

УДК 615.457.1, 614.272

ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ АНТИГЛАУКОМНОГО ДЕЙСТВИЯ**RATIONALE FOR THE CREATION OF AN OPHTHALMIC DOSAGE FORMS OF GLAUCOMA COMBINED ACTION****Е.Т. Жилиякова, А.В. Агарина, М.Ю. Новикова
E.T. Zhilyakova, A.V. Agarina, M.Yu. Novikova***Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85**Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85**E-mail: 652681@bsu.edu.ru*

Аннотация. В данной статье представлена общая информация, характеризующая первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ), на долю которой приходится от 70 до 90% всех случаев заболевания глаукомой. Приведены статистические данные, отражающие заболеваемость данной патологией, как на территории Российской Федерации, так и в мире, а так же прогнозы и динамику увеличения пораженности населения. Так, в Российской Федерации насчитывается более 1 млн. больных глаукомой. Общая заболеваемость населения увеличивается с возрастом. В результате анализа литературных данных выявлено, что основными сопутствующими глазными заболеваниями являются: ангиосклероз (73%), катаракта (70%) и ангиопатия (68%). Так как лечение ПОУГ носит патогенетическую направленность, основные меры направлены на стабилизацию внутриглазного давления, а так же лечение сопутствующего заболевания. Одними из перспективных групп препаратов, на наш взгляд, являются аналоги простагландинов и селективных β -адреноблокаторов, а так же их комбинации.

Resume. This article provides general information characterizing the primary open angle glaucoma (POAG), which accounts for 70 to 90% of all cases of glaucoma. The statistical data that reflect the incidence of this pathology, both in the Russian Federation, and in the world, as well as forecasts and the dynamics of increasing prevalence population. For example, in Russia there are more than 1 million. Glaucoma patients. The overall incidence of the population increases with age. The analysis of the literature data revealed that the major eye diseases are associated: angiosclerosis (73%), cataract (70%) and angiopathy (68%). Since the treatment of POAG is pathogenetic orientation, the main measures aimed at stabilizing the intraocular pressure, as well as treatment of opportunistic diseases. One of the most promising groups of drugs, in our opinion, are prostaglandin analogues and selective β -blockers, as well as combinations thereof. **Keywords:** ophthalmology, glaucoma, medicines, eye drops.

Ключевые слова: офтальмология, глаукома, лекарственные препараты, глазные капли.
Keywords: ophthalmology, glaucoma, medications, eye drops.

Введение

Глаукома – группа хронических заболеваний глаз с различной этиологией, характеризующихся постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления (ВГД), вызванных нарушением оттока водянистой влаги из глаза и сопровождающихся триадой признаков: периодическим повышением ВГД, атрофией зрительного нерва и характерными изменениями поля зрения [Егоров, 2013]. Проблема глаукомы – одна из самых сложных и спорных в офтальмологии, остающейся, по сей день важной, как с медицинской, так и с социальной точки зрения.

В связи с различными патогенетическими механизмами, клиническими проявлениями и методами лечения глаукому классифицируют по различным признакам. Глаукома может быть врожденной и приобретенной. В зависимости от механизма нарушения оттока водянистой влаги выделяют открытоугольную и закрытоугольную формы глаукомы. Кроме того, в зависимости от наличия или отсутствия факторов, объясняющих подъемы ВГД, выделяют первичную и вторичную формы заболевания [Нестеров, Егоров, 2001].



Однако, наибольшее значение имеет первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), на долю которой приходится от 70 до 90% всех случаев. Большинство пациентов, страдающих данным заболеванием, нуждаются в пожизненной терапии противоглаукомными лекарственными средствами.

По данным Всемирной организации здравоохранения, количество глаукомных больных в мире доходит до 80-100 млн. человек, причем в ближайшие 10 лет этот показатель увеличится на 10 млн. человек. По данным Егорова [2013], в мире каждую минуту от глаукомы слепнет один человек, а каждые 10 минут – один ребенок [Егоров, 2013]. Результаты многочисленных исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости глаукомой.

Так, в Российской Федерации насчитывается более 1 млн. больных глаукомой. Общая заболеваемость населения увеличивается с возрастом: встречается у 0.1% больных в возрасте 40-49 лет, 2.8% - в возрасте 60-69 лет, у 14.3% - старше 80 лет. Более 15% человек из общего числа потеряли зрение от глаукомы [Мошетьова и др., 2006].

Лечение ПОУГ носит патогенетическую направленность. Основные направления лечебных мероприятий заключаются в снижении ВГД до толерантного уровня; устранении или уменьшении гипоксии глаза; коррекции нарушенного метаболизма; использовании цито- и нейропротекторов; а так же лечении тех сопутствующих заболеваний, которые оказывают неблагоприятное влияние на течение глаукоматозного процесса (сахарный диабет, гипотиреоз, сердечнососудистая недостаточность, сосудистая гипертония).

Внутриглазное давление может быть снижено медикаментозно, лазерным либо хирургическим методами. В большинстве случаев, первоначально для нормализации ВГД используется медикаментозное лечение и, если оно хорошо переносится больным, может продолжаться до тех пор, пока оно эффективно и обеспечивает стабилизацию заболевания. Если подобное лечение оказывается недостаточным, требуется лазерное и хирургическое вмешательство.

Так как глаукома является хроническим заболеванием, то, даже после успешно проведенной антиглаукоматозной операции, необходимо регулярное наблюдение за уровнем ВГД, состоянием диска зрительного нерва и полей зрения. При необходимости проводятся курсы поддерживающей консервативной терапии.

По влиянию на гидродинамику, все местные противоглаукомные препараты можно разделить на две группы: лекарственные средства, улучшающие отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) из глаза и средства, угнетающие ее продукцию [Егоров и др., 2004].

К средствам, улучшающим отток ВГД, относят миотики (пилокарпин), неселективные симпатомиметики (эпинефрин), аналоги простагландинов (латанопрост, травопрост, тафлупрост и др.). Средствами, угнетающими продукцию ВГЖ являются селективные симпатомиметики (клонидин), β -адреноблокаторы (тимолол, бетаксол, проксодолол и др.), а так же ингибиторы карбоангидразы (бринзоламид, дорзоламид).

В начале лечения назначается один из препаратов первого выбора (тимолол, латанопрост, пилокарпин), в случае неэффективности производится замена на другой препарат первого выбора или назначается комбинированное лечение. Наиболее рациональные комбинации антиглаукомных препаратов представлены в табл. 1 [Егоров и др., 2004].

Таблица 1
Table. 1

Рациональные комбинации противоглаукомных препаратов
Rational combination of antiglaucoma drugs

Основной препарат	Дополнительный препарат
1	2
β -адреноблокаторы	Холинэргические средства
	Симпатомиметики
	Аналоги простагландинов
	Местные ИКА
Холинэргические средства	β -адреноблокаторы
	Местные ИКА
Аналоги простагландинов	β -адреноблокаторы
	Местные ИКА
Местные ИКА	β -адреноблокаторы
	Простагландины
	Симпатомиметики

Из табл. 1 видно, что во всех примерах рациональных комбинаций противоглаукомных лекарственных средств представлены β -адреноблокаторы, что выделяет их как важное звено противоглаукомной терапии.

Следует отметить, что врачами-офтальмологами чаще назначаются именно комбинации препаратов, а не использование комбинированного средства (сочетание препаратов разных групп в одном флаконе). Назначение комбинированного препарата, как правило, дает более выраженный гипотензивный эффект, облегчает режим закапывания и уменьшает кратность инсталляций, что в свою очередь, положительно сказывается на приверженности больных ПОУГ к лечению и, как следствие, позволяет более длительно сохранять зрительные функции.

При выборе препарата, который будет использоваться для поддержания уровня ВГД, стоит учитывать его влияние на течение сопутствующего глаукоме заболевания. Согласно исследованию Ким [2013], из сопутствующих глазных заболеваний у пациентов преобладают сосудистая патология сетчатки и катаракта. В табл. 2 приведены наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания при глаукоме.

Таблица 2
Table. 2

Преобладающие сопутствующие патологии, наблюдаемые при ПОУГ
The predominant comorbidities observed in PAOG

Сопутствующее заболевание	Частота, %
Глазное заболевание	
Ангиосклероз	73
Катаракта	70
Ангиопатия	68
Миопия	9
Системное заболевание	
Атеросклероз	80
Ишемическая болезнь сердца	73
Гипертоническая болезнь	58

Как показывает табл. 2, во всех исследованных автором группах, у больных имелась и сопутствующая соматическая патология. Чаще всего наблюдались заболевания сердечно-сосудистой системы – атеросклероз и ишемическая болезнь сердца.

Кроме того, глаукому можно рассматривать как нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей нейропатией, патологическими изменениями полей зрения и гибелью нервных клеток сетчатки, что вызвано повышением ВГД. Однако, снижение ВГД не может служить гарантией стабилизации глаукомного процесса. Следовательно, нейропротекция является одним из направлений терапии данного заболевания.

Алексеев и Егоров [2004] выделяют прямые (супероксиддисмутаза, бетаксоллол, цимедины) и непрямые нейропротекторы (эмоксипин и гистохром, витамины, цитохром С, семакс) [Алексеев, Егоров, 2004]. Стоит отметить так же нейропротекторный эффект препаратов группы аналогов простагландинов, который проявляется в ингибировании апоптоза и поддержании жизнеспособности нервных клеток.

Так как при глаукоме ярко выражены гемодинамические нарушения, целесообразно использование препаратов, способных их корректировать. Подобная терапия включает в себя пероральный прием антагонистов кальция и антиагрегантов, а также такие местные средства, как бетаксоллол и аналоги простагландинов (латанопрост, тафлупрост).

Особого внимания при создании офтальмологической комбинированной лекарственной формы антиглаукомного действия заслуживает выявление и минимизирование побочных эффектов, наблюдаемых в ходе терапии. Так, согласно исследованию Надер Самих Ел Хаж [2012], побочные эффекты были зарегистрированы у 69.1% опрошенных больных ПОУГ. В основном пациенты отмечали появление дискомфорта (33.8%), ощущения инородного тела (30.9%), сухости (31.9%), жжения (31.7%) и покраснения (11.9%), а также ухудшение зрения (8.6%) после инсталляций гипотензивных препаратов. Реже были отмечены зуд (7.4%), усиление роста ресниц (6.5%) и усиление пигментации радужки (2.3%) [Надер Самих Ел Хаж, 2012].

Ощущения дискомфорта, инородного тела, сухости, жжения и покраснения, вероятно, обусловлены развитием сопутствующего синдрома «сухого глаза», который встречается в 90% случаев у больных ПОУГ, длительно использующих местные гипотензивные препараты. В основном, указанные побочные эффекты были отмечены пациентами, использовавшими препараты группы неселективных β -адреноблокаторов (40.0%), для которых помимо местных, характерно наличие об-



щих нежелательных эффектов со стороны сердечнососудистой и дыхательной систем: брадикардия (4.6%), аритмия (4.3%) и затруднение дыхания (2.9%) [Надер Самих Ел Хаж, 2012].

При использовании аналогов простагландинов побочные эффекты были отмечены в 28.9% случаев. Как правило, для данной группы лекарственных средств характерно развитие местных побочных эффектов, таких как гиперемия, ощущение дискомфорта, усиление роста ресниц и пигментации радужки. Изменение цвета радужки вызывается повышением количества коричневого пигмента за счет увеличения числа меланосом в меланоцитах стромы радужки. В то же время, отсутствие выраженных системных побочных эффектов у аналогов простагландинов, делает их назначение приоритетным по сравнению с препаратами других групп.

С учетом низкой комплаентности больных ПОУГ (65.2% не привержены лечению и используют назначенные местные гипотензивные препараты нерегулярно) [Надер Самих Ел Хаж, 2012], которая вызвана (помимо забывчивости и низкой информированности о собственном заболевании), неудобством частых инстилляций несколькими препаратами и высокой частотой побочных эффектов, рационально создание комбинированной противоглаукомной лекарственной формы, способной устранить эти проблемы. Данный офтальмологический лекарственный препарат должен обладать оригинальным составом, пролонгацией эффекта, оказывать нейропротекторный эффект и восстанавливать гемодинамику, корректировать наиболее частый побочный эффект (синдром «сухого глаза») основных действующих веществ и оказывать влияние на течение сопутствующих заболеваний (катаракта, ангиопатия). Данным требованиям, с нашей точки зрения, будет удовлетворять комбинация аналога простагландинов – латанопроста и селективного β -адреноблокатора – бетаксолола, зарегистрированных в РФ.

По данным ВОЗ, латанопрост входит в перечень наиболее важных медикаментов, необходимых в базовой системе здравоохранения.

Простагландины обладают, прежде всего, опосредованной нейропротекцией за счет эффективного гипотензивного действия. Однако показано, что латанопрост вызывает и прямую нейропротекцию, подтвержденную в эксперименте *in vitro* и *in vivo*. В эксперименте на крысах инстилляцией латанопроста предотвращали апоптоз ганглиозных клеток сетчатки. Препарат поддерживает жизнеспособность ганглионарных клеток и существенно снижает количество апоптозно измененных клеток в сетчатке. Подобный эффект латанопроста может быть связан с ингибированием каспазы-3 (фермента, индуцирующего процессы апоптоза) посредством активации протеинкиназы [Егоров, Брежнев, 2014].

Существуют гипотезы о вторичном нейропротекторном действии аналогов простагландинов за счет влияния на параметры глазного кровотока (в области диска зрительного нерва). В ряде исследований показано улучшение гемодинамики зрительного нерва при назначении латанопроста.

Дополнительный компонент — β -адреноблокатор бетаксолол способен, помимо основного, оказывать мембраностабилизирующий эффект, обеспечивать сохранение и улучшение кровообращения в зрительном нерве, а так же оказывать прямое нейропротекторное действие [Boles, 2004].

Наиболее часто нейропротекторный эффект связывают со способностью препарата расширять внутриглазные сосуды, что ведет к толерантности зрительного нерва к повышению ВГД у пациентов с ПОУГ, как в начальной, так и развитой стадиях [Егоров, Брежнев, 2014].

В качестве вспомогательного вещества рационально использовать производные метилцеллюлозы, обладающие высокой вязкостью для создания пролонгирующего эффекта. К таким высокомолекулярным соединениям (ВМС) можно отнести гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу и другие вещества. Кроме того, введение ВМС будет снижать побочные эффекты, характерные для состояния синдрома «сухого глаза», который развивается в 90% случаев у больных, длительно использующих местные гипотензивные препараты. Таким образом, разработка состава и технологии комбинированного пролонгированного лекарственного средства для лечения глаукомы может снизить потребность российского потребителя в импортных дорогостоящих препаратах этой группы.

Список литературы References

- Егоров Е.А. 2013. Глаукома. Национальное руководство. М., ГЭОТАР Медиа, 824.
Egorov E.A. 2013. Glaukoma. Nacionalnoe rukovodstvo [Glaucoma. National leadership]. М., GEOTAR Media, 824. (in Russian)
Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. 2004. Офтальмология - М., ГЭОТАР-МЕД, 464.
Egorov E.A., Astahov Ju.S., Stavickaja T.V. 2004. Oftalmologija [Ophthalmology]. М., GEOTAR-MED, 464. (in Russian)
Егоров Е.А., Брежнев А.Ю. 2014. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. Русский медицинский журнал, 2 (1): 108-112.

- Egorov E.A., Brezhnev A.Ju. 2014. Neiroprotekcija pri glaukome: sovremennye vozmozhnosti i perspektivy [Neuroprotection in glaucoma: modern possibilities and prospects]. 2 (1): 108-112. (in Russian)
- Кански Д. 2006. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ. М., Логосфера, 744. (Kanski D. 2003. Clinical ophthalmology. Elsevier Ltd, England. 750).
- Kanski D. 2006. Klinicheskaja oftalmologija: sistematizirovannyj podhod [Clinical Ophthalmology: a systematic approach]. М., Logosfera, 744. (Kanski D. 2003. Clinical ophthalmology. Elsevier Ltd, England. 750).
- Ким Т.С. 2007. Оптимизация прогнозирования клинического течения первичной открытоугольной глаукомы. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 26.
- Kim T.S. 2007. Optimizacija prognozirovanija klinicheskogo techenija pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy [Optimization of prediction of clinical course of primary open angle glaucoma]. Abstract. dis. ...cand. med. sciences. Moscow, 26. (in Russian)
- Надер Самих Ел Хаж. 2011. Влияние комплаентности на эффективность консервативного лечения больных первичной открытоугольной глаукомой. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 22.
- Nader Samih El Hazh. 2011. Vlijanie komplajentnosti na jeffektivnost' konservativnogo lechenija bol'nyh pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj.[The impact of compliance on the effectiveness of conservative treatment of patients with primary open-angle glaucoma] Abstract. dis. ...cand. med. sciences. St. Petersburg, 22. (in Russian)
- Мошетьова Л.К., Некстеров А.П., Егоров Е.А. 2006. Клинические рекомендации. Офтальмология. ГЭОТАР Медиа, 238.
- Moshetova L.K., Neksterov A.P., Egorov E.A. 2006. Klinicheskie rekomendacii. Oftal'mologija [Clinical guidelines. Ophthalmology]. GJeOTAR Media, 238. (in Russian)
- Boles. 2004. Differences in the long – term effect oftimolol and betaxolol on the pulsatile ocular blood flow. Surv. Ophthalmol., 38 (2): 118–124.