

# К вопросу о максимальной медикаментозной терапии глаукомы

**Глаукома – тяжелое заболевание глаза, которое в случае позднего выявления, а также в отсутствие адекватного лечения приводит к неминусовой слепоте. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество глаукомных больных в мире колеблется в пределах от 60,5 до 105 млн, причем в ближайшие 10 лет может увеличиться еще на 10 млн (Quigley H.A., Broman A.T., 2006).**

По данным ВОЗ, глаукома занимает 2-е место после катаракты в структуре причин потери зрения (13%). В 2016 г. экспертные комиссии Министерства здравоохранения Украины осмотрели около 24 тыс. человек с недостатками зрения. По результатам анализа состояния первичной инвалидности, интенсивный показатель составил 1,78 на 10 тыс. взрослого населения и 1,9 – на 10 тыс. трудоспособного; 74% людей с инвалидностью по зрению имеют нейродегенеративные заболевания, среди которых лидирует глаукома. Согласно материалам исследований, вероятность наступления слепоты на один глаз через 20 лет после возникновения заболевания и начала лечения составляет 27%, на оба глаза – 9%. По мнению ряда исследователей, ввиду обращения больных и дефектов профилактических осмотров имеющаяся статистика не отражает реальных масштабов распространенности глаукомы. Представленные в литературе сведения почти вдвое меньше предполагаемых расчетных показателей. Наиболее известным причинным и подающим лечению фактором риска для глаукомы является внутриглазное давление (ВГД). Это наиболее модифицируемый показатель, в связи с чем в настоящее время все ресурсы разработки антиглаукомных препаратов направлены на создание средств для снижения ВГД.

Первым выбором в лечении глаукомы в большинстве случаев являются препараты, уменьшающие ВГД. Несмотря на то что в наши дни выбор гипотензивных препаратов для терапии глаукомы значительно больше по сравнению с тем, что был доступен раньше, принципы лечения этого заболевания не изменились. И сегодня продолжают дискуссии о полезности таких понятий, как «целевое внутриглазное давление» и «максимальная медикаментозная терапия».

Целевой уровень ВГД устанавливается от параметров офтальмотонуса, который имел место перед началом лечения. Показатель целевого ВГД связан с повреждением сетчатки и зрительного нерва, тяжестью повреждения, факторами риска прогрессирования, ожидаемой продолжительностью жизни и потенциальными опасными

последствиями лечения. В целом ряде многоцентровых рандомизированных исследований показано, что начальная задача направлена на снижение ВГД на 20-50%. Более того, офтальмологи должны стремиться поддерживать ВГД в стабильном диапазоне, чтобы предотвратить дальнейшее повреждение зрительного нерва. Достижение целевого ВГД может потребовать агрессивного лечения и частой смены терапии. Целевой диапазон ВГД является динамичной концепцией, поэтому он должен быть индивидуализирован и постоянно переоцениваться с учетом стадии заболевания, факторов риска, ожидаемой продолжительности жизни и социальных обстоятельств пациента. При выборе лечения необходимо учитывать тот факт, что наиболее масштабные потери ганглиозных клеток сетчатки в процессе прогрессирования глаукомы происходят именно в начальной стадии, поэтому агрессивная терапевтическая тактика необходима с ранних стадий глаукомы.

Подобная концепция требует ответа на вопрос, что такое агрессивное лечение глаукомы и каким образом оно связано с понятием «максимальная медикаментозная терапия глаукомы». Термин «максимальная медикаментозная терапия глаукомы» унаследован с 1960-х годов. В то время максимальная медикаментозная терапия включала использование всех доступных препаратов для лечения глаукомы, а именно бета-блокаторов, миотиков, адреналина и пероральных ингибиторов карбоангидразы (КА), а также их комбинации. За последние 30 лет введено больше классов антиглаукомных препаратов, чем в предыдущие 100 лет, и этот процесс продолжается. Согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества 2014 года, препараты для лечения глаукомы делятся на средства 1-го и 2-го ряда. Препараты 1-го ряда, влияющие на уровень ВГД по механизму гипотензивного действия, можно разделить на следующие группы: вещества, уменьшающие выработку внутриглазной жидкости (ВГЖ), такие как  $\alpha$ -агонисты,  $\beta$ -блокаторы, селективные  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы КА, и вещества, стимулирующие увеосклеральный отток (синтетические простагландины,  $\alpha$ -агонисты).  $\beta$ -Блокаторы выпускаются

в виде 0,25% и 0,5% растворов. Тимолола малеат является неселективным блокатором  $\beta$ -адренергических рецепторов. Дорзоламид – высокоспецифичный неконкурентный и обратимый ингибитор КА-II, основного изофермента в отростках цилиарного тела, который регулирует образование ВГЖ в задней камере глаза. На фоне монотерапии дорзоламитом офтальмотонус снижается в среднем на  $6,8 \pm 0,9$  мм рт. ст., или на 25% от исходного уровня. Среди препаратов, уменьшающих ВГД, ингибиторы КА позиционируются как средства, благотворно влияющие на перфузию глаза.

Предложенный в 1996 г. бримонидина тартрат 0,2% в настоящее время применяется для снижения ВГД у пациентов с офтальмогипертензией и глаукомой. Бримонидин можно отнести к средствам прямого нейропротекторного эффекта с двойным механизмом действия (повышение уровня BDNF, антагонист NMDA-рецепторов)

Аналоги простагландинов на сегодня являются наиболее мощными лекарственными препаратами для снижения ВГД у больных глаукомой. Это связано с тем, что исключительно у синтетических простагландинов реализуется гипотензивного эффекта осуществляется за счет работы 2 путей оттока – трабекулярного и увеосклерального. Синтетические простагландины – не только самые мощные гипотензивные антиглаукомные препараты. Они обеспечивают снижение ВГД за счет стимуляции наиболее физиологичного двойного пути оттока камерной влаги. В настоящее время выделяют группу декосаноидов (унопростон 0,12%), простаноидов (латанопрост 0,005%, травопрост 0,004%, тафлюпрост) и простагмидов (биматопрост 0,03%). Известно, что выраженность гипотензивного действия синтетических простагландинов обусловлена степенью их сродства к FP-рецепторам. Ориентируясь на эти данные, можно судить об их эффективности в отношении снижения ВГД, а кроме того, о выраженности побочного действия. Травопрост по своей химической структуре имеет наибольшую степень сродства с FP-рецепторами, отсюда и его преимущества перед другими синтетическими простагландинами.



П.А. Бездетко

В настоящее время в арсенал офтальмологов Украины поступает препарат Травинор, в составе которого содержится 0,040 мг (40 мкг) травопроста, а также вспомогательные вещества (бензалкония хлорид, полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарат, трометамол, борная кислота, трилон Б, манит (Е 421), 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор соляной кислоты, вода для инъекций). Травинор<sup>®</sup> обеспечивает значительное снижение ВГД при применении однократной дозы. Гипотензивный эффект может сохраняться более чем 24 ч. Травинор<sup>®</sup> обладает выраженным нейропротекторным действием: увеличивает приток крови к диску зрительного нерва у животных после 7 дней местного применения в глаз (1,4 мкг 1 р/сут).

Внушительный арсенал гипотензивных препаратов многократно умножил варианты как монотерапии, так и комбинированного медикаментозного лечения глаукомы. Согласно определению, максимальная терапия при глаукоме – это искусство достижения наилучшего терапевтического результата с помощью лекарств, при этом следует избегать токсичности и неудобства для пациента. Наличие множества гипотензивных антиглаукомных препаратов предполагает создание значительного количества потенциальных комбинаций этих препаратов для усиления гипотензивного действия. В области максимизации терапии при глаукоме необходимо контролировать взаимодействие между лекарствами, пациентом и болезнью. При назначении 2-3 и даже 4 препаратов для снижения ВГД у больных глаукомой необходимо помнить о таких моментах.

- Вероятность побочных эффектов повышается с увеличением количества и дозы препаратов глаукомы.

- Дополнительные препараты могут не обеспечить ожидаемого снижения ВГД. Офтальмологические гипотензивные средства уменьшают давление на определенную величину. Второй гипотензивный агент оказывает понижающее действие на ВГД, уже сниженное первым агентом, и, следовательно, приводит к меньшему снижению давления, чем если бы использовался

## СПРАВКА «ЗУ»

На фармацевтическом рынке Украины доступны капли глазные Травинор<sup>®</sup> (АО «Киевский витаминный завод»). Действующее вещество препарата – травопрост (0,04 мг/мл), форма выпуска – флакон объемом 2,5 мл з контролем первого вскрытия.

Травопрост – аналог простагландина F2 $\alpha$ , является его полным селективным агонистом с высокой степенью родства с FP-рецепторами простагландина. Травопрост снижает ВГД, увеличивая отток ВГЖ по трабекулярной сетке и увеосклеральному пути. Снижение ВГД начинается примерно через 2 ч после применения препарата, а максимальный эффект достигается через 12 ч. Значительное снижение ВГД при применении однократной дозы может сохраняться в течение более чем 24 ч.

Данные по применению препарата Травинор<sup>®</sup> в сочетании с тимололом 0,5%, а также в комбинации с бримонидином 0,2% свидетельствуют о дополнительном действии препарата

Травинор<sup>®</sup> при его использовании с этими антиглаукомными препаратами. Клинических данных относительно его совместного применения с другими офтальмологическими гипотензивными лекарственными средствами нет. В экспериментальных исследованиях травопрост значительно увеличивал приток крови к диску зрительного нерва после 7 дней местного применения (1,4 мкг 1 р/сут).

Травинор<sup>®</sup> показан для снижения повышенного ВГД у пациентов с глазной гипертензией или открытоугольной глаукомой. Противопоказанием является повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата.

При использовании аналогов простагландинов наблюдались изменения со стороны периорбитального участка и кожи век, включая углубление борозды века. Травопрост может постепенно менять структуру ресниц (увеличение длины, толщины, пигментации и/или количества). Травинор<sup>®</sup> применяют у взрослых, включая пациентов пожилого возраста. Препарат

закапывают по 1 капле в конъюнктивный мешок (мешки) пораженного глаза (глаз) 1 раз в сутки. Оптимальный эффект достигается при введении дозы вечером.

После закапывания рекомендуется зажать носослезный канал или слегка закрыть веки. Это снижает системную абсорбцию лекарств, введенных в глаза, что может уменьшить вероятность возникновения системных побочных эффектов.

При использовании более чем одного офтальмологического средства для местного применения интервал между их инстилляцией должен составлять не менее 5 мин. В случае пропуска дозы лечение необходимо продолжить со следующей запланированной дозы, при этом доза не должна превышать капли в пораженный глаз (глаз) 1 раз в сутки.

Если происходит замена другого офтальмологического антиглаукомного средства на Травинор<sup>®</sup>, применение иного препарата следует прекратить и на следующий день начать лечение Травинором.

отдельно. И еще более неэффективным может быть добавление третьего препарата. Более того, процент снижения может быть не аддитивным, особенно если у 2 препаратов аналогичный механизм действия.

• Максимизация терапии, увеличение количества используемых гипотензивных препаратов требует того, чтобы пациент мог придерживаться назначений. Рост числа лекарств, кратности инстилляций связаны с дальнейшим снижением приверженности к лечению. Однократное или двухдневное дозирование меньше влияет на график пациента, чем дозирование от 3 до 4 раз в день.

• При использовании тонометра Гольдмана диапазон нормальных значений ВГД — от 11 до 21 мм рт. ст., в среднем 16 мм рт. ст. У конкретного пациента эти цифры могут отклоняться на 7-8 мм рт. ст. При использовании тонометра Маклакова показатели нормального ВГД находятся в пределах 12-25 мм рт. ст. Передозировка противоглаукомных гипотензивных препаратов и уменьшение ВГД ниже нормы как при монотерапии, так и при применении комбинации препаратов не представляется возможным.

Литература, основанная на методах доказательной медицины, может служить руководством при выборе одного или двух наиболее эффективных лекарств, тестируемых в исследуемой группе больных глаукомой. Максимальная терапия при лечении глаукомы часто называется максимально переносимой медикаментозной терапией. Современная философия лечения глаукомы заключается в том, чтобы сохранить зрительную функцию и поддержать на высоком уровне качество жизни человека (минимум побочных эффектов гипотензивных препаратов, неудобств режима лечения, последующих графиков, а также минимальное

воздействие социально-экономического бремени). Учитывая уменьшающийся с каждым дополнительным лекарственным средством гипотензивный эффект, редко бывает полезным, чтобы пациент получал больше двух антиглаукомных препаратов одновременно. При этом необходимость снижения ВГД остается. Решение этой непростой задачи лежит в плоскости создания комбинированных гипотензивных препаратов, так называемых фиксированных комбинаций. Фиксированные комбинации содержат 2, иногда 3 препарата с аддитивным действием. Помимо усиления гипотензивного эффекта, фиксированные комбинации:

- играют значительную роль в снижении кратности назначения гипотензивных препаратов;
- снижают воздействие консервантов, что улучшает переносимость терапии;
- устраняют эффект вымывания, связанный с недостаточным временным интервалом между несколькими инстилляциями;
- упрощают схемы лечения, что способствует соблюдению режима терапии и, в результате, стабилизации ВГД.

Наиболее частой является фиксированная комбинация  $\beta$ -блокатора и препарата простагландинового ряда. Популярность такой комбинации объясняется рядом естественных факторов: Известно, что гипотензивный эффект тимолола в ночное время снижен из-за естественного уменьшения продукции ВГЖ. В свою очередь, простагландины действуют круглосуточно, снижая уровень ВГД за счет увеличения увеосклерального оттока (Orzalesi N. et al., 2000).

Достаточно эффективно уменьшает ВГД комбинация бримонидина и  $\beta$ -блокатора. В последние годы появилась эффективная формула, не содержащая  $\beta$ -блокаторов, — комбинация бримонидина и бринзоламида.

Одной из востребованных в среде офтальмологов всего мира является комбинация дорзоламида и тимолола (Дорзитим®). Эта фиксированная комбинация понижает офтальмотонус в среднем на 33% от базового, а максимальное уменьшение уровня ВГД достигает 45%. Снижение ВГД начинается через 1 ч после однократной инстилляцией. Действие препарата достигает максимума через 4-6 ч и сохраняется в течение 24 ч; рекомендуемый режим применения — 2 р/день.

Влияние комбинации дорзоламида и тимолола на глазной кровоток стало предметом ряда исследований. В 2008 г. рассматривалась выраженность гипотензивного и гемодинамического действия тимолола малеата и дорзоламида в сравнении с таковым фиксированной комбинации указанных препаратов. В результате лечения в группе, получавшей фиксированную комбинацию дорзоламид/тимолол, существенно возрос кровоток в области нейроретинального пояса. Эти данные нашли подтверждение и в других исследованиях (Ohguro I., 2012; Martinez A., Sanchez-Salorio M., 2009). Также была отмечена более высокая антиоксидантная активность у комбинации дорзоламид/тимолол по сравнению с другими фиксированными комбинациями для снижения ВГД у больных глаукомой (Курьшева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П., 2013). Несмотря на преимущества комбинированных препаратов, фиксированные комбинации, согласно рекомендациям Европейского глаукомного общества (2014), должны применяться после монотерапии тем препаратом, который будет использован в фиксированной комбинации. Кроме того, в качестве первого выбора фиксированные комбинации могут применяться у больных глаукомой с изначально высоким ВГД.

Как видно из вышеизложенного, в отношении фиксированных комбинаций, используемых для снижения ВГД у больных глаукомой, накоплена достаточно полная доказательная база. Вместе с тем наличие фиксированных комбинаций ставит перед офтальмологами следующие задачи.

1. Использование фиксированной комбинации вместе с монопрепаратом, обладающим дополнительным механизмом действия. Например, комбинация дорзоламид/тимолол в сочетании с назначением синтетических простагландинов получила широкое распространение во всем мире.

2. Сочетанное применение 2 комбинаций, например синтетический простагландин/ $\beta$ -блокатор и бримонидин/бринзоламид.

При назначении максимальной медикаментозной терапии глаукомы необходимо учитывать, что, к сожалению, данных доказательной медицины по применению этой схемы лечения либо концепции «2 препарата — 3 или 4 лекарства» в настоящее время в офтальмологической литературе недостаточно, поэтому максимальное медикаментозное лечение глаукомы требует особого внимания офтальмолога. Это предполагает постоянный мониторинг динамики ВГД, зрительной функции, морфологических показателей сетчатки и зрительного нерва у больного глаукомой для того, чтобы не упустить время для выполнения европейского алгоритма лечения глаукомы и своевременного перехода к лазерным и хирургическим методам терапии этого заболевания. Время и эффективность максимально возможного гипотензивного лечения глаукомы по схеме «2 препарата — 3 или 4 лекарства» в настоящее время не установлены.

37

# Травінол®

Travoprost

Ефективне зниження ВОТ



Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичників і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.  
РП МОЗ України № ЦА/16877/01/01 від 03.08.2018.  
Виробник, АТ «Київський вітамінний завод», Місцезнаходження, Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38. www.vitamin.com.ua



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!