

CORPUL CILIAR - TINTĂ TERAPEUTICĂ ÎN GLAUCOM



Prof. Dr. Dorin Chiseliță - Clinica Oftaprof Iași

Dr. Mădălina Belibou - Clinica Oftalmologie, Spitalul Clinic Județean de Urgențe Sf. Spiridon, Iași

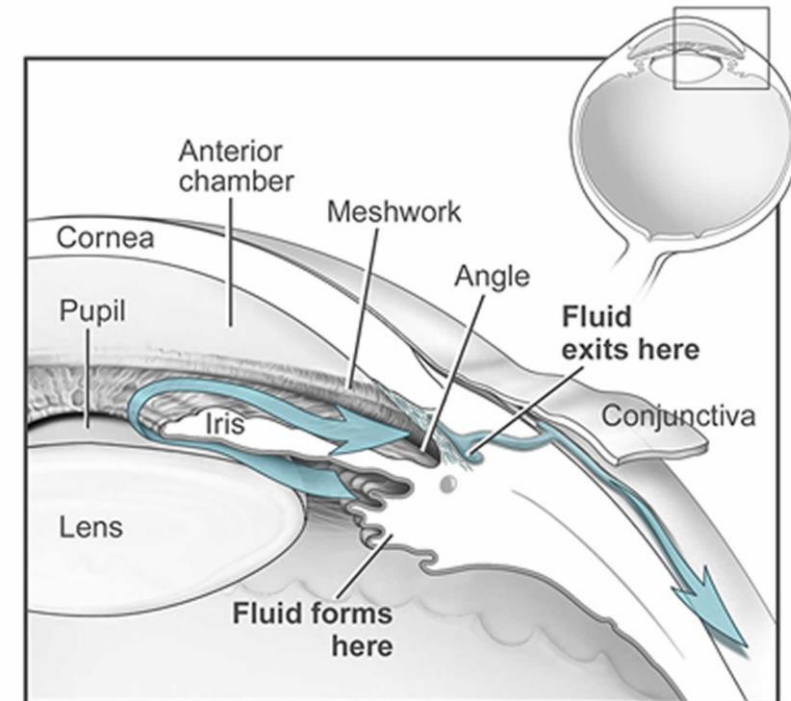
Introducere

Reologia umorii apoase este un proces complex care reglează oftalmotonusul

PIO este rezultatul echilibrului dintre producerea și eliminarea umorii apoase

Producerea umorii apoase se realizează la nivelul epitelului ciliar nepigmentat și este un proces eminent activ

În condiții fiziologice debitul de formare al umorii apoase este aproape constant



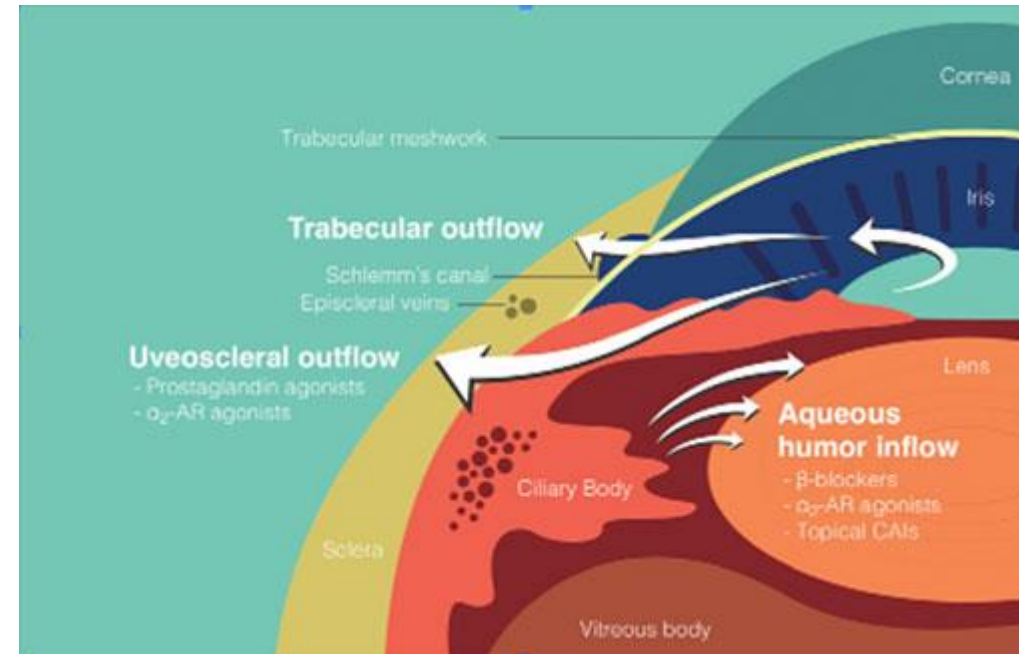
Introducere

Scăderea PIO este singurul factor dovedit ce contribuie la stoparea sau încetinirea progresiei în glaucom

Ea poate fi realizată fie prin ameliorarea evacuării umorii apoase sau prin reducerea producerii acesteia

Secreția umorii apoase la nivelul proceselor ciliare poate fi scăzută prin:

- efectul unor medicamente administrate topic sau
- prin distrucția corpului ciliar (cu ultrasunete, dar mai ales cu laserul)





**A.MEDICATIA ANTIGLAUCOMATOASĂ
CARE SCADĂ SECRETIA UMORII APOASE**



1. Agoniștii adrenergici

- este medicamentul de referință
- este un agonist adrenergic selectiv (alfa-2)

Mecanism de acțiune

- inițial reduce debitul secreției umorii apoase (efect care diminuează în timp), ulterior ameliorează drenajul uveoscleral al umorii apoase

Farmacocinetică: vârful acțiunii este la 4-6 ore, durata efectului 8-12 ore

Mod de administrare:

- o picătură de Brimonidină 0,1 - 0,2% de 2-3 ori/ zi în monoterapie (controversat)
- de 2 ori/ zi în terapia adjuvantă sau în CF (Maleat de Timolol + Brimonidină, Brinzolamidă + Brimonidină)

Brimonidina



Brimonidina

Indicații

medicație adjuvantă
(linia a doua sau a treia)

medicație inițială posibilă (în GTN?)

Eficacitate

comparabilă cu a maleatului de timolol, dar prezervă mai bine câmpul vizual la pacienții cu GTN (neuroprotecție?)

eficacitatea Brimonidinei 0.2% este similară cu cea a brimonidinei folosită în concentrații mai mici (de 0.15% și 0.10%), dar care are drept conservant Purite

Brimonidina

Particularități

Brimonidina administrată la pacienții cu GTN scade PIO mai puțin decât maleatul de timolol, dar progresia deficitelor perimetrice este mai redusă

Reacții adverse

uscăciunea mucoasei nazale și bucale
alergie oculară
senzație de arsură/ usturime
oboseală, somnolență
bradicardie, hipotensiune sistemică

Contraindicații:

copii cu vârsta sub 2 ani
pacienții ce urmează tratament cu inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO)
afecțiuni cardiovasculare severe

2. Antagoniștii adrenergici (beta- blocanții)

a. Neselectivi

- **maleatul de timolol** este produsul de referință
- alte medicamente: carteolol, metipranolol, levobunolol

b. Selectivi

- **betaxolol** (beta-1 antagonist) efect inhibitor minim asupra receptorilor beta-2, ceea ce înseamnă că reacțiile adverse pulmonare sunt mai reduse

Mecanism de acțiune:

- scade producerea de umoare apoasă prin blocarea receptorilor beta de la nivelul corpului ciliar

Farmacocinetică:

- durata efectului 12-24 ore (soluție-gel)
- pierderea completă a efectului în 2-4 săptămâni

Mod de administrare:

- obișnuit o picătură de 2 ori / zi
- când se administrează sub formă de gel o singură picătură/zi
- combinațiile fixe:
 - o picătură / zi (analog prostaglandinic + maleat de timolol)
 - o picătură de 2 ori / zi (brimonidină + maleat de timolol, inhibitor al anhidrazei carbonice + maleat de timolol, pilocarpină + maleat de timolol)

Indicații

medicație inițială

medicație adjuvantă (fie în combinații fixe, fie în administrare concomitentă)



Eficacitate

BB neselectivi scad PIO cu 20-25%, iar cei selectivi cu 15-20%

degajarea presională este mai slabă în cursul nopții

Reacții adverse:

oculare sunt minore (hiperemie, uscăciunea ochiului, keratită punctată superficială)

sistemice sunt importante și interesează aparatul cardiovascular (bradicardie, bloc atrioventricular, hipotensiune arterială nocturnă), aparatul respirator (bronhospasm), sistemul nervos (depresie, oboseală, cefalee, anxietate etc.)

Contraindicații:

astm bronșic, bronhopneumopatie cronică obstructivă, bradicardie sinusală (sub 60 de bătăi pe minut), bloc atrioventricular de gradul 2 sau 3, insuficiență cardiacă



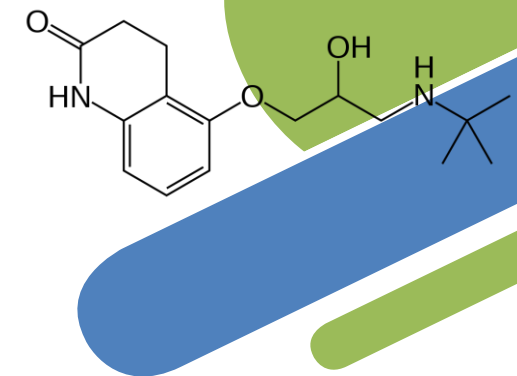
Timololul

- este cel mai utilizat beta-blocant neselectiv
- se prezintă sub formă de colir sau gel, cu sau fără conservant
- majoritatea combinațiilor fixe actuale conțin acest beta-blocant

Particularități

Betaxololul

- este cel mai utilizat beta-blocant selectiv
- acționează asupra receptorilor beta-1
- determină un efect hipotensor sensibil mai redus decât timololul
- mai ușor tolerabil de către pacienții cu risc de bronhospasm
- este și antagonist al canalelor de calciu, având efect vasodilatator și probabil, neuroprotector



Carteololul

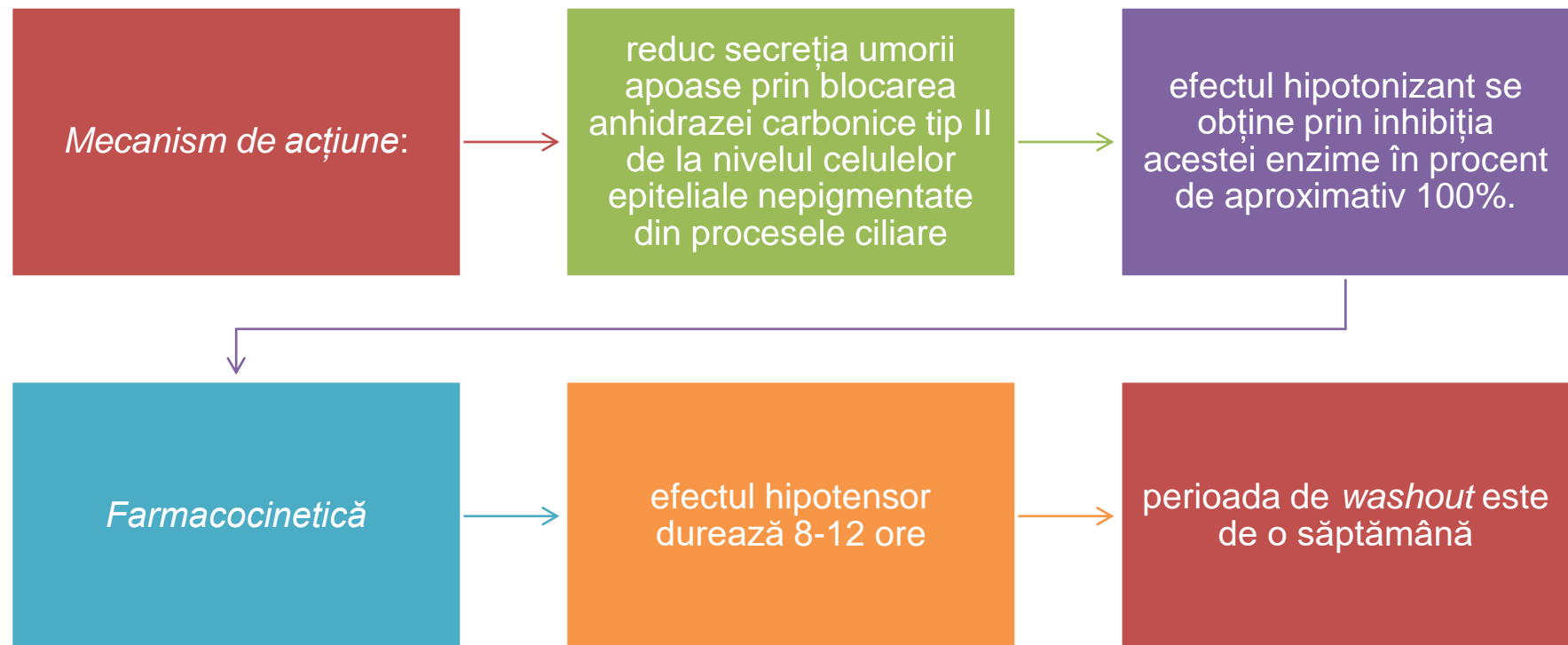
- activitate simpatomimetică intrinsecă (ASI) ce nu interferă cu efectul hipotensor.

3. Inhibitorii anhidrazei carbonice administrați topic



Medicamentele de referință sunt :

- **Dorzolamida 2%**
- **Brinzolamida 1%**



Mod de administrare:

- dorzolamida se administrează de 3 ori / zi în monoterapie și de 2 ori / zi în CF (maleat de timolol + dorzolamidă);
- brinzolamida se administrează de 2 ori / zi atât în monoterapie cât și în CF (maleat de timolol + brinzolamidă)
- CF brinzolamidă + brimonidină de 2-3 ori / zi

Indicații

- medicație adjuvantă administrată concomitent cu analogii prostaglandinici sau
- în combinație fixă cu beta-blocantele sau brimonidina.

Eficacitate

- ambele medicamente scad PIO cu aproximativ 15-20% când sunt utilizate ca agent terapeutic unic;
- eficacitatea pe termen lung este stabilă
- acetazolamida utilizată ca agent unic scade PIO cu 33%-40%

Reacții adverse

- *oculare* sunt: senzația de arsură, înțepătură, prurit ocular, conjunctivită și dermatoconjunctivită alergică etc. tolerabilitatea brinzolamidei este superioară dorzolamidei.
- *sistemice*:
 - stare de indispoziție, anorexie, depresie
 - discrazii sangvine
 - tulburări gastrointestinale (greață, gust metalic, diaree)
 - parestezii, urolitiază, depresia măduvei osoase, acidoză metabolică, cefalee, urticarie, angioedem.

Particularități



ameliorează fluxul
ocular de perfuzie

nu trebuie administrați
când endoteliul
corneean este afectat
(crește riscul
edemului corneean);

asocierea la
acetazolamidă nu
pare logică și nu
trebuie recomandată

combinațiile fixe au un
mare succes datorită
eficacității deosebite



4. Combinațiile fixe



Avantaje

- simplificarea regimului de administrare a medicamentelor
- eficacitate superioară fiecărui component și comparabilă cu cea a componentelor ei administrate concomitent (asociere liberă)
- rata mai scăzută a reacțiilor adverse, probabil din cauza volumului mai mic al conservanților



Dezavantaje

- majoritatea CF conțin maleatul de timolol și, în consecință, nu pot fi utilizate la pacienții ce au contraindicații la medicamentele beta-blocante
- lipsa de flexibilitate privind concentrația, ritmul de administrare, efectul sinergic în timp

1. Maleatul de timolol + dorzolamida

- scade PIO cel puțin comparabil (dacă nu mai mult) cu administrarea concomitentă a componentelor
- reducerea similară a PIO cu cea obținută cu latanoprost după 6 luni de tratament
- asocierea maleat de timolol + brinzolamidă are o eficacitate comparabilă, dar tolerabilitatea este mai crescută

2. Maleatul de timolol + analog prostaglandinic

- au demonstrat criteriul de noninferioritate (PIO obținută mai mare sau mai mică cu 1,5 mmHg)
- nu sunt diferențe semnificative între aceste CF ce au diverși analogi prostaglandinici și nici între ele și CF timolol + dorzolamidă



3. Maleatul de timolol + brimonidina

- eficacitate comparabilă cu cea a componentelor ei administrate concomitent
- degajarea presională este echivalentă cu cea indusă de CF timolol + dorzolamidă

4. Maleatul de timolol + pilocarpina

- particularitatea: folosirea unui medicament care ameliorează eliminarea umorii apoase pe calea trabeculară
- utilizarea acestei CF este limitată, din cauza reacțiilor adverse și a interacțiunii negative cu analogii prostaglandinici



5. Brimonidina + brinzolamida

- scad PIO prin reducerea producerii de umoare apoasă
- scăderea PIO este mai mare față de fiecare component folosit izolat
- reduce PIO atât în cursul zilei cât și în cursul nopții



se administrează de 3 ori/zi în SUA și de 2 ori/zi în restul lumii



asociată cu CF maleat de timolol + derivat prostaglandinic permite pacientului să aibă la dispoziție cele mai importante 4 clase de antihipertensive oculare în 2 flacoane



conform recomandărilor din ghidurile de referință în glaucom, combinațiile fixe nu trebuie folosite ca terapie inițială în GPUD



ar putea ameliora fluxul sangvin ocular și ar avea o influență neuroprotectoare

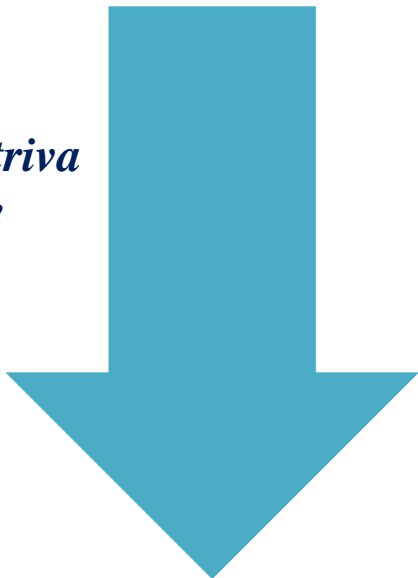


CF sunt utilizate *ca terapie adjuvantă* atunci când monoterapia generează un răspuns insuficient (analog prostaglandinic, beta-blocantele)



în contrast, unii clinicieni recomandă CF drept *terapie inițială* în glaucoame cu unghi deschis (mai ales secundare, dar și în cele primitive) avansate și cu PIO mare

*Argumentele împotriva
terapiei inițiale*



- să ne convingem că pacientul nu este nonresponder la fiecare din componentele CF
- avem oportunitatea flexibilizării tratamentului
- putem avea surpriza unui răspuns terapeutic surprinzător de bun la unul din componentele CF
- unele CF sunt echivalente în răspuns cu un singur medicament (analogi prostaglandinici)
- nu trebuie să ne grăbim!

- adiția în trepte echivalează cu pierdere de timp
- experiența clinică sugerează că PIO este prea mare pentru a fi coborâtă eficient de un singur medicament
- consecvență în atitudine (cu cât PIO este mai coborâtă, cu atât este mai bine)

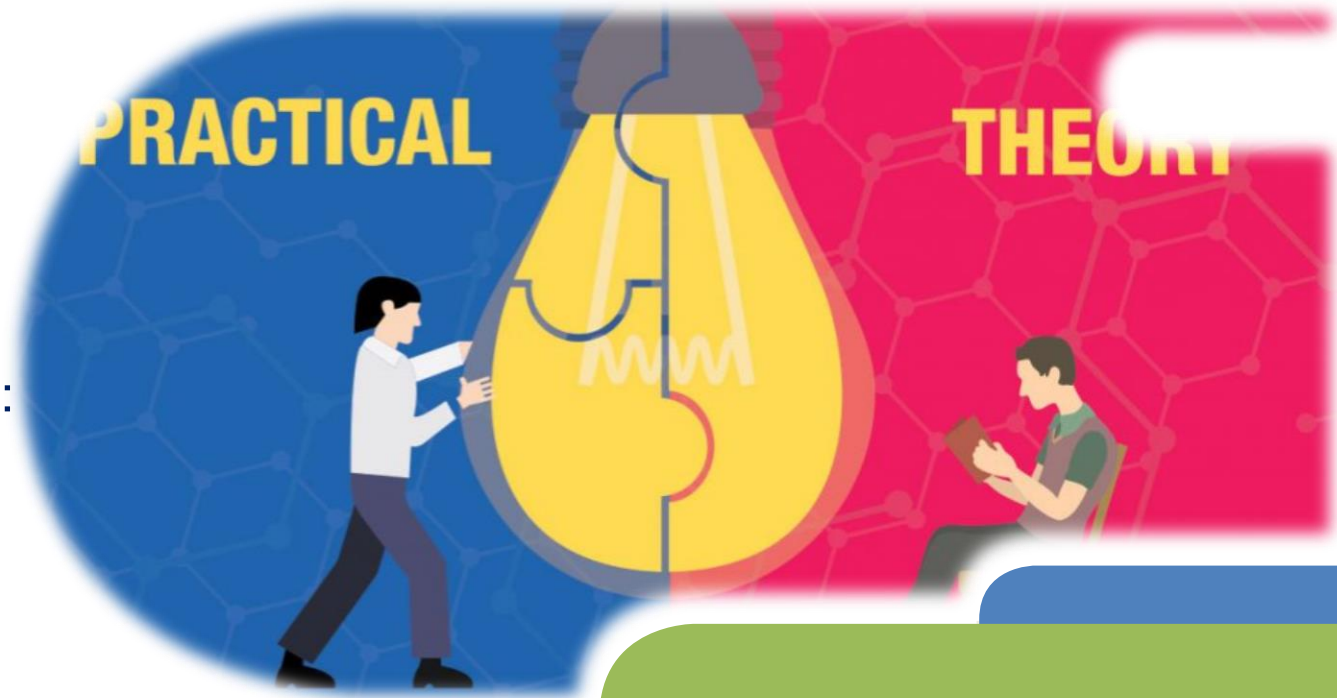


*Argumentele pentru terapia
inițială*



Atitudine practică

- ✓ folosirea inițială a monoterapiei
- ✓ introducerea rapidă a unui nou medicament când:
 - boala este avansată
 - PIO este ridicată
 - reducerea necesară a PIO nu poate fi obținută doar cu un singur medicament





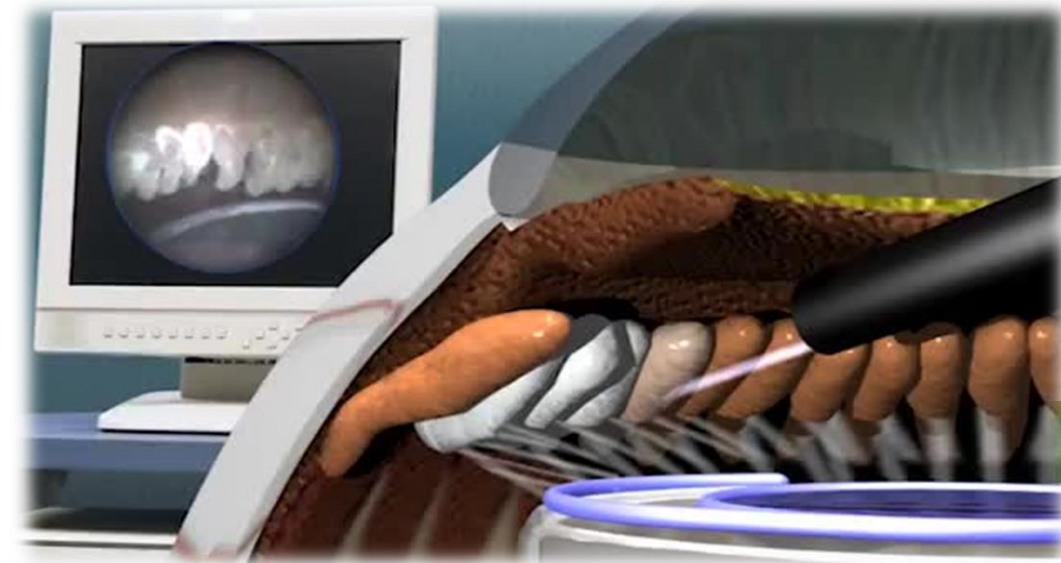
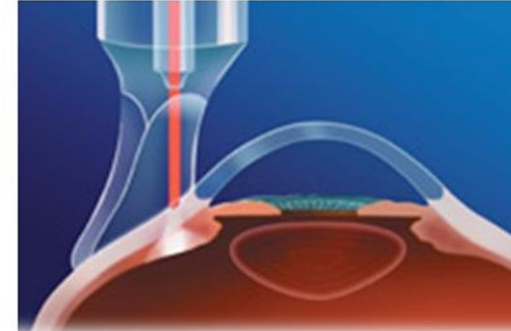
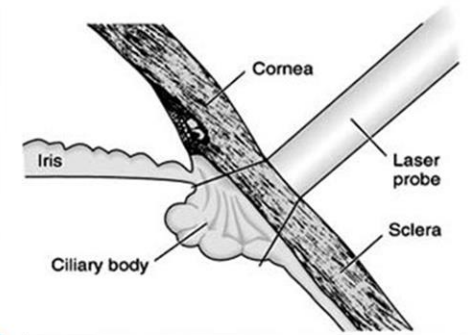
B. PROCEDURE CICLODISTRUCTIVE

Introducere

scad PIO prin acțiunea asupra proceselor ciliare care reprezintă sediul formării umorii apoase

distrucția corpului ciliar a fost efectuată cu diatermie (neperforantă și perforantă), crioterapie și în final cu laserul

astăzi se folosesc procedurile ciclodistructive cu laserul: ciclofotocoagularea transsclerală în mod continuu sau pulsant și ciclofotocoagularea endoscopică



Indicații

clasice

- rezervate cazurilor cu o acuitate vizuală scăzută,
- când tehnicile filtrante convenționale au eșuat
- la care chirurgia filtrantă are o rată crescută a eșecului (cicatrici conjunctivale, glaucom neovascular, glaucomul cauzat de uleiul siliconic).

actuale

- glaucoame nerefractare care au un potențial vizual bun
- operația combinată de glaucom și cataractă
- cazurile în care chirurgia filtrantă are un risc crescut al eșecului
- chirurgia inițială a GPUD !

Ciclofotocoagularea transsclerală cu laserul

Două tipuri de laser:

Laserul Nd:YAG

laserul cu diodă semiconductoare

laserul cu diodă (cel mai folosit) are o transmisie sclerală mai mică și o absorbție mai bună de către melanină

pentru același efect terapeutic el folosește cu 50% mai puțină energie față de laserul Nd:YAG.

ciclofotocoagularea transsclerală cu laserul cu diodă este în mod continuu și micropuls



MicroPulse P3™
With MicroPulse technology

For early to moderate stage
OUTFLOW



G-Probe™
SmartProbe

For moderate to late stage
INFLOW



G-Probe Illuminate™
With integrated transillumination

Ciclofotocoagularea transsclerală cu laserul în mod continuu



cel mai frecvent folosită



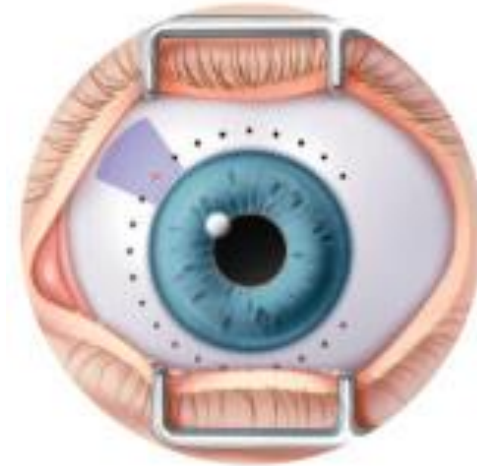
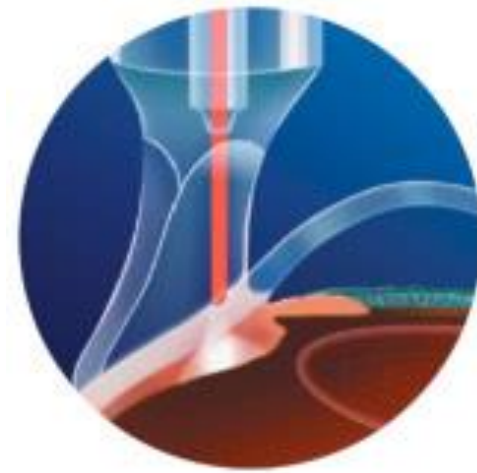
se adresează indicațiilor clasice și recente (pacienții cu GPUD și funcție vizuală bună)



produce distrucția epitelului ciliar asociată cu cea a vascularizației corpului ciliar



scăderea PIO se datorează acestui proces ablativ; secundar are loc și o creștere a fluxului uveoscleral



Tehnică

- Anestezia: peri sau retrobulbară
- Putere: 1500-2500mW timp de 1-3 secunde
- Se aplică 18-24 de spoturi transconjunctival pe 360 de grade (se evită meridianul orei 3-9)



Rezultate

rata de succes: 40% - 80%, iar retratamentul este necesar în 28% - 45% din cazuri

în glaucoamele moderate: succesul chirurgical complet - 50%; succesul chirurgical calificat - 81% (după un an de urmărire)

33% dintre pacienți au pierdut cel puțin 2 linii Snellen de acuitate vizuală



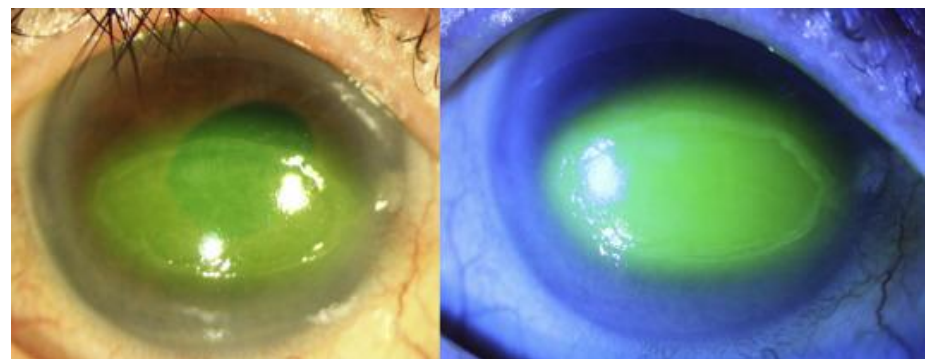
Complicații

*cele mai
frecvente:*

- scăderea acuității vizuale (până la absența percepției luminii)
- durere oculară
- hipotonie oculară, hemoragie vitreană
- ftizia globului ocular

mai rare:

- arsuri conjunctivale
- keratită neurotrofică
- hifemă
- eșecul grefei corneene



Ciclofotocoagularea transsclerală cu laserul în mod micropuls



energia laser transmisă discontinuu prin alternanța dintre o perioadă activă (on) și o perioadă de repaus (off)

această alternanță permite răcirea țesuturilor adiacente, evită afectarea de natură termică și scade reacțiile adverse colaterale

se eliberează pulsuri de energie în modul *on-and off* transmise spre corpul ciliar

pulsurile de energie (810 nm) sunt absorbite de melanina celulelor epiteliale pigmentate

Mecanism de acțiune



distrugerea parțială a corpului ciliar (printr-un efect termic sub nivelul prag) cu inflamația tranzitorie a acestuia

contractia fibrelor longitudinale ale mușchiului ciliar (efect pilocarpin-like)

activarea unor procese biochimice celulare (remodelarea matricei extracelulare)

scade PIO prin reducerea secreției umorii apoase și ameliorarea drenajului trabecular și uveoscleral



Indicații



GPUD înainte de a se recomanda trabeculectomia sau un sistem artificial de drenaj

după eșecul MIGS, a trabeculectomiei sau a sistemului artificial de drenaj

regulă generală:
procedeul poate fi utilizat înainte, în combinație cu sau după oricare opțiune terapeutică folosită în glaucom

Indicații actuale

Aria indicațiilor se extinde :

- spre zona prechirurgicală a bolii (ex: glaucom necontrolat sub terapie maximal tolerată: poate scădea PIO menținând medicația anterioară)
- la pacienții cu glaucom avansat și riscul crescut al operației filtrantei
- ca terapie adjuvantă operațiilor filtrante care devin insuficiente

Ciclofotocoagularea transsclerală cu laserul în mod micropuls

Tehnică

- anestezie peri sau retrobulbară, mai rar subconjunctivală
- parametrii folosiți: puterea variază între 1600 și 2000mW
- se tratează pe 360 de grade (se evită meridianul orar 3-9)
- duty cycle de 31.3% (timpul on este de 0.5 ms și timpul off este de 1.1ms pe ciclu)
- sonda laser plasată corect este mișcată uniform pe 180 de grade (în manieră dutevino) sub presiune timp de 80-120 de secunde
- se repetă procedura pe celelate 180 de grade



Rezultate

eficientă în scăderea PIO și a numărului de medicamente antiglaucomatoase la pacienții cu glaucom refractar

rata globală de succes (PIO sub 21 mmHg și reducerea PIO cu 20% față de baseline) este de 70%

rezultate promițătoare la pacienții cu potențial vizual bun: reducerea PIO cu cel puțin 20% la 85% dintre pacienți, iar AV este conservată

Studiu retrospectiv recent 2020

- include toate formele de glaucom la adult
- scăderea PIO cu 20% în 70% din cazuri (12 luni urmărire)
- nu reduce numărul de medicamente antiglaucomatoase
- efectul este mai important când PIO inițială este mai ridicată și când puterea este mai mare (relație doză-efect)

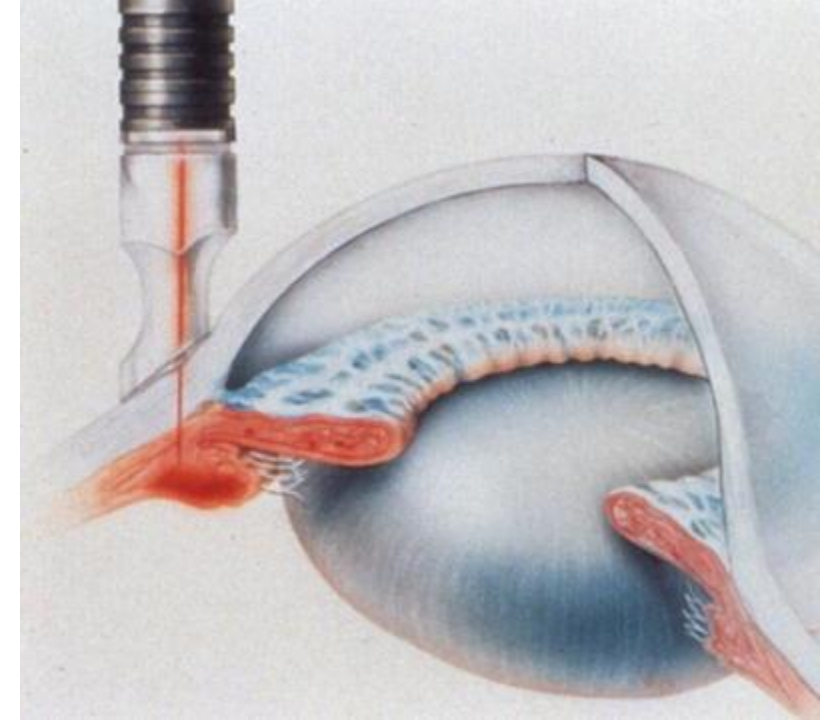
Varianta continuă versus varianta micropulsată (studiu prospectiv)

rata de succes la 18 luni este similară

scăderea medie a PIO (40%) este comparabilă

rata retratamentului și scăderea numărului de medicamente antiglaucomatoase sunt similare

frecvența complicațiilor și gravitatea acestora este mai mică decât după ciclofotocoagularea transsclerală continuă



Complicații

- mai frecvente: inflamația uveală, durere, creșterea PIO
- mai rare: scăderea acuității vizuale, hipotonia oculară și edemul cornean

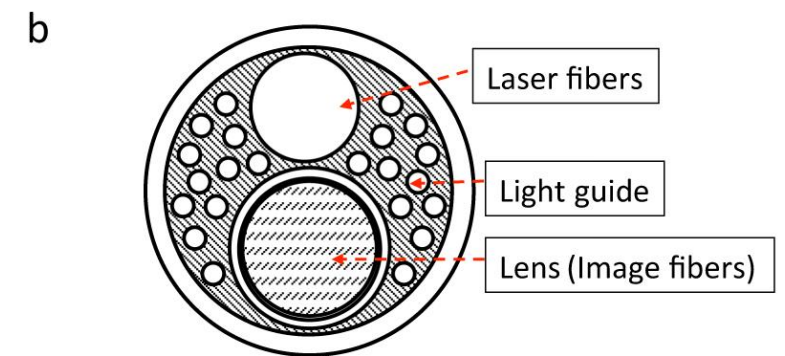
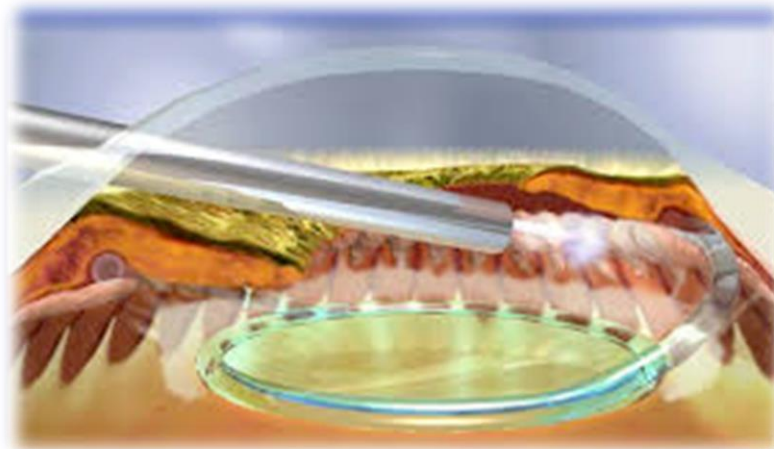
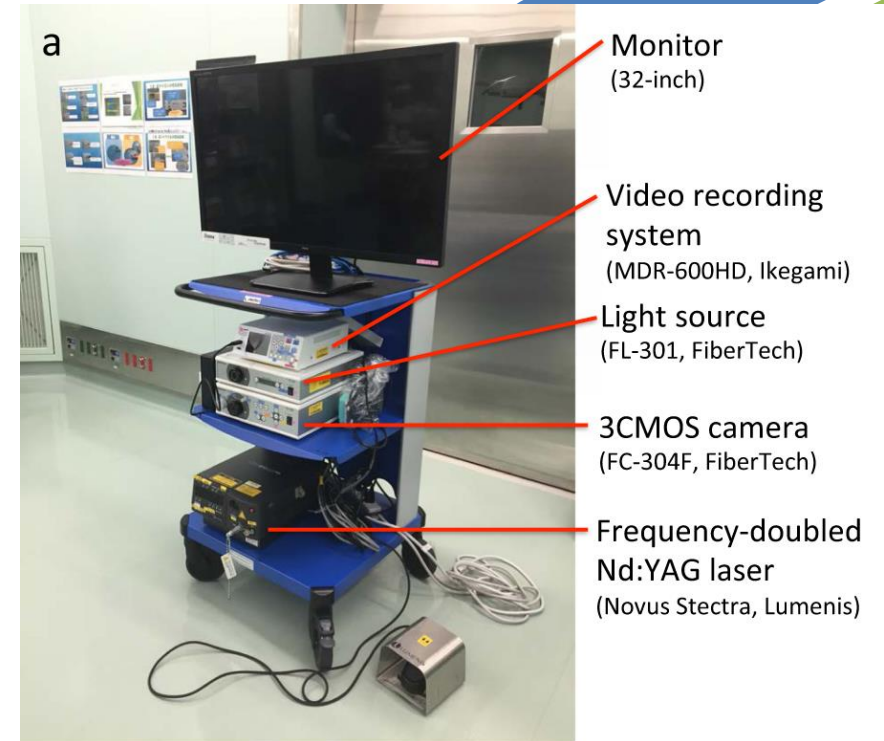
Concluzii

- alternativă eficientă și mai sigură pentru ciclofotocoagularea transclerală continuă
- eficacitate comparabilă cu cea a variantei continue, dar frecvența și gravitatea complicațiilor postoperatorii este mai mică
- indicațiile actuale sunt din ce în ce mai largi
- sunt necesare studii comparative cu un număr mare de cazuri și cu o perioadă lungă de urmărire



Ciclofotocoagularea laser endoscopică (ECP)

- procedeu intraocular prin care energia emisă de un laser cu diodă este direcționată spre procesele ciliare cu ajutorul unui sistem imagistic de fibre optice
- cel mai frecvent în combinație cu operația de cataractă, mai rar la pacienții cu afakie sau cu pseudofakie, extrem de rar la pacienții cu cristalin natural



Ciclofotocoagularea laser endoscopică (ECP)



Indicații

În diverse stadii ale glaucomului în special când se impune și operația de cataractă

poate fi efectuată pe un palier larg: de la pacienții cu glaucom moderat controlat medicamentos până la cei cu glaucom refractar

Tehnică

- anestezie peri sau retrobulbară
- abordul: cornean sau scleral sunt recomandate atunci când ECP se practică în combinație cu operația de cataractă
- prin pars plana se folosește la ochii cu pseudofak (este necesară și o vitrectomie anterioară)
- camera anterioară trebuie să fie aprofundată (cel mai bine cu Healon) și stabilă
- se introduce sonda laserului în camera anterioară și se menține vârful ei la 2 mm de procesele ciliare

Tehnică

- puterea este reglabilă; se pornește cu o putere mică (0.25W) care crește treptat (nu mai mult de 1.2W) odată cu timpul de expunere (0.5-2 secunde) până se observă contracția și albirea zonei ciliare
- procesele ciliare trebuie tratate cât mai complet posibil
- obișnuit se tratează corpul ciliar pe 245 de grade din circumferința sa
- tratamentul pe 360 de grade (necesită 2 incizii) scade mai mult PIO, reduce numărul de medicamente antiglaucomatoase și scade nevoia de retratament pentru eșecuri



Rezultate

Scade PIO cu
aproximativ 30% și
reduce numărul de
medicamente
antiglaucomatoase

*Operația combinată
faco+ECP versus operația
de cataractă*

- scăderea mai importantă a PIO după operația combinată
- reducerea mai mare a numărului de medicamente antiglaucomatoase după operația combinată

*ECP versus valva Ahmed la
pacienții cu trabeculectomie
eșuată*

- degajare presională comparabilă
- rata mai mică a complicațiilor postoperatorii grave (efuziunea coroidiană, îngustarea camerei anterioare) după ECP

*ECP + cataractă versus
facotrabeculectomie*

- rata de succes este similară în ambele grupuri
- grupul cu facotrabeculectomie are o rată de succes mai mare fără medicație adițională

*ECP versus ciclodistrucția
transsclerală (observații
clinice)*

- tratamentul este mai țintit
- durata intervenției este mai scurtă
- recuperarea este rapidă.

Complicații



mai frecvente:
inflamația oculară, creșterea PIO,
afectarea pupilară, hifema



mai rare:
scăderea acuității vizuale, hemoragia
vitreană, decolarea de coroidă





Concluzii



ECP combinat cu operația de cataractă este eficientă și are un profil de siguranță bun

sunt necesare studii prospective pe termen lung care:

să evalueze eficacitatea ECP

să o compare cu cea a trabeculectomiei sau a ciclodistrucției transsclerale cu laserul cu diodă



Concluzii generale



ciclofotocoagularea endoscopică este efectuată cel mai frecvent în combinație cu operația de cataractă

tehnicile moderne permit extinderea indicațiilor de la glaucoamele refractare spre glaucoamele ce au un bun potențial vizual sau care sunt controlate medicamentos

sunt necesare studii prospective pe termen lung care vor poziționa în mod adecvat aceste tehnici în arsenalul terapeutic al bolii glaucomatoase