

# Опыт применения аналога простагландина препарата Глаупрост 0,005% при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами

Д.Н. Ловпаче, Т.Н. Киселева, К.А. Рамазанова

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

*Изучены гипотензивная эффективность, переносимость и безопасность аналога простагландина препарата глаупрост 0,005%. Выявлено снижение внутриглазного давления (ВГД) на 33% от исходного уровня, что позволило в большинстве случаев получить «целевое» давление. Показана дополнительная возможность снижения ВГД при комбинации глаупроста 0,005% с дорзоптолом 2% и бетофтаном 0,5% в случае необходимости получения давления «низкой» цели. Успешная компенсация ВГД позволила стабилизировать и в ряде случаев улучшить показатели периметрии, состояния зрительного нерва и глазной гемодинамики. Местные и системные побочные эффекты отмечены в редких случаях, что позволяет рассчитывать на длительное применение глаупроста 0,005% и его комбинации с дорзоптолом 2% и бетофтаном 0,5%.*

**Ключевые слова:** гипотензивная терапия, первичная открытоугольная глаукома.

Российский офтальмологический журнал 2012; 1

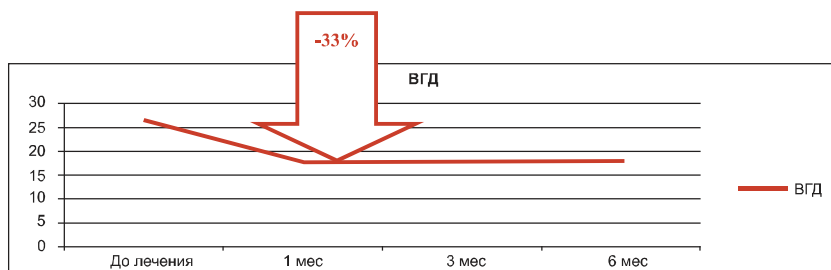
Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — одно из наиболее распространенных заболеваний органа зрения, которое может привести к серьезным необратимым изменениям в глазу и значительной потере зрения, вплоть до слепоты. В настоящее время медико-социальная значимость проблемы глаукомы увеличивается в связи с устойчивой тенденцией роста заболевания во всех демографических группах населения. Единственный доказанный способ сохранения зрительных функций при глаукоме — снижение внутриглазного давления (ВГД) до индивидуально безопасного («целевого») уровня. Известно также, что чем в большей степени снижается ВГД в начале лечения, тем ниже риск прогрессирования глаукомы. Подтверждена роль выраженных суточных колебаний ВГД как независимого фактора прогрессирования глаукомы. В связи с этими требованиями к препаратам местной гипотензивной терапии, кроме гипотензивного эффекта, является близкое к физиологическим значениям суточное колебание ВГД (3–4 мм рт. ст.), а также, в силу необходимости длительного,

иногда постоянного закапывания капель — хорошая переносимость и безопасность. Вместе с тем большинство пациентов с ПОУГ в развитой и далеко зашедшей стадиях болезни для достижения «низкого» давления цели нуждаются в комбинации препаратов. При выборе таких комбинаций возрастает внимание к препаратам с дополнительными свойствами, позволяющими снижать офтальмотонус и улучшать кровоток в сосудах сетчатки и зрительного нерва, способствуя нейропротекторному действию.

**ЦЕЛЬ** исследования — оценка гипотензивной эффективности, суточных колебаний аналога простагландина — препарата глаупрост 0,005% (Rompharm.co), а также его комбинации с дорзоптолом 2% и бетофтаном 0,5% (Rompharm.co), контроль динамики функциональных и гемодинамических параметров.

*Задачи исследования*

1. Оценка гипотензивной эффективности и суточной стабилизации офтальмотонуса при использовании препарата глаупрост 0,005% в течение 6 мес.



**Рис. 1.** Оценка общей гипотензивной эффективности препарата глаупрост 0,005 %.

**Таблица 1.** Общая гипотензивная эффективность препарата глаупрост 0,005% на динамику ВГД в разные сроки его применения, мм рт.ст.

| До лечения | Через 1 мес | Через 3 мес | Через 6 мес |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| 26,4       | 17,3        | 17,6        | 17,7        |

2. Оценка дополнительной гипотензивной эффективности при комбинации глаупроста 0,005 % с дорзоптом 2 % и бетофтаном 0,5 % в течение 3 мес.

3. Оценка динамики функциональных показателей по данным центральной компьютерной периметрии, морфометрических показателей по данным лазерной сканирующей томографии, зрительного нерва и окулярного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии через 6 мес после лечения глаупростом 0,005 %.

4. Оценка системных и местных побочных явлений при использовании глаупроста 0,005 % в течение 6 мес.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 60 человек (32 женщины, 28 мужчин) в возрасте 45–75 лет (средний возраст 60 лет) с диагнозом ПОУГ I–III стадий и степенью компенсации ВГД а-с (по классификации Нестерова — Бунина). Всем пациентам глаупрост 0,005 % был назначен впервые как препарат стартовой терапии ПОУГ с режимом инстилляций 1 раз в день (в 22 ч). Для изучения возможности дополнительного гипотензивного эффекта на фоне назначения глаупроста 0,005% части пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы при получении недостаточно низкого, безопасного офтальмотонуса через 3 мес был назначен еще один препарат: 20 пациентам — ингибитор карбоангидразы дорзопт 2 % и 20 пациентам — селективный бета-блокатор бетофтан 0,5 % в режиме инстилляций 2 раза в день (в 9 и 21 ч). Такой выбор связан с возможностями получения кроме гипотензивного, дополнительного нейропротекторного и гемодинамического эффекта, свойственного препаратам комбинации.

Показания офтальмотонуса и суточные колебания контролировали до назначения глаупроста 0,005% и через 1, 3 и 6 мес его применения. Для контроля состояния центрального поля зрения проводили компьютерную периметрию по программе «Центр 1» на периметре KOWA AP-5000 с. Оценивали МД — среднюю разницу между нормальными значениями

с поправкой на возраст, измеренными во всех точках теста; PSD — стандартное шаблонное отклонение (вариабельность дефектов), которое применяется для динамического контроля за развитием глаукоматозных дефектов; показатель суммарной чувствительности.

Для оценки морфометрических параметров зрительного нерва применяли программу III версии

лазерной сканирующей томографии зрительного нерва (Heidelberg Engineering). Оценивали динамику клинически значимых параметров: площадь и объем нейроретинального пояска (НРП), соотношение площади зрительного нерва и экскавации, среднюю толщину нервных волокон. Состояние кровотока в сосудах глазного яблока и ретробульбарного пространства исследовали с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волновой доплерографии на многофункциональном ультразвуковом диагностическом приборе VOLUSON 730PRO фирмы «KRETZ» с использованием линейного датчика частотой 10–16 МГц. Визуализировали кровотоки в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). Регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) кровотока в сосудах и определяли следующие его показатели: максимальную систолическую скорость ( $V_{syst}$ ), конечную диастолическую скорость ( $V_{diast}$ ) и индекс резистентности или периферического сопротивления (RI). В период применения исследуемого препарата проводили мониторинг артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Фиксировали общие и местные побочные эффекты, степень их выраженности и время появления. Переносимость препарата оценивалась на основании жалоб пациентов и объективных данных. Контроль основных параметров проводили до и через 6 мес после начала применения препаратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке влияния глаупроста на динамику ВГД у большинства пациентов в группе исследования отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение офтальмотонуса в среднем на 33% по сравнению с исходным (табл. 1, рис. 1). Суточные колебания офтальмотонуса составили 3,6 мм рт.ст., т.е. соответствовали физиологическим на всех стадиях ПОУГ (табл. 2).

При оценке морфометрических показателей диска зрительного нерва на фоне применения глаупроста 0,005 % отмечено незначительное увеличение объема НРП у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы (табл. 3). Полученные данные объясняются выраженным гипотензивным декомпрессионным эффектом терапии. По данным периметрии,

**Таблица 2.** Суточные колебания офтальмотонуса через 6 мес после применения глаупроста 0,005% у пациентов с разными стадиями ПОУГ

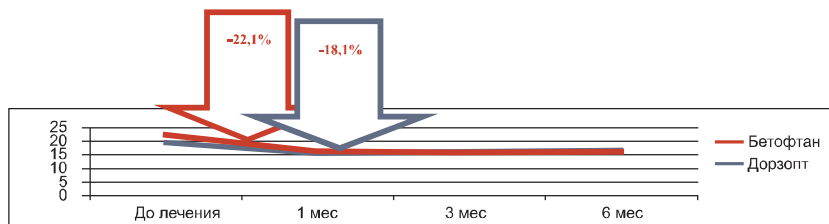
| Стадия | До лечения     | Часы |      |       |       |       |       |       |       |
|--------|----------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        | ВГД, мм рт.ст. | 7.00 | 9.00 | 11.00 | 13.00 | 15.00 | 17.00 | 19.00 | 21.00 |
| I      | 26             | 18   | 17   | 16    | 16    | 17    | 17    | 19    | 21    |
| II     | 28             | 21   | 21   | 18    | 20    | 21    | 21    | 20    | 22    |
| III    | 32             | 19   | 19   | 18    | 18    | 18    | 18    | 18    | 22    |

**Таблица 3.** Динамика морфометрических показателей диска зрительного нерва у пациентов с разными стадиями ПОУГ на фоне применения глаупроста 0,005%

| Параметр                     | Стадия глаукомы |             |          |             |                 |             |
|------------------------------|-----------------|-------------|----------|-------------|-----------------|-------------|
|                              | начальная       |             | развитая |             | далеко зашедшая |             |
|                              | исходно         | через 6 мес | исходно  | через 6 мес | исходно         | через 6 мес |
| Площадь НРП, мм <sup>2</sup> | 1,52            | 1,53        | 1,20     | 1,20        | 0,78            | 0,77        |
| Объем НРП, мм <sup>3</sup>   | 0,54            | 0,60        | 0,24     | 0,28        | 0,11            | 0,14        |
| Э/Д                          | 0,57            | 0,55        | 0,69     | 0,64        | 0,78            | 0,80        |
| Толщина нервных волокон, мкм | 0,27            | 0,34        | 0,17     | 0,19        | 0,06            | 0,07        |

**Таблица 4.** Динамика показателей центрального поля зрения (ЦПЗ) при лечении глаупростом 0,005% в зависимости от стадии заболевания, дБ

| Показатель                                | Стадия глаукомы |             |          |             |                 |             |
|---|-----------------|-------------|----------|-------------|-----------------|-------------|
|   | начальная       |             | развитая |             | далеко зашедшая |             |
|   | исходно         | через 6 мес | исходно  | через 6 мес | исходно         | через 6 мес |
| ЦПЗ: суммарная пороговая чувствительность | 2151            | 2353        | 1311     | 1392        | 1047            | 1096        |
| MD  | 1,28            | 2,6         | -4,74    | -3,42       | -9,67           | -9,03       |
| PSD                                       | 2,61            | 2,17        | 3,45     | 3,08        | 8,89            | 8,65        |



**Рис. 2.** Дополнительная гипотензивная эффективность при комбинированной терапии.

за период наблюдения отмечено улучшение всех исследуемых показателей, более выраженное в начальной стадии. Изменения всех показателей у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ были менее выраженными (табл. 4).

Выявлены достоверное улучшение показателей Vsyst и Vdiast в ГА, ЦАС, ЗКЦА ( $p < 0,05$ ) и положительная динамика показателей Vdiast и RI, в наибольшей степени выявленная в латеральных и медиальных ЗКЦА ( $p < 0,001$ ) у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. У пациентов с далеко зашедшей стадией достоверных изменений показателей гемодинамики после назначения глаупроста 0,005 % не отмечено. У всех больных регистрировали достоверное улучшение показателей Vsyst ( $p < 0,01$ ) в ЦВС (табл. 5). Однако об уверенной стабилизации патологического процесса можно говорить только при длительном наблюдении.

Изменений АД, ЧСС как проявления системных побочных эффектов не выявлено. В 2 случаях пациенты отмечали головную боль, которая проходила после отмены препарата. Степень проявления

местных побочных эффектов была незначительной, сохранялась в течение всего периода применения препарата, смены терапии не потребовалось (табл. 6).

Однако при контроле ВГД у пациентов с разными стадиями заболевания выявлено, что уровень офтальмотонуса при далеко зашедшей стадии недостаточно низкий

для уверенной стабилизации процесса (табл. 7), что требует усиления гипотензивного эффекта при помощи комбинации с другими препаратами.

Дополнение монотерапии глаупроста 0,005 % препаратами дорзоптом 2 % и бетогфаном 0,5 % дает возможность дополнительного снижения ВГД на 22,1 % в первом случае и на 18,1 % во втором и позволяет получить давление «низкой цели» с незначительным размахом суточных колебаний офтальмотонуса, необходимого для функциональной стабилизации глаукомы в далеко зашедшей стадии (рис. 2).

## ВЫВОДЫ

1. Гипотензивная эффективность препарата глаупроста 0,005% в среднем составила 33 % от исходного уровня с суточными колебаниями до 3,6 мм рт.ст.

2. Отмечены стабилизация функциональных и структурных показателей: поля зрения и зрительного нерва с тенденцией к их улучшению, а также достоверное улучшение показателей гемодинамики и снижение индекса периферического сопротивления у пациентов с начальной и развитой стадиями

Таблица 5. Динамика показателей гемодинамики у пациентов с разными стадиями ПОУГ на фоне применения глаупроста 0,005 %

| Сосуды/показатели гемодинамики (n=120) |              | Стадия глаукомы |             |           |             |                 |             |
|--|--------------|-----------------|-------------|-----------|-------------|-----------------|-------------|
|  |              | начальная       |             | развитая  |             | далеко зашедшая |             |
|  |              | исходно         | через 6 мес | исходно   | через 6 мес | исходно         | через 6 мес |
| ГА                                     | Vsyst, см/с  | 35,57±1,6       | 37,81±1,8   | 33,21±1,4 | 35,72±1,6   | 33,41±1,4       | 33,05±1,4   |
|  | Vdiast, см/с | 7,79±0,4        | 7,20±0,5    | 9,34±0,6  | 9,79±0,5    | 7,87±0,4        | 7,80±0,5    |
|  | RI           | 0,78±0,01       | 0,77±0,02   | 0,71±0,02 | 0,72±0,03   | 0,75±0,02       | 0,76±0,01   |
| ЦАС                                    | Vsyst, см/с  | 11,10±0,5       | 11,49±0,4   | 12,07±0,5 | 12,86±0,4   | 9,18±0,6        | 9,52±0,5    |
|  | Vdiast, см/с | 3,09±0,4        | 3,49±0,3    | 3,21±0,5  | 3,72±0,4    | 1,70±0,6        | 1,98±0,5    |
|  | RI           | 0,72±0,03       | 0,69±0,02   | 0,72±0,02 | 0,70±0,03   | 0,83±0,01       | 0,79±0,02   |
| ЗКЦА латеральная                       | Vsyst, см/с  | 11,80±0,6       | 12,02±0,4   | 13,42±0,4 | 14,78±0,3   | 10,81±0,5       | 10,30±0,6   |
|  | Vdiast, см/с | 4,11±0,5        | 5,69±0,3    | 4,96±0,5  | 5,96±0,4    | 3,29±0,5        | 3,01±0,6    |
|  | RI           | 0,59±0,03       | 0,52±0,04   | 0,62±0,03 | 0,59±0,03   | 0,69±0,02       | 0,70±0,02   |
| ЗКА медиальная                         | Vsyst, см/с  | 10,55±0,5       | 11,99±0,4   | 12,46±0,5 | 13,72±0,4   | 11,73±0,5       | 10,98±0,6   |
|  | Vdiast, см/с | 3,5±0,6         | 5,01±0,4    | 4,22±0,5  | 4,95±0,5    | 3,53±0,6        | 3,68±0,6    |
|  | RI           | 0,66±0,02       | 0,58±0,02   | 0,66±0,01 | 0,63±0,01   | 0,69±0,03       | 0,66±0,02   |
| ЦВС                                    | Vsyst, см/с  | 5,42±0,6        | 6,48±0,5    | 5,75±0,6  | 6,34±0,5    | 6,19±0,5        | 6,50±0,5    |

Таблица 6. Местные побочные эффекты при лечении глаупростом 0,005 %

| Местные побочные эффекты | Частота проявления, % |
|--------------------------|-----------------------|
| Кратковременное жжение   | 3,0                   |
| Зуд                      | —                     |
| Гиперемия конъюнктивы    | 2,1                   |
| Эпителиопатия            | 1,3                   |

и в меньшей степени при далеко зашедшей стадии глаукомы на фоне лечения глаупростом 0,005 %.

3. Системные побочные эффекты при применении препарата глаупроста 0,005 % практически отсутствовали. Незначительные местные побочные эффекты сохранялись в течение всего периода применения, их проявление не потребовало смены терапии.

4. Дополнительное снижение ВГД при комбинации препарата глаупрост 0,005% с бетоптаном

Таблица 7. Оценка динамики гипотензивной эффективности глаупроста 0,005 % в зависимости от стадии заболевания (ВГД, мм рт.ст.)

| Сроки наблюдения | Стадия глаукомы |          |                 |
|------------------|-----------------|----------|-----------------|
|                  | начальная       | развитая | далеко зашедшая |
| До лечения       | 25,2            | 28,1     | 31,3            |
| 1 мес            | 16,2            | 19,3     | 21,0            |
| 3 мес            | 16,5            | 19,6     | 21,2            |
| 6 мес            | 16,7            | 19,6     | 21,2            |
| Рекомендации РГО | 22–24           | 19–21    | 16–18           |

Примечание. РГО — Национальное руководство по глаукоме для поликлинических врачей, 2-е издание, 2011. Подготовлено Экспертным советом Российского глаукомного общества.

(на 18,1%) и дорзоптом (на 22,1%) (Rompharm.co) позволяет получить давление «низкой цели» и суточную стабилизацию офтальмотонуса, необходимую при лечении пациентов с далеко зашедшей глаукомой.

## The use of Glauprost 0,005 %, a prostaglandin analogue, in the treatment of patients with primary open angle glaucoma and its potentials for combined therapy

D.N. Lovpache, T.N. Kiseleva, K.A. Ramazanova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases  
dlovpache@mail.ru

*We studied the hypotensive effect, tolerance and safety of the preparation Glauprost 0.005 %, a prostaglandin analogue, and found that this medication can reduce IOP by 33 % as compared to its initial value, which in most cases enabled us to achieve the "target" IOP level. Combined with other medications (Dorzopt 2% and Betoptan 0.5 %), Glauprost 0.005 % showed an additional effect enabling a lower "target" pressure when necessary. A successful IOP compensation helped stabilize and even improve perimetry data, the condition of the optic nerve and ocular hemodynamic. Local and general side effects were few, which opens prospects for long-term use of the three medications together.*

**Key words:** hypotensive therapy, primary open-angle glaucoma.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 1

Адрес для корреспонденции: dlovpache@mail.ru

# Сравнительное перспективное исследование эффективности некоторых препаратов класса простагландина F2-альфа (0,005% раствор латанопроста) при лечении первичной открытоугольной глаукомы

Н.А. Листопадова<sup>1</sup>, К.О. Саидова<sup>2</sup>, Т.Н. Сороковая<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Московский глаукомный центр при ГКБ № 15 им. О.М. Филатова

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

<sup>3</sup> ЗАО группа компаний «MEDCI», поликлиника № 1, Москва

*Проведен сравнительный анализ эффективности 12-недельного лечения двух групп пациентов с вновь выявленной первичной открытоугольной глаукомой, принимающих препараты простагландинового ряда (аналог простагландина F2-альфа — 0,005% раствор латанопроста). Пациенты из 1-й группы (30 человек, 43 глаза) принимали оригинальный препарат Ксалатан (0,005% раствор латанопроста, Pfizer), 2-я группа пациентов (30 человек, 42 глаза) принимала дженериковый препарат Глаупрост (0,005% раствор латанопроста, Rotpharm Company). Критерии отбора пациентов в группы были одинаковыми. Установлено снижение внутриглазного давления (ВГД) до 29–30% от исходного уровня с одинаковой эффективностью в двух группах. Отмечена компенсация ВГД на всем протяжении исследования. ВГД к 3-му месяцу лечения в 1-й группе снизилось с 25,97 до 19,98 мм рт.ст., во 2-й группе — с 23,8 до 18,3 мм рт.ст. Сравнение результатов применения оригинального (Ксалатан) и дженерикового латанопроста (Глаупрост) показало их одинаково высокую эффективность в снижении ВГД, что позволяет рекомендовать как препарат Глаупрост, так и класс простагландинов в целом для более широкого применения, в том числе и для включения в индивидуальные схемы лечения пациентов, страдающих глаукомой.*

**Ключевые слова:** глаукома, гипотензивная терапия, аналоги простагландинов F2-альфа, Ксалатан, Глаупрост.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2

Офтальмогипотензивные препараты из класса аналогов простагландинов F2-альфа (0,005% раствор латанопроста) были представлены на отечественный фармакологический рынок около десяти лет назад. В связи с этим у практических врачей появились новые возможности консервативного снижения внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Первым оригинальным препаратом класса аналогов простагландинов F2-альфа, появившийся в аптечной

сети в начале этого столетия, был Ксалатан (0,005% раствор латанопроста, Pfizer). Гипотензивное действие препарата связывали с усилением преимущественно увеосклерального оттока водянистой влаги в супрахориоидальное пространство и эписклеральные вены [6, 9]. Предполагают, что механизм этого явления обусловлен усилением синтеза матричных металлопротеиназ [10] и последующим распадом коллагена во внеклеточном матриксе цилиарной мышцы [7, 8]. В 2010 г. был зарегистрирован первый

дженериковый препарат этого класса – Глаупрост (0,005% раствор латанопроста, Rompharm Company), и в литературе появились работы о его клинической эффективности при использовании до 3 мес [1, 4]. Изучение эффективности в ранние сроки, а также изучение безопасности в отдаленные сроки может позволить расширить возможности взаимозаменяемости препаратов, что особенно важно как в системе обязательного, так и добровольного медицинского страхования. Однако в доступной литературе мы не нашли сведений о сравнительном анализе эффективности и безопасности Глаупроста и оригинальных препаратов этого класса.

**ЦЕЛЬ** исследования – изучение эффективности и безопасности аналога простагландина F2-альфа (0,005% раствор латанопроста) Глаупроста (Rompharm) в сравнении с препаратом этого класса Ксалатаном (Pfizer) при их применении у пациентов с вновь выявленной ПОУГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 пациентов с некомпенсированной начальной впервые выявленной ПОУГ, средний возраст которых составил 63 года. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа (30 человек, 43 глаза) получала гипотензивное лечение в виде монотерапии Ксалатаном (0,005% раствор латанопроста, Pfizer) по общеизвестной схеме (1 раз в сутки), 2-я группа (30 человек, 42 глаза) получала лечение в виде монотерапии Глаупростом (0,005% раствор латанопроста, Rompharm Company) по аналогичной схеме. Критерии отбора пациентов и исключения из исследования были одинаковыми в обеих группах.

Всем пациентам проводили пробу с латанопростом на индивидуальную переносимость и эффективность препарата. Контрольные исследования офтальмотонуса проводились у каждого пациента 5 раз в течение 12 нед (до лечения, через 24 ч, через 4, 8, 12 нед). Всем пациентам проводилось общеофтальмологическое обследование, а также компьютерная тонометрия, тонография, конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия. Исследование зрительных функций (визометрию, компьютерную статическую периметрию) проводили до и через 12 нед после начала лечения. Переносимость препаратов оценивалась на основании жалоб пациентов и данных обследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в сводных таблицах 1, 2. Сравнительный анализ двух групп пациентов, принимавших латанопрост в виде кратковременной (до 3 мес) систематической тера-

**Таблица 1.** Динамика показателей эффективности и средней величины офтальмотонуса у больных ПОУГ при монотерапии латанопростом (1-я группа – Ксалатан, 2-я группа – Глаупрост)

| Группа пациентов | ВГД, мм рт.ст. |            |            |            |            |
|------------------|----------------|------------|------------|------------|------------|
|                  | исходное       | 24 ч       | 1 мес      | 2 мес      | 3 мес      |
| 1-я              | 25,97±1,20     | 18,55±0,98 | 19,93±0,77 | 19,38±0,84 | 19,98±0,98 |
| 2-я              | 23,80±1,10     | 16,6±0,96  | 17,0±0,76  | 16,8±0,73  | 18,3±0,98  |

**Таблица 2.** Динамика показателей ВГД (%) у больных ПОУГ при монотерапии латанопростом в исследуемых группах

| Группа пациентов | Снижение ВГД, % |       |       |       |
|------------------|-----------------|-------|-------|-------|
|                  | 24 ч            | 1 мес | 2 мес | 3 мес |
| 1-я              | 28,6            | 27    | 25    | 23    |
| 2-я              | 30,0            | 28,7  | 29,5  | 23    |

пии, показал одинаково высокую эффективность (снижение ВГД до 29–30% от исходного уровня).

Отмечена компенсация офтальмотонуса и его стабилизация на всем протяжении исследования. Установлено снижение показателей ВГД с 25,97 до 19,98 мм рт.ст. к 3 мес в 1-й группе, с 23,8 до 18,3 мм рт.ст. во 2-й группе. Во 2-й группе пациентов, принимавших Глаупрост, отмечена лучшая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов за 3 мес наблюдения, что, возможно, объясняется его небольшим сроком. В исследованиях, проведенных нами ранее, было установлено, что побочные нежелательные явления, связанные с использованием латанопроста в лечении ПОУГ, могут появиться позже, при его постоянном применении от 8 мес до 2 лет [2, 3]. Системные побочные эффекты во время исследования не отмечались.

При сравнении исходных и итоговых показателей визометрии, периметрии и состояния диска зрительного нерва после 3-месячной монотерапии латанопростом не было выявлено какой-либо значимой динамики. Это отмечено в более ранних исследованиях использования как Ксалатана [2, 3, 5], так и Глаупроста [1, 4]. При предварительном анализе тонографических показателей в ряде случаев отмечена положительная динамика восстановления оттока внутриглазной жидкости, что определяет целесообразность дальнейшего наблюдения пациентов с ПОУГ для разработки индивидуальных схем гипотензивного лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При кратковременной 3-месячной монотерапии латанопростом у пациентов с вновь выявленной ПОУГ установлено, что препараты этого класса обладают высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Препарат Глаупрост показал такие же высокие показатели снижения ВГД и компенсацию офтальмотонуса за весь период наблюдения, как и оригинальный препарат Ксалатан, что позволяет рекомендовать его к более широкому использованию в лечении ПОУГ.

### Литература

1. Козлова И.В., Аюбян А.И., Ряченко В.С. Аналог простагландинов – глаупрост: гипотензивная эффективность и безопасность у пациентов с первичной глаукомой // Новости глаукомы. 2011. № 3. С. 17–19.
2. Листопадова Н.А., Евсютина Н.Н., Тугуши О.А., Парканская В.И. Анализ безопасности и эффективности 4-летнего применения ксалатана в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2005. С. 26–28.
3. Листопадова Н.А., Тугуши О.А., Сергеева Е.С., Евсютина Н.Н. Анализ эффективности длительной монотерапии бета-блокаторами и дополнительной терапии простагландинами при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2008. № 4. С. 17–19.
4. Ловпаче Д.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата глаупрост 0,005% при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами // Рос. Офтальмол. Журнал. 2012. Т. 5, № 1. С. 42–45.
5. Listopadova N., Rabadanova M., Tugushy O., Parkanskaya V. The influence of Latanoprost on intraocular pressure and visual function in primary open-angle glaucoma // VII Congress of the European Glaucoma Society. Florence. 2004. P. 153–154.
6. Nilsson S.F., Samuelsson M., Bill A., Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin (2 $\alpha$ )-1-isopropylester in the cynomolgus monkey // Exp Eye Res. 1989. V. 48. P. 707–716.
7. Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle: a study on cultured cells and tissue sections // Exp Eye Res. 1998. V. 67. P. 179–191.
8. Sagara T., Gatton D.D., Lindsey J.D. et al. Topical prostaglandin F(2 $\alpha$ ) treatment reduces collagen types 1, 3 and 4 in the monkey uveoscleral outflow pathway // Arch Ophthalmol. 1999. V. 117. P. 794–801.
9. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E., Brubaker R.F. Effects of exogenous prostaglandins on aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier function // Surv Ophthalmol. 1997. V. 41. Suppl. 2. P. 69–75.
10. Weinreb R.N., Lindsey J.D. Metalloproteinase gene transcription in human ciliary muscle cells with latanoprost // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002. V. 43. P. 716–722.

---

## A Comparative Prospective Study of the Efficacy of Certain Medications of Prostaglandin F2 Alpha Group (Latanoprost 0.005% Solution) in the Therapy of Primary Open-Angle Glaucoma

N.A. Listopadova<sup>1</sup>, K.O. Saidova<sup>2</sup>, T.N. Sorokovaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Moscow Glaucoma Center at the O.M.Filatov City Clinical Hospital No 15

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup>MEDCI Company Group, Polyclinic No 1, Moscow

Nlistopadova@yandex.ru

*A comparative study of the efficacy of a 12-week course of treatment involved two groups of patients with newly diagnosed POAG who received Prostaglandin group preparations (an analog of Prostaglandin F2 Alpha – Latanoprost 0.005% Solution). Group 1 (30 patients, 43 eyes) receive the original Xalatan preparation (Latanoprost 0.005% Solution, Pfizer). Group 2 (30 patients, 42 eyes) received a generic preparation Glauprost (Latanoprost 0.005% Solution, Rompharm Company). The criteria of assigning the patients to one of the groups were the same, so the groups were formed randomly. IOP reduction by up to 29–30% against the initial level was equally effectively achieved in both groups. IOP compensation was noted for the whole follow-up period. Toward the 3rd month of treatment, IOP fell from 25.97 mm Hg to 19.98 mm Hg in group 1 and from 23.8 mm Hg to 18.3 mm Hg in group 2. The comparison of the results of using the original (Xalatan) and the generic (Glauprost) latanoprost preparation showed them to be equally effective in IOP reduction. We can thus recommend both Glauprost and the whole class of prostaglandins for wider clinical use, including their addition into individual treatment plans of glaucomatous patients.*

**Key words:** glaucoma, hypotensive therapy, Prostaglandin F2 Alpha analogs, Ksalatan, Glauprost.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2

# Аналог простагландинов — глаупрост: гипотензивная эффективность и безопасность у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

И.В. Козлова, А.И. Акопян, В.С. Решикова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН, Москва

Новости глаукомы, лето 2011; 3 (19)

## ВВЕДЕНИЕ

Нормализация внутриглазного давления (ВГД) и сохранение его на уровне, не превышающем индивидуально переносимые значения, являются первоочередными задачами в лечении глаукомы. Это способствует стабилизации зрительных функций и препятствует дальнейшему прогрессированию глаукомной оптической нейропатии [1, 4]. В современной офтальмологической практике используют различные местные гипотензивные средства. Препаратами выбора, преимущественно, являются простагландины, аденоблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, используемые как в монотерапии, так и в различных комбинациях [2]. Наличие в арсенале достаточно обширного перечня медикаментозных средств позволяет офтальмологу не только адекватно влиять на нормализацию офтальмотонуса, но и учитывать при составлении схемы лечения общее соматическое состояние, характерологические особенности и даже экономические возможности каждого пациента.

Более чем 20-летний мировой опыт клинического использования группы лекарственных средств — аналогов природного простагландина F<sub>2α</sub> — позволяет отнести их к препаратам первого выбора для нормализации ВГД у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [2, 5, 8, 11]. Наряду с высокой гипотензивной эффективностью, многими авторами отмечена способность препаратов этой группы контролировать циркадианный ритм ВГД, не допуская среднесуточных колебаний офтальмотонуса выше физиологических норм [9]. Практическое отсутствие побочных системных

проявлений позволяет рекомендовать препараты этой фармакологической группы к использованию пациентами с сопутствующими соматическими заболеваниями, такими как хронические заболевания бронхо-легочной, сердечно-сосудистой систем и др. [1—3]. Кроме того, известны работы, свидетельствующие о том, что препараты простагландинового ряда обладают антиагрегантным, вазодилаторным и нейтропротекторным свойством [3, 6, 7, 10].

Одним из наиболее известных представителей этой группы является латанопрост 0,005 % — селективный агонист простагландинных FP-рецепторов, снижающий среднесуточное ВГД путем увеличения увеосклерального оттока водянистой влаги, что связано с ремодуляцией экстрацеллюлярного матрикса в цилиарных мышцах [2].

В октябре 2010 года в России зарегистрирована новая форма латанопроста — глаупрост 0,005 %, глазные капли (К.О. Ромфарм Компани С.р.Л.).

**ЦЕЛЬ** настоящей работы — оценить эффективность и безопасность применения препарата Глаупрост 0,005 % у пациентов с ПОУГ в рамках открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 30 пациентов (36 глаз) с различными стадиями ПОУГ, в возрасте от 48 до 73 лет (средний возраст — 61 год) с уровнем ВГД выше 21 мм рт. ст. (по Гольдману). Начальная стадия ПОУГ была диагностирована в 19 случаях, развитая стадия — в 12 случаях, далеко зашедшая (в том числе ранее оперированная) — в 5 случаях.



У 6 участников исследования (8 глаз) открытоугольная глаукома была выявлена впервые. У 24 пациентов (28 глаз) с ранее диагностированной ПОУГ на фоне использования в качестве монотерапии местных гипотензивных средств, не относящихся к группе аналогов простагландина, не было достигнуто нормализации офтальмотонуса. После двухнедельной отмены предшествующей терапии этим пациентам были назначены глазные капли глаупрост 0,005 %.

Критериями исключения пациентов из клинического исследования в числе других были: повышенная чувствительность к какому-либо компоненту исследуемого препарата; наличие в анамнезе хирургических или лазерных офтальмологических вмешательств в течение последних 3 месяцев; непрозрачность преломляющих сред глаза и наличие других заболеваний, способных повлиять на результаты исследований. Пациенты, вошедшие в группу, в качестве местной гипотензивной терапии получали глаупрост 0,005 % в инстилляциях в один или оба глаза по 1 капле 1 раз в день (вечером) на протяжении 3 месяцев.

Всем пациентам проводили стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, компьютерную статическую периметрию на анализаторе поля зрения Humphrey Field Analyser II, HFA II 750i (Германия) с использованием скрининговой и пороговой программ, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, офтальмотонометрию по Гольдману. Морфометрические параметры диска зрительного нерва оценивали с помощью конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии (HRT III). Для регистрации динамических характеристик кровотока в экстраокулярных сосудах проводили дуплексное сканирование орбит с помощью диагностической ультразвуковой системы Voluson 730 PRO («Kretz», Австрия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Переносимость препарата пациентами во все сроки наблюдения была хорошая. Из нежелательных побочных эффектов некоторые пациенты отмечали умеренное местное раздражение, покраснение и опухание жжения в конъюнктивальной полости, возникающие непосредственно после инстилляций препарата и купирующиеся самостоятельно в течение 15—20 минут. Никто из пациентов не отмечал никаких изменений со стороны сердечно-сосудистой или бронхо-легочной систем, что было подтверждено

стабильностью таких показателей, как частота сердечных сокращений и уровень системного артериального давления. Четырем пациентам (4 глаза) с исходно высоким уровнем офтальмотонуса в конце третьего месяца наблюдения были назначены дополнительно другие местные гипотензивные средства в связи с тем, что на фоне использования глаупроста в качестве монотерапии у них сохранялась субкомпенсация внутриглазного давления.

Оценивая влияние глаупроста на динамику ВГД у пациентов в группе исследования можно отметить, что в первый месяц использования препарата у большинства пациентов уровень офтальмотонуса статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизился, в среднем на 7,9 мм рт. ст. (32,1 %) по сравнению с исходным. Достигнутый первоначально гипотензивный эффект стойко удерживался на протяжении последующих месяцев наблюдения. Изменение офтальмотонуса в абсолютных показателях отражено в таблице 1.

Соответственно снижению уровня ВГД у пациентов в группе исследования было зарегистрировано улучшение кровотока в экстраокулярных сосудах. Это выразилось в повышении конечной диастолической скорости кровотока и снижении индексов периферического сопротивления в центральной артерии сетчатки (ЦАС), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) и глазной артерии (ГА). Динамика показателей кровотока в экстраокулярных сосудах у пациентов в группе исследования представлена в таблице 2.

Таблица 1. Динамика офтальмотонуса на фоне применения глаупроста 0,005% у пациентов с ПОУГ

| Статистич. показатель | ВГД в мм рт. ст. |         |         |         |
|-----------------------|------------------|---------|---------|---------|
|                       | Исх.             | 1 месяц | 2 месяц | 3 месяц |
| Q 25 %                | 22,9             | 15,0    | 15,5    | 15,5    |
| Медиана               | 24,6             | 16,7*   | 16,9**  | 16,8*   |
| Q 75 %                | 26,2             | 18,3    | 18,3    | 16,54   |

Примечание. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p = 0,1$  – по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 2. Динамика показателей кровотока в экстраокулярных сосудах на фоне применения глаупроста 0,005% у пациентов с ПОУГ (медианы абсолютных значений)

| Сосуды      | Сроки наблюдения | Динамические показатели кровотока |          |        |
|-------------|------------------|-----------------------------------|----------|--------|
|             |                  | Vs, см/с                          | Vd, см/с | RI     |
| ГА          | Исх.             | 32,66                             | 7,86     | 0,80   |
|             | Глаупрост        | 34,26*                            | 9,65 †   | 0,75 † |
| ЦАС         | Исх.             | 11,04                             | 1,93     | 0,82   |
|             | Глаупрост        | 12,65*                            | 3,38**   | 0,71** |
| ЗКЦА (lat.) | Исх.             | 11,91                             | 2,55     | 0,78   |
|             | Глаупрост        | 12,34*                            | 3,65**   | 0,70** |
| ЗКЦА (med.) | Исх.             | 10,70                             | 2,18     | 0,80   |
|             | Глаупрост        | 11,97*                            | 3,43**   | 0,71** |

Примечание. \* –  $p > 0,05$ , \*\* –  $p < 0,05$ , † –  $p = 0,05 \div 0,1$  (тенденция статистической значимости) – по сравнению с исходным уровнем.

Абсолютные значения показателей экстраокулярного кровотока во всех исследуемых сосудах на фоне применения пациентами глаупроста улучшились. Но степень выраженности и статистической значимости этих изменений была различная. Так, увеличение конечной диастолической скорости кровотока в ЦАС составило 75,1 %, в ЗКЦА (лат.) — 43,1%, в ЗКЦА (мед.) — 57,3 % ( $p < 0,05$ ) от исходного уровня. Снижение периферического сопротивления в исследуемых сосудах, выражающееся в снижении индекса резистентности, было существенным и статистически значимым в ЦАС и ЗКЦА (13,4 и 11 % соответственно). Увеличение пиковой систолической скорости кровотока, напротив, было незначительным и статистически незначимым: в ЦАС оно составило 14,6 %, в ЗКЦА (лат.) — 3,6 %, в ЗКЦА (мед.) — 11,9 % и в ГА — 4,9 % ( $p > 0,05$ ).

Снижение офтальмотонуса у пациентов из группы исследования на фоне использования ими глаупроста и сопряженное с этим улучшение динамических показателей экстраокулярного кровотока положительно повлияло на функциональное состояние зрительного нерва. В таблице 3 представлена динамика суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения, показателей MD и PSD в медианах и квартилях абсолютных значений.

Таблица 3. Динамика показателей порогового исследования поля зрения у пациентов с ПОУГ на фоне применения глаупроста 0,005%

| Показатели поля зрения                   | Статистические показатели | Исходные значения | Значения на фоне глаупроста |
|--|---------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Суммарная светочувствительность ЦПЗ (dB) | Q 25 %                    | 1573              | 1581                        |
|  | Медиана                   | 1879              | 2055 †                      |
|  | Q 75 %                    | 2042              | 2132                        |
| Суммарная светочувствительность ППЗ (dB) | Q 25 %                    | 807               | 927                         |
|  | Медиана                   | 966               | 1049*                       |
|  | Q 75 %                    | 1143              | 1217                        |
| MD (dB)                                  | Q 25 %                    | -7,97             | -6,47                       |
|  | Медиана                   | -2,86             | -1,63 †                     |
|  | Q 75 %                    | -1,66             | -0,82                       |
| PSD (dB)                                 | Q 25 %                    | 1,93              | 1,74                        |
|  | Медиана                   | 2,92              | 2,34*                       |
|  | Q 75 %                    | 8,27              | 6,32                        |

Примечание. \* —  $p > 0,05$ , † —  $p < 0,05$  — по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 4. Морфометрические характеристики диска зрительного нерва у пациентов в группе исследования (медианы значений)

| Показатель НРТ               | Исходные данные | На фоне глаупроста |
|------------------------------|-----------------|--------------------|
| Площадь ДЗН, мм <sup>2</sup> | 2,36            | 2,36               |
| Площадь НРП, мм <sup>2</sup> | 1,6             | 1,6                |
| Объем НРП, мм <sup>3</sup>   | 0,40            | 0,42               |
| Отношение Э/ДЗН              | 0,64            | 0,64               |

Анализируя полученные результаты, можно сказать, что повышение суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения произошло за счет равномерного улучшения светочувствительности в каждой исследуемой точке, а не за счет уменьшения глубины или распространенности дефектов поля зрения. На это указывает динамика показателей MD (показатель среднего отклонения, mean deviation) и PSD (показатель среднеквадратичного отклонения, pattern standart deviation). Если показатель MD полей зрения, регистрируемых у пациентов через 3 месяца на фоне использования глаупроста, увеличился почти вдвое (с -2,86 до -1,63), то показатель PSD, по которому можно косвенно судить о глубине и степени распространенности дефектов поля зрения, практически не изменился (2,92 и 2,34 соответственно).

Оценка морфометрических показателей диска зрительного нерва у пациентов на фоне 3-месячного применения глаупроста 0,005 % не позволила зарегистрировать каких-либо существенных изменений. Отчасти, по-видимому, это связано с небольшим сроком наблюдения. Тем не менее отмечено незначительное увеличение объема нейроретинального пояса (НРП) у многих пациентов, преимущественно с начальной и развитой стадиями глаукомы, на фоне использования глаупроста. По-видимому,

это связано с уровнем снижения внутриглазного давления у этих пациентов. Медианы абсолютных значений основных морфометрических показателей НРТ представлены в таблице 4. Таким образом, проведенное исследование показало, что глаупрост 0,005 %, глазные капли, является хорошо переносимой, безопасной в применении формой латанопроста. Препарат обладает достаточным гипотензивным эффектом и снижает внутриглазное давление в среднем на 32,1 % от исходного уровня. Влияние препарата на динамические характеристики экстраокулярного кровотока, по-видимому, обусловлены его гипотензивным действием. Препарат способствует сохранению зрительных функций, положительно влияя на морфофункциональное состояние зрительного нерва и сетчатки.

Список литературы доступен на сайте [www.EyeNews.ru](http://www.EyeNews.ru)

# Особенности иммунобиохимических изменений у больных с ПОУГ на фоне монотерапии аналогом простагландина F2 $\alpha$ Глаупростом

Н.С. Ходжаев, В.В. Черных, А.Н. Трунов

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Москва

**Цель** — оценить характер иммуно-биохимических изменений у больных с ПОУГ на фоне монотерапии Глаупростом (латанопрост).

**Методы.** Проанализированы результаты лечения пациентов с впервые установленным диагнозом ПОУГ I–III стадий заболевания. Средний возраст  $56 \pm 2,3$  года. Все пациенты получали Глаупрост 0,005 % однократно вечером.

Всем больным до лечения, через 1 и 3 месяца проводили комплексное офтальмологическое обследование, а также анализ показателей средней центральной пороговой и периферической светочувствительности и забор слезы с целью определения концентраций основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  и TGF- $\beta$ 2.

**Результаты.** Всего в исследование было включено 42 пациента (22 женщины и 20 мужчин).

Тонметрическое давление с исходного уровня  $25,2$  мм рт. ст. снизилось через 1 месяц лечения до  $19,8$  мм рт. ст., а через 3 месяца составило  $20,1$  мм рт. ст.

В первый месяц лечения концентрация уровня TGF- $\beta$ 2 снизилась до  $2229 \pm 381$  пг/мл. Через 3 месяца лечения уровень TGF- $\beta$ 2 составил  $2020 \pm 199$  пг/мл. Через 1 месяц лечения выявлено снижение концентрации уровня ИЛ-1 $\beta$  до  $41,4 \pm 7,7$  пг/мл. Через 3 месяца лечения уровень ИЛ-1 $\beta$  составил  $37,3 \pm 4,1$  пг/мл.

**Заключение.** Выявленное снижение концентрации TGF- $\beta$ 2 следует рассматривать как благоприятный фактор течения заболевания. Снижение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$ , следует рассматривать как базисный фон, определяющий условия для стабилизации комплекса взаимосвязанных иммуно-биохимических изменений.

**Ключевые слова:** глаукома, латанопрост, цитокины ИЛ-1 $\beta$  и TGF- $\beta$ 2.

Клиническая офтальмология 2013; 2

Известно, что глаукома относится к мультифакторным заболеваниям с пороговым эффектом [3], что соответствует каскадному развитию общебиологических событий — от дисрегуляции до патологического процесса. Первоначально в ответ на стрессовый фактор инициируется кратковременная патологическая реакция клетки (ткани, органа). Степень выраженности патологических и компенсаторно-приспособительных реакций в поврежденных клетках, тканях и органах, проявляющихся в виде морфологических, метаболических и функциональных изменений, определяет переход патологической реакции в патологический процесс. В дальнейшем картина может

развиваться в двух направлениях: восстановление функции или (при недостаточности компенсаторного потенциала) переход в патологическое состояние [1].

Следовательно, стрессовые факторы могут привести к развитию патологического состояния, если компенсаторный потенциал исчерпывается. Очевидно, защитно-компенсаторный потенциал чрезвычайно вариабелен: это сложный многоуровневый механизм, находящийся под строгим генетическим контролем и имеющий выраженный индивидуальный характер [2, 4, 17]. Мы считаем, что именно эта парадигма создает предпосылки для понимания таких клинических ситуаций, как про-

грессирование глаукоматозного процесса на фоне раннего и успешного с точки зрения гипотензивного эффекта лечения, минимальных суточных флуктуаций офтальмотонуса и т.д.

Иными словами, когда задействованы пороговые значения компенсаторного потенциала (метаболического, энергетического, аутосинтетического) клетки, простое снижение ВГД не может рассматриваться как полноценное решение при выборе лечебной тактики [7, 9, 14]. Мы считаем, что выбор гипотензивной терапии должен быть сделан в пользу препаратов, обладающих плеiotропным действием, фармакологическими точками приложения которого являются не только конкретные анатомо-функциональные структурные единицы и системы, непосредственно ответственные за продукцию внутриглазной жидкости и ее отток, но и подавляющие локальные и системные эффекты, играющие триггерную роль в развитии глаукомы.

В последнее время результаты многоцентровых исследований, а также серии работ, выполненных на основе принципов доказательной медицины (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования и данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований) указывают на значимую роль TGF- $\beta$ 2 в патогенезе глаукомы как ключевого маркера течения заболевания. Показано, что повышение концентрации этого цитокина приводит к трансформации трабекулярной ткани с накоплением в юкстаканаликулярной части трабекулы внеклеточного матрикса, ремоделированию коллагена, патологической активации микроглии [8, 10–13, 16].

**ЦЕЛЬ** работы – оценить характер иммуно-биохимических изменений у больных ПОУГ на фоне монотерапии аналогом простагландинов Глаупростом.

## МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 42 пациентов (22 женщины и 20 мужчин, средний возраст –  $56 \pm 2,3$  года) с впервые установленным диагнозом ПОУГ I–III стадий. Пациентов распределили по стадиям заболевания: начальная стадия – 14 человек; развитая – 17, далеко зашедшая – 11. С целью объективизации и достоверности результатов в исследование не были включены пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом I-го и 2-го типа, метаболическим синдромом, а также с тяжелой соматической патологией.

В качестве препарата стартовой терапии все больные получали Глаупрост 0,005 %. Режим инстилляций – однократно в вечернее время суток (20:00–22:00).

Всем больным проводили комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, апланационную тонометрию по Маклакову (груз массой 10 г). Исследования полей

зрения выполняли на анализаторе Humphrey-610 (США) в условиях фотопического освещения по специальной программе «Armaly full field screening test». Анализировались показатели уровней средней центральной пороговой и периферической светочувствительности. Контроль офтальмотонуса осуществляли до назначения препарата Глаупрост и через 1 и 3 мес. его применения.

В эти же сроки выполняли забор слезной жидкости. Проводилось определение концентраций основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  и TGF- $\beta$ 2, являющегося ростовым фактором с выраженной пролиферативной активностью. Определение ИЛ-1 $\beta$  в слезной жидкости выполнялось методом иммуноферментного анализа на коммерческих тест-системах производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией производителя. Определение TGF- $\beta$ 2 в слезной жидкости проводилось методом иммуноферментного анализа на коммерческих тест-системах производства DRG (каталожный номер EIA-2369) в соответствии с инструкцией производителя.

Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тонометрическое давление с исходного уровня 25,2 мм рт. ст. снизилось через 1 мес. лечения до 19,8 мм рт. ст., а через 3 мес. – до 20,1 мм рт. ст. Таким образом, достигнутый градиент снижения офтальмотонуса соответствовал принятым лечебно-методическим рекомендациям «Национального руководства по глаукоме» (2013). Характеризуя изменения периметрических показателей, можно отметить положительную тенденцию, особенно у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ.

Переносимость препарата оценивали с учетом субъективных жалоб: жжение, зуд, затуманивание, слезотечение, чувство инородного тела и т.д. Следует отметить, что ни один пациент не был выведен из исследования в связи с развитием побочных эффектов. Имевшие место жалобы пациентов, как правило, фиксировались на старте лечения и имели проходящий характер.

У всех пациентов до начала лечения были выявлены изменения иммунологического статуса. Уровень концентрации TGF- $\beta$ 2 составлял  $2935 \pm 370$  пг/мл, аналогичный показатель ИЛ-1 $\beta$  был равен  $56,5 \pm 11,3$  пг/мл, что достоверно отличается от нормативных показателей ( $672 \pm 35$  и  $18,2 \pm 3,3$  пг/мл соответственно).

В 1-й мес. лечения концентрация уровня TGF- $\beta$ 2 снизилась до  $2229 \pm 381$  пг/мл. Через 3 мес. лечения уровень TGF- $\beta$ 2 составил  $2020 \pm 199$  пг/мл (табл. 1). Выявленное снижение концентрации TGF- $\beta$ 2 следует рассматривать как благоприятный фактор течения заболевания. В первую очередь,

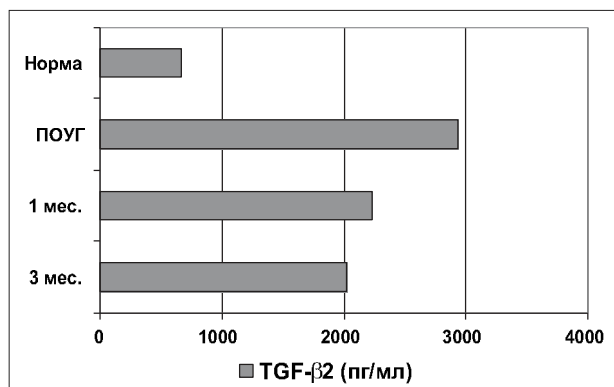


Таблица 1. Динамика изменений уровня TGF-β2 в слезной жидкости (пг/мл)

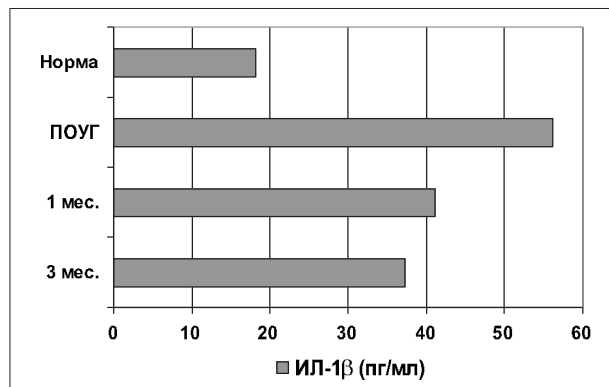


Таблица 2. Динамика изменений уровня ИЛ-1β в слезной жидкости (пг/мл)

стабилизация цитокина прерывает цепочку патологического повреждающего действия активированной TGF-β2 нейроглии на нервную ткань [7, 12]. Кроме того, в свете экспериментально доказанной первичной цитокин-индуцирующей роли TGF-β2 в повышении концентрации депозитов экстрацеллюлярного матрикса в трабекулярной ткани снижение уровня трансформирующего фактора на фоне медикаментозной гипотензивной коррекции Глаупростом создает условия для устранения ретенции [11].

Изменения количественных характеристик ИЛ-1β также характеризовались тенденцией к снижению активности изучаемого воспалительного цитокина. Так, через 1 мес. лечения выявлено снижение концентрации уровня ИЛ-1β до  $41,4 \pm 7,7$  пг/мл. Через 3 мес. лечения уровень ИЛ-1β составил  $37,3 \pm 4,1$  пг/мл (табл. 2). Снижение концентрации основного медиатора воспаления – цитокина ИЛ-1β, формирующего сеть цитокиновых сигналов, которые отвечают за развитие воспалительных реакций, следует рассматривать как базисный фон, определяющий условия для стабилизации комплекса взаимосвязанных иммуно-биохимических изменений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты иммунологических исследований подтверждают вовлеченность цитокинов в течение глаукоматозного процесса. Выявленная тенденция снижения концентраций ростового фактора TGF-β2 в слезной жидкости на фоне эффективной гипотензивной терапии Глаупростом позволяет говорить о дополнительном аспекте проводимого лечения – коррекции одного из ключевых иммуномодуляторов развития глаукомы. Снижение уровня главного медиатора воспаления ИЛ-1β также является благоприятным условием для стабилизации патологического процесса. Вместе с тем следует признать, что для всесторонней клинико-функциональной верифи-

кации описанных закономерностей необходимо проведение комплексного изучения диагностических и клинико-лабораторных параллелей в различные сроки лечения, что будет являться предметом наших дальнейших исследований.

## Литература

1. Адо А.Д. Патологическая физиология. М., 2000.
2. Егоров Е.А. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М., 2001. С. 119.
3. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения: Материалы VI съезда офтальмологов России. М., 2000. Ч. 1. С. 87–91.
4. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 360 с.
5. Курьшьева Н.И. Существует ли нейропротекторное действие у латанопроста? / Курьшьева, В.Н. Трубилин, Н.А. Ходак Н.И.: Материалы X Всероссийской научно-практической конференции ФМБА «Актуальные проблемы офтальмологии». М., 2007. С. 88–96.
6. Ходжаев Н.С., Нерсесов Ю.Э., Захидов А.Б. Антипролиферативный эффект локальной цитокинотерапии в экспериментальной модели антиглаукоматозной операции: Сб. научных статей / VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2009». М., 2009. С. 225–6.
7. Almasieh M., Wilson A., Morquette B. et al. Jorge Luis Cueva Vargas, Adriana Di Polo The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma // Progress in Retinal and Eye Research. March 2012. V. 31. I. 2. P. 152–81.
8. Aslan M., Cort A., Yucel I. Oxidative and nitrate stress markers in glaucoma // Radical Biology and Medicine. 2008. V. 45. I. 4. P. 367–76.
9. Baltmr A., Duggan J., Nizari S. Neuroprotection in glaucoma – Is there a future role? // Experimental Eye Research., 2010. V. 91. I. 5. P. 554–66.
10. Chong R.S., Jiang Y., Boey P., Wong T. Tear Cytokine Profile in Medicated Glaucoma Patients: Effect of Monocyte Chemoattractant Protein 1 on Early Posttrabeculectomy Outcome // Ophthalmology. 2010. V. 117. I. 12. P. 2353–58.
11. Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork // Am J Pathol. 2012. V. 180. I. 6. P. 2386–2403.
12. Kottler U., Finemann A., Aigner T. et al. Comparative effects of TGF-β1 and TGF-β2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma // Experimental Eye Research. Jan. 2005. V. 80. I. 1. P. 121–34.

13. *Martin B. Wax, Tezel G.* Immunoregulation of retinal ganglion cell fate in glaucoma // *Experimental Eye Research*. 2009. V. 88. I. 4. P. 825–30.
14. *Pascale A., Drago F., Govoni S.* Protecting the retinal neurons from glaucoma: Lowering ocular pressure is not enough // *Pharmacological Research*. 2012. V. 66. I. 1. P. 19–32.
15. *Pattabiraman P.P., Lih F.B., Tomer K.B., Rao P.V.* The role of calcium-independent phospholipase A2 $\gamma$  in modulation of aqueous humor drainage and Ca<sup>2+</sup> sensitization of trabecular meshwork contraction // *Am. J. Physiol Cell Physiol*. 2012 Apr. 1. V. 302. I. 7. P. 979–91.
16. *Taylor A.W.* Primary Open-Angle Glaucoma: A Transforming Growth Factor- $\beta$  Pathway-Mediated Disease // *The American Journal of Pathology*. 2012. V. 180. I. 6. P. 2201–04.
17. *Yang Z., Zack D.Z.* What has gene expression profiling taught us about glaucoma? // *Original Experimental Eye Research*. 2011. V. 93. I. 2. P. 191–5.

## Peculiarities of immune and biochemical mechanisms in patients with POAG on the background of monotherapy with prostaglandin analogue Glauprost

N.S. Hodzhaev, V.V. Chernyh, A.N. Trunov

*The Federal state institution IRTC "eye microsurgery" named. Acad. S.N. Fedorov  
Russian Ministry Of Health*

**Purpose:** to evaluate immune and biochemical changes in patients with POAG on the background of monotherapy with prostaglandin analogue Glauprost (latanoprost).

**Methods:** Patients with primary diagnosed POAG of I-III stages were prescribed Glauprost once a day. Before treatment and in 1, 3 months after its start complex ophthalmologic examination including measurement of retinal sensitivity and detecting of a level of cytokines IL-1 $\beta$  u TGF- $\beta$ 2 was performed.

**Results:** 42 patients (22 women and 20 men) were enrolled into the study.

In 1 month IOP level decreased from 25,2 mm Hg to 19,8 mm Hg and in 3 months – to 20,1 mm Hg.

In 1 month TGF- $\beta$ 2 level lowered to 2229  $\pm$  381 pg/ml and in 3 months – to 2020  $\pm$  199 pg/ml. Level of IL-1 $\beta$  in 1 month went down to 41,4  $\pm$  7,7 pg/ml and in 3 months – to 37,3  $\pm$  4,1 pg/ml.

**Conclusion:** Decrease of the level of TGF- $\beta$ 2 should be considered to be a favorable factor. Lowering of the level of cytokine IL-1 $\beta$  should be considered to be a basic factor determinating of conditions for stabilization of immune and biochemical changes.

**Keywords:** glaucoma, latanoprost, cytokines, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 2.

*Clinical ophthalmology 2013; 2*

# Оценка гипотензивной эффективности глаупроста в контексте изменений иммунобиохимических показателей у больных с первичной открытоугольной глаукомой

Н.С. Ходжаев, В.В. Черных, А.Н. Трунов

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России

*В работе изучалась динамика иммунобиохимического показателя — трансформирующего фактора роста TGF-β2 на фоне медикаментозной гипотензивной терапии глаупростом (латанопростом) и оценивалась возможность использования этого показателя в качестве маркера правильной стратегии лечения. Проанализированы результаты лечения 42 пациентов (22 женщин и 20 мужчин) в возрасте  $56,0 \pm 2,3$  года с впервые установленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I–III стадий. Все пациенты инстиллировали глаупрост 0,005 % однократно вечером, в 6 случаях (пациенты с III стадией ПОУГ) при недостаточном гипотензивном эффекте через 3 мес. дополнительно назначался дорзопт. Всем больным до лечения и через 1, 3, 6 и 9–10 мес. после его начала проводили комплексное офтальмологическое обследование, включая определение показателей средней центральной пороговой и периферической светочувствительности, а также концентрации в слезной жидкости TGF-β2 и основного провоспалительного цитокина IL-1β. Обнаружено, что тонометрическое давление с исходного уровня  $25,20 \pm 2,17$  мм рт. ст. через 3 мес. снизилось до  $20,1 \pm 2,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). В первый месяц лечения концентрация TGF-β2 снизилась с  $2935 \pm 370$  до  $2229 \pm 381$  пг/мл, через 9–10 мес. составила  $2051 \pm 179$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Через месяц лечения концентрация IL-1β снизилась с исходного значения  $56,5 \pm 11,3$  до  $41,4 \pm 7,7$  пг/мл. Через 3 мес. уровень IL-1β составил  $37,3 \pm 4,1$  пг/мл. Выявлена закономерность: при недостаточном гипотензивном эффекте сохраняется высокая концентрация TGF-β2, близкая к исходной; при назначении дополнительного гипотензивного средства и достижении давления «цели» уровень TGF-β2 достоверно снижается. Уровень TGF-β2 в слезе следует рассматривать в качестве маркера правильного выбора гипотензивного лечения, а его снижение является благоприятным фактором течения заболевания.*

**Ключевые слова:** глаукома, латанопрост, цитокины IL-1β и TGF-β2.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4

На сегодняшний день единственным доказанным способом сохранения зрительных функций при глаукоме является снижение внутриглазного давления (ВГД) до индивидуально безопасного («целевого») уровня. В то же время независимо от уровня снижения ВГД риск прогрессирования глаукомы существенно возрастает при выраженных суточных колебаниях ВГД. Поэтому дополнительным терапевтическим требованием к препаратам местной гипотензивной терапии является суточная стабили-

зация офтальмотонуса, близкая к физиологическим значениям (до 2 мм рт. ст.).

При достижении давления «цели» на фоне допустимых суточных флуктуаций с высокой достоверностью можно прогнозировать стабилизацию патологического процесса. Ситуация усложняется, когда базовые параметры гидродинамики находятся на уровне пограничных значений. Как в таких случаях практическому врачу своевременно и правильно определить стратегию лечения, особенно в

отсутствии полновесного дорогостоящего диагностического офтальмологического комплекса? Существуют ли интегральные маркеры, по которым можно прогнозировать эффект лечения и, соответственно, определять правильность его выбора?

Наше внимание на протяжении многих лет привлечено к трансформирующему фактору роста TGF- $\beta$ 2 как интегральному показателю и маркеру прогрессирования глаукомы [1]. В последние годы появились убедительные результаты, в том числе крупных мультицентровых исследований, свидетельствующие в пользу нашей точки зрения. В частности, результаты исследований, проведенных в Institute of Human Anatomy and Embryology (University of Regensburg, Germany), Max Planck Institute of Neurobiology (Munich, Germany), Institute of Medical Microbiology (University of Regensburg, Germany), указывают на роль ростового фактора как ключевого модулятора в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), обуславливающего характер трансформации трабекулярной ткани и клеток экстрацеллюлярного матрикса [2]. Показано, что повышение концентрации этого цитокина приводит к трансформации трабекулярной ткани с накоплением в юкстаканаликулярной части трабекулы внеклеточного матрикса, к ремоделированию коллагена и патологической активации микроглии [3–5, 6].

**ЦЕЛЬЮ** настоящего исследования является изучение динамики TGF- $\beta$ 2 на фоне медикаментозной гипотензивной терапии (глаупрост) и оценка этого цитокина в качестве маркера правильной стратегии лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 42 пациентов (22 женщин и 20 мужчин) в возрасте  $56,0 \pm 2,3$  года с впервые установленной ПОУГ I–III стадий, в том числе с начальной стадией — 14 пациентов, с развитой — 17, далеко зашедшей — 11 пациентов. В исследование не были включены пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом I-го и 2-го типа, метаболическим синдромом, а также с тяжелой соматической патологией. В качестве препарата стартовой терапии все больные получали глаупрост 0,005 % [7]. Режим инстилляций: однократно в вечернее время суток (20:00–22:00).

Всем больным проводили комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, апланационную тонометрию по Маклакову (груз массой 10,0 г). Исследования полей зрения выполняли на анализаторе фирмы Humphrey-610 (США) в условиях фотопического освещения по специальной программе Armaly full field screening test. Анализировали показатели средней центральной пороговой и периферической светочувствительности.

Контроль офтальмотонуса осуществляли до лечения и через 1, 3, 6 и 9–10 мес. с момента начала гипотензивной терапии.

В эти же сроки выполняли забор слезной жидкости для определения концентрации основного провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и TGF- $\beta$ 2, являющегося ростовым фактором с выраженной пролиферативной активностью.

Определение IL-1 $\beta$  в слезной жидкости выполняли методом иммуноферментного анализа на коммерческих тест-системах производства ООО «Цитокин» (С.-Петербург) по инструкции производителя; определение TGF- $\beta$  — на коммерческих тест-системах производства DRG, каталожный номер EIA-2369, по инструкции производителя. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм.

Для определения нормативных значений уровня цитокинов в слезной жидкости было обследовано 20 практически здоровых лиц той же возрастной группы, что и пациенты с ПОУГ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через месяц лечения тонометрическое давление с исходного уровня  $25,20 \pm 2,17$  мм рт. ст. достоверно снизилось до  $19,80 \pm 2,09$  мм рт. ст., через 3 мес. составило  $20,10 \pm 2,31$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что темпы снижения ВГД отличались в зависимости от стадии заболевания. Если у больных с начальной и развитой стадиями давление снизилось в среднем на 33 %, то в группе больных с далеко зашедшей стадией уровень офтальмотонуса составил  $22,10 \pm 1,47$  мм рт. ст. при исходном его значении  $31,50 \pm 2,07$  мм рт. ст. При этом в 6 из 11 случаев далеко зашедшей глаукомы уровень гипотензивного эффекта находился в пограничном диапазоне значений, рекомендованных Российским глаукомным обществом.

Через 3 мес. среднее значение ВГД составило  $20,10 \pm 2,31$  мм рт. ст. Ранее выявленная закономерность стабильного гипотензивного эффекта сохранялась у пациентов с начальной и развитой стадиями. У пациентов с далеко зашедшей стадией в 6 случаях при получении недостаточно низкого и безопасного уровня ВГД дополнительно был назначен ингибитор карбоангидразы (ИКА) дорзопт 2 % [7]. Через 6 мес. уровень офтальмотонуса в общем контингенте больных снизился до  $19,10 \pm 1,66$  мм рт. ст., что является отражением дополнительного гипотензивного эффекта у 6 пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы. В дальнейшем, на 9–10-й мес. исследования уровень офтальмотонуса оставался стабильным и составлял  $19,50 \pm 2,12$  мм рт. ст.

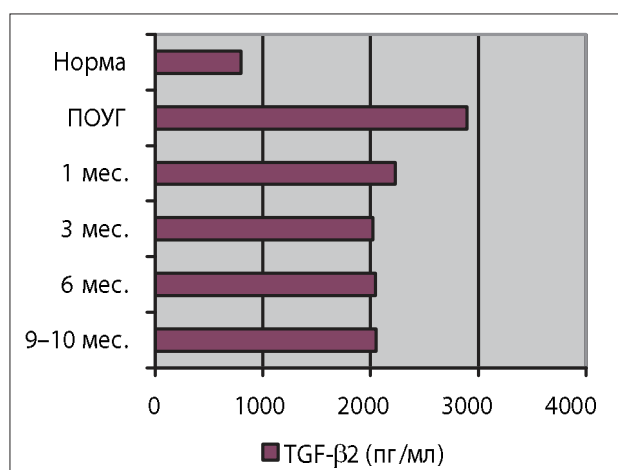
Характеризуя изменения периметрических показателей, можно отметить положительную тенденцию, особенно у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. У пациентов с далеко зашедшей стадией после дополнительного назначения ИКА отмечалась стабилизация периметрических показателей.



У всех пациентов до начала лечения были выявлены изменения иммунологического статуса. Уровень концентрации TGF-β2 составлял  $2935 \pm 370$  пг/мл, аналогичный показатель IL-1β был равен  $56,5 \pm 11,3$  пг/мл, что достоверно отличается от нормативных показателей ( $672 \pm 35$  и  $18,2 \pm 3,3$  пг/мл соответственно).

В первый месяц лечения концентрация TGF-β2 снизилась до  $2229 \pm 381$  пг/мл. На фоне существенного снижения TGF-β2 в среднем по всей группе в 6 из 42 случаев показатель исследуемого цитокина оставался практически на исходном уровне. Все 6 случаев — это пациенты с далеко зашедшей стадией заболевания.

Через 3 мес. лечения уровень TGF-β2 составил  $2020 \pm 199$  пг/мл (рисунок). Анализ внутригруппового характера изменений концентрации исследуемого цитокина показал, что в 6 ранее выявленных случаях концентрация TGF-β2 не только остается на уровне исходной, но имеет тенденцию к увеличению. Исходя из полученных данных и их сопоставления с клиническими результатами, было принято решение усилить гипотензивный эффект этим пациентам путем дополнительного назначения ИКА.



**Рисунок.** Динамика изменений уровня TGF-β2 в слезной жидкости (пг/мл) у пациентов с ПОУГ на фоне гипотензивной терапии.

Показательной оказалась ответная реакция со стороны цитокинов. Достоверных отличий в динамике IL-1β в зависимости от режима медикаментозной терапии не было выявлено. Однако TGF-β2 отреагировал на дополнительное подключение ИКА и достижение давления «цели» достоверным снижением уровня до референтных значений среднего показателя, составившего  $2044 \pm 199$  пг/мл через 6 мес. Через 9–10 мес. исследований концентрация TGF-β2 продолжала оставаться стабильной в пределах  $2051 \pm 179$  пг/мл.

Выявленное в подавляющем большинстве случаев снижение концентрации TGF-β2 на фоне лечения следует рассматривать как благоприятный

фактор течения заболевания. В первую очередь стабилизация цитокина прерывает цепочку патологического повреждающего действия активированной TGF-β2 нейроглии на нервную ткань. Кроме того, в свете экспериментально доказанной первичной цитокин-индуцирующей роли TGF-β2 в повышении концентрации депозитов экстрацеллюлярного матрикса в трабекулярной ткани снижение уровня трансформирующего фактора на фоне медикаментозной гипотензивной коррекции глаупростом создает условия для устранения ретенции [2].

Вместе с тем имевшее место у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы в 6 случаях сохранение высоких показателей TGF-β2 указывало на оставшийся в силе патологический потенциал этого плейотропного цитокина. Снижение его уровня при назначении дополнительного гипотензивного препарата доказывает наличие патогенетической связи ростового фактора с глаукоматозным процессом. Причем в данном случае он может рассматриваться как маркер правильной стратегии лечения.

Изменения количественных параметров IL-1β также характеризовались тенденцией к его снижению. Так, через месяц лечения выявлено снижение концентрации IL-1β до  $41,4 \pm 7,7$  пг/мл. Через 3 мес. лечения уровень IL-1β составил  $37,3 \pm 4,1$  пг/мл. Анализ внутригрупповых изменений IL-1β не выявил его чувствительности к недостаточному гипотензивному эффекту в 6 случаях у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы. Концентрация IL-1β оставалась в пределах среднегрупповой на всех сроках наблюдения. На 6-й месяц концентрация составила  $39,1 \pm 5,7$  пг/мл, на 9–10-й мес. —  $38,6 \pm 5,4$  пг/мл. Снижение концентрации основного медиатора воспаления — цитокина IL-1β, формирующего сеть цитокиновых сигналов, отвечающих за развитие воспалительных реакций, является благоприятным признаком, который может указывать на стабилизацию комплекса взаимосвязанных иммунобиохимических изменений при глаукоме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты иммунологических исследований подтверждают вовлеченность цитокинов в течение глаукоматозного процесса. Выявленная тенденция к снижению концентрации ростового фактора TGF-β2 в слезной жидкости на фоне эффективной гипотензивной терапии глаупростом позволяет говорить о дополнительном аспекте проводимого лечения — коррекции одного из ключевых иммуномодуляторов развития глаукомы. При этом чувствительность TGF-β2 к степени гипотензивного эффекта (сохранность его активности при недостаточном снижении офтальмотонуса и, наоборот, ответное снижение при дополнительном гипотензивном влиянии) свидетельствуют о том, что данный показатель может быть использован как маркер в выборе стратегии лечения. Снижение уровня главного медиатора вос-

паления IL-1 $\beta$  может оцениваться как благоприятный фактор для стабилизации патологического процесса, однако IL-1 $\beta$  оказался нечувствительным к изменениям офтальмотонуса. Следует помнить, что ценность любого лабораторного диагностического показателя раскрывается при его полномасштабном сопоставлении с клинической картиной. Этой задаче будут посвящены наши дальнейшие исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Монотерапия на основе аналога простагландина — препарата Глаупрост обеспечивает эффективное достижение давления «цели» в подавляющем большинстве случаев (92,5 %).

2. При отсутствии выраженного гипотензивного действия (у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ) в качестве дополнительного показателя к необходимости усиления гипотензивного режима целесообразно рассматривать сохраняющийся высокий уровень TGF- $\beta$ 2. Усиление гипотензивного эффекта до «целевого» значения сопровождается достоверным снижением концентрации TGF- $\beta$ 2 в слезной жидкости.

## Литература

1. Ходжаев Н.С., Нерсесов Ю.Э., Захидов А.Б. Антипролиферативный эффект локальной цитокинотерапии в экспериментальной модели антиглаукоматозной операции. В кн.: VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения — 2009». М.; 2009: 225–6.
2. Pascale A., Drago F., Govoni S. Protecting the retinal neurons from glaucoma: lowering ocular pressure is not enough. *Pharmacol. Res.* 2012; 66(1): 19–32.
3. Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(6): 2386–403.
4. Taylor A.W. Primary open-angle glaucoma: a transforming growth factor- $\beta$  pathway-mediated disease. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(6): 2201–4.
5. Almasieh M., Wilson A., Morquette B. et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2012; 31(2): 152–81.
6. Kottler U., Jünemann A., Aigner T. et al. Comparative effects of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2005; 80(1): 121–34.
7. Ловначев Д.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата Глаупрост 0,005 % при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. *Российский офтальмологический журнал.* 2012; 1: 42–5.

---

## Evaluation of antihypertensive effectiveness of Glauprost in the context of changes in the immune and biochemical parameters of patients with primary open-angle glaucoma

N.S. Khodzhaev, V.V. Chernykh, A.N. Trunov

S.N. Fedorov Eye Microsurgery Complex, Moscow, Russia  
niskhodjaev@mail.ru

*The paper is focused on the dynamic changes of the immune and biochemical factor TGF- $\beta$ 2 during Glauprost (Latanoprost) drug antihypertensive therapy, which was examined in order to evaluate TGF- $\beta$ 2 as a marker for the correct treatment strategy. We analyzed the results of treatment of 42 patients (22 women and 20 men) with the newly diagnosed primary open-angle glaucoma (POAG) of I–III stages. The average age was  $56 \pm 2.3$  years. All patients received a single dose of 0.005 % Glauprost in the evening. 6 patients (stage III) who showed a low hypertensive effect after 3 months were additionally prescribed Dorzopt. All patients underwent a comprehensive ophthalmic examination before treatment and 1, 3, 6, and 9–10 months after its beginning, which included the measurement of mean central and peripheral photosensitivity and concentrations of the main pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  and TGF- $\beta$ 2 in tear fluid. After 3 months tonometric pressure was found to drop from the baseline of  $25.20 \pm 2.17$  mmHg to  $20.1 \pm 2.3$  mmHg. In the first month of treatment the concentration of TGF- $\beta$ 2 level decreased from  $2935 \pm 370$  to  $2229 \pm 381$  pg/ml, and in 9–10 months it dropped to  $2051 \pm 179$  pg/ml. The concentration level of IL-1 $\beta$  fell from  $56.5 \pm 11.3$  pg/ml to  $41.4 \pm 7.7$  pg/ml after 1 month of treatment. After 3 months, the level of IL-1 $\beta$  was  $37.3 \pm 4.1$  pg/ml. It was found that with low anti-hypertensive effect, the level of TGF- $\beta$ 2 remained high and close to the initial figure; however, if an additional antihypertensive agent was used and the primary pressure target was achieved, then the level of TGF- $\beta$ 2 was significantly reduced. It can thus be concluded that TGF- $\beta$ 2 level in the tears may be considered as a marker for the correct choice of antihypertensive treatment, while reduced concentration of TGF- $\beta$ 2 is a favorable factor of the disease course.*

**Keywords:** glaucoma, latanoprost, cytokines IL-1 $\beta$  and TGF- $\beta$ 2.

*Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4*

### References

1. *Khodzhaev N.S., Nersesov Yu.E., Zakhidov A.B.* Antiproliferative impact of local cytokine therapy on effect of antiglaucoma surgery in experimental model. In: Proc. of the VIII All-Russian scientific conference "Fedorovskie chtenija — 2009". Moscow; 2009: 225–6. (In Russian).
2. *Pascale A., Drago F., Govoni S.* Protecting the retinal neurons from glaucoma: lowering ocular pressure is not enough. *Pharmacol. Res.* 2012; 66(1): 19–32.
3. *Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A.* Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(6): 2386–403.
4. *Taylor A.W.* Primary open-angle glaucoma: a transforming growth factor- $\beta$  pathway-mediated disease. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(6): 2201–4.
5. *Almasieh M., Wilson A., Morquette B. et al.* The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2012; 31(2): 152–81.
6. *Kottler U., Jinemann A., Aigner T. et al.* Comparative effects of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2005; 80(1): 121–34.
7. *Lovpache D.N., Kiseleva T.N., Ramazanova K.A.* The use of Glauprost 0,005 %, a prostaglandin analogue, in the treatment of patients with primary open angle glaucoma and its potentials for combined therapy. *Russian Ophthalmological Journal.* 2012; 1: 42–5. (In Russian).

# Сравнительный анализ применения Глаупроста 0,005% и Ксалатана 0,005% у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

И.Б. Алексеев, Н.В. Мельникова

Кафедра офтальмологии РМАПО, Офтальмологическая клиническая больница г. Москвы

**Цель** — провести сравнительный анализ гипотензивной эффективности и переносимости глаупроста 0,005% и ксалатана 0,005% в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

**Материал и методы.** В исследовании принимали участие 58 пациентов (104 глаза) с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой, преимущественно начальной и развитой стадий, с исходным уровнем ВГД от 21 до 28 мм рт. ст., в возрасте от 49 до 85 лет (средний возраст — 66,7 года). Были сформированы две группы исследования. В 1-ю группу вошли 28 пациентов (52 глаза), которым в качестве местной гипотензивной терапии был назначен ксалатан 0,005%. Во 2-ю группу вошло 30 пациентов (52 глаза), которым с этой же целью был назначен глаупрост 0,005%. Рандомизацию проводили случайным образом. Срок наблюдения составил 2 месяца.

**Результаты.** В обеих группах исследования на фоне использования в качестве местной гипотензивной терапии глаупроста 0,005% или ксалатана 0,005% выявлено сопоставимое, статистически значимое ( $p < 0,05$ ), улучшение тонографических показателей, незначительное улучшение светочувствительности сетчатки, уровня КЧСМ. Была отмечена сопоставимо хорошая переносимость пациентами исследуемых препаратов в обеих группах на протяжении всего срока наблюдения. Ксалатан 0,005% и глаупрост 0,005% могут быть альтернативно используемы в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, внутриглазное давление, ксалатан 0,005%, глаупрост 0,005%.

Глаукома 2013; 1

Как известно, в глазном яблоке происходит постоянный обмен внутриглазной жидкости (ВГЖ). Отток вырабатываемой в цилиарном теле камерной влаги происходит по двум путям: основному и дополнительному.

Основная часть ВГЖ (90%) оттекает через трабекулярную сеть в шлеммов канал, а затем в интра- и эписклеральные венозные сосуды. Передняя часть ресничного тела, увеосклеральная часть трабекулярного аппарата, передняя поверхность радужки являются потенциальными местами распространения камерной влаги в супрахориоидею. Данный путь оттока является дополнительным и на него приходится до 10% от общего объема оттекаемой жидкости [3, 10].

Препятствие на пути оттока внутриглазной жидкости ведет к подъему внутриглазного давления

(ВГД) выше индивидуально переносимого уровня, что приводит к запуску ряда патологических процессов и, в конечном итоге, к развитию глаукомы.

Согласно современным представлениям, первичная глаукома является хронической прогрессирующей оптической нейропатией. Для нее характерны морфологические изменения в головке зрительного нерва и слое нервных волокон в отсутствии другой патологии органа зрения или врожденных аномалий. Прогрессирующая гибель ганглиозных клеток сетчатки и появление специфических дефектов в поле зрения связаны с этими изменениями [2, 5, 7].

Одним из ведущих факторов риска прогрессирования глаукомы является повышенное внутриглазное давление. Доказано, что нормализация офтальмотонуса, т.е. снижение ВГД до индивидуально

переносимого уровня, влияет на скорость и степень ухудшения зрительных функций [1, 4].

В абсолютном большинстве случаев лечение больных глаукомой начинают с местной гипотензивной терапии. Это способствует сохранению зрительных функций и препятствует прогрессированию глаукомной оптической нейропатии. Составляя схему лечения, офтальмолог должен учитывать соматический статус пациента, необходимость достижения терапевтического гипотензивного эффекта при минимальном числе используемых препаратов и возможность сохранения приемлемого качества жизни больного при доступных материальных затратах [4, 6].

Согласно рекомендациям Европейского Глаукомного Общества, в настоящее время в лечении пациентов с открытоугольной глаукомой считается обоснованным приоритетное применение в качестве гипотензивной монотерапии препаратов простагландинового ряда. В мировой офтальмологической практике хорошо зарекомендовали себя фармакологические средства (оригинальные препараты и дженерики), в основу которых входит действующее вещество латанопрост — аналог простагландинов  $F_{2\alpha}$ .

**Фармакологическое действие.** Латанопрост является эстерифицированным предшественником простагландина  $F_{2\alpha}$  и оказывает высокоселективное действие на FP-простоанойдные рецепторы, расположенные в цилиарном теле. Несмотря на то, что в настоящее время механизм действия латанопроста недостаточно изучен, тем не менее, считается, что он оказывает стимулирующее влияние на отток внутриглазной жидкости по переднему пути (трабекула, склеральный синус, водяные вены) и, в большей степени, — по увеосклеральному, заднему пути (вдоль волокон цилиарной мышцы в супраувеальное пространство). Латанопрост стимулирует секрецию металлопротеиназ (интерстициальная коллагеназа MMP-1), стромелизин 1 и 2 (MMP-3, MMP-10) и гелатиназы (MMP-2, MMP-9) опосредованно через гладкомышечные клетки. Эти ферменты синтезируются в виде неактивных проферментов. После активации они разрушают экстрацеллюлярный матрикс, находящийся в пространстве между гладкомышечными волокнами цилиарного тела. Таким образом, эти ферменты снижают гидравлическое сопротивление ткани в области мышечных волокон и увеличивают отток внутриглазной жидкости через мышцу [11].

Установлено, что латанопрост не оказывает существенного влияния на продукцию водянистой влаги и на гемато-офтальмический барьер. При применении в терапевтических дозах латанопрост не оказывает значимого влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Снижение ВГД начинается приблизительно через 3–4 часа после введения препарата, максимальный эффект наблюдается через 8–12 часов, действие сохраняется в течение не менее 24 часов [4].

В России зарегистрированы и успешно применяются два представителя этой группы медикаментозных средств — ксалатан 0,005 % и глаупрост 0,005 %.

**ЦЕЛЬ** настоящего исследования — проведение сравнительного анализа гипотензивной эффективности и переносимости глаупроста 0,005 % и ксалатана 0,005 % у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках открытого рандомизированного проспективного исследования было обследовано 58 пациентов (104 глаза) с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой, преимущественно начальной и развитой стадий, с исходным уровнем ВГД от 21 до 28 мм рт. ст., в возрасте от 49 до 85 лет (средний возраст — 66,7 года). Были сформированы две группы исследования. В первую группу вошли 28 пациентов (52 глаза), которым в качестве местной гипотензивной терапии был назначен ксалатан 0,005 %. Во вторую группу вошло 30 пациентов (52 глаза), которым с этой же целью был назначен глаупрост 0,005 %. Рандомизацию проводили случайным образом.

Критериями исключения пациентов из клинического исследования были: непрозрачность преломляющих сред глаза и наличие других заболеваний, способных повлиять на результаты исследований. Пациенты, вошедшие в группы, в качестве местной гипотензивной монотерапии получали ксалатан 0,005 % или глаупрост 0,005 % в инстилляциях в один или оба глаза по 1–2 капли препарата 1 раз в день (вечером) на протяжении 2 месяцев.

Всем пациентам проводили стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, компьютерную статическую периметрию на анализаторе поля зрения «Humphrey FieldAnalyser II (HFAII) с использованием пороговой программы исследования центрального поля зрения 30-2, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, электронную тонографию, исследование КЧСМ. Оценивали исходные данные обследования, полученные до начала лечения, и конечные данные, зарегистрированные через 2 месяца на фоне лечения.

Для описательной характеристики признаков использовали медианные значения, 0,25 и 0,75 % квантили, поскольку распределение признаков в группах исследования не являлось гауссовским. Для сравнительного статистического анализа использовали непараметрические методы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Переносимость препаратов пациентами в обеих группах исследования во все сроки наблюдения в целом была хорошая. Некоторые пациенты (12 % от общего числа больных в группе глаупроста и 12,5 % — в группе ксалатана) отмечали умеренное местное раздражение, покраснение и ощущение

инородного тела и жжения в конъюнктивной полости, возникающие непосредственно после инстилляции препаратов и купирующиеся самостоятельно в течение 15–20 минут. Никто из пациентов не отмечал никаких изменений со стороны сердечно-сосудистой или бронхолегочной систем. Четырем пациентам (5 глаз) с исходно высоким уровнем офталмотонуса (27–28 мм рт. ст.) в обеих группах исследования в конце второго месяца наблюдения были добавлены местные гипотензивные препараты, т.к. на монотерапии глаупростом или ксалатаном не удалось стойко нормализовать ВГД.

Оценивая результаты проводимой пациентам в группах исследования электронной тонографии, нас больше всего интересовали значения т.н. истинного внутриглазного давления ( $P_o$ ) и коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости ( $C$ ). Динамика абсолютных значений этих показателей представлена в таблице 1.

Абсолютные значения показателей истинного внутриглазного давления и коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости в обеих группах исследования статистически значимо ( $p < 0,05$ ) улучшились по сравнению с исходным уровнем. В группе пациентов, использующих ксалатан,  $P_o$  снизилось на 33,3 %, показатель  $C$  увеличился на 46,1 %. В группе пациентов, применяющих глаупрост,  $P_o$  снизилось на 30,5 %, коэффициент легкости оттока увеличился на 58,3 %. При проведении сравнительного статистического анализа двух независимых групп статистически значимой разницы между степенью улучшения тонографических показателей в одной и другой группе выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (рис.).

При оценке функционального состояния зрительного нерва и сетчатки у пациентов в исследуемых группах на фоне существенного, статистически значимого, снижения уровня офталмотонуса было выявлено незначительное повышение суммарной светочувствительности в центральном поле зрения и уровня КЧСМ (см. табл. 2).

При качественной оценке полученных результатов в обеих группах исследования было отмечено, что улучшение функциональных показателей произошло преимущественно у пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы на фоне значительного снижения офталмотонуса по сравнению с исходными цифрами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По целому ряду объективных причин в последние годы во всех специальностях медицины, в том числе и в офтальмологии, дженерики получают все большее распространение в мире. Многие независимые исследования продемонстрировали терапевтическую сопоставимость дженериков с оригинальными фармакологическими препаратами.

Проведенный нами сравнительный анализ показал, что глаупрост, в сопоставимой с ксалатаном степени, снижает уровень внутриглазного давления за счет улучшения оттока внутриглазной жидкости. На фоне использования пациентами с открытоуголь-

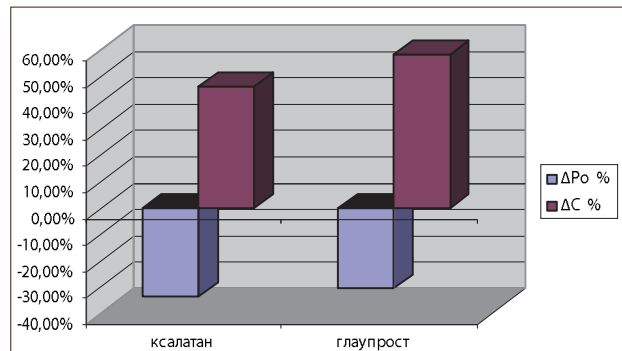


Рис. Степень улучшения тонографических показателей в группах исследования ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1. Динамика тонографических показателей у пациентов в группах исследования

| Тонаграф. показатель       | Статист. показатель | Ксалатан   |                 | Глаупрост  |                 |
|----------------------------|---------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|
|                            |                     | до лечения | на фоне лечения | до лечения | на фоне лечения |
| $P_o$ (мм рт. ст.)         | Q 25 %              | 21,0       | 14,0            | 22,0       | 15,0            |
|                            | Медиана             | 22,5       | 15,0*           | 23,0       | 16,0*           |
|                            | Q 75 %              | 24,0       | 16,0            | 24,0       | 18,0            |
| $C$ (мм <sup>3</sup> /мин) | Q 25 %              | 0,09       | 0,18            | 0,08       | 0,18            |
|                            | Медиана             | 0,13       | 0,19*           | 0,12       | 0,19*           |
|                            | Q 75 %              | 0,16       | 0,2             | 0,14       | 0,24            |

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 2. Динамика функциональных показателей у пациентов в группах исследования

| Функцион. показатель | Статист. показатель | Ксалатан   |                 | Глаупрост  |                 |
|----------------------|---------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|
|                      |                     | до лечения | на фоне лечения | до лечения | на фоне лечения |
| $\Sigma$ СЧ шпз (dB) | Q 25 %              | 1975,25    | 1998,75         | 1971,50    | 1992,50         |
|                      | Медиана             | 2001,00    | 2094,00*        | 2000,50    | 2106,00*        |
|                      | Q 75 %              | 2025,00    | 2192,00         | 2030,00    | 2175,50         |
| КЧСМ (Гц)            | Q 25 %              | 36,00      | 37,00           | 36,00      | 37,00           |
|                      | Медиана             | 37,00      | 38,00*          | 37,00      | 39,00*          |
|                      | Q 75 %              | 39,75      | 40,00           | 38,00      | 40,00           |

Примечание. \* –  $p > 0,05$  – по сравнению с исходным уровнем.

ной глаукомой исследуемых препаратов выявлено статистически значимое снижение уровня офтальмотонуса более чем на 30 %.

Отмеченное нами улучшение показателей функционального состояния сетчатки и зрительного нерва было выявлено, преимущественно, у пациентов с начальной стадией ПОУГ на фоне снижения офтальмотонуса до индивидуально переносимого уровня.

Отсутствие изменений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем у участников исследования на фоне использования ими ксалатана 0,005 % или глаупроста 0,005 % позволяет рекомендовать применение этих препаратов пациентам с тяжелыми соматическими заболеваниями.

Таким образом, выявленная нами терапевтическая сопоставимость ксалатана 0,005 % и глаупроста 0,005% дает возможность отнести эти препараты к группе лекарственных средств приоритетного выбора в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

#### Литература

1. *Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б.* Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы // *Cons/ Medicum (прил)*. 2001. С. 3–9.
2. *Волков В.В.* Глаукома открытоугольная. М. МИА. 2008. С. 131–2.
3. *Вит В.В.* Строение зрительной системы человека. Одесса «Астропринт», 2003. С. 192–4.
4. *Егоров Е.А., Алексеев В.Н. и др.* Рациональная терапия в офтальмологии. М. Издательство «Литтера», 2006. С. 114–117.
5. *Куроедов А.В., Городничий В.В.* Компьютерная ретинотомография (HRT): диагностика, динамика, достоверность. М., 2007. – С. 91–2.
6. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, издание 2-е, исправленное и дополненное. Москва, ИГ «Геотар - Медиа», 2011. С. 83–6, 89–90.
7. *Нестеров А.П.* Глаукома. М.: МИА, 2008. – С. 257–60, 277–80.
8. *Шкарлова С.И.* Глаукома и катаракта. Серия «Медицина для вас». Ростов н/Д: Феникс, 2001. С. 188–92.
9. *Moss S.E., Klein B.E.* Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome // *Arch. Ophthalmol.* 2000. V. 118, № 9. P. 1264–8.
10. *Shiman J.S.* Imaging in Glaucoma. P. 13–17. Slack. Thorofare, 1996.
11. *Weinreb R.N. et al.* (1997): Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Dec; 38 (13): 2772–80. P. 12–16.

## Comparative analysis of the use gluposti of 0.005 % and xalatan 0,005 % in patients with primary open-angle glaucoma

I.B. Alekseev, N.V. Melnikova

Department of ophthalmology, Russian Academy, of Ophthalmology clinical hospital, Moscow

**Purpose:** To conduct a comparable analysis of hypotensive effectiveness and tolerability of Glauprost drops 0,005 % and Xalatan 0,005 % as local hypotensive therapy of primary open angled glaucoma.

**Materials and methods:** the trial included 58 patients (104 eyes) with newly diagnosed primary open ahgled glaucoma, mostly of initial and advanced stages with initial level intraocular pressure 21–28 at the age of 49 to 85 (mean age 66, 7) tho comparison groups were formed by randomization. First group included 28 patients (52 eyes) who took Xalatan 0,005 % as local hypotensive therapy. Second group included 30 patients (52 eyes) who took Glauprost 0,005 % with the same purpose. The observation period was two months.

**Results:** in both Xalatan 0,005 % and Glauprost 0,005 % groups as local hypotensive therapy the comparable and statistically significant improvement of tonographic results is observed, as well as slight improvement of light sensitivity and the level of flicker fusion frequency test. Comparable good tolerability was observed in both groups during all period. Xalatan 0,005 % and Glauprost 0,005 % can be alternatively be used in threatment of patients with primary open angled glaucoma medicines in both groups of observation.

**Key words:** primary open angled glaucoma, intraocular pressure, visual Xalatan 0,005%, Glauprost 0,005%.

*Glaucoma 2013; 1*

#### References

1. *Alekseev V.N., Martynova E.B.* New approaches to hypotensive therapy of open angled glaucoma // *Cons/ Medicum* 2001. P. 3–9.
2. *Volkov V.V.* Open angled glaucoma M. MIA. 2008. P. 131–2.
3. *Vit V.V.* Constitution of visual organ. Odessa. «Astroprint», 2003. P. 192–4.
4. *Egorov V.A., Alekseev V.N.* Rational therapy in ophthalmology, Publishing company «Littera», 2006. P. 114–7.
5. *Kuroedov A.V., Gorodnichii V.V.* Heidelberg retinal tomography: diagnostics, dynamics, reliability. M., 2007. P. 91–2.
6. National guideline of glaucoma for practicing physician, edition 2, updating and correcting. Moscow, IG «Geotar - Media», 2011. P. 83–6, 89–90.
7. *Nesterov A.P.* Glaucoma. M. MIA. 2008. P. 257–60, 277–80.
8. *Shkarlova S.I.* Glaucoma and cataract. Series «Medicine for you». Rostov : Feniks, 2001. P. 188–92.
9. *Moss S.E., Klein B.E.* Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome // *Arch. Ophthalmol.* 2000. Vol. 118, № 9. P. 1264–8.
10. *Shiman J.S.* Imaging in Glaucoma. P. 13–7. Slack. Thorofare, 1996.
11. *Weinreb R.N. et al.* (1997): Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Dec; 38 (13): 2772–80. P. 12–6.

Адрес для корреспонденции: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; Кафедра офтальмологии РМАПО, Офтальмологическая клиническая больница 89263568762@mail.ru

## Так ли важна проблема дженериков в глаукоматологии?

А.В. Куроедов<sup>1</sup>, В.Ю. Огородникова<sup>2</sup>, Л.А. Александрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «2-й Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Новости глаукомы, весна 2012; 2/22

В последнее время, как в медицинской, так и в «пациентской» среде все чаще дискутируется вопрос об оригинальных и дженериковых препаратах (от английского, «generic» – калька) [1]. При этом приводятся всевозможные аргументы в пользу одного или другого. Как правило, сравнивается эквивалентность лекарственных средств, их клиническая эффективность и стоимость. Ряд авторов полагают, что, несмотря на одинаковое содержание действующего вещества, дженериковые препараты отличаются от оригинального по составу вспомогательных веществ, другие не соглашаются с этим [3, 4]. Особенность современного российского рынка такова, что при регистрации дженерика не учитывается качество наполнителя, содержание токсических примесей и продуктов деградации. Допускается отклонение в содержании действующего вещества до 5 %, различие по фармакокинетике – до 20 % [2]. Два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного средства, при этом границы параметрического двустороннего 90 %-го доверительного интервала для отношения среднегеометрических значений показателя AUC и  $C_{max}/AUC$  для изучаемого препарата и препарата сравнения находятся в пределах 80–125 %; а показателей  $C_{max}$  – в пределах 75–133 %. Определение биоэквивалентности является основным требованием при регистрации дженериков, поскольку биоэквивалентные лекарственные средства можно заменять друг другом без коррекции дозировки и дополнительного терапевтического наблюдения (при идентичности показаний и инструкций к применению) [3]. Вместе с тем, если дженерик уже разрешен для применения в других странах, он может получить государственную регистрацию в России без определения биоэквивалентности [4].

**ЦЕЛЬЮ** данного исследования стало сравнение гипотензивной эффективности и фармацевтической

эквивалентности дженерического латанопроста 0,005 % (Глаупрост, Ромфарм и Ко, Румыния) и оригинального препарата Ксалатан (Пфайзер, США) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое перекрестное проспективное исследование, проводимое в трех центрах, с периодом вымывания 14 дней. Работа проводилась на клинической базе ФГУ «2-й ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ и его филиала с июня по конец сентября 2011 года. Всего 36 пациентов (72 глаза) с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), чей диагноз был верифицирован в соответствии с действующей классификацией и подтвержден дополнительными методами обследования, заполнили форму информированного согласия на участие в исследовании. В процессе выполнения работы по причине невозможности посещения специалистов в заданном режиме 9 человек (25 %) были исключены из итогового протокола. Оставшуюся группу (27 человек, 54 глаза) составили 15 мужчин и 12 женщин с ПОУГ (22 пациента) и глаукомой нормального давления (5 человек). Обследованные пациенты были в возрасте от 55 до 92 лет. Средний возраст больных составил  $73,5 \pm 9,9$  лет (мужчины –  $72,7 \pm 10,7$  лет; женщины –  $74,5 \pm 9,2$  лет;  $p > 0,05$ ). Установленный анамнез заболевания составил от 6 месяцев до 23 лет (среднее значение –  $6,3 \pm 5,4$  лет). Одинадцать пациентов (40,7 %) были оперированы, у 3 пациентов были оперированы оба глаза (11,1 %), еще 3 пациента (11,1 %) были оперированы повторно. Измерение уровня внутриглазного давления (ВГД) проводилось тонометром Маклакова (груз массой 10 г) до начала исследования (на фоне использования препарата Ксалатан), через 7 и 30 суток (на фоне применения препарата Глаупрост). Фарма-



цветическая эквивалентность препаратов трех разных серий (оригинальный и дженериковый) исследовалась в сертифицированной лаборатории методом газовой хроматографии (Хромато-масс-спектрометр, Agilent Technologies 6890/5973N, США). Хроматография – метод определения качественного состава смеси препарата. Хроматографическое разделение проводили в неполярной капиллярной хроматографической колонке HP 5ms. Диаметр колонки составляет 0,25 мм, длина – 30 м. Газ-носитель – гелий ОСЧ (99,999 %). Управление прибором, проведение анализа и обработка результатов осуществлялась специализированной компьютерной программой MSD ChemStation с использованием библиотеки масс-спектров и структурных формул NIST-05 MS Search 05, содержащей спектры 750000 индивидуальных компонентов. Результаты исследований вносились в память персонального компьютера с последующей статистической обработкой (программа Statistica, версия 6.0, StatSoft, Inc., Австралия-США), с использованием лицензионного программного обеспечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходный средний уровень ВГД на фоне лечения препаратом Ксалатан составил  $17,44 \pm 2,61$  мм рт. ст. После 14 дней периода вымывания и 7 дней инстилляций препарата Глаупрост он составил  $16,89 \pm 3,05$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Через 30 суток после начала инстилляций препарата-

Таблица 1. Показатели офтальмотонуса парных глаз пациентов, n=27, мм рт. ст. (M ± σ)

|   | OD                 | OS                 |
|---|--------------------|--------------------|
| Исходные данные                         | $17,59 \pm 2,4$    | $17,3 \pm 2,79$    |
| Через 7 суток после начала инстилляций  | $16,85 \pm 2,49^*$ | $16,93 \pm 3,53^*$ |
| Через 30 суток после начала инстилляций | $16,96 \pm 2,67^*$ | $17,26 \pm 2,5^*$  |

Примечание. \* –  $p > 0,05$ .

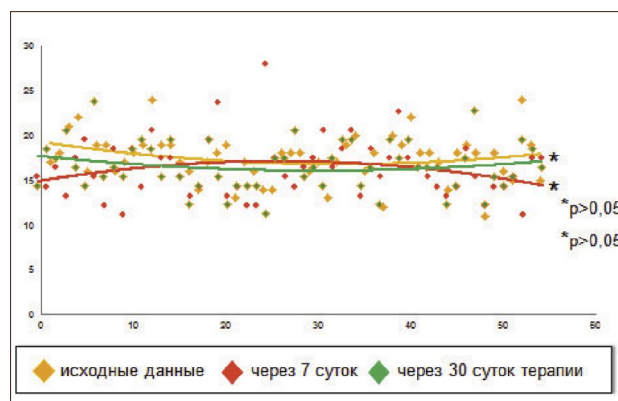


Рис. 1. Гистограмма распределения уровня ВГД в исследуемой группе пациентов. Исходные данные представлены желтым цветом, данные пациентов через 7 суток лечения – красным, через 30 суток – зеленым.

дженерика уровень офтальмотонуса – также не изменился ( $17,11 \pm 2,59$  мм рт. ст.,  $p > 0,05$ ). В таблице 1 приведены характеристики уровня ВГД (базовые и на фоне лечения) парных глаз пациентов.

На рисунке 1 представлены гистограммы распределения исходного уровня ВГД, а также показателей офтальмотонуса на фоне лечения дженериковым препаратом (через 7 и 30 суток).

С целью получения усредненного результата хроматографии по образцам препаратов Ксалатан и Глаупрост были проведены вычисления среднеарифметического значения интенсивности компонентов по оси Y в хроматограммах во всем массиве полученных данных. Время от начала хроматограммы до вершины пика называется временем удерживания ( $t_R$ ). Интенсивность пика каждого компонента пропорциональна его содержанию в смеси исследуемого вещества. В полученных хроматограммах образцов содержится информация двух исследованных антиглаукомных препаратов. На рисунке 2 представлены усреднения значения относительной интенсивности компонентов по оси Y двух исследуемых препаратов.

Среднеарифметические значения данных по хроматограммам лекарственных средств в диапазоне времени выхода компонентов от 13-й до 24-й минуты являются наиболее вероятными для регистрации хлорида бензалкония (пики около 15,45 и 17,75 мин) и латанопроста (пики около 20,53 и 22,08, 22,21, 22,41 мин). Сравнивая хроматограммы можно видеть полную их идентичность, как в наличии, так и в положении пиков, характеризующих время выхода отдельных компонентов в исследуемых образцах, обусловлена некоторой нестабильностью отдельных параметров используемого для анализа хромато-масс-спектрометра. Вариация относительного уровня фона наблюдается, по мнению сотрудников лаборатории, по той же причине.

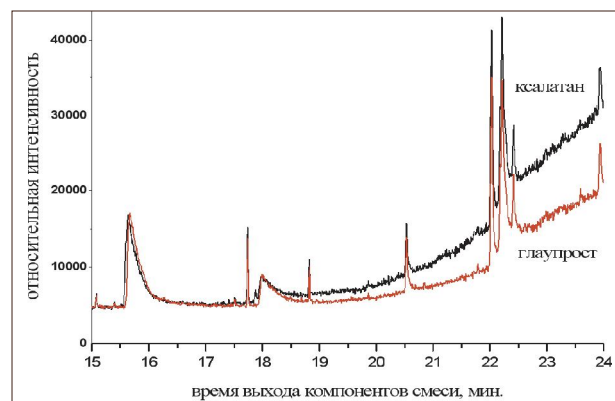


Рис. 2. Хроматограммы препарата ксалатан (кривая черного цвета) препарата Глаупрост (кривая красного цвета), полученные из среднеарифметического значения относительной интенсивности компонентов по оси Y в хроматограммах образцов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Относительными ограничениями данного исследования стали: 1) включение в группу наблюдения пациентов только с компенсированным уровнем ВГД (Рт не выше 26 мм рт. ст.); 2) продолжительность сроков наблюдения не более 1 месяца; 3) в ходе работы не выполнялось исследование толщины роговицы в центральной зоне, которая, как известно, оказывает влияние на результаты измерений; 4) достаточные сложности мы испытывали с набором пациентов из-за отказов посещать врача в заданном режиме, в первую очередь в силу возраста пациентов. В ходе исследования было установлено сопоставимое понижение уровня ВГД при использовании дженериковой формы латанопроста 0,005 %, (Глаупрост, Ромфарма, Румыния) у пациентов с диагностированной глаукомой ранее получавших оригинальный препарат Ксалатан (Пфайзер, США). Сопоставимый гипотензивный эффект позволяет рекомендовать применение дженериковой формы латанопроста

0,005 % как у пациентов с впервые выявленной глаукомой, так и в качестве поддерживающей терапии у больных с продвинутыми стадиями, в том числе и после ранее выполненных антиглаукомных операций. Очевидно, что дженерические препараты всегда будут противопоставляться оригинальным, но их конкуренция должна базироваться на строгом соблюдении требований к качеству производства, результатах анализов биоэквивалентности и данных клинических исследований.

### *Литература*

1. *Зебрев А.И.* Терапевтическая эквивалентность и биоэквивалентность генерических препаратов [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://liberopharm.ru/index/0-7>
2. *Локацкий В.И.* Оригинальный препарат и дженерик. В чем разница? // *Hi + med* (спецвыпуск). 2011. С. 42–3.
3. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств (методические указания) // *Клин. фармакокинет.* 2005. № 1(2). С. 2–14.
4. *Ходжаев Н.С.* Дженерики или оригинальные препараты? // *Мир офтальмол.* 2011. № 2. С. 6.

# Влияние комбинации «дорзопт и глаупрост» на гидродинамику и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

В.В. Страхов<sup>1</sup>, В.В. Алексеев<sup>1</sup>, Н.В. Корчагин<sup>1</sup>, С.Ю. Казанова<sup>2</sup>, Н.А. Воронин<sup>3</sup>, Б.Х. Вали<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 1», Ярославль

<sup>3</sup> ООО ПЦ «Будь Здоров!», Ярославль

*Изучено влияние комбинации аналога простагландина (глаупрост) и ингибитора карбоангидразы (дорзопт) на гидродинамику и гемодинамику глаза, и проведена оценка состояния зрительных функций при использовании медикаментозной комбинации у 30 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Исследование проводилось в течение 6 месяцев. За указанный период пятикратно оценивалось состояние гидродинамики и гемодинамики глаз. Установлено, что применение комбинации дорзопта и глаупроста в лечении пациентов с ПОУГ позволяет добиться существенного и стабильного снижения офтальмотонуса в среднем на 6 мм Нг или на 23–25 % от начальной величины ВГД. Использование указанных препаратов приводит к достоверному улучшению условий внутриглазного кровообращения. Отмечено как нарастание самих показателей объемного кровотока, так и уменьшение их межочулярной асимметрии. За счет выраженного снижения ВГД в сочетании с улучшением внутриглазной гемодинамики применение ингибитора карбоангидразы и аналога простагландина позволяет рассчитывать на стабилизацию зрительных функций у пациентов с ПОУГ.*

**Ключевые слова:** глаукома, дорзопт, глаупрост, гидродинамика, гемодинамика, асимметрия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 3

Ведущим направлением в медикаментозном лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является гипотензивная терапия. Снижение внутриглазного давления (ВГД) устраняет основное патогенетическое звено заболевания — патологическую компрессию волокон зрительного нерва в области решетчатой пластинки, замедляет процесс апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и способствует стабилизации зрительных функций. В настоящее время наиболее эффективными и безопасными препаратами, снижающими офтальмотонус, признаны аналоги простагландинов и ингибиторы карбоангидразы. Помимо основного, гипотензивного эффекта у этих лекарственных средств отмечается возможное влияние на локальную гемодинамику [1, 2, 4–8]. Одним из биохимических эффектов ингибиторов карбоангидразы является повышение концентрации в тканях углекис-

лого газа, вызывающего вазодилатацию. Ингибиторы карбоангидразы снижают продукцию водянистой влаги за счет блокады образования угольной кислоты, снижения продукции  $\text{HCO}_3^-$  и увеличения позитивного ионного градиента. Простагландины представляют собой медиаторы воспаления, и поэтому применение их аналогов способствует возникновению реактивной гиперемии. Препараты указанных групп широко применяются в офтальмологической практике. Различие механизмов снижения офтальмотонуса позволяет комбинировать их при лечении пациентов с ПОУГ.

**ЦЕЛЬ** нашего исследования — изучение влияния комбинации аналога простагландина (глаупрост) и ингибитора карбоангидразы (дорзопт) на гидродинамику и гемодинамику глаза и оценка состояния зрительных функций при использовании медикаментозной комбинации у пациентов с ПОУГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 30 пациентов с ПОУГ. Средний возраст составил  $67,3 \pm 2,9$  года. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. За указанный период пятикратно оценивалось состояние гидро- и гемодинамики глаз. До начала исследования каждый из пациентов проходил двухнедельный период «отмывания» медикаментозных препаратов, в течение которого в оба глаза прекращалось закапывание антиглаукомных капель, применявшихся ранее. После этого проводилось первичное обследование. Затем в глаза с недостаточной компенсацией ВГД назначалась комбинация ингибитора карбоангидразы — дорзопт по 1 капле 2 раза в день и аналога простагландинов — глаупрост по 1 капле 1 раз в день. 15 пациентам потребовалось применение препаратов в оба глаза (30 глаз), 15 использовали капли только в один глаз (15 глаз). Таким образом, комбинация дорзопта и глаупроста использовалась на 45 глазах. Среди них, по данным периметрии и офтальмоскопии, периметрическая и офтальмоскопическая симптоматика 24 глаз соответствовала I стадии глаукомы, 13 глаз — II стадии, 8 глаз — III стадии заболевания. Контроль ВГД и глазного кровотока выполнялся через неделю после назначения указанной медикаментозной комбинации, спустя месяц после начала лечения, через 3 и 6 месяцев применения дорзопта и глаупроста.

Состояние глазной гидродинамики оценивалось по уровню тонометрического ВГД (тонометрия по Маклакову) и истинного ВГД ( $P_0$ ), регистрируемого методом динамической контурной тонометрии (Pascal, Швейцария). На момент первичного обследования уровень тонометрического ВГД по Маклакову 21 глаза не превышал 26 мм рт. ст., офтальмотонус 22 глаз находился в диапазоне 27–32 мм рт. ст., ВГД 2 глаз превышало 32 мм рт. ст.

Гемодинамика глаз исследовалась с применением офтальмоплетизмографии (офтальмоплетизмограф ОП-А, СКТБ «Оптимед»). Величина объемного кровотока оценивалась по 3 показателям: амплитуда пульсового объема, пульсовой и минутный объем глаза. Амплитуда пульсового объема (А) представляет собой величину колебаний переднего сегмента глазного яблока во время сердечного цикла. Пульсовой объем (ПО) отражает систолический прирост объема глазного яблока в течение одного сердечного цикла. Минутный объем (МО) — объем крови, протекающей через гемодинамическое русло глаза за минуту. Временной профиль пульсовой волны характеризовали показатели времени анакроты, времени катакроты и анакротокатакротического отношения. Время анакроты ( $t_a$ ) — время нарастания объема глаза за счет притока систолической порции крови. Время катакроты ( $t_k$ ) — период преобладания оттока крови над ее притоком в глазное яблоко. Анакротокатакротическое отношение ( $t_a/t_k$ ) — показатель, отражающий соотношение указанных периодов в течение сердечного цикла.

Кроме того, оценивалась межочулярная асимметрия (А) каждого из показателей объемного внутриглазного кровотока. При расчете асимметрии у пациентов с односторонней глаукомой из величины показателя больного глаза вычиталось значение соответствующего параметра здорового глаза. У пациентов с двусторонней глаукомой из величины показателя глаза, худшего по данным периметрии, вычиталось значение параметра глаза с более благоприятным периметрическим статусом.

Для оценки зрительных функций всем пациентам в ходе исследования дважды выполнялась статическая компьютерная периметрия на периграфе «Периком» (СКТБ «Оптимед», Москва). Первый раз — после двухнедельного «отмывания» антиглаукомных капель, до назначения дорзопта и глаупроста, второй раз — через 6 месяцев применения препаратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом комбинация дорзопта и глаупроста достаточно хорошо переносилась пациентами. Незначительные негативные эффекты, такие как дискомфорт после инстилляций, горечь во рту, ощущение покалывания, умеренный зуд век, отмечены у 12 пациентов как реакция на применение дорзопта. Умеренная гиперемия конъюнктивы, жжение после закапывания проявились в ответ на использование глаупроста у 2 пациентов. Указанные явления были неинтенсивными и кратковременными, проявлялись только в момент инстилляций и несущественно влияли на качество жизни пациентов. Из серьезных побочных эффектов лишь у одной пациентки была отмечена выраженная аллергическая реакция в виде интенсивной гиперемии век и конъюнктивы, зуда век, что потребовало отмены препаратов через неделю использования. Однако аллергическая реакция у этой пациентки проявлялась и на все прочие гипотензивные капли, в связи с чем ей была выполнена лазерная трабекулопластика.

Комбинация дорзопта и глаупроста достаточно эффективно снижала офтальмотонус. Из 45 глаз только в одном случае снижение ВГД оказалось недостаточным и потребовало выполнения лазерной трабекулопластики, в связи с чем пациент выбыл из исследования через месяц использования препаратов. Динамика средней величины ВГД в группе исследования на протяжении всего исследования представлена в таблице 1.

Средний уровень ВГД до начала исследования характеризовался умеренной гипертензией и в среднем составил  $27,36 \pm 0,82$  мм рт. ст. по данным тонометрии по Маклакову, и  $23,66 \pm 1,11$  мм рт. ст. по результатам динамической контурной тонометрии. Через неделю применения медикаментозной комбинации отмечен выраженный гипотензивный эффект. ТонOMETрическое ВГД в среднем снизилось на 6,25 мм рт. ст. (23 % от исходной величины),

Таблица 1. Динамика офтальмотонуса на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста ( $M \pm m$ )

| Показатель                   | До применения препаратов | Через неделю              | Через месяц               | Через 3 месяца            | Через 6 месяцев           |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| ВГД по Маклакову, мм рт. ст. | 27,36 ± 0,82             | 21,11 ± 0,62 <sup>1</sup> | 21,05 ± 0,65 <sup>1</sup> | 20,93 ± 0,50 <sup>1</sup> | 21,02 ± 0,48 <sup>1</sup> |
| Po (Pascal), мм рт. ст.      | 23,66 ± 1,11             | 17,76 ± 0,61 <sup>1</sup> | 18,20 ± 0,65 <sup>1</sup> | 18,71 ± 0,71 <sup>1</sup> | 18,50 ± 0,60 <sup>1</sup> |

Примечание. <sup>1</sup> —  $p < 0,001$  при сравнении с начальным исследованием.

Po (тонометрия по Pascal) — на 5,9 мм рт. ст. (25 % от начального значения). Снижение ВГД оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что все пациенты, вошедшие в группу наблюдения, до начала исследования уже получали медикаментозную терапию в течение года и более. Монотерапию аналогами простагландинов применяли 11 человек,  $\beta$ -блокаторами — 5 человек. Комбинированную терапию получали 14 человек (фиксированные и нефиксированные комбинации  $\beta$ -блокатор + ингибитор карбоангидразы,  $\beta$ -блокатор + аналог простагландина). Таким образом, гипотензивный эффект комбинации дорзопт + глаупрост оказался весьма существенным, особенно если учесть, что терапию получали пациенты с длительным заболеванием. Достигнутый гипотензивный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Колебания средних значений офтальмотонуса при дальнейшем контроле на всех последующих точках исследования не превышали 1 мм рт. ст. и не достигали статистически достоверных различий. Нормализация офтальмотонуса оказалась стабильной, снижения гипотензивного эффекта препаратов за период наблюдения не отмечено.

При этом было установлено, что снижение офтальмотонуса сопровождалось изменением условий объемного внутриглазного кровообращения на фоне инстилляций дорзопта и глаупроста (табл. 2).

Изменения временного профиля пульсовой волны характеризовались тенденцией к сокращению времени анакроты, удлинению времени катакроты и снижению анакротокатакротического отношения. Выявленные изменения отражают снижение резистентности сосудистого русла глаза, указывают на облегчение доступа систолической порции крови в глаз. Обозначенные изменения оказались наиболее выраженными спустя неделю

после начала инстилляций. В дальнейшем величина временных параметров постепенно возвращалась к сходным значениям.

Через неделю применения капель было отмечено существенное нарастание объемных показателей офтальмоплетизмографии: амплитуда пульсового объема увеличилась на 0,05 мм<sup>3</sup> (10 % от первоначального значения), пульсовой объем возрос на 0,53 мм<sup>3</sup> (10 % от начальной величины), минутный объем — на 37,7 мм<sup>3</sup> (11 %). Увеличение объемных показателей офтальмоплетизмографии спустя неделю инстилляций оказалось статистически достоверным ( $p < 0,05$ ). При дальнейшем наблюдении отмечалось некоторое уменьшение объемных показателей кровотока. На всех последующих точках исследования различия параметров объемного внутриглазного кровообращения при сравнении с исходными значениями не достигали статистически значимого уровня ( $p > 0,05$ ). Тем не менее величина показателей офтальмоплетизмографии в среднем продолжала оставаться выше начальной. Таким образом, совместное применение дорзопта и глаупроста вызывает достоверное улучшение внутриглазной гемодинамики.

Одним из основных факторов, влияющих на интенсивность внутриглазной гемодинамики при ПОУГ, традиционно считается экстравазальное ВГД. Ранее проведенные исследования указывают на существование обратной зависимости между величиной офтальмотонуса и объемным внутриглазным кровотоком [3]. При нормализации офтальмотонуса уменьшение экстравазальной нагрузки способствует расширению внутриглазного гемодинамического бассейна и облегчает доступ крови в сосудистое русло глаза. Вместе с тем в рамках данного исследования не было выявлено достоверных корреляционных связей между уровнем ВГД и величиной офтальмоплетизмографических параметров.

Таблица 2. Динамика офтальмоплетизмографических параметров на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста ( $M \pm m$ )

| Показатель          | До применения препаратов | Через неделю              | Через месяц  | Через 3 месяца           | Через 6 месяцев |
|---------------------|--------------------------|---------------------------|--------------|--------------------------|-----------------|
| ta, с               | 0,34 ± 0,03              | 0,32 ± 0,02               | 0,33 ± 0,02  | 0,33 ± 0,02              | 0,35 ± 0,02     |
| tk, с               | 0,56 ± 0,02              | 0,59 ± 0,02 <sup>1</sup>  | 0,59 ± 0,03  | 0,61 ± 0,03 <sup>1</sup> | 0,58 ± 0,02     |
| ta/tk               | 0,64 ± 0,08              | 0,54 ± 0,03 <sup>1</sup>  | 0,56 ± 0,03  | 0,55 ± 0,04 <sup>1</sup> | 0,61 ± 0,04     |
| A, мм <sup>3</sup>  | 0,52 ± 0,04              | 0,57 ± 0,04 <sup>1</sup>  | 0,55 ± 0,05  | 0,54 ± 0,04              | 0,55 ± 0,05     |
| ПО, мм <sup>3</sup> | 5,24 ± 0,44              | 5,77 ± 0,38 <sup>1</sup>  | 5,55 ± 0,54  | 5,46 ± 0,45              | 5,63 ± 0,52     |
| МО, мм <sup>3</sup> | 347,7 ± 27,9             | 385,4 ± 27,1 <sup>1</sup> | 361,2 ± 32,5 | 345,1 ± 26,5             | 358,3 ± 30,7    |

Примечание. <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  при сравнении с начальным исследованием.

Характер изменений офтальмотонуса за период наблюдения отличался от динамики показателей объемного внутриглазного кровообращения (рис. 1).

Если снижение ВГД носило монотонный характер и мало отличалось на различных точках исследования, то величина объемных показателей внутриглазной гемодинамики была непостоянной на протяжении исследования. Возрастание объемного кровотока, существенное через неделю применения комбинации дорзопта и глаупроста, в последующем оказалось менее выраженным.

Этот факт может быть обусловлен влиянием иных факторов, помимо офтальмотонуса, на объемный кровоток глаза. Такими факторами, вероятно, являются биохимические эффекты применявшихся препаратов. В частности, вазодилатирующий эффект локального накопления  $\text{CO}_2$  при использовании ингибиторов карбоангидразы, отмеченный рядом исследователей ранее [1, 4–8]. Последующее снижение объемного кровотока на фоне стабильно нормализованного ВГД объясняется адаптацией тканей глазного яблока к гиперкапнии и снижением чувствительности сосудов к уровню  $\text{CO}_2$ , вследствие чего вазодилатирующий эффект препарата ослабевает.

При оценке межулярной асимметрии объемного внутриглазного кровообращения отмечено, что на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста асимметрия всех объемных гемодинамических показателей офтальмоплетизмографии парных глаз достоверно уменьшалась ( $p < 0,05$ ). С течением времени объем перфузии в парных глазах постепенно выравнивался. Через 6 месяцев величина асимметрии объемных параметров оказалась минимальной (рис. 2).

Уменьшение межулярной асимметрии объемного кровотока отражает улучшение местной гемодинамики и тем самым указывает на приближение к физиологическим условиям внутриглазного кровообращения. Также это свидетельствует о том, что при использовании комбинации дорзопта и глаупроста нарастание объемного кровотока более значимо в глазах с изначально худшими гемодинамическими показателями.

Снижение офтальмотонуса и нарастание объемного внутриглазного кровотока при ПОУГ являются благоприятными факторами, способствующими стабилизации глаукомного процесса. Сравнительный анализ состояния полей зрения до и спустя 6 месяцев применения комбинации дорзопта и глаупроста не показал отрицательной динамики в пределах изучаемого временного отрезка. За период наблюдения, по данным периметрии, среднее количество нормальных ответов на стимул даже несколько увеличилось: с  $109,55 \pm 5,24$  до  $109,90 \pm 5,29$ . Вместе с тем изменения не выходили на уровень статистической значимости ( $p > 0,05$ ). В то же время общее количество скотом в поле зрения имело тенденцию

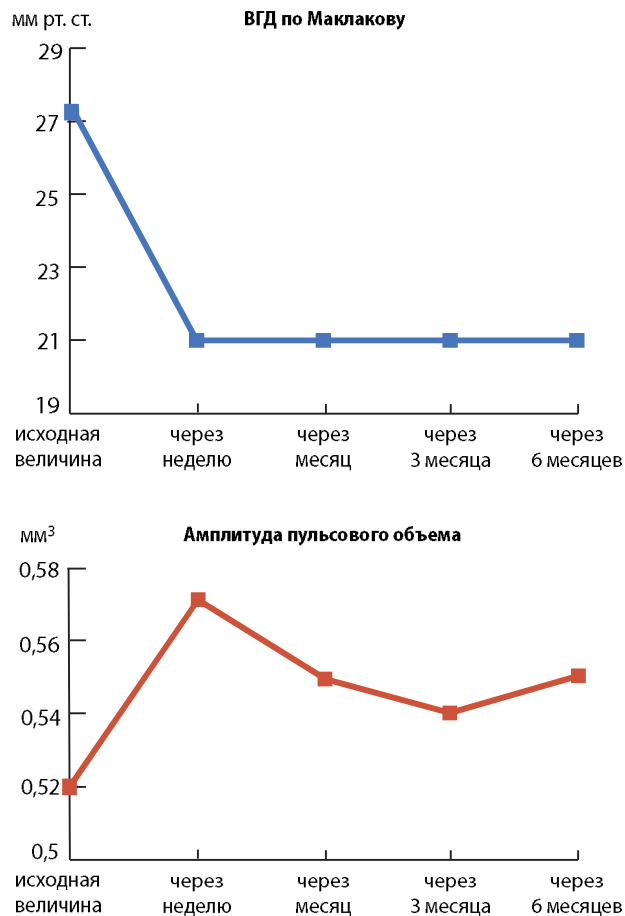


Рис. 1. Динамика офтальмотонуса и амплитуды пульсового объема внутриглазного кровотока на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста.

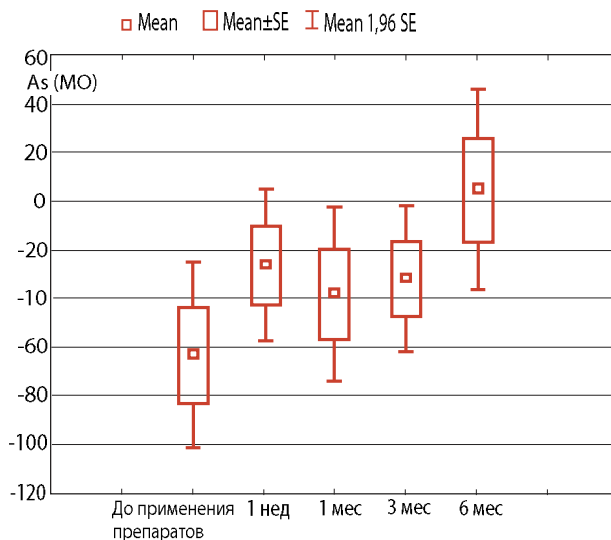


Рис. 2. Динамика асимметрии минутного объема внутриглазного кровотока ( $A_s$  (MO), мм³) на фоне применения комбинации дорзопта и глаупроста.

к снижению с  $2,47 \pm 0,79$  в начале исследования до  $2,44 \pm 0,90$  через 6 месяцев наблюдения, хотя различия между этими значениями не достигали статистически достоверной величины. Для уверенного заключения о стабилизации глаукомного процесса необходимо динамическое наблюдение полей зрения в течение по крайней мере 18 месяцев. Вместе с тем отсутствие отрицательной динамики за 6 месяцев исследования является обнадеживающим фактом и позволяет рассчитывать на сохранение зрительных функций у пациентов с ПОУГ в дальнейшем.

## ВЫВОДЫ

1. Применение комбинации дорзопта и глаупроста в лечении пациентов с ПОУГ позволяет добиться существенного и стабильного снижения офтальмотонуса, в среднем на 6 мм рт. ст., или на 23–25 % от начальной величины ВГД.

2. Использование указанных препаратов приводит к достоверному улучшению условий внутриглазного кровообращения. Отмечено как нарастание самих показателей объемного кровотока, так и уменьшение их межкокулярной асимметрии.

3. За счет выраженного снижения ВГД в сочетании с улучшением внутриглазной гемодинамики применение ингибитора карбоангидразы и аналога простагландина позволяет рассчитывать на стабилизацию зрительных функций у пациентов с ПОУГ.

## Литература

1. Козлова И.В., Аюбян А.И., Рецикова В.С. Эффективность комбинированной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2012. № 2. С. 25–29.
2. Ловпаче Дж.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата Глаупрост 0,005 % при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами // Российский офтальмологический журнал. 2012. № 1. С. 42–45.
3. Страхов В.В., Алексеев В.В., Корчагин Н.В. Офтальмоплетизмография с минимальной компрессионной нагрузкой в норме и при первичной открытоугольной глаукоме // Вестник офтальмологии. 2009. №3. С. 34–37.
4. Galassi F., Sodi A., Renieri G. et al. Effects of timolol and dorzolamide on retrobulbar hemodynamics in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma // Ophthalmologica. 2002. Vol. 216. P. 123–128.
5. Kaup M., Plange N., Niegel M., Remky A., Arend O. Effects of brinzolamide on ocular hemodynamics in healthy volunteers // Br. J. Ophthalmol. 2004. Vol. 88. P. 257–262.
6. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005 % latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients // Cur. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. P. 67–73.
7. Martinez A., Sanchez M. Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5 % on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. P. 1120–1134.
8. Siesky B., Harris A., Sines D. et al. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma // J. Ocul. Pharm. Ther. 2006. Vol. 22. P. 353–362.

---

## The Effect of Dorzopt and Glauprost Combination on Eye Hydrodynamics and Hemodynamics in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

V.V. Strakhov<sup>1</sup>, V.V. Alekseev<sup>1</sup>, N.V. Korchagin<sup>1</sup>, S.Y. Kazanova<sup>2</sup>, N.A. Voronin<sup>3</sup>, B.H. Vali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup> Clinical Hospital No 1, Yaroslavl, Russia

<sup>3</sup> Be Healthy! Medical Company, Yaroslavl, Russia  
vval-2006@yandex.ru

*The paper studies the effect of dorzopt and glauprost combination on hydrodynamics and hemodynamics of the eye and assesses the status of visual functions in 30 patients with primary open-angle glaucoma treated with this combination. The follow-up was 6 months: during this period eye hydrodynamics and hemodynamics was measured 5 times. The combination of dorzopt and glauprost was found to attain IOP reduction by an average of 6 mm Hg, or by 23–25% of its initial value and significantly improve eye hemodynamics. The volumetric blood flow grew, while the asymmetry of this parameter between the eyes reduced. Due to a significant IOP reduction matched with improved intraocular hemodynamics, the drug combination considered may be promising as regards visual function stabilization in patients with primary glaucoma.*

**Key words:** glaucoma, dorzopt, glauprost, hydrodynamics, hemodynamics, asymmetry.

*Russian Ophthalmological Journal, 2013; 3*