



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА
Факултет по медицина
Катедра по очни болести и зрителни науки

Д-р Константина Григорова Кънчева-Бандрамалиева

Място и роля на хранителните добавки в офталмологичната практика

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР”
НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ „ОФТАЛМОЛОГИЯ”,
ШИФЪР 03.01.36

Научен ръководител:

Проф. д-р З. Златарова, д.м.н.

Официални рецензенти:

Чл.-кор. проф. д-р Хр. Групчева, д.м.н. FEBO, FICO (Hon), FBCLA

Варна, 2024 г.

Дисертационният труд съдържа 147 страници, включващи 10 таблици и 28 фигури. Цитирани са 465 литературни източници, от които 5 на кирилица и 460 на латиница. В приложение са добавени още 22 таблици. Представени са 7 глави, съответстващи на целта и поставените задачи и отговарящи на изискванията за оформление на дисертационния труд.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по очни болести и зрителни науки при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна на 14.10.24 г.

Научно жури

Външни Членове:

1. Доц. д-р Десислава Николаева Колева-Георгиева, д.м. – МУ-Пловдив
2. Доц. д-р Калина Златкова Трифонова-Славейкова, д.м. – Тракийски университет – Стара Загора
3. Проф. д-р Мариета Иванова Конарева-Костянева, д.м. – МУ-Пловдив

Резервен член: Доц. д-р Виолета Силви Чернодринска, д.м.

Вътрешни членове:

1. Чл.-кор. проф. д-р Хр. Групчева, д.м.н., FEBO, FICO (Hon), FBCLA
2. Доц. д-р Бинна Николаева Ненчева, д.м. – МУ-Варна

Резервен член: Доц. д-р Младена Николаева Радева, д.м. – МУ-Варна

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 15.01.25 от 08.30 ч. на заседание на научното жури в Катедра по очни болести и зрителни науки на МУ-Варна. Материалите по защитата са на разположение в Научния отдел на Медицински университет – Варна и са публикувани в страницата на Медицински университет – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	4
I. Въведение	6
II. Цел и задачи	9
III. Материали и методи	10
IV. Резултати	22
Резултати задача 1	23
Резултати задача 2	25
Резултати задача 3	26
Резултати задача 4	27
V. Обсъждане	43
VI. Обобщение	56
VII. Изводи	59
VIII. Приноси	61
IX. Публикации и участия в научни форуми	62
X. Резюме	63
1. Резюме на български език	63
2. Abstract	65
Благодарности	68

Използвани съкращения

ПОЪГ – първична откритоъгълна глаукома

МДСВ – макулна дегенерация, свързана с възрастта

AREDS – Age-related eye disease study

РГК – ретинни ганглийни клетки (Retinal ganglion cells)

ВОН – вътреочно налягане

ДЗН – диск на зрителния нерв

SAP – стандартна автоматизирана периметрия

OCT – оптична кохерентна томография

SD-OCT – спектрал-домейн OCT

ONH – Optic nerve head (Глава на оптичния нерв)

GCC – ганглийно-клетъчен комплекс / Ganglion cells complex

RNFL – ретинален неврофибрилерен слой / Retinal neurofiber layer

НФС – неврофибрилерен слой

FLV – focal loss volume

GLV – global loss volume

SITA – шведският интерактивен прагов алгоритъм

TD – общо отклонение / total deviation

PD – отклонение на модела / pattern deviation

GHT – анализ на полуполе на глаукома / Glaucoma Hemifield Test

MD – средно отклонение / Mean deviation

PSD – стандартното отклонение на модела / Pattern Standard Deviation

VFI – Visual field index (Индекс на зрителното поле)

GPA – Glaucoma Change Probability Maps / Карта за определяне на вероятните промени при глаукома

QoL – качество на живот

VEP – зрителни предизвикани потенциали

MPOD – оптичната плътност на макулния пигмент

OAS – пероралните антиоксидантни добавки

BCACs – антоцианини от касис

PERG – патерна електроретинография

mGCIPIL – вътрешният плексиформен слой на макулните ганглийни клетки

DHA – докозахексаенова киселина

ERM – епиретинална мембрана

Забележка: Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата съответства на номерацията в дисертационния труд.

Забележка: Екипът и главният изследовател декларират, че нямат финансов интерес и обвързаност с никой от споменатите търговски марки на използваните в изследването продукти, устройства или цитирани сайтове.

Глава I. Въведение

Слепотата е определена като най-тежката инвалидност. 80% от слепотата може да бъде избегната – 20% предотвратима и 60% лечима. Според глобалното проучване VISION 2020 в световен мащаб 1,1 милиарда души живеят със загуба на зрение. Прогнозите показват, че загубата на зрение ще се увеличи с 55%, или 600 милиона души, през следващите 30 години, основно поради два фактора – застаряващото население и промените в начина на живот (1).

Предвижда се глобалното население да нарасне с 25% до 2050 г., достигайки 9,7 милиарда. До 2050 г. броят на хората над 65 години почти ще се удвои, а на тези на възраст 80 или повече години ще се утрои. Това е тревожно, тъй като разпространението на загубата на зрение нараства с възрастта, поради установената връзка с повишено разпространение на катаракта, макулна дегенерация свързана с възрастта (МДСВ) и глаукома. Не само нарастването на населението и застаряването, но и начинът на живот пряко повлияват прогресията на загуба на зрение. Повишената урбанизация и образование, по-заседналият начин на живот на закрито, по-ниското качество на хранителните източници и произтичащото от това затлъстяване са допринесли за нарастване на разпространението на диабета и късогледството в световен мащаб (2). Това означава, че необходимостта от здравни услуги, свързани със загубата на зрение, ще нарасне през следващите години.

В близко бъдеще все по-необходимо ще е разработването на нови терапевтични стратегии в борбата с водещите причини за слепота, сред които според VISION 2020 са катаракта (15,2 млн.), следвана от глаукома (3,6 млн.), недостатъчно коригирана рефрактивна аномалия (2,3 млн.), МДСВ (1,8 млн.) и диабетна ретинопатия (0,86 млн.) (1,2). Една възможна и лесно приложима съпътстваща терапевтична възможност би било приложението на хранителни добавки с антиоксидантни и невропротективни свойства.

Според Националния институт по здравеопазване на САЩ хранителните добавки намират вече своето приложение в офталмологичната практика. Констатациите от проучванията за свързаните с възрастта очни заболявания (AREDS и AREDS2) предполагат, че добавки с витамини С и Е, лутеин и зеаксантин, меден оксид, бета-каротин и цинк могат да забавят прогресията на МДСВ. Има също някои доказателства, че

за популации с по-ограничен хранителен ресурс каротеноидите лутеин/зеаксантин могат да бъдат асоциирани с намаляване на прогресията на катаракта, но дали добавките биха били полезни за такива популации изисква допълнително проучване. Не се препоръчват хранителни добавки с витамин В12 за лечение на катаракта, въпреки че има някои данни, че такива хранителни добавки могат да забавят или предотвратят развитието на заболяването. Има някои ограничени доказателства, които предполагат, че хранителните добавки с омега-3 могат да играят роля в управлението на сухото око, но са необходими повече изследвания. Настоящите данни обаче не са така категорични, когато се касае за приложение на хранителни добавки при глаукома (3).

Почти 8 милиона души имат загуба на зрение поради глаукома, от тях: 3,6 милиона са слепи, а 4,2 милиона имат умерено до тежко увреждане на зрението. Така глаукомата е класирана като втората водеща причина за слепота и четвъртата водеща причина за умерено и тежко увреждане на зрението и следователно най-честата причина за необратима слепота и втората най-честа причина за необратимо умерено и тежко увреждане на зрението (1,2).

Глаукома като термин обединява група заболявания, протичащи с дегенеративна оптиконевропатия, която се характеризира с типични структурни патологични промени в диска на зрителния нерв и специфични функционални изменения в зрителното поле (4). Според последното 5-то издание на European Glaucoma Society определението гласи: „Първичната откритоъгълна глаукома е хронично, прогресивно, необратимо очно заболяване, което потенциално води до слепота, причиняващо увреда на диска на зрителния нерв и неврофибрилерния слой, с асоциирани дефекти в зрителното поле“ (5).

Към настоящия момент е очевиден фактът, че глаукомата е заболяване с мултифакторна патология, последствието от която е апоптоза на РГК. Този процес възниква вследствие на редица патогенетични механизми, включващи не само повишено ВОН, но и нарушение на авторегулацията, дефицит на невротрофични фактори, исхемия, глутамат индуцирана токсичност, нарушения на Ca^{2+} метаболизъм, оксидативен стрес, имунологични нарушения и др. Повишеното вътреочно налягане (ВОН) е най-добре характеризираният рисков фактор и единственият, който понастоящем подлежи на лечение. ВОН може да се понижи с капки за очи, лазерно лечение и други форми на хирургия, но не винаги това

предотвратява по-нататъшна дегенерация и загубата на зрително поле може да прогресира дори при лица, които никога не са имали документирано повишено ВОН. Поради тези причини има нужда от разработване на допълнителни терапевтични стратегии за забавяне и в идеалния случай предотвратяване на прогресивно увреждане на РГК при глаукома. Изучаването на алтернативни методи на лечение и предотвратяване прогресията на заболяването предизвиква все по-голям интерес сред изследователите. В тази връзка невропротекцията се явява един многообещаващ аспект в борбата с това коварно заболяване. Неврозащитата се фокусира върху подобряване на оцеляването и функцията на невроните. Освен това, извън неврозащитата, има нужда от разработване на подходи за подпомагане на възстановяването на зрението при пациенти с глаукома и с други форми на заболяване на зрителния нерв, които вече са загубили зрение поради увреждане на РГК.

Загубата на зрение, промените в зрителното поле, в съчетание с необходимостта от лечение и постоянен контрол на прогресията на заболяването корелират с ниското качество на живот при пациентите с глаукома. Високата честота и необратимост на промените в зрителните функции и свързаната с тях висока инвалидност нареждат глаукомата в групата на социално значимите заболявания.

Важно е да се разработват нови стратегии за лечение на пациентите с глаукома, които да спрат или забавят прогресията без да влошават качеството на живот. Необходими са допълнителни клинични проучвания, които да докажат мястото и ролята на невропротекцията в менажирането на глаукомата. Ако повече клинични проучвания с невропротектори подкрепят наличните лабораторни доказателства за ефекта на запазване на зрителното поле и предотвратяване на прогресията на глаукома, парадигмата на лечение ще се измести отвъд намаляването на ВОН и ще започне да се фокусира върху запазването на зрителната функция на пациентите както чрез невропротекция, така и чрез очна хипотония.

Глава II. Цел и задачи

Целта на изследването е да се проучи и документира използването на хранителните добавки **Миелооптик** и **Цитизин**, и да се анализира ефектът на приложението им като съпътстваща терапия при пациенти с ПОЪГ.

За постигане на тази цел са поставени следните задачи:

1. С помощта на компютърна периметрия и оптична кохерентна томография да се проследят функционалните и структурните промени в хода на заболяването ПОЪГ при пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които приемат и хранителна добавка Миелооптик по схема за период от 15 месеца.
2. С помощта на компютърна периметрия и оптична кохерентна томография да се проследят функционалните и структурните промени в хода на заболяването ПОЪГ при пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които не приемат хранителна добавка за период от 15 месеца.
3. С помощта на компютърна периметрия и оптична кохерентна томография да се проследят функционалните и структурните промени в хода на заболяването ПОЪГ при пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които приемат и хранителна добавка Цитизин по схема за период от 15 месеца.
4. С помощта на статистически методи да се сравнят резултатите, отчитащи прогресията на функционалните и структурните промени в трите групи, и да се оцени ефектът от използването на хранителните добавки като съпътстваща терапия в лечението на ПОЪГ.

Настоящото проучване е получило разрешение от Комисията по етика на научните изследвания на МУ-Варна за провеждането на научно изследване на тема „Влияние на хранителните добавки върху прогресията на първична откритоъгълна глаукома“ – Протокол/Решение № 103/ 27.05.2021

Глава III. Материал и методи

3.1. Материал

В настоящия труд е направено едно клинично проучване. В него са включени 180 очи на 90 болни (45 жени и 45 мъже) на възраст 50-75 години с ПОЪГ, провеждащи топикална антиглаукомна терапия. Пациентите са разделени на случаен принцип в три групи по 30 души (15 мъже и 15 жени) и са проследени за период от 15 месеца. Стойностите на ВОН на съответните пациенти са в границите на 14 - 21mmHg.

Пациентите от първата група (**ГРУПА А**) са приемали комбинирана хранителна добавка Миелооптик със следния състав: Куркума (100 mg), Уридин монофосфат (50 mg), Лутеин (10 mg), Витамин В3 (10 mg NE), Витамин В6 (6 mg), Витамин В1 (4 mg), Фолиева киселина (400 µg), Витамин В12 (10 µg).

Пациентите от втората група (**ГРУПА В**) не са приемали хранителна добавка.

Пациентите от третата група (**ГРУПА С**) са приемали по 2 таблетки Цитизин от 250 mg, което представлява прием на Цитиколин 500 mg/24 ч.

Хранителните добавки са прилагани под формата на продукт, разрешен за употреба в България:

- ✓ **Цитизин** (производител – Laboratorios virens SL Испания, вносител – Bioshield LTD България)
- ✓ **Миелооптик** (производител – Plantapol Испания, вносител – Naturpharma България)

Приемани са в стандартната дозировка, указана от производителя:

2 x 1 таб./ден Цитизин 250 mg перорално

1 ампула/ден Миелооптик перорално

Участниците в проучването са приемали хранителните добавки в два периода по 6 месеца, с интервал от 3 месеца без да ги приемат и са проследени общо за период от 15 месеца.

Критерии за включване на лицата:

- поставена диагноза „Първична откритоъгълна глаукома“
- възраст 50-75 години
- провеждане на топикална антиглаукомна терапия
- стойности на ВОН 14-21 mmHg
- подписано информирано съгласие за участие в проучването

Критерии за изключване:

- най-добра зрителна острота с корекция $< 0,5$
- намалена прозрачност на очните среди (катаракта, хемофтальм)
- съпътстващи невродегенеративни заболявания или заболявания на задния очен сегмент, които могат да повлияят резултатите на компютърната периметрия и оптичната кохерентна томография
- лошо качество на оптична кохерентна томография
- алергия или непоносимост към съставките на използваните хранителни добавки
- отказ от участие в проучването

3.2. Методи

Беше получено информирано съгласие от всички пациенти или техните близки, след като им бе дадено подробно описание на целите на изследването и процедурите, които ще бъдат извършени.

Пациентите бяха подбрани със сходна възраст и пол. Продължителността на заболяването и степента на глаукомното увреждане варират в различните групи, което според изследователите дава по-представителна извадка на пациентите, страдащи от ПОЪГ.

Преди започване на проучването всички пациенти са преминали пълен офталмологичен преглед, включително:

- анамнеза за очни и общи заболявания
- изследване на зрителна острота с най-добра корекция за всяко око по отделно
- тонометрия по Голдман
- индиректна офталмоскопия – използвана е +90 D леща и биомикроскоп при мидриаза

- гониоскопия – използвана е леща на Голдман
- пахиметрия – с ОСТ
- стандартизирана компютърна периметрия (SAP)
- оптична кохерентна томография (ОСТ)

Същите изследвания са проведени на 6-ия и на 15-ия месец от началото на проучването.

Ефектът от приложението на хранителните добавки е изследван чрез проследяване на динамиката във функционалните и структурните промени, настъпващи в хода на заболяването ПОЪГ с помощта на стандартизирана компютърна периметрия (SAP) и оптична кохерентна томография (ОСТ) за период от общо 15 месеца, при поддържане на ВОН в постоянни граници.

3.2.1. В настоящото проучване **стандартизирана компютърна периметрия (SAP)** е извършена с периметър **Humphrey Field Analyzer 2 (Carl Zeiss Meditec)** (фиг 8.).

HFA 2 е златен стандарт за диагностициране и управление на глаукома. Той включва различни стратегии за тестване, включително Full Threshold, FastPac, SITA Fast 24-2 и SITA Standard 24-2. SITA се адаптира към отговорите на пациента, като използва оптимално информацията, съдържаща се в отговорите на пациента, и непрекъснато прецизира измерванията. Това гарантира точен и проникателен анализ на зрителното поле на пациента. HFA2 включва статистически софтуер STATPAC-2, който сравнява резултатите от тестовете със собствени възрастови нормативи и бази данни за глаукома. Това позволява експертен анализ на промените в зрителното поле на пациента във времето. Характеристиките му включват: контрол на фиксацията, Heijl-Krakau монитор за сляпото петно, видео монитор за очи и проследяване на погледа. Софтуерът разполага със следните функции: анализ на едно поле (SFA), Глаукома хемифилд тест (GHT), индекс на зрителното поле (VFI), анализ на прогресията (GPA).

Технически спецификации

Максимален диапазон (градуси)	89
Продължителност на стимула	200 мс
Разстояние за тестване на зрителното поле	30 см
Фоново осветление	31.5 ASB
Прагова тестова библиотека	24-2, 30-2, 10-2, Макула, 60-4, назална стъпка
Стратегии за прагов тест	SITA Standard, SITA Fast, Full Threshold, FastPac
Стимул	Бяло на бяло
Размери на стимула	Голдман I-V



Фиг. 8. Изследване на зрителното поле с Zeiss HFA 740i Visual Field Perimeter

В случая изследванията за проучването са проведени с размер III на стимула, използваната програма е 30-2 и Full Threshold стратегия. За статистическа оценка в проучването са подбрани само достоверни периметрични изследвания. Надеждността се определя с помощта на стандартни критерии за степен на загуба на фиксация под 20%, фалшиво

положителни отговори под 33% и фалшиво отрицателни отговори под 33%. Средната стойност на чувствителността на зрителното поле се изчислява от софтуера на машината и се представя като средно отклонение (MD), стандартно отклонение на модела (PSD) и VF индекс (VFI). За определяне на ефекта от хранителните добавки върху прогресията на ПОЪГ в настоящата работа са анализирани глобалните индекси MD и PSD. Подбрани са само пациенти с вече диагностицирана и проследявана глаукома, и процедурата за извършване на SAP не е нова за никой от пациентите.

Периметричните изследвания са класифицирани като глаукомни съгласно критериите на Hoddap-Parish-Anderson:

- ✓ glaucoma hemifield test – извън норма
- ✓ комбинация от три или повече некраеви точки в локализация, типична за глаукомен дефект, всички с понижена чувствителност на графиката pattern deviation $p < 5\%$ и поне една с понижена чувствителност на графиката pattern deviation $p < 1\%$
- ✓ PSD с честота по-малка от 5% сред здравата популация

Дефектите трябва да бъдат потвърдени най-малко от два теста на зрителното поле.

В проучването са включени пациенти в различни стадии на заболяването, класифицирани спрямо опростената класификация на Hoddap (EGS 5), а именно:

- ✓ ранна глаукомна загуба $MD \leq -6 \text{ dB}$
- ✓ умерена глаукомна загуба $-6 \text{ dB} > MD \leq -12 \text{ dB}$
- ✓ напреднала глаукомна загуба $MD > -12 \text{ dB}$

3.2.2. За определяне на структурните промени в настоящото проучване с **оптичната кохерентна томография (OCT)** е използван **RTVue XR Model Avanti Scanner, Optovue, Version 2018.1.1.63**. (фиг. 9). Той е спектрален домейн SD-OCT от най-ново поколение, предлагащо пълен обхват от изследвания на преден и заден очен сегмент. Притежава и AngioVue™ Imaging System, която позволява едновременно триизмерно (3D) структурно изображение на ретината и генериране на анфас карти на кръвния поток. **Технологията SharpVue** осигурява изключително детайлни В-сканирания до 12 mm, използвайки 70 000 сканирания в секунда, ексклузивно 2-фазово

намаляване на шума, VTRAC проследяване в реално време, 5 μm тъканна разделителна способност и DCI (дълбоко хориоидално изображение).



Фиг. 9. Изследване на морфологичните характеристики с RTVue XR Model Avanti Scanner, Optovue

Технически спецификации Optovue RTVue XR OCT

ОСТ камера:	70 000 А-сканирования / секунда
Оптическа разделителна способност: (в тъкан)	Аксиална разделителна способност: 5 μm
Обхват на сканиране:	Дълбочина на аксиално изображение: 2 до 3 mm (в зависимост от протокола) Напречно: 2 mm до 12 mm
Размер на изображението (ретина):	3x3mm, 6x6mm HD, 8x8mm

Размер на изображението (оптичен диск) 4,5 × 4,5 mm HD, 6x6 mm HD

Зрително поле: 12x9 мм

Минимален диаметър на зеницата 2.5mm

Дължина на вълната на сканиращия лъч: $\lambda = 840 \text{ nm}$

Регулиране на фокуса (диоптри) -15D до + 20D

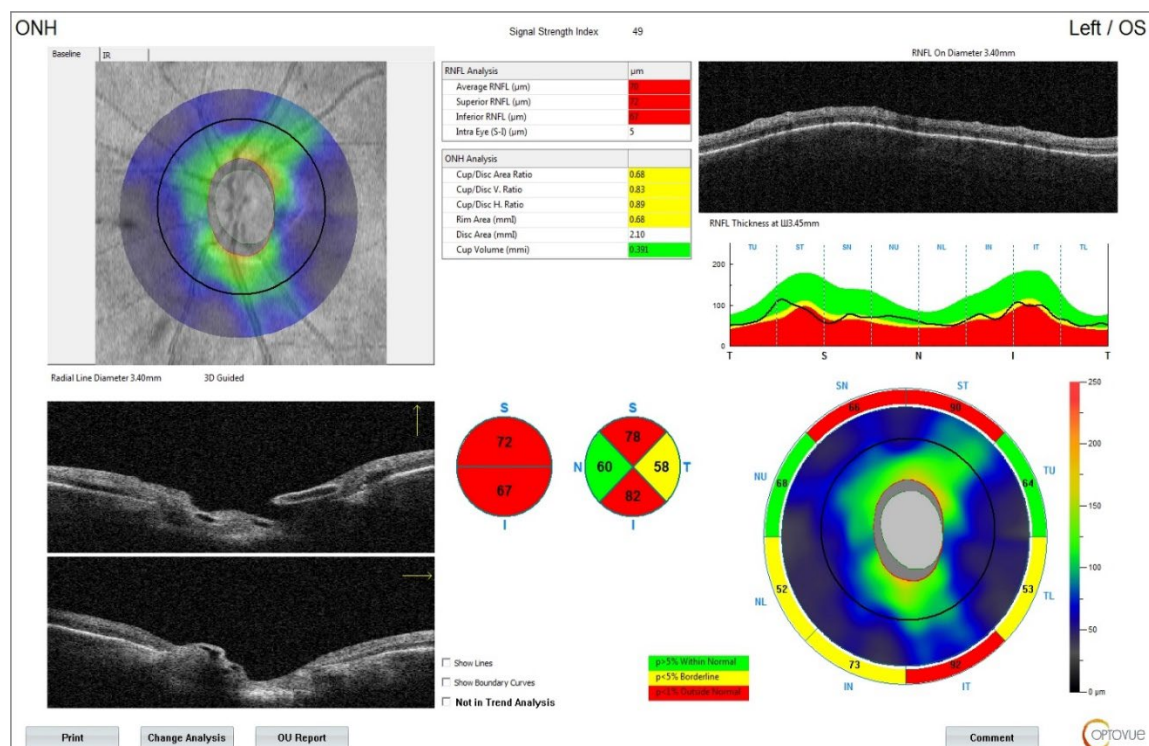
Протоколите за изследване зависят от очната патология и целта на изследването: AngioVue, Retina, Nerve Fiber, Cornea.

За диагностика и проследяване на структурните промени при глаукома се използва протокола Nerve Fiber, който обхваща: 3D disc Analysis, ONH Analysis и GCC Analysis. ONH анализът обхваща измервания на RNFL (Average RNFL, Superior RNFL, Inferior RNFL) и измервания на параметрите на ДЗН (Cup/Disc Area Ratio, Cup/Disc V.Ratio, Cup/Disc H. Ratio, Rim Area, Disc Area, Cup Volume). Анализът на ганглийно-клетъчен комплекс (GCC) обхваща: Average GCC, Superior GCC, Inferior GCC и параметри на фокална загуба на обем (FLV%) и глобална загуба на обем (GLV%), които повишават чувствителността и специфичността на анализа на GCC.

Патентованите алгоритми на Optovue позволяват точна оценка на главата на зрителния нерв и нервните влакна на ретината. Предоставено е сравнение с голяма нормативна база данни с параметри на ДЗН. Цветно кодирана карта на дебелината на RNFL позволява бърз „първи преглед“. В тази карта на дебелината топлите цветове (червени и оранжеви) съответстват области с дебел RNFL, а по-студените сини представляват по-тънки области.

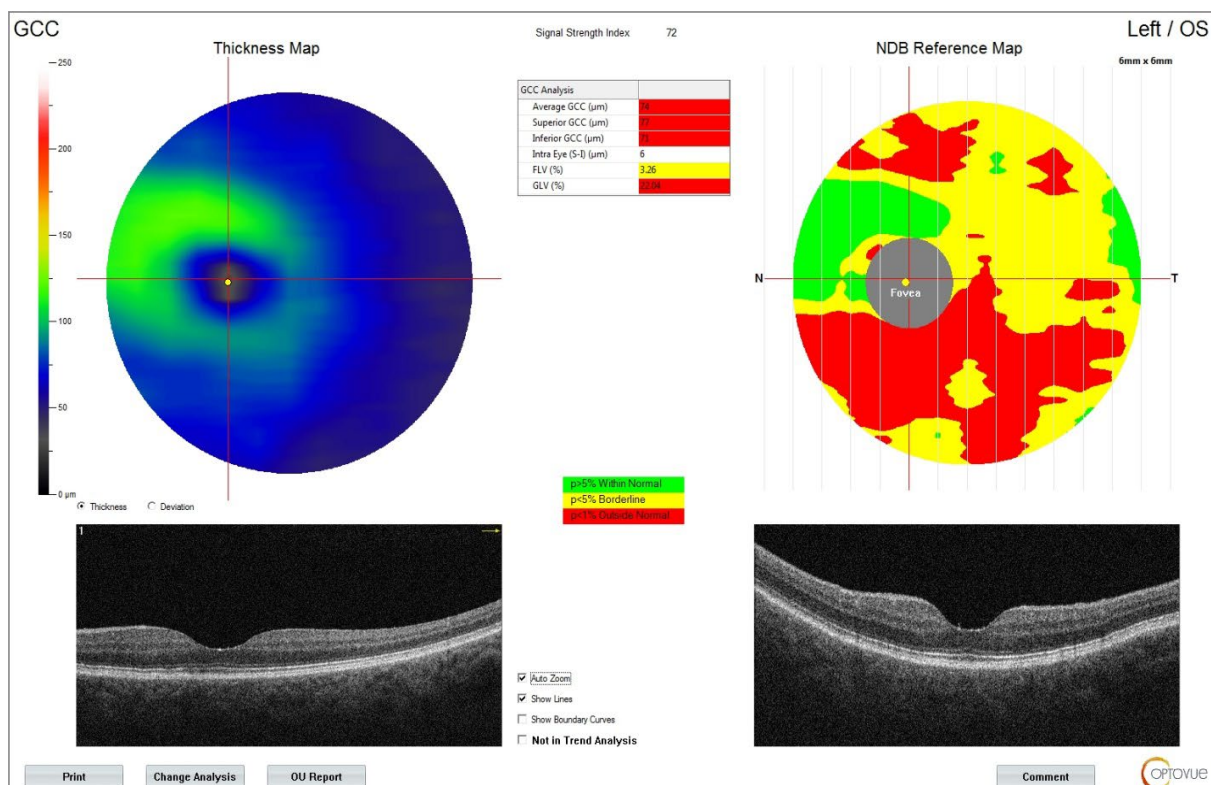
Кривите на профила на ДЗН осигуряват визуално представяне на невроретиналния ръб и дебелината на RNFL в модел „TSNIT“: започвайки с темпоралната дебелина, преминавайки към горната, назалната, долната и обратно към темпоралната както за ръба, така и за дебелината на RNFL. Графиката TSNIT се генерира от окръжност с диаметър от 3.45 mm, която е центрирана на ДЗН. Измерванията на дебелината на перипапиларния RNFL са представени в отчета като 8 секторни измервания. Кривите на невроретиналния ръб и RNFL профила са насложени върху цветовото кодиране. Въз основа на референтната база данни жълтите пиксели се считат за „гранични“ и означават, че само 5% от нормите попадат в този диапазон, а червените пиксели се считат за „извън норма“ и

представляват под 1% от нормативната база данни. Фиг. 10. представлява разпечатка на анализа на ONH.



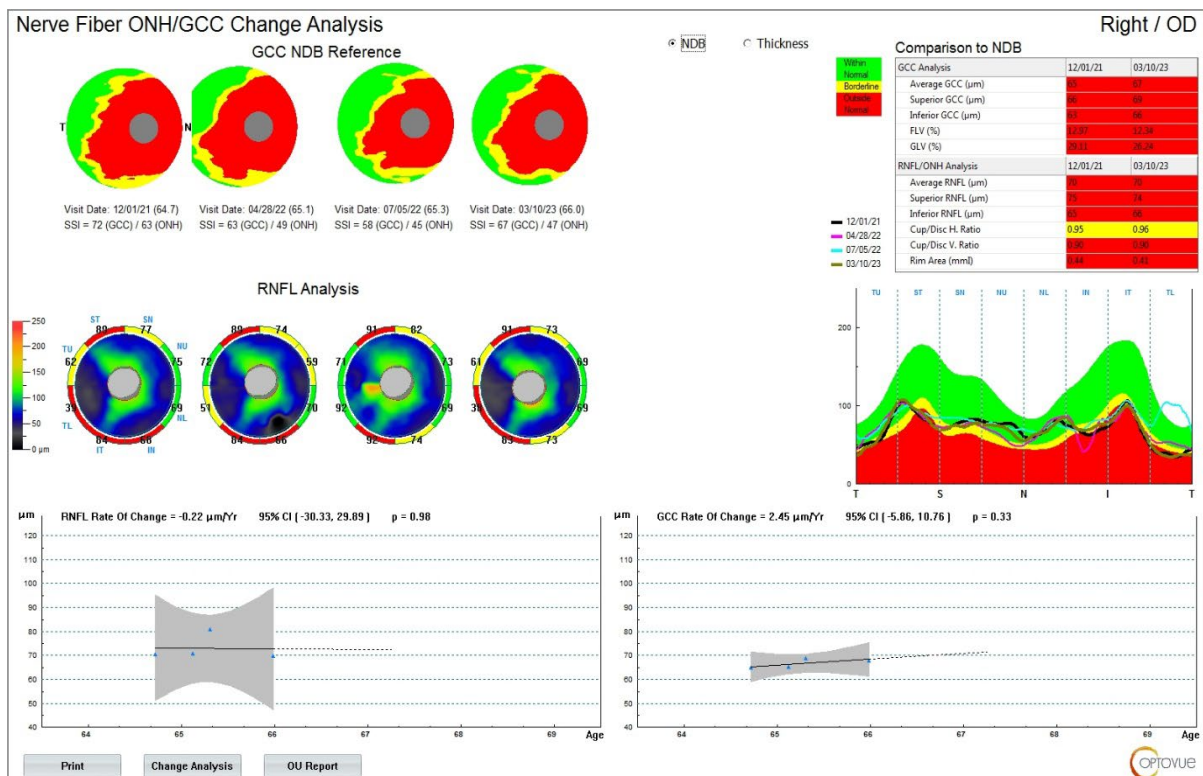
Фиг. 10. Разпечатка на ONH анализ на пациент с RTvue SD-OCT

Топографската карта на GCC е центрирана на 0,75 mm темпорално спрямо фовеята, покриваща квадратна мрежа от 7×7 mm върху макулата и състояща се от 15 В-сканирания, разположени на 0,5 mm едно от друго. Дебелината на GCC се изчислява в рамките на кръгла макулна област с диаметър 6 mm и обхваща зоната от вътрешната лимитираща мембрана до външната граница на вътрешния плексиформен слой (т.е. измерва дебелината на вътрешните 3 слоя на макулата). Фиг. 11. онаглеждава разпечатка на измерените параметри от GCC анализа.



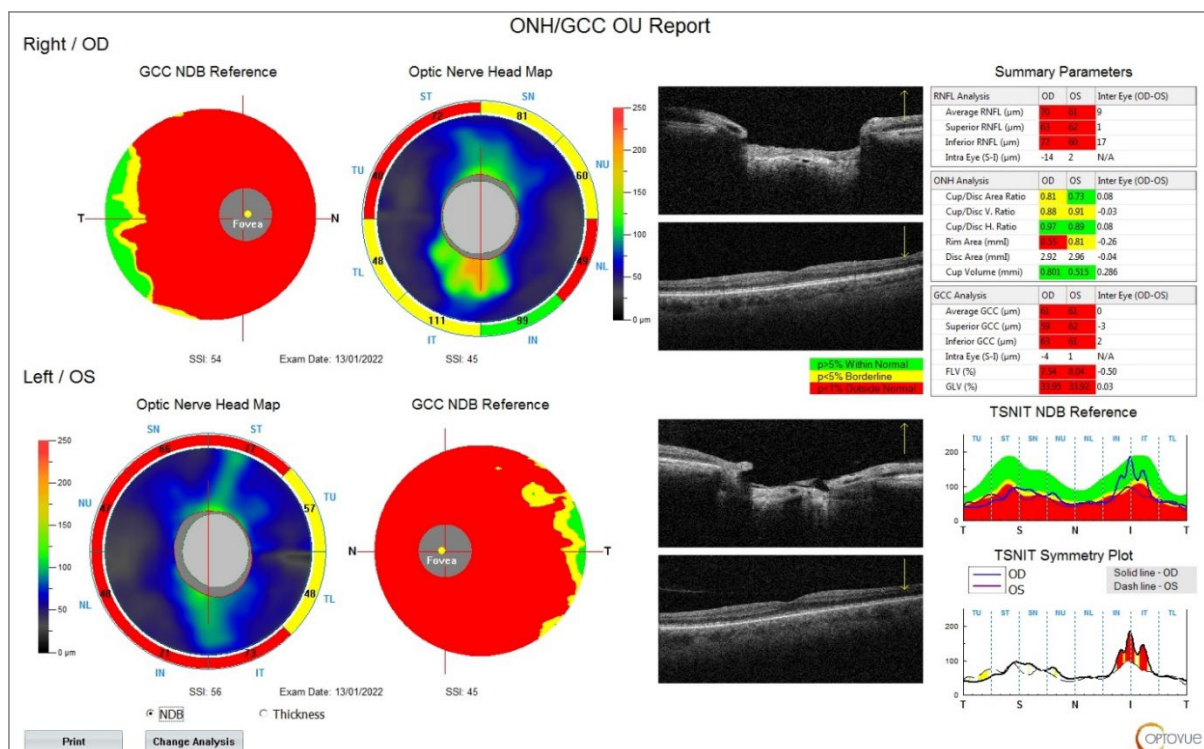
Фиг. 11. Разпечатката на GCC анализ на пациент с RTvue SD-OCT

Обобщеният отчет за промените в нервните влакна с TREND анализ (фиг. 12) предоставя изчерпателно представяне на данни, което улеснява оценката и прогресията на заболяването. Патентовани алгоритми определят границата на оптичния диск и моделите на съдовете, за да осигурят надеждна оценка на промените на RNFL, ДЗН и GCC във времето.



Фиг. 12. Разпечатката на отчета за промяна на ONH/GCC с RTvue SD-OCT

За настоящото проучване от обобщен анализ Summary ONH/GCC Report (фиг. 13) са взети под внимание следните параметри: средната дебелина на перипапиларния RNFL (RNFL Ave), дебелината на RNFL в горната половина (RNFL Sup) и дебелината на RNFL в долната половина (RNFL Inf). Генерираните от GCC модула и анализирани от нас параметри в настоящото клинично проучване са: средната дебелина (GCC Ave), дебелината на горната и долната половици на GCC (GCC Sup и съответно GCC Inf).



Фиг. 13. Разпечатката на ONH/ GCC OU Summary Report на пациент с RTvue SD-OCT

Непосредствено преди извършване на OCT сканиранията са поставяни изкуствени сълзи при необходимост и пациентите са били подканвани да премигат неколkokратно с цел подобряване качеството на слъзния филм и съответно качеството на изображението.

Тонометрията по Голдман е била извършвана между 14 и 16 ч., преди изследванията SAP и OCT.

На 6-и и 15-и месец и трите групи са преминали цялостен очен преглед, включително SAP и OCT. В допълнение, в група А и С, приемащи добавките Миелооптик и Цитизин, бяха оценени възможни странични ефекти при всяка от визитите. Само данните на пациентите от трите групи, завършили 6-месечния и 15-месечния курс, бяха сравнени и статистически анализирани.

Оценените параметри са както следва: MD (dB) и PSD (dB), измерено със SAP; средна дебелина на RNFL (RNFL Ave); дебелина в горна (RNFL Sup) и долна (RNFL Inf) половина; средна дебелина на GCC (GCC Ave), дебелина в горна (GCC Sup) и долна (GCC Inf) половина, измерена с OCT.

Статистическо оценяване

Всички анализи бяха извършени с помощта на софтуер SPSS (IBM Corp. Армонк, Ню Йорк) версия 24.0. За всички тестове нивото на значимост беше определено на $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.
3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
4. **Дисперсионен анализ и t-тест за сравнение на различията между групите и вътре в групите** за проверка на хипотези за наличие на връзка между изследваните параметри.

Изпълнението на изискванията за данни за параметричен анализ (нормалност и хомогенност на дисперсията) се оценява чрез специфични тестове (Колмогоров-Смирнов и Ливайн). Групи А, В и С бяха сравнени с еднофакторен ANOVA за всеки параметър. В допълнение, вътрешногруповите времеви изменения на параметрите беше оценен с t-теста на Стюдънт за повтарящи се измервания.

5. Корелационен анализ на Pearson

Корелациите между базовите критерии и техните вариации съответно след 6 и 15 месеца бяха оценени с помощта на параметричния (Pearson) тест.

Глава IV. Резултати

На таблица 1 и 2 са представени демографските данни и стойностите на ВОН на трите групи пациенти преди започване на проучването, на 6-и и на 15-и месец. И трите групи са с еднакво разпределение по пол, приблизително еднаква възраст и приблизително еднакви стойности на ВОН и не се отчитат статистически значими промени за целия период на наблюдение. Средните стойности на ВОН за целия 15-месечен период са Група А – средно 14,7 mmHg, за Група В – средно 14,1 mmHg, а за Група С – средно 14,4 mmHg. Таблица 3 представя разпределението на стадията на глаукома в трите групи според опростената класификация на Hodapp (EGS 5). Таблица 4 представя топикалната антиглаукомна терапия в групите.

Таблица 1. Разпределение на болните с ПОЪГ по възраст, пол за група А, В и С преди началото на проучването, след 6 месеца и след 15 месеца

Възраст	в началото		след 6 месеца			след 15 месеца		
	Mean	SD	Mean	SD	p	Mean	SD	p
Група А	65,77	7,31	66,77	7,31	p> 0,05	67	7,31	p> 0,05
Група В	64,5	7,92	65,07	7,92	p> 0,05	65,57	7,92	p> 0,05
Група С	66,5	6,69	67	6,69	p> 0,05	67	6,69	p> 0,05
Пол (м/ж)	15/15		15/15			15/15		

Таблица 2. Средни стойности на ВОН за група А, В и С преди началото на проучването, след 6 месеца и след 15 месеца

ВОН (mmHg)	- в началото		след 6 месеца			след 15 месеца		
	Mean	SD	Mean	SD	p	Mean	SD	p
Група А	14,2	1,14	14,9	1,67	p= 0,31	15	1,21	p= 0,21
Група В	13,9	1,31	14,4	1,55	p= 0,28	14,1	1,3	p= 0,38
Група С	14,5	1,2	15	1,05	p= 0,47	13,8	1,42	p= 0,61

Таблица 3. Разпределение на стадите на болните с ПОЪГ в група А, В и С според опростената класификация на Hodapp

Стадии	Брой очи Група А	Брой очи Група В	Брой очи Група С
MD $\leq$ -6 dB	46	49	43
-6 < MD $\leq$ -12 dB	8	8	9
MD > -12 dB	6	3	8

Таблица 4. Топикална терапия на болните с ПОЪГ в група А, В и С

Топикална терапия	Брой пациенти Група А	Брой пациенти Група В	Брой пациенти Група С
Простагландинов аналог/ простагландин	11	12	14
Бета Блокер	2	3	0
Карбоанхидразен инхибитор	0	1	1
Комбинация Карбоанхидразен инхибитор + Бета Блокер	8	7	5
Комбинация Простагландинов аналог + Бета Блокер	6	5	6
Комбинация Простагландинов аналог + Бета Блокер + Карбоанхидразен инхибитор	3	2	4

1. Резултати по задача 1

С помощта на компютърна периметрия и оптична кохерентна томография да се проследят функционалните и структурните промени в хода на заболяването ПОЪГ при пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които приемат и хранителна добавка Миелооптик по схема за период от 15 месеца.

На таблица 5 са показани средните стойности на параметрите MD и PSD, измерени със SAP, и параметрите RNFL и GCC, измерени с OCT, за група А, преди и след прием на хранителната добавка Миелооптик.

Таблица 5. Наблюдаваните параметри за група А за периода на проследяване

Параметри	Група А в началото		Група А - след 6 месеца		Група А – след 15 месеца		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
MD (dB)	- 5,35	4,83	- 4,76	4,47	-4.61	4,41	p<0,05
PSD (dB)	4,02	2,84	3,32	2,39	3,11	2,36	p<0,05
RNFL Ave (μm)	81,87	15,08	84,41	16,98	85,3	16,83	p<0,05
RNFL inf (μm)	80,93	14,89	83,53	16,52	85	16,46	p<0,05
RNFL sup (μm)	82,68	16,45	85	17,53	85,58	17,73	p<0,05
GCC Ave (μm)	84,76	12,97	87,15	16,56	88,38	16,76	p<0,05
GCC inf (μm)	84,43	13,89	87,38	17,11	88,47	17,32	p<0,05
GCC sup (μm)	84,58	13,9	86,87	16,86	88,3	16,85	p<0,05

Първият 6-месечен период на проследяване на пациентите от **група А** показва, че имат ефективно подобряване на наблюдаваните параметри, като средното MD се е понижило с 11%, средното PSD е намаляло с 17%, а средните стойности на RNFL и GCC са статистически по-високи от началните средно с 2%-3% за 6 месеца. В последващия 6-месечен период (след 3-месечна пауза на Миелооптик) при пациентите от група А се установи, че има статистически значимо подобрене на всички изследвани параметри като средното MD се е понижило с 4%, средното PSD е намаляло с още 7%, а средните стойности на RNFL и GCC са статистически по-високи от 6-месечните им стойности средно с 1%-2% за 9 месеца.

От таблица 5 се вижда, че след 15 месеца средните стойности на MD на група А са се понижили с **0,74 dB** ($p<0,05$), а средните стойности на PSD на група А са намалели с **0,91 dB** ($p<0,05$) в сравнение с тези в началото. След 15 месеца средните стойности на RNFL Ave на група А са се повишили с **3,43(μm)** ($p<0,05$), а средните стойности на GCC Ave са се повишили с **3,62(μm)** ($p<0,05$) в сравнение с началните.

2. Резултати по задача 2

С помощта на компютърна периметрия и оптична кохерентна томография да се проследят функционалните и структурните промени в хода на заболяването ПОЪГ при пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които не приемат хранителна добавка за период от 15 месеца.

На таблица 6 са представени средните стойности на параметрите MD и PSD, измерени със SAP, и параметрите RNFL и GCC, измерени с OCT, на пациентите от група В, които не са приемали хранителни добавки по време на 15-месечното проследяване.

Таблица 6. Наблюдаваните параметри за група В за периода на проследяване

Параметри	Група В - в началото		Група В - след 6 месеца		Група В – след 15 месеца		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
MD (dB)	-3,78	3,29	-3,93	3,36	-3,99	3,34	p<0,05
PSD (dB)	3,07	2,08	3,3	2,19	3,41	2,29	p<0,05
RNFL Ave (μm)	88,56	13,25	87,5	13,31	85,2	13,38	p<0,05
RNFL inf (μm)	87,57	12,44	86,73	12,95	85,18	13,18	p<0,05
RNFL sup (μm)	90,92	12,57	89,25	12,76	86,78	13,19	p<0,05
GCC Ave (μm)	86,81	11,27	85,53	11,21	84,06	11,21	p<0,05
GCC inf (μm)	86,85	11,88	85,53	11,11	84,05	11,3	p<0,05
GCC sup (μm)	87,38	10,85	86,08	11,11	84,63	11,18	p<0,05

През първия 6-месечен период на проследяване пациентите от **група В** имат влошаване на проследяваните параметри със статистическа значимост 95%, като средното MD се е влошило с 4%, средното PSD се е влошило със 7%, а всички останали показатели (RNFL Ave, RNFL inf, RNFL sup, GCC Ave, GCC inf, GCC sup) са статистически по-ниски от началните, като RNFL Ave се е понижило с 1%, RNFL inf се е понижило с 1%, RNFL sup се е понижило със 1,84%, GCC Ave – с 1,45%, GCC inf – с 1,5% и GCC sup – с 1,5% за 6 месеца. В следващия 9-месечен период на пациентите от група В се установи, че има статистически значимо влошаване на всички изследвани параметри, като средното MD се е влошило с още 1,7%, средното PSD се е влошило с още 3%, а всички останали показатели (RNFL Ave, RNFL inf, RNFL sup, GCC Ave, GCC inf, GCC sup) са статистически по-ниски от 6-месечните им стойности средно с 1%-2% за 9 месеца.

От таблица 6 се вижда, че след 15 месеца средните стойности на MD на група В са влошени с **0,22dB** ($p<0,05$), а средните стойности на PSD са влошени с **0,35dB** ($p<0,05$) в сравнение с началото. В края на периода на проследяване средните стойности на RNFL на група В са се понижали с **3,37(μm)** ($p<0,05$), а средните стойности на GCC на група В са се понижали с **2,75(μm)** ($p<0,05$) в сравнение с началото.

3. Резултати по задача 3

С помощта на компютърна периметрия и оптична кохерентна томография да се проследят функционалните и структурните промени в хода на заболяването ПОЪГ при пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които приемат и хранителна добавка Цитизин по схема за период от 15 месеца.

На таблица 7 са показани средните стойности на параметрите MD и PSD, измерени със SAP, и параметрите RNFL и GCC, измерени с OCT, за група С, преди и след прием на хранителната добавка Цитизин.

Таблица 7. Наблюдаваните параметри за група С за периода на проследяване

Параметри	Група С - в началото		Група С - след 6 месеца		Група С – след 15 месеца		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
MD (dB)	- 5,85	5,91	- 5,79	5,82	-5,53	5,6	$p<0,05$
PSD (dB)	4,06	2,53	4,05	2,56	3,66	2,35	$p<0,05$
RNFL Ave (μm)	80,98	14,99	80,91	15,13	82,26	14,75	$p<0,05$
RNFL inf (μm)	79	15	79,72	14,4	81,75	14,82	$p<0,05$
RNFL sup (μm)	83,38	15,87	83,17	15,58	83,53	15,44	$p<0,05$
GCC Ave (μm)	80,23	11,46	80,55	11,40	82,11	11,53	$p<0,05$
GCC inf (μm)	79,33	11	79,45	10,86	81,28	10,66	$p<0,05$
GCC sup (μm)	81,37	13	81,7	12,7	83,02	12,83	$p<0,05$

Първият 6-месечен период на проследяване на пациентите от **група С** показва, че MD се е понижило с 0,9%, средното PSD на пациентите се е намалило с 0,3%, средното RNFL се е влошило с 0,1% и средното GCC се е подобрило с 0,4% за 6 месеца. В последващия 6-месечен прием на Цитизин (след 3-месечна пауза) при пациентите от група С се установи, че има статистически значимо подобрение на всички изследвани параметри, като

средното MD се е понижило с 4,7%, средното PSD се е намалило с още 10%, средното RNFL се е подобрило с 1,7% и средното GCC се е подобрило с 2%.

След 15 месеца средните стойности на MD на група С са подобрили с **0,31dB** ($p<0,05$), а средните стойности на PSD на група С са подобрили с **0,37dB** ($p<0,05$) в сравнение с началото. В края на периода средните стойности на RNFL на група С са подобрили с **1,29(μ m)** ($p<0,05$), а средните стойности на GCC на група С са подобрили с **1,89(μ m)** ($p<0,05$) в сравнение с началото.

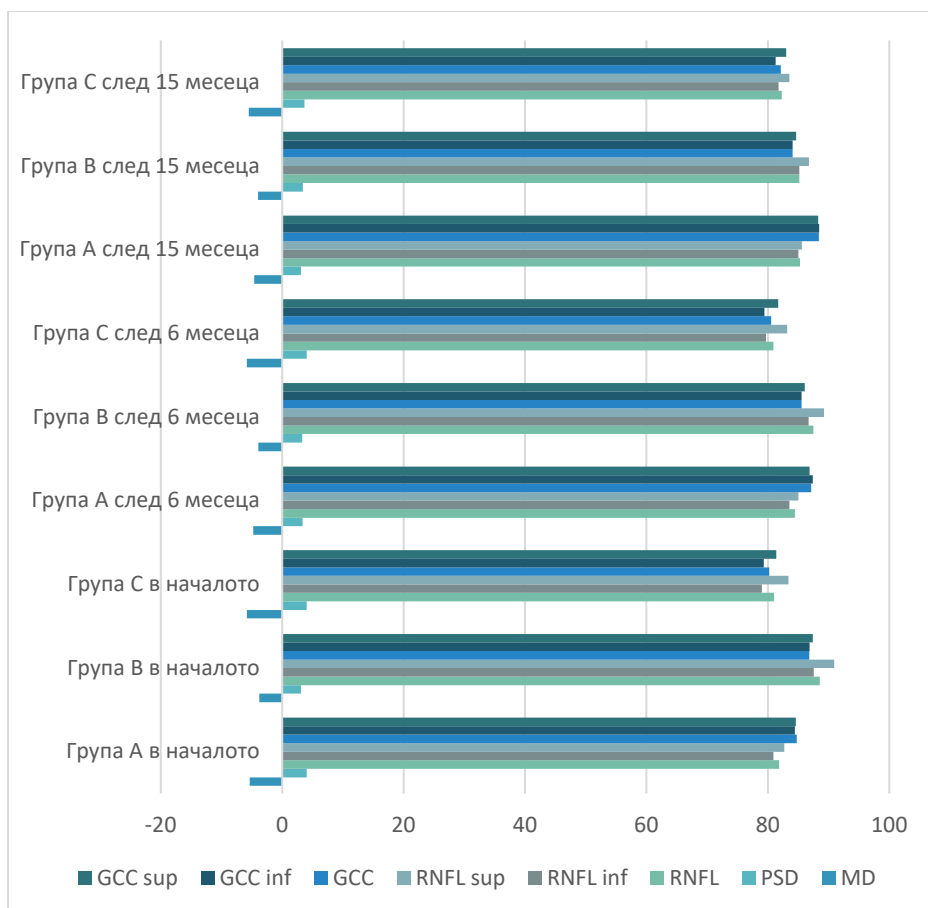
4. Резултати по задача 4

С помощта на статистически методи да се сравнят резултатите, отчитащи прогресията на функционалните и структурните промени в трите групи, и да се оцени ефектът от използването на хранителните добавки, като съпътстваща терапия в лечението на ПОЪГ.

- **Дескриптивен анализ**

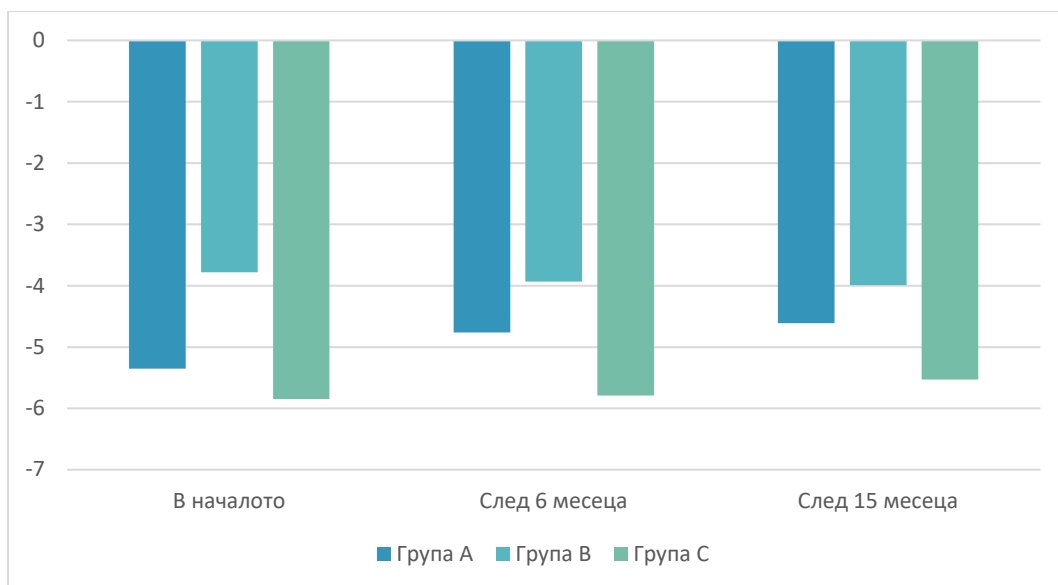
Проведено е статистическо сравнение на демографските данни и параметрите, които са проследявани със SAP и OCT за група А (пациенти с глаукома, приемащи Миелооптик), за група В (пациенти с глаукома, не приемащи добавки) и за група С (пациенти с глаукома, приемащи Цитизин) в началото на изследването, след 6 и след 15 месеца. Трите групи са сравними по критериите пол, възраст и измерено ВОН.

Следващата фиг. 14 представя сравнителен анализ между проследяваните параметри в началото, след 6 и след 15 месеца.



Фиг. 14. Сравнителен анализ между параметрите в началото, след 6 и след 15 месеци за трите изследвани групи

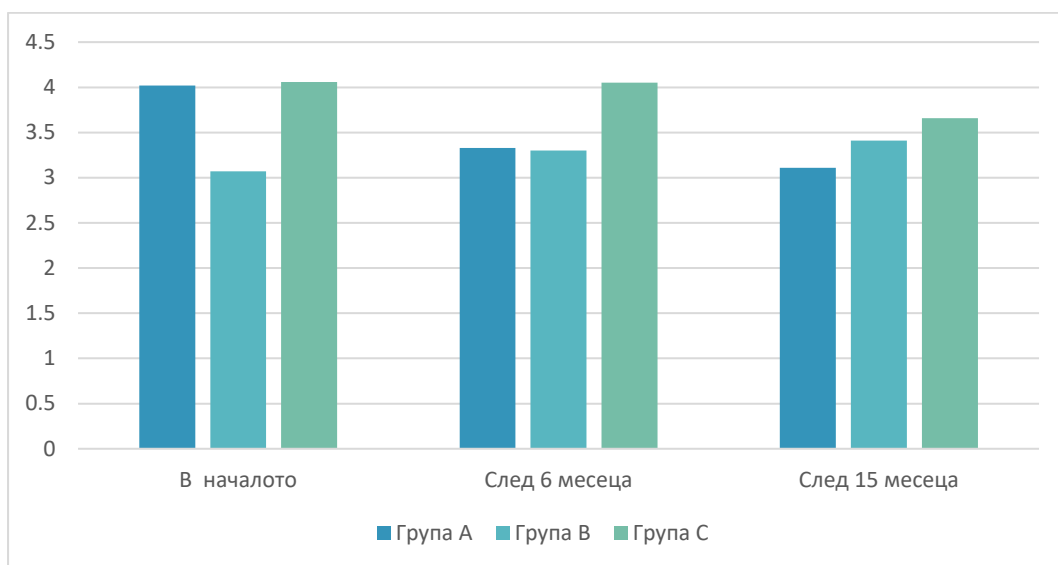
Следващата фиг. 15 показва средните стойности на MD (dB), измерени със стандартна автоматизирана периметрия (SAP), на вертикалната ос, при пациенти, приемащи Миелооптик (група А), при пациенти, които не приемат добавка (група В) и при пациенти приемащи Цитизин (група С) преди започване на терапията, след 6-месечно и 15 месечно проследяване.



Фиг. 15. Сравнение на средните стойности на MD (dB) в началото, след 6-месечна и 15-месечна терапия за групи А, В и С

От фиг. 15 се вижда подобряване на средното MD с 15% след 15-месечен прием на добавката Миелооптик, подобряване на средното MD с 5,6% след 15-месечен прием на добавката Цитизин и влошаване на показателя при пациентите от група В с 5,7% за 15 месеца.

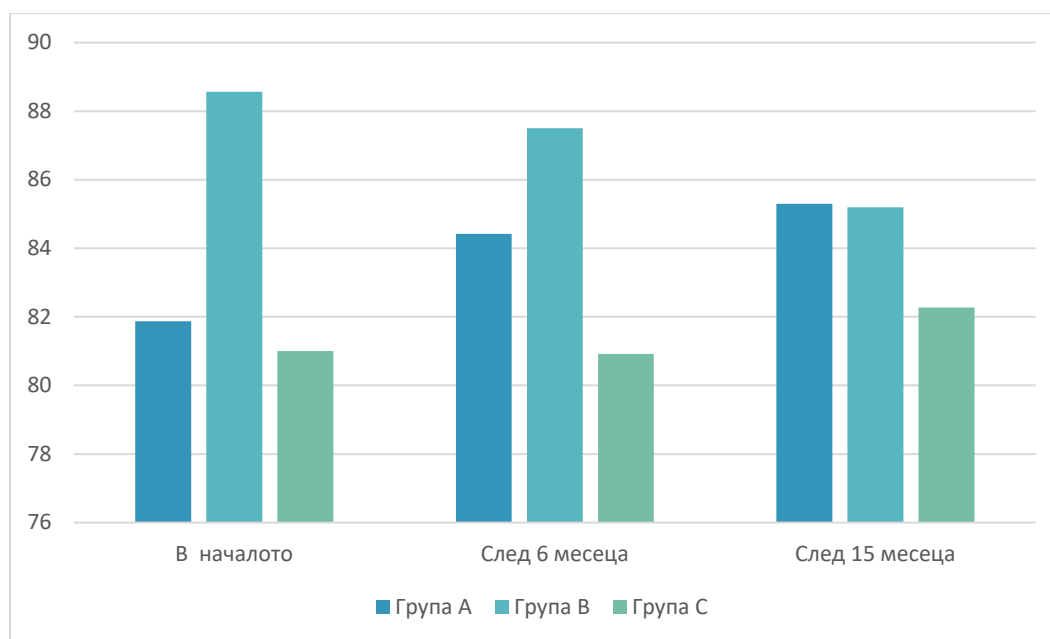
Следващата фиг. 16 презентира сравнение на средните стойности на PSD, на вертикална ос, при пациенти, приемащи Миелооптик (група А), при пациенти, които не приемат добавка (група В), при пациенти, приемащи Цитизин (група С) преди започване на терапията, след 6-месечно и 15-месечно проследяване.



Фиг. 16. Сравнение на средните стойности на PSD (dB) в началото, след 6-месечна и 15-месечна терапия за групи А, В и С

От фиг. 16 се вижда подобряване на средното PSD с 23% след 15-месечен прием на добавката Миелооптик, подобряване на средното PSD с 10,3% след 15-месечен прием на добавката Цитизин и влошаване на показателя при пациентите от група В с 10% за 15 месеца.

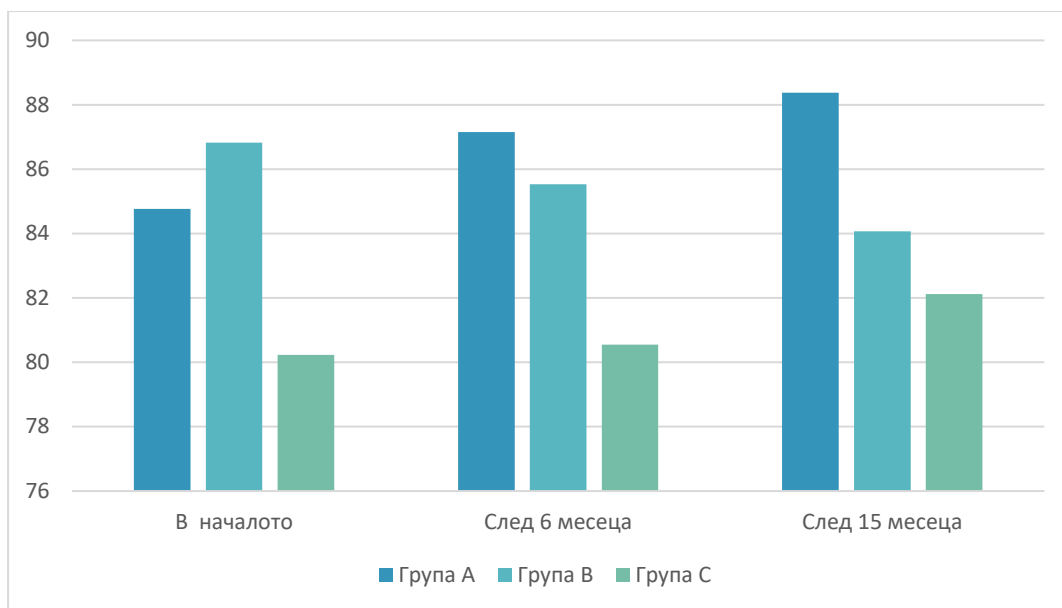
Следващата фиг. 17 презентира сравнение на средните стойности на RNFL, на вертикална ос, при пациенти, приемащи Миелооптик (група А), при пациенти, които не приемат добавка (група В), при пациенти, приемащи Цитизин (група С) преди започване на терапията, след 6-месечно и 15-месечно проследяване.



Фиг. 17. Сравнение на средните стойности на RNFL(μm) в началото, след 6-месечна и 15-месечна терапия за групи А, В и С

От фиг. 17 се вижда подобряване на средното RNFL с 4% след 15-месечен прием на добавката Миелооптик, подобряване на средното RNFL с 1.6% след 15-месечен прием на добавката Цитизин и влошаване на показателя при пациентите от група В с 3.8% за 15 месеца.

Следващата фиг. 18 презентира сравнение на средните стойности на GCC, на вертикална ос, при пациенти, приемащи Миелооптик (група А), при пациенти, които не приемат добавка (група В), при пациенти, приемащи Цитизин (група С) преди започване на терапията, след 6-месечно и 15-месечно проследяване.



Фиг. 18. Сравнение на средните стойности на GCC(μm) в началото, след 6-месечна и 15-месечна терапия за групи А, В и С

От фиг. 18 се вижда подобряване на средното GCC с 4% след 15-месечен прием на добавката Миелооптик, подобряване на средното GCC с 1.6% след 15-месечен прием на добавката Цитизин и влошаване на показателя при пациентите от група В с 3% за 15 месеца.

• Корелационен анализ

Анализът на корелацията между стойностите на изследваните параметри в началото и вариациите на същите параметри по време на проследяването след 6 и след 15 месеца позволява да се оцени дали базовите стойности влияят върху откритите вариации.

MD са в много висока статистически значима корелация с 95% вероятност със съответните си стойности след 6 и 15 месеца и за трите групи – съответно са равни на 0,98 и 0,98 за група А; 0,99 и 0,99 за група В; 0,99 и 0,99 за група С.

PSD са в много висока статистически значима корелация с 95% вероятност със съответните си стойности след 6 и 15 месеца и за трите групи – съответно са равни на 0,93 и 0,94 за група А; 0,99 и 0,99 за група В; 0,99 и 0,99 за група С.

RNFL Ave са в много висока статистически значима корелация с 95% вероятност със съответните си стойности след 6 и 15 месеца и за трите групи – съответно са равни на 0,94 и 0,94 за група А; 0,99 и 0,98 за група В; 0,99 и 0,99 за група С.

GCC Ave са в много висока статистически значима корелация с 95% вероятност със съответните си стойности след 6 и 15 месеца и за трите групи – съответно са равни на 0,89 и 0,88 за група А; 0,99 и 0,98 за група В; 0,99 и 0,99 за група С.

За изчисляване на надеждността на скалата на измерванията се интерпретира коефициентът алфа на Кронбах. Коефициентът има стойности над 0,9 по всички критерии и за трите групи, което показва, че скалата е надеждна.

Следователно положителното изменение е настъпило за всички пациенти от група А и група С поради приема съответно на Миелооптик и Цитизин, а влошаването на проследяваните параметри е настъпило при всички пациенти от група В в рамките на наблюдавания 6 и 15-месечен период. Параметрите на пациентите от група А се подобряват в по-висока степен от тези на група С. Наблюдава се статистически значима силна корелационна връзка между двойките критерии MD-PSD и RNFL Ave-GCC Ave и за трите изследвани групи. Възрастта, полът и ВОН не са определящи и за трите групи по време на проучването.

- **Съпоставка на параметрите между групите и вътре в групите с t-тест на Стюдънт, Уилкоксън и еднофакторен дисперсионен анализ**

От статистическия анализ на разликите между оценените параметри на всяка група с t-тест на Стюдънт ($p < 0,05$) следва, че за пациентите от трите групи има статистически значим ефект по всички параметри след 15-месечния период на наблюдение. След първия 6-месечен прием на Миелооптик за група А имаме статистически значим ефект по всички параметри в сравнение с началните, като той е по-слабо изразен при параметрите GCC Ave, GCC Inf и GCC Sup. Статистически значим ефект в посока подобрене за група С се наблюдава след втория 6-месечен прием на Цитизин. След 15-месечния период на наблюдение в група А се установява статистическо значимо подобряване на проследяваните параметри, което е

по-силно от установеното статистически значимо подобряване на параметрите при група С. При група В има ясно изразен статистически значим ефект в посока на влошаване на всички параметри.

Резултатите от еднофакторния дисперсионен анализ показват, че трите групи не са различни по отношение на оценените параметри както в началото, така и след 6 и 15 месеца. При трите групи има промяна при изследваните стойности, като при група А е в посока умерено подобряване, при група С – в посока леко подобряване, и при група В – в посока влошаване на показателите.

Тестът на Фридман (Friedman) е непараметрична алтернатива на еднофакторния дисперсионен анализ за свързани извадки. Прилагаме този тест за група А, В и С по всички проследявани параметри и той установява, че има статистическа значима разлика между наблюдаваните параметри в началото, след 6 и 15-месечния период за трите групи.

Тестът на Уилкоксън сравнява по двойки проследяваните параметри за дадена група за 0 и 6 месеца, за 6 и 15 месеца, за 0 и 15 месеца и установява, че има статистически значимо различие между тези двойки ($p \leq 0,05$). Налице е статистическо значимо подобряване по всички проследявани параметри на група А, статическо значимо влошаване на всички съответни параметри на група В. За група С също е налице статистическо значимо подобряване на параметрите съгласно теста на Уилкоксън, но не е открита статистическа значима разлика в стойностите на MD, PSD и RNFL Ave в началото и тези след първото 6-месечие.

- **Статистическо сравнение на темповете на промяна на параметрите в група А (пациенти с глаукома, приемащи Миелооптик), в група В (пациенти с глаукома, неприемащи добавки) и в група С (пациенти с глаукома, приемащи Цитизин)**

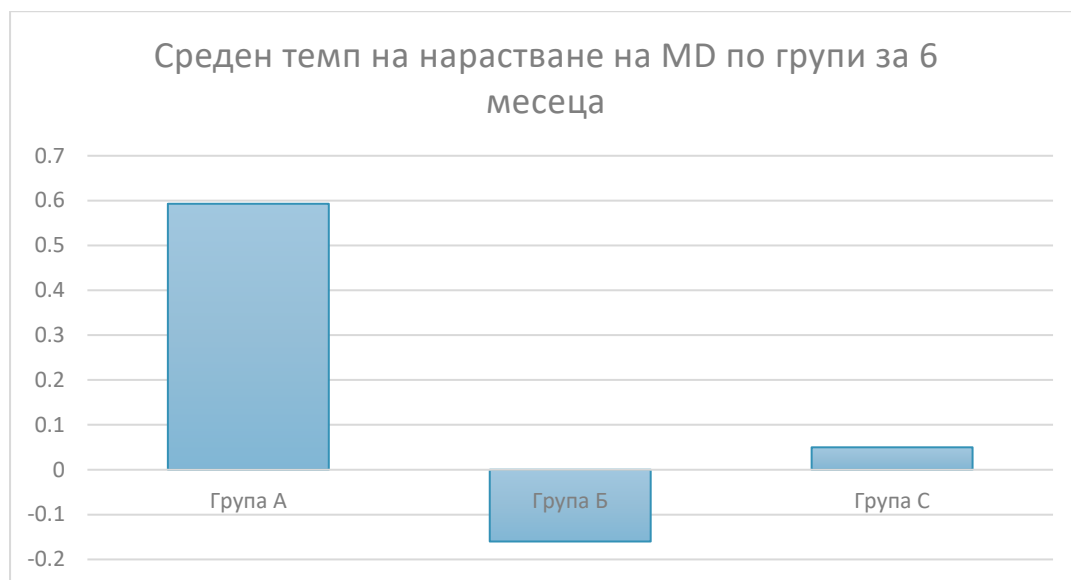
При еднакви условия за провеждане на изследванията, еднакви групи по признака пол (15 мъже и 15 жени за всяка група), приблизително еднаква възраст (65,76 за група А; 64,5 години за група В; 65,7 за група С) и приблизително еднакво ВОН (Група А – средно 14,7 mmHg, за Група В – средно 14,1 mmHg а за Група С – средно 14,4 mmHg) за целия 15-месечен

период се наблюдават следните темпове на промяна на наблюдаваните параметри по периоди:

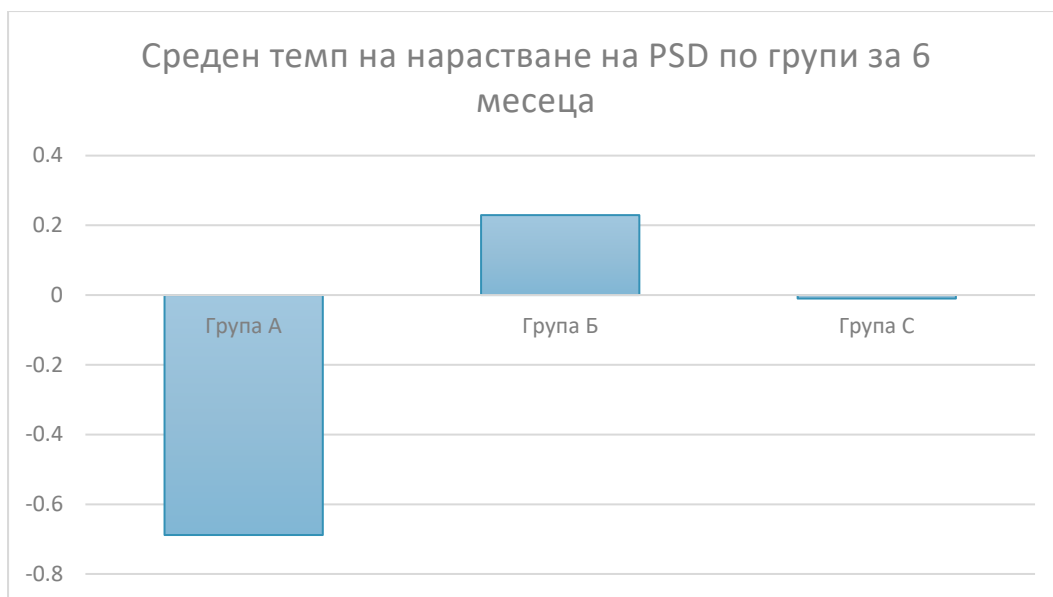
В таблица 8 е показан темпът на прогресия на MD, PSD и средните стойности на RNFL и GCC за първия шестмесечен период за трите изследвани групи. Фигури 19-22 онагледяват съответните промени.

Таблица 8. Темп на нарастване на наблюдаваните параметри за група А, В и С след първия 6-месечен период

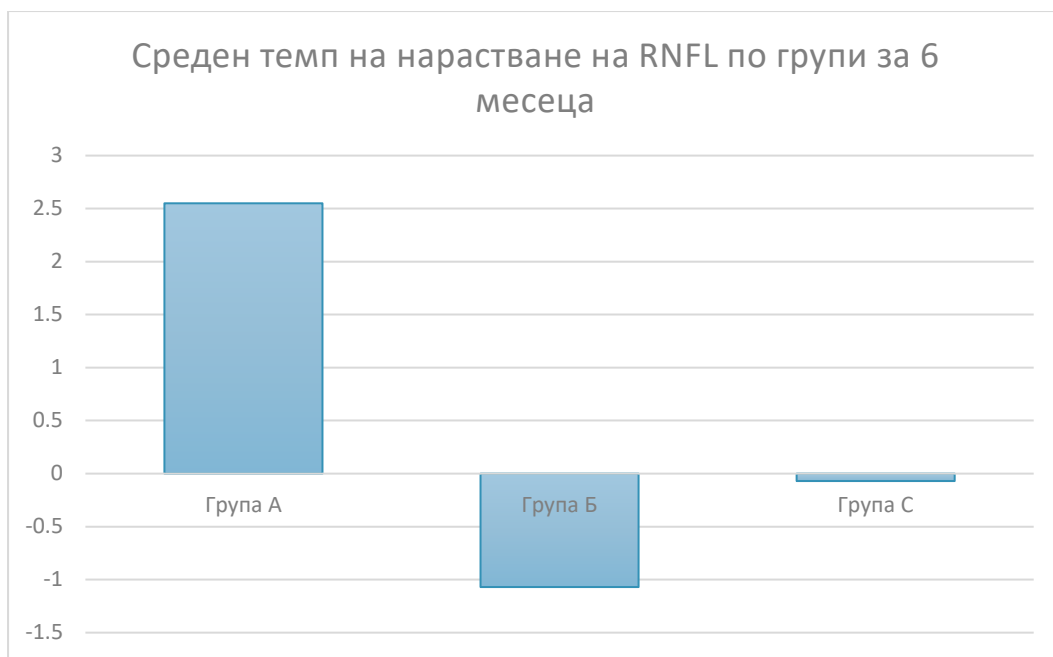
Темп на нарастване в края на 6-месечен период	Група А				Група Б				Група С			
	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD
MD (dB)	-0,86	3,22	0,59	0,93	-0,88	0,05	-0,156	0,23	-0,35	0,58	0,05	0,19
PSD (dB)	-3,45	0,43	-0,68	1,09	0,00	0,88	0,229	0,27	-0,2	0,23	-0,01	0,09
RNFL (μm)	-4	29	2,55	5,97	-7	0,5	-1,07	1,65	-3	1,5	-0,07	0,94
GCC (μm)	-7,5	41	2,38	7,79	-5,5	0	-1,28	1,36	-0,5	1,5	0,32	0,59



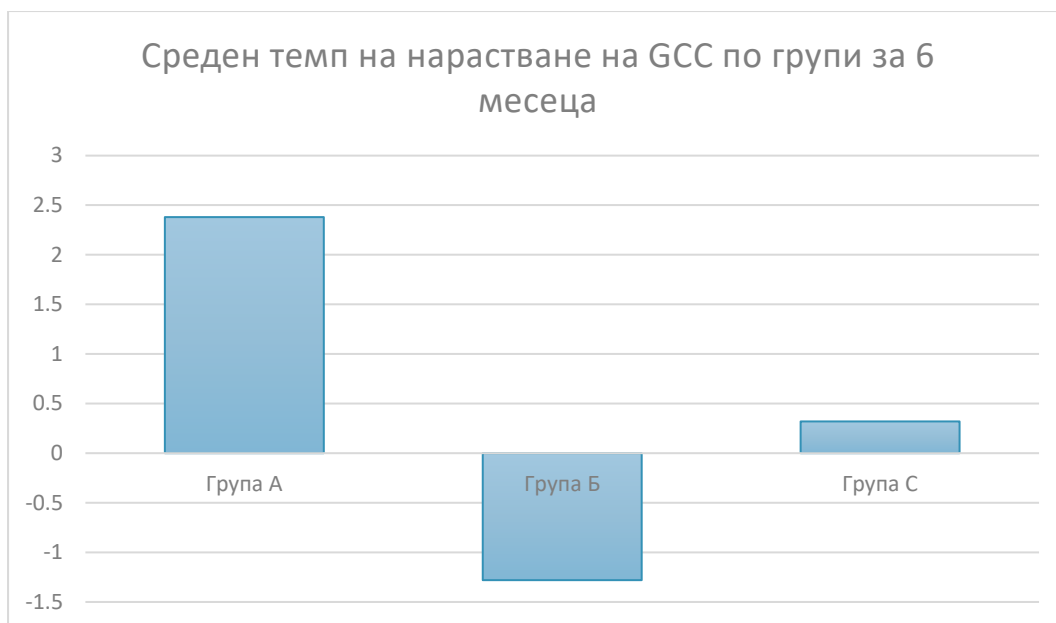
Фиг. 19. Среден темп на нарастване на MD (dB) по групи за 6 месеца



Фиг. 20. Среден темп на нарастване на PSD (dB) по групи за 6 месеца



Фиг. 21. Среден темп на нарастване на RNFL (μm) по групи за 6 месеца



Фиг. 22. Среден темп на нарастване на GCC (μm) по групи за 6 месеца

За първия 6-месечен период на наблюдение се отчита подобрене на MD за група А в умерена степен с 0,59 dB. MD за група В се е влошило с 0,15 dB. Стойността на MD за група С се е подобрила с 0,05 dB.

PSD за група А се е подобрило в умерена степен с 0,69 dB за първите 6 месеца. PSD за група В се е влошило с 0,23 dB. PSD за група С се е подобрило с 0,01 dB.

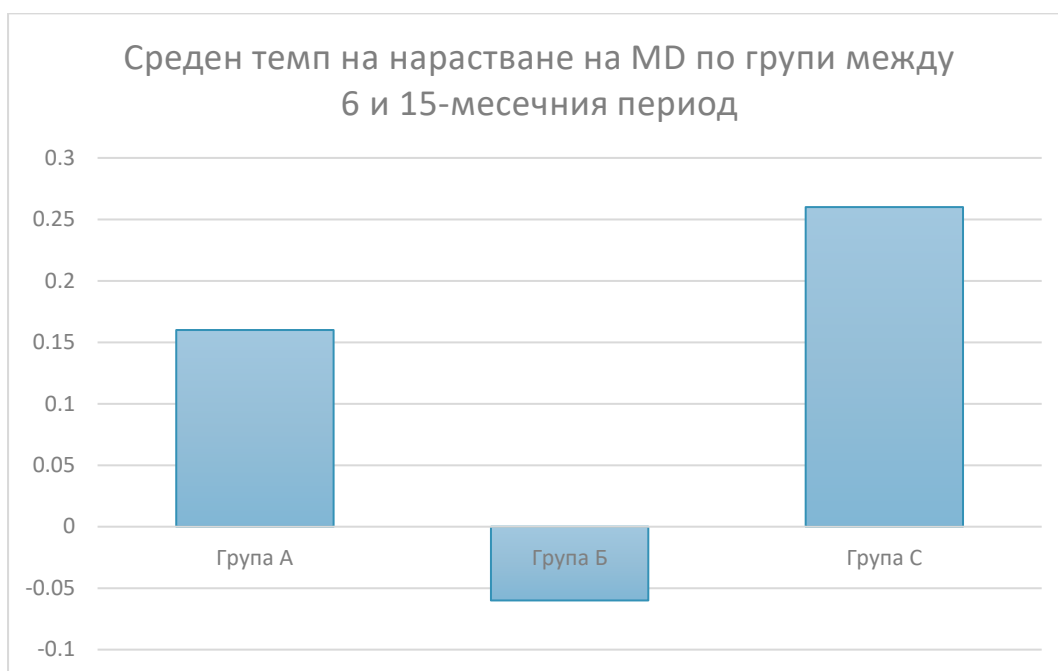
Средната стойност на RNFL за група А се е подобрила с 2.55(μm) /6 месеца, а RNFL Ave за група В се е влошило с 1,07(μm) за първите 6 месеца. RNFL Ave за група С се е влошило с 0,07(μm) /6 месеца.

Средната стойност на GCC за група А се е подобрила с 2,38 (μm) за първите 6 месеца. GCC Ave за група В се е влошило с 1,28(μm) /6 месеца. GCC Ave за група С се е подобрило с 0,32 (μm) /6 месеца.

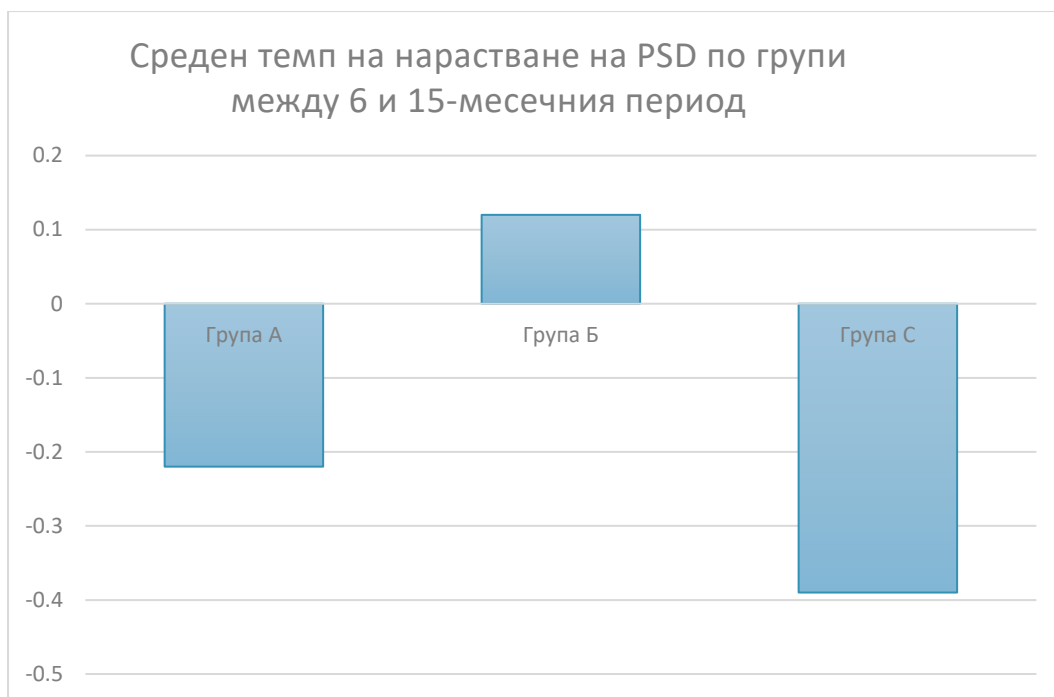
В таблица 9 е показан темпът на прогресия на MD, PSD и средните стойности на RNFL и GCC между 6 и 15-месечния период за трите изследвани групи. Фигури 23-26 онагледяват съответните промени.

Таблица 9. Темп на прогресия на MD, PSD, RNFL Ave и GCC Ave. за трите групи между 6 и 15-месечния период

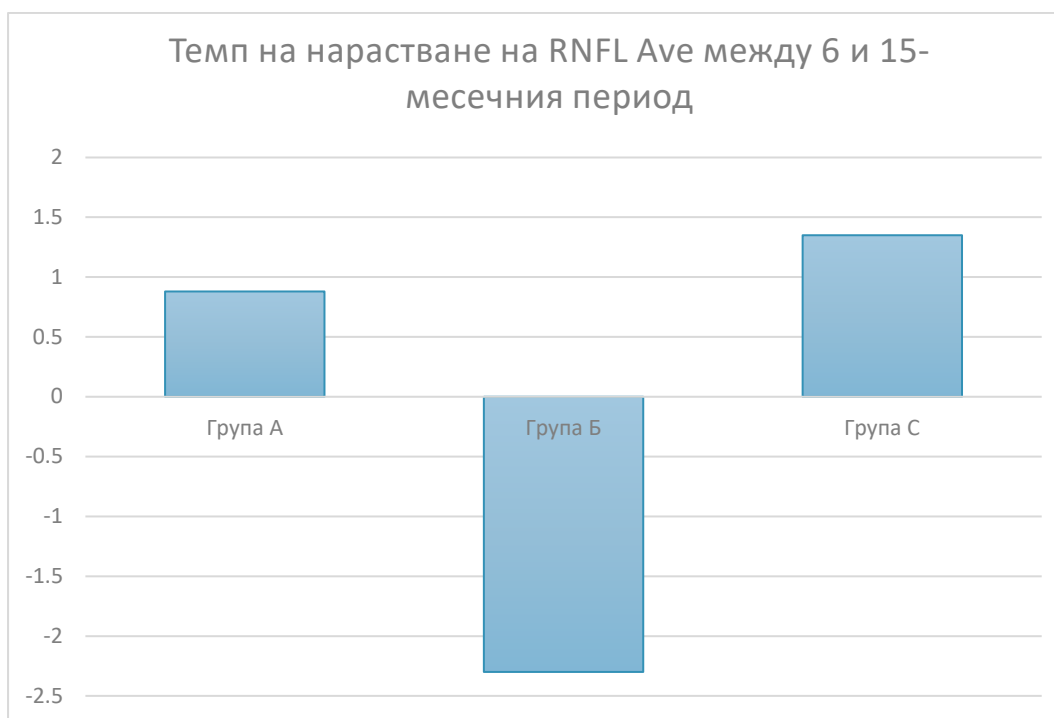
Темп на нарастване между 6 и 15-мес. период	Група А				Група Б				Група С			
	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD
MD (dB)	-0,3	0,73	0,16	0,25	-0,35	0,18	-0,06	0,11	-0,46	1,48	0,26	0,41
PSD (dB)	-1,05	0,25	-0,22	0,29	-0,38	0,95	0,12	0,22	-1,22	0,16	-0,39	0,4
RNFL (μm)	-1,5	3,5	0,88	1,2	-6,5	1	-2,3	1,88	-2	8	1,35	1,82
GCC (μm)	-1	4	1,23	1,28	-5	3	-1,47	1,54	-4	4,5	1,57	1,87



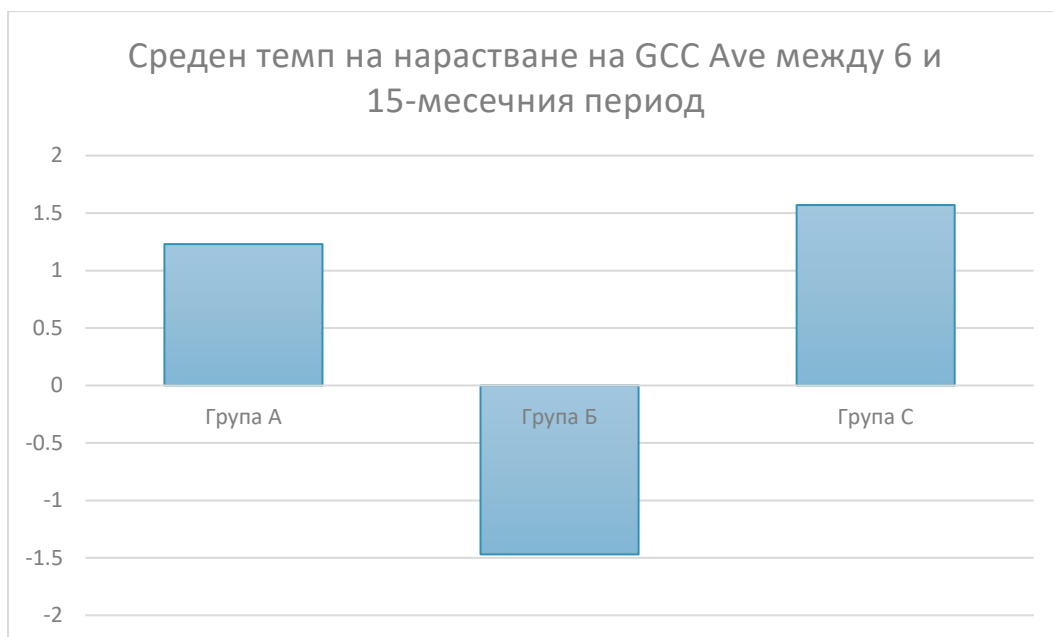
Фиг. 23. Среден темп на нарастване на MD(dB) по групи между 6 и 15-месечния период



Фиг. 24. Среден темп на нарастване на PSD(dB) по групи между 6 и 15-месечния период



Фиг. 25. Среден темп на нарастване на RNFL Ave (μm) по групи между 6 и 15-месечния период



Фиг. 26. Среден темп на нарастване на GCC Ave(μm) по групи между 6 и 15-месечния период

За периода на наблюдение между 6 и 15 месеца MD за група А се е подобрило в слаба степен с 0,16 dB/9 месеца, а MD за група В се е влошило с 0,06 dB/9 месеца. MD за група С се е подобрило с 0,26 dB/9 месеца.

PSD за група А се е подобрило с 0,22 dB за периода между 6 и 15 месеца. PSD за група В се е влошило с 0,12 dB/9 месеца. PSD за група С се е подобрило с 0,39 dB/9 месеца.

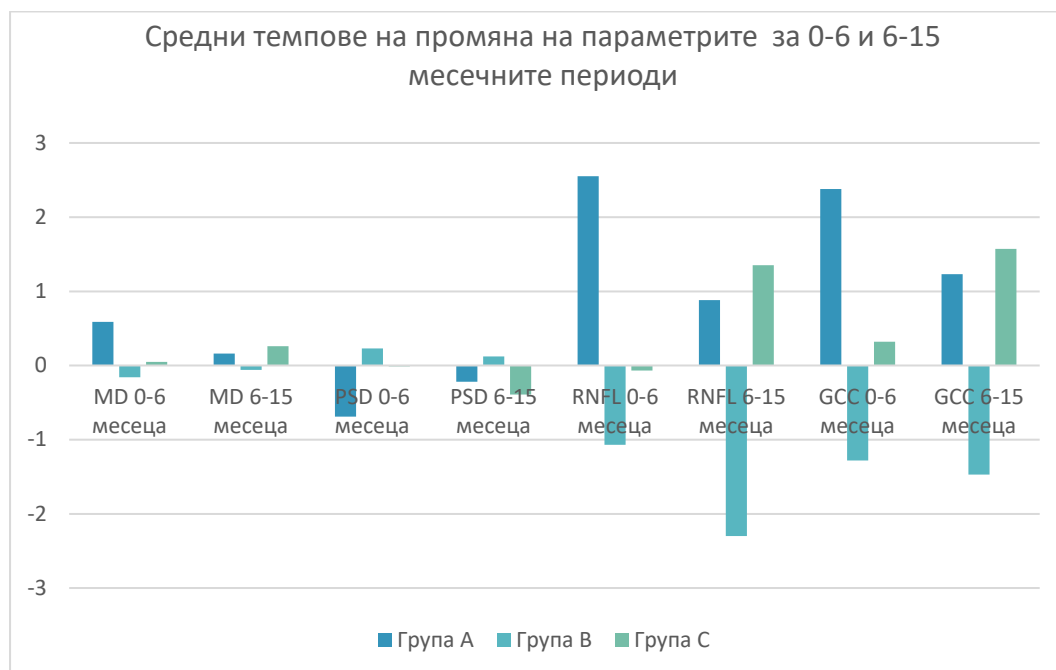
Средната стойност на RNFL за група А се е подобрила с 0,88(μm) за периода между 6 и 15 месеца, а RNFL Ave за група В се е влошило с 2,3 (μm) /9 месеца. RNFL Ave за група С се е подобрило с 1,35 (μm) /9 месеца.

Средната стойност на GCC за група А се е подобрила с 1,23 (μm) за периода между 6 и 15 месеца. GCC Ave за група В се е влошило с 1,47 /(μm) 9 месеца. GCC Ave за група С се е подобрило с 1,57(μm) /9 месеца.

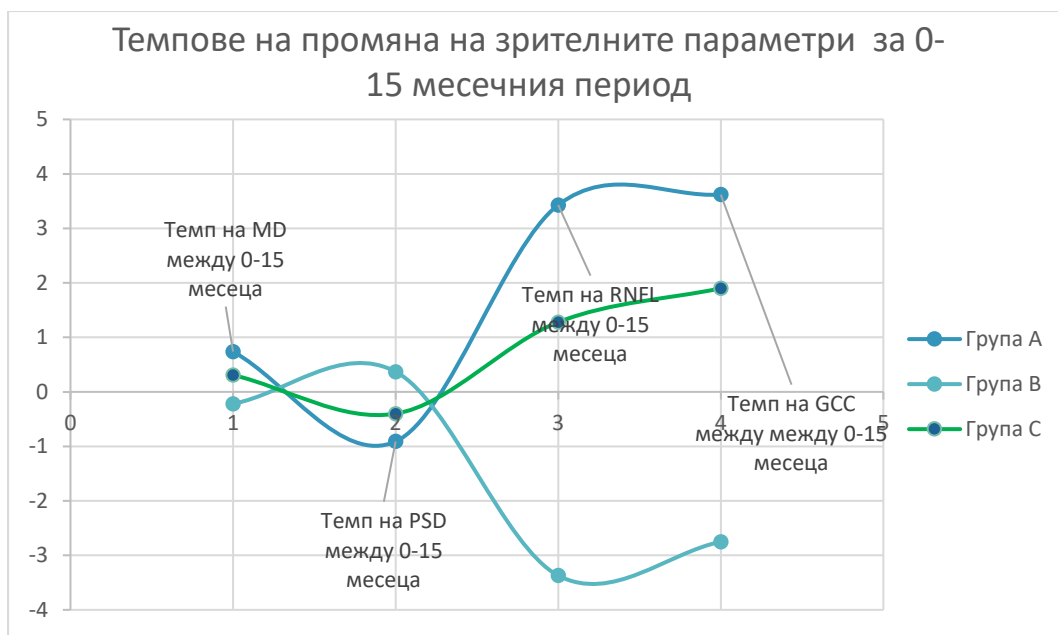
Следващата таблица 10 и фигури 27 и 28 показват средните темпове на промяна на проследяваните параметри за 0-6, 6-15 и 0-15 месечните периоди.

Таблица 10. Средни темпове на промяна на параметрите за 0-6 и 6-15-месечните периоди

		MD(dB)	PSD(dB)	RNFL Ave (μm)	GCC Ave (μm)	p
Група А	0-6 месеца	0,59	-0,69	2,55	2,38	p<0,05
	6-15 месеца	0,16	-0,22	0,88	1,23	p<0,05
	0-15 месеца	0,74	-0,91	3,43	3,62	p<0,05
Група В	0-6 месеца	-0,16	0,23	-1,07	-1,28	p<0,05
	6-15 месеца	-0,06	0,12	-2,3	-1,47	p<0,05
	0-15 месеца	-0,22	0,37	-3,37	-2,75	p<0,05
Група С	0-6 месеца	0,05	-0,01	-0,07	0,32	p<0,05
	6-15 месеца	0,26	-0,39	1,35	1,57	p<0,05
	0-15 месеца	0,31	-0,4	1,28	1,9	p<0,05



Фиг. 27. Средни темпове на промяна на параметрите за 0-6 и 6-15-месечните периоди



Фиг. 28. Темпове на промяна на наблюдаваните параметри за 0-15-месечния период

На фиг. 28. е изобразен темпът на промяната на наблюдаваните параметри за целия период на наблюдение. От нея могат да се направят следните изводи:

MD за група А се е подобрило в умерена степен с 0,74 dB, а MD за група В е прогресило с 0,22 dB за 15 месеца. MD за група С се е подобрило с 0,31 dB през наблюдавания период.

PSD за група А се е подобрило в умерена степен с 0,91 dB/15 месеца. PSD за група В се е влошило с 0,37 dB/15 месеца. PSD за група С се е подобрило с 0,4 dB за 15 месеца.

Средната стойност на RNFL за група А се е подобрила с 3,43 (μm) за 15-месечния период, а RNFL за група В се е влошило с 3,37 (μm) /15 месеца. RNFL за група С се е подобрило с 1,28 (μm) за съответния период.

Средната стойност на GCC за група А се е подобрило с 3,62 (μm) за 15-месечния период. GCC за група В се е влошило с 2,75 (μm) /15 месеца. GCC за група С се е подобрило с 1,9 (μm) през наблюдавания период.

Според резултатите от прилагането на ANOVA спрямо темповете на промяна на параметрите за трите изследвани групи за 15-месечния период е статистическо значимо ($p < 0,05$) приемането на вида добавка или не. При група А е налице статистически значима ($p < 0,05$) положителна промяна на параметрите, при група С също има статистическо значимо ($p < 0,05$)

подобряване, но в по-малка степен от това на група А. При група В има статистическо значима ($p < 0,05$) влошаване на параметрите за изследвания 15-месечен период.

И за трите еднофакторни дисперсионни анализа има статистическо значимо различие между групите. От резултатите от постхок тестовете, които показват къде точно са различията между групите, става ясно, че има статистическо значимо различие между темповете на промяна на MD за групи А и В, докато за А и С не е статистически значимо. Има статистическо значимо различие между темповете на промяна на PSD за двойките групи А и В; А и С; В и С. Съществува значимо различие между темповете на промяна на средната стойност на RNFL за групи А и В, докато за А и С не е статистически значимо. Съществува значимо различие между темповете на промяна на средната стойност на GCC за групи А и В, докато за А и С не е статистически значимо.

Глава V. Обсъждане

В текущата клинична офталмология измерванията за определяне на състоянието на РГК обикновено са ограничени до неинвазивни изследвания. Структурните измервания на RNFL и ONH се осъществяват чрез OCT, а функционалните измервания на зрителното поле се извършват със SAP или електроретинограма (368). Тези изследвания сме използвали и в нашето проучване за проследяване на морфологичните и функционални ефекти върху РГК от приложението на хранителни добавки при пациенти с ПОЪГ.

В световната база данни не се откриват публикации за проучвания на хранителната добавка Миелооптик и действието ѝ при пациенти с ПОЪГ, но ефектът от съставните елементи на комбинираната хранителната добавка във връзка с невродегенеративни заболявания е добре проучен.

Куркуминът, благодарение на противовъзпалителните, антиоксидантните и антитуморните му свойства, е широко изследван *in vitro* и *in vivo* в контекста на много възпалителни, автоимунни и дегенеративни заболявания както на предния, така и на задния очен сегмент, и е предложен като съпътстваща терапия (397). Wang L. и съавтори доказват, че Куркуминът инхибира невронната и съдовата дегенерация в ретината след исхемия и реперфузионно увреждане (397). Има данни, че Куркуминът намалява оксидативното увреждане на микроглията и намалява загубата на ретинални ганглийни клетки (423). Matteucci, A и съавтори (398) доказват положителния му ефект върху митохондриалната дисфункция и невропротективните му качества. Има данни, че Куркуминът предотвратява промените в апоптотичната каскада, запазвайки оцеляването на РГК и дебелината на ретината при мишки (424). Но не се открива аналогично на нашето проучване с куркумин, което да изследва влиянието му върху дебелината на неврофибрилерния слой или отражението му върху зрителното поле при пациенти с ПОЪГ. Терапевтичният потенциал на куркумина в клиничната офталмология е ограничен от няколко неблагоприятни фактора, включително изключително слаба бионаличност и разтворимост във вода (425). Активната фракция на куркумин, която се открива в кръвта, често не е оптимална, поради което са необходими повишени дози за постигане на желания терапевтичен ефект (426). За да се преодолеят тези ограничения, няколко подхода са докладвани и обстойно прегледани в различни проучвания като: използването на подобрители или

аналози и наноносители за осигуряване на хидрофобна среда за слабо водоразтворим куркумин (427,428,429). Тези проучвания подчертават потенциала на куркумина да осигури невропротективна терапия при глаукома. Трябва да се отбележи, че използването на наноносители е един от най-перспективните подходи за подобряване на доставката на куркумин (430). В случая, в състава на Миелооптик не е упоменато под каква форма е използваният куркумин, известно е само че е 100 мг, което на база други проучвания, изследвали бионаличността и използвали куркумин 375 мг 3 пъти на ден или 600 мг 2 пъти на ден, е сравнително малко (396).

Проучвания изследват и връзката между кръвните нива на витамин В-комплекс и глаукома, но отново не се открива аналогично на нашето проучване, което да изследва действие на В витамините върху зрителното поле или дебелината на ретиналните слоеве при пациенти с ПОЪГ. Установено е, че пациентите с глаукома имат дефицит на тиамин (витамин В1) (408). Витамин В1 има защитен ефект при откритоъгълна глаукома. Това твърдение се доказва от фактите, че при дефицит на витамин В1 се установява дегенерация на ганглийни клетки и намалена дебелина на GСC (при плъхове) (407,409,410). Според други изследвания хората с висок прием на витамин В1 имат около два пъти по-малък риск от първична откритоъгълна глаукома в сравнение с тези с нисък прием (410). Проучванията върху хранителния прием на витамин В-комплекс и глаукома не показват еднозначни резултати. За витамин В1 проучването в Ротердам съобщава за защитен ефект върху ПОЪГ, въпреки че проучването върху остеопоротичните фрактури не открива връзка между витамин В1 и ПОЪГ (394, 410, 422). Някои проучвания не установяват взаимовръзка между хранителния прием на витамин В3, В6,В9 или В12 и ПОЪГ (408).

Лечението с никотинамид В3 оказва невропротективен ефект върху ганглийните клетки (410, 431). Според кръстосано, рандомизирано клинично изпитване, включващо 57 пациенти с глаукома, перорална добавка на витамин В3 в продължение на 6 седмици по 1,5 г/ден, след това в продължение на 6 седмици по 3,0 г/ден, подобрява функцията на РГК, но без да повлиява ВОН и дебелината на RNFL (432).

Според проучване, включващо 594 участници с глаукомни лезии от Националното проучване за изследване на здравето и храненето между 2005 и 2008 г., приемът на високи дози витамин В12 може дори да насърчи развитието на глаукома (433). T rkyilmaz и колеги (2013) показват, че пациентите с дефицит на витамин В12 имат по-тънък слой нервни влакна в ретината в сравнение с контролите (414).

Други открития показват силна обратна корелация между нивата на фолат В9 в кръвта и глаукомата (434). Други автори не съобщават за значителни разлики в плазмените нива на витамин В6 или серумните нива на В9 или В12 при пациенти ПОЪГ в сравнение с контролите (403,416,417,418,419).

Открива се 1 моноцентрично нерандомизирано експериментално клинично проучване на Rolle T. и съавтори, което аналогично на нас изследва ефекта от приема на комбинирана хранителна добавка, която обаче включва хомотаурин, карнозин, форсколин, витамини В1, В2 и В6, фолиева киселина и магнезий. Проследява се степента на прогресия на загубите на зрителното поле при 31 пациенти на средна възраст 70 г. с прогресираща глаукома. Включени са пациенти с MD, вариращо от -2 dB до -15 dB и стойности на ВОН ≤ 18 mmHg. Всички пациенти са подложени на допълнителна терапия за период от 6 месеца. Първите 2 месеца са приемали по 2 таблетки на ден, а следващите 4 месеца по 1 таблетка на ден. Пациентите са оценени преди началото на лечението, след 2 и след 6 месеца. При всяка проверка на пациентите е направен пълен очен тест, включващ периметрия, RNFL и GCC с помощта на OCT, PERG, контрастна чувствителност и оценка на QoL с помощта на въпросника за скалата на симптомите на глаукома и въпросника за зрителната функция 25 на Националния очен институт. Установява се, че стойностите на MD, измерени с периметър, са намалели спрямо изходните. Пациентите също демонстрират значително намаление на ВОН, статистически значимо подобрена чувствителност към светлина и контрастна чувствителност и по-добро качество на живот. Не са отчетени обаче значителни вариации по отношение на RNFL и GCC, измерени чрез OCT. Изводът от проучването е сходен на нашия, а именно, че комбинираната хранителна добавка може да забави скоростта на прогресиране на функционалното увреждане и да подобри зрителната функция след 2 и 6 месеца ежедневен прием (435).

Лутеинът е проучен като съставна част от комбинирана хранителна добавка във връзка с глаукома. Оценява се оптичната плътност на макулния пигмент (MPOD), измерена чрез автофлуоресценция с помощта на сканиращ лазерен офталмоскоп Heidelberg Spectralis. Проучването включва 62 (38 мъже, 24 жени) с диагноза ПОЪГ. Четиридесет и двама получават комбинирана добавка, съдържаща каротеноидите Лутеин, Зеаксантин и Мезо-зеаксантин, а 20 участници – плацебо. Открива се статистически значимо увеличение на обема на MPOD и статистически значимо увеличение на мезопичната контрастна чувствителност, спрямо липсата на

ефект в контролната група. Заключение от проучването е, че макулният пигмент може да бъде увеличен при глаукомноболни очи чрез добавяне на формула, съдържаща каротеноидите Лутеин, Зеаксантин и Мезо-зеаксантин (436).

В други клинични проучвания се наблюдава защитна тенденция при повишена диетична консумация на каротеноиди и риск от глаукома. Данните предполагат, че терапията с каротеноидни витамини има синергични невропротективни ползи и има капацитета да служи като допълнителна терапия при лечението на глаукома (406).

В друго рандомизирано контролирано проучване Garcia-Medina JJ и съавтори оценяват ефектът от пероралните антиоксидантни добавки (OAS) върху ПОЪГ за 2-годишен период на проследяване, като също като нас проследяват параметрите MD, PSD и GCC и RNFL. Те проследяват 117 очи на 117 пациенти с лека или умерена ПОЪГ и контролирано ВОН с локални антиглаукомни лекарства, които са разделени на случаен принцип в три групи според добавките: (1) 26 пациента приемат OAS с (ICAPS R(®) - Alcon Laboratories); (2) 28 пациента приемат OAS без ω -3 мастни киселини (OFTAN MACULA(®) - Laboratorios Esteve); и (3) контролна група от 63 пациента без OAS. Всички те са били подложени на тестове на зрителното поле с Humphrey 24-2 и OCT (RTVue-100) в началото на проучването и 2 години по-късно. Средното отклонение (MD), стандартното отклонение на модела (PSD), перипапиларният слой на нервните влакна на ретината (RNFL) и параметрите на комплекса от макулни ганглийни клетки (GCC) са взети под внимание за анализа. Пациентите също са класифицирани според влошаването на MD. Като резултат те получават, че глобалните индекси на зрителното поле, дебелината на перипапиларния RNFL и дебелината на GCC на макулата показват незначителни разлики между групите в началото и в края на проследяването и тяхното заключение е, че оралните добавки с антиоксиданти със или без ω -3 мастни киселини изглежда нямат ползи като съпътстващо лечение на лека/умерена ПОЪГ в краткосрочен план (388).

Ohguro H и съавтори също проследяват ефекта на хранителна добавка върху зрителното поле при глаукома в двугодишно рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, но използват антоцианини от касис (BCACs). Те проследяват 38 пациенти с ПОЪГ, лекувани с антиглаукомни капки, като 19 пациента приемат перорално BCAC (50 мг/ден) и 19 пациента приемат плацебо веднъж дневно за период от 24 месеца. Системното кръвно налягане, честотата на пулса, вътреочното налягане, очното кръвообращение и средното отклонение на зрителното поле (MD) с

периметър Humphrey са били измерени през 24-месечния период. Те наблюдават статистически значима разлика между групите в средната промяна от изходното ниво на MD след 24 месеца терапия в полза на групата приемала хранителната добавка. Освен това при прилагане на ВСАС се наблюдава увеличение на очният кръвоток по време на 24-месечния период на наблюдение, което не води до значителни промени в системните и очни състояния, включително ВОН през 24-месечния период. Заключение е, че пероралното приложение на ВСАС може да бъде безопасна и обещаваща добавка за пациенти с ПОЪГ в допълнение към антиглаукомното лекарство (437).

Нерепродуктивният потенциал на Цитиколин във връзка с ПОЪГ е по-добре проучен и се откриват проучвания аналогични на нашето, които проследяват ефекта от неговия прием. Редица *in vitro* и *in vivo* проучвания демонстрират невропротективната роля на Цитиколин чрез повишени нива на допамин в ретината, засилен антиапоптотичен ефект, ограничено изтъняване на слоя на нервните влакна на ретината (RNFL), регенерация на неврити, защита срещу глутаматна екситотоксичност и минимизиране на увреждането на RGC и съответно подобряване на зрителното поле (368).

Още през 1989 г. J Pecori Giralди и съавтори оценят терапевтичната стойност на приложението на Цитиколин чрез автоматична компютърна периметрия. Посочени са благоприятните ефекти върху зрителното поле на пациенти, страдащи от откритоъгълна глаукома, в следствие на интрамускулно приложение на Цитиколин. Лекарството се е прилагало в доза от 1 гр. в продължение на десет последователни дни. Зрителното поле е било изследвано с помощта на централна компютъризирана периметрия и автоматизирана периметрия. Всички пациенти са имали добре контролирано вътреочно налягане чрез бета-блокери, но са имали характерни глаукомни периметрични дефекти. Още тогава учените предполагат, че Цитиколин може да се прилага като полезно допълнение към конвенционалната хипотензивна терапия, тъй като действа положително върху глаукомното увреждане на зрителния нерв (357).

През 1999 г. има публикация за приложението на Цитиколин при ПОЪГ (358). В това рандомизирано клинично проучване са оценени 40 глаукомноболни пациенти със средно отклонение (MD) между - 2 и - 6 dB (Humphrey 24-2 периметрия). Пациентите са били разделени на случаен принцип в две групи с подобни характери – група на Цитиколин (25 очи) и група на плацебо (15 очи). През целия период на проследяване ВОН е под 18 mmHg. Като пациентите са приемали Цитиколин, в доза 1000 мг/ден

мускулно/ или плацебо по схема с периоди на прием и пауза. При всички пациенти функцията на РГК е била оценена чрез записване на PERG (Pattern Electoretinogram) отговорите. При пациенти след лечение с Цитиколин се установява сигнификантно подобрение ($p < 0.01$) на стойностите на показателите PERG спрямо тези на пациентите с плацебо, което означава, че според авторите прилагането на Цитиколин индуцира повишаване на функцията на РГК с последващо усилване на невралната проводимост по зрителните пътища.

От тези 40 пациенти, включени в предното проучване, 24 пациенти с глаукома са били включени във второ проучване, в което периодът на проследяване е бил удължен до 8 години (360). Дванадесет пациенти са лекувани, в допълнение към очната хипотензивна терапия, с Цитиколин, в доза от 1000 мг/ден интрамускулно (Neuroton, Nuovo Consorzio Sanitario, Рим, Италия) на всеки 2 месеца, последвано от 4 месеца пауза (общо 16 цикъла на лечение); а при 12 пациенти е проведена изключително очна хипотензивна терапия. Резултатът е по-голямо подобрение на стойностите PERG в сравнение с началото на проучването и пациентите без прием на Цитиколин. Подобрението на PERG индуцира усилване на VEP отговорите, което предполага, че увеличаването на функцията на РГК води до усилване на нервната проводимост по целите зрителни пътища. Намаляването на дисфункцията на глаукомно увредените зрителни пътища, дължащо се на лечението с Цитиколин, предизвиква и намаляване на дефектите на зрителното поле. Подобно на нас те откриват, че в края на проследяването (в случая общо 96 месеца), MD стойностите на HFA 24–2 периметрия са били намалени по отношение на наблюдаваните в началото. Промените в MD са статистически значимо свързани (тест на Pearson) с подобренията на PERG.

Virno и съавтори (366) наблюдават по време на период на проследяване от 10 години, че глаукомноболни пациенти, лекувани с Цитиколин, показват стабилно подобрение на „невъзприеманата зона“ при периметрично изследване.

От сравнението между пероралното и интрамускулното лечение с Цитиколин при 60 пациенти с глаукома (361) с умерени дефекти на зрителното поле и ВОН под 18 mmHg се установява значително подобрение на функцията на РГК и не са открити значими разлики между стойностите на PERG на групите.

Прилагането на Цитиколин в перорален разтвор с бионаличност около 98% (438) при пациенти с ПОЪГ, при които е документирана анамнеза за

прогресия на заболяването въпреки контролираното ВОН, е било наблюдавано, че средната скорост на прогресия на MD е значително намалена до $-0,15 (\pm 0,3)$ dB/година след 2 години лечение с Цитиколин (4 цикъла от по 4 месеца прием всеки последван от 2-месечна пауза) (363).

Доказано е че, при приложение под формата на капки за очи Цитиколин достига до стъкловидното тяло и това дава основание да се вярва, че тази молекула може да предизвика ефект върху глаукомно увредените ганглийни клетки (364). Проучване за оценка от ефектите от лечението с Цитиколин, прилаган в капки за очи, върху функцията на РГК и върху невралната проводимост по зрителните пътища (365) с 47 пациенти с ПОЪГ с умерени дефекти на зрителното поле и ВОН под 18 mmHg потвърждава всичко, наблюдавано преди това при интрамускулно или перорално лечение с Цитиколин. Установява се също, че след лечение с Цитиколин капки за очи се наблюдава подобрене на зрителното поле (увеличение на MD с повече от 1 dB) при 71% от глаукомноболните очи.

Chiŭ I и съавтори (439) наблюдават развитието на различните параметри при пациенти с глаукома, лекувани с Цитиколин. 22 пациента са били включени в проучването и са получавали перорален Цитиколин в допълнение към очната хипотензивна терапия. Изследванията са били извършени в началото на проучването, след това на 3 месеца и 6 месеца и са включвали, освен пълен офталмологичен преглед и определяне на ВОН, ОСТ и VEP. Те съобщават, че дебелината на RNFL показва положителна корелация с амплитудата на P100 и P2 вълните. Подобно на нас, в това проучване се докладва, че дебелината на RNFL има статистически значимо по-високи стойности при 6-месечното посещение и се открива леко увеличение на дебелината на GCC между последователните посещения. Изследователите обаче отдават това на артефакт от прегледа, защото според тях клинично не са възможни. Те също като нас докладват, че Цитиколин има положителен ефект при глаукома в определени аспекти.

Аналогично на нашето проучване на Lanza и съавтори (440) демонстрира невропротективен ефект на оралния Цитиколин, който забавя прогресията на ПОЪГ. 60 пациенти са били разделени на случаен принцип в две групи от по 30 участници всяка. Възрастта, полът и продължителността на заболяването са били съпоставени между групите. Въпреки стабилното ВОН, при всички пациенти се е наблюдавала бавна прогресия на заболяването. Всички пациенти са били подложени на пълен очен преглед, включително измерване на ВОН, SAP, дебелина на слоя на нервните влакна на ретината (RNFL) и измервания на дебелината на

ганглийно клетъчен комплекс (GCC) с оптична кохерентна томография (ОСТ), преди започване на лечението с Цитиколин, на 6, 12, 18 и 24 месеца проследяване. Резултатите от това проучване до голяма степен се припокриват с нашите, а именно: след 18 месеца се е отчело значително повишаване на средните стойности средното отклонение (MD) на групата, която приема Цитиколин и тези стойности са били стабилни при следващите посещения. В групата, която е била само на хипотензивна терапия, средните стойности на MD са продължавали значително да намаляват с течение на времето. Средната дебелина на RNFL и GCC в групата приемала Цитиколин са били значително по-високи след 12 месеца и са изглеждали стабилни по време на по-късните посещения, докато стойностите на втората група значително намалявали с течение на времето. Заключение от проучването е, че Цитиколин изглежда ефективен за забавяне на прогресията на ПОЪГ.

Rossetti L и съавтори (441) също провеждат рандомизирано, двойно маскирано, плацебо-контролирано, многоцентрово 3-годишно проучване с цел да докажат дали допълнителната терапия с Цитиколин капки за очи може да забави прогресията на глаукома при пациенти с прогресия и ВОН под 18 mmHg. Пациентите са били рандомизирани да получават Цитиколин капки за очи или плацебо 3 пъти дневно в продължение на 3 години и са били проследявани на всеки 3 месеца. Изследвано е зрителното поле със стратегии 24-2 и 10-2 и оценка на RNFL с ОСТ. Прогресивното влошаване на MD и изтъняването на RNFL е било значително по-слабо при групата на Цитиколин в сравнение с групата на плацебо. От това следва, че допълнително лечение с Цитиколин капки за очи към лечение за понижаване на ВОН може да намали прогресията на заболяването при пациенти с прогрессираща глаукома, въпреки $\text{ВОН} \leq 18 \text{ mmHg}$.

Sahin AK и съавтори (442) също оценяват краткосрочните ефекти от пероралната терапия с Цитиколин върху слоя на нервните влакна на ретината (RNFL) и вътрешния плексиформен слой на макулните ганглийни клетки (mgCIPL) при пациенти с първична откритоъгълна глаукома. В проучването са включени петдесет и четири очи на 54 пациенти с глаукома. В допълнение към локално хипотензивно, 250 мг перорален Цитиколин е приложен на 27 пациенти, докато 27 пациенти са определени като контролна група. Стойностите на RNFL и mgCIPL са измерени с помощта на оптична кохерентна томография (ОСТ) на 1 ден преди лечението и 3 месеца след началото на лечението. При посещението на третия месец лечението с Цитиколин е преустановено и са получени контролни измервания без употреба на лекарството на четвъртия месец в

групата с Цитиколин. Те също като нас докладват за значително по-високи стойности на средната дебелина на RNFL на месец 3 от изходната линия в групата с Цитиколин. Според тях това подобрене частично регресира след 1-месечен период на пауза. Не са наблюдавани статистически значими промени в RNFL в горния, назалния, темпоралния и долния квадрант на месец 3 и 4. Промяната в средната дебелина и дебелината на RNFL в долния квадрант в групата на Цитиколин на 3 месеца е значително по-голяма от контролната група. Няма значими разлики между групите според промяната в дебелината на mGCIPL и дебелината на горния, назален и темпорален квадрант RNFL. Тези резултати показват според авторите, че при перорално лечение с Цитиколин, загубата на средната RNFL се предотвратява при пациенти с ПОЪГ в краткосрочен план. Данните от проучването показват, че Цитиколинът може да има значително въздействие върху забавянето на прогресията на глаукомата, което може да има потенциален невропротективен ефект.

Anton A и съавтори (443) проучват ролята на хранителните добавки при лечението на глаукома като оценяват ефектът от приложението на Цитиколин, витамин С и докозахексаенова киселина (DHA) при пациенти с глаукома в проспективно, рандомизирано проучване. Пациентите с глаукома са рандомизирани в една от четири групи и са лекувани в продължение на 3 месеца с витамин С, DHA, Цитиколин или комбинация от DHA и Цитиколин. Проведен е пълен офталмологичен преглед и са изследвани зрителните полета всеки месец. Промените в индексите на зрителното поле (VFI) и техните наклони са били оценени и сравнени във всяка група. В проучването са включени седемдесет и трима души. Като резултат се отчита, че средният дефект (MD) значително се е подобрил ($p = 0,001$) от $-9,52 \pm 4,36$ до $-7,85 \pm 4,36$ dB по време на периода на изследване при лица, приемащи DHA + Цитиколин. По подобен начин средният VFI значително се е подобрил ($p = 0,001$) в съответната група. Единствената група на лечение, показала статистически значимо подобрене ($p = 0,006$) в MD (от $-0,1041 \pm 0,2471$ до $0,1383 \pm 0,2544$ dB/месец) и наклона на VFI, е била групата, лекувана с DHA+Цитиколин. Следователно според авторите комбинацията от перорално лечение с DHA + Цитиколин значително подобрява показателите на зрителното поле и техните наклони при пациенти с глаукома след 3 месеца лечение.

От друга страна Prinz J и съавтори (444) публикуват през септ. 2023 систематичен преглед, който противоречи на заключенията от досегашните проучвания. След идентифициране на 10 клинични проучвания, изследващи

ефикасността на Цитиколин върху ВОН, средното отклонение на 24-2 теста на зрителното поле (MD 24-2), слоя на нервните влакна на ретината (RNFL) и модел на електроретинограма (PERG) P50-N95 амплитуда при пациенти с глаукома в PubMed, Web of Science, Google Scholar и Embase, те съобщават, че няма значителни разлики в амплитудата на ВОН, MD 24-2, RNFL или PERG P50-N95 между пациентите, получаващи Цитиколин и контролната група и липсват достатъчно доказателства в подкрепа на това, че Цитиколинът забавя прогресията на глаукомата.

От изложеното по-горе става ясно, че в световната литература се откриват множество проучвания, в които се отбелязва подобрене на параметрите, измерени с компютърна периметрия (358,360,365,435,437,438,440,443) след прием на хранителни добавки от глаукомноболни пациенти, но само няколко проучвания отчитат подобрения в параметрите, измерени с ОСТ (439,440,441,442). От една страна се предполага, че не би трябвало клинично да е възможно увеличение на дебелините на параметрите на ОСТ (439), но от друга страна се докладват фактори, които биха могли да влияят на измерванията (445,446,447).

Изследванията показват, че артефактите, които влияят на качеството и в следствие на полезността на изображенията на ОСТ, са често срещани в клиничната практика. Резултатите от преглед и анализ на тази тема от 2016 г. посочват, че повече от 25% от пациентите се очаква да имат SD-ОСТ артефакти при изследване на глаукома, които биха могли да доведат до фалшиво положително или фалшиво отрицателно тълкуване (446). Друго проучване на Asrani et al (448) установява, че има артефакти, свързани с изображения на SD-ОСТ при 15,2%–36,1% от пациентите, оценявани за глаукома. Сегментирането на макулата и измерванията на GCC комплекса са предразположени към грешки и неправилно тълкуване, особено при очи с патология (напр. МДСВ, оток на ДЗН). Следователно, близо една четвърт от пациентите имат артефакти от RNFL и/или GCL анализа с SD-ОСТ. Важно е да се разграничават артефактите от същинските изменения, особено при тълкуване на прогресия на заболяването ПОЪГ (445).

Няколко независими проучвания показват, че сканирането с по-голяма сила на сигнала е свързано с по-високи измервания на дебелината на RNFL, както и че намаляването на силата на сигнала е свързано с намалена дебелина на RNFL, което може погрешно да се тълкува като наличие на глаукомно увреждане или прогресия, когато се сравняват множество ОСТ сканирания във времето (449-453). Следователно стойностите на силата на

сигнала винаги трябва да се вземат предвид, когато се оценяват мерките за дебелина на RNFL (446).

Всяко препятствие по пътя на светлинния лъч може да намали съотношението сигнал/шум и да попречи на способността на идентифицирането на границите на RNFL или ключови характеристики на главата на зрителния нерв, като оптичния диск и ръбовете на чашата, което води до ненадеждни мерки (446). Най-честите причини за непрозрачност на очните среди, които намаляват силата на сигнала и компрометират сегментацията на слоя на ретината, са сухота в очите, непрозрачност на роговицата, катаракта и нарушена структура на стъкловидното тяло (446). Малката зеница също би могла потенциално да намали количеството и качеството на сигнала (447). В нашето проучване не е отчетена плътността на лещената капсула, както и не са отчетени наличието на катаракта или вътреочна леща като фактори за промени в изследванията, поради сравнително краткия период на наблюдение и сравнително малката група от проследени пациенти.

Състояния като глаукома, сухо око и катаракта често съществуват едновременно, поради разпространението им сред застаряващото население (454). В допълнение, заболяването на очната повърхност и синдромът на сухото око са чести при пациенти, използващи локални хипотензивни медикаменти (455). Проучванията показват, че сухото око и/или катаракта намаляват индекса на качеството на сканиране и намаляват мерките за дебелина на RNFL (456-459). Този ефект винаги трябва да се има предвид по време на оценяване на RNFL, предвид потенциалния риск от фалшиви положителни резултати при откриване на глаукома или прогресия на заболяването (447). В проведеното от нас проучване на пациентите са поставяни изкуствени слъзи и пациентите са били насърчавани да мигат няколко пъти непосредствено преди сканиране, за да се осигури равномерно разпределение на слъзния филм и да се запази адекватното качество на сканирането (447).

Забележимата непрозрачност на витреоретиналния интерфейс би могла също да причини грешки в сегментирането на дебелината на RNFL и може да бъде неправилно идентифицирана като вътрешна гранична мембрана, което би довело до изкуствено удебеляване на RNFL (446).

Ефектът от големи рефракционни аномалии и свързаната дълга или къса аксиална дължина на окото трябва да взема под внимание, защото може да остане неразпознат при пациенти, които са претърпели рефрактивна хирургия или екстракция на катаракта с имплантиране на вътреочна леща

(446). При извършената от нас анамнеза в началото на проучването е документирано наличието на оперативни намеси, но аксиалната дължина не е взета под внимание при извършване на OCT изследването.

Проучванията показват повишена дебелина на RNFL в очите с епиретинална мембрана (ERM) (460,461). Грешките в сегментирането на RNFL в измерването на SD-OCT се появяват значително по-често (35,8 %) при наличие на ERM в сравнение с очите без никакви патологии на ретината (462). Поради факта, че ERM са включени в сегментирания RNFL, могат да причинят изкуствено увеличаване на дебелината на RNFL (448). Следователно е необходимо повишено внимание, когато се интерпретират измерванията на дебелината на RNFL в очите с ERM. В проведеното от нас проучване не е документирано наличие на ERM за периода на наблюдение.

Глиозата на зрителния нерв и аксоните на ретината след увреждане на зрителния нерв може да доведе до увеличаване на дебелината на RNFL. Наличието на слой миелинизирани нервни влакна може също да доведе до увеличаване на дебелината на RNFL, което може да доведе до надценяване на броя на аксоните в съответното място. Острият оток на вътрешната ретина поради артериални оклузии може да причини увеличаване на дебелината на RNFL, свързано с хиподензитет във външната ретина поради отслабване на сигнала в този слой (447). Bayraktar S и съавтори изследват ефекта от перипапиларната ретиносхиза върху измерванията на дебелината на RNFL чрез използване на SD-OCT в глаукомноболни очи. Те наблюдават увеличаване на дебелината на RNFL при наличие на ретиносхиза. Важно е да се изследват изображенията на циркумпапиларен RNFL на пациенти с глаукома, така че дебелината на RNFL да не бъде надценена (463). В нашето проучване не е документирана нито една от горепосочените причини за увеличение на дебелината на RNFL и GCC.

Kim S и съавтори изследват въздействието на неусложнената операция на катаракта върху измерването на RNFL с SD-OCT при пациенти с ПОЪГ и отчитат значително повишаване на RNFL и намаляне на ВОН след факоемулсификация. Дебелината на RNFL е значително по-висока в очите с ПОЪГ в сравнение с нормалните очи и се свързва с постоперативното намаляване на ВОН и с предоперативното средно отклонение на зрителното поле (464). Учени документират и промяната в дебелината на RNFL и ONH с помощта на Stratus OCT след трабекулектomia при възрастни пациенти с глаукома и отчитат временно увеличение на дебелината на RNFL и намаляне площта на чашката постоперативно. Стойностите са се върнали към нормалните в рамките на 3 месеца (465). В нашето проучване не е

документирано извършването на факоемулсификация или трабекулектomia при пациентите за периода на наблюдение.

Непрозрачностите на OCT лещата, като тези от пръстови отпечатъци или случаен контакт с периокуларната област или лицето на пациента (напр. носа), могат да намалят качеството на изображението и да повлияят директно на измерванията на дебелината на RNFL (446).

От една страна RTVue OCT (Optovue Inc., Fremont, CA) има вградени системи за проследяване на очите, което го прави по-малко засегнат от артефакти при мигане или движение. Новите SD-OCT съпоставят всяко следващо OCT изображение с референтно базово сканиране, използвайки ориентир като позицията на съдовете на ретината и местоположението на оптичния диск, което намалява променливостта между последващите сканирания (445). От друга страна е възможно сухото око, катаракта, плаващите мътнини, промени в индекса на качеството на сканиране, непрозрачност на OCT лещите или неправилно аксиално подравняване да окажат ефект върху измерването на параметрите с различните SD-OCT устройства (447).

Глава VI. Обобщение

В настоящия дисертационен труд беше проучен ефектът от приложението на хранителни добавки чрез проследяване на динамиката във функционалните и структурните промени, настъпващи в хода на заболяването ПОЪГ. В проучването бяха включени 90 пациента с билатерална ПОЪГ и бяха разделени на случаен принцип в три групи по 30 души, като Група А приемаше хранителната добавка Миелооптик, Група В не приемаше хранителни добавки, Група С приемаше хранителната добавка Цитизин. Пациентите бяха разпределени равномерно по пол (15 жени и 15 мъже във всяка група) и на сходна възраст (50-75 години). Продължителността на заболяването и степента на глаукомното увреждане варираше в различните групи. Наблюдението над пациентите продължи общо 15 месеца, като хранителните добавки бяха приемани по схема за два периода по 6 месеца с 3 месечна пауза между тях. Пациентите провеждаха топикална антиглаукомна терапия и стойностите на ВОН бяха поддържани стабилни при добър комплайънс (14 - 21mmHg). В началото на проучването, на 6-ия и на 15-ия месец пациентите преминаха пълен офталмологичен преглед. Тонометрията по Голдман беше извършвана между 14 и 16 ч. Функционалните промени бяха изследвани със стандартизирана компютърна периметрия (SAP), извършена с периметър Humphrey Field Analyzer. За определяне на структурните промени беше използвана оптичната кохерентна томография (OCT), извършвана с RTVue Avanti, Optovue. Оценените параметри бяха както следва: MD (dB) и PSD (dB) измерено със SAP; средна дебелина на RNFL (RNFL Ave); дебелина в горна (RNFL Sup) и долна (RNFL Inf) половина; средна дебелина на GCC (GCC Ave), дебелина в горна (GCC Sup) и долна (GCC Inf) половина, измерена с OCT.

Не бяха докладвани странични ефекти или нежелани реакции в следствие на прием на хранителните добавки.

Резултатите от конкретното проучване бяха наблюдавани при еднакви условия за провеждане на изследванията, еднакви групи по признака пол (15 мъже и 15 жени за всяка група), приблизително еднаква възраст (65,76 за група А; 64,5 години за група В; 65,7 за група С) и приблизително еднакво ВОН (Група А – средно 14,7 mmHg, за Група В – средно 14,1 mmHg а за Група С – средно 14,4 mmHg) за целия 15-месечен период.

След първия 6-месечен прием на Миелооптик за група А имаме статистически значим ефект по всички параметри в сравнение с началните, като той беше по-слабо изразен при параметрите GCC Ave, GCC Inf и GCC Sup. За група С също беше налице статистическо значимо подобряване на параметрите, но нямаше статистическа значима разлика в стойностите на MD, PSD и RNFL Ave след 6 месечния прием спрямо началото. При група В, при липса на прием на хранителни добавки, имаше ясно изразен статистически значим ефект в посока на влошаване на всички параметри.

За целия период на наблюдение беше отчетено подобрене на параметрите, изследвани със SAP (MD и PSD) в групата, приемаща Миелооптик и в групата приемаща Цитизин. В групата, която не беше приемала хранителни добавки, се отчита влошаване на съответните показатели. Параметрите, измерени с OCT (RNFL и GCC), също се подобриха в края на периода на наблюдение при пациентите, приемащи хранителни добавки Миелооптик и Цитизин, а в група В отново беше отчетено влошаване на съответните параметри.

Интересно е да се отбележи, че ефектът от приема на Миелооптик беше отчетен още след първия 6-месечен период, докато при прием на Цитизин той не беше толкова очевиден в първото 6-месечие. В следващия период на проследяване беше отчетен и по-осезаем ефект от приема на Цитизин, което предполага, че този тип лечение се нуждае от време, за да покаже съответните клинични резултати.

Няма как да бъде установен дългосрочният ефект от прилагането на хранителни добавки с невропротективни свойства върху функционалните и морфологични характеристики при ПОЪГ, но при всяко положение не би навредило добавянето им към антиглаукомната терапия. Не би трябвало да се пренебрегва и плацебо ефекта за пациентите, страдащи от това хронично прогресивно заболяване.

Резултатите, наблюдавани в нашето проучване, биха могли да се дължат на факта, че пациентите стриктно са се придържали към антиглаукомната и съпътстващата терапия. Пациентите, участващи в проучването, са били инструктирани при всяка визита колко важно е стриктното спазване на терапията. Едно от ограниченията на това проучване се състои в хетерогенността на стадия на глаукома при включените пациенти, тъй като проучването не е лимитирано до определен стадий на глаукома. От друга страна, тази характеристика осигурява по-реалистично представяне на популацията от пациенти. Друго ограничение на изследването е малката анализирана извадка.

В заключение, въпреки че тези резултати трябва да бъдат потвърдени от допълнителни проучвания с по-дълъг период на проследяване и извършени върху по-голяма популация и би било полезно да се добавят и други изследвания за функцията на зрителния нерв и зрителните пътища, данните от нашето проучване показват, че хранителните добавки Миелооптик и Цитизин имат положителен ефект върху прогресията на ПОЪГ на различни етапи от болестта.

Глава VII. Изводи

1. Приемът на хранителната добавка Миелооптик от пациенти с ПОЪГ показва статическо значимо подобряване на всички проследени от проучването параметри. Данните, наблюдавани в това проучване, показват, че има умерено подобряване на стойностите на MD и PSD, измерено със SAP и умерено увеличаване на дебелина на RNFL и GCC, измерени с OCT след 6 и след 15 месеца. Изследването показва, че добавката Миелооптик има положителен ефект върху прогресивното увреждане на зрителния нерв при пациенти с глаукома.
2. При липса на прием на хранителни добавки в рамките на наблюдавания период се отчита статистически значимо влошаване на параметрите, измерени със SAP и OCT, въпреки компенсацията на ВОН с топикално хипотензивно лечение, което свидетелства за прогресивното увреждане на зрителния нерв при пациенти с ПОЪГ.
3. Приемът на хранителната добавка Цитизин води до минимално, но статистически значимо подобрение на параметрите MD и PSD, измерено със SAP, и леко увеличаване на дебелина на RNFL и GCC, измерени с OCT, за периода на наблюдение. През първия 6-месечен период на прием не се отчита статистически значим ефект за параметрите MD, PSD и RNFL Ave. Промяната на наблюдаваните параметри е по-забележима след втория 6-месечен прием на Цитизин, което вероятно означава, че е необходим по-продължителен период, за да се подобри състоянието и респективно да се забави прогресията на ПОЪГ.
4. Корелационният анализ доказва статистически значимото положително изменение за всички пациенти от група А и група С поради приема съответно на Миелооптик и Цитизин, а влошаването на показателите е настъпило при всички пациенти за група В в рамките на наблюдавания 6 и 15-месечен период. Параметрите на пациентите от група А се подобряват в по-висока степен в сравнение с тези на група С. Наблюдава се статистически значима силна корелационна връзка между двойките критерии MD-PSD и средните стойности на RNFL-GCC и за трите изследвани групи.
5. Резултатите от дисперсионния анализ показват, че не са различни трите групи по отношение на оценените параметри както в началото, така и

след 6 и 15 месеца. Възрастта, полът и ВОН не са определящи за трите групи през периода на изследването. При трите групи има промяна при изследваните параметри, като при група А е в посока умерено подобрене, при група С – в посока леко подобрене, и при група В – в посока влошаване на показателите.

Глава VIII. Приноси

Приноси с познавателен характер

1. Направен е задълбочен и аналитичен литературен обзор на достъпната литература, посветена на патогенетичните фактори, функционалните и структурните промени, настъпващи в хода на ПОЪГ.
2. Направен е подробен литературен обзор на образните и функционални изследвания, както и наличните и потенциални медикаментозни възможности при ПОЪГ.

Приноси с научноприложен характер

1. За първи път в България е проведено проспективно, дълговременно проучване с проследяване на функционалните и структурните промени при пациенти с ПОЪГ, които приемат хранителните добавки Миелооптик и Цитизин.
2. Направен е сравнителен анализ на темповете на прогресия на ПОЪГ при пациенти с и без прием на хранителни добавки.
3. Изследвани са корелациите на наблюдаваните параметри в хода на проучването.

Приноси с потвърдителен характер

1. Доказва се ползата от използването на хранителни добавки с невропротективни и антиоксидантни свойства като допълнителна възможност за забавяне на прогресията при пациенти с ПОЪГ.
2. Потвърждава се, че настъпва прогресия на заболяването, дори и при добре контролирано ВОН.
3. Потвърдени са диагностичните възможности на OCT и SAP в диагностиката и проследяването на ПОЪГ.

Глава IX. Публикации и участия в научни форуми

Публикации, свързани с дисертационния труд

1. Роля на невропротекцията в комплексната антиглаукомна терапия. К. Кънчева, З. Златарова. Списание Глаукоми Том X, Брой 2, 2021, ISSN 1314-7692
2. Кънчева К., Златарова З., Морфологични и функционални ползи от използване на хранителни добавки при лечението на първична откритоъгълна глаукома – първи резултати, „Български офталмологичен преглед“ 2023;67(1)
3. Кънчева К., Златарова З., Съвременни разбирания за патогенезата на първична откритоъгълна глаукома, Глаукоми ISSN 1314-7692 Том XII, брой 1 / 2023
4. Кънчева К., Златарова З., Морфологични и функционални ползи от използване на цитиколин при лечението на първична откритоъгълна глаукома, Български офталмологичен преглед 2024;68(2):11-20

Участия в научни форуми по темата

XXI-ви Симпозиум на Българското Глаукомно Дружество 17-18.03.2023, електронен постер на тема „Функционални резултати от действието на невропротектори “

XXII симпозиум на Българско Глаукомно Дружество 22-24 март 2024, електронен постер на тема „Микроструктурни промени в ретината при пациенти с първична откритоъгълна глаукома след прием на хранителни добавки“

Годишна конференция на Българското Дружество по Офталмология „Офталмология и интердисциплинарни решения“ 03-06.10.2024, доклад на тема „Морфологични и функционални ползи от използване на цитиколин при лечението на първична откритоъгълна глаукома“

Глава X. Резюме

1.Резюме на български език

Цел: Целта на изследването е да се проучи и документира използването на хранителните добавки **Миелооптик** и **Цитизин**, и да се анализира ефектът от приложението им като съпътстваща терапия при пациенти с ПОЪГ.

Материали и методи: Това проучване включва резултати от 180 очи на 90 болни (45 жени и 45 мъже) на възраст 50-75 години с ПОЪГ, провеждащи топикална антиглаукомна терапия. Пациентите са разделени на случаен принцип в три групи по 30 души (15 жени и 15 мъже във всяка група) и са проследени за период от 15 месеца. Стойностите на ВОН на съответните пациенти са поддържани стабилни при добър комплайънс в границите на 14 - 21mmHg. Пациентите от група А са приемали хранителната добавка Миелооптик по схема. Тези от група Б не са приемали никакви хранителни добавки, които биха могли да повлияят резултатите от проучването през периода на наблюдение. Пациентите от група С са приемали хранителната добавка Цитизин по схема. Хранителните добавки са приемани в два периода от по 6 месеца с 3-месечна пауза между тях.

В началото на проучването, на 6-ия и на 15-ия месец всички пациенти са преминавали пълен офталмологичен преглед: изследване на зрителна острота с най-добра корекция за всяко око по отделно, тонометрия по Голдман, индиректна офталмоскопия, гониоскопия, пахиметрия, стандартизирана компютърна периметрия (SAP) и оптична кохерентна томография (OCT). Оценените параметри са както следва: MD (dB) и PSD (dB) измерени със SAP; средна дебелина на RNFL (RNFL Ave); дебелина в горна (RNFL Sup) и долна (RNFL Inf) половина; средна дебелина на GCC (GCC Ave), дебелина в горна (GCC Sup) и долна (GCC Inf) половина, измерени с OCT.

Резултати: Резултатите от проучването са наблюдавани при еднакви условия за провеждане на изследванията, еднакви групи по признака пол (15 мъже и 15 жени за всяка група), приблизително еднаква възраст (65,76 за група А; 64,5 години за група В; 65,7 за група С) и приблизително еднакво ВОН (Група А – средно 14,7 mmHg, за Група В – средно 14,1 mmHg а за Група С – средно 14,4 mmHg) за целия 15-месечен период.

След първия 6-месечен прием на Миелооптик за група А има статистически значим ефект по всички параметри в сравнение с началните, като той е по-слабо изразен при параметрите GCC Ave, GCC Inf и GCC Sup. За група С също е налице статистическо значимо подобряване на параметрите, но няма статистическа значима разлика в стойностите на MD, PSD и RNFL Ave след първия 6-месечен прием спрямо началото. При група В, при липса на прием на хранителни добавки, има ясно изразен статистически значим ефект в посока на влошаване на всички параметри.

За целия период на наблюдение средните стойности на MD на **група А** са се понижали с 0,74 dB ($p<0,05$), а средните стойности на PSD са намалели с 0,91 dB ($p<0,05$) в сравнение с тези в началото. След 15 месеца средните стойности на RNFL Ave на група А са се повишили с 3,43(μm) ($p<0,05$), а средните стойности на GCC Ave са се повишили с 3,62(μm) ($p<0,05$) в сравнение с началните.

За 15 месеца стойностите на MD на **група В** са влошени с 0,22dB ($p<0,05$), а средните стойности на PSD са влошени с 0,35dB ($p<0,05$) в сравнение с началото. В края на периода на проследяване средните стойности на RNFL на група В са се понижали с 3,37(μm) ($p<0,05$), а средните стойности на GCC на група В са се понижали с 2,75(μm) ($p<0,05$) в сравнение с началото.

След 15 месеца средните стойности на MD на **група С** са се понижали с 0,31dB ($p<0,05$), а средните стойности на PSD са намалели с 0,37dB ($p<0,05$) в сравнение с началото. В края на периода средните стойности на RNFL на група С са подобрени с 1,29(μm) ($p<0,05$), а средните стойности на GCC на група С са подобрени с 1,89(μm) ($p<0,05$) в сравнение с началото.

Интересно е да се отбележи, че ефектът от приема на Миелооптик е отчетен още след първия 6-месечен период, докато при прием на Цитизин той не е толкова очевиден в първото 6-месечие. В следващия период на проследяване е отчетен по-осезаем ефект от приема на Цитизин, което предполага, че този тип лечение се нуждае от време, за да покаже съответните клинични резултати.

Според резултатите от прилагането на ANOVA спрямо темповете на промяна на параметрите за трите изследвани групи за 15-месечния период е статистическо значимо ($p<0,05$) приемането на вида добавка или не. При група А е налице статистически значима ($p<0,05$) положителна промяна на параметрите, при група С също има статистическо значимо ($p<0,05$)

подобряване, но в по-малка степен от това на група А. При група В има статистическо значима ($p < 0,05$) влошаване на параметрите за изследвания 15-месечен период.

Заклучение: Тези резултати предполагат, че приемът на хранителните добавки Милооптик и Цитизин (Цитиколин), като съпътстваща антиглаукомна терапия, има положителен ефект върху прогресията на ПОЪГ на различни етапи от болестта. Няма как да бъде установен дългосрочния ефект от прилагането на хранителни добавки с невопротективни свойства върху функционалните и морфологични характеристики при ПОЪГ, но при всяко положение не би навредило добавянето им към антиглаукомната терапия. При липса на прием на хранителни добавки в рамките на наблюдавания период се отчита статистически значимо влошаване на параметрите измерени с SAP и ОСТ, което свидетелства за прогресивното увреждане на зрителния нерв при пациенти с ПОЪГ. Необходими са допълнителни проучвания с по-дълъг период на проследяване и извършени върху по-голяма популация, за да се потвърдят резултатите от това пилотно проучване.

Ключови думи: глаукома, миелооптик, цитиколин, невопротекция. САП, ОСТ

2. Abstract

Purpose: The purpose of the study is to investigate and document the usage of the nutritional supplements Mielooptik and Citizin, and to analyze the effect of their application as adjunctive therapy in patients with POAG.

Materials and methods: This study includes the results from 180 eyes of 90 patients (45 women and 45 men) aged 50-75 years with POAG, undergoing topical anti-glaucoma therapy. Patients were randomly divided into three groups of 30 (15 women and 15 men in each group) and followed for a period of 15 months. The IOP values of the patients were kept stable with good compliance in the range of 14 - 21 mmHg. The patients of group A took the dietary supplement Mielooptik according to a scheme. Those in group B did not take any nutritional supplements that could have affected the results of the study during the observation period. Group C patients took the dietary supplement Citizin according to a scheme. The nutritional supplements were taken in two periods of 6 months with a 3-month break between them.

At the beginning of the study, at the 6th and at the 15th month, all patients underwent a complete ophthalmological examination: examination of visual acuity with the best correction for each eye separately, Goldmann tonometry, indirect ophthalmoscopy, gonioscopy, pachymetry, Standardized Computer Perimetry (SAP) and Optical Coherence Tomography (OCT). The evaluated parameters are as follows: MD (dB) and PSD (dB) measured with SAP; average RNFL thickness (RNFL Ave); thickness in superior (RNFL Sup) and inferior (RNFL Inf) half; mean GCC thickness (GCC Ave), thickness in superior (GCC Sup) and inferior (GCC Inf) half measured by OCT.

Results: The results of the study were observed under the same conditions for conducting the research, the same groups according to gender (15 men and 15 women for each group), approximately the same age (65.76 for group A; 64.5 years for group B; 65.7 for group C) and approximately the same IOP (Group A - average 14.7 mmHg, for Group B - average 14.1 mmHg and for Group C - average 14.4 mmHg) for the entire 15-month period.

After the first 6-month intake of Mielooptik for group A, there was a statistically significant effect on all parameters compared to baseline, and it was less pronounced on the parameters GCC Ave, GCC Inf and GCC Sup. For group C, there was also a statistically significant improvement in parameters, but there was no statistically significant difference in MD, PSD and RNFL Ave values after the first 6-month admission compared to baseline. In group B, in the absence of dietary supplements, there was a clearly pronounced statistically significant effect in the direction of deterioration of all parameters.

Over the entire observation period, the mean MD values of group A decreased by 0.74 dB ($p < 0.05$) and the mean PSD values decreased by 0.91 dB ($p < 0.05$) compared to those at the beginning. After 15 months, mean RNFL Ave values of group A increased by 3.43(μ m) ($p < 0.05$) and mean GCC Ave values increased by 3.62(μ m) ($p < 0.05$) compared to the initial ones.

At 15 months, MD values of group B worsened by 0.22dB ($p < 0.05$) and mean PSD values worsened by 0.35dB ($p < 0.05$) compared to baseline. At the end of the follow-up period, the mean RNFL values of group B decreased by 3.37(μ m) ($p < 0.05$) and the mean GCC values of group B decreased by 2.75(μ m) ($p < 0.05$) compared to baseline.

After 15 months, group C mean MD values improved by 0.31dB ($p < 0.05$) and mean PSD values improved by 0.37dB ($p < 0.05$) compared to baseline. At the end of the period, mean RNFL values of group C improved by 1.29(μ m) ($p < 0.05$)

and mean GCC values of group C improved by 1.89(μm) ($p < 0, 05$) compared to the beginning.

Interesting observation was that the effect of taking Mielooptik was reported already after the first 6-month period, while when taking Citizin the impact was not so obvious in the first 6 months. In the next follow-up period, a more tangible effect of taking Citizin was reported, suggesting that this type of treatment needs time to show relevant clinical results.

According to the results of the application of ANOVA on the rate of change of the parameters for the three studied groups for the 15-month period, it is statistically significant ($p < 0.05$) whether the type of supplement is accepted or not. In group A there is a statistically significant ($p < 0.05$) positive change in the parameters, in group C there is also a statistically significant ($p < 0.05$) improvement, but to a lesser extent than in group A. In group B there is a statistically significant ($p < 0.05$) deterioration of the parameters for the studied 15-month period.

Conclusion: These results suggest that the intake of the nutritional supplements Mielooptik and Citizin (Citicoline), as a concomitant antiglaucoma therapy, has a positive effect on the progression of POAG at different stages of the disease. There is no way to establish the long-term effect of the application of nutritional supplements with neuroprotective properties on functional and morphological characteristics in POAG, but in any case it would not harm to add them to the anti-glaucoma therapy. In the absence of intake of nutritional supplements within the observed period, a statistically significant deterioration of the parameters measured with SAP and OCT is reported, which testifies to the progressive damage of the optic nerve in patients with POAG. Further studies with a longer follow-up period and performed on a larger population are needed to confirm the results of this pilot study.

Keywords: glaucoma, mielloptic, citicoline, neuroprotection, SAP, OCT

БЛАГОДАРНОСТИ

Този дисертационен труд е посветен на доц. д-р Константин Кънчев, моя дядо, който, вярвам, че днес би се гордял с мен.

Бих искала да изкажа огромна благодарност на семейството си за безграничната обич, подкрепа и вяра в мен!

Най-сърдечни благодарности за отдадеността на моя научен ръководител, проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н, която винаги беше до мен! Благодарение на нейната помощ и подкрепа, ценен опит и съвети, този труд стана реалност.

И last but not least благодаря на един невероятен Човек, ментор и пример за подражание, чл.- кор. проф. д-р Христина Грунчева, д.м.н., FEBO, FICO(Hon), FBCLA, FIACLE, с чиято подкрепа цялостното ми професионално израстване стана възможно.