



## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАТАНОПРОСТА (КСАЛАТАН, PFIZER, США) В ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЫ

© Н. И. Курышева

Кафедра офтальмологии ИПК ФМБА России, Центр офтальмологии ФМБА России, Москва

✧ Цель настоящей работы — провести сравнительное исследование эффективности латанопроста (Ксалатан, Pfizer, США) и тимолола у больных ПЭГ и оценить возможности применения указанного простагландина в лечении ПЭГ. Под наблюдением находились 40 пациентов с впервые выявленной развитой ПЭГ в возрасте от 62 до 78 лет. На протяжении года 20 больных (28 глаз) получали инстилляцию 0,005 % латанопроста (Ксалатан, Pfizer, США) один раз в день, 20 пациентов (22 глаза) закапывали 0,5 % тимолол два раза в сутки. К окончанию наблюдения ВГД снизилось на 17 % и 13 % от исходного, соответственно в группах больных, лечившихся латанопростом и тимололом. У пациентов, лечившихся латанопростом (Ксалатан, Pfizer, США), спустя год объем экскавации ДЗН уменьшился с  $0,31 \pm 0,13 \text{ мм}^3$  до  $0,21 \pm 0,15 \text{ мм}^3$ , и произошло улучшение периметрических индексов. В целом отмечена стабилизация глаукомного процесса во всех случаях. Напротив, у пациентов, получавших тимолол, было зафиксировано ухудшение морфометрических и функциональных показателей: объем невральное ободка уменьшился с  $0,25 \pm 0,14 \text{ мм}^3$  до  $0,19 \pm 0,08 \text{ мм}^3$ , толщина слоя нервных волокон сетчатки уменьшилась с  $72,0 \pm 15,8 \text{ мкм}$  до  $65,0 \pm 11,3 \text{ мкм}$ , а периметрический индекс MD изменился с  $-5,30,13 \text{ dB}$  до  $-7,8 \pm 0,35 \text{ dB}$ . Прогрессирование глаукомы было отмечено в половине случаев при лечении тимололом. Полученные результаты позволяют рекомендовать латанопрост как препарат выбора в качестве монотерапии больным с впервые выявленной ПЭГ.

✧ **Ключевые слова:** псевдоэксфолиативная глаукома; трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ); латанопрост.

Псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ) по праву считается одной из ведущих причин слепоты в мире. Россия лидирует по числу больных ПЭГ среди всех пациентов, страдающих глаукомой. На сегодня лечение ПЭГ ничем не отличается от терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), несмотря на общепризнанный факт, что этому заболеванию присуще более тяжелое течение по сравнению с ПОУГ. Для ПЭГ характерны как более высокое ВГД, так и его значительные суточные колебания. Многими авторами отмечается крайне низкая эффективность всех видов лечения ПЭГ, включая местное медикаментозное.

В последние годы в литературе активно обсуждается вопрос о целесообразности применения простагландинов в лечении ПЭГ. Такой подход может показаться странным, если учесть, что одним из ведущих патогенетических механизмов ПЭГ является нарушение проницаемости гемато-офтальмического барьера (ГОБ) [1, 4, 6]. По последним данным литературы, в патогенезе ПЭГ присутствует механизм воспаления [16]. Известно, что простагландины увеличивают проницаемость ГОБ и тем самым могут усилить воспалительную реакцию. Поэтому их назначение при ПЭГ, на первый взгляд, кажется

проблематичным. Вместе с тем, есть наблюдения, что с одной стороны, закапывание простагландинов в глаз не приводит к повышению проницаемости ГОБ, по крайней мере у факичных пациентов [8], а с другой, в ряде публикаций продемонстрирована высокая эффективность такого простагландина, как латанопрост (Ксалатан, Pfizer, США), в лечении ПЭГ [10, 12]. Наши недавние исследования показали, что указанный препарат наряду с выраженным гипотензивным эффектом, обладает, по-видимому, нейропротекторными свойствами [3]. Эти наблюдения подтверждаются рядом экспериментальных исследований других авторов [7, 13, 15].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Цель настоящей работы — провести сравнительное исследование эффективности латанопроста (Ксалатан, Pfizer, США) и тимолола у больных ПЭГ и оценить возможности применения указанного простагландина в лечении ПЭГ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в течение года находились 40 больных, которым на момент начала данного исследования диагноз псевдоэксфолиативной глауко-

мы был установлен впервые. Возраст больных колебался от 62 до 78 лет (средний возраст  $65 \pm 7,3$  лет). Мужчин было 17, женщин — 23.

Основную группу составили 20 больных (28 глаз), которым был назначен 0,005 % раствор латанопроста (Ксалатан, Pfizer, США) по 1 капле один раз в день вечером. В группу сравнения вошли 20 пациентов (22 глаза), получавших 0,5 % раствор тимолола 2 раза в день. В парных глазах у всех отобранных нами пациентов также имелась ПЭГ, но в наблюдение были включены только глаза с развитой стадией заболевания, когда представлялось возможным ограничиться местной гипотензивной терапией. Глаза с другими стадиями ПЭГ или те случаи, где требовались лазерные и хирургические методы лечения, исключались из наблюдения.

Критериями исключения явились также переносимость препаратов (латанопроста или тимолола), сопутствующие глазные заболевания, особенно заднего отрезка глаза (диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация выраженных стадий, передняя ишемическая нейропатия и ее последствия и прочие состояния сетчатки и зрительного нерва, приводящие к стойкому снижению зрительных функций); аномалии диска зрительного нерва (ДЗН) (ямки, колобомы, миелиновые волокна, косое вхождение), а также ДЗН маленьких или, напротив, больших размеров (у всех больных площадь ДЗН находилась в пределах от 1,61 до 2,6 мм<sup>2</sup>) и имеющие выраженный миопический конус или стафилому; аномалии рефракции (миопия, гиперметропия выше 5,0 Д, астигматизм выше 3,0 Д); сопутствующая соматическая патология, требующая постоянного приема препаратов.

Все пациенты были проинформированы об их участии в исследовании и проинструктированы о необходимости регулярного закапывания назначенных капель и отказе от применения других глазных препаратов.

Обследование проводилось в сроки 1, 3, 6 месяцев и один год после начала лечения и включало в себя визометрию, рефрактометрию, аппланационную тонометрию, электронную тонографию, гониоскопию, биомикроскопию и офтальмоскопию.

Всем больным проводили конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию с использованием HRTII (Heidelberg Engineering) и оптическую когерентную томографию на приборе StratusOCT

3000 (Carl Zeiss Meditec). Поле зрения исследовали методом стандартной автоматизированной периметрии на периметре Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по пороговой программе 30–2.

В оценке структурных изменений ДЗН и СНВС обращали внимание на следующие показатели: объем невральное ободка и объем экскавации, а также отношение площади экскавации к площади диска, измеренные методом лазерной сканирующей офтальмоскопии. Наиболее важным параметром мы считали среднюю толщину слоя нервных волокон в перипапиллярной сетчатке (average thickness of retinal nerve fiber layer, RNFLT), измеренную методом оптической когерентной томографии (ОКТ).

При наблюдении в динамике учитывались данные регрессионного анализа, входящего в пакет программ ретинального томографа.

При анализе функциональных изменений учитывали основные периметрические индексы: среднее отклонение светочувствительности сетчатки (индекс MD), и паттерн стандартное отклонение (PSD).

Использование указанных методов позволило сопоставить исходное клинко-функциональное состояние глаз на момент начала наблюдения и сравнить динамику глаукомного процесса в обеих группах больных.

Для статистической обработки данных применяли программу «MS-Excel 2003». Для сравнения непрерывных переменных между группами использовали t-тесты Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании все больные хорошо переносили назначенное лечение. Мы не отмечали побочных эффектов в виде раздражения и покраснения глаз на фоне закапывания назначенных препаратов ни в одном случае. У всех больных было получено достоверное снижение офтальмотонуса: на фоне монотерапии латанопростом в среднем на 20 % в первый месяц, на 22 % через полгода и на 17 % через год. У пациентов, лечившихся тимололом, снижение ВГД было менее значимо: на 17 % через месяц, на 14 % через шесть месяцев и на 13 % от исходного через полгода (табл. 1). Эти результаты совпадают с нашими предыдущими наблюдениями за больными ПЭГ: постепенное снижение гипотензивного эффекта от местно применяемых препаратов происходит у них через полгода после начала лечения [2].

Таблица 1

Средние значения офтальмотонуса\* в различные сроки наблюдения

Группы больных	Этапы обследования			
	Исходные данные	1 мес.	6 мес.	12 мес.
Основная группа (Латанопрост)	$27,3 \pm 4,2$	$21,8 \pm 3,1$	$20,7 \pm 2,3$	$22,2 \pm 1,9$
Группа сравнения (Тимолол)	$25,8 \pm 3,4$	$21,4 \pm 1,9$	$22,3 \pm 3,1$	$23,1 \pm 1,6$

Примечание: в таблице приводятся средние значения тонометрического внутриглазного давления (мм рт. ст.)

Таблица 2

Динамика морфометрических и функциональных показателей за полгода на фоне местного гипотензивного лечения ПЭГ

Изучаемые параметры	Группы больных			
	Основная группа (Латанопрост)		Группа сравнения (Тимолол)	
	До начала лечения	К концу наблюдения	До начала лечения	К концу наблюдения
Отношение площади экскавации к площади диска (cup/disk area ratio)	$0,55 \pm 0,17$	$0,48 \pm 0,12$	$0,49 \pm 0,13$	$0,68 \pm 0,13^*$
Объем невральноего ободка (Rimvolume, мм <sup>3</sup> )	$0,23 \pm 0,15$	$0,25 \pm 0,13$	$0,25 \pm 0,14$	$0,19 \pm 0,08^*$
Объем экскавации (Cupvolume, мм <sup>3</sup> )	$0,31 \pm 0,13$	$0,21 \pm 0,15^{**}$	$0,29 \pm 0,13$	$0,26 \pm 0,18$
Толщина слоя нервных волокон (RNFLT, μм)	$75,0 \pm 13,1$	$78,0 \pm 23,3$	$72,0 \pm 15,8$	$65,0 \pm 11,3^{**}$
Периметрические индексы MD (dB)	$-5,8 \pm 0,23$	$-4,6 \pm 1,18^*$	$-5,3 \pm 0,13$	$-7,8 \pm 0,35^*$
PSD (dB)	$7,3 \pm 0,19$	$3,8 \pm 0,14^{**}$	$6,25 \pm 0,13$	$7,3 \pm 0,21$

\* — достоверность различия по сравнению с исходным показателем  $p < 0,05$ ; \*\* — достоверность различия по сравнению с исходным показателем:  $p < 0,005$

При анализе эффективности проводимого лечения принимали во внимание не только уровень снижения офтальмотонуса, но и динамику морфометрических показателей, отражающих состояние ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки, а также — функциональных показателей (периметрических индексов, табл. 2).

Результаты выявили улучшение морфометрических характеристик ДЗН и СНВС на фоне лечения латанопростом, причем улучшение обоих периметрических индексов (MD, PSD) носило достоверный характер, равно как и уменьшение объема экскавации ДЗН. Напротив, у больных ПЭГ, применявших в течение года тимолол, произошло достоверное увеличение отношения площади экскавации к площади ДЗН, уменьшение объема невральноего ободка и толщины СНВС, а также было отмечено снижение средней светочувствительности сетчатки.

Полученные данные не выявили положительной динамики заболевания у обследованных нами больных. Позитивным результатом мы считали, по крайней мере, стабилизацию глаукомной оптиконейропатии (ГОН). Важно подчеркнуть, что ни в одном случае у больных основной группы, мы не наблюдали прогрессирования ГОН. Примечательно, что лишь в двух случаях у больных, лечившихся латанопростом, к концу наблюдения потребовалось усиление местного гипотензивного режима (больным была назначена фиксированная комбинация латанопроста с тимололом).

Напротив, в половине случаев у пациентов, лечившихся тимололом, было зарегистрировано прогрессирование ГОН, в виду чего было принято решение об изменении тактики лечения: в пяти случаях пациенты были прооперированы, в двух — переведены на латанопрост, в четырех — направлены на лазерное лечение, после которого также был назначен латанопрост.

## ОСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование выявило более высокую эффективность латанопроста по сравнению с тимололом у больных ПЭГ, получавших местную гипотензивную монотерапию указанными препаратами в течение года. Эту эффективность мы оценивали двояко — с одной стороны, на фоне лечения латанопростом, было достигнуто более существенное снижение офтальмотонуса, чем у пациентов, получавших тимолол, с другой — во всех случаях при лечении латанопростом отмечалась стабилизация ГОН, в то время как на фоне лечения тимололом у половины больных заболевание прогрессировало.

Особенностью ПЭГ является то, что это — безусловно, ВГД-зависимая форма глаукомы. Из литературы следует, что у больных ПЭГ заболевание прогрессирует в течение пяти лет в 28 % при уровне ВГД ниже 17 мм рт. ст., а при средних значениях ВГД выше 20 мм рт. ст. — у 70 % [9].

Другой особенностью данного заболевания является более выраженная, по сравнению с ПОУГ, флуктуация ВГД в течение суток. В нашем исследовании мы не имели возможности проследить гипотензивный эффект проводимого лечения в различное время суток. Однако в литературе есть указания на то, что латанопрост значительно более эффективно, чем тимолол снижает ВГД при ПЭГ в 8 часов утра и в 2 часа дня, удерживая в целом стабильным офтальмотонус [10].

Одной из причин более низкой терапевтической эффективности тимолола по сравнению с латанопростом при ПЭГ, по-видимому, является тот факт, что тимолол в меньшей степени, чем латанопрост, ликвидирует суточные флуктуации ВГД. По данным Blickstein [5], только 8 % больных ПЭГ продолжали применять тимолол как монотерапию с достаточной эффективностью спустя три года после начала лечения, в то время как при ПОУГ эта цифра соста-

вила 33 %. Заметим, что эти результаты были опубликованы в 1982 году, когда простагландины еще не применялись.

Вместе с тем, результаты настоящего исследования показали меньшую гипотензивную активность изучаемых препаратов по сравнению с лечением ПОУГ, когда на фоне лечения латанопростом нам удавалось добиться снижения офтальмотонуса на 25 % от исходного, а при лечении тимололом — на 18 % [3]. При лечении ПЭГ эти цифры составили 20 % и 13 %, соответственно.

Как известно, основной причиной повышения ВГД при данном заболевании является избыточный синтез и отложение экстраклеточного фибриллярного материала в тканях дренажной системы глаза. Причины образования псевдоэкзофиативного материала на сегодня все еще не известны. Однако, согласно современным данным, ведущим патогенетическим фактором является дисбаланс между ферментами, расщепляющими экстраклеточный матрикс (матриксными металлопротеиназами, MMPs), и их ингибиторами (TIMPs). Причиной этого дисбаланса называют трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ 1. TGF- $\beta$ 1 не только снижает активность MMPs, но и повышает экспрессию их ингибиторов, таких как TIMP-2 и MMP-2.

В наших предыдущих исследованиях было показано, что для ПЭГ характерен повышенный синтез TGF- $\beta$ 1 [1]. Позднее другими авторами также было продемонстрировано высокое содержание TGF- $\beta$ 1 в водянистой влаге больных ПЭГ, что отличало их от пациентов с ПОУГ [16].

Известно, что латанопрост стимулирует деградацию экстраклеточного матрикса в тканях цилиарного тела путем активации и повышенного синтеза MMPs [14].

Недавние исследования с применением Ксалатана показали, что благодаря латанопросту порочный круг патогенеза ПЭГ с участием TGF- $\beta$ 1 может быть разорван. Действительно, на фоне применения данного препарата у больных ПЭГ определялись более низкие концентрации TGF- $\beta$  и MMP-2, чем у больных ПЭГ, лечившихся тимололом [11]. Более того, лечение латанопростом больных ПЭГ приводило к тому, что концентрация TGF- $\beta$ 1, MMP-2 и TIMP-2 снижалась до уровня, соответствующего тому, что определялся в контроле (норма). К настоящему времени это явление пока не совсем ясно, но можно предположить, что раннее назначение латанопроста у больных, с впервые установленной ПЭГ, позволит снизить образование патологических отложений во влаге и на поверхности трабекулярной сети и уменьшить скорость развития заболевания. Таким образом, лечение латанопростом уже сейчас обсуждается как патогенетически направленное при ПЭГ [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что применение латанопроста (Ксалатан, Pfizer, США) в виде монотерапии позволяет достичь стабилизации глаукомной оптиконеуропатии у больных ПЭГ по крайней мере в течение года. Это лечение оказалось существенно более эффективным по сравнению с применением тимолола. В свете полученных результатов, а также данных литературы, можно думать о целесообразности назначения латанопроста как препарата выбора у пациентов с впервые установленным диагнозом ПЭГ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курышева Н.И., Деев А.И., Долгина Е.В. Псевдоэкзофиативная глаукома: особенности патогенеза и клинических проявлений // Глаукома: проблемы и решения. Всероссийская научно-практическая конференция. — 2004. — С. 102–105.
2. Курышева Н.И., Южакова О.И., Трубилин В.Н., Капкова С.Г. Селективная лазерная трабекулопластика в лечении псевдоэкзофиативной глаукомы // Глаукома. — 2006, № 1. — С. 20–24.
3. Курышева Н.И., Ходак Н.А., Трубилин В.Н. Исследование нейрорепротекторного действия ксалатана в клинике // Глаукома. — 2008, № 2. — С. 35–40.
4. Arcieri E., Santana A., Rocha F. Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial // Arch. of Ophthalmol. — 2005. — Vol. 123, N 2. — P. 186–192.
5. Blika S., Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study // Acta Ophthalmol. — 1982. — Vol. 60, N 6. — P. 967–976.
6. Cellini M. Prostaglandin analogs and blood-aqueous barrier integrity: a flare cell meter study // Ophthalmologica. — 2004. — Vol. 218, N 5. — P. 312–317.
7. Drago F., Valzelli S., Emmi I., Marino A., Scalia C., Marino V. Latanoprost exerts neuroprotective activity in vitro and in vivo // Exp. Eye Res. — 2001. — Vol. 72, N 4. — P. 479–486.
8. Kazakova D., Diestelhorst M., Schlotzer U. A histopathological study of iris changes in pseudoexfoliative glaucoma in patients treated with xalatan // World Glaucoma Congress. — Singapore, 2007. — Abstract Book. — P. 173.
9. Konstas A., Hollo G., Akopov E., Teus M., Astakhov Y. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma // Arch. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 122, N 1. — P. 29–33.
10. Konstas A., Mylopoulos N. Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0,005 % compared to timolol maleate 0,5 % as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma // Eye. — 2004. — Vol. 18, N 9. — P. 893–899.
11. Konstas A., Koliakos G., Kanhardt A. et al. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humor of patients with exfoliative glaucoma // Exp. Eye Res. — 2006. — Konstas, A. G., 82, N 2. — P. 319–322.
12. Konstas A., Kozobolis V. Efficacy and safety of latanoprost versus travaprost in exfoliative glaucoma patients // Ophthalmology. — 2007. — Vol. 114, N 4. — P. 653–657.

13. Kudo H., Nakazawa T. Neuroprotective effect of latanoprost on rat retinal gangli cells // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2006. — Vol 244, N 8. — P. 1003–1009.
14. Lindsey J., Kashiwagi K., Boyle D., Weinreb R. Prostaglandins increase proMMP-1 and proMMP-3 secretion by human ciliary smooth muscle cells // Curr. Eye Res. — 1996. — Vol. 15, N 8. — P. 869–875.
15. Odani N., Seike H., Kurashima H. Protective effect of latanoprost on glutamate-induced cytotoxicity // World Glaucoma Congress. — Singapore, July 18–21, 2007. — Abstract Book. — P. 184–185.
16. Schlötzer-Schrehardt U., Zenkel M., Kuchle M., Naumann O. Role of transforming growth factor- $\beta$ 1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome // Exp. Eye Res. — 2001. — Vol. 73, N 6. — P. 765–780.

### THE NEW ADVANTAGES AND PERSPECTIVES OF LATANOPROST (XALATAN, PFIZER, USA) TREATMENT IN PSEUDOEXFOLIATION GLAUCOMA

*Kurysheva N. I.*

✧ **Summary.** The purpose of this study was to compare Latanoprost and Timolol therapeutic activity in

pseudoexfoliation glaucoma (PEG). Forty patients with moderate PEG aged from 62 до 78 were enrolled. The one year treatment included the instillation of one drop of Latanoprost 0.005 % once a day (20 patients) and Timololmaleat 0.5 % twice a day (20 patients). The IOP reduction rate in six months was 22 % and 17 % respectively for Latanoprost and Timolol and in twelve months — 17 % and 13 % respectively. The improvement of visual fields and morphometric parameters in Latanoprost group was observed in twelve months: the changes of perimetric indexes from  $-5.8 \pm 0.23$  dB to  $-4.6 \pm 1.18$  dB (MD) and from  $7.3 \pm 0.19$  dB to  $3.8 \pm 0.14$  dB (PSD); the cup volume of optic nerve head was reduced significantly: from  $0.31 \pm 0.13$  мм<sup>3</sup> to  $0.21 \pm 0.15$  мм<sup>3</sup>. In contrast to this in Timolol group the parameters have become worse: for rim volume this change was: from  $0.25 \pm 0.14$  мм<sup>3</sup> до  $0.19 \pm 0.08$  мм<sup>3</sup> and for perimetric indexMD: from  $5.30.13$  dB to  $7.8 \pm 0.35$  dB. We concluded that Latanoprost may be recommended as the first choice therapy in PEG.

✧ **Key words:** Pseudoexfoliative glaucoma; transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) latanoprost.

*Сведения об авторе:*

**Курышева Наталия Ивановна** — д. м. н., профессор, заведующая консультативно-диагностическим отделением Центра офтальмологии ФМБА России. 123098, Москва, ул. Гамален, 15. E-mail: e-natalia@list.ru.

**Kurysheva Nataliya Ivanovna** — MD, professor, head of diagnostic department of ophthalmological center, Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation. 123098, Moscow, Gamalei St., 15. E-mail: e-natalia@list.ru.