%)	2 (0.3%)
Събития с ретинален васкулит	0	0
Събития с оклузия на ретината		
Оклузия на ретиналната вена	0	0
Оклузия на ретиналната артерия	0	0
Емболии на ретиналната артерия	1 (0.2%) ⁴	0
Сериозни неочни АЕх	138 (20.8%)	162 (24.5%)
APIC събития ⁵	22 (3.3%)	20 (3.0%)

¹ Пациентите са включени в резултатите за събитията възпаление, предизвикано от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата.

² Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата.

³ Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата.

⁴ Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата.

⁵ Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата. Пациентите са включени в резултатите за събитията оклузия на ретината, предизвикана от лекарствата.

Фиг. 5. TENAYA/LUCERNE: честота на възпалителните инциденти при приложение на faricimab.

Препоръки

- Ранно започване на лечението при наивни пациенти.
- Спазване на натоварващия режим.
- Превключване при резистентни на друга терапия пациенти.
- При превключване да се приложат три натоварващи дози или T&E режим като се започне от 8 седмици.

Заключение

Настоящите anti-VEGF препарати ефективно лекуват неоваскуларната форма на МДСВ но имат известни ограничения: твърде чести приложения, резистентност при някои пациенти, настъпване на тахифилаксия в резултат на изработване на антитела срещу молекулата на медикамента. Настъпваща фиброза и атрофия като вторични ефекти от терапията, компрометиращи зрителните резултати.

Faricimab е първото биспецифично анти тяло (Ang2, VEGF), което таргетира съдовата и инфламаторната компонента при ретиналните заболявания. Потиска апоптозата на ендотелните клетки, намалява загубата на перичити, намалява възпалението, намалява съдовото протичане, потиска хориоидалната и ретинална неоваскуларизация, намалява фиброзата. Двойният път на инхибиция потенцира и пролонгира ефекта на терапията като дава мощно, продължително, устойчиво действие. Това дава надежда за подобрен контрол на патологията и подобро сътрудничество от страна на пациента.

Литература:

1. FDA US. VABYSMO™ (faricimab-svoa) injection, for intravitreal use - US prescribing information; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761235s000lbl.pdf.
2. Roche. Vabysmo: product monograph including patient medication information; 2022. https://www.rochecanada.com/content/dam/roche/roche_ca/products/ConsumerInformation/Monographsand

- PublicAdvisories/vabysmo/Vabysmo_PM_E.pdf
3. Jousseaume AM, Ricci F, Paris LP, Korn C, Quezada-Ruiz C, Zarbin M. Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye* 2021; 35, 5:1305-1316. doi: 10.1038/s41433-020-01377-x.
4. Nair AA, Finn AP, Sternberg P. Spotlight on faricimab in the treatment of wet age-related macular degeneration: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2022; 16:3395-3400. doi: 10.2147/DDDT.S368963.
5. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-A with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. *Ophthalmology* 2019; 126, 8:1155-1170. doi: 10.1016/j.opthta.2019.03.023.
6. Takamura Y, Yamada Y, Morioka M, Gozawa M, Matsumura T, Inatani M. Turnover of microaneurysms after intravitreal injections of faricimab for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023 Oct 3; 64, 13:31. doi: 10.1167/iov.64.13.31. PMID: 37856112; PMCID: PMC10593137.
7. Khanani AM, Aziz AA, Khan H, Gupta A, Mojmudar O, Saulebayeva A, Abbey AM, Almeida DP, Avery RL, Banda HK, Barakat MR, Bhandari R, Chang EY, Haug SJ, London NJS, Mein L, Sheth VS, Wolfe JD, Singer MA, Danzig CJ. The real-world efficacy and safety of faricimab in neovascular age-related macular degeneration: the TRUCKEE study - 6 month results. *Eye* 2023 Dec; 37, 17:3574-3581. doi: 10.1038/s41433-023-02553-5. Epub 2023 May 12. PMID: 37173428; PMCID: PMC10686385.
8. Li G, Zhu N, Ji A. Comparative efficacy and safety of Faricimab and other anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2023 Dec 15; 102, 50:e36370. doi: 10.1097/MD.00000000000036370. PMID: 38115358; PMCID: PMC10727610.
9. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022; 399(10326):729-740. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1.
10. Panos GD, Lakshmanan A, Dadoukis P, Ripa M, Motta L, Amoaku WM. Faricimab: Transforming the future of macular diseases treatment - a comprehensive review of clinical studies. *Drug Des Devel Ther* 2023 Sep 18; 17:2861-2873. doi: 10.2147/DDDT.S427416. PMID: 37746113; PMCID: PMC10516184.

Лазерна трабекулопластика - методи, резултати, прогноза

Цв. Димитров, Т. Златков, И. Димитрова, Т. Димитрова, М. Георгиева

Първа УМБАЛ „Св. Йоан Кръстител“, София

Laser trabeculoplasty - methods, results, prognosis

Tsv. Dimitrov, T. Zlatkov, I. Dimitrova, T. Dimitrova, M. Georgieva

First UMPHAT „St. Joan Krastitel“, Sofia

Резюме

Лазерната трабекулопластика е изиграла значителна роля при лечението на откритоъгълна глаукома за последните няколко десетилетия. Процедурата първоначално е извършена с аргонов лазер, но няколко други дължини на вълните вече са били използвани и е доказано, че са ефективни за това приложение. Разработени са различни технологии в опит да се поддържа ефикасността на лазерната трабекулопластика, като същевременно се минимизират страничните ефекти.

Целта е да се сравни аргон лазерната трабекулопластика, която е един от методите за лазерно лечение, използвани за намаляване на вътреочното налягане при пациенти с откритоъгълна глаукома и очна хипертензия, с други ефективни методи като селективна лазерна трабекулопластика (SLT) и микропулсова лазерна трабекулопластика (MLT). Представени са показанията и противопоказанията на лечението с лазерна трабекулопластика, както и ефектите им върху вътреочното налягане в зависимост от различните лазерни параметри.

Ключови думи: лечение на глаукома, лазерна трабекулопластика, ALT, SLT, микропулсова лазерна трабекулопластика (MLT).

Summary

Laser trabeculoplasty has played a significant role in the treatment of open-angle glaucoma for the past several decades. The procedure was originally performed with the argon laser, but several others wavelengths have now been used and shown to be effective for this application. Recently, different technologies have been developed in an attempt to maintain laser trabeculoplasty's efficacy while minimizing its side effects.

This article aims to compare argon laser trabeculoplasty which is one of the types of laser treatment methods used in managing the intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension, with other effective methods such as Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) and MicroPuls Laser Trabeculoplasty (MLT). The indications and contraindications of the laser trabeculoplasty treatment are presented as well as its effects on the intraocular pressure depending on the different laser parameters.

Key words: glaucoma treatment, laser treatment, laser trabeculoplasty, ALT, SLT, MicroPuls Laser Trabeculoplasty (MLT).

Въведение

Лазерната трабекулопластика (LTP) е терапевтична възможност за лечение на глаукома в продължение на около 40 години. LTP е привлекателна, защото може да допълни или измести локалната медицинска терапия. LTP обикновено е добре поносима и нискорискова процедура и може да намали вътреочното налягане (ВОН) в продължение на години.

Аргон лазерната трабекулопластика (ALT) е основната процедура, спрямо която се измерват други LTP видове. В сравнение с други медицински, лазерни и хирургични опции, ALT има много предимства, но и недостатъци. Разработени са други алтернативни или спомагателни LTP видове, за да се преодолеят тези ограничения или недостатъци [5].

Аргон лазерна трабекулопластика

Wise и Witter демонстрират този ефективен метод за LTP през 1979 г. Оригиналният и класически използван източник на енергия за съвременната LTP е аргоният лазер с непрекъсната вълна, работещ в синьо-зеления спектър на дължината на вълната (454 - 529 nm). През 1990 г. Лазерното проучване на глаукома (GLT) показва, че лазерната процедура е поне толкова ефикасна, колкото локалната медицинска терапия [2].

Точният механизъм, по който работи процедурата, остава неизвестен, но обикновено се смята, че лазерната енергия, приложена към трабекуларната мрежа, иницира структурни и/или физиологични промени, които подобряват оттока на вътреочна течност (BOT) [3]. Микроскопски и

имунохистохимичен анализ на трабекуларната мрежа след ALT намират локална фотокоагулация на третираната трабекуларна тъкан, докато трабекуларните клетки, съседни на третираните области, са показали повишена фагоцитна активност.

При лазерната трабекулопластика целта е меланина, който абсорбира много добре видимата зелена светлина с дължина на вълната 532 nm - особено тази използвана в SLT. Аргоновите лазери излъчват светлина в зелената и синьо-зелената гама, която също се абсорбира добре от меланина. През последните години двучестотните Nd:YAG лазери бавно заменят традиционните аргонни лазери за ALT, но принципите на процедурата остават същите. MLT използва по-дълга дължина на вълната от 810 nm, която се генерира от диоден лазер. Тъй като тази дължина на вълната не се абсорбира толкова ефективно от меланина, колкото по-късите видими дължини на вълната на светлината, тя обикновено прониква в тъканите по-дълбоко.

Размер на петното

Размерът на петното е 50 μm в ALT, 400 μm в SLT и 300 μm в MLT. SLT обикновено използва енергии от приблизително 0.6 до 1.2 mJ на импулс в сравнение с 40 до 70 mJ на импулс за ALT и 0.6 mJ на импулс за MLT.

Колагеновите влакна в третираната трабекуларна мрежа се свиват от термичното увреждане на лазера, което води до разширяване и разтягане на съседни области на увеосклералната трабекуларна мрежа. Желаните резултати включват производство на малки мехурчета или бланширане на трабекуларната мрежа. За фокусиране на лазерния лъч се използва гониолеща - на границата на предния непигментиран и задния пигментиран ръб на трабекуларната мрежа. Обикновено половината от трабекуларната мрежа се третира чрез прилагане на 40 - 50 коагулата върху 180 градуса. Има някои усложнения, които могат да възникнат, ако лазерният лъч се прилага твърде назад, като пигментна дисперсия, продължително повишаване на ВОН, периферни предни синехии (PAS) или възпаление. Ако се използва една сесия за лечение на всички 360 градуса на трабекуларната мрежа, има по-голям шанс за пик на налягането. Въпреки това, след като се извърши първата сесия от 180 градуса, ако резултатът от вътреочното налягане не е задоволителен, допълнителните 180 градуса на трабекуларната мрежа също могат да бъдат третирани на по-късен етап.

Продължителност на лечението

Най-голямата разлика между ALT, SLT и MLT е времето, през което лазерната енергия се прилага върху трабекуларната мрежа. При ALT продължителността на импулса обикновено е 0.1 секунди срещу 3 наносекунди при SLT. За MLT типичната продължителност на импулса е 0.2 секунди, разделена на 100-микросекундни импулси при работен цикъл от 15%. При ALT, меланинът абсорбира светлинната енергия и я превръща в топлинна, която от своя страна създава термично увреждане с последваща коагулационна некроза. Размерът на увреждането не се ограничава до третираната зона, а се простира отвъд трабекуларните клетки, които съдържат меланин. Извън-

клетъчните тъкани също претърпяват увреждане при ALT [3]. При SLT продължителността на пулса е по-кратка от времето за термично увреждане на трабекуларните клетки, поради което няма нагряване на съседните тъкани. В резултат на това увреждането на съдържащите пигмент трабекуларни клетки е ограничено, липсват структурните увреждания както се случва по време на ALT.

MLT използва 300-микросекундни лазерни импулси с ниска енергия, които теоретично термично въздействат, но не унищожават пигментираните клетки в трабекуларната мрежа. Цикличното включване и изключване на лазерната енергия свежда до минимум повишаването на температурата в третираната тъкан. По този начин тъканта е в състояние да се „охлади“, в периода „пауза“. На теория MLT генерира достатъчно топлинна енергия, за да нарани, но не и да унищожи клетките.

Механизъм на действие

Има няколко теории за точния механизъм на ефектите на аргонния лазер върху трабекуларната мрежа. Една от теориите е механичната. Електромагнитната енергия на лазера се преобразува в топлинна енергия. Тази топлинна енергия свива трабекуларната мрежа, причинява скарификация на тъканта, което води до разтягане на околните зони. Това улеснява оттока на вътреочна течност и намалява вътреочното налягане. Има и друга теория - биохимичната. Тази теория предполага освобождаването на химични медиатори след лазерното третиране, които увеличават оттока на вътреочната течност [1].

След лазера ВОН изглежда намалява поради увеличаване на пропускливостта на трабекулума и произтичащото от това повишаване на оттока. След лазерната трабекулопластика има незабавно освобождаване на цитокини, последвано от моноцити, което улеснява по-голямата пропускливост [2].

Клинично наблюдаваният ефект на понижаване на ВОН е сравним между различните техники на лазерната трабекулопластика в краткосрочен план, независимо дали тази техника причинява структурни увреждания или не.

Показанията за аргонна лазерна трабекулопластика включват откритоъгълна глаукома, която не се контролира адекватно при максимално поносима медицинска терапия, откритоъгълна глаукома при пациенти с невъзможност за оптималното лечение, както и глаукома с отворен ъгъл в случаите, когато пациентите не желаят да получат медицинско лечение като начална терапия. Има някои противопоказания за аргон лазерната трабекулопластика. Те включват всякакъв вид закритоъгълна глаукома, високо предоперативно вътреочно налягане (повече от 30 mmHg), във връзка с напреднало увреждане на зрителния нерв, както и глаукома, свързана с други заболявания като травма, увеит, дисгенеза на камерния ъгъл и др. Други противопоказания са глаукома с ниско налягане, малка или липсваща пигментация на трабекулума, анамнеза за неуспешна ALT в същото или другото око [1].

Има проучвания, които оценяват ефектите на аргонната лазерна трабекулопластика с кратко приложение в очите на човешки трупове [4]. В едно проучване 8 човешки трупни очи са третирани с аргонна лазерна трабекулопластика в рамките на 30 часа след смъртта. Лазерното лечение

се прилага с помощта на огледална леща с аргонново зелен фотокоагулатор (515 nm), настроен на различни настройки за всеки квадрант. Първият квадрант получава традиционните настройки за аргонната лазерна трабекулопластика - мощност 750 mW, продължителност 0.1 s, размер 50 μ m. Вторият квадрант получава лазерни коагулати с по-кратка продължителност, които доставят приблизително същата енергия като тази, доставена при селективна лазерна трабекулопластика (продължителност 0.01 s, размер 500 μ m, мощност 150 mW). Третият квадрант само продължителността е същата (0.01 s), но всяко от очите получава различно количество мощност (300, 450, 600, 750 или 900 mW), както и различен размер (50 или 500 μ m). Четвъртият квадрант е оставен без никакво лазерно лечение, което да служи като контрола. В заключенията от това проучване се посочва, че краткосрочната аргонна лазерна трабекулопластика причинява по-малко коагулативно увреждане на трабекуларната мрежа и разрушаване на тъканите.

Ефикасност

Проучванията за лазерната терапия при глаукома установяват ефикасността на лазерната трабекулопластика спрямо медикаментозното лечение. Двеста седемдесет и един пациенти с нелекувана преди това първична откритоъгълна глаукома са рандомизирани на ALT, или лекарствена терапия. През 2-годишния период на проследяване очите, лекувани с ALT, имат по-ниско средно ВОН от тези, лекувани с лекарства, а 25% от тези очи, лекувани с ALT, не изискват медицинско лечение. На 7 години, при 203 от първоначалните 271 пациенти, очите, лекувани с ALT, имат средно по-ниско ВОН, по-добри зрителни полета и по-добра зрителна острота [1].

Широко възприетото терапевтично поведение при наличието на LTP е: медикаментозно лечение - лазерна терапия - хирургично лечение [7].

SLT е разработен през 90-те години на миналия век като алтернатива на ALT и традиционната лазерна трабекулопластика. SLT понижава IOP в сравнение с ALT без коагулационно увреждане. През последното десетилетие многобройни статии демонстрираха ефикасността и безопасността на SLT. Едно от първите проучвания на Latina et al [6] показва, че SLT е ефикасен метод при пациенти на максимално поносима медицинска терапия, при които преди това лазерната трабекулопластика е била неуспешна. Последващите проучвания показват, че SLT е ефикасен и при нелекувани преди това пациенти. Данните показват сходни нива на понижаване на IOP между SLT и ALT в продължение на 1 година.

При наскоро въведената технология на MLT, се използва различна стратегия от SLT, за да се намали количеството енергия, което се доставя на трабекуларната мрежа. Клинично има по-малко налична информация за MLT, отколкото SLT или ALT, като все още предстои да се доказват теоретичните предимства на по-малък топлинен ефект от ALT, които MLT обещава.

Дискусия

Намаляването на ВОН при ALT изглежда подобно на другите лазери. Диференциращите фактори между ALT, SLT и MLT са съпътстващите увреждания и честотата на страничните ефекти с всяка от изложените техники. Клинично, най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лазерната трабекулопластика, са рефлекторното повишаване на ВОН и възпалителна реакция в предния очен сегмент. Последното има тенденция да бъде по-малко при SLT, където противовъзпалителни медикаменти не се използват след тази процедура. Единственото усложнение, което се съобщава при ALT, но не и при SLT или MLT, е образуването на периферни предни синехии. Тази разлика говори за топлинната природа на ALT в сравнение с SLT и MLT. ALT също има тенденция да бъде по-непривлекателна опция за пациентите отколкото SLT.

Предполага се, че всички топлинни ефекти, които се простират отвъд клетъчното ниво, са нежелани и могат да доведат до намалена клинична безопасност под формата на пикове на ВОН, образуване на периферни предни синехии и възпаление. Честотата на това усложнение е по-ниска при SLT, отколкото при ALT.

Въпреки че използването на предоперативни медикаменти за намаляване на честотата на пиковите на ВОН е ефективно при различните трабекулопластики, процентът на нелекуваните пикове на IOP е по-нисък при SLT и MLT в сравнение с ALT. Проучванията съобщават за 30% честота на повишаване на IOP по-голяма от 5 mmHg с ALT, 10% със SLT, и само едно око с пик на ВОН при проучването MLT.

Заклучение

Поради добрите резултати от приложението на различните видове лазерна трабекулопластика, тези методи се използват все по-често при лечението на откритоъгълната глаукома, като SLT основно се препоръчва като първа линия на избор при терапията на различните форми на ПОЪГ.

Литература:

1. JoAnn A, Sarwat S, Ahmad A, Oscar D, Albis-Donado C, Daniel B, Morais-Sarmiento T, JoAnn G, Leonard S. Laser Trabeculoplasty: ALT vs SLT. https://eyewiki.aao.org/Laser_Trabeculoplasty:_ALT_vs_SLT.12/2023:10-10.
2. Filippopoulos T, Tsoukanas D. Athens vision eye institute, Athens. Greece argon laser trabeculoplasty. Internet publication 02/2017, 2-3.
3. Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T, Eguchi S. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series book series (DOPS, 43) 1985 https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-009-5516-5_32.
4. Bell N, Gross S, Orengo-Nania R, Feldman M, Chavez-Barrios P. ARVO Annual meeting abstract May 2003. Short-application argon laser trabeculoplasty in human cadaver eyes. Author Affiliations & Notes: Investigative Ophthalmology & Visual Science May 2003; 44, 1168.
5. Leydhecker W, Raitta C. Argon laser trabeculoplasty. Variation of methods and immediate complications. In: Greve E. Second european glaucoma symposium, Helsinki, 05/1984. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series, 43. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-009-5516-5_32.
6. Latina M, Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies at pulsed and CW laser interactions. Exp Eye Res 1995; 60:359-71.
7. Ангелов Б, Даков Н. Лазерната трабекулопластика в терапията на глаукомите. Реферативен бюлетин 2010; 11, 11-16.

Парадигмата синдром на белите петна

М. Литев, Д. Митова
Очна клиника „Св.Петка“, Варна
Тракийски Университет, Ст. Загора

The white dot paradigm

M. Litev, D. Mitova
St. Petka, Eye Clinic, Varna
Tracian University, Stara Zagora

Резюме

Синдромите на белите петна (WDS) ще получават все по-голямо внимание с подобряването на диагностичните възможности в офталмологията. Наличието на бели петна по ретината вече не е достатъчна находка за поставяне на комплексната диагноза WDS. Необходимо е да се търсят свързани симптоми, особено при новопоявило се заболяване от спектъра на WDS, а също така и при атипичните случаи.

Ключови думи: хориоретинопатии, диференциална диагноза, мултимодална диагностика, първичен ефект, асоциирана симптоматика.

Abstract

White dot syndromes (WDS) will be subjected to mounting attention as our diagnostic capabilities improve. The presence of retinal white spots is no longer a sufficient finding and viable cause to make the complex diagnosis of WDS. It is quite necessary to look for related symptoms. Upon diagnosing a new-onset disease out of WDS spectrum, investigation for an infectious etiology is mandatory, especially in atypical cases.

Key words: chorioretinopathies, differential diagnosis, multimodal diagnosis, primary effect, associated symptoms.

Въведение

В исторически план, синдромите на белите петна (WDS) представляват група редки възпалителни хориоретинопатии, при които общата определяща клинична характеристика е наличието на множество дискретни, бледи лезии, разположени в по-дълбоките нива на ретината и в хориоидеята. Класически признатите синдроми на белите точки включват: синдром на множествени мимолетни бели точки (MEWDS), ретинохориоидопатия тип „птичи сачми“ (birdshot), мултифокален хороидит с пануеит (MCP/MFC), точковиден вътрешен хороидит (PIC), остра задна мултифокална плакоидна пигментна епителиопатия (APMPPE), серпигиозен и ампигиозен хороидит (SC), остра пигментна епителиопатия на ретината (ARPE, болест на Krill), остра зонална окултна външна ретинопатия (AZOOR).

Все още няма универсален консенсус как да се класифицират WDS, като доскоро на този факт не се отдаваше достатъчна значимост. Констатацията, че тези заболявания вероятно остават хиподиагностицирани и имат недооценена честота в ежедневната практика, изисква този въпрос да се преразгледа. WDS се представят с лезии, които не са точно бели, или пък въобще не са петнисти, а и имат разнородна етиология - аутоимунна, инфекциозна или вирусна. При едни от тях се засяга само заден очен сегмент, докато други са с картина на пануеит. Прогнозата им варира

от самоограничаване до потенциална слепота. Явно е, че сборният термин синдром на белите петна все още се използва за означаване на една твърде хетерогенна група от състояния, които се различават по своята патофизиология, морфология и прогноза. Липсата на валидна класификация ограничава изработването на дефинитивен протокол за лечение на тези синдроми. Технологичният прогрес и обособяването на подход към мултимодална диагностика (ММД) постепенно променят това обстоятелство а като резултат - и парадигмата за WDS. Според най-новите представи White Dot/White Spot синдромите са хориокапиляропатии, които са на път да претърпят нова класификация в увеитната рамка като самостоятелни нозологични единици. Това се основава на възможностите на ММД, с която се интерпретира морфологичното ниво на първичния ефект - от хороидея до РПЕ и външна ретина [1, 3, 5, 6]. Като ограничения в тази насока се разглеждат размерът на сканираната площ с OCT, диференцирането на първични (класически) и вторични проявления, както и разпознаването на нередките атипични случаи [2].

Ефективното диференциране, прогноза и лечение на WDS изисква прецизното им разпознаване, като нерядко ММД ни позволява конструктивно да преоценим работните си диагнози и да заключим, че са налице симптоми на съвсем друго заболяване.

MEWDS

Честотата на това заболяване доминира при женския пол - жените боледуват три пъти по-често от мъжете, като случаите засягат лица в продуктивна възраст между 15 и 50 години. Най-често се отчита вирусна етиология - до 50% от случаите са с доказана такава, като в новите съобщения съществена епидемиологична роля се отдава и на COVID-19 [7]. Патоморфологичните проявления на MEWDS се изразяват в засягане на фоторецепторите поради преходна неструктивна пигментна епителиопатия. Тя предизвиква клинични симптоми на внезапно едностранно намаление на зрението, скотоми и фотопсии. По-рядко заболяването има двустранно засягане, като дори тогава е асиметрично проявено. Обективните находки могат да включват Tyndall в предна камера, витрит, съдови маншони и оток на ПЗН. Като патогномонична се приема фундоскопската оранжева гранулираност на ниво РПЕ в заден полюс извън фовеята - плоски, сиво-бели, мултифокални лезии с размер до 200 μm . Клиничният ход показва склонност към рецидиви, които някои автори обозначават като ери-MEWDS и свързват с ретинален коморбидитет като ангиоидни стрии и хороидна неоваскуларизация (CNV) [1].

Акцент върху разпознаването на MEWDS поставят инвазивните контрастни методи на изследване. При ICG се визуализират хипоцианесцентни петна, чиито брой надхвърля видимите на фундоскопия. При ФАГ в ранни фази патогномоничните лезии се визуализират като хиперфлуоресцентен „венец“ перифовеоларно, а в късни фази се наблюдава leakage/staining в същата област, вероятно поради дилатирана микроциркулаторна система на средния или дълбок капилярен плексус. Образните контрастни изследвания са метод на избор за диференциална диагноза (ДД) с АРМРРЕ. Според последните доклади, фундусовата автофлуоресценция (FAF) е достатъчно чувствителен и практичен допълнителен тест, при който хиперавтофлуоресцентните зони корелират с фундоскопските лезии. Ролята на OCT при MEWDS е недостатъчна, тъй като изследването може да е негативно [2]. Все пак са описани характерни изменения и на OCT - в остра фаза: прекъсвания във IS/OS (вътрешен/външен сегмент на фоторецепторите) и намалена рефлективност на OLM, а при рецидиви: изтъняване на ONL. Функционалният тест КАП е показал случаи с разширено сляпо петно, а ERG и EOG - само неспецифични находки. Допълнителни изследвания при MEWDS включват ПКК с ДКК, СУЕ, биохимия, CRP, серология за TBC (Quantiferon или T-SPOT.TB), серология за Tg.pallidum (бърз плазмен реактив тест - RPR titer, Wassermann, VDRL), съотношение IL10/IL6 (за изключване на първичен вътреочен лимфом и/или увеит).

Много често, диагностицираният точно MEWDS се оставя без лечение, поради проминентна тенденция да се самоограничава и да запазва отлична зрителна прогноза.

ARPE

Болестта на Krill засяга лица на възраст 15 - 50 години, като жени и мъже страдат с еднаква честота. Вирусната

етиология е потвърдена в едва 17% от случаите. Първичното място на възпаление се намира в интердигитационната зона - контактът между фоторецептори и РПЕ. Клиничната картина се развива с остра едностранна, по-рядко двустранна, безболезнена загуба на зрение или централен скотом. Идентифицират се малки, кръгли, тъмносиви петна във фовеята, заобиколени от депигментиран ореол. Мултимодалната диагностика изтъква находката на OCT - характерна куполообразна хиперрефлексивна лезия в слоя на OS, нарушаваща елипсоидната и интердигитационната зона. Находките на ФАГ са малко по-оскъдни, но хиперфлуоресценция във фовеята при прозрачен дефект се наблюдава в 83% от случаите. FAF също може да бъде негативна при ARPE, а КАП, ERG и EOG - да покажат неспецифични изменения. Прогнозата и лечението при ARPE са като при самоограничаващо се възпалително заболяване - 6 до 12 седмици до нормално или почти нормално зрение [8].

АРМРРЕ

Наред с ампигиозният (relentless, от англ. неотстъпчив) и серпигиозният (лат. пълзящ) хороидит, АРМРРЕ попада в спектъра на плакоидните епителиопатии. Заболяванията от този спектър имат припокриваща се патофизиологична и патоморфологична характеристика, при която се наблюдава образуването на плакоид в хориокапилариса и РПЕ, който от своя страна предизвиква преходна оклузия и хороидална исхемия, увреждаща РПЕ и външната ретина. Различията между тези състояния са в степента на проява на клиничните симптоми и в тежестта на прогнозата. Подобряването на диагностичните възможности позволява както разпознаването на първичния ефект, така и приобичаване на други идиопатични състояния към този спектър [2].

АРМРРЕ засяга с еднаква честота и двата пола, като и при това състояние прави впечатление по-голямата честота в продуктивната възраст между 20 и 50 г. Според източниците, най-вероятна също е вирусната етиология. Клиничната картина е на двустранно, рядко едностранно, замъглено зрение с централни или парацентрални скотоми, развиващо се най-често след грипоподобен продром и главоболие. Единични пациенти съобщават за фотопсии и метаморфопсии. Обективната фундоскопска находка включва кремаво-жълти или сиво-бели плакоидни лезии на нивото на РПЕ в задния полюс. Метод на избор за диагностицирането на АРМРРЕ е контрастното изследване - ФАГ документира хипофлуоресцентни лезии поради плакоиден блокаж в ранна фаза, което е последвана от късна хиперфлуоресценция поради staining. OCT може да допринесе за диагнозата с разпознаване на отлепване на невроепитела в макулата, хиперрефлексивен ONL, дисрупции на елипсоида и грануляция на РПЕ. OCT-A е с потенциал да стане средство на избор за визуализация на аномалии в хориокапиларния ток, настъпващи поради намалена перфузия при остри лезии. При съмнение за АРМРРЕ е необходимо да се изследва ПКК с ДКК, СУЕ, биохимия, CRP; ACE и рентгенография/КТ на бял дроб за

ДД със саркоидоза, съотношение IL10/IL6; серология за ТВС, Лаймска болест, Tr.pallidum, HSV/HZV. Трябва да се има предвид ЯМР на глава с контраст за изключване на асоцииран церебрален васкулит.

Няма консенсус за прогнозата и лечението на АРМРРЕ. Познати са случаи на самоограничаване, а също така по-редки на хронично рецидивиращ ход с по-лоша прогноза [1]. За ускоряване на зрителното възстановяване са прилагани кортикостероиди, особено в случаи на редкия коморбиден церебрален васкулит.

SC

Серпигиозният хороидит засяга двата пола еднакво често, като случаите са най-често на възраст 20 - 60 г. Допуска се, но не е доказана вирусна етиология, която предизвиква имунна реакция. Състоянието е част от спектъра на плакоидните епителиопatii, при които настъпва хороидална исхемия, увреждаща РПЕ и външната ретина. Клиничната картина се изразява с едностранно намалено зрение с метаморфосии и централен скотом. Фундоскопията разкрива двустранно асиметрично засягане със сиво-жълтеникави субретинални инфилтрати в различни стадии на развитие, които „пълзят“ центробежно от папилата и показват водещ ръб, докато са активни. Заздравяват чрез атрофия на РПЕ и хориокапилариса, като последователните рецидиви причиняват по-нататъшна атрофия, оставяйки хипо- и хиперпигментирани лезии, които се разпространяват неравномерно в задната част на фундуса. Рецидивите имат променливи интервали, които варират от месеци до години. Метод на доказване на състоянието е ФАГ, с който се идентифицира характерния вид на хороидална исхемия с ранна хипофлуоресценция с плакоиден блокаж на подлежащата флуоресценция и късна хиперфлуоресценция (leakage). OCT-А също може да бъде полезна в констелацията на ММД, документирайки хороидална исхемия и отлепване на НЕ в макулата, хиперрефлексивен ONL, дизрупция на елипсоида и грануляция на РПЕ. FAF става все по-полезен минимално инвазивен метод за проследяване на прогресията на заболяването. Активните лезии показват хиперавтофлуоресцентен ореол около краищата на хипоавтофлуоресцентна лезия, а тихите неактивни лезии са тъмни и равномерно хипоавтофлуоресцентни. Освен това, важна диагностична стойност има и факта, че засегнатите пациенти показват повишена честота на асоциация на състоянието с HLA-B7 и ретинален S-антиген. С оглед сходната клинична картина е необходимо да се извърши ДД с ТБК-асоцииран SC чрез посочените достъпни серологични тестове. Лечението на серпигиозният хороидит е агресивно - с кортикостероиди и имunosупресори. Дългосрочната прогноза е предизвикателство при това заболяване, 35% от случаите развиват CNV, съобщените резултати сочат, че до 25% от очите имат крайна зрителна острота под 0.1 (Snellen) [2, 5].

Birdshot

Ретинохороидопатията тип „птичи сачми“ засяга по-често жени, отколкото мъже, като заболялите са на въз-

раст от 30 до 70 г. И при тази нозологична единица се предполага автоимунна генеза, а клиничната проява е вариабилна и трудно предсказуема. Морфологията на заболяването се развива като възпаление - хороидит с първичен ефект в хороидалната строма. Симптомите се позитивират едностранно, но е възможно и двустранно асиметрично засягане, понякога с реакция в предна камера (Tyndall +/-). Развива се прогресиращ СМЕ с витрит, а на фундоскопия се откриват жълтеникави лезии назално и съдови маншони (васкулит). Диагнозата се потвърждава с ФАГ, на която се открива забавена ретинална циркулация, СМЕ, оток на ПЗН, абнормна съдова проницаемост и петниста хиперфлуоресценция (staining). На ICG лезиите са хипоцианесцентни. OCT е удобен метод за идентифициране и проследяване на СМЕ. Важна роля в ДД има серологичната проба за асоциираност с HLA-A29, който е позитивен при тази ретинохороидопатия. Лечението е агресивно - с кортикостероиди, имunosупресори, инхибитори на TNF [5, 9].

MFC/MCP

Мултифокалният хороидит с пануеит засяга много по-често жени, отколкото мъже, като заболялите са в работоспособната възраст 20 - 60 г. Морфологията на измененията варира според активността на заболяването, като това също има патогномоничен характер - наблюдават се първични лезии с вид на атипични, „псевдополиморфни“ нодули, растящи от хориокапилариса към ONL, а в по-късните фази - затихващи с хориоретинална атрофия, придаваща „перфориран“ вид на лезията. Развиват се като неоваскуларизация тип II (окултна CNV) и се счита, че по-големия размер на първичната лезия е показателен за по-вероятна CNV. Клиничната картина е на двустранен тежък витрит с СМЕ. OCT е подходящ метод за оценка на активността и стадияне на нодулите - активните са хиперрефлексивни и надигнати, а неактивните - хипорефлексивни плоски или микроекскавирани, „перфориранни“. ФАГ остава необходим диагностичен метод, като отново находката показва полиморфизъм, свързан с активността на лезиите - ранна хипофлуоресценция и късна хиперфлуоресценция (leakage) при активните и staining на неактивните. Необходимо е да се използват достъпните лабораторни методи за допълнително диференциране на МFC от ТБК, саркоидоза, остра сифилитична външна ретинопатия [11]. Пълната лабораторна констелация при мултифокален хороидит включва също ПКК с ДКК, ANA и ANCA; серология за Лаймска болест, лизозим, кардиолипнови антифосфолипидни антитела IgG, IgM и/или IgA, с които се диференцират автоимунни заболявания. Лечението е с кортикостероиди и имunosупресори. Прогнозата е за прогресивен ход с непредсказуеми рецидиви, като 40% от случаите развиват CNV [5, 6].

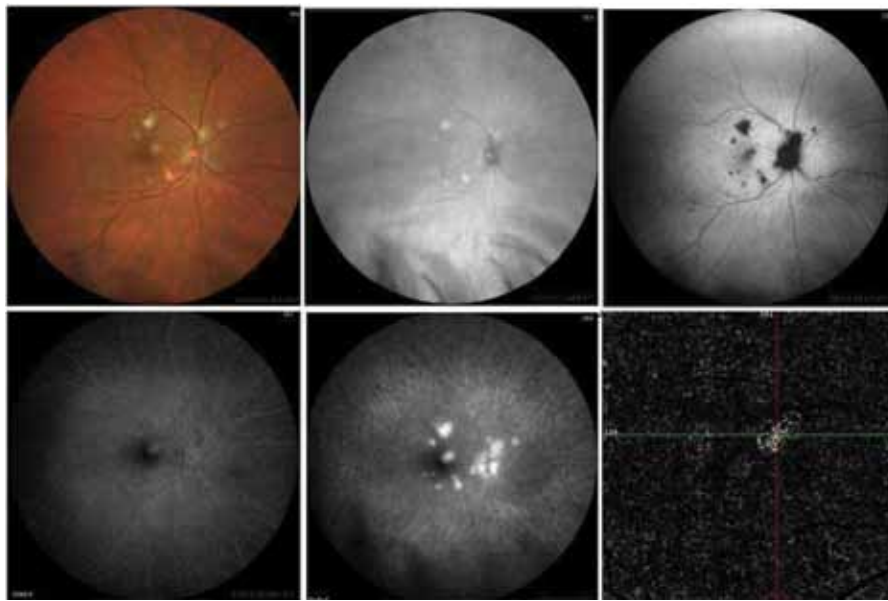
PIC

Точковиден вътрешен хороидит също се наблюдава по-често при жени, отколкото при мъже, като по-специфично за това заболяване е по-младата възраст от 20 - 40 г. и съпътстващата го миопия. Съвременната концепция въз-

приема MFC и PIC като „изоформи“ - въпреки ясните разлики в клиничното протичане и изхода, вероятно е те да представляват две прояви на едно и също заболяване [5]. За това се съди по сходните хаплогенни асоциации на цитокините IL-10 и TNF- α .

Морфологията на увредата при PIC наподобява тази при MFC - зависи от активността на нодулите от хорио-капилариса (Фиг. 1 и Фиг. 2). Клиниката е на двустранно

лезиите от перипапиларно към периферна ретина. Методи като КАП и ERG обективизират функционалната увреда, но патогномоничен вид ни дава FAF - тризоначност на лезията с демаркационна линия - нормална автофлуоресценция в зоната извън нея (зона 1), петниста хиперавтофлуоресценция в зона 2 и хипоавтофлуоресценция при атрофия на РПЕ и хороидеята (зона 3). Тризоначен вид може да се види и на OCT - нормален сигнал извън демаркационната линия



Фиг. 1. Случай на PIC - едностранно засягане; FAF - атрофия на РПЕ; ФАГ - „leakage“ при CNV; OCT-A - прогрессираща CNV.

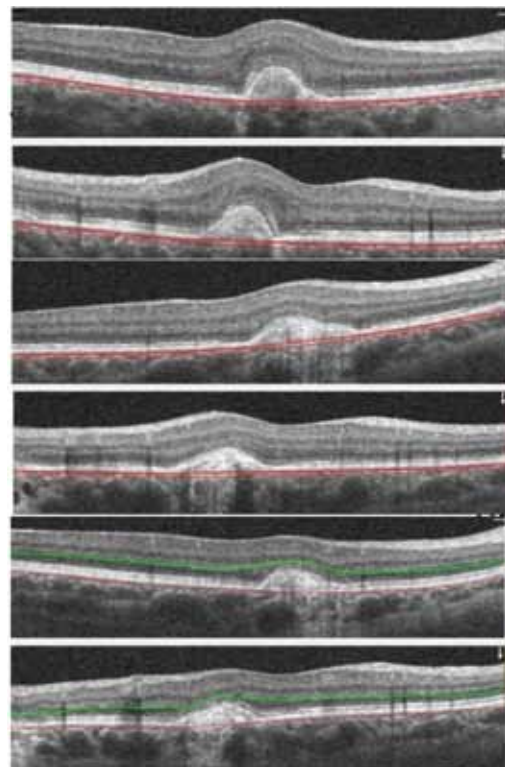
внезапно намаление на зрението, съчетано с фотопсии. Образната диагностика дава картина, подобна на описаната - активни хиперрефлексивни надигнати и неактивни хипорефлексивни плоски или микроекскавиращи „перфорирани“ лезии, като първите се представят с leakage, а вторите със staining.

Освен посочените при MFC тестове, за потвърждаване на клиничната картина на PIC се препоръчва да се изследва коагулационен статус, серология за HSV/HZV, EBV и CMV; HIV; токсоплазмоза. При отклонения в изследванията е необходим интердисциплинарен подход с помощта на хематолог или инфекционист. При отхвърляне на друга етиология, лечението на PIC е неспецифично - с кортикостероиди и имunosупресори, като рецидивите са непредсказуеми, но CNV се развива по-рядко [6].

AZOOE

Заболяването засяга жени по-често от мъже в съотношение 3:1, като се открива в почти всички възрастови групи - от 15 до 60 г. Повечето засегнати са миопи.

Морфологията на първичната лезия се развива с ранни дискретни промени в комплекса фоторецептори-РПЕ, след което клиничната проява варира, но еволюира до късни пигментни миграции и съдови маншони. Субективните прояви са на двустранни скотоми, придружени от фотопсии, а обективно се описва разпространение на



Фиг. 2. OCT при същия пациент. Еволюция на хиперрефлексивен нодул за период от 13 месеца.

(зона 1); мултифокален материал в субретиналното пространство (зона 2); атрофия на фоторецепторите, РПЕ и хороидеята (зона 3). Прогнозата за заболяването е с хронично рецидивиращ ход, дефектите в зрителното поле обикновено са необратими. Лечението е неефекасно, без ясен консенсус. Наблюдавана е и спонтанна ремисия [5].

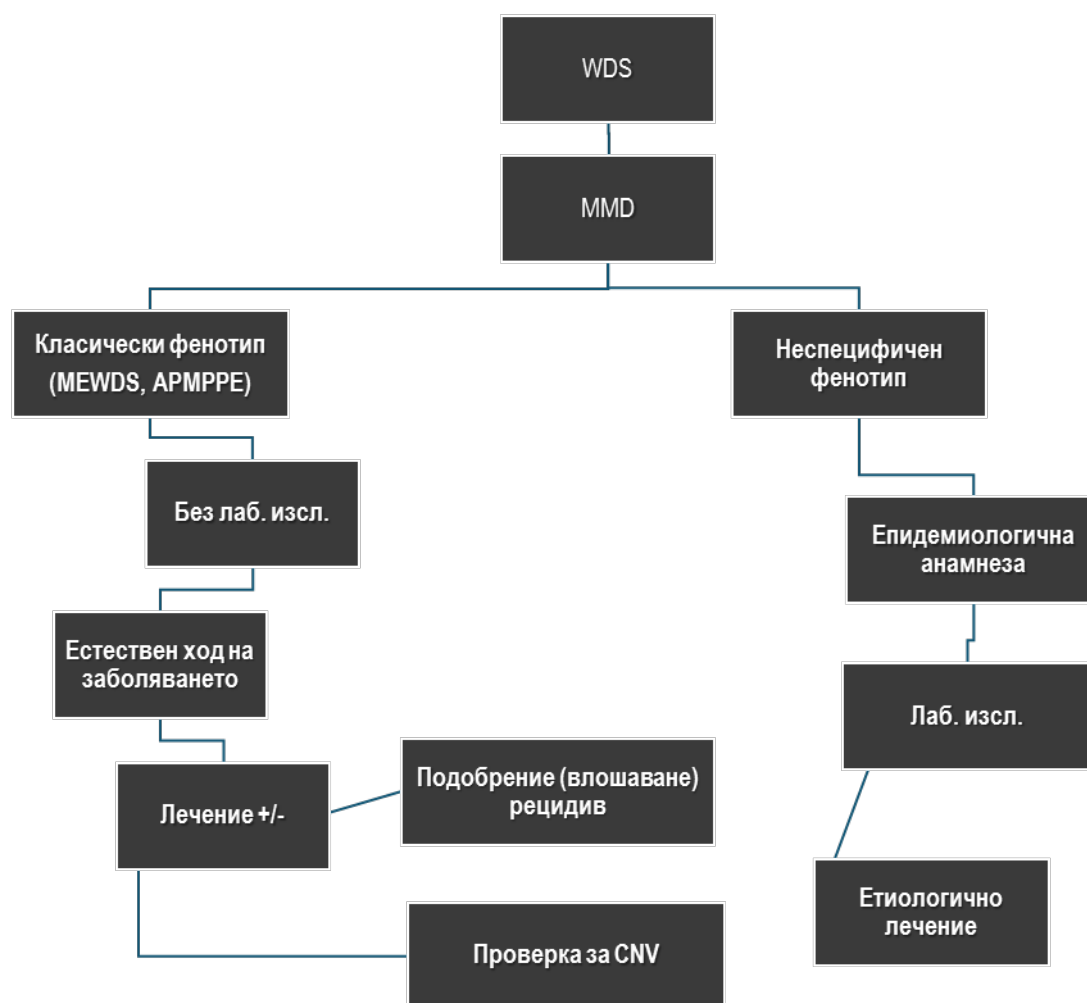
Заболяванията от класическия спектър на WDS трябва да бъдат различавани (Табл. 1). Както те, така и техните атипични форми трябва да бъдат диференцирани с други сходни хориоретинопатии. Така например Vogt-Koyanagi-Harada има характерна морфология на грануломи в

хороидалната строма; очното засягане при саркоидоза може да бъде разпознато в контекста на нейната мултисистемност и чрез изследване на серумните нива на ACE; медицинската история за операция или случайна травма на едното око има съществено значение за изключване на *ophthalmia sympathica*; синдромът на предполагаемата очна хистоплазмоза (POHS) има характерна ангиографска картина с изтичане на флуоресцеин при CNV [4, 10].

Класификацията на заболяванията в увеитната рамка е непосредствена необходимост в условията на протоколи за реимбурсивна терапия и навлизането на изкуствения интелект в здравеопазването (Фиг. 3).

Табл. 1. Критерии за диференциация на WDS.

	Първичен ефект	МКБ	Патоморфология	CNV	Двустранност	Специфични симптоми	Прогноза	MM	DD	FAG	Лечение
MEWDS	Фоторецептори				Едностранно, рядко двустранно	Фотопсии, Tyndall +/-, Витрит, съдови маншони Оток на ПЗН Грануларен вид на ниво РПЕ	ери-MEWDS При ангиоидни стрии и CNV	OCT/- ICG!		Нурофлу „венец“ периферо-веоларно	самоограничава се
Birdshot	хориодална строма HLA-A29 +	хороидит	Епителоидни клетки около стромални меланоцити		Едностранно или двустранно асиметрично	СМЕ, витрит, назално лезии съдови маншони		ICG hypocyanescent	ТБК	Забавена ретинална циркулация	КС, ИС, TNFi
MFC/ MCP	Нодули от хориокапиларис Напомня окултна CNV По-голям обем на първичната лезия => по-вероятно CNV	„Изо-форми“, Спектър на клинична проява		40%	двустранно	Витрит, СМЕ Активни хипер-рефлексивни надигнати vs. Неактивни хипо-рефлексивни плоски или микро-екскавири	Непредсказуеми рецидиви, CNV	OCT за активност и стадиране на нодулите	Sarcoidosis, Луес	активни: Ранни huroflu, късен leakage Неактивни: staining	КС ИС
PIC				30%		фотопсии Активни хипер-рефлексивни надигнати vs. Неактивни хипо-рефлексивни плоски или микро-екскавири			ТБК		
APMPPE	Плакоид в хориокапиларис/ РПЕ предизвиква преходна оклузия	Спектър на клинична проява - вероятно с relentless и serpiginous	хориоидна исхемия, увреждаща РПЕ и външна ретина	не	Двустранно, рядко едностранно	Отлепване на НЕ в макулата, хиперрефлексивен ONL, дисрупция на елипсоида, гранулария на РПЕ	По-често се самоограничава	OCT FAG ICG	Васкулит в ЦНС	хипофлуоресцентни лезии в ранна фаза	
SC	плакоид в хориокапиларис/ РПЕ				Двустранно	Пълзяща перипапилерна ГА	Хронично рецидивиращ ход	FAF	ТБК	Ранно блокиране, късна хипофлуоресценция (staining)	Агресивно КС, ИС
AZOO		Комплексна			двустранно	фотопсии Засяга перипЗН и периферно Демаркационна линия	Хронично рецидивиращ ход	FAF			КС



Фиг. 3. Блок-схема на терапевтичен подход при предполагаем WDS.

Заклучение

WDS остават диагнози на изключването, но очевидно ще получават все повече клинично внимание с подобряването на диагностичните ни възможности. Наличието на бели петна в ретината вече не е достатъчна находка, за да поставим комплексната диагноза WDS. Да се търси асоциирана симптоматика става необходимост на добрата клинична практика.

При диагностициране на нововъзникнало заболяване от спектъра на WDS е необходимо да се извършат изследвания за инфекциозна етиология, особено при атипични случаи.

Литература:

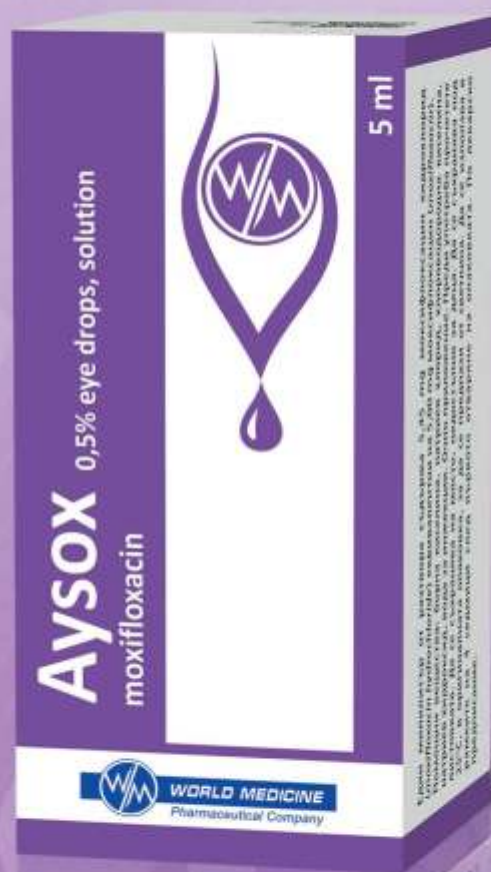
1. Marion M. Euretina session 15: Uveitis: demystifying the white dot syndromes - contribution of multimodal imaging / EURETINA 2023 Amsterdam.
2. Rougier M. Instructional course 27: OCT angiography: how to understand what we see - OCT A and white dots / EURETINA 2023 Amsterdam.
3. Jabs D, Nussenblatt R, Rosenbaum J. Standardization of uveitis nomenclature (SUN II) working group - [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Standardization+of+Uveitis+Nomenclature+\(SUN\)+Working+Group%5bCorporate+Author%5d](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Standardization+of+Uveitis+Nomenclature+(SUN)+Working+Group%5bCorporate+Author%5d) - 23.Jul.2024.
4. Gupta V. Euretina session 15: Uveitis: demystifying the white dot syndromes - management strategies / EURETINA 2023 Amsterdam.
5. Nida H. FEBO-Subspecialty. EURETINA Exam course 5: Choroidal and retinal inflammation and CSC - posterior uveitis and WDS / EURETINA 2022 Hamburg.
6. Gaudric A. Euretina session 15: Uveitis: Demystifying the white dot syndromes - diseases involving the choriocapillary and RPE complex / EURETINA 2023 Amsterdam.
7. Peck T, Moushmouth O, Venkat A - A case of MEWDS following COVID-19 infection. Medical Retina, May/June 2022.
8. Acute retinal pigment epitheliitis (Krill Disease) @ [https://eyewiki.aao.org/Acute_Retinal_Pigment_Epitheliitis_\(Krill_Disease\)](https://eyewiki.aao.org/Acute_Retinal_Pigment_Epitheliitis_(Krill_Disease)) - 23.Jul.2024.
9. Swept-Source OCT to view birdshot chorioretinopathy - <https://www.aao.org/eyenet/article/swept-source-oct-to-view-birdshot-chorioretinopathy> - 23.Jul.2024.
10. Agarwal A. Diseases involving the choroidal stroma. Euretina session 15: Uveitis: Demystifying the white dot syndromes / EURETINA 2023 Amsterdam.
11. Torjani A, Shahlaee A. Acute syphilitic outer retinopathy masquerading as atypical white dot syndrome. Sidney Kimmel Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; 2Wills Eye Hospital, Mid Atlantic Retina, Ophthalmology, 130, 3, March 2023, DOI: 10.1016/j.optha.2022.06.014.

- Широк антибактериален спектър
- Удобна дозировка 3 x 1 капка
- Подходящ по време на бременност и кърмене
- Без консервант



Aysox

moxifloxacin (моксифлоксацин)
0,5% разтвор, 5 ml



Лекарствен продукт с режим на отпускане по лекарско предписание! Преди употреба прочетете листовката!

Съобщаване на подозирани нежелани реакции: Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, www.bda.bg

ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
Ворлд Медисине Европа ЕООД, бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3
1700 София, България

ИАЛ - 40612 / 17-09-2024

BG-WM-AYSOX-LL-07.2024

BG/MA/MP - 62684 / 09-06-2023



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН КОНТРОЛ НА ЛЕЧЕНИЕ НА МДСВ И ДМЕ

Възможността за постигане на
по-добър и по-дълготраен контрол
на активността на заболяването^{1,2}



Продължително подобрене на зрението



Безпрецедентни удължавания
на интервалите



Бърз и устойчив контрол
на течностите

МДСВ- макулна дегенерация свързана с възрастта; ДМЕ- диабетен макулен едем



Референция:

1. Paolo Lanzetta et al. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00063-1) 2. David M Brown et al. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02577-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02577-1)

Eylea 114,3 mg/ml инжекционен разтвор

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

Дата на актуализация на текста: 05/2024

Съдържа афлиберцепт.

(Моля, прочетете пълната КХП преди да предписвате)

Притежател на разрешението за употреба:

Bayer AG, 51368 Leverkusen, Германия

За контакти: Байер България ЕООД,
София 1784, бул. „Цариградско шосе“ № 115М,
сграда D, партер, тел.: +359 2 42 47 280

ИАЛ-32182/23.07.2024 г.

PP-EYL-BG-0207-1

