

Эффективность применения простагландинов и бета-адреноблокаторов в качестве монотерапии при ювенильной глаукоме

Е.А. Егоров, А.М. Набиев, У.Б. Захидов

РНМУ им. Н.И. Пирогова

Ташкентская областная офтальмологическая больница, Узбекистан

Резюме

Цель: изучить гипотензивную эффективность аналогов простагландина F2 α и β -адреноблокаторов у пациентов с ювенильной глаукомой.

Методы. Изучена гипотензивная эффективность аналогов простагландина F2 α и β -адреноблокаторов у пациентов с ювенильной глаукомой, разделенных на 5 групп в зависимости от назначенного лечебного препарата (тафлупрост, травопрост, латанопрост, тимолола малеат, бетаксолол). Среднее время наблюдения за пациентами в группах составило 3 месяца.

Результаты. В исследование включено 143 пациента (243 глаза) с ювенильной глаукомой в возрасте от 18 до 32 лет. При монотерапии 0,004% раствором траватана отмечалось снижение ВГД от исходного на 25%, 0,0015% раствором тафлотана с консервантом – на 24,7%, 0,005% раствором латанопроста – на 24,5%, 0,5% раствором тимолола малеата – на 26,6%, 0,5% раствором бетаксолола – на 19,7%. В ходе наблюдения в сроки до 3 месяцев в 28,9% случаев (39 пациентов, 63 глаза) монотерапия вышеуказанными гипотензивными препаратами оказалась неэффективной. В 16,9% случаев (23 пациента, 27 глаз) в связи с декомпенсацией ВГД проведено хирургическое вмешательство.

Заключение. Наиболее эффективным гипотензивным препаратом при консервативном лечении ювенильной глаукомы оказался тимолола малеат.

Ключевые слова: ювенильная глаукома, аналоги простагландина F2 α , β -адреноблокаторы.

Abstract

The efficacy of prostaglandin analogues and monotherapy of beta-blockers in patients with juvenile glaucoma

Egorov E.A., Nabiev A.M., Zakhidov U.B.

RNIMU named after Pirogov N.I.

Tashkent Regional Ophthalmologic Hospital, Tashkent, Uzbekistan

Purpose: to investigate the antihypertensive efficacy of prostaglandin F2 α analogues and beta-blockers in patients with juvenile glaucoma.

Methods: Patients with juvenile glaucoma were divided into five groups according to the treatment (travoprost, latanoprost, tafluprost, betaxolol, timolol maleate). Average follow-up period lasted 3 months.

Results: 143 patients (243 eyes) with juvenile glaucoma (18-32 years old) were enrolled into the study.

In travoprost group the reduction of IOP by 25% was observed, in taflotan group - by 24.7%, in latanoprost group- by 24.5%, in timolol maleate group - by 26.6%, in betaxolol group - by 19.7%. During the observation period of up to three months the treatment was not effective in 28.9% - 39 patients (63 eyes). These patients In 16.9% of cases (23 patients - 27 eyes) the surgery was performed due to uncompensated IOP.

Conclusion: Timolol maleate turned out to be the most effective antihypertensive drug in the conservative treatment of juvenile glaucoma.

Key words: juvenile glaucoma, F2-alpha prostaglandin analogues, beta-blockers.

Появление в конце 1970-х гг. β -адреноблокаторов в виде глазных лекарственных форм стало большим шагом вперед в лечении глаукомы. В течение последних 20 лет β -адреноблокаторы по праву считались препаратами первого выбора. Казалось, что данные глазные капли характеризуются минимальным числом местных и системных побочных реакций [5, 7, 15]. В настоящее время в России их назначают в 60–70% случаев [11]. Однако недостатком β -адреноблокаторов является снижение внутриглазного давления (ВГД), проявляющееся в угнетении продукции водянистой влаги (ВВ) при отсутствии влияния на ее отток [6].

После появления на рынке аналогов простагландина F2 α при сравнении их эффективности, а также частоты наблюдаемых побочных эффектов с β -адреноблокаторами преимущества последних стали ставиться под сомнение [8, 12]. Аналоги простагландина F2 α в значительной степени снижают ВГД, улучшая увеосклеральный путь оттока ВВ вследствие воздействия на различные подклассы про-

стагландиновых рецепторов. Простагландиновые рецепторы обладают высокой специфичностью по отношению к различным классам простагландинов [5, 7].

Выбор препаратов для консервативного лечения больного глаукомой, в том числе ювенильной, зависит от его возраста, формы заболевания и сопутствующих болезней. Также нужно учитывать состав назначаемых препаратов, особенности механизма их действия и фармакодинамики [13]. Сохранение зрительных функций у пациентов с ювенильной глаукомой имеет особое значение в связи с их молодым возрастом. Это должно быть достигнуто с помощью назначения наиболее эффективных и безопасных препаратов и тщательного мониторинга побочных эффектов [10, 14].

Цель исследования: изучить гипотензивную эффективность аналогов простагландина F2 α и β -адреноблокаторов у пациентов с ювенильной глаукомой.

Материалы и методы. В комплексном исследовании участвовали 143 пациента (243 глаза) с диагнозом «ювенильная глаукома». Возраст пациентов варьировал от 18 до

32 лет (в среднем составил $25,0 \pm 4,1$ года), юношей было 47, девушек – 96. Все пациенты разделены на 5 основных групп в зависимости от назначенного препарата в качестве монотерапии. 1-й группе из 35 больных (63 глаза) был назначен 0,004% раствор травопроста (Траватан производства Alcon, США), 29 больным (50 глаз) 2-й группы – 0,0015% раствор тафлупроста (Тафлотан производства Santen Oy, Финляндия), 20 больным (31 глаз) 3-й группы – 0,005% раствор латанопроста (Ксалатан производства Pfizer, Inc., США), 32 больным (58 глаз) 4-й группы – 0,5% раствор тимолола малеата, 27 больным (41 глаз) 5-й группы – 0,5% раствор бетаксолола (Бетоптик С). Среднее время наблюдения за пациентами в группах составило 3 мес.

Каждый пациент обследован с применением традиционных офтальмологических методов (визометрия, суточная тонометрия, тонография, статическая и кинетическая периметрия, биомикроскопия, гониоскопия с помощью трехзеркального гониоскопа Гольдмана, прямая и обратная офтальмоскопия), ультразвуковой эхобиометрии и компьютерной периметрии, доплерографии брахиоцефальных сосудов и ЦАС.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследования ВГД с его суточными колебаниями (от 27,0 до 36,0 мм рт. ст., в среднем – $30,1 \pm 3,3$ мм рт. ст.) выявил сходный уровень данных по группам до назначения гипотензивных препаратов.

В 1-й группе исходное тонометрическое ВГД не превышало 36,0 мм рт. ст. Среднее значение офтальмотонуса составило $30,0 \pm 4,0$ мм рт. ст. Этим больным был назначен 0,004% раствор травопроста по 1 капле 1 р./сут. Уровень офтальмотонуса через 1 сут после начала лечения составил в среднем $25,7 \pm 2,1$ мм рт. ст., через 1 мес. – $22,9 \pm 1,5$ мм рт. ст., через 2 мес. – $22,5 \pm 1,2$ мм рт. ст., через 3 мес. – $22,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. Отмечено снижение ВГД в среднем на 25%. Побочные действия препарата в виде гиперемии конъюнктивы наблюдались у 12 больных (41,2%), точечный кератит – у 5 (14,3%).

Во 2-й группе исходное тонометрическое ВГД и его среднее значение составляло $29,9 \pm 3,8$ мм рт. ст. Этим больным был назначен 0,0015% раствор тафлупроста с консервантом 2 р./сут. Через 1 сут уровень ВГД составил в среднем $23,2 \pm 2,6$ мм рт. ст., а через 1 мес. – $23,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. Через 2 мес. после начала лечения ВГД равнялось $22,0 \pm 1,1$ мм рт. ст., через 3 мес. – $22,4 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Отмечено снижение ВГД в среднем на 24,7%. Побочные действия препарата в виде гиперемии конъюнктивы наблюдались у 11 больных (38%), точечный кератит – у 4 (13,8%).

В 3-й группе с монотерапией 0,005% раствором латанопроста исходное тонометрическое ВГД не превышало 34,0 мм рт. ст., а среднее значение офтальмотонуса составило $30,2 \pm 3,5$ мм рт. ст. Через 1 сут после начала лечения среднее значение ВГД было на уровне $24,8 \pm 1,5$ мм рт. ст. По истечении 1 мес. после лечения уровень ВГД снизился до $24,1 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Через 2 мес. после начала инстилляций латанопроста в качестве монотерапии ВГД равнялось $22,0 \pm 1,1$ мм рт. ст., после 3 мес. – $22,4 \pm 1,1$ мм рт. ст. Отмечено снижение ВГД в среднем на 24,5% от исходного уровня. Побочные действия препарата в виде гиперемии конъюнктивы наблюдались у 8 больных (40%), точечный кератит – у 3 (15%).

В 4-й группе больным был назначен 0,5% раствор тимолола малеата 2 р./сут. Исходное среднее значение офтальмотонуса до начала лечения составило $30,1 \pm 3,0$ мм рт. ст. Через 1 сут уровень ВГД достиг в среднем $23,2 \pm 2,6$ мм рт. ст., а через 1 мес. – $24,8 \pm 1,3$ мм рт. ст., т.е. снизился на

4,48 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Через 2 мес. после начала лечения ВГД равнялось $23,7 \pm 1,3$ мм рт. ст., через 3 мес. – $22,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. Отмечено снижение ВГД в среднем на 21,3% от исходного уровня. Побочные действия препарата в виде гиперемии конъюнктивы отмечались у 3 больных (9,4%), точечный кератит не наблюдался.

В 5-й группе с монотерапией 0,5% раствором бетаксолола С сходное среднее значение офтальмотонуса до начала лечения составило $30,4 \pm 3,0$ мм рт. ст. Через 1 сут после начала лечения среднее значение ВГД было на уровне $25,3 \pm 1,5$ мм рт. ст., через 1 мес. уровень ВГД снизился до $24,4 \pm 1,1$ мм рт. ст., через 2 мес. – до $23,9 \pm 1,1$ мм рт. ст., через 3 мес. – до $24,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. Отмечено снижение ВГД в среднем на 19,7% от исходного уровня. Побочные действия препарата в виде гиперемии конъюнктивы наблюдались у 2 больных (7,4%), точечный кератит не отмечался.

Применение вышеуказанных гипотензивных препаратов при сроке наблюдения до 3 мес. у 39 пациентов (63 глаза, 28,9%) оказалось неэффективным. Этим пациентам были назначены другие комбинированные гипотензивные препараты. В 16,9% случаев (23 пациента, 27 глаз) в связи с декомпенсацией ВГД выполнено хирургическое вмешательство.

Таким образом, проведена сравнительная оценка гипотензивной эффективности применения травопроста, тафлупроста, латанопроста, тимолола малеата и бетаксолола С при ювенильной глаукоме. Установлено, что травопрост оказывает наиболее сильный гипотензивный эффект (25%), латанопрост и тафлупрост показывают несколько меньшую и примерно одинаковую гипотензивную эффективность (24,7 и 24,5% соответственно). Побочные эффекты при применении аналогов простагландинов не оказывают значительного влияния на качество жизни пациентов и их отношение к лечению. Наименьшая выраженность побочных эффектов наблюдалась у латанопроста и тафлупроста. Тимолола малеат среди β -адреноблокаторов оказался более сильным гипотензивным лечебным средством (гипотензивная эффективность – 21,3%) при монотерапии ювенильной глаукомы. Бетаксолол обладает меньшим гипотензивным эффектом (19,7%).

Согласно последним данным, усиление увеосклерального оттока при применении простагландинов F2 α обусловлено разрежением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) ресничной мышцы. Простагландины F2 α увеличивают содержание матричных металлопротеаз (ММП) в тканях ресничной мышцы [2]. ММП представляют собой семейство энзимов, обладающих специфичностью по отношению к компонентам ЭЦМ, таким как коллаген, фибронектин и др. ММП секретируются как неактивные про-энзимы, экстрацеллюлярно они превращаются в активные ферменты, которые могут разлагать фибриллы коллагена, в результате чего происходит разрежение ЭЦМ. Вместе с тем эти препараты не оказывают влияния на ширину зрачка и аккомодацию, а также на продукцию внутриглазной жидкости [1, 9]. При лечении первичной открытоугольной глаукомы их гипотензивная эффективность составляет до 33%, эффективность β -адреноблокаторов – 25% [3].

Полученные результаты показывают более низкую гипотензивную эффективность этих лечебных средств при ювенильной глаукоме. Так, гипотензивная эффективность применения аналогов простагландина F2 α составила около 25%, β -адреноблокаторов – около 21%. Видимо, более низкая эффективность применения аналогов простагландина F2 α и β -адреноблокаторов при ювенильной глаукоме связана с выявленной диффузной аномальной реорганизацией соединительной ткани дренажной системы глаза,

характеризующейся сочетанием дегенеративно-дистрофических и очаговых фиброгенных изменений, определяющих функциональную несостоятельность соединительной ткани в целом. Патология соединительнотканной основы обуславливает дегенеративно-дистрофические изменения эндотелиальной выстилки дренажной системы глаза и интрасклеральных нервных волокон [10].

Таким образом, применение аналогов простагландина F2 α и β -адреноблокаторов при ювенильной глаукоме в качестве монотерапии оказалось менее эффективным, чем при первичной открытоугольной глаукоме.

Выводы.

1. Травопрост среди аналогов простагландинов обладает наиболее выраженным гипотензивным эффектом, латанопрост и тафлупрост показывают несколько меньшую и примерно одинаковую гипотензивную эффективность. Побочные эффекты аналогов простагландинов не оказывают значительного влияния на качество жизни пациентов и их отношение к лечению.

2. Тимолола малеат среди β -адреноблокаторов оказался более сильным гипотензивным лечебным средством по сравнению с бетаксололом при монотерапии ювенильной глаукомы.

Литература

1. Бунин А.Я. Метоболические факторы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. М., 1989. С. 9–12.
2. Ватсон Дж.Т. Травопрост – новый аналог простагландина для лечения глаукомы // Глаукома. 2005. № 3. С. 22–33.
3. Волков В.В. Алгоритм постановки диагноза глаукомы псевдонормального давления и методика амбулаторного введения больных // Глаукома. 2002. № 2. С. 3–10.
4. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: МИА, 2008. С. 131–132.
5. Егоров Е.А., Романова О.А. Перспективы применения аналогов простагландинов F2 α – латанопроста в гипотензивной терапии глаукомы // Вестник офтальмологии. 1998. № 4. С. 19–20.
6. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. 463 с.
7. Еричев В. П. Основные направления гипотензивного лечения больных первичной глаукомой // Русский офтальмологический журнал. 2000. Т. 1. № 1. С. 18–21.
8. Еричев В.П., Якубова Л.В. Опыт длительного применения ксалатана // Глаукома. 2003. № 3. С. 30–33.
9. Ермакова В.Н. Эффективность, переносимость и механизм гипотензивного действия ксалатана (латанопроста) при первичной глаукоме // Глаукома. 2006. № 1. С. 14–19.
10. Кулешова О.Н. Патоморфологические изменения дренажной зоны угла передней камеры при первичной ювенильной глаукоме // Офтальмология стран Причерноморья: Сб. научн. трудов. Краснодар, 2006. С. 255–257.
11. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы) // Клиническая офтальмология. 2007. Т. 8. № 4. С. 176–180.
12. Ang A., Reddy M.A., Shepstone L., Broadway D.C. Long term effect of latanoprost on intraocular pressure in normal tension glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 2004. Vol. 88. No. 5. P. 630–634.
13. European Glaucoma Society – Terminology & Guidelines for Glaucoma (European Guidelines). Glaucoma Society. 2nd ed. Savona Italy: Editrice DOGMA. 2003. Vol. 3. P. 3–26.
14. Fellman R.L., Sullivan E.K., Ratliff M. et al. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial // Ophthalmology. 2002. Vol. 109. No. 5. P. 998–1008.
15. Glaucoma: beta-blockers versus other medications. // Surv. Ophthalmol. 2002. Vol. 47. P. 63–73.