

## ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕНО-ИНДУЦИРАНА ВИХРОВА КЕРАТОПАТИЯ

Христиан Пенев<sup>1</sup>, Йордан Йорданов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Очна клиника „Св. Николай Чудотворец“ – Варна

<sup>2</sup>Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, бул. „Проф. Яким Якимов“ 1, Бургас 8010

**Резюме:** Вихровата кератопатия, или още *cornea verticillata*, представлява заболяване на роговицата, протичащо с образуването на отложения с характерна форма, предизвикани от системно заболяване или приложение на някои лекарствени вещества. Заболявания като болест на Фабри, мултиплен миелом, дистрофия на Лиш и др. могат да протекат с помътняване на роговицата с типичната вихровидна форма. По-често срещана причина за вихрова кератопатия е системната или топикалната употреба на различни лекарства като амиодарон, хидроксихлорохин, ципрофлоксацин и др. Причината за това е взаимодействието на медикаментите с клетъчните структури на роговицата и образуването на неразтворими и ензимно-неразградими продукти, които се натрупват в отделните слоеве на роговицата. Вихровата кератопатия често протича безсимптомно или води до слабо изразени зрителни смущения. Въпреки че наличието на отложения в роговицата не е индикация за промяна на терапията, спирането на причиняващия агент или замяната му с друг води до намаляване тежестта на кератопатията и опрозрачаване на роговицата. Този обзор разглежда различните терапевтични подходи при вихровата кератопатия.

**Ключови думи:** лекарствено-индуцирана вихрова кератопатия, *cornea verticillata*, роговични отложения, терапевтични подходи

## THERAPEUTIC APPROACHES IN DRUG-INDUCED VORTEX KERATOPATHY

Hristiyan Penev<sup>1</sup>, Yordan Yordanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eye Clinic "St. Nicholas the Wonderworker" Varna

<sup>2</sup>University "Prof. Dr. Asen Zlatarov", 1 "Prof. Yakim Yakimov" blvd., 8010 Burgas

**Abstract:** Vortex keratopathy, also referred to as *cornea verticillata*, is a condition in which deposits develop in the cornea in a whorl-like pattern due to systemic disease or use of various medications. Conditions such as Fabry disease, multiple myeloma, Lisch corneal dystrophy and others may present with corneal deposits in a typical swirling pattern. More commonly vortex keratopathy is caused by prolonged use of various systemic or topical drugs such as amiodarone, hydroxychloroquine, ciprofloxacin and others. The underlying mechanism for this is the interaction of the drug molecules with corneal cellular structures and the formation of insoluble and enzymatically non-degradable products that accumulate in the individual layers of the cornea. Vortex keratopathy is often asymptomatic or only causes mild visual disturbances. Although the presence of corneal deposits is not an indication for a change in medication regimen, stopping the causative agent or replacing it with another leads to a reduction in the severity of the keratopathy and a clearing of the cornea.

**Keywords:** drug-induced vortex keratopathy, *cornea verticillata*, corneal deposits, therapeutic approaches

## 1. Въведение

Лекарствено-индуцираната вихрова кератопатия, позната още като *cornea verticillata*, представлява спираловидно или вихровидно отложение на различни системни или топикално прилагани лекарствени вещества в роговицата. Множество лекарствени вещества от различни фармакологични класове образуват отлагания в роговицата. Някои от тези класове са антиаритмици, антинеопластици, антибиотици, антималарици, антиревматоидни, антипсихотици и др. Част от лекарствата са с катионна амфифилна структура, която им позволява да навлязат в лизозомите, образувайки неразградими фосфолипидни съединения в роговичния епител [21]. Други медикаменти като антинеопластите причиняват дозо-зависимо дифузно помътняване на роговицата. Трети вид лекарства образуват неразтворими кристалини епителни преципитати [1]. Множество медикаменти, принадлежащи към различни фармакологични класове, могат да причинят отложения в роговицата. Някои от най-често срещаните са амиодарон [2, 3, 4], хидроксихлорохин [5], хлорпромазин [6, 7], тамоксифен [8], ибупрофен [9], гентамицин, тобрамицин [10], кларитромицин [11], ципрофлоксацин [10] и др.

Най-широко проучваното от системните лекарства, предизвикващи епителни промени в роговицата, е амиодарон. Той е антиаритмик, блокиращ калиевите канали и все още се използва широко в кардиологията. При почти всички пациенти, лекувани с амиодарон се получава двустранна вихрова кератопатия [2]. Отлаганията по роговицата обикновено не намаляват зрителната острота и най-често предизвикват дразнене, фотофобия и ореоли [3]. Те се наблюдават при 98% от пациентите, получаващи дози от 200-300mg/ден [3, 12] и започват да се образуват между втората седмица и 1-4 месец от началото на лечението [2]. Решение за прекъсване на лечението с амиодарон не трябва да се взема преди обсъждане с кардиолог поради риска от влошаване на основното заболяване.

Хидроксихлорохинът принадлежи към групата на болест-модифициращите антиревматоидни лекарства (БМАРЛ), носе използва и като антималариен препарат. В развитите страни се използва за лечението на ревматоиден артрит и системен лупус еритематозус. Първите роговични мътнини се появяват 2-3 седмици след започване на лечението [5] под формата на точковидни отложения, които се сливат и образуват вихровидна форма [13]. Подобно на амиодарона, отложенията изчезват след спиране на лечението, но за разлика от него дълготрайният прием на хидроксихлорохин води до необратима ретинопатия [2]. Отлагането на хидроксихлорохин в макулата води до дегенеративни промени в невросензориума [22, 23].

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) като ибупрофен, напроксен и индометацин могат да предизвикат *cornea verticillata* [9]. Отложенията се развиват до дни след започване на високодозов прием на ибупрофен (1200mg/ден) и изчезват до няколко седмици след спиране на лечението [9]. Те могат да бъдат както повърхностни, така и по-дълбоко в баумановата и десцеметовата мембрана [24]. НСПВС рядко предизвикват вихрова кератопатия, като механизмът на отлагането им все още не е изяснен.

Приемът на антибиотиците гентамицин, кларитромицин, тобрамицин и ципрофлоксацин също води до вихрова кератопатия. Субконюнктивалното приложение на гентамицин предизвиква *cornea verticillata* [14], както и конюнктивални включвания [15]. Топикалното приложение на високи дози гентамицин, както и на тобрамицин, е свързано със забавена епителизация, а в редки случаи и с образуването на псевдомембрани и роговични язви [10]. Кларитромицинът, прилаган както системно, така и топикално, може да причини субепителни отлагания в роговицата и да доведе до замъгляване на зрението и понижена зрителна острота. Симптомите отшумяват след спиране на лечението [11]. Топикалното приложение на ципрофлоксацин може да доведе до образуването на неразтворими кристалинови съединения в роговицата. Според

Thompson [16] роговични отложения се срещат в 18% от пациентите, лекувани с топикален ципрофлоксацин.

## 2. Стадиране

Според Orlando et al [20] стадирането на амиодароновата кератопатия се извършва по биомикроскопски критерии и може да се раздели в 4 категории. Промените в първи стадий се свеждат до микроскопични точковидни златисто-кафяви отложения в периферната роговица около долния зеничен ръб, които не предизвикват симптоми. При продължителен прием на амиодарон (>1 година) кератопатията преминава във втори стадий, като точковидните отложения се сливат в линеарна форма. Съществува ясна граница между отложението и лимба. Трети стадий се характеризира с образуването на разклонения, които започват от линеарната мътна и навлизат към централната роговица и зрителната ос. В четвърти стадий разклоненията започват да придобиват вихровидна форма.

## 3. Консервативни терапевтични подходи

**3.1. Внимателно наблюдение:** В повечето случаи на лекарствено-индуцирана *cornea verticillata* субективни оплаквания липсват. В такива случаи, и при запазена зрителна острота, подходящ подход е наблюдението и честото проследяване. Не бива да се променя терапията на основното заболяване като опит да се повлияе състоянието на роговицата. Лекарства като хидроксихлорохин, хлорпромазин и тамоксифен обаче имат и дозо-зависима ретинална токсичност. Наличието на вихровидни отложения в роговицата при тях е пряко свързано с тежестта на ретинопатията [18]. При пациенти, приемащи тези лекарства, трябва да се оценява и състоянието на ретината. Оглед на очни дъна, оптична кохерентна томография и компютърна периметрия са част от изследванията, с които е необходимо да се следи ретиналната функция. При наличие на нововъзникнали симптоми или данни за ретинопатия се препоръчва дозата на лекарството да се намали или да се замени с друго [17].

**3.2. Облекчение на симптомите:** Отложенията в роговицата често причиняват субективни оплаквания като сухота, усещане за чуждо тяло, отблясъци. Това се обяснява с факта, че често те са разположени повърхностно и причиняват механично триене между роговицата и тарзалната конюнктива, а също и нарушават разстилането на слъзния филм, както и разсейване на светлината, което причинява отблясъци. Тези симптоми се повлияват добре от лубрикиращи капки, които подобряват слъзния филм и намаляват триенето между роговицата и клепачите. Препоръчително е капките да са без консерванти, които допълнително увреждат роговичния епител. Докладвани са случаи на обратно развитие на амиодарон-индуцирана кератопатия при топикалното приложение на разтвор на хепарин в 0.1% натриев хиалуронат [19].

## 4. Заключение

Медикаментозно-индуцираната *cornea verticillata* се предизвиква от широк спектър системни и топикални лекарства. Роговичните промени обикновено не предизвикват оплаквания и рядко водят до намаление на зрителната острота. Наличието на кератопатия не налага спиране на причиняващия медикамент. По-внимателно проследяване се изисква при прием на ретино- и оптикотоксични медикаменти като хидроксихлорохин, хлорпромазин и др. Внимателното наблюдение на пациентите и лечение на субективните оплаквания като дразнене, бодежи и сухота в повечето случаи е достатъчно, за да осигури нормално качество на живот на пациентите. Намаление на дозировката или замяна с друг медикамент се налага, когато се установят увреди в

ретината и зрителния нерв. Към момента инвазивни процедури като дебридман или роговична трансплантация не са предпочитани за лечение на cornea verticillata.

### Библиография

1. Raizman, M.B., Hamrah, P., Holland, E.J., (2016). Drug-induced corneal epithelial changes. *Survey Of Ophthalmology*, 62(3), 286-301
2. D.J. D'Amico, K.R. Kenyon, J.N. Ruskin, Amiodaronekeratopathy: drug-induced lipid storage disease, *Arch Ophthalmol*, 99 (2) (1981), pp. 257-261
3. D.V. Ingram, N.S. Jaggarao, D.A. Chamberlain, Ocular changes resulting from therapy with amiodarone, *Br J Ophthalmol*, 66 (10) (1982), pp. 676-679
4. M. Mäntyjärvi, K. Tuppurainen, K. Ikäheimo, Ocular side effects of amiodarone, *Surv Ophthalmol*, 42 (4) (1998), pp. 360-366
5. A. Dosso, E. Rungger-Brändle, In vivo confocal microscopy in hydroxychloroquine-induced keratopathy, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245 (2) (2007), pp. 318-320
6. A.C. Greiner, K. Berry, Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged chlorpromazine therapy, *Can Med Assoc J*, 90 (1964), pp. 663-665
7. S. Lal, D. Bloom, B. Silver, et al., Replacement of chlorpromazine with other neuroleptics: effect on abnormal skin pigmentation and ocular changes, *J Psychiatry Neurosci*, 18 (4) (1993), pp. 173-177
8. S.G. Nayfield, M.B. Gorin, Tamoxifen-associated eye disease. A review, *J Clin Oncol*, 14 (3) (1996), pp. 1018-1026
9. A. Fitt, M. Dayan, R.F. Gillie, Vortex keratopathy associated with ibuprofen therapy, *Eye (Lond)*, 10 (Pt 1) (1996), pp. 145-146
10. F.W. Fraunfelder, Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications, *Cornea*, 25 (10) (2006), pp. 1133-1138
11. A.K. Tyagi, V.V. Kayarkar, P.J. McDonnell, An unreported side effect of topical clarithromycin when used successfully to treat *Mycobacterium avium*-intracellulare keratitis, *Cornea*, 18 (5) (1999), pp. 606-607
12. M. Ghosh, C. McCulloch, Amiodarone-induced ultrastructural changes in human eyes, *Can J Ophthalmol*, 19 (4) (1984), pp. 178-186
13. R.G. Orlando, M.E. Dangel, S.F. Schaal, Clinical experience and grading of amiodaronekeratopathy, *Ophthalmology*, 91 (10) (1984), pp. 1184-1187
14. D.A. Hollander, A.J. Aldave, Drug-induced corneal complications, *Curr Opin Ophthalmol*, 15 (6) (2004), pp. 541-548
15. D.J. D'Amico, K.R. Kenyon, Drug-induced lipidoses of the cornea and conjunctiva, *Int Ophthalmol*, 4 (1-2) (1981), pp. 67-76
16. A.M. Thompson, Ocular toxicity of fluoroquinolones, *Clin Exp Ophthalmol*, 35 (6) (2007), pp. 566-577
17. B.N. Noureddin, M. Seoud, Z. Bashshur, et al., Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study, *Eye (Lond)*, 13 (Pt 6) (1999), pp. 729-733
18. A.S. Neubauer, K. Samari-Kermani, U. Schaller, et al., Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus colour vision, *Br J Ophthalmol*, 87 (7) (2003), pp. 902-908
19. Frings, A., Schargus, M., 2017 Nov;36(11):1419-1422., doi:10.1097/ICO.000000000000130
20. OrlandoRG,DangelME, SchaalSF Clinical experience and grading of amiodaronekeratopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1184-7. doi:10.1016/S0161-6420(84)34165-3
21. Sahyoun J, Sabeti S, Robert M Drug-induced corneal deposits: an up-to-date review *BMJ Open Ophthalmology* 2022;7:e000943. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000943

22. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:1377–82.doi:10.1016/s0161-6420(02)01168-5
23. Wetterholm DH, Winter FC Histopathology of chloroquine retinal toxicity. *Arch Ophthalmol* 1964;71:82-7.doi:10.1001/archopht.1964.00970010098016
24. Bernstein HN. Some iatrogenic ocular diseases from systemically administered drugs. *IntOphthalmolClin* 1970;10:553–619