

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ГОУ дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

**Использование препарата
СЕМАКС 0,1% у больных первичной
открытоугольной глаукомой
на развитой и далеко зашедшей стадиях
с нормализованным офтальмотонусом**

методические рекомендации для врачей

Москва, 2011

Учреждение-разработчик:

ГОУ дополнительного профессионального образования
Российская Медицинская Академия Последипломного Образования
Кафедра Офтальмология

Составители:

Мошетьева Л.К., академик РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой
Офтальмология ГОУ ДПО РМАПО Росздрава,
Алексеев И.Б., д.м.н., профессор кафедры Офтальмология ГОУ ДПО
РМАПО Росздрава,
Ломакина О.Е., заочный аспирант кафедры Офтальмология,
Шиналиева О.Н., аспирант кафедры Офтальмология

В методических рекомендациях для врачей описано использование препарата Семакс 0,1% у больных первичной открытоугольной глаукомой на развитой и далеко зашедшей стадиях с нормализованным офтальмотонусом. Кратко изложены основные теоретические положения необходимости нейропротекторной терапии у глаукомных больных.

Полученные результаты отражают достоверное улучшение зрительных функций у всех пациентов, получавших Семакс 0,1%. В ходе исследования отмечается отсутствие побочных реакций на препарат.

Методические рекомендации для врачей предназначены для врачей офтальмологов, ординаторов, интернов и могут быть использованы в офтальмологических отделениях медицинских организаций системы здравоохранения РФ.

ISBN 978-5-7249-1575-5

Проблема глаукомы остается одной из наиболее актуальных и важных в офтальмологии и имеет большое медико-социальное значение ввиду высокой распространенности и тяжести исходов заболевания, нередко ведущих к слепоте и инвалидности.

Большинство исследователей признает, что основой успешной терапии глаукомы является снижение внутриглазного давления (ВГД) ниже уровня индивидуального толерантного давления. Адекватное снижение ВГД обеспечивает и развитие нейропротекторного эффекта. Но нормализация офтальмотонуса не гарантирует стабилизации глаукоматозного процесса и зачастую ухудшение зрительных функций продолжается. В основе данного явления лежат стойкие изменения морфологии диска зрительного нерва с блокадой аксонального транспорта, необратимое нарушение нормальной внутриглазной гемодинамики и порочные круги метаболических механизмов апоптоза ганглиозных клеток сетчатки (ГКС).

В своих исследованиях M. Schwatz и E. Yoles (1998) выделили 4 степени изменения аксонов в пораженном глаукомой диске зрительного нерва:

- безвозвратно погибшие;
- имеющие признаки острой фазы дегенерации;
- имеющие дистрофические изменения, вследствие которых при сохранении неблагоприятных условий они могут погибнуть;
- сохраненные аксоны.

Нейропротекторная терапия направлена, прежде всего, на уменьшение явлений дистрофии в третьей группе аксонов, а также на сохранение целостности структуры неизмененных элементов.

Все нейропротекторы по механизму действия можно разделить на прямые и непрямые (Levin L., 1999). Прямые, в свою очередь, подразделяются на первичные и вторичные.

Прямым нейропротекторным эффектом обладают первичные нейропротекторы, действие которых направлено на прерывание самых ранних процессов ишемического каскада: препараты, блокирующие NMDA-рецепторы — ремацемид, магнезия, лубелузол, глицин, элипродил, флюпиртин, мемантин и антагонисты потенциал-зависимых кальциевых каналов.

Вторичные прямые нейропротекторы влияют на прерывание отсроченных механизмов гибели нейронов. К препаратам этой группы относятся антиоксиданты — эмоксипин, экстракт *gingo biloba*, глутатион, каталаза и др.; блокаторы NO-синтетазы — имидазол, аминогуанидины и др.; антиапоптотические агенты; синтетические нейропептиды — семакс; регуляторы рецепторных структур — ганглиозиды; пептидные препараты биологического происхождения (ретиналамин, кортексин).

Непрямые нейропротекторы влияют на различные факторы, увеличивающие риск повреждения клеток (снижение перфузионного давления, атеросклероз, изменение реологических свойств крови, ангиоспазм), а также повышают устойчивость организма к снижению перфузионного давления кислорода в тканях. Подобным эффектом обладают препараты, улучшающие микроциркуляцию (теофиллина этилендиамин и никотинат, винпоцетин, пентоксифиллин и др.), реологические свойства крови, снижающие уровень холестерина в крови.

Следует отметить, что большинство из перечисленных нейропротекторных средств имеют недостаточную по современным критериям доказательную базу эффективности и безопасности применения, что диктует необходимость проведения клинических исследований с соблюдением стандартных на сегодняшний день требований.

В данной работе изучалась и оценивалась эффективность использования препарата Семакс 0,1% в качестве нейропротекторной терапии у глаукомных больных в развитой и далеко зашедшей стадиях с нормализованным офтальмотонусом.

Семакс представляет собой синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом фрагмента адренкортикотропного гормона (АКТГ4-10), полностью лишенный гормональной активности. Будучи эндогенным регулятором функций центральной нервной системы, препарат в малых дозах обладает выраженным нейрометаболическим, нейропротекторным и антиоксидантным эффектом.

Препарат широко применяется в неврологической практике, в педиатрии, а также в офтальмологии при атрофиях зрительного нерва, невритах воспалительной и токсико-аллергической этиологии. Имеются данные о положительном влиянии препарата на зрительные функции при глаукомной оптической нейропатии.

Показания и противопоказания к применению метода

Показания к применению Семакса 0,1% :

- **в офтальмологии:** заболевания зрительного нерва, невриты воспалительной, токсико-аллергической этиологии;
- энцефалопатии, хроническая ишемия мозга;
- преходящие нарушения мозгового кровообращения;
- восстановление после инсульта;
- перенесенные черепно-мозговые травмы и нейрохирургические операции;
- постнаркозные расстройства;
- улучшение работоспособности и памяти;

- профилактика и снижение стрессовой нагрузки и психического утомления;
- профилактика хронической усталости;
- в педиатрии: минимальные мозговые дисфункции (ММД), в том числе СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей.

Противопоказания к применению препарата Семакс 0,1%:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность, период лактации;
- дети до 5 лет;
- острые психозы, расстройства, сопровождаемые тревогой, судороги в анамнезе.

Материально-техническое обеспечение

1. Комбайн фирмы «Carl Zeis Jena» OAP 311, Германия.
2. Сферопериметр «Carl Zeis Jena», Германия.
3. Аппланационный тонометр Маклакова массой 10 г.
4. Электронные тонографы ТНЦ-100, Россия, и Glau test 60, Россия.
5. Аппарат «Flash-test», Россия.
6. Семакс 0,1% , капли назальные во флаконе по 3 мл, производство: Россия, ЗАО «Инновационный научно-производственный центр ПЕПТОГЕН», РУ № ЛС-002553.

Описание метода

Оценена эффективность использования препарата Семакс 0,1% в качестве нейропротекторной терапии у глаукомных больных с нормализованным офтальмотонусом в

развитой и далеко зашедшей стадиях. Исследование проводилось двойным слепым плацебо-контролируемым методом.

Критерии включения:

- наличие согласия пациента на участие в исследовании;
- больные, страдающие развитой и далеко зашедшей компенсированной медикаментозно и хирургически глаукомой, получающие терапию, корригирующую сопутствующие заболевания (артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца);
- наличие прозрачных оптических сред.

Критерии исключения:

- пациенты, не соответствующие критериям включения;
- пациенты, страдающие хроническими инфекционными заболеваниями (туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ и т.п.);
- пациенты в острой стадии любых заболеваний и в стадии декомпенсации хронических заболеваний;
- пациенты с непереносимостью компонентов препарата в анамнезе;
- пациенты, имевшие острые психозы, расстройства, сопровождаемые тревогой, судороги в анамнезе;
- пациенты, страдающие сахарным диабетом;
- пациенты, получающие другие нейропротекторные препараты.

Все пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты с развитой и далеко зашедшей глаукомой, компенсированной медикаментозно. Вторую группу составили больные с развитой и далеко зашедшей глаукомой, компенсированной хирургически. В третью группу вошли пациенты с развитой и далеко за-

шедшей глаукомой, компенсированной медикаментозно и хирургически (табл. 1).

Каждая группа в свою очередь была разделена на две подгруппы в соответствии с получаемым препаратом: подгруппа «а» — Семакс 0,1%, подгруппа «б» — плацебо.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп больных по возрасту, ВГД и стадиям глаукомы

Группы больных	Средний возраст, лет (M ± m)	Среднее ВГД, мм рт. ст. (M ± m)	Кол-во больных (глаз) с развитой стадией глаукомы	Кол-во больных (глаз) с далеко зашедшей стадией глаукомы
1	76±6	18,3±1,7	20 (33)	20 (34)
2	79±8	18,4±1,8	20 (28)	20 (24)
3	66±9	18,4±1,7	15 (24)	15 (24)

Пациентам до начала лечения проводились общепринятые офтальмологические и функциональные методы исследования: определение остроты зрения, периметрия, определение критической частоты слияния мельканий, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия, тонометрия и тонография.

Пациенты 1-й и 2-й групп получали препарат Семакс 0,1% посредством эндоназального электрофореза (12 капель на одну процедуру) 5 дней в неделю в течение 2-х недель. Препарат вводился с анода в положении больного лежа. Сила тока 1 мА, продолжительность воздействия 8–12–15 минут. Далее пациенты получали Семакс 0,1 % посредством интраназаль-

ного закапывания (по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день) 5 дней в неделю в течение еще 2-х недель.

Пациенты 3-й группы получали Семакс интраназально (по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день) 5 дней в неделю в течение 4-х недель.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием t критерия Стьюдента и точного критерия Фишера (на основе сравнения общей частоты случаев улучшения состояния органа зрения, т.е. каждого глаза, в группах пациентов, получавших Семакс и плацебо).

Возможные осложнения и способы их устранения

Побочных реакций на Семакс 0,1% в ходе исследования выявлено не было.

Эффективность использования метода

Впервые оценена эффективность использования препарата Семакс 0,1% в качестве нейропротекторной терапии у глаукомных больных с нормализованным офтальмотонусом двойным слепым плацебо-контролируемым методом.

В исследовании участвовали 110 пациентов (48 мужчин и 62 женщины) с первичной открытоугольной глаукомой в развитой и далеко зашедшей стадиях, компенсированной медикаментозно и хирургически. Возраст больных был от 53 до 86 лет (в среднем 72±7 лет).

Эффективность нейропротекторного действия препарата Семакс 0,1% оценивали по показателям остроты зрения (в условных единицах от 0 до 1), критической частоты слия-

ния световых мельканий (КЧСМ, в Гц, как показатель функционального состояния зрительного нерва), кинетической световой периметрии (оценивали сумму границ периферических полей зрения по 8 меридианам в угловых градусах).

Динамика изменений зрительных функций по исследованным параметрам отражена в таблице 2 и на рисунках 1–3.

Достоверное улучшение функции органа зрения, связанное с применением препарата Семакс 0,1%, отмечено у пациентов всех трех групп.

Таблица 2

Частота случаев улучшения показателей функционального состояния органа зрения у пациентов, получавших Семакс (подгруппа «а») и плацебо (подгруппа «б»)

Группы пациентов	Острота зрения	КЧСМ	Поле зрения
1а	19 из 33	25 из 33**	27 из 33
1б	18 из 34	8 из 34	21 из 34
2а	16 из 26*	23 из 26**	23 из 26**
2б	8 из 26	9 из 26	11 из 26
3а	6 из 24	13 из 24*	15 из 24*
3б	4 из 24	5 из 24	7 из 24

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с подгруппой «б» (точный критерий Фишера)

Наилучшие результаты лечения по всем трем показателям достигнуты у пациентов 2а группы (с развитой и далеко зашедшей глаукомой, компенсированной хирургически), которые получали Семакс 0,1% посредством электрофореза в течение 10 дней, а затем интраназального закапывания в течение 10 дней. У этих пациентов достоверно повысилась остро-

та зрения, увеличился показатель и расширились границы поля зрения.

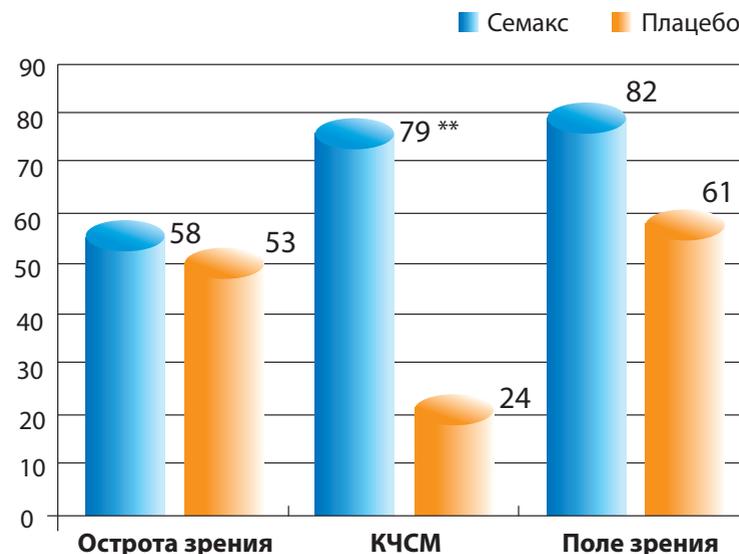
У пациентов группы 3а (с развитой и далеко зашедшей глаукомой, компенсированной медикаментозно и хирургически), получавших Семакс интраназально (по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день 5 дней в неделю в течение 4-х недель), достоверное улучшение было отмечено по показателям КЧСМ и поля зрения.

У пациентов группы 1а (с развитой и далеко зашедшей глаукомой, компенсированной медикаментозно) достоверное улучшение было отмечено по показателю КЧСМ.

Изменения зрительных функций у пациентов, получавших плацебо, были статистически недостоверны.

Рисунок 1

Количество наблюдений улучшения состояния органа зрения (в %) после проведенного лечения в 1-й группе



** — $p < 0,01$ по сравнению с гр. Плацебо (16) (точный критерий Фишера)

Рисунок 2

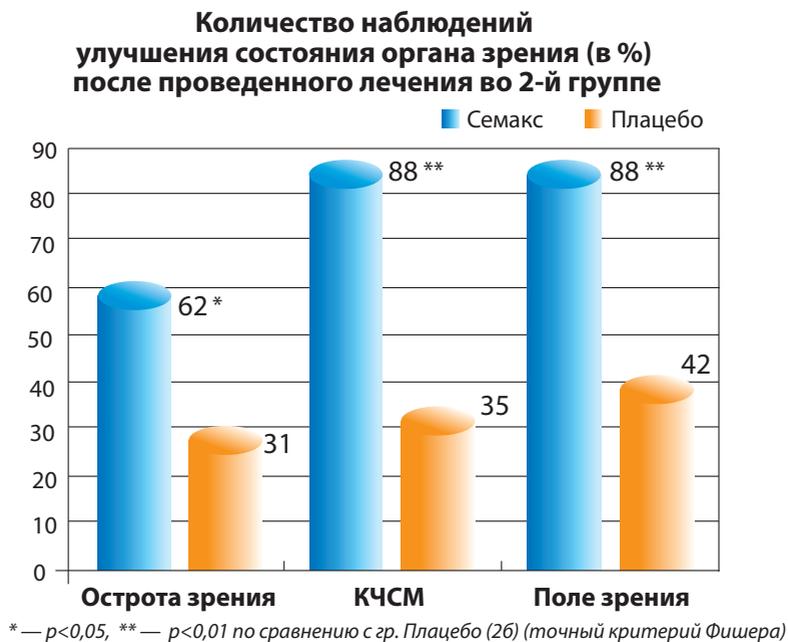
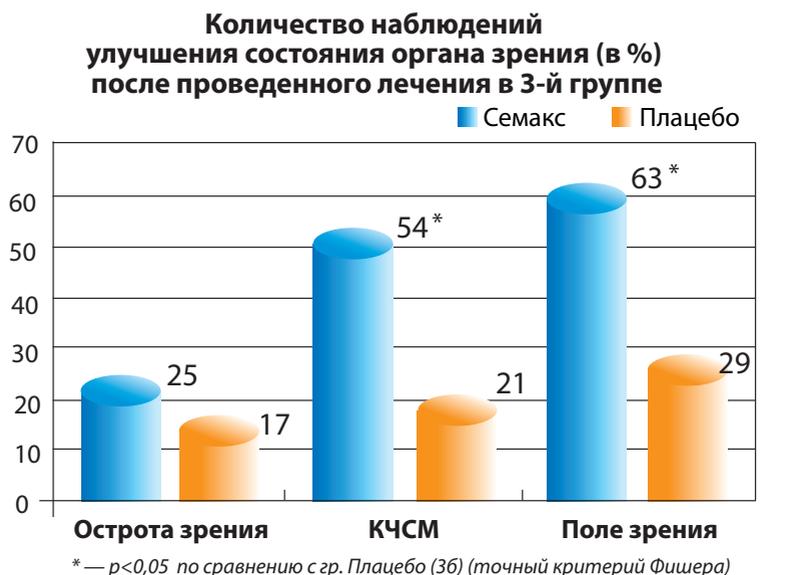


Рисунок 3



Пациенты, получавшие Семакс 0,1%, отмечали субъективное улучшение контрастности зрения, а также улучшение сна (снижение симптомов инсомнии в ранние утренние часы).

Выводы

Использование препарата Семакс 0,1% в качестве нейропротектора у глаукомных больных с нормализованным офальмотонусом является эффективным, безопасным, легко воспроизводимым методом лечения.

Проведение лечения препаратом Семакс 0,1% не требует госпитализации больных в стационар, что делает его экономически выгодным. Разработанный метод способствует улучшению качества жизни и социальной адаптации больных глаукомой.

Описанный метод лечения препаратом Семакс 0,1% в качестве нейропротекторной терапии у глаукомных больных с нормализованным офальмотонусом можно рекомендовать к широкому использованию в офтальмологической практике.

Практические рекомендации

1. Препарат Семакс 0,1% обладает выраженной клинической эффективностью у больных первичной открытоугольной глаукомой на развитой и далеко зашедшей стадиях с нормализованным офальмотонусом.

2. Предпочтительно проведение эндоназального электрофореза с Семаксом 0,1% (12 капель на одну процедуру) 5 дней в неделю в течение 2-х недель. Препарат вводится с анода в положении больного лежа. Сила тока 1 мА, продолжительность воздействия 8–12–15 минут. Далее пациенты получают Семакс 0,1 % посредством интраназального закапывания

(по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день) 5 дней в неделю в течение еще 2-х недель.

3. Эффективным является также применение препарата Семакс 0,1% интраназально (по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день) 5 дней в неделю в течение 4-х недель.

4. Применение препарата Семакс 0,1% не сопровождается нежелательными побочными эффектами.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата СЕМАКС

Регистрационный номер: ЛС-002553 от 29.12.2006 г.

Торговое название: Семакс.

Химическое название: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин.

МНН: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин.

Лекарственная форма: капли назальные 0,1%.

Состав: семакса в пересчете на 100% вещество — 1 г, метилпарагидроксibenзоата (Нипагина) — 1 г, вода очищенная до 1 л.

Описание: бесцветная прозрачная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: ноотропное средство.

Код АТХ : [N06BX].

Фармакологические свойства

Семакс капли назальные 0,1% — оригинальный синтетический пептидный препарат, являющийся аналогом фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ4-10) (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), полностью лишенный гормональной активности. Все аминокислоты L-формы.

Фармакодинамика

Семакс капли назальные 0,1% обладает оригинальным механизмом нейроспецифического действия на центральную нервную систему (ЦНС). Семакс капли назальные 0,1% синтетический аналог кортикотропина, обладающий ноотропными свойствами и полностью лишенный гормональной активности. Препарат влияет на процессы, связанные с формированием памяти и обучением. Семакс капли назальные 0,1% усиливает внимание при обучении и анализе информации, улучшает консо-

лидацию памятного следа; улучшает адаптацию организма к гипоксии, церебральной ишемии, наркозу и другим повреждающим воздействиям. Препарат практически не токсичен при однократном и длительном введении. Не проявляет аллергических, эмбриотоксических, тератогенных и мутагенных свойств. Не обладает местнораздражающим действием.

Фармакокинетика. Всасывается со слизистой оболочки носовой полости, при этом усваивается до 60–70% в пересчете на активное вещество. Семакс капли назальные 0,1% быстро распределяется во все органы и ткани, проникает через гематоэнцефалический барьер. При попадании в кровь Семакс капли назальные 0,1% подвергается достаточно быстрой деградации и выведению из организма с мочей.

Показания к применению

Интеллектуально-мнестические расстройства при сосудистых поражениях головного мозга, состояния после черепно-мозговой травмы, нейрохирургических операций и наркоза, дисциркулярная энцефалопатия, преходящие нарушения мозгового кровообращения (ТИА), а также невротические расстройства различного генеза, в том числе после ионизирующего излучения, восстановительный период после инсульта. Для повышения адаптационных возможностей организма человека в экстремальных ситуациях, профилактики психического утомления при монотонной операторской деятельности в наиболее напряженные периоды работы в стрессовых условиях.

В офтальмологии Семакс применяют при атрофиях зрительного нерва, невритах воспалительной, токсико-аллергической этиологии.

В педиатрии: в качестве ноотропного средства у детей в возрасте от 5 лет при лечении минимальных мозговых дисфункций (в том числе СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью).

Противопоказания

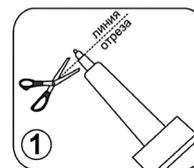
Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Дети до 5 лет. Беременность, период лактации, острые психозы, расстройства, сопровождаемые тревогой, судороги в анамнезе.

Побочные действия

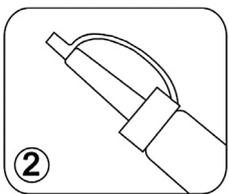
При длительном применении возможно слабое раздражение слизистой оболочки носа.

Способ применения и дозы

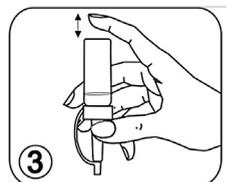
Семакс применяют интраназально, используя флакон, укупоренный пластмассовой пробкой-пипеткой.



Аккуратно срезать кончик пипетки в месте, указанном на рис. 1.



Колпачок должен плотно закрывать пипетку — *рис. 2.*



Перевернуть флакон и, легко постукивая пальцем по доньшку, дождитесь, чтобы жидкость заполнила все пространство пипетки — *рис. 3.*



Снимите колпачок и легким надавливанием на широкую часть пипетки, выдавите необходимое количество капель препарата в носовой ход (на слизистую оболочку) — *рис. 4.*

Хранить препарат с плотно закрытым колпачком, как показано на *рис. 2.*

В одной капле стандартного раствора содержится 50 мкг активного вещества. Пипеткой раствор препарата в количестве не более 2–3 капель вводится в каждый носовой ход. При необходимости увеличения дозировки введение осуществляется в несколько приемов с интервалами 10–15 минут.

Разовая доза составляет 200–2000 мкг (из расчета 3–30 мкг/кг).

Суточная доза 500–5000 мкг (из расчета 7–70 мкг/кг).

Препарат назначают ежедневно в течение 3–5 дней, при необходимости курс лечения продлевают до 14 дней.

При заболеваниях зрительного нерва препарат закапывается по 2–3 капли в каждый носовой ход 2–3 раза в день. Суточная доза 600–900 мкг/сутки. Курс лечения 7–10 дней. Кроме того, препарат может вводиться путем эндоназального электрофореза. Препарат вводится с анода. Сила тока 1 мА, продолжительность воздействия 8–12–15 минут. Суточная доза 400–600 мкг/сутки. Курс лечения 7–10 дней.

В педиатрии: при минимальных мозговых дисфункциях препарат закапывается по 1–2 капли в каждый носовой ход 2 раза в день (утром и днем). Суточная доза 200–400 мкг/сутки. Курс лечения 30 дней.

Передозировка (интоксикация) препаратом

Явлений передозировки препаратом до настоящего времени не удавалось выявить даже при значительном увеличении разовой дозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтическое. Исходя из химической структуры препарата наличие химически несовместимых комбинаций не предполагается: препарат быстро разрушается и в желудочно-кишечный тракт не поступает.

Фармакокинетическое. Учитывая химическую структуру препарата (гептапептид — синтетический аналог адренокортикотропного гормона, полностью лишенный гормональной активности), быстроту всасывания и скорость поступления в кровь, а также интраназальный способ введения, влияние иных препаратов на фармакокинетические параметры Семакса капли назальные 0,1% не предполагается. Учитывая способ введения Семакса капли назальные 0,1% (интраназальный) нежелательно введение средств, обладающих местным сосудосуживающим действием при их интраназальном введении.

Форма выпуска

По 3 мл во флаконе, укупоренном пластмассовой пробкой-пипеткой. Каждый флакон с инструкцией по применению упаковывают в пачку из картона.

Условия хранения

Список Б. В защищенном от света месте при температуре не выше +10 °С, не допускать замораживания. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года. Не употреблять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Название и адрес изготовителя

ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «ПЕПТОГЕН». Россия, 123182 г. Москва, пл. ак. Курчатова, д. 2. Тел/факс: (499) 196-48-61

Литература

1. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М., 2001. — 352 с.
2. Егоров В. В. с соавт. Клинические особенности прогрессирования нейропатии зрительного нерва при ПОУГ с нормализованным ВГД у пациентов с различными конституциональными типами метаболического статуса организма // «Глаукома», материалы Всерос. научно-практич. конференции «Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы». М., 1999. — С. 358–361.
3. Егоров В. В., Сорокин Е. Л. Особенности микроциркуляторных изменений в сосудистой системе глаза при различном клиническом течении первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным внутриглазным давлением // Ерошевские чтения: сб. науч. тр. Самара, 2002. — С. 51–53.
4. Егоров В. В., Сорокин Е. Л., Смолякова Г. П. Система патогенетически дифференцированных подходов к лечению нестабилизированного течения глаукомы со стойко нормализованным ВГД // Офтальмология на рубеже веков: сб. тр. СПб., 2001. — С. 153–154.
5. Егоров Е. А., Астахов Ю. С., Шуко А. Г. Национальное руководство по глаукоме для поликлинических врачей. М., 2008. — 217 с.
6. Курышева Н. И. Глаукоматозная оптическая нейропатия: патогенез, клиника, новые подходы к лечению // Вестник офтальмологии. 2001. — № 6. — С. 45–49.
7. Курышева Н. И., Шпак А. А., Иойлева Е. Э и соавт. «Семакс в лечении глаукоматозной оптической нейропатии у больных с нормализованным офтальмотонусом // Вестн. офтальмол. 2001. — №4. — С. 5–8.
8. Нестеров А. П. Глаукома. М.: Медицинское информационное агентство. 2008. — 358 с.
9. Нестеров А. П., Алябьева Ж. Ю., Лаврентьев А. В. Глаукома нормального давления: гипотеза патогенеза // Вестн. офтальмологии. 2003. — Т. 119. — № 1. — С. 3–6.
10. Полунин Г. С., Нуриева С. М., Баяндин Д. Л. и соавт. Определение терапевтической эффективности отечественного препарата «Семакс 0,1%» при заболеваниях зрительного нерва // Вестн. офтальмол. 2000. — № 1. — С. 15–18.
11. Yoles E., Schwartz M. Degeneration of spared axons following partial white matter lesion: implications for optic nerve neuropathies. *Exp Neurol*. 1998 Sep;153(1):1–7.
12. Levin LA. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1999 Jun; 43 Suppl 1:S98–101.