

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.857:617.7-08

ȘCERBATIUC CRISTINA

**DEREGLĂRILE OFTALMOLOGICE LA
PACIENȚII CU MIGRENĂ CRONICĂ
(studiu clinic)**

321.17 – OFTALMOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

CHIȘINĂU, 2017

Teza a fost elaborată la catedra Oftalmologie a IP USMF "Nicolae Testemițanu".

Conducător științific:

BENDELIC Eugeniu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef catedră Oftalmologie

Consultant științific:

MOLDOVANU Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

RAILEAN Georghe, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător IMSP Institutul Mamei și Copilului

SMOLOV Lidia, doctor în științe medicale, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Componența Consiliului științific specializat:

CUȘNIR Valeriu – președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

JERU Ion – secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

CORDUNEANU Angela – doctor în științe medicale, conferențiar universitar

GHIDIRIMSCI Tatiana – doctor în științe medicale

PASCAL Oleg - doctor habilitat în medicină, profesor universitar

STĂNILĂ Adriana – doctor în științe medicale, profesor universitar, România

Susținerea tezei va avea loc la 11 mai 2017, ora 14.00 în ședința Consiliului Științific Specializat D 50.321.17-02 - din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu,, din Republica Moldova, bd. Ștefan Cel mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD -2004, etajul 2, sala de conferințe.

Teza de doctor în medicină și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu,, din Republica Moldova (MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan Cel mare și Sfânt, 165) și la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 2017.

**Secretar științific
al Consiliului Științific Specializat:**

JERU Ion
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

Conducător științific:

BENDELIC Eugeniu
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Consultant științific:

MOLDOVANU Ion
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autor

ȘCERBATIUC Cristina
medic oftalmolog

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Migrena este o afecțiune cronică, dizabilantă, frecvent întâlnită în rândurile populației, care constituie o problemă importantă de sănătate publică, cu un impact socioeconomic considerabil [1, 2].

În plan clinic, migrena se caracterizează prin atacuri recurente de cefalee severă, pulsatilă, de obicei unilaterală, agravată de mișcare, cu durată de 4-72 de ore, însoțită de disfuncție autonomă (greață, vomă), foto- și/sau fonofobie, fiind precedată sau însoțită la unii pacienți de fenomene neurologice focale tranzitorii (*aură*) [1, 3, 4, 5].

Mai mult de 80% dintre pacienții cu migrenă suferă de fotofobie în timpul atacului migrenos [6]. Un studiu recent relevă o pondere de 98% a fotofobiei la pacienții cu migrenă [7]. Diverși stimuli vizuali pot provoca atacul migrenos: lumina solară, blicurile și reflecțiile emise de televizor și computer, lumina fluorescentă etc. Aproximativ 60% din atacurile migrenoase au fost provocate de lumină puternică sau blicuri de lumină [8].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.

Există studii, dar insuficiente, despre interconexiunile posibile dintre migrenă, hipertensiune oculară și glaucom [9, 10, 11], eficiența sol. Timolol 0,5% în tratamentul pacienților cu migrenă [12, 13, 14, 15], fapt ce confirmă necesitatea continuării cercetărilor în această direcție.

Unele filtre spectrale sînt folosite cu succes în migrenă [16, 17, 18]. Ele reduc intensitatea fotofobiei în timpul crizei migrenoase și frecvența atacurilor migrenoase.

Cele expuse mai sus justifică necesitatea unei cercetări sub aspect clinic, cu determinarea particularităților neurooftalmologice la pacienții cu migrenă în funcție de prezența durerilor oculare în timpul accesului migrenos, precum și prezența fotofobiei la acești pacienți.

Scopul studiului este evidențierea particularităților neurooftalmologice la pacienții cu migrenă, inclusiv stabilirea pragului de fotosensibilitate și determinarea spectrului de lumină, care provoacă fotofobia, cu trasarea direcțiilor de eficientizare a tratamentului complex.

Obiectivele studiului:

1. Determinarea particularităților oftalmologice la pacienții cu migrenă și studierea corelației dintre prezența durerii retrobulbare în accesul migrenos și valoarea tensiunii intraoculare.
2. Studierea eficienței sol. Timolol 0,5% în accesul migrenos.
3. Evaluarea pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă, precum și stabilirea eficienței unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei.
4. Determinarea corelațiilor dintre pragul de fotofobie și disconfortul cauzat de vizualizarea figurilor-trigger la pacienții cu migrenă.

Metodologia cercetării. În vederea atingerii obiectivelor propuse au fost utilizate metode științifice moderne de cercetare și analiză statistică a datelor. Informațiile necesare studiului au fost obținute prin chestionarea directă a pacienților și din foile de observație ale acestora.

În prima etapă a cercetării a fost folosit un chestionar structurat, care identifică aspecte sociodemografice, caracteristica cefaleei, evaluarea comorbidităților, anamnesticul eredocolateral, diverse date clinice etc. Caracteristicile cefaleei (migrenă cu aură, migrenă fără aură, cefaleea de tip tensional, precum și alte tipuri de cefalee) au

fost evaluate în baza criteriilor ICHD-I (International Classification of Headaches Disorders – II, 2013, versiunea beta).

Datele obținute au fost analizate statistic cu ajutorul programului Epi Info, au fost aplicate metode parametrice de analiză pentru variabilele repartizate uniform și metode neparametrice pentru variabilele repartizate neuniform în conformitate cu cerințele analizei variaționale.

În cercetarea efectuată s-a ținut cont de rezultatele studiilor clinice din ultimii ani, care relevă prezența fotofobiei la pacienții cu migrenă, inclusiv alte modificări neurooftalmologice. Rezultatele studiilor recente ale fotofobiei [6, 7, 8] au servit drept bază pentru interpretarea rezultatelor obținute. Scopul și obiectivele studiului au fost realizate prin aplicarea metodelor clinice și biofizice. Înregistrarea rezultatelor s-a realizat atât calitativ, cât și cantitativ prin aplicarea agendei cefaleelor, chestionarului de evaluare a fotofobiei la pacienții cu migrenă.

Noutatea și originalitatea științifică:

1. S-a constatat că prezența durerilor retrobulbare în accesul migrenos corelează cu valoarea tensiunii intraoculare.
2. S-a demonstrat că lentilele cu coeficient redus de transmisie a luminii provoacă dezadaptarea ochilor la lumină.
3. A fost argumentat că filtrele spectrale care blochează spectrul albastru și roșu al luminii pot reduce fotofobia la pacienții cu migrenă.
4. S-a confirmat că testul cu figuri – trigger poate fi util în diagnosticul migrenei.
5. A fost demonstrată eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în tratamentul accesului de migrenă.

Problema științifică importantă soluționată în domeniul respectiv

Studiul a constatat o corelație directă între prezența durerii retrobulbare în accesul migrenos și valoarea tensiunii intraoculare, eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în accesul migrenos, precum și eficiența unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei, ceea ce permite optimizarea tratamentului și profilaxiei accesului de migrenă.

Semnificația teoretică a studiului. Rezultatele cercetării extind cunoștințele existente privind: manifestările oftalmologice ale migrenei, teoriile moderne care reflectă geneza fotofobiei, modalitățile de tratament.

Valoarea aplicativă. A fost stabilită importanța semiologică a durerilor retrobulbare la pacienții cu migrenă, în strategia de diagnostic. A fost demonstrat că lentilele ochelarilor cu transmisie joasă a luminii provoacă dezadaptarea ulterioară la lumină și că spectrul albastru și roșu al luminii vizibile este implicat în geneza fotofobiei. S-a constatat eficiența colirului oftalmic Timolol 0,5 % în tratamentul accesului migrenos.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Pacienții cu migrenă care au acuzat dureri oculare pulsatile sau nonpulsatile au valorile tensiunii intraoculare mai mari decât pacienții care nu au acuzat dureri oculare sau pacienții care aveau dureri oculare superficiale.
2. Valorile tensiunii intraoculare în criză migrenoasă au fost mai mari în comparație cu valorile tensiunii intraoculare între crize.
3. Pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la testul cu figuri – trigger în comparație cu persoanele sănătoase.
4. Subiecții aparent sănătoși, care au simțit disconfort la testul cu figuri – trigger, sînt mai fotosensibili.

5. Atît pacienții cu migrenă, cît și persoanele sănătoase manifestă mai multă sensibilitate la lumina cu predominarea spectrului albastru și roșu.
6. Pacienții cu migrenă au pragul de fotofobie mai jos în comparație cu persoanele sănătoase.
7. La aplicarea filtrelor de culoare verde și galben, care blochează spectrul albastru al luminii, pragul de fotofobie crește, deci crește și toleranța la lumină.
8. Filtrele cu transmisie mică a luminii (similare ochelarilor de soare) induc dezadaptarea la lumină, ceea ce intensifică și mai mult fotofobia.
9. Instilarea colirului sol. Timolol 0,5% la debutul primelor semne ale cefaleei este eficientă în tratamentul crizei migrenoase.

Implementarea rezultatelor științifice. Principiile de diagnostic neurooftalmologic și tratament al pacienților cu migrenă au fost implementate în practica medicală a Secției Consultative și Secției de Cefalee și Tulburări Vegetative ale Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova; Catedrei Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”; Secției Oftalmologie a IMSP Spitalului Clinic Republican.

Aprobarea rezultatelor studiului. Rezultatele principale ale studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de specialitate de nivel național și internațional: la ședințele Societății Municipale a Oftalmologilor; conferințele clinice în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie; conferințele științifice ale profesorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, 2014, 2015, 2016; Congresul al XIII-lea al Oftalmologilor (13th Black Sea Ophthalmological Congress 29.10. 2015 - 01.11.2015), în cadrul Congresului anual al Societății de Lentile de Contact și a Societății Române de Cornee și Suprafață Oculară (Sibiu, 2016).

Publicații la tema tezei. Au fost publicate 8 articole la tema tezei, inclusiv 8 articole în reviste de circulație națională, o teză prezentată la conferință științifică internațională, inclusiv 4 publicații de autor, o hotărîre pentru acordarea brevetului de invenție.

Volumul și structura tezei. Conținutul tezei este expus pe 120 pagini text de bază, procesate la calculator, constituit din următoarele compartimente: rezumatele în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere și 4 capitole. Compartimentul de bază al tezei se încheie cu concluzii, recomandări practice, bibliografie din 161 de surse și 5 anexe.

Materialul ilustrativ include 20 de tabele și 44 de figuri. În introducere este descrisă situația în domeniul de studiu, argumentarea actualității temei de cercetare.

Cuvinte-cheie: migrenă cronică, fotofobie, pragul de fotofobie, dureri retrobulbare tensiunea intraoculară, filtre spectrale.

CONȚINUTUL TEZEI

1. FENOMENELE OFTALMOLOGICE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ

În acest capitol sînt prezentate datele literaturii de specialitate despre tabloul clinic al migrenei și impactul personal/social al acestei maladii, factorii și mecanismele de cronicizare ale bolii, manifestările neurooftalmologice ale migrenei: aura vizuală, tulburările neurovegetative oculare asociate accesului migrenos. S-au prezentat studiile recente despre: modificările corticale și vasculare la pacienții cu migrenă. Au fost expuse rezultatele unor studii clinice referitoare la schimbările survenite la nivelul retinei la pacienții cu migrenă cronică. Sînt analizate fenomenul fotofobiei în acces migrenos,

patogeneza și teoriile recente de explicare a fenomenului fotofobiei la pacienții cu migrenă. În acest capitol se descrie caracteristica spectrală a filtrelor cromatice.

2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU

Studiul a fost realizat în perioada 2013-2015 în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (INN). Lotul de studiu a fost selectat din pacienți consecutivi, care s-au adresat în Centrul de Cefalee al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie cu diagnosticul de migrenă confirmat de către medicii neurologi, specializați în problemele de cefalee, conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția II, revizuită în 2010 (CTIC IIR, 2010), precum și Clasificării 2013, versiunea beta.

Pacienții au fost supuși unei investigații neuroimagistice pentru excluderea subiecților cu cefalee secundară.

Cercetarea a inclus 3 etape. În prima etapă a studiului au fost incluși 108 pacienți cu migrenă (L1) și 108 persoane practic sănătoase, care au format grupul de referință (L0). Pacienții din L1 și persoanele din lotul de referință au fost supuși unui examen oftalmologic, inclusiv măsurarea TIO. La selectarea loturilor de studiu și de referință, persoanele cu patologie oftalmologică au fost excluse din studiu. În cadrul etapei a doua a cercetării, din cei 108 pacienți cu migrenă (L1) au fost selectați 60 de pacienți, care prezentau fotofobie în timpul crizei migrenoase (L1.1) și 60 de persoane practic sănătoase (L0.1), fără cefalee și fotofobie, care au format grupul de referință. A treia etapă a studiului a inclus 40 de pacienți cu migrenă, care au folosit în timpul crizelor migrenoase colir Timolol 0,5% (L1.2) și 28 de pacienți cu migrenă, care au folosit ochelari cu filtre spectrale de culoare galbenă (L1.3).

Aprobarea etică pentru studiu a fost acordată de către Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu”. Fiecare subiect inclus în studiu a semnat un consimțământ, numit „Acordul informat de participare la studiu”, expus la sfârșitul chestionarului.

Criterii de includere în studiu:

- Pacienți cu migrenă cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani
- Persoane practic sănătoase, care au alcătuit grupul de referință.

Criterii de excludere din studiu:

- Pacienți necooperanți
- Pacienți cu orice patologie oftalmologică
- Pacienți cu discromatopsie (conform tabelelor Rabkin)
- Pacienți fotofobici la care lumina puternică provoacă neapărat criză migrenoasă (din considerente deontologice și bioetice)
- Pacienți cu boli somatice acute sau în stadiu de acutizare
- Pacienți cu patologie cardiovasculară și respiratorie (astm bronșic, bronho-spasm, bronșită obstructivă, aritmie etc.)
- Pacienți cu tulburări endocrine și neuroendocrine;
- Sarcină și lactație
- Pacienți cu tulburări psihice, epilepsie, TCC grave în antecedente.

Metode de cercetare utilizate în studiu:

Evaluarea clinică. Subiecții din studiu au fost examinați oftalmologic și conform unui chestionar structurat, care evaluează tipul migrenei, numărul zilelor cu cefalee, intensitatea acesteia, prezența durerilor oculare în timpul crizei migrenoase,

tipul de dureri oculare, prezența fotofobiei în timpul crizei migrenoase și între crize, prezența lacrimației, congestiei conjunctivale, ptozei palpebrale, ticuri ale musculaturii periorbitale și lateralitatea acestora în timpul crizei migrenoase.

Se evaluează prezența aurei vizuale, tipul și lateralitatea ei, culoarea și forma fenomenelor vizuale tranzitorii. Tot aici au fost introduse valorile tensiuni intraoculare (TIO) la ochiul drept și ochiul stâng. Tensiunea intraoculară a fost măsurată atât în perioada de atac migrenos, cât și în perioada lucidă, între atacuri. S-a efectuat evaluarea sensibilității pacienților cu migrenă la testul cu figuri – trigger, evaluarea pragului de fotofobie. Agenda cefaleei a fost utilizată pentru determinarea și monitorizarea frecvenței și intensității cefaleei, precum și a fotofobiei la pacienții cu migrenă.

PACIENȚI CU MIGRENĂ (n=108) - L1; LOTUL DE REFERINȚĂ (n=108) - L0.

- Fără dureri oculare
 - Cu dureri oculare nepulsatile
 - Cu dureri oculare pulsatile
- Se măsoară TIO**

CU FOTOFOBIE n=60
L1.1

FĂRĂ FOTOFOBIE
n=48

- APRECIEREA PRAGULUI DE FOTOFOBIE LA ILUMINARE CU BEC 2700 K ȘI BEC 6500 K
- APRECIEREA PRAGULUI DE FOTOFOBIE LA PERSOANELE DIN GRUPUL DE REFERINȚĂ (L0.1) LA ILUMINARE CU BEC 2700 K ȘI BEC 6500 K

EVALUAREA REPETATĂ A PRAGULUI DE FOTOFOBIE LA APLICAREA FILTRELOR SPECTRALE:

BEC 6500K

- *filtru transparent*
- *filtru albastru*
- *filtru verde*
- *filtru galben*
- *filtru roșu*

Din cei 108 pacienți cu migrenă (L1):

Instilarea sol. Timolol 0,5 % la 40 pacienți (L1.2);

Alegerea ochelarilor spectrali la 28 pacienți (L1.3);

testul cu figuri – trigger, testul de dezadaptare la filtru neutral

Fig. 1. Designul cercetării.

Metoda instrumentală de evaluare oftalmologică. Persoanele care au acceptat participarea la studiu au fost examinate oftalmologic prin următoarele metode: viziometria cu corecția optimă; perimetria statică computerizată; tonometria oculară (air-puff); testul pseudoizocromatic Rabkin; biomicroscopia oculară; tomografia optică coerentă a retinei și a nervului optic (OCT); oftalmoscopia în midriază medicamentoasă (cu lentila asferică 78D); testul cu figuri – trigger.

În studiu s-au folosit: stativ fixator pentru a fixa fruntea și bărbia, luxmetrul digital, lampa de masă cu stativ improvizat pentru filtre spectrale, 2 becuri fluorescente (2700 K, 6500 K), ochelari cu filtre spectrale.

În studiul nostru au fost incluse doar persoane cu acuitate vizuală bună ($AV=1,0$) cu corecție sau fără corecție. De asemenea, toate persoanele, care au participat la studiu, nu au prezentat schimbări perimetrice sau tonometrice.

Analiza datelor a fost realizată utilizând programele IBM SPSS Statistics 22 (IBM) și modulul EXCEL al suitei Microsoft Office cu ajutorul funcțiilor acestor programe.

3. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC AL SUBIECȚILOR CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE OFTALMICE ASOCIATE.

3.1 Caracteristica generală a lotului de studiu.

Studiul clinic a cuprins 108 pacienți cu migrenă selectați conform criteriilor de includere în studiu. Din cei 108 pacienți incluși în studiu, 96 de pacienți (88,9%) au fost femei și 12 pacienți (11,1%) bărbați, $p > 0,05$. Vârsta medie a pacienților din lotul de studiu a fost de $42,94 \pm 1,15$ ani. Pacienții din lotul de studiu au fost repartizați în 3 grupuri, în funcție de tipul migrenei: migrenă cronică – 54 de pacienți (50%), migrenă episodică frecventă – 37 de pacienți (34,3%), migrenă episodică rară – 17 pacienți (15,70%). Cefalee predominant unilaterală au raportat 46 de pacienți (42,6%) și cefalee ce devine pe parcurs bilaterală la 62 de pacienți (57,4%). Istoric pozitiv de aură vizuală au prezentat 48 de pacienți (44,4%), pe când 60 de pacienți (55,6%) nu au avut niciodată aură vizuală. Din cei 48 de pacienți cu aură vizuală, în cazul a 54,1% dintre pacienți aura era întotdeauna pe ambele părți ale câmpului vizual, la 33,8% dintre pacienți aura vizuală apărea nu întotdeauna pe aceeași parte; la 22,1% ea întotdeauna apărea pe aceeași parte a câmpului vizual (Fig. 2). Au prezentat fotofobie în timpul crizei migrenoase 60 de pacienți (55,5%) dintre care: de intensitate ușoară - 7 pacienți (11,7%), medie - 31 de pacienți (51,7%), severă - 22 de pacienți (36,7%). O parte din pacienții cu migrenă acuză dureri oculare uni- sau bilaterale în timpul crizei migrenoase, care se pot asocia cu unele tulburări vegetative: ptoză, midriază, congestie conjunctivală, foto- și fonofobie, lăcrimare, contracții involuntare ale musculaturii periorbitale. Accesul migrenos a fost însoțit de dureri oculare la 78 de pacienți ($72,2\% \pm 4,3$), dintre care la 25 de pacienți ($23,1\% \pm 4,1$) durerile oculare au fost unilaterale și la 53 de pacienți ($49,1\% \pm 4,8$) au fost bilaterale.

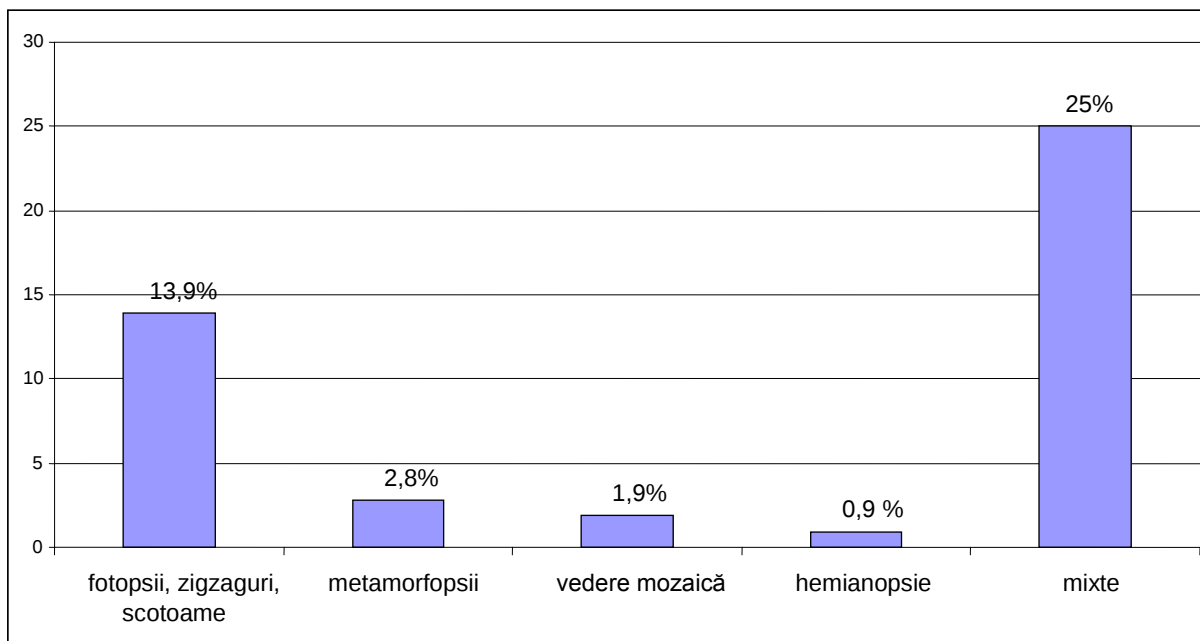


Fig. 2. Frecvențele formelor aurei vizuale în lotul de studiu(%).

3.2. Valorile tensiunii intraoculare la pacienții cu migrenă.

Cei 108 pacienți cu migrenă au fost divizați în patru grupuri, conform tipului de durere oculară asociată crizei migrenoase:

1. Migrenă fără dureri oculare (Mg – NDO) n= 30 (27,8%)
2. Migrenă cu dureri retroorbitale pulsatile (Mg + dureri ROP) n= 19 (17,6%)
3. Migrenă cu dureri retroorbitale nonpulsatile (Mg + dureri ROP) n= 36 (33,3%)
4. Migrenă cu dureri superficiale oculare (Mg + DOSp) n= 23 (21,3%).

Vârsta medie în grupul Mg – NDO este de $41,88 \pm 9,84$ ani, în grupul Mg + dureri retroorbitale a constituit $43,93 \pm 6,63$ ani, iar în grupa cu Mg + DOSp a constituit $48,91 \pm 7,19$ ani. Vârsta medie de debut a migrenei la subiecții cercetați a fost de $23,77 \pm 7,18$ ani în grupul Mg – NDO, de $22,25 \pm 6,7$ ani în grupul Mg + dureri retroorbitale și $18,0 \pm 4,29$ ani la subiecții cu Mg + DOSp.

Persoanelor din ambele loturi li s-a măsurat tensiunea intraoculară (TIO) la ochiul drept și ochiul stâng (OD și OS) în timpul accesului migrenos, precum și în perioada dintre accese.

Deoarece nu este diferența statistică semnificativă dintre valorile TIO la OD și OS ($p > 0,05$), se vor compara valorile TIO în timpul accesului migrenos și în perioada dintre accesele migrenoase doar la ochiul drept (OD).

Tensiunea intraoculară (OD) în timpul accesului migrenos

În grupul **Mg – NDO** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 17,0 mm. Hg, iar valoarea medie a fost egală cu $13,86 \pm 1,69$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri ROP** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 14,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 23,0 mm. Hg, valoarea medie a fost egală cu $19,79 \pm 1,98$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri ROP** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 17,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 24,0 mm. Hg, valoarea medie a fost egală cu $20,45 \pm 1,80$ mm. Hg.

În grupul **Mg + DOSp** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 19,0 mm. Hg, valoarea medie a fost egală cu $14,26 \pm 2,59$ mm. Hg.

Comparând valorile medii ale tensiunii intraoculare între grupuri, observăm o diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) între pacienții care acuzau dureri oculare în timpul atacului migrenos și cei care nu acuzau dureri oculare (Fig. 3, Tab.1).

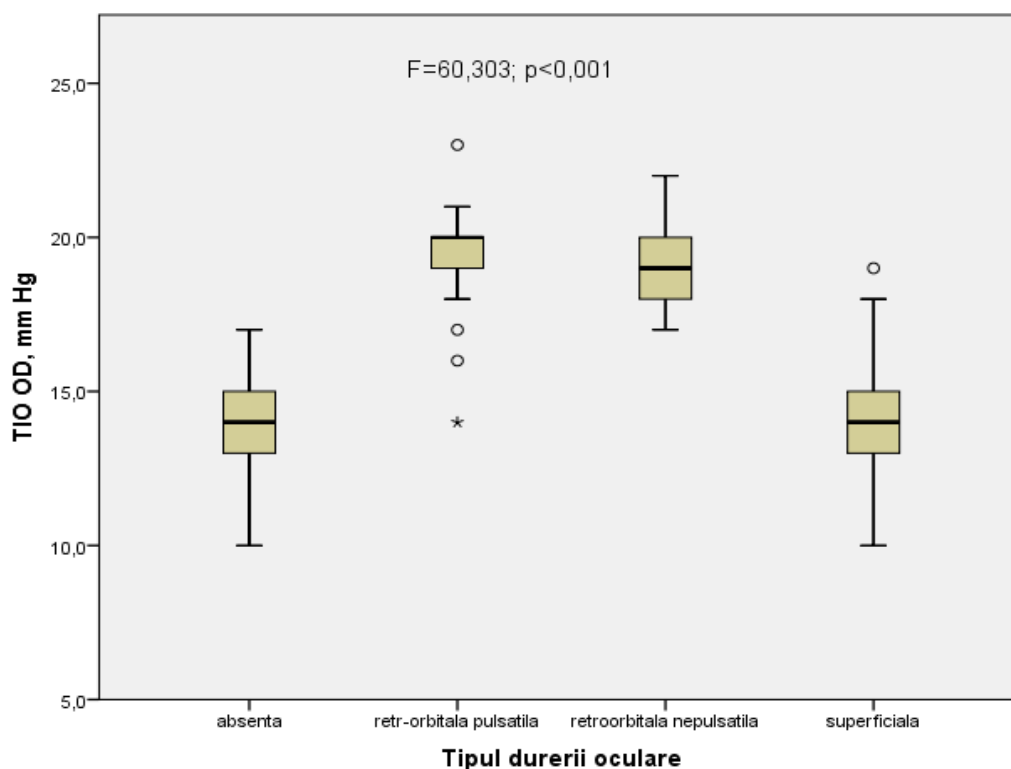


Fig. 3. Valorile TIO în timpul accesului migrenos în funcție de tipul durerii oculare, mm Hg.

Tabelul 1. Diferența statistică a valorilor medii ale TIO (OD) în funcție de tipul durerii oculare

	Mg – NDO 30 pacienți	Mg + dureri ROP 19 pacienți	Mg + dureri RONP 36 pacienți	Mg + DOSp 23 pacienți
Mg – NDO n = 30		p<0,001	p<0,001	p>0,05
Mg + dureri ROP n = 19			p>0,05	p<0,001
Mg + dureri RONP n = 36				p<0,001
Mg + DOSp n = 23				

Tensiunea intraoculară (OD) între accesele de migrenă

În grupul **Mg – NDO** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 17,0 mm. Hg, valoarea medie – de $13,67 \pm 1,76$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri ROP** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 14,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 23,0 mm. Hg, valoarea medie – de $19,21 \pm 1,93$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri ROP** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 17,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 22,0 mm. Hg, valoarea medie – de $19,28 \pm 1,49$ mm. Hg.

În grupul **Mg+DOSp** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 19,0 mm. Hg, valoarea medie – de $13,91 \pm 2,34$ mm. Hg.

Tabelul 2. Diferența statistică dintre valorile medii ale TIO (OD) între crizele migrenoase în funcție de tipul durerii oculare.

	Mg – NDO 30 pacienți	Mg + dureri ROP 19 pacienți	Mg dureri RONP 36 pacienți	Mg + DOSp 23 pacienți
Mg – NDO n = 30		p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05
Mg+dureri ROP n = 19			p > 0,05	p < 0,001
Mg+dureri ROP n = 36				p < 0,001
Mg+DOSp n = 23				

Diferență statistică semnificativă a fost înregistrată între valorile TIO la lotul de pacienți cu Mg – NDO și loturile de pacienți Mg + dureri ROP sau Mg + dureri ROP, (p<0,001). De asemenea, diferență statistică semnificativă s-a constatat și între lotul de pacienți Mg + DOSp și loturile de pacienți cu dureri oculare pulsatile și nepulsatile (p<0,001), (Tabelul 2).

În timpul accesului migrenos și în perioada dintre accesele migrenoase (perioada lucidă), valorile tensiunii intraoculare diferă la subiecții din grupurile Mg + dureri ROP și Mg + dureri ROP, p < 0,05 (Tabelul 3).

Tabelul 3. Diferența statistică dintre valorile medii ale TIO la OD în timpul accesului migrenos și între accese în funcție de tipul durerii oculare

TIO OD în acces migrenos	Mg – NDO 30 pacienți	Mg + dureri ROP 19 pacienți	Mg + dureri RONP 36 pacienți	Mg + DOSp 23 pacienți
TIO OD între accesele migrenoase				
Mg – NDO n = 30	p > 0,05			
Mg + dureri ROP n = 19		p < 0,05		
Mg + dureri ROP n = 36			p < 0,05	
Mg + DOSp n = 23				p > 0,05

3.3 Valorile grosimii fibrelor nervoase retiniene și a stratului de celule ganglionare retiniene la pacienții cu migrenă

Pentru a stabili gradul de afectare a retinei și a nervului optic la pacienții cu migrenă, s-a efectuat analiza parametrilor OCT la 40 de pacienți cu migrenă, care au format grupul de studiu și 40 de subiecți sănătoși, care au format grupul de referință. La fiecare pacient au fost specificați parametrii la OD. Persoanelor din ambele grupuri li s-a măsurat grosimea medie a stratului fibrelor nervoase retiniene (Tabelul 4).

Tabelul 4. Valorile grosimii fibrelor nervoase retiniene (μm) la pacienții cu migrenă și grupul de referință

Grosimea fibrelor nervoase retiniene (RNFL) în diferite zone ale retinei (μm)	Pacienți cu migrenă 40 ochi	Grupul de referință 40 ochi	<i>p</i>
Valoarea medie RNFL	101,39 $\pm$ 8,91	104,63 $\pm$ 10,61	0,17
Cadranul temporal inferior	153,64 $\pm$ 17,95	158,89 $\pm$ 20,86	0,14
Cadranul temporal superior	141,28 $\pm$ 13,40	143,17 $\pm$ 21,10	0,63
Cadranul nazal superior	103,84 $\pm$ 13,57	112,25 $\pm$ 22,02	0,03
Cadranul nazal inferior	119,18 $\pm$ 19,88	119,38 $\pm$ 21,79	0,87

Reeșind din rezultatele examinării putem concluziona, că grosimea fibrelor nervoase retiniene (RNFL) la pacienții cu migrenă este mai mică comparativ cu persoanele din grupul de referință, însă diferența statistică practic nu este semnificativă, $p > 0,05$.

4. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC AL FOTOFOBIEI. EFICIENȚA SOL. TIMOLOL 0,5% (COLIR) ÎN ACCESUL DE MIGRENĂ ȘI ALE FILTRELOR SPECTRALE ÎN REDUCEREA FOTOFOBIEI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ

4.1. Măsurarea pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă

Din cei 108 de pacienți cu migrenă incluși în studiul nostru, 60 de pacienți (55,6%) au acuzat fotofobie în timpul accesului migrenos. Acești pacienți, cu fotofobie în timpul atacului migrenos, au format un nou lot de studiu (L1.1). Lotul de referință l-au constituit 60 de persoane sănătoase, dintre care 54 (50%) erau femei și 6 (10%) erau bărbați, cu vârsta medie de 43,75 $\pm$ 1,23 ani. Din cei 60 de pacienți cu migrenă, 56 (93,3%) erau femei și 4 pacienți (6,7%) bărbați cu vârsta medie de 42,94 $\pm$ 1,15 ani. Ambele loturi sînt comparabile după vîrstă și sex ($p > 0,05$). Pacienții din lotul de studiu (L1.1) au fost diagnosticați cu: migrenă cronică – 36 pacienți (60%), migrenă episodică frecventă – 18 pacienți (30%) și migrenă episodică rară – 6 pacienți (10%). Din cei 60 de pacienți au raportat cefalee unilaterală 26 de pacienți (43,3%) și cefalee bilaterală 34 de pacienți (56,7%), intensitatea cefaleei, conform SVA, fiind ușoară la 1 pacient (1,7%), medie – la 5 pacienți (8,4%), gravă – la 49 de pacienți (82,7%) și severă – la 5 pacienți (8,3%). Fotosensibilitate exagerată între accese de migrenă au acuzat 38 de pacienți (63,3%), pe cînd 22 de pacienți (36,7%) sufereau de fotofobie doar în timpul accesului. Lacrimație unilaterală în timpul crizei migrenoase au raportat 18 pacienți (30,0% $\pm$ 5,9), lacrimare bilaterală – 20 de pacienți (33,3%) ($p > 0,05$). Congestie conjunctivală unilaterală au acuzat 13 pacienți (21,7%), congestie bilaterală

– 21 de pacienți (36,0% ± 6,2), nu au observat congestie conjunctivală în timpul crizei 26 de pacienți (43,3%). Durere retrobulbară (pulsatilă sau nonpulsatilă) sau disconfort ocular superficial în timpul crizei migrenoase au raportat 47 de pacienți (78,3%), dintre care la 19 pacienți (31,7%) acestea erau unilaterale și la 28 de pacienți (46,7%) erau bilaterale. Dureri retrobulbare pulsatile au acuzat 16 pacienți (26,7%), dureri retrobulbare nonpulsatile – 22 de pacienți (36,7%), disconfort ocular superficial – 9 pacienți (15,0%). Aura vizuală a fost prezentă la 31 de pacienți (51,7%), formele mixte ale aurei predominând la 18 pacienți (30,0%). Ptoza în timpul accesului migrenos a fost prezentă la 12 pacienți (20,0%), iar contracturile involuntare ale mușchilor palpebrali au fost prezente la 30 de pacienți (50,0%).

Pacienților cu migrenă și fotofobie ce au format lotul de studiu și persoanelor din grupul de referință li s-a măsurat pragul de fotofobie la două tipuri de becuri. Becul de 2700 K este sursa de lumină, unde predomină spectrul galben al luminii. Becul 6500 K este sursa de lumină, unde predomină spectrul albastru al luminii. Măsurarea pragului de fotofobie a fost efectuată în perioada dintre accesele de migrenă.

Tabelul 5. Valorile medii ale pragului de fotofobie la lumină emisă de becul fluorescent 2700 K și 6500 K, binocular, între accese

Prag de fotofobie (lg lx)	Lotul de studiu 60 pacienți	Lotul de referință 60 pacienți	p
Bec 2700 K	2,79 ± 1,05	6,12 ± 2,34	p < 0,001
Bec 6500 K	2,62 ± 0,98	5,50 ± 2,09	p < 0,001

Din analiza statistică comparativă a valorilor pragului de fotofobie dintre lotul de studiu și lotul de referință rezultă, că pacienții cu migrenă au pragul de fotofobie mai jos (în perioada dintre accese) în comparație cu lotul de referință (p < 0,001), (Tabelul 5).

Comparând valorile pragului de fotofobie monocular cu valorile pragului de fotofobie binocular, observăm că pragul de fotofobie monocular este mai înalt decât cel binocular (p < 0,001), (Tabelul 6). Din studiul dat reiese că fotosensibilitatea este mai mare la privirea binoculară decât la privirea monoculară.

Tabelul 6. Valorile medii ale pragului de fotofobie ale pacienților din lotul de studiu în funcție de privirea monoculară și binoculară

Prag de fotofobie (lg lx)	OU 60 pacienți	OD 60 pacienți	OS 60 pacienți	M (valoarea medie OD+OS)	p (M/OU)
Bec 2700 K	2,79 ± 1,05	4,5 ± 0,22	4,6 ± 0,14	4,55 ± 0,28	p < 0,001
Bec 6500 K	2,62 ± 0,98	4,5 ± 0,20	4,6 ± 0,13	4,55 ± 0,22	p < 0,001

La aplicarea filtrelor spectrale în fața sursei de lumină (bec 6500 K), pragul de fotofobie se schimbă.

Diferența statistică dintre cele 2 loturi este semnificativă (p < 0,001) pentru toate tipurile de filtre spectrale (Tabelul 7). Pacienții cu migrenă sînt mai fotosensibili decât persoanele care nu suferă de migrenă. Astfel, aplicînd filtrele, este posibil de a mări pragul de fotosensibilitate, diminuînd fotofobia în timpul crizei de migrenă, precum și acțiunea luminii ca factor-trigger în provocarea acesteia.

Tabelul 7. Valorile medii ale pragului de fotofobie (lg lx) cu aplicarea filtrelor spectrale în funcție de lotul studiat

Filtrul	Lotul	Valorile pragului de fotofobie (lg lx)	p
F1	studiu, n = 60	2,58 ± 0,123	p<0,001
	referință, n = 60	5,52 ± 0,270	
F2	studiu, n = 60	2,96 ± 0,108	p<0,001
	referință, n = 60	6,13 ± 0,270	
F3	studiu, n = 60	3,19 ± 0,111	p<0,001
	referință, n = 60	6,47 ± 0,259	
F4	studiu, n = 60	3,06 ± 0,113	p<0,001
	referință, n = 60	6,43 ± 0,255	
F5	studiu, n = 60	2,82 ± 0,114	p<0,001
	referință, n = 60	5,93 ± 0,256	
F6	studiu, n = 60	2,29 ± 0,124	p<0,001
	referință, n = 60	4,92 ± 0,269	

Persoanele din ambele loturi au fost rugate să aleagă din cele 4 filtre spectrale pe cel mai confortabil. În lotul de studiu, din 60 de pacienți cu migrenă 38 de pacienți (63,3% ± 6,2) au ales filtrul verde (F3); 13 pacienți (21,7 % ± 5,3) au ales filtrul galben (F4), iar 9 pacienți (15% ± 4,6) au ales filtrul albastru (F2). În lotul de control, din 60 de persoane examinate – 23 de subiecți (38,3% ± 6,3) au preferat filtrul verde – F3, 23 de subiecți (38,3% ± 6,3) au preferat filtrul galben – F4 și 14 subiecți (23,3% ± 5,5) au preferat filtrul albastru – F2 (Tab. 8).

Tabelul 8. Lentila care oferă confort optim în funcție de lotul studiat

Filtrul ce oferă confort optim	Lotul de studiu 60 pacienți	Lotul de referință 60 pacienți	p
F2	9 (15,0% ± 4,6)	14 (23,3% ± 5,5)	p > 0,05
F3	38 (63,3% ± 6,2)	23 (38,3% ± 6,3)	p < 0,01
F4	13 (21,7 % ± 5,3)	23 (38,3% ± 6,3)	p < 0,05

Analizînd în continuare datele expuse mai sus, putem menționa că la aplicarea filtrelor F3 și F4, care blochează spectrul albastru al luminii, pragul de fotofobie crește, deci crește și toleranța la lumină. Însă unii pacienți cu migrenă, din contra, preferă filtrul albastru, ignorîndu-le pe cel galben și pe cel roșu (Fig. 4).

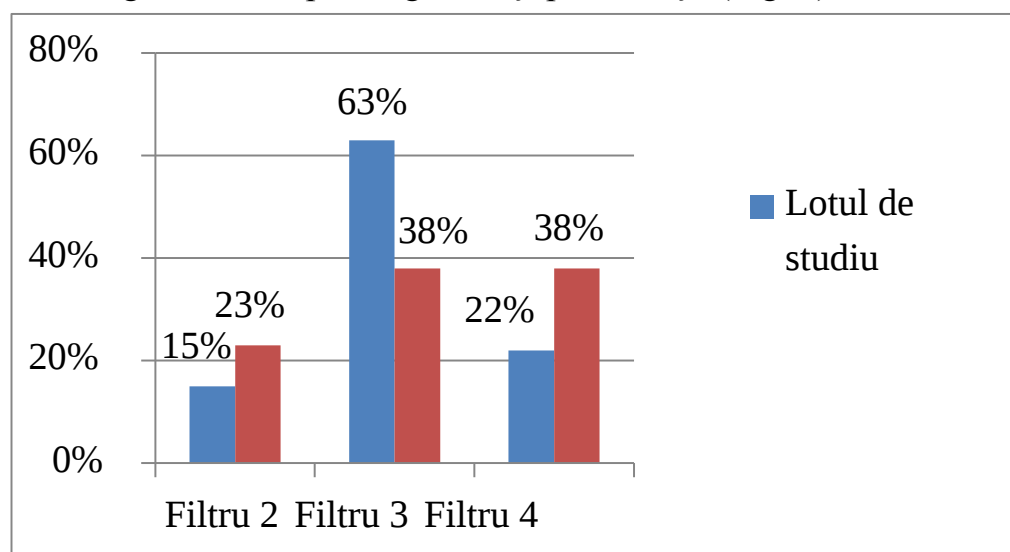


Figura 4. Lentila care oferă confort optim în funcție de lotul studiat.

În cadrul studiului s-a observat că după demontarea filtrului spectral F6 (lentilă gri) pragul de fotofobie se deosebește de cel inițial. Astfel, am comparat valorile pragului de fotofobie înainte de aplicarea fiecărui filtru și după aplicarea acestuia. Valorile pragului de fotofobie după aplicarea filtrelor F1, F2, F3, F4, F5 nu s-au schimbat semnificativ ($p > 0,05$), pe când la aplicarea filtrului gri F6 acestea au scăzut semnificativ în ambele loturi ($p < 0,01$) (Tabelul 9).

Tabelul 9. Valorile medii ale pragului de fotofobie în funcție de tipul filtrului aplicat și lotul de studiu

	Lotul de studiu 60 pacienți	Lotul de referință 60 pacienți	p
Pragul de fotofobie bec 6500 K (valoarea medie)	$2,62 \pm 0,12$	$5,50 \pm 0,27$	$p < 0,01$
Pragul de fotofobie după demontarea F2-F5 (valoarea medie)	$2,58 \pm 0,98$	$5,52 \pm 2,04$	$p < 0,01$
Pragul de fotofobie după demontarea F6 (valoarea medie)	$2,28 \pm 0,12$	$4,91 \pm 0,27$	$p < 0,01$

Astfel, reiese că filtrele cu transmisie mică a luminii (similare ochelarilor de soare) induc dezadaptarea la lumină, ceea ce intensifică și mai mult fotofobia. Pentru filtrele spectrale F1- F5 acest fenomen nu este caracteristic, deoarece transmisia luminii prin ele nu se micșorează, ci este blocată selectiv o anumită porțiune a spectrului luminii vizibile. Deci, acestea sînt preferabile în prevenirea fotofobiei.

4.2. Testul cu figuri-trigger. Unele figuri geometrice luminoase precum dungile paralele alb-negru alternante s-au dovedit a fi iritante pentru pacienții cu migrenă (Tab.10).

Testul a fost considerat pozitiv, dacă la vizualizarea lui persoana simțea disconfort vizual și senzitiv. În cazul în care pacientul nu prezenta asemenea acuze în timpul vizualizării acestor figuri geometrice, testul se considera negativ.

Tabelul 10. Sensibilitatea pacienților cu migrenă la testul cu figuri – trigger în funcție de rezultatul testului

Test cu figuri – trigger	Lotul de studiu n = 60	Lotul de referință n = 60	p
Pozitiv	47 (78,3% $\pm$ 5,3)	11 (10,2% $\pm$ 4,8)	$p < 0,001$
Negativ	13 (21,7% $\pm$ 5,3)	49 (45,4% $\pm$ 4,8)	$p < 0,001$

În lotul de studiu, din 60 de pacienți cu migrenă și fotofobie, 47 de pacienți (78,3%) au raportat disconfort vizual în timp ce priveau imagini cu dungii alb-negru alternante, pe când în lotul de referință, din 60 de persoane sănătoase, doar 11 persoane (10,2%) au sesizat disconfort vizual la acest test. Pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la testul cu figuri alternante în comparație cu persoanele sănătoase, $p < 0,001$ (Fig.5).

În lotul de studiu am comparat valorile medii ale pragului de fotofobie (la lumină albastră) între cei 47 de subiecți cu testul pozitiv și cei 13 subiecți cu testul negativ. La subiecții cu testul pozitiv, valoarea medie a pragului de fotofobie era de $3,37 \pm 0,22$ lg lx, pe când la subiecții cu testul negativ, această valoare era de $5,47 \pm 0,33$ lg lx ($p < 0,001$). În lotul de referință, am comparat valorile medii ale pragului de fotofobie între cei 11 subiecți cu testul pozitiv și cei 49 cu testul negativ. La

subiecții cu testul pozitiv, valoarea medie a pragului de fotofobie era de $5,72 \pm 0,57$ lg lx, pe cînd la subiecții cu testul negativ, această valoare era de $6,21 \pm 0,34$ lg lx ($p < 0,001$). Dacă grupăm după acest criteriu subiecții din lotul de studiu și lotul de referință, obținem rezultatele reflectate în Tabelul 11.

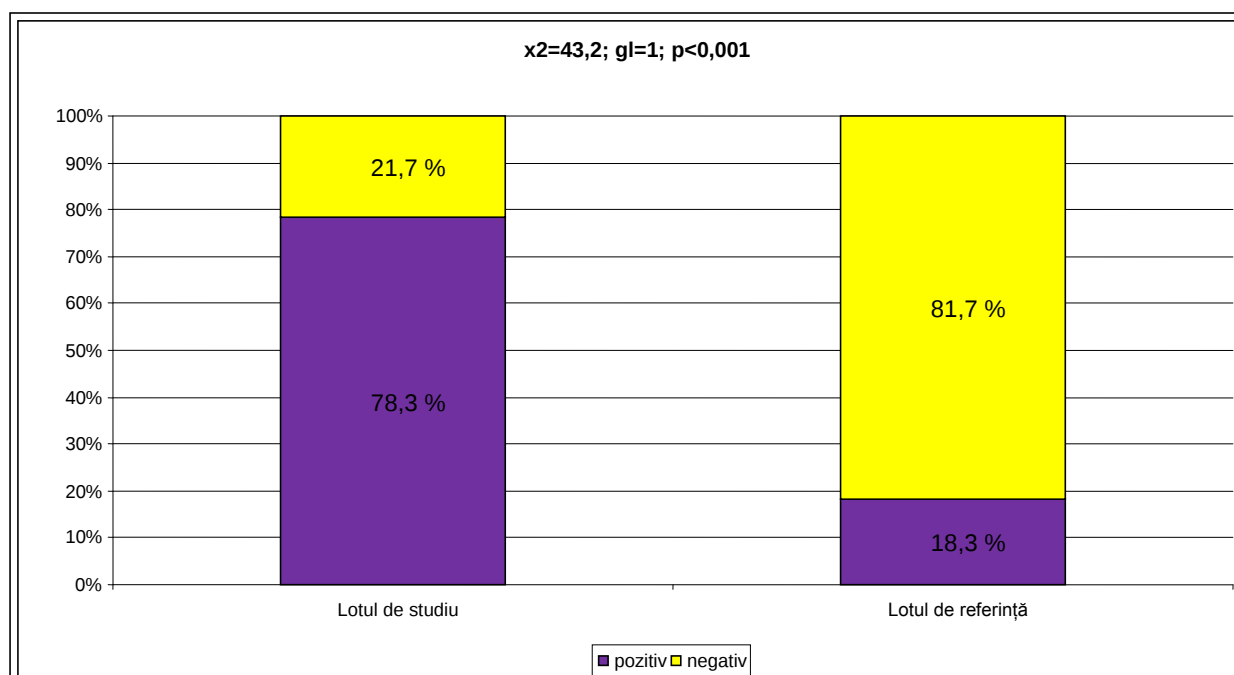


Fig. 5. Sensibilitatea pacienților cu migrenă la testul cu figuri –trigger.

Tabelul 11. Valorile medii ale pragului de fotofobie binocular la pacienții incluși în studiu în funcție de rezultatul testului cu figuri-trigger

Test cu figuri – trigger	Lotul de studiu n = 60	Lotul de referință n = 60	p
Pozitiv	$3,37 \pm 0,22$	$5,72 \pm 0,57$ lg lx	$p < 0,001$
Negativ	$5,47 \pm 0,33$	$6,21 \pm 0,34$ lg lx	$p < 0,01$

Deci, pragul de fotofobie este mai înalt la subiecții cu testul – trigger negativ și, viceversa, este mai jos la subiecții care nu suportă vizualizarea imaginilor cu figuri – trigger.

4.3. Eficiența lentilelor spectrale în reducerea fotofobiei la pacienții cu migrenă

În cadrul studiului nostru s-a preconizat și utilizarea filtrelor spectrale ca metodă nonfarmacologică de tratament al migrenei cronice. Pacienții cu migrenă cronică, care au preferat filtrele spectrale de culoare galbenă ($n=28$), conform recomandărilor noastre, au folosit ochelari cu lentile respective, puse în vânzare în magazinele specializate „Optica” din Republica Moldova. Acești pacienți au fost chestionați cu privire la frecvența, intensitatea cefaleei și a fotofobiei la începutul studiului, apoi în mod repetat peste 2-3 luni. În urma analizei statistice a datelor din agenda de cefalee a persoanelor participante la studiu, am obținut următoarele rezultate (Tab.12, Fig.6, Fig.7, Fig.8).

Înainte de a începe tratamentul, numărul mediu de zile cu cefalee la acești pacienți era de $13,5 \pm 1,35$ pe lună. El s-a redus pînă la $4,1 \pm 0,71$ zile cu cefalee pe lună. Intensitatea cefaleei în timpul atacului migrenos s-a redus de la $7,3 \pm 0,31$

puncte conform SVA pînă la $3,0 \pm 0,16$ puncte conform SVA. De asemenea, s-a redus intensitatea fotofobiei de la $4,1 \pm 0,63$ puncte conform SVA pînă la $1,8 \pm 0,19$.

Tabelul 12. Dinamica atacului migrenos la pacienții care au folosit filtre spectrale galbene

	Pînă la tratament n = 28	După tratament n = 28	p
Zile cu cefalee (media)	$13,5 \pm 1,35$	$4,1 \pm 0,71$	$p < 0,01$
Intensitatea cefaleei	$7,3 \pm 0,31$	$3,0 \pm 0,16$	$p < 0,01$
Intensitatea fotofobiei	$4,1 \pm 0,63$	$1,8 \pm 0,19$	$p < 0,01$

Astfel, folosirea lentilelor fotocromatice nu doar a redus fotofobia în timpul atacului migrenos, ci și numărul zilelor cu cefalee și intensitatea acestuia.

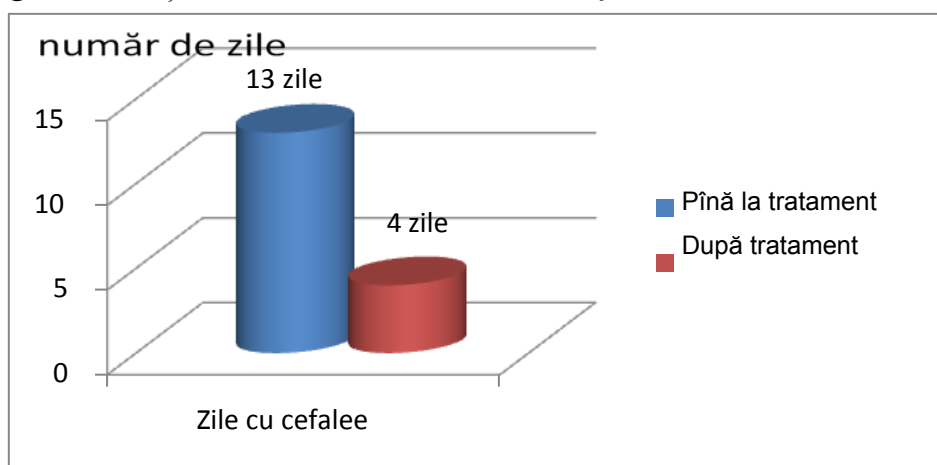


Fig. 6. Dinamica frecvenței acceselor migrenoase la pacienții care au folosit filtre cromatice.

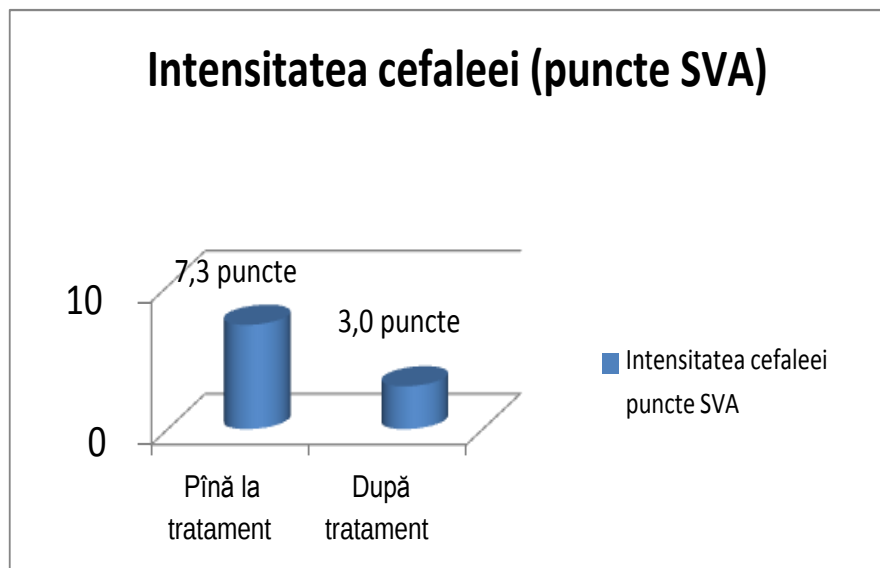


Fig. 7. Dinamica intensității cefaleei (SVA) la pacienții care au folosit filtre cromatice.

Datorită transmisiei înalte, ochelarii spectrali cu lentilă galbenă pot fi folosiți și în încăpere, unde este lumină fluorescentă cu spectru predominant albastru, care poate provoca fotofobie la pacienții cu migrenă. Ochelarii spectrali pot fi folosiți de

către pacienții care au contraindicații sau reacții adverse la medicamentele indicate în tratamentul migrenei.

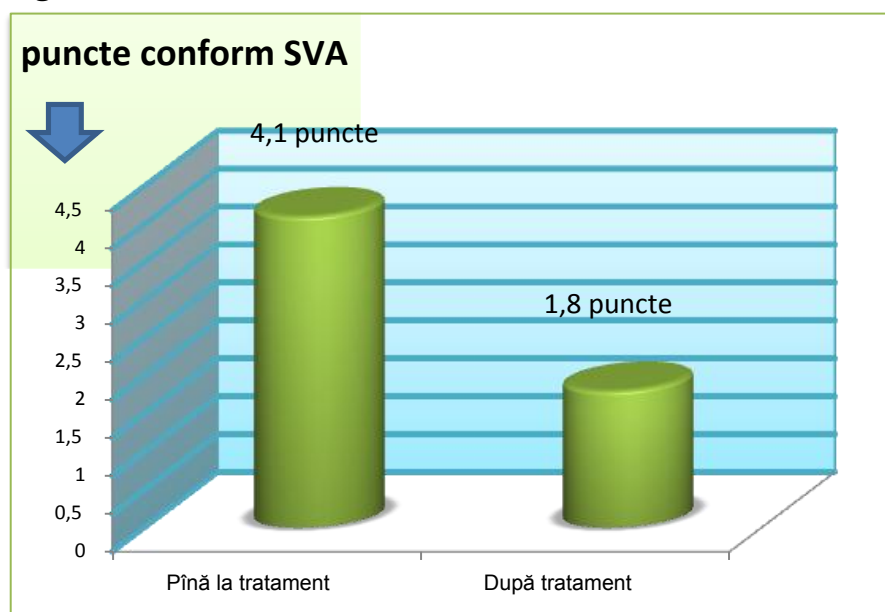


Fig. 8. Dinamica intensității fotofobiei (SVA) la pacienții care au folosit filtre cromatice.

De asemenea, ochelarii spectrali pot fi folosiți în perioada de sarcină și alăptare, fără riscul de afectare a fătului sau a sugarului. Pentru această categorie de pacienți sînt bine-venite filtrele spectrale.

4.4. Eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în accesul de migrenă

Criza de migrenă este acompaniată deseori de disfuncție autonomă (greață, vomă), din cauza aceasta, administrarea orală a medicamentelor devine imposibilă, pe cînd calea parenterală este însoțită de anumite dificultăți. În acest capitol ne-am propus să examinăm eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în cuparea accesului de migrenă. Din grupul de pacienți cu migrenă însoțită de dureri oculare sau disconfort ocular în timpul accesului migrenos, au fost selectate 40 de persoane, care au acceptat participarea în continuare la studiu. Pacienții au fost rugați să monitorizeze timp de o lună frecvența și intensitatea cefaleei și fotofobiei folosind agenda de cefalee (Fig. 9).

Acestor pacienți li s-a indicat instilarea sol. Timolol 0,5% imediat după ce începe faza de debut a durerii sau aura migrenoasă. La debutul primelor semne prevestitoare ale durerii, pacientul a instilat cîte 1 picătură sol. Timolol 0,5% în ambii ochi. Aceste semne predecesoare pacientul le putea cunoaște din experiența proprie a debutului crizelor migrenoase. De asemenea, pacienții incluși în studiu au fost rugați să întrerupă folosirea altor medicamente antimigrenoase pe toată durata studiului. Dacă timp de 2 ore de la prima administrare a colirului oftalmic tratamentul nu este eficient, atunci pacientul administrează alt medicament recomandat în criza migrenoasă. Peste o lună, apoi peste 2 luni de instilare a sol. Timolol 0,5% în timpul accesului de migrenă, pacienții au completat rubricile sus-menționate ale chestionarului repetat.

Designul cercetării pentru aplicarea filtrelor spectrale și colir oftalmic sol. Timolol 0,5%.

Examen oftalmologic al pacientului cu migrenă și cu fotofobie

Chestionar (completat pre-studiu):

- Zile cu cefalee/lună
- Severitatea cefaleei conform SVA
- Severitatea fotofobiei conform SVA

În perioada prodromală a accesului sau aurei se administrează în ambii ochi câte 1 pic. sol. Timolol 0,5% sau pacientul folosește ochelari cu filtre spectrale

ACCESUL NU SE DIMINUEAZĂ
ADMINISTRARE ANALGEZIC

ACCESUL
MIGRENOS
DIMINUEAZĂ

CONTROL REPETAT PESTE 2 LUNI

Fig. 9. Designul cercetării pentru aplicarea filtrelor spectrale și colir oftalmic sol. Timolol 0,5%

În urma analizei statistice a datelor din agenda de cefalee a persoanelor participante la studiu, am obținut următoarele rezultate (Tab.13).

Tabelul 13. Agenda de cefalee a pacienților tratați cu sol. Timolol 0,5 % în dinamică (timp de 2 luni)

	Pînă la tratament n = 40	După tratament n = 40	p
Zile cu cefalee (media)	13,7 ± 1,16	3,6 ± 0,32	p < 0,001
Intensitatea cefaleei	8,2 ± 0,20	2,7 ± 0,12	p < 0,002
Intensitatea fotofobiei	5,7 ± 0,33	1,2 ± 0,13	p < 0,003

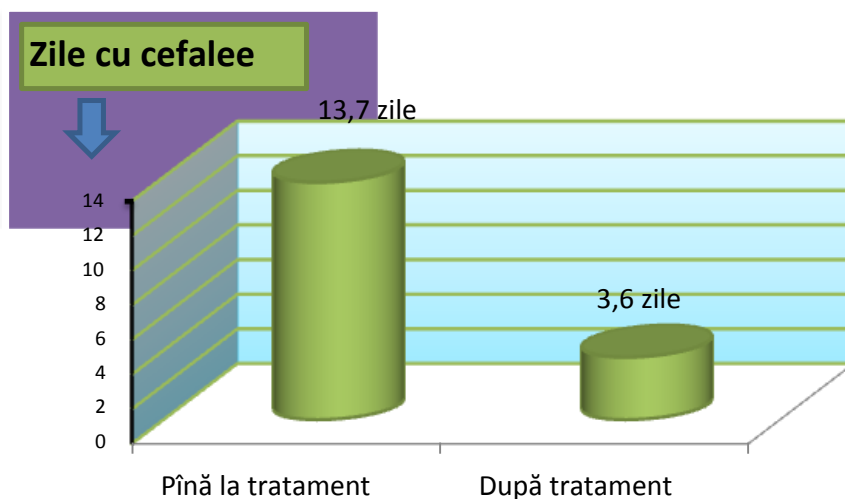


Fig. 10. Dinamica frecvenței cefaleei pînă la tratament cu sol. Timolol 0,5% și după tratament.

Înainte de a începe tratamentul cu sol. Timolol 0,5%, numărul mediu de zile cu cefalee a fost de $13,7 \pm 1,16$ pe lună, care s-a redus pînă la $3,6 \pm 0,32$ zile cu cefalee pe lună (Fig.10).

În cazul în care instilarea sol. Timolol 0,5% nu a anihilat cefaleea complet, a fost redusă substanțial intensitatea acesteia. Intensitatea cefaleei în timpul atacului migrenos s-a redus de la $8,2 \pm 0,20$ puncte conform SVA pînă la $2,7 \pm 0,12$ puncte conform SVA ($p < 0,002$) (Fig.11).

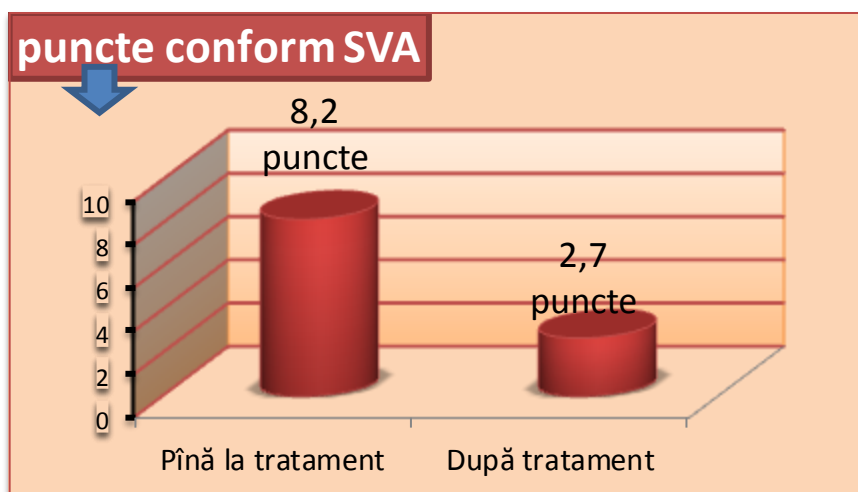


Fig.11. Dinamica intensității cefaleei pînă la tratament cu sol. Timolol 0,5% și după tratament.

Intensitatea fotofobiei s-a redus ca rezultat al diminuării crizei migrenoase sau stopării declanșării acesteia (Fig. 12).

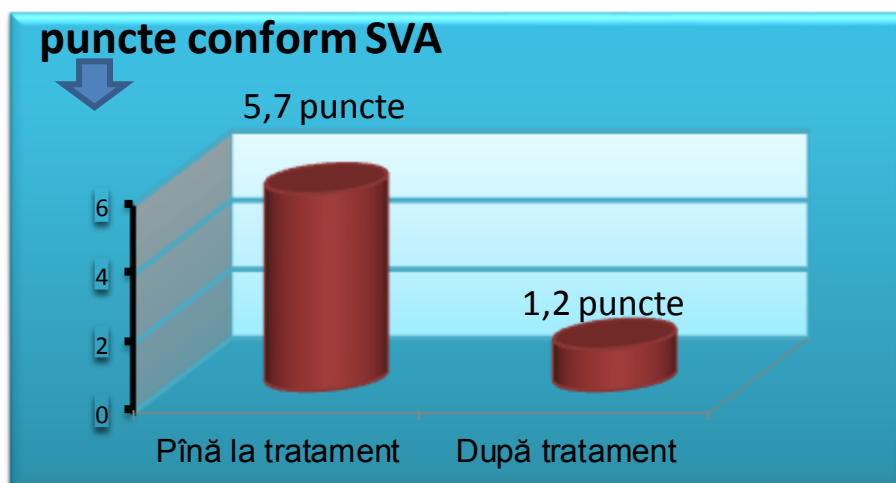


Fig. 12. Dinamica intensității fotofobiei pînă la tratament cu sol. Timolol 0,5% și după tratament.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale:

1. Pacienții cu acces migrenos, care au acuzat dureri oculare pulsatile (TIO OD = $19,79 \pm 1,98$ mm Hg) sau nonpulsatile (TIO OD = $20,45 \pm 1,80$ mm Hg), au valorile tensiunii intraoculare mai mari decît pacienții care nu au acuzat dureri oculare (TIO OD = $13,86 \pm 1,69$ mm Hg); $p < 0,001$, fiind identic la comparare cu cazurile de dureri oculare pulsatile și nonpulsatile, sau pacienții care aveau dureri oculare superficiale (TIO OD = $14,26 \pm 2,59$ mm Hg); $p < 0,001$ la comparare cu cazurile de dureri oculare pulsatile și nonpulsatile.
2. Valorile tensiunii intraoculare în timpul crizei migrenoase la pacienții cu dureri retroorbitale (TIO OD = $20,45 \pm 1,80$ mm Hg) au fost statistic veridic mai mari ($p < 0,05$) în comparație cu valorile tensiunii intraoculare între crize (TIO OD = $19,28 \pm 1,49$ mm Hg).
3. Pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la testul cu figuri – trigger (78,3%) în comparație cu persoanele sănătoase (18,3%; $p < 0,001$); subiecții aparent sănătoși, care au sesizat disconfort la acest test, sînt mai fotosensibili ($5,72 \pm 0,57$ lg lx / $6,21 \pm 0,34$ lg lx , $p < 0,001$).
4. Pacienții cu migrenă au pragul de fotofobie mai jos ($2,58 \pm 0,123$ lg lx) în comparație cu subiecții din lotul de referință ($5,52 \pm 0,270$ lg lx) ($p < 0,001$). Filtrele cu transmisie mică a luminii induc dezadaptarea la lumină, ceea ce intensifică și mai mult fotofobia la pacienții cu migrenă ($2,62 \pm 0,12$ lg lx pînă la $2,28 \pm 0,12$ lg lux) ($p < 0,01$).
5. Atît pacienții cu migrenă, cît și persoanele sănătoase sînt mai sensibili la lumina cu predominarea spectrului albastru. La aplicarea filtrului galben, care blochează spectrul albastru al luminii, pragul de fotofobie crește de la $2,58 \pm 0,90$ lg lx pînă la

$3,06 \pm 0,197$ ($p < 0,01$) pentru lotul de studiu și de la $5,52 \pm 0,19$ lg lx până la $6,43 \pm 0,98$ ($p < 0,01$) pentru lotul de referință, deci crește și toleranța la lumină.

6. Instilarea sol. Timolol 0,5% la debutul primelor semne prevestitoare ale durerii este eficientă în abolirea crizei migrenoase prin reducerea intensității cefaleei de la $7,8 \pm 0,35$ puncte SVA până la $2,7 \pm 0,42$ puncte ($p < 0,001$).

7. Problema științifică soluționată în teză constă în aprecierea modificărilor oftalmologice la pacienții cu migrenă, a eficienței sol. Timolol 0,5% (colir) în abolirea accesului migrenos, precum și a eficienței unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei, ceea ce permite optimizarea tratamentului și profilaxiei accesului de migrenă.

Recomandări:

1. În cazul pacienților cu migrenă este necesar examenul oftalmologic pentru evidențierea modificărilor oculare legate de această afecțiune.
2. Evitarea de către pacienții cu migrenă a luminii fluorescente cu predominarea spectrului albastru, precum și vizualizarea habituală a imaginilor cu dungi alternante alb-negru.
3. Evitarea folosirii de către pacienții cu migrenă a ochelarilor de soare cu sticlă întunecată, pentru a preveni dezadaptarea și mai precară la lumină.
4. Folosirea lentilelor fotocromatice de culoare galbenă și verde cu scopul de a reduce fotofobia și de a preveni atacul migrenos provocat de lumina puternică.
5. Instilarea, în lipsa contraindicațiilor, a sol. Timolol 0,5% la debutul primelor semne prevestitoare ale durerii, poate fi eficientă în abolirea crizei migrenoase.

BIBLIOGRAFIE:

1. The International Classification of headache disorders, 3rd edition. In: Cephalalgia, 2013, vol. 33, nr. 9, p. 629-808.
2. Lipton R.B. et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. In: Neurology, 2007, vol. 68, p. 343-349.
3. Stovner L.J. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 193-210.
4. Moldovanu I., Dodick D., Odobescu S. Cefaleele, algiile faciale și cervicale. Monografie, Chișinău, Editura centrală, 2007, 522 p.
5. Odobescu S. Migrena cronică și sistemul nervos vegetativ. Chișinău, 2011, 175 p.
6. Trobe J.D. Photophobia in anterior visual pathway disease. In: J. Neuroophthalmol., 2002, vol. 22, p. 1-2.
7. Schmidt T.M., Chen S.K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. In: Trends Neurosci., 2011, vol. 34, p. 572-580.
8. Vanagaite J. et al. Light-induced discomfort and pain in migraine. In: Cephalalgia, 1997, vol. 17, p. 733-741.

9. Cursiefen C. et al. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. In: Am. J. Ophthalmol, 2000, vol. 129, nr. 1, p.102-104.
10. Астахов Ю.С. и др. Значение мигрени как фактора риска развития первичной открытоугольной глаукомы. В: Офтальмологические ведомости, 2010, т. 3, № 2, стр. 1116.
11. Renu A. et al. Current Concepts in the Pathophysiology of Glaucoma. In: Indian Journal of Ophthalmology, 2009, vol. 57, nr. 4, p. 257 - 266.
12. Chiam P.J. Topical beta-blocker treatment for migraine. In: Int Ophthalmol. 2012, vol. 32, nr.1, p. 85-88.
13. Ishikawa H. et al. A pediatric case of ophthalmoplegic migraine with recurrent oculomotor nerve palsy. In: Jpn. J. Ophthalmol., 2000, vol. 44, nr. 5, p. 576.
14. Bhagey J., James B. Topical timolol prevented migraine attacks. In: Eye (Lond). 2004, vol. 18, nr. 7, p. 751.
15. Etemadifar M., Abedi M.R. The preventive Role of Topical Timolol in Treatment of Migraine Headaches. In: Journal of Research in Medical Sciences, 2005, vol. 10, nr. 5, p. 288-291.
16. Rajak S.N. et al. Tinted contact lenses as an alternative management for photophobia in stationary cone dystrophies in children. In: J. AAPOS, 2006, vol. 10, p. 336-339.
17. Good P.A., Taylor R.H., Mortimer M.J. The use of tinted glasses in childhood migraine. In: Headache, 1991, vol. 31, p. 533-536.
18. Main A., Vlachonikolis I., Dowson A. The wavelength of light causing photophobia in migraine and tension-type headache between attacks. In: Headache, 2000, vol. 40, p. 194-199.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI:

- **Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**

Categoria B:

1. Moldovanu I.; Bendelic E.; **Curca C.** Ophthalmic manifestation of chronic migraine. În: Curierul Medical. Chișinău, 2014, vol. 57(2), p.79-83.
2. Moldovanu I.; **Curca C.**; Bendelic E. Efficiency of application topical timolol 0,5% prevented migraine attacks. În: Curierul Medical. Chișinău, 2014, vol. 57(3), p.101-103.
3. **Curca C.** Retrobulbar pain in migraine - differential diagnosis with other pathologies. Review of literature. În: Curierul Medical. Chișinău, 2015, vol. 58(1), p.44-48.
4. **Curca C.** Fenomenul fotofobiei la pacienții cu migrenă și în patologiile oftalmologice. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2015, vol 2(47), p.69-73.
5. **Curca C.** Visual disturbances in migraine – differential diagnosis with other pathologies. În: Curierul Medical. Chișinău, 2015, vol. 58(2), p.36-40.
6. **Curca C.** Retro-orbital pain and autonomic dysfunction in patients with migraine. În: Curierul Medical. Chișinău, 2015, vol. 58(4), p.36-39.

- **Teze la forumurile științifice internaționale în republică:**

7. **Șcerbatiuc C.**; Bendelic E.; Moldovanu I. Evaluation of photophobia in migraine patients. În: Abstract book, 13th Black Sea Ophthalmological Congress. Chișinău, 2015, p.67-68.

- **Teze la forumurile științifice naționale cu participare internațională:**

8. **Curca C.**; Bendelic E. Fotofobia la pacienții cu migrenă. În: Actualități în oftalmologie. Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău. Chișinău, 2015, p.128-129.

ADNOTARE

Cristina Șcerbatiuc

„Dereglările oftalmologice la pacienții cu migrenă cronică (studiu clinic)”

Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2017

Lucrarea conține introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie din 161 de titluri, 5 anexe, 120 pagini de text de bază, 44 de figuri și 20 de tabele. Rezultatele cercetării au fost publicate în 8 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: migrenă, dureri oculare, fotofobie.

Domeniul de studiu: oftalmologie, neurooftalmologie, neurologie.

Scopul studiului: evidențierea particularităților neurooftalmologice la pacienții cu migrenă cronică, inclusiv stabilirea pragului de fotosensibilitate și determinarea spectrului de lumină care provoacă fotofobia, cu trasarea direcțiilor de eficientizare a tratamentului complex.

Obiectivele cercetării:

1. Determinarea particularităților oftalmologice la pacienții cu migrenă și studierea corelației dintre prezența durerii retrobulbare în accesul migrenos și valoarea tensiunii intraoculare.
2. Studierea eficienței sol. Timolol 0,5% în accesul migrenos.
3. Evaluarea pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă, precum și stabilirea eficienței unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei.
4. Determinarea corelațiilor dintre pragul de fotofobie și disconfortul cauzat de vizualizarea figurilor-trigger la pacienții cu migrenă

Noutatea și originalitatea lucrării

Au fost constatate următoarele: prezența durerilor retrobulbare în acces migrenos corelează cu valoarea tensiunii intraoculare; filtrele cu transmisia joasă a luminii provoacă dezadaptarea ochilor la lumină; filtrele spectrale care blochează spectrul albastru și roșu al luminii pot reduce fotofobia la pacienții cu migrenă; testul cu figuri - trigger poate fi util în diagnosticul migrenei; administrarea de sol. Timolol 0,5% (colir) este eficientă în tratamentul accesului de migrenă.

Problema științifică importantă soluționată în domeniul respectiv. Studiul a constatat o corelație directă între prezența durerii retrobulbare în acces migrenos și valoarea tensiunii intraoculare, eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în acces migrenos și eficiența unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei, ceea ce permite optimizarea diagnosticului și tratamentului de atac și de prevenție a migrenei.

Semnificația teoretică a studiului. Rezultatele cercetării extind cunoștințele existente despre manifestările oftalmologice ale migrenei, teoriile moderne care reflectă geneza fotofobiei, modalitățile de tratament.

Valoarea aplicativă a lucrării. A fost stabilită importanța durerilor retrobulbare la pacienții cu migrenă în procesul de diagnostic.

S-a demonstrat că filtrele ochelarilor cu transmisie joasă a luminii provoacă dezadaptarea ulterioară la lumină și că filtrele spectrale care blochează spectrul albastru și roșu al luminii pot diminua fotofobia la pacienții cu migrenă.

Implementarea rezultatelor științifice: USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, IMSP Spitalul Clinic Republican.

АННОТАЦИЯ

Кристина Щербатюк

„Офтальмологические изменения у пациентов с хронической мигренью (клиническое исследование)”

Диссертация доктора медицинских наук. Кишинев, 2017

Работа изложена на 120 страницах печатного текста, состоит из введения, 2-х глав собственных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 161 источника, 5 приложений, включает 20 таблиц и 44 рисунка. Результаты исследования опубликованы в 8 научных работах.

Ключевые слова: мигрень, боль в глазных яблоках, светобоязнь.

Область исследования: офтальмология, нейроофтальмология, неврология.

Цель исследования: выявления нейроофтальмологических особенностей хронической мигрени, включая определение порога светочувствительности и светового спектра вызывающего светобоязнь и оптимизация комплексного лечения.

Задачи исследования:

1. Определение офтальмологических особенностей у пациентов с мигренью, изучение корреляции между наличием ретробульбарной боли во время приступа мигрени и уровнем внутриглазного давления.
2. Изучение эффективности Тимолола 0,5% во время приступа мигрени.
3. Выявление порога светобоязни у пациентов с мигренью, а также определение эффективности некоторых спектральных фильтров в уменьшении светобоязни.
4. Определение корреляции между порогом светобоязни и дискомфортом, вызванного просмотром фигур – триггер у пациентов с мигренью.

Новизна исследования. Впервые установлено, что ретробульбарные боли при мигрени коррелируют с уровнем внутриглазного давления; фильтры с низкой передачей света вызывают дезадаптацию глаза к свету; спектральные фильтры, которые блокируют синий и красный световой спектры, уменьшают светобоязнь у пациентов с мигренью; тест фигур – триггер может быть полезным в диагностике мигрени; инстилляцией глазных капель

0,5% Тимолола является эффективной в лечении приступа мигрени.

Решенная научная задача. Исследование показало прямую корреляцию между наличием ретробульбарной боли при приступе мигрени и данными внутриглазного давления, эффективность глазных капель 0,5% Тимолола в лечении приступа мигрени, и некоторых спектральных фильтров в уменьшении светобоязни, что позволяет оптимизировать лечение и профилактику приступа мигрени.

Теоретическое значение: результаты исследования расширяют существующие данные о глазных проявлениях мигрени, современных теорий отражающих патогенез светобоязни, методов лечения.

Прикладное значение. Установлено значение ретробульбарной боли при мигрени в процессе диагностики. Показано, что фильтры с низкой передачей света вызывают дезадаптацию глаза к свету и что спектральные фильтры, которые блокируют синий и красный спектр света, могут уменьшать светобоязнь у пациентов с мигренью.

Внедрение научных результатов: ГУМФ „Н. Тестемицану”, Институт Неврологии и Нейрохирургии, Республиканская Клиническая Больница.

ADNOTATION

Cristina Șcerbatiuc

„Ophthalmic disorders in patients with chronic migraine (clinical study)”

Thesis for PhD degree in medicine. Chishinau, 2017

The work consists of introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, 161 references, 5 attachments, 120 pages of main text, 44 figures, 20 tables. The scientific results were published in 8 scientific works.

Key-words: migraine, eye pain, photophobia.

Field of study: ophthalmology, neurology, neuro-ophthalmology.

Aim of the study: to highlight the neuro-ophthalmic features in patients with chronic migraine, including determination of the photosensitivity threshold and the light spectrum causing photophobia, and to lay down the directions for increasing the efficiency of complex treatment.

Objectives of the study:

1. Determination of ophthalmic features in migraine patients and studying the correlation between the presence of retrobulbar pain and intraocular pressure value in migraine attack.
2. Studying the efficiency of Timolol 0.5% ophthalmic drops in migraine attack.
3. Evaluation of photophobia threshold in migraine patients, and determine the effectiveness of some spectral filters in reducing of photophobia.
4. Determining correlations between photophobia threshold and the discomfort caused by visualization of trigger - figures in migraine patients.

Novelty and originality of the study: Presence retrobulbar pain in migraine attack correlates with the amount of intraocular pressure; the filters with low light transmission can cause the eyes disadaptation to light; spectral filters that block blue and red spectrum of light can reduce photophobia in patients with migraine, test with trigger - figures can be useful in the diagnosis of migraine; Timolol 0.5% (ophthalmic drops) is effective in the treatment of migraine attack.

The scientific problem solved in the field: The study found a direct correlation between the presence of retrobulbar pain in migraine attack and value of intraocular pressure; the effectiveness of sol. Timolol 0.5% (ophthalmic drops) in migraine attack and the effectiveness of some spectral filters to reduce photophobia, which allows to optimize the diagnosis and treatment of migraine attack.

Theoretical significance: This research improves knowledges about ophthalmic manifestations of migraine, reflecting modern theories about photophobia, treatment modalities.

The practical value: It was established importance of retrobulbar pain in diagnostic process of migraine. It was shown that the lenses with low transmission cause a light adaptation failure and that spectral filters that block blue and red spectrum of light can diminish photophobia in patients with migraine.

Implementation of scientific results: State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”, Institute of Neurology and Neurosurgery, Ophthalmology Department of Republican Clinical Hospital.

LISTA ABREVIERILOR

- MC** – Migrenă cronică
ME – Migrenă episodică
TIO – Tensiune intraoculară
OD – Ochiul drept
OS – Ochiul stâng
OU – Ambii ochi
SCP – Substanța cenușie periapeductală
CTC – Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice
EDC – Expansiunea depresiei corticale
BOLD – Blood oxygen level depending imaging
TC – Tomografia Computerizată
RMN – Rezonanța Magnetică Nucleară
RNFL – Retinal Nerve Fiber Layer (Fibre nervoase retiniene)
GCL – Ganglionar Cell Layer (Stratul de celule ganglionare retiniene)
PSP – Paralizia supranucleară progresivă
NTC – Nucleul trigeminal caudal
NSS – Nucleul salivar superior
NOP – Nucleul olivar pretektal
UV – Ultraviolet
IR – Infraroșu
SVA – Scala vizuală analogică
IPRGCs – Celule ganglionare fotosenzitive intrinseci
Mg - DO – Pacienți cu migrenă, însă fără dureri oculare
Mg + dureri ROP – Pacienți cu migrenă și dureri retroorbitale pulsatile
Mg + dureri RONP – Pacienți cu migrenă și dureri retroorbitale nepulsatile
Mg + DOSp – Pacienți cu migrenă și dureri oculare superficiale

CRISTINA ȘCERBATIUC

Dereglările oftalmologice la pacienții cu migrenă cronică

321.17 – OFTALMOLOGIE

**Autoreferatul
tezei de doctor în medicină**

Aprobat spre tipar: 31.03.2017

Hârtie offset. Tipar digital

Coli de tipar: 2,0

Formatul hârtiei A4

Tiraj 50 ex.

Comanda nr. 6.

SRL „PRINT-CARO”

Chișinău, str. Astronom N. Donici, 14, tel. 0-22-85-33-86