

Изменение глазной поверхности под влиянием длительного применения антиглаукомных препаратов (обзор литературы)

А.Е. Егоров, В.Ю. Огородникова

РГМУ

Changes of an ocular surface after long-term administration of antiglaucomatous drugs (Literary review)

A.E. Egorov, V.Yu. Ogorodnikova

GOU VPO Russian State Medical University of Roszdrav, Moscow

This review summarizes data on influence of long-term administration of topical hypotensive drugs on the condition of corneal cells and pachymetric indices in glaucoma patients.

Глаукома неуклонно занимает лидирующее положение среди причин слепоты в России и мире. Единственным патогенетически доказанным способом замедления прогрессирования процесса является понижение уровня внутриглазного давления (ВГД) ниже толерантного. С этой целью длительное время применяются местные гипотензивные препараты, которые могут оказывать воздействие на глазную поверхность и структуры переднего отрезка глаза, вызывая их изменение. Подобные преобразования могут приводить к искажению результатов исследования, ухудшению течения заболевания, что в дальнейшем снижает качество жизни пациента.

Влияние центральной толщины роговицы (ЦТР) на результаты тонометрии было неоднократно раскрыто в исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов [13,14]. Так, Егоров Е.А. и Васина М.В. (2006), проанализировав данные пахиметрии и уровня ВГД 269 пациентов, определили, что средняя величина ЦТР данной выбранной группы составляет 548 мкм и соответствует уровню ВГД 17,5 мм рт.ст., а изменение показателя на 10 мкм приводит к отклонению данных тонометрии на 0,63 мм рт.ст. [2]. Von Eicken J., et al. (2006) указывают на подобное соотношение параметров – 1 мм рт.ст. на каждые 0,25 мкм толщины роговицы [30].

Известно, что в процессе естественного старения происходят необратимые изменения роговицы, которые проявляются истончением и уплотнением роговой оболочки, разрыхлением эндотелия на периферии десцеметовой оболочки и ее друзоподобным утолщением, напылением пигмента на задней поверхности роговицы. К признакам старения следует отнести также некоторое снижение ее чувствительности [7]. Интенсивность и распространенность старческих изменений роговицы значительно варьируют. Так, авторами было обнаружено, что количество клеток заднего эпителия на единицу площади убывает от

18 до 80 лет примерно в 4 раза (с 4059 до 1098 на мм²). В возрастных группах от 18 до 40 лет количество клеток заднего эпителия сохраняется примерно на одном уровне, после 40 лет наблюдается незначительная их потеря (примерно с 3350 до 2580), а с 60 до 80 лет – резкое уменьшение, примерно с 2090 до 1090 клеток на 1 мм² поверхности. Ранее Bourne W.M., Kaufman H.E. (1976) уже указывали на подобную тенденцию разрежения эндотелия, проанализировав показатели, полученные с помощью зеркальной микроскопии 40 здоровых добровольцев [12]. Параллельно изменениям корнеальной зоны обнаружены возрастные преобразования трабекулярной сети и аксонов зрительного нерва [8,17].

При глаукоме установлено несколько механизмов снижения плотности эндотелиальных клеток роговицы – гибель вследствие колебания ВГД, усиление процессов апоптоза (выключение механизмов поддержания жизнедеятельности клетки), «изнашивание» (снижение способности эндотелиоцитов к поддержанию структурной целостности) [9]. Был проведен анализ изменения плотности и морфологии эндотелиального слоя при различных стадиях глаукомы [5,6]. В контрольной группе плотность клеток составила $2407,53 \pm 26,93$ кл/мм², при начальной стадии глаукомы $2385,49 \pm 20,48$ кл/мм², на развитой – $2308 \pm 20,81$ кл/мм², далекозашедшей – $2234,54 \pm 35,04$ кл/мм² и терминальной – $2199,87 \pm 26,00$ кл/мм². Таким образом, была установлена отрицательная корреляция плотности эндотелиоцитов с развитием глаукомного процесса – т.е. с прогрессированием заболевания происходит разрежение эндотелиального слоя роговицы. Кроме того, авторами был проведен анализ состояния эндотелия в зависимости от проводимого лечения. Так, инстилляции гипотензивных препаратов привели к уменьшению его среднего уровня до $2347,5 \pm 22,86$ при $2407,53 \pm 26,93$ кл/мм² в контроле ($p=0,031$), проведение ранее проникающей хирургии до $2149,47 \pm 62,24$ кл/мм² ($p=0,007$).

Длительная терапия глаукомы препаратами различных фармакологических групп способна неоднозначно влиять на показатели пахиметрии пациентов. Дорзоламид, усиливая насосную функцию роговичного эндотелия, вызывает отек стромы и увеличение толщины роговицы только в первый день применения [23]. Не было выявлено изменения количества эндотелиальных клеток, а также нарушения чувствительности роговицы при продолжительном воздей-

ствии препарата. Lass J.H. et al. (1998), сравнивая степень влияния дорзоламида, тимолола и бетаксолола на плотность эндотелиоцитов и ЦТР, не обнаружили статистически значимых различий через 12 мес. применения [25]. В соответствии с полученными данными, потеря эндотелиальных клеток на фоне лечения дорзоламидом, тимололом и бетаксололом продолжительностью в 1 год составила 3,6, 4,5 и 4,2% соответственно. Также средняя толщина роговицы изменилась на 0,47, 0,25 и 0,38% соответственно. В работе Kass M.A. et al. (2002) не обнаружено отклонений величины ЦТР и плотности эндотелиоцитов после использования 2% азопта в течение 1 года [24]. Необходимо учитывать, что азопт является сильным селективным ингибитором изоинзима карбоангидразы II, которая имеется в эндотелии роговицы, но очень слабым ингибитором изоинзима карбоангидразы I, которая также присутствует в этой области. Длительное наличие высокой концентрации азопта может приводить к ингибированию ферментной активности эндотелия с результирующим увеличением толщины роговицы и воздействием на эндотелиальные клетки [5]. Данные о продолжительном лечении ингибиторами карбоангидразы (ИКА) противоречивы. Inoue K., et al. (2003) обнаружили статистически значимое изменение ЦТР с 530 ± 33 мкм до 537 ± 34 мкм без влияния на морфологию эндотелия после 3 мес. терапии 1%-ным дорзоламидом [21]. Другое 18-месячное исследование ИКА с использованием 1%-ного бринзоламида не показало влияния препарата на толщину роговицы и плотность эндотелиоцитов [20].

Неоднозначны результаты исследований влияния аналогов простагландинов на передний отрезок глаза. Lass J.H. et al. (2001) не обнаружили статистически значимой разницы изменения толщины роговицы и плотности эндотелия на фоне лечения латанопростом 0,005%, тимололом 0,5% и фиксированной комбинацией латанопрост 0,005% – тимолол 0,5% [26]. Средняя величина потери эндотелиоцитов составила $0,3 \pm 2,2\%$, $0,0 \pm 2,5\%$ и $0,1 \pm 1,8\%$, а снижение толщины роговицы $1,1 \pm 2,5\%$, $0,2 \pm 3,1\%$ и $1,0 \pm 2,0\%$ соответственно вышеуказанным группам. Гипотензивный эффект аналогов простагландинов связан с активацией матриксных металлопротеиназ (ММП) и усилением увеосклерального оттока [28]. Сокращение толщины цилиарного тела с 668 ± 117 мкм до 614 ± 147 мкм выявлено на фоне применения латанопроста 0,005% в течение 8 нед. [31]. Активация ферментов в корневой области может влиять на ЦТР. Stefan C. et al. (2007) обнаружили уменьшение толщины роговицы после инстилляций травопроста 0,004% и латанопроста 0,005% при использовании в течение 3 мес. [29]. Исходные показатели пахиметрии в обеих группах были одинаковые и составили $521 \pm 28,54$ мкм и $522 \pm 27,52$ мкм соответственно. На фоне лечения выявлено статистически значимое снижение ЦТР до $515,04 \pm 27,59$ мкм и $517,98 \pm 27,86$ мкм соответственно. Narasimowycz P.J. et al. (2007) подтвердили результаты своих коллег, обнаружив уменьшение величины ЦТР на 6,9 мкм ($p < 0,001$) после 6 нед. применения травопроста 0,004% [18]. По сведениям Hatanaka M. et al. (2009), лечение простагландинами приводит к истончению роговицы [19]. В группе биматопроста 0,03% обнаружено сокращение ЦТР до $540 \pm 35,9$ мкм по сравнению с базовым измерением $544,41 \pm 35,4$ мкм

($p = 0,039$); в группе травопроста 0,004% $532,25 \pm 30,4$ мкм против $538,47 \pm 32,0$ мкм ($p = 0,009$) и в группе латанопроста 0,005% $543,88 \pm 35,6$ мкм $548,57 \pm 32,4$ соответственно ($p = 0,036$). Примечательна работа Bafa M. et al. (2009), в которой опубликованы результаты 2-летнего исследования влияния аналогов простагландинов на ЦТР у пациентов с впервые выявленной глаукомой [10]. Таким образом авторам удалось исключить воздействие предшествовавшей терапии на глазную поверхность. В соответствии с полученными данными, увеличение толщины роговицы после 2-летнего применения биматопроста 0,03% достигало 8,83 мкм ($p < 0,001$), тогда как травопрост 0,004% и β -блокаторы не оказали статистически значимого влияния. Возможной причиной этого явления, по предположению исследователей, является наиболее низкая концентрация бензалкония хлорида (БАК) в составе биматопроста – консерванта, используемого для стабилизации препарата.

В последние годы ведется активное изучение влияния консервантов, входящих в состав местных гипотензивных средств, на глазную поверхность. Известно, что БАК оказывает токсическое действие на клетки эпителия, индуцируя оксидативный стресс, воспаление, апоптоз, в конечном итоге приводя к их гибели [18]. Кроме того, вещество разрушает липидный слой слезной пленки, приводя к ее ускоренной испаряемости. Клинически это проявляется развитием синдрома сухого глаза: ощущение дискомфорта после инстилляций испытывают 43% пациентов, жжение возникает у 40% пациентов, чувство инородного тела – у 23% и зуд – у 18% пациентов, длительное время получающих антиглаукомные препараты с содержанием бензалкония хлорида [3,4,11]. Дискомфорт от лечения снижает уровень комплаентности, ухудшает качество жизни больного. Учащение обращаемости за медицинскими осмотрами в связи с развитием побочных эффектов, необходимость замены препарата, потребность в дополнительном назначении увлажняющих средств приводит к повышению стоимости терапии [11]. Кроме того, имеются данные о снижении эффективности хирургического лечения глаукомы, а также о повышенном риске развития катаракты после продолжительного использования местных гипотензивных препаратов [11,15,16]. Вышеперечисленные обстоятельства выявляют актуальность разработки и внедрения медикаментозных средств с содержанием менее токсичных консервантов либо без их применения. В работе Liang H. et al. (2008) латанопрост 0,005% и БАК 0,02% показали выраженное токсическое действие на глазную поверхность испытываемых животных, тогда как тафлюпрост без консервантов не проявил подобного влияния на цитологию корневой и конъюнктивальной зон [27]. Kahook M.Y. и Noeker R.J. (2008) провели сравнение латанопроста с 0,02% БАК и травопроста с консервантом SofZia, обнаружив значимое поражение роговичного эпителия в образцах первой группы [22]. Клинические исследования препаратов требуют более длительного наблюдения и тщательного контроля.

Таким образом, остается очевидным, что в связи с внедрением новых средств и применением современных технологий эффект продолжительной местной гипотензивной терапии на передний отрезок глаза требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Ткаченко Н.В. Изменения конъюнктивы и роговицы у пациентов с глаукомой на фоне местной гипотензивной терапии // Сб. научн. труд. VIII Всероссийск. школы офтальмол. М., 2009. С. 45–54.
2. Егоров Е.А., Васина М.В. Влияние толщины роговицы на уровень внутриглазного давления среди различных групп пациентов // Клин. офтальмол. 2006. № 1. С. 16–19.
3. Еричев В.П., Филиппова О.М., Ловпаче Дж.Н., Василенкова Л.В. Синдром «сухого глаза» и местная гипотензивная терапия глаукомы // Офтальмология в Белоруссии. 2009. № 1. С. 123–126.
4. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю. Бета-блокаторы в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Преимущества и недостатки: Обзор // Офтальмология. 2008. № 4. С. 4–17.
5. Марченко Л.Н., Рожко Ю.И., Далидович А.А., Ленкова Ж.И. Изменения плотности и морфологии клеток эндотелия роговицы при различных стадиях глаукомы // Офтальмология в Белоруссии. 2009. № 1. С. 17–23.
6. Рожко Ю.И. Эндотелий роговицы в зависимости от проводимого лечения и его связь с морфофункциональным статусом зрительного анализатора при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома: теории, тенденции, технологии: Сб. науч. статей. М., 2009. С. 508–513.
7. Румянцев О.А., Спивак И.А. Изменение морфологической структуры роговицы человека с возрастом // Клин. офтальмол. 2004. № 4. С. 158–161.
8. Alvarado J., Murphy C., Polansky J., Juster R. Age-related changes in trabecular meshwork cellularity // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1981. Vol. 21. № 5. P. 714–727.
9. Ang G.S., Bochmann F., Townend J., Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma // J. Glaucoma. 2008. Vol. 17. № 4. P. 259–262.
10. Bafa M., Georgopoulos G., Mihai C. The effect of prostaglandin analogues on central corneal thickness of patients with chronic open-angle glaucoma: a 2-year study on 129 eyes // Act. Ophthalmol. 2009. Vol. №. P. 1–4.
11. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma // Act. Ophthalmol. 2008. Vol. 86. № 7. P. 716–726.
12. Bourne W.M., Kaufman H.E. Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo // Am. J. Ophthalmol. 1976. Vol. 81. № 3. P. 319–323.
13. Brandt J.D., Beiser J.A., Gordon M.O., Kass M.A. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study // Am. J. Ophthalmol. 2004. Vol. 138. № 5. P. 717–722.
14. Brandt J.D., Gordon M.O., Beiser J.A., et al. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study // Ophthalmology. 2008. Vol. 115. № 9. P. 1550–1556.
15. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery // Arch. Ophthalmol. 1994. Vol. 112. № 11. P. 1446–1454.
16. Chandrasekaran S., Cumming R.G., Rochtchina E., Mitchell P. Associations between elevated intraocular pressure and glaucoma, use of glaucoma medications, and 5-year incident cataract: the Blue Mountains Eye Study // Ophthalmology. 2009. Vol. 113. № 3. P. 417–424.
17. Gottanka J., Johnson D.H., Martus P., Lutjen-Drecoll E. Severity of optic nerve damage in eyes with POAG is correlated with change in the trabecular meshwork // J. Glaucoma. 1997. Vol. 6. № 2. P. 123–132.
18. Harasymowycz P.J., Papamatheakis D.G., Ennis M. Relationship between Travoprost and central corneal thickness in ocular hypertension and open-angle glaucoma // Cornea. 2007. Vol. 26. № 1. P. 34–41.
19. Hatanaka M., Vessani R.M., Elias I.R. The effect of prostaglandin analogs and prostamide on central corneal thickness // J. Ocular Pharm. Ther. 2009. Vol. 25. № 1. P. 51–53.
20. Iester M. Brinzolamide // Expert. Opin. Pharmacother. 2008. Vol. 9. № 4. P. 653–662.
21. Inoue K., Okugawa K., Oshika T., Amano S. Influence of dorzolamide on corneal endothelium // Jpn. J. Ophthalmol. 2003. Vol. 47. № 2. P. 129–133.
22. Kahook M.Y., Noecker R.J. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears // Cornea. 2008. Vol. 27. № 3. P. 339–343.
23. Kaminski S., Hommer A., Koyuncu D. Influence of dorzolamide on corneal thickness, endothelial cell count and corneal sensitivity // Act. Ophthalmol. Scand. 1998. Vol. 76. № 1. P. 78–79.
24. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2002. Vol. 120. № 6. P. 701–713.
25. Lass J.H., Khosrof S.A., Laurence J.K. A double-masked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol. Dorzolamide Corneal Effects Study Group // Arch. Ophthalmol. 1998. Vol. 116. № 8. P. 1003–1010.
26. Lass J.H., Eriksson G.L., Osterling L., Simpson C.V. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol, and timolol: a double-masked, randomized, one-year study // Ophthalmology. 2001. Vol. 108. № 12. P. 264–271.
27. Liang H., Baudouin C., Pauly A., Brignole-Baudouin F. Conjunctival and corneal reactions in rabbits following short- and repeated exposure to preservative-free tafluprost, commercially available latanoprost and 0,02% benzalkonium chloride // Br. J. Ophthalmol. 2008. Vol. 92. № 9. P. 1275–1282.
28. Schachar-Hatchabel U., Lindsey J., Weinberg R. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow // Curr. Opin. Ophthalmol. 2000. Vol. 11. № 2. P. 112–115.
29. Stefan C., Dumitrica D.M., Tebeanu E. Prostaglandin analogues and central corneal thickness // Oftalmologia. 2007. Vol. 51. № 4. P. 95–99.
30. Von Eicken J., Kohlhaas M., Stodtmeister R., Hoh H. The role of pachymetry in routine glaucoma diagnosis // Klein. Monbl. Augenheilkd. 2006. Vol. 223. № 2. P. 117–130.
31. Vyborny P., Hejsek L., Sicakova S., Pasta J. Changes of the thickness of the ciliary body after the latanoprost 0,005% application // Cesk. Slov. Oftalmol. 2007. Vol. 63. № 6. P. 415, 418–421.