



Московский НИИ
глазных болезней
им. Гельмгольца

Медикаментозное лечение глаукомы: обоснованные подходы к выбору терапии

Дж. Ловпаче

Адрес для переписки: dlovpache@mail.ru

Для сохранения зрительных функций у больных глаукомой используется гипотензивная терапия. В статье обсуждаются вопросы выбора целевого уровня давления, а также своевременной и рациональной интенсификации терапии для предотвращения прогрессирования заболевания. Дана характеристика препаратов первого выбора с позиций выраженности гипотензивного эффекта и препаратов для комбинированной терапии с точки зрения дополнительных благоприятных эффектов.

Ключевые слова: медикаментозная терапия глаукомы, целевой уровень давления, колебание офтальмотонуса, вторичная нейропротекция

Несмотря на значительный прогресс в определении спектра заболеваний, объединенных понятием «глаукома», их патогенез до конца не ясен. Общий симптом этих заболеваний – уровень внутриглазного давления (ВГД), превышающий физиологически определенные нормы. Основная задача в лечении глаукомы – снизить офтальмотонус и сохранить зрительные функции в течение длительного времени. В этой связи возникает вопрос о «фактической» норме ВГД. Для 75% здоровых лиц нормальное ВГД составляет 20–21 мм рт. ст. (тонометрия Маклакова). Вместе с тем данные российских и зарубежных исследователей свидетельствуют о том, что примерно

у 1/5 населения земного шара норма ВГД ниже 21 мм рт. ст. Еще один немаловажный аспект – колебания ВГД. Во всех руководствах по глаукоме [1, 2] сказано, что физиологические колебания составляют 3–5 мм рт. ст. (причем разница между значениями, определенными для правого и левого глаза, не должна превышать 2 мм рт. ст.). Однако это не всегда так. Ряд исследований, проведенных в разное время, а также самостоятельный суточный мониторинг ВГД позволяют усомниться в корректности подобных нормативов [3, 4].

Как известно, возможны суточные и сезонные колебания ВГД. Офтальмотонус зависит от положения тела, эмоционального состо-

яния, а также от того, насколько корректно выполнена тонометрия. Понятию коридора нормы ВГД не всегда уделяется должное внимание. Тем не менее при первом подозрении на глаукому значение данного показателя для назначения необходимой терапии трудно переоценить. Мы почти никогда не знаем индивидуальную норму офтальмотонуса и его колебаний у пациентов, поэтому так важно знать, какой уровень внутриглазного давления и его колебаний безопасен.

Наиболее масштабные потери ганглионарных (ганглиозных) клеток сетчатки при глаукоме происходят именно на начальной стадии, а уровень офтальмотонуса на ранних стадиях глаукомы играет роль индикатора заболевания [5]. Глаукома может прогрессировать и при низких значениях ВГД [6]. Для изучения особенностей тактики ведения пациентов с глаукомой по инициативе Российского глаукомного общества в России и на постсоветском пространстве было проведено несколько многоцентровых исследований [7, 8, 9]. Полученные данные заставляют задуматься о корректности сложившихся стереотипов в отношении стартовой терапии глаукомы, согласно которым ее выбор определяется не только уровнем



офтальмотонуса, но и стадией заболевания. Ранее выявленная зависимость длительности заболевания от продолжительности жизни пациентов говорит о том, что в среднем болезнь продолжается 11 лет при длительности жизни пациента около 64 лет ($p > 0,05$) [10]. Кроме того, несколько авторов независимо друг от друга [10, 11, 12, 13, 14] установили среднюю продолжительность стадий глаукомы: начальная стадия длится $7,57 \pm 0,57$ года, развитая – $4,78 \pm 0,34$ и далеко зашедшая – $5,24 \pm 0,78$ года. При этом максимальная скорость прогрессирования заболевания была зафиксирована у пациентов именно при начальной глаукоме. Прогрессирование заболевания с переходом в последующие стадии отмечено у 48% пациентов. Переход в развитую стадию выявлен у 32% больных, в далеко зашедшую – у 16%. Таким образом, отчасти парадоксальные результаты этих исследований подтвердили «агрессивный» старт болезни и свидетельствовали о наиболее активном прогрессировании глаукомы в ее начальной стадии, то есть когда предполагаются лучший ответ на терапию и большая толерантность зрительного нерва к повышенному офтальмотонусу. Почему, несмотря на терапию, заболевание максимально прогрессирует в начальной стадии? Можно ли определить вектор заболевания индивидуально? Достаточно ли активно начато лечение? Все ли повреждающие факторы учтены?

Сегодня в офтальмологической практике используется множество различных препаратов для снижения ВГД. Предпочтение следует отдавать монотерапии, а в случае ее недостаточной эффективности можно сочетать препараты с различным механизмом действия – уменьшающие продукцию водянистой влаги и увеличивающие отток внутриглазной жидкости.

Однако надо учитывать, что глаукома – непрерывный, хронически прогрессирующий патологический процесс и эффективность любых методов лечения постепенно снижается [11]. Серьезный прогноз заболевания требует не только адекватной индивидуально подобранной терапии на старте, но и ее своевременной коррекции в процессе наблюдения. Не стоит забывать и о такой важной составляющей успеха лечения, как взвешенное и аккуратное отношение к проводимой терапии со стороны пациента. А это возможно, только если пациент понимает необходимость постоянного лечения и наблюдения.

В офтальмологической литературе эффективность действия гипотензивных препаратов принято выражать в процентах. Считается, что снижения офтальмотонуса на 20–40% по сравнению с исходным уровнем достаточно для получения целевого уровня давления. Степень снижения, как правило, связывают со стадией глаукомы, сопутствующими местными и общими заболеваниями, наследственностью, выраженностью изменений в диске зрительного нерва (ДЗН). Этот целевой показатель может меняться в сторону большего снижения при прогрессировании заболевания [15]. При продвинутых стадиях глаукомы гипотензивное действие препаратов не должно быть менее 30–50% от исходного уровня ВГД. В Национальном руководстве по глаукоме [1, 2] даны следующие рекомендации по снижению ВГД:

- I* стадия – на 20% (21–23 мм рт. ст.);
- I**, II*, III* стадии – на 30% (17–20 мм рт. ст.);
- II**, III** стадии – на 35–40% (16 мм рт. ст.).

По данным опубликованных исследований [7, 8, 9], на фоне терапии удавалось достичь рекомендуемого уровня офтальмотонуса только в начальной стадии

заболевания, в развитой стадии отмечались пограничные показатели, а в случае далеко зашедшей стадии фактический уровень ВГД существенно превышал целевые значения. Недостаточно низкий уровень ВГД у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы свидетельствует о необходимости более активной интенсификации терапии уже на начальной стадии заболевания. Вместе с тем, учитывая высокую долю пациентов, у которых заболевание переходит в следующую стадию даже при достижении достаточно низкого ВГД в начальной стадии, одно только снижение офтальмотонуса не является единственной достаточной целью фармакотерапии при глаукоме.

Итак, какой препарат выбрать на старте терапии? Безусловные фавориты с точки зрения выраженности гипотензивного эффекта – препараты группы аналогов простагландинов, позволяющие при рекомендованном удобном режиме (инстилляцией 1 раз в день) снизить офтальмотонус в среднем на 30% по сравнению с исходным уровнем. Из этой группы на российском рынке представлены препараты латанопрост (Ксалатан 0,005% и Глаупрост 0,005%) и травопрост (Траватан 0,004%). Их гипотензивная эффективность идентична. На практике аналоги простагландинов выбирают в среднем 12–15% докторов. В 66–67% случаев специалисты отдают предпочтение препаратам группы неселективных бета-блокаторов (в основном тимололу 0,25–0,5%-ному). При инстилляциях тимолола 2 раза в день офтальмотонус снижается на 25% от исходного уровня. У пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями заболевания рассчитывать на успех монотерапии не приходится, и нередко вскоре или сразу после назначения стартовой терапии требуется комбинация с препаратами других групп [16].

* Стадии без наследственной отягощенности и сопутствующих заболеваний.

** Стадии с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями, неблагоприятным семейным анамнезом, выраженными изменениями в ДЗН и перипапиллярной зоне.



Какие комбинации эффективны? Какие препараты могут стать адекватной поддержкой сильным стартовым «лидерам» и когда?

Гипотензивная эффективность оставшихся для выбора групп препаратов (холиномиметические средства, селективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы и агонисты альфа-адренорецепторов) примерно одинакова, она ниже, чем у препаратов группы первого выбора, – в среднем 18–20% от исходного уровня. Однако препараты второй линии характеризуются благоприятными дополнительными эффектами.

Добавление к препаратам первой линии селективных бета-адреноблокаторов (в некоторых случаях уже в начале терапии) оправданно в силу оказываемого ими дополнительного гипотензивного действия, а также благодаря нейропротекторным свойствам. Например, доказано, что бетаксолол 0,25–0,5%-ный (Бетофтан 0,5%) в большинстве случаев снижает ВГД в меньшей степени, чем неселективные бета-адреноблокаторы [17]. Однако за счет увеличения скорости линейного кровотока в крупных и мелких сосудах сетчатки и ДЗН [18, 19, 20, 21] препарат улучшает глазной кровоток [18], что очень важно для больных глаукомой, поскольку у них в той или иной степени нарушена микроциркуляция. Еще одно дополнительное свойство бетаксолола – непрямая нейропротекция сетчатки. Такой эффект обусловлен способностью бетаксолола блокировать вход кальция в клетку и связан с мета-

болизмом глутамата [22]. Таким образом, в случае своевременного применения комбинации препаратов с нейропротекторным действием можно рассчитывать на стабилизацию заболевания и даже на незначительный регресс повреждений при условии достижения безопасного целевого уровня внутриглазного давления. На наш взгляд, терапия, направленная на снижение офтальмотонуса, и нейропротекция могут и должны применяться постоянно и одновременно.

Другая группа препаратов для комбинированной гипотензивной терапии при глаукоме – ингибиторы карбоангидразы. В клинической практике применяются дорзоламид (Трусопт 2% и Дорзопт 2%) и бринзоламид (Азопт 1%). Они обладают схожими показателями эффективности в отношении снижения ВГД. Ингибиторы карбоангидразы блокируют этот фермент, их применение приводит к постепенному накопительному увеличению концентрации CO_2 во всех тканях глаза, включая сетчатку. Как следствие, усиливается кровоток в сетчатке и зрительном нерве, улучшается кровоснабжение тканей глаза за счет вазодилатации, стабилизируются зрительные функции.

Для комбинированной гипотензивной терапии глаукомы рекомендован представитель агонистов альфа-2-адренорецепторов – бримонидин (Альфган Р 2%). Согласно данным доклинических исследований [23, 24, 25], этот препарат предотвращает вторичную нейродегенерацию благодаря статистически

значимому повышению коэффициента выживаемости ганглионарных клеток сетчатки при ишемическом стрессе. Клинические исследования применения бримонидина [26] касались только пациентов с нормотензивной глаукомой и подтвердили уменьшение по сравнению с группой пациентов, получавших неселективные бета-блокаторы, периметрических потерь, что обусловлено противоишемическим действием препарата.

Как известно, структурные изменения нервных волокон сетчатки и зрительного нерва предшествуют изменениям зрительных функций (показатель повреждения зрительного нерва – ухудшение полей зрения). Отсутствие прогрессирования потери зрения при индивидуально и своевременно подобранной терапии, а также при достижении безопасного целевого уровня давления теоретически может являться показателем нейропротекторного действия препарата и фактически подтверждать если не полную стабилизацию, то по крайней мере значительное замедление скорости прогрессирования глаукомы. Таким образом, активный старт терапии, ее своевременная адекватная коррекция, подбор комбинаций препаратов, позволяющих не только дополнительно снижать внутриглазное давление, но и обеспечивать постоянную нейропротекцию, позволяют длительно сохранять зрительные функции у пациентов с глаукомой. Именно такая задача стоит сегодня перед офтальмологами. ☺

Литература

- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 2-е, испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 280 с.
- Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society, 3rd ed. Savona: Dogma. 2008. 184 p.
- Куроедов А.В., Городничий В.В., Цалкина Е.Б. и др. О корреляционных взаимоотношениях между су-
- World Glaucoma Association. Intraocular Pressure. Consensus series 4 / Ed. by R.N. Weinreb, J.D. Brandt, D. Garway-Heath, F.A. Medeiros. The Hague: Kugler Publications, 2007.
- Quigley H.A., Jampel H.D. How are glaucoma patients identified? // J. Glaucoma. 2003. Vol. 12. № 6. P. 451–455.
- Козлова Л.П., Спорова Н.А., Леонов С.А. и др. Факторы, влияющие на переход I стадии открытоугольной

точными колебаниями внутриглазного давления и морфометрической структурой диска зрительного нерва // Офтальмология. 2006. № 1. С. 43–48.



- глаукомы в последующие // Вестник офтальмологии. 1981. № 5. С. 16–19.
7. *Егоров Е.А., Куроедов А.В.* Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1) // РМЖ. Приложение. Клиническая офтальмология. Глаукома. 2011. Т. 12. № 3. С. 97–100.
 8. *Егоров Е.А., Куроедов А.В.* Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) // РМЖ. Приложение. Клиническая офтальмология. Заболевания заднего отдела глаза. 2012. Т. 13. № 1. С. 19–23.
 9. Факторы риска, патогенные факторы развития и прогрессирования глаукомы по результатам многоцентрового исследования Российского глаукомного общества. Группа ученых «Научный авангард» Российского глаукомного общества // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2012. № 2 (8). С. 57–69.
 10. *Собянин Н.А., Максимов А.Г., Гаврилова Т.В.* Методика оценки длительности болезненности на примере заболеваний глаукомой // Военно-медицинский журнал. 2007. № 2. С. 62–63.
 11. *Нестеров А.П.* Первичная глаукома. М., 1995.
 12. *Курзаева Н.С., Коновалова Н.А.* Динамика течения глаукомы и ее использование в прогнозе эффективности диспансеризации // Глаукома: проблемы и решения. Сб. научн. ст. М., 2004. С. 422–423.
 13. *Волков В.В.* Типичные для открытоугольной глаукомы структурно-функциональные нарушения в глазу – основа для построения ее современной классификации // Вестник офтальмологии. 2005. № 4. С. 35–38.
 14. *Козлова Л.П., Спорова Н.А., Леонов С.А.* Характеристика течения I стадии открытоугольной глаукомы // Вестник офтальмологии. 1983. № 2. С. 14–15.
 15. *Ермакова В.Н.* Эффективность сочетания тауфона с антиадренергическими препаратами при первичной открытоугольной глаукоме // Российский офтальмологический журнал. 2008. № 2.
 16. *Ершчев В.П.* Современные принципы гипотензивной терапии глаукомы // Глаукома: реальность и перспективы. Сб. научн. ст. М., 2008. С. 220–223.
 17. *Collignon-Brach J.* Long-term effect of ophthalmic beta-adrenoceptor antagonists on intraocular pressure and retinal sensitivity in primary open-angle glaucoma // Curr. Eye Res. 1992. Vol. 11. № 1. P. 1–3.
 18. *Carenini A.B., Sibour G., Boles Carenini B.* Differences in the longterm effect of timolol and betaxolol on the pulsatile ocular blood flow // Surv. Ophthalmol. 1994. Suppl. 38. P. 118–124.
 19. *Collignon N.* Effect of topical betablockers on human retinal vessels diameters // Int. Ophthalmol. 1997–1998. Vol. 21. № 4. P. 199–203.
 20. *Harris A., Spaeth G. et al.* Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma // Am. J. Ophthalmol. 1995. Vol. 120. № 2. P. 168–175.
 21. *Turacli M., Ozden R.* The effect of betaxolol on ocular blood flow and visual fields in patients with normotension glaucoma // Eur. J. Ophthalmol. 1998. Vol. 8. № 2. P. 62–66.
 22. *Osborne N.N., Safa R., Nash M.S.* Photoreceptors are preferentially affected in the rat retina following permanent occlusion of the carotid arteries // Vision Res. 1999. Vol. 39. № 24. P. 3995–4002.
 23. *Drouyer E., Dkhissi-Benyahya O., Chiquet C. et al.* Glaucoma alters the circadian timing system // PLoS One. 2008. Vol. 3. № 12. P. 3931.
 24. *Vidal-Sanz M., Lafuente M.P., Mayor-Torroglosa S. et al.* Brimonidine's neuroprotective effects against transient ischaemia-induced retinal ganglion cell death // Eur. J. Ophthalmol. 2001. Suppl. 2. P. 36–40.
 25. *Mayor-Torroglosa S., De la Villa P., Rodríguez M.E. et al.* Ischemia results 3 months later in altered ERG, degeneration of inner layers, and deafferented tectum: neuroprotection with brimonidine // Invest. Ophthalmol. 2005. Vol. 46. № 10. P. 3825–3835.
 26. *Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S. et al.* A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study // Am. J. Ophthalmol. 2011. Vol. 151. № 4. P. 671–681.

Pharmacotherapy of glaucoma: evidence-based approaches to the therapy choice

J. Lovpache

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Contact person: dlovpache@mail.ru

To maintain visual function in glaucoma patients intraocular pressure-lowering therapy is applied. The article deals with the choice of so-called 'target' intraocular pressure and problems of timing and rational intensification of therapy aimed at the prevention of disease progression. The author discusses intraocular pressure-lowering effects of the first-choice glaucoma drugs and additional benefits from the add-on therapies.

Key words: *pharmacotherapy of glaucoma, target intraocular pressure, intraocular pressure fluctuations, secondary neuroprotection*

офтальмология