

## Исследование клинической эффективности аналогов простагландинов в фармакотерапии глаукомы

**Резюме.** Аналоги простагландинов являются препаратами первой линии в лечении первичной открытоугольной глаукомы. В последнее время больший интерес представляет изучение глазных капель, не содержащих консервантов. В работе изучали клиническую эффективность препаратов аналогов простагландинов (латанопрост 0,005%), содержащих и не содержащих консервант. Согласно исследованию латанопрост эффективно снижал уровень внутриглазного давления (ВГД): препарат, не содержащий консерванта (Монопрост), снизил ВГД на 43,51 % от исходного уровня, латанопрост, содержащий консервант, — на 38,99 %, что положительно влияло на динамику зрительных функций. Отмечено увеличение суммарного поля зрения у пациентов, принимавших латанопрост 0,005% без консерванта в течение 3 месяцев, на 10–30°, у пациентов 2-й группы, принимавших латанопрост 0,005% с консервантом, — на 5–10°. Полученные результаты и преимущества у пациентов в 1-й группе можно объяснить отсутствием токсического действия консерванта на трабекулу и нейтропротекторными свойствами латанопроста. Результаты проведенных нами исследований — теста Ширмера I, прокрашивания поверхности конъюнктивы и роговицы, определения времени разрыва слезной пленки, общее количество баллов OSDI-опросника свидетельствуют о преимуществах применения латанопроста 0,005% без консерванта у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в связи с отсутствием токсического действия на глазную поверхность, что открывает большие перспективы его применения.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; внутриглазное давление; простагландины; латанопрост; Монопрост; консерванты; глазная поверхность

### Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), являясь хроническим заболеванием, отмечающимся среди населения разных стран и разных возрастных групп, требует рационального длительного лечения и систематического контроля, важный элемент которого — достижение компенсированного внутриглазного давления (ВГД) и, как результат, стабилизация глаукомного процесса [1, 2]. Общее количество больных глаукомой в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, уже превышает 100 млн. Ежегодно регистрируется не менее 600 тыс. новых случаев слепоты из-за глаукомы [3]. Актуальность проблемы лечения глаукомы не вызывает сомнений. Довольно продолжительное время глаукома считалась преимуществен-

но хирургической патологией, а арсенал противоглаукомных препаратов для консервативного лечения до середины XX в. был ограничен пилокарпином, адrenaлином и некоторыми фосфорорганическими соединениями. Во второй половине XX в. терапия ПОУГ ассоциировалась в первую очередь с применением глазных капель тимолола малеат, и лишь в 1990-е годы стали появляться многочисленные препараты разных фармакологических групп АТС-классификации, достаточно эффективные и безопасные для того, чтобы сделать медикаментозную гипотензивную терапию основой лечения данной патологии [4]. Во многом такой поворот событий был обусловлен появлением препаратов из группы аналогов простагландинов, которые, согласно мнению большинства экспертных рекомендаций

и руководств, играют ведущую роль среди местных гипотензивных препаратов, являясь препаратами первой линии терапии. Это связано с хорошим профилем эффективности и безопасности препаратов данной группы, поскольку хроническая терапия глаукомы требует не только высокого гипотензивного эффекта глазных капель, но и значительной приверженности пациента к назначенному лечению. Это возможно лишь при сочетании эффективности с хорошей переносимостью, минимальными побочными эффектами и удобством однократного закапывания. На сегодняшний день аналоги простагландинов наилучшим образом соответствуют этим требованиям при их применении как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антиглаукомными препаратами. В 1996 г. прорывом в офтальмологии стала регистрация антиглаукомного препарата ксалатан (Pfizer, США) с действующим веществом латанопрост 0,005%, разработанного в Швеции группой ученых университета г. Уппсала, которую возглавляли Johan Stjernschantz, Bahram Resul и Albert Alm [6, 7]. Латанопрост представляет собой пролекарство в форме сложного изопропилового эфира — аналога простагландина F<sub>2a</sub>, обладающего высокой селективностью по отношению к FP-подтипу простаноидных рецепторов. После попадания в ткань роговицы латанопрост полностью гидролизуется эстеразами (считается, что иными способами препарат в глазу не метаболизируется). Вслед за этим кислота латанопроста поступает в переднюю камеру глаза. Латанопрост не проявляет биологической активности до тех пор, пока не подвергнется гидролизу в роговице и не превратится в свободную гидрофильную кислоту латанопроста. Отмечалось, что латанопрост обладает очень низкой тропностью к простаноидным рецепторам, отвечающим за воспалительные реакции, и высокой тропностью к тем простаноидным рецепторам, которые обеспечивают снижение ВГД [5, 7]. Гипотензивный эффект латанопроста (как и других препаратов этой группы) достигается в основном за счет усиления увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости (существование которого было подтверждено экспериментами на животных, проведенными в 60-е годы прошлого века рядом авторов, и в первую очередь Anders Bill) практически без влияния или при незначительном влиянии на трабекулярный отток [8–12]. Считается, что этот гипотензивный эффект достигается за счет расслабления цилиарной мышцы, деградации внеклеточного матрикса в цилиарной мышце и изменения структурной организации содержащегося в нем коллагена, а также из-за изменения формы клеток цилиарной мышцы, которое оказывает влияние на внеклеточный матрикс [5]. Более поздние исследования, однако, показали, что стимуляция латанопростом EP<sub>2</sub>- и EP<sub>4</sub>-рецепторов приводит к повышению сократительной способности клеток трабекулярной сети и снижению сократимости клеток внутренней стенки шлеммова канала, что способствует усилению трабекулярного оттока [13]. Кроме того, было показано, что простагландины также оказывают влияние на синтез матриксных металлопротеиназ и подавляют действие эндотелина-1, что, в свою

очередь, может усиливать трабекулярный отток за счет ремоделирования межклеточного матрикса [14, 15]. Латанопрост не влияет на продукцию внутриглазной жидкости. Также не выявлено какого-либо воздействия латанопроста на сосуды сетчатки или проницаемость гематоретинального барьера [16]. Выраженность гипотензивного эффекта латанопроста зависит от дозы. Многочисленные исследования, которым был подвергнут первый препарат с новым механизмом действия, позволили определить оптимальную для клинического применения дозу — 50 мкг/мл (0,005%) 1 раз в сутки [5]. Период полувыведения препарата из тканей глаза составляет 3–4 ч. Поступивший в системный кровоток препарат имеет очень короткий период распада в плазме крови (около 17,5 мин) и полностью выделяется из организма, в основном почками. Значимое снижение ВГД отмечается уже через 2 ч после закапывания и сохраняется в течение по меньшей мере 24 ч [17]. Такая большая длительность эффекта может быть объяснена, в частности, высокой липофильностью пролекарства и последующим накоплением в роговице активной дезэтерифицированной формы препарата [18–21]. Латанопрост хорошо переносится, хотя иногда может вызывать гиперемию конъюнктивы легкой степени, и его применение не связано с системными побочными эффектами [22]. Многочисленные клинические исследования и метаанализы показали, что латанопрост переносится пациентами лучше, чем биматопрост или травопрост [23–35]; данных о сравнении латанопроста и тафлупроста на сегодняшний день немного, но проведенный в 2014 году метаанализ показал более высокую эффективность латанопроста по сравнению с тафлупростом и меньший процент гиперемии и побочных эффектов [26]. Среди зарегистрированных глазных капель с простагландинами для снижения ВГД три (латанопрост, травопрост и тафлупрост) являются производными изопропилового эфира простагландина F<sub>2a</sub> и один (биматопрост) — простамидом (содержит амидную группу и стимулирует простамидные рецепторы, многие из которых пока неизвестны). Все они, как это было описано выше в отношении латанопроста, считаются пролекарствами и метаболизируются в тканях глаза до активных свободных кислот, которые и стимулируют соответствующие рецепторы (сейчас считается, что некоторые рецепторы могут активироваться в том числе и провеществами). В 2001 г. на рынке стали доступны препараты траватан (травопрост 0,004%, Alcon, США) и почти сразу же люмиган (биматопрост 0,03%, Allergan, США). Новый препарат тафлупрост (в унидозах, без консервантов) (Santen, Япония) был зарегистрирован в странах Евросоюза в 2008 г., а в 2012 г. получил одобрение FDA. В 2014 году появился Монопрост (Thea, Франция) — первый латанопрост без консервантов, в матриксе Протриаксин®. Использование карбомерно-полимерного комплекса Протриаксин® для растворения и стабилизации молекулы латанопроста позволило отказаться от использования консервантов и при этом сохранять Монопрост в комнатных условиях, в отличие от других препаратов латанопроста, которые требуют хранения в холодильнике.

На сегодняшний день для лечения ПОУГ существуют препараты 6 групп, но у многих из них имеется большое количество побочных эффектов, и их эффективность не всегда достигает желаемого уровня. Требования к идеальному препарату для снижения офтальмотонуса:

- значительное снижение ВГД (в среднем не менее 30 %);
- сохранение гипотензивного действия в течение длительного периода времени (24 ч);
- поддержание низкого уровня ВГД с небольшими колебаниями его значений в течение суток (не более 5 мм рт.ст.);
- минимум побочных реакций;
- удобный и простой режим дозирования (1–2 раза в сутки).

Следовательно, препараты аналогов простагландинов, соответствующие всем данным требованиям, прочно вошли в рекомендации Европейского глаукомного общества в качестве терапии первого выбора [48].

В последние годы появились данные о том, что глаукома часто сочетается с болезнью сухого глаза (БСГ), которая может быть следствием длительной местной терапии глаукомы препаратами с консервантами на фоне инволюционных изменений и возможной соматической патологии. Если в возрастной группе старше 60 лет в зависимости от пола и наличия факторов риска БСГ отмечается в 15–20 % случаев, то среди больных глаукомой того же возраста распространенность БСГ резко возрастает [38]. С. Егб и соавторы, проведя обследование более 20 тыс. пациентов с ПОУГ из 900 центров Германии, выявили связь между БСГ и глаукомой, полом, системными заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.) и применением лекарственных средств. По их данным, клинически значимая БСГ развивается чаще у женщин с ПОУГ, чем у мужчин с той же патологией (56,9 против 45,7 %); при псевдоэкзофиативной глаукоме, чем при простой и пигментной; при применении трех и более антиглаукомных препаратов у больных с длительным стажем глаукомы [39]. БСГ приводит к ухудшению переносимости препаратов для снижения ВГД, нарушениям режима инстилляций и, соответственно, снижению эффективности контроля ВГД. Согласно рекомендациям European Glaucoma Society (2015), при выборе препарата необходимо учитывать наличие симптомов БСГ и отдавать предпочтение препаратам без консервантов [48].

**Цель исследования** — изучение и сравнение клинической эффективности латанопроста 0,005% с консервантом и Монопроста (латанопрост 0,005% без консерванта, в матриксе Протриаксин®) в фармакотерапии глаукомы.

## Материал и методы

Проведено клиническое исследование с участием 42 пациентов (60 глаз) с диагнозом ПОУГ I стадии (классификация первичной глаукомы Нестерова — Бунина (1975 г.)): мужчин было 17, женщин — 25,

средний возраст которых составил  $68,0 \pm 5,4$  года. Всем пациентам было проведено клиническое офтальмологическое обследование: визометрия, пневмотонометрия, статическая и кинетическая периметрия, оптическая когерентная томография (модуль для исследования переднего и заднего отрезка глазного яблока), электротонотография, биомикроскопия, гониоскопия. Обследование проводили через 14 дней, 1, 2, 3 месяца от начала лечения, длительность наблюдения — 3 месяца, группы сопоставимы в сравнении. Всем пациентам, помимо стандартного офтальмологического обследования, были выполнены дополнительные исследования: тест Ширмера I, проба Норна, оценка степени прокрашивания конъюнктивы и роговицы. Для оценки выраженности проявлений БСГ применялся индекс поражения тканей глазной поверхности (Ocular Surface Diseases Index — OSDI).

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 24 пациента (30 глаз), которым в качестве медикаментозной терапии назначен латанопрост 0,005%, не содержащий консерванта (Монопрост), по 1 капле 1 раз вечером. Вторая группа состояла из 18 пациентов (30 глаз), которым рекомендован латанопрост 0,005%, содержащий консервант, по 1 капле 1 раз вечером.

Тест Ширмера применялся для исследования суммарной секреции слезы. Стерильные полоски фильтровальной бумаги помещали в наружную треть нижнего конъюнктивального свода на 5 мин. Смачивание тест-полоски менее чем на 10 мм расценивалось как нарушение суммарной слезопродукции [40]. Проба Норна применялась для оценки времени разрыва слезной пленки (ВРСП). Под последним подразумевается промежуток между морганием и появлением темных сухих пятен различной формы на роговице. Тест выполнялся при помощи диагностических полосок фильтровальной бумаги, импрегнированных флуоресцеином натрия. Оценку теста производили при биомикроскопии с использованием синего кобальтового фильтра. Прокрашивание эпителия глазной поверхности является одним из клинических признаков повреждения глазной поверхности [41]. Оценку показателей производили по балльной системе от 0 до 5, используя The Oxford Grading System [42].

Для оценки выраженности проявления глазных симптомов применяли индекс повреждения глазной поверхности. Пациенты отвечали на 12 вопросов опросника «Индекс поражения глазной поверхности» (OSDI) [43], одобренного Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration — FDA, США) для применения в клинических исследованиях [44]. Опросник состоит из трех блоков. Первый блок посвящен 5 вопросам о частоте проявления глазных симптомов в течение прошлой недели, 4 вопросам о проблемах со зрением, ограничивающих выполнение ежедневной деятельности в течение прошлой недели, и 3 вопросам о дискомфорте в глазах, вызванном факторами окру-

жающей среды. Каждый из них оценивали по шкале от 0 (никогда) до 4 (всегда). Расчет индекса производился для каждого пациента отдельно по формуле:

$$OSDI = \text{количество баллов за ответы} \times \frac{25}{\text{количество заданных вопросов}}$$

Общее количество баллов OSDI-опросника для определения нарушения зрения отображалось по шкале от 0 (нарушение зрения отсутствует) до 100 (полное нарушение зрения). Нарушение зрения классифицировали в диапазоне от «нарушение отсутствует» (общее количество баллов OSDI  $\leq$  12) до «тяжелое нарушение» (общее количество баллов OSDI  $\geq$  33) [45, 46]. Полученный индекс отражает оценку пациентами выраженности проявлений глазных симптомов [47]: 0–12 баллов — нет проявлений; 13–22 балла — слабо выраженные; 23–32 балла — умеренной степени; 33–100 баллов — тяжелой степени.

Диагностические обследования проводили в фиксированной последовательности (ВРСП, окрашивание эпителия глазной поверхности, тест Ширмера) с интервалом от 5 до 10 мин между каждым тестом. В случае двусторонней ПОУГ тесты Ширмера и ВРСП выполняли на обоих глазах, причем в расчет принимали худший результат обследования пациента в каждом случае. Ответами на вопросы опросника OSDI оценивали выраженность проявления глазных симптомов у пациентов.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программы SPSS Statistics v20.0. В качестве основных параметров статистической обработки количественных показателей применялись средние значения (M), среднеквадратические отклонения (SD), медианы, минимальные и максимальные значения. Проверка нормальности выполнялась по критерию Колмогорова — Смирнова. Соотношение количественных переменных в двух независимых группах оценивали при помощи t-теста. При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми. Статистическую значимость различий между группами по качественным показателям оценивали при помощи таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты и обсуждение

Динамика показателей ВГД у пациентов с ПОУГ в зависимости от назначенного препарата представлена с пересчетом на центральную толщину роговицы (табл. 1).

Отмечено, что снижение ВГД в 1-й группе (монотерапия латанопростом 0,005%, не содержащим консер-

ванта), в среднем составило 9,9 мм рт.ст. в 1-й месяц наблюдения (с  $26,2 \pm 0,7$  до  $16,3 \pm 0,3$  мм рт.ст.), а во 2-й группе (монотерапия латанопростом 0,005%, содержащим консервант) — 9,5 мм рт.ст. (с  $27,7 \pm 0,7$  до  $18,2 \pm 0,5$  мм рт.ст.). На 3-й месяц наблюдения динамика снижения ВГД в 1-й группе (монотерапия латанопростом без консерванта) с I стадией ПОУГ составила 11,4 мм рт.ст. (с  $26,2 \pm 0,7$  до  $14,8 \pm 0,2$  мм рт.ст., снижение на 43,51 %), а во 2-й группе (монотерапия латанопростом, содержащим консервант) — 10,8 мм рт.ст. (с  $27,7 \pm 0,7$  до  $16,9 \pm 0,1$  мм рт.ст., снижение на 38,99 %). Снижение ВГД на 43,51 % от исходного уровня на 3-й месяц лечения стало возможным благодаря как действующему веществу латанопрост 0,005%, не содержащему консервант, так и начальным изменениям в трабекулярном аппарате глаз с I стадией ПОУГ.

Исходные данные суммарного поля зрения у пациентов 1-й группы составили  $470^\circ$ , на 2-й месяц исследования —  $490^\circ$ , на 3-й месяц —  $500^\circ$ . У пациентов 2-й группы исходные данные суммарного поля зрения составили  $470^\circ$ , на 2-й и 3-й месяцы —  $480^\circ$ .

Результаты степени прокрашивания конъюнктивы и роговицы в исследуемых группах представлены в табл. 2.

В 1-й группе исходный результат прокрашивания конъюнктивы с 0-й степенью составил 56,7 %, 1-й — 23,3 %, 2-й — 20 %, на 3-й месяц показатели несколько улучшились: с 0-й степенью — 60 %, 1-й — 23,3 % и со 2-й — 16,7 %. Во 2-й группе на терапии латанопростом, содержащим консервант, результат прокрашивания конъюнктивы с 0-й степенью составил 53,3 %, 1-й — 26,7 %, 2-й — 20 %, на 3-й месяц показатели ухудшились — по 36,6 % с 0-й и 1-й степенью, со 2-й — 26,8 %. В 1-й группе при терапии латанопростом, не содержащим консерванта, исходный результат прокрашивания роговицы с 0-й степенью составил 73,3 %, 1-й — 16,7 %, 2-й — 10 %, а на 3-й месяц показатели улучшились: с 0-й степенью — 76,7 %, с 1-й — 16,7 % и со 2-й — 6,6 %. Во 2-й группе при терапии латанопростом, содержащим консервант, показатель прокрашивания роговицы с 0-й степенью на 3-й месяц составил 56,7 %, 1-й — 23,3 %, 2-й — 20 %. Полученные результаты свидетельствуют о токсическом влиянии консерванта на глазную поверхность.

Результаты тестов Ширмера, Норна и опросника OSDI у исследуемой категории пациентов представлены в табл. 3.

В результате исследования выявили, что уровень суммарной секреции слезы в 1-й группе составил 14,8 мм, на 3-й месяц — 15,4 мм. Во 2-й группе исход-

Таблица 1. Показатели динамики ВГД при применении латанопроста 0,005%

Группа наблюдения	ВГД, мм рт.ст. (mean $\pm$ SD)				
	Исходное	14-й день	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц
1-я — латанопрост 0,005%, не содержащий консерванта, n = 30	26,2 $\pm$ 0,7	17,6 $\pm$ 0,4	16,3 $\pm$ 0,3	15,1 $\pm$ 0,6	14,8 $\pm$ 0,2 P < 0,01
2-я — латанопрост 0,005%, содержащий консервант, n = 30	27,7 $\pm$ 0,7	19,8 $\pm$ 0,5	18,2 $\pm$ 0,5	17,2 $\pm$ 0,4	16,9 $\pm$ 0,1 P < 0,01

Примечания: mean  $\pm$  SD — показатель среднего и стандартного отклонения; P — уровень значимости.



ное среднее значение составило 14,5 мм, на 3-й месяц отметили снижение суммарной слезопродукции до 13,7 мм, что можно объяснить токсическим воздействием консерванта.

Как известно, в норме слезная пленка способна при открытых веках сохранять сферичность в течение 10–15 секунд. В группах исследования время разрыва слезной пленки не выходило за пределы нормы. В 1-й группе исходное среднее значение составило 13,0 с, на 3-й месяц — 14,1 с. Во 2-й группе исходное среднее значение составило 12,7 с, на 3-й месяц отмечено уменьшение ВРСП до 11,3 с, что также объясняется токсичностью консерванта, входящего в состав глазных капель.

Оценка пациентами выраженности проявления глазных симптомов на основании ответов на 12 вопросов опросника показала, что исходный индекс OSDI подшкалы глазных симптомов в 1-й группе составил 13,2 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 10,4 балла (что соответствует отсутствию проявлений); исходный индекс OSDI подшкалы глазных симптомов во 2-й группе составил 14,6 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 14,1 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям). Исходный ин-

декс OSDI подшкалы зрительных функций в 1-й группе составил 21,6 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 18,6 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям); исходный индекс OSDI подшкалы зрительных функций во 2-й группе составил 21,4 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 25,4 балла (что соответствует умеренной степени выраженности проявлений). Исходный индекс OSDI подшкалы иницирующих факторов окружающей среды в 1-й группе составил 10,1 балла (что соответствует отсутствию проявлений), на 3-й месяц — 6,5 балла (что соответствует отсутствию проявлений); исходный индекс OSDI подшкалы иницирующих факторов окружающей среды во 2-й группе составил 10,2 балла (что соответствует отсутствию проявлений), на 3-й месяц — 12,4 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям). Исходное общее количество баллов OSDI-опросника в 1-й группе составило 15,0 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 11,8 балла (что соответствует отсутствию проявлений); исходное общее количество баллов OSDI-опросника во 2-й группе составило 16,2 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц — 17,8 балла (что соответствует слабо выраженным прояв-

**Таблица 2. Результаты степени прокрашивания конъюнктивы и роговицы в группах исследования, n (%)**

Показатель		1-я группа (латанопрост, не содержащий консерванта), n = 30		2-я группа (латанопрост, содержащий консервант), n = 30	
		Исходное	3-й месяц	Исходное	3-й месяц
Степень прокрашивания конъюнктивы	0	17 (56,7)	18 (60)	16 (53,3)	11 (36,6)
	1	7 (23,3)	7 (23,3)	8 (26,7)	11 (36,6)
	2	6 (20)	5 (16,7)	6 (20)	8 (26,8)
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Степень прокрашивания роговицы	0	22 (73,3)	23 (76,7)	21 (70)	17 (56,7)
	1	5 (16,7)	5 (16,7)	5 (16,7)	7 (23,3)
	2	3 (10)	2 (6,6)	4 (13,3)	6 (20)
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0

**Таблица 3. Результаты теста Ширмера I, ВРСП и заполнения опросника OSDI у исследуемой категории пациентов**

Диагностический тест		1-я группа (латанопрост без консерванта), n = 30		2-я группа (латанопрост с консервантом), n = 30	
		Исходно	3-й месяц	Исходно	3-й месяц
Значение теста Ширмера I	Среднее, мм ± СО	14,8 ± 8,8	15,4 ± 8,3	14,5 ± 8,9	13,7 ± 8,5
	Медиана, мм	14,8	15,4	14,5	13,7
ВРСП	Среднее, с ± СО	13,0 ± 7,6	14,1 ± 7,6	12,7 ± 6,6	11,3 ± 7,0
	Медиана, с	13,0	14,1	12,7	11,3
Баллы подшкалы глазных симптомов опросника OSDI	Среднее ± СО	13,2 ± 11,4	10,4 ± 9,3	14,6 ± 17,4	14,1 ± 15,3
	Медиана	13,2	10,4	14,6	14,1
Баллы подшкалы зрительных функций опросника OSDI	Среднее ± СО	21,6 ± 20,1	18,6 ± 17,1	21,4 ± 22,3	25,4 ± 21,7
	Медиана	21,6	18,6	21,4	25,4
Баллы подшкалы иницирующих факторов окружающей среды опросника OSDI	Среднее ± СО	10,1 ± 7,5	6,5 ± 6,3	10,2 ± 8,7	12,4 ± 12,8
	Медиана	10,1	6,5	10,2	12,4
Общее количество баллов опросника OSDI	Среднее ± СО	15,0 ± 13,0	11,8 ± 10,9	16,2 ± 17,5	17,8 ± 15,2
	Медиана	15,0	11,8	16,2	17,8

лениям). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использовать простагландины без консерванта в качестве терапии первого выбора у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

## Выводы

1. Аналог простагландина латанопрост эффективно снижает уровень ВГД. У пациентов с I стадией ПОУГ латанопрост, содержащий консервант, снизил ВГД с  $27,7 \pm 0,7$  до  $16,9 \pm 0,1$  мм рт.ст. в течение периода наблюдения (снижение на 38,99 % от исходного ВГД). У пациентов с I стадией ПОУГ при применении латанопроста, не содержащего консерванта (Монопрост), ВГД снизилось с  $26,2 \pm 0,7$  до  $14,8 \pm 0,2$  мм рт.ст. в течение периода наблюдения (снижение ВГД на 43,51 % от исходного уровня). Высокая эффективность и преимущество латанопроста без консерванта объясняются отсутствием токсического действия консервантов на трабекулу.

2. В течение 3 месяцев наблюдения сохранялся значительный и стабильный уровень снижения ВГД, что положительно влияло на динамику зрительных функций. У пациентов 2-й группы (латанопрост 0,005% с консервантом) на 3-й месяц отметили увеличение суммарного поля зрения на  $5-10^\circ$ . В то же время у пациентов, принимавших латанопрост 0,005% без консервантов, отмечено увеличение суммарного поля зрения на  $10-30^\circ$ , что говорит о нейротекторных свойствах латанопроста.

3. Результаты прокрашивания поверхности роговицы и конъюнктивы на 3-й месяц лечения по сравнению с исходными данными подтвердили преимущества латанопроста, не содержащего консерванта. В результате проведенного теста Ширмера отмечено, что в 1-й группе исходное среднее значение составило 14,8 мм, на 3-й месяц — 15,4 мм. Во 2-й группе исходное среднее значение составило 14,5 мм, на 3-й месяц отметили снижение суммарной слезопродукции до 13,7 мм. Время разрыва слезной пленки в 1-й группе составило 13,0 с, на 3-й месяц — 14,1 с. Во 2-й группе исходное среднее значение составило 12,1 с, на 3-й месяц отмечено уменьшение ВРСД до 11,3 с. Полученные данные можно объяснить токсическим воздействием консерванта, входящего в состав глазных капель, на глазную поверхность.

4. Исходное общее количество баллов OSDI-опросника составило в 1-й группе 15,0 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц уменьшилось до 11,8 балла (что соответствует отсутствию проявлений); исходное общее количество баллов OSDI-опросника во 2-й группе составило 16,2 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям), на 3-й месяц незначительно увеличилось до 17,8 балла (что соответствует слабо выраженным проявлениям) и свидетельствует о необходимости использовать простагландины без консерванта в качестве терапии первого выбора у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/816/816dod4\\_2.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/816/816dod4_2.pdf)
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006. 90. 3. P. 262-267.
3. Tham Y.S. et al. Global Prevalence of Glaucoma and Projection of Glaucoma Burden through 2040. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014. 121(11). P. 2081-2090. doi: 10.1061/j.opht.2014.05.013.
4. <https://cyberleninka.ru/article/n/analogi-prostaglandinov-proshloe-nastoyashee-i-budushee/viewer>
5. Stjernschantz J., Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1996. Apr. 7(2). P. 11-17. doi: 10.1097/00055735-19960400000003.
6. Stjernschantz J., Resul B. Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment. *Drugs Future.* 1992. 17. P. 691-704. doi: 10.1358/dof.1992.017.08.187766.
7. Walters T.R., DuBiner H.B., Carpenter S.P. et al. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv. Ophthalmol.* 2004. 49. Suppl 1. P. 26-35. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.017.
8. Bill A. Conventional and uveoscleral drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca*) at normal and high intraocular pressures. *Exp. Eye Res.* 1966. 5. P. 45-54. doi: 10.1016/S0014-4835(66)80019-2.
9. Bill A. Movement of albumin and dextran through the sclera. *Arch. Ophthalmol.* 1965. 74. P. 248-252. doi: 10.1001/archophth.1965.00970040250024.
10. Bill A. The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca*) with evidence for unconventional routes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1965. 4. P. 911-919.
11. Bill A., Barany E.H. Gross facility, facility of conventional routes, and pseudofacility of aqueous humor outflow in the cynomolgus monkey. *Arch. Ophthalmol.* 1966. 75(5). P. 665-673. doi: 10.1001/archophth.1966.00970050667017.
12. Bill A., Phillips C.I. Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. *Exp. Eye Res.* 1971. 12(3). P. 275-281. doi: 10.1016/0014-4835(71)90149-7.
13. Uusitalo H., Egorov E., Kaarniranta K. et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a metaanalysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin. Ophthalmol.* 2016. Mar 15. 10. P. 445-454. doi: 10.2147/OPHT.S91402.
14. Oh D.J., Martin J.L., Williams A.J. et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human trabecular meshwork cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006. 47. P. 3887-3895. doi: 10.1167/iovs.06-0036.
15. Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003. 44. P. 4419-4426. doi: 10.1167/iovs.02-1281.
16. Patel S.S., Spencer C.M. Latanoprost: A Review of its Pharmacological Properties, Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Drugs&Aging.* 1996. Nov. 9(5). P. 363-378. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007.
17. Завгородняя Н.Г., Пасечникова Н.В. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему. Запорожье; Одесса: Агентство «Орбита-Ю», 2010. 192 с.

18. Alm A., Villumsen J., Tornquist P. et al. Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in patients with increased eye pressure: a one-month study. *Ophthalmology*. 1993, Sep. 100. P. 1312-1317. doi: 10.1016/S0161-6420(93)31482-X.
19. Hotehama Y., Mishima H.K., Kitazawa Y. et al. Ocular hypotensive effect of PhXA41 in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Jpn J. Ophthalmol.* 1993. 37(3). P. 270-274.
20. Nagasubramanian S., Sheth G.P., Hitchings R.A. et al. Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in ocular hypertension: comparison of dose regimens. *Ophthalmology*. 1993, Sep. 100. P. 1305-1311. doi: 10.1016/S0161-6420(13)31817-X.
21. Racz P., Ruzsonyi M.R., Nagy Z.T. et al. Maintained intraocular pressure reduction with once-a-day application of a new prostaglandin F2a analogue (PhXA41). An in-hospital, placebo-controlled study. *Arch. Ophthalmol.* 1993, May. III. P. 657-661. doi: 10.1001/archophth.1993.01090050091036.
22. Patel S.S., Spencer C.M. Latanoprost: A Review of its Pharmacological Properties, Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Drugs & Aging*. 1996, Nov. 9(5). P. 363-378. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007.
23. Alm A., Grierson I., Shields M.B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv. Ophthalmol.* 2008. 53. Suppl 1. P. 93-105. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004.
24. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J. Glaucoma*. 2008. 17. P. 667-673. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181666557.
25. Cheng J.W., Wei R.L. Meta-analysis of 13 randomized controlled trials comparing bimatoprost with latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Clin. Ther.* 2008. 30. P. 622-632. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.006.
26. Cucherat M., Stalmans I., Rouland J.F. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Glaucoma*. 2014. 23. P. 69-75. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182a075e6.
27. Eyawo O., Nacheha J., Lefebvre P. et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in patients with predominantly primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a meta-analysis. *Clin. Ophthalmol.* 2009. 3. P. 447-456.
28. Gandolfi S., Simmons S.T., Sturm R. et al. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv. Ther.* 2001. 18. P. 110-121. doi: 10.1007/BF02850299.
29. Honrubia F., Garcia-Sanchez J., Polo V. et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br. J. Ophthalmol.* 2009. 93. P. 316-321. doi: 10.1136/bjo.2007.135111.
30. Konstas A.G., Katsimbris J.M., Lallou N. et al. Latanoprost 0.005% versus bimatoprost 0.03% in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2005. 112. P. 262-266. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.08.022.
31. Noecker R.S., Dirks M.S., Choplin N.T. et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2003. 135. P. 55-63. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01827-5.
32. Orme M., Collins S., Dakin H. et al. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. 26. P. 511-528. doi: 10.1185/03007990903498786.
33. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am. J. Ophthalmol.* 2003. 135. P. 688-703. doi: 10.1016/S0002-9394(03)00098-9.
34. Stewart W.C., Kolker A.E., Stewart J.A. et al. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am. J. Ophthalmol.* 2003. 135. P. 314-320. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01980-3.
35. Walters T.R., DuBiner H.B., Carpenter S.P. et al. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv. Ophthalmol.* 2004. 49. Suppl 1. P. 26-35. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.017.
36. Traverso C.E., Ropo A., Papadia M., Uusitalo H. A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of ta uprost compared with latanoprost. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010. 26. P. 97-104. doi: 10.1089/jop.2009.0066.
37. Uusitalo H., Pillunat L.E., Ropo A. Phase III Study Investigators. Efficacy and safety of ta uprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmol.* 2010. 88. P. 12-19. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x.
38. Bandeen-Roche K., Munoz B., Tielsch J.M., West S.K., Schein O.D. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997. 38. P. 2469-2475.
39. Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008. 246(11). P. 1593-1601.
40. Lemp M.A. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The CLAO Journal*. 1995. 21(4). P. 221-232.
41. <https://www.aao.org/image/oxford-grading-system>
42. DEWS. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease. Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul. Surf.* 2007. 5. P. 108-152.
43. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/ocular-surface-disease-index>
44. Walt J.G., Rowe M.M., Stern K.L. Evaluating the functional impact of dry eye: the ocular surface disease index (abstract). *Drug. Inf. J.* 1997. 31. P. 1436.
45. Miller K.L., Walt J.G., Mink D.R., Satram-Hoang S., Wilson S.E., Perry H.D., Asbell P.A., Pflugfelder S.C. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Archives of Ophthalmology*. 2010. 128(1). P. 94-101.
46. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.356>
47. <http://www.supereyecare.com/resources/OSDI.pdf>
48. Terminology and guidelines for glaucoma. European glaucoma society. 4 ed. 2014.

Получено/Received 02.06.2020

Рецензировано/Revised 10.06.2020

Принято в печать/Accepted 20.06.2020 ■

Макаренко І.А.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

### Дослідження клінічної ефективності аналогів простагландинів у фармакоterapiї глаукоми

**Резюме.** Аналоги простагландинів є препаратами першої лінії в лікуванні первинної відкритокутової глаукоми. Останнім часом більший інтерес становить вивчення очних крапель, що не містять консервантів. У роботі вивчали клінічну ефективність препаратів аналогів простагландинів (латанопрост 0,005%), що містять і не містять консервант. Згідно з дослідженням латанопрост ефективно знижував рівень внутрішньоочного тиску (ВОТ): препарат, що не містить консерванту (Монопрост), знизив ВОТ на 43,51 % від вихідного рівня, латанопрост, який містить консервант, — на 38,99 %, що позитивно впливало на динаміку зорових функцій. Відзначено збільшення сумарного поля зору в пацієнтів, які приймали латанопрост 0,005% без консерванту протягом 3 місяців, на 10–30°, у пацієнтів 2-ї групи, які приймали латанопрост

0,005% із консервантом, — на 5–10°. Отримані результати і переваги в пацієнтів у 1-й групі можна пояснити відсутністю токсичної дії консерванту на трабекулу і нейропротекторними властивостями латанопросту. Результати проведених нами досліджень — тесту Ширмера I, профарбування поверхні кон'юнктиви і рогівки, визначення часу розриву слізної плівки, загальна кількість балів OSDI-опитувальника свідчать про переваги застосування латанопросту 0,005% без консерванту в пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою у зв'язку з відсутністю токсичної дії на очну поверхню, що відкриває великі перспективи його застосування.

**Ключові слова:** первинна відкритокутова глаукома; внутрішньоочний тиск; простагландини; латанопрост; Монопрост; консерванти; очна поверхня

I.A. Makarenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Study of clinical efficiency of prostaglandin analogues in glaucoma pharmacotherapy

**Abstract.** Prostaglandin analogues are used as the first-line therapy for primary open-angle glaucoma. Recently, the study of preservative-free eye drops has been of greater interest. We studied the clinical efficacy of preparations of prostaglandin analogues (latanoprost 0.005%), with and without a preservative. The study results demonstrated that latanoprost effectively reduced the level of intraocular pressure (IOP): a preservative-free drug (Monoprost) reduced IOP by 43.51 % of the initial level, latanoprost, which contains a preservative, by 38.99%, that had a positive effect on the dynamics of visual functions. There was an increase in the total field of view in patients who took latanoprost 0.005% without preservatives for 3 months by 10–30°, in patients of group 2 (latanoprost 0.005% with a preservative) by 5–10°. The obtained

results and advantages in patients in group 1 can be explained by the absence of the toxic effect of preservatives on the trabecula and the neuroprotective properties of latanoprost. The results of our studies — Schirmer's I test, staining of the conjunctiva and cornea surface, determination of the tear film rupture time, the total number of OSDI scores of the questionnaire indicate the advantages of using latanoprost 0.005% without preservative in patients with primary open-angle glaucoma due to the absence of toxic effects on the ocular surface, which opens up great prospects for its application.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma; intraocular pressure; prostaglandins; latanoprost; Monoprost; preservatives; ocular surface