

УДК: 615.457.1: 614.272

**ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ АНТИГЛАУКОМНОГО ДЕЙСТВИЯ  
(краткий обзор литературы)**

А.В. АГАРИНА

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
(НИУ «БелГУ»), ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия, e-mail: 652681@bsu.edu.ru*

**Аннотация.** В данной статье представлено обоснование создания офтальмологической лекарственной комбинированной формы, обладающей антиглаукомным действием. Выявлено, что глаукома является нейродегенеративным заболеванием, приводящим в конечном итоге к оптиконеуропатии и атрофии ганглиозных клеток сетчатки. Современная терапия направлена на снижение внутриглазного давления до толерантного уровня, уменьшении гипоксии глаза, коррекции местного метаболизма, использовании цито- и нейропротекторов; а так же лечении сопутствующих заболеваний, осложняющих состояние больного. Современный подход к лечению пациентов диктует необходимость применения таких препаратов, которые бы четко были направлены на патогенетические звенья, а так же обладали способностью оказывать ряд дополнительных эффектов, приводящих к стабилизации глаукомного процесса и улучшению состояния больного. Таким требованиям удовлетворяют производные простагландинов (латанопрост, травопрост, тафлупрост), а так же некоторые  $\beta$ -адреноблокаторы (бетаксолол). Помимо уменьшения внутриглазного давления, эти препараты улучшают местную гемодинамику и обеспечивают эффективную нейропротекцию, что приводит к стабилизации процесса и сохранению полей зрения.

**Ключевые слова:** офтальмология, глаукома, глазные капли, аналоги простагландинов,  $\beta$ -адреноблокаторы.

**JUSTIFICATION FOR DEVELOPMENT OF THE OPHTHALMIC DOSAGE COMBINED FORM  
FOR GLAUCOMA TREATMENT (brief literature report)**

A.V. AGARINA

*Belgorod National Research University Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia, e-mail: 652681@bsu.edu.ru*

**Abstract.** This article presents a study on developing ophthalmic medicinal combined form having glaucoma action. It was found that glaucoma is a neurodegenerative disease that leads eventually to opticoneuropathy and atrophy of the retinal ganglion cells. Current therapy is aimed at reducing intraocular pressure to the level of tolerance, reducing hypoxia eye correction of the local metabolism, the use of cytokine and neuroprotective; as well as the treatment of concomitant diseases that complicate the patient's condition. Modern approach to the treatment of patients calls for the use of such drugs, which would be clearly focused on pathogenetic links, as well as have the ability to provide a number of additional effects, leading to stabilization of glaucomatous process and improve the patient's condition. Modern approach to the treatment of patients calls for the use of such drugs, which would be clearly focused on pathogenetic links, as well as have the ability to provide a number of additional effects, leading to stabilization of glaucomatous process and improve the patient's condition. Such requirements are satisfied derivatives of prostaglandins (latanoprost, travoprost, tafluprost), as well as some  $\beta$ -blockers (betaxolol). In addition to reducing the intraocular pressure, these drugs improve hemodynamic local and provide effective neuroprotection, which leads to the stabilization and preservation of visual fields.

**Key words:** ophthalmology, glaucoma, eye drops, prostaglandins analogs,  $\beta$ -blockers.

**Цель исследования.** Обоснование состава офтальмологической противоглаукомной комбинированной лекарственной формы с учетом этиопатогенетических и биохимических механизмов возникновения заболевания.

В настоящее время, с учетом изученных этиопатогенетических механизмов, глаукома может рассматриваться как мультифакториальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконеуропатией, патологическими изменениями полей зрения и гибелью ганглиозных клеток сетчатки [3]. Патогенетически глаукомный процесс можно разделить на следующие этапы: нарушение оттока *водянистой влаги* (ВВ) из глаза; *повышение внутриглазного давления* (ВГД) выше толерантного уровня; диффузная или фокальная ишемия *головки зрительного нерва* (ГЗН); *глаукомная оптическая нейропатия* (ГОН); атрофия (апоптоз) ганглиозных клеток сетчатки. Непосредственными причинами ухудшения оттока ВВ служат трабекулопатия, обуславливающая ухудшение фильтрующей функ-

ции трабекулярной диафрагмы, и частичная блокада склерального синуса. Блокада возникает в результате повышения разности давлений в передней камере глаза и в синусе.

Причинами развития трабекулопатии являются возрастные инволюционные процессы, пресбиопия, ведущая к снижению активности цилиарной мышцы, ухудшение кровоснабжения и гипоксия переднего сегмента глаза, уменьшение активности антиоксидантной системы и усиление свободнорадикальных деструктивных процессов, а так же механическая деформация и сдавливание трабекулярного фильтра из-за коллапса склерального синуса.

Основным сопутствующим нарушением, приводящим к прогрессированию заболевания и нейродегенерации, является глаукоматозная оптическая нейропатия. ГОН представлена потерей нейронов, активацией глиальных клеток, ремоделированием ткани и изменением кровотока. Причиной этих процессов является преимущественно ишемический стресс, связанный с нарушением гемодинамики, ферментным дисбалансом и активацией процессов свободнорадикального окисления [7]. Ключевой механизм гибели нейронов при глаукоме – апоптоз. Причинами апоптоза считают снижение нейротрофической защиты нейронов и избыточное влияние на них возбуждающих нейротрансмиттеров, таких, как глутамат и др.

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

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

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

Однако, исходя из того, что для проведения терапии глаукомы стабилизации ВГД недостаточно, следует выделить группы препаратов, которые помимо основного эффекта, оказывают ряд дополнительных и обладают минимумом побочных действий. Такие группы представлены аналогами простагландинов и некоторыми  $\beta$ -адреноблокаторами. Такие препараты способны в различной степени не только регулировать офтальмотонус, но и восстанавливать местную гемодинамику, а так же оказывать нейропротективный эффект.

Аналоги простагландинов на сегодняшний день являются наиболее перспективным и разрабатываемым классом лекарственных препаратов. Препараты простагландинового ряда выделяются среди остальных средств, используемых для снижения ВГД при глаукоме, своим выраженным гипотензивным действием, отсутствием тахифилаксии, отсутствием системных и незначительными местными побочными явлениями, отсутствием привыкания, стойким эффектом и удобным режимом использования (1 раз в сутки), что улучшает качество жизни пациентов и повышает их приверженность лечению [5].

В настоящее время выделяют группу декосаноидов (унопростон 0,12%), простаноидов (латанопрост 0,005%, травопрост 0,004%) и простаминов с единственным представителем биматопростом 0,03% [5]. В РФ зарегистрирована только субстанция латанопроста, который является эффективным липофильным пролекарством, легкопроникающим через мембрану.

Эндогенные *простагландины* (ПГ) представляют собой группу биогенных веществ, которые оказывают влияние на различные процессы в организме. К ПГ относятся активные вещества, которые в малых количествах обладают регуляторными действиями в клетках и тканях организма человека. По химическому строению ПГ представляют собой 20-ти углеродные жирные кислоты, содержащие пятиуглеродное лактонное кольцо.

Регулирующее влияние ПГ осуществляется через повышение или понижение активности рецепторов клеток, концентрации внутриклеточного медиатора цАМФ, кинетики кальция в клетке. Биохимический механизм воздействия аналогов ПГ (на примере латанопроста) представлен на рис. 1.



Рис. 1. Схема действия латанопроста

Выделяют несколько типов простагландиновых рецепторов, специфичных для разных классов ПГ. В глазном яблоке человека наиболее часто встречается *FP*-тип рецепторов. Рецепторы этого типа локализованы в цилиарной мышце и эпителии, в трабекулярной ткани, в меланоцитах радужки и в эпителии капсулы хрусталика [8].

Согласно большинству исследований, снижение ВГД при местном применении ПГ происходит благодаря усилению увеосклерального оттока ВВ. Однако, данные последних исследований указывают на активизацию основного пути оттока (через дренажную систему глаза) [4]. Усиление увеосклерального оттока обусловлено взаимодействием со специфическими *FP* рецепторами, переходом неактивных матричных протеаз ресничной мышцы в активную форму, разрушением протеазами коллагеновых фибрилл экстрацеллюлярного матрикса, снижением толщины цилиарной мышцы и сопротивления оттоку водянистой влаги.

К дополнительным эффектам препаратов этой группы относится выраженная нейропротекция, которая проявляется различными способами. Так, в некоторых исследованиях показано подавление фермента циклооксигеназы-2. Было также установлено, что латанопрост стимулирует выработку эндогенных простагландинов *PGE2*, которые в свою очередь защищают нейроны от эксайтотоксического поражения [6]. Прямой нейропротекторный эффект заключается в блокаде кальциевых каналов, что препятствует глутаматзависимой гибели нейронов, а так же ингибированием каспазы-3 (фермента, индуцирующего процессы апоптоза) посредством активации протеинкиназы [10]. Кроме того, сама блокада простагландиновых *FP* рецепторов связывается на фоне ишемии и реперфузии с нейропротекцией, так как препятствует гибели ганглиозных клеток сетчатки [7]. Другой группой, представляющей интерес при терапии глаукомы, являются  $\beta$ -адреноблокаторы. Механизм действия иллюстрирует рис. 2, из которого видно, что указанная группа препаратов (на примере бетаксолола), имеет 4 точки приложения: блокада  $\beta$ -адренорецепторов, активация серотониновых рецепторов, блокада кальциевых каналов и ингибирование ферментов группы капсаз (капсаза-3).

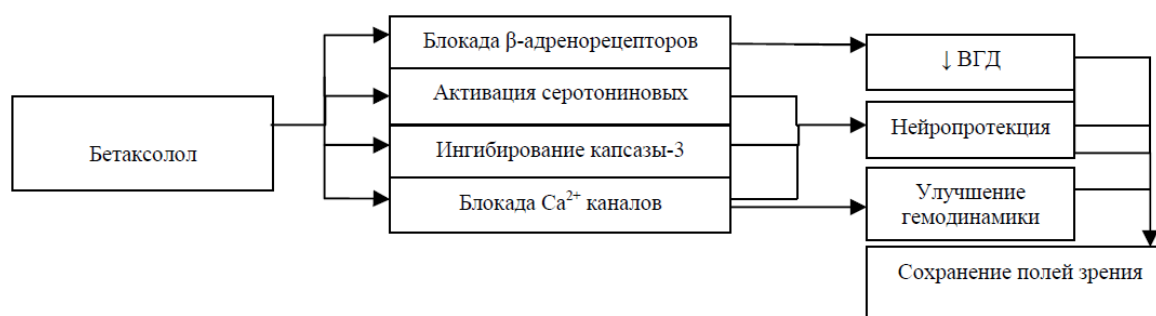


Рис. 2. Схема действия бетаксолола

Так, механизм гипотензивного действия заключается в блокировании  $\beta$ -рецепторов беспигментного цилиарного эпителия. Кроме того, препараты способны воздействовать и на серотониновые (*5-HT1a*) рецепторы глаза, которые через механизмы регуляции образования ионов натрия и калия поддерживают секрецию ВГЖ. Активация рецепторов приводит к снижению внутриклеточного цАМФ, что подавляет продукцию ВГЖ. Однако было показано, что одновременное воздействие на оба вида рецепторов в некоторой степени нейтрализует друг друга, что характерно для тимолола и в меньшей степени присуще бетаксололу [6]. Кроме того, бетаксолол проявляет свойства блокатора кальциевых каналов *L*-типа, что

объясняет его нейропротекторные свойства и способность корректировать местную гемодинамику. В результате блокады кальциевых каналов уменьшается концентрация кальция в клетке, что предотвращает вазоспазм (препятствует входу кальция внутрь клетки и тем самым нарушает процесс мышечного сокращения) и улучшает циркуляцию крови, а так же препятствует апоптической глутаматзависимой гибели нейронов. Бетаксоллол, так же как и простагландины, способен ангибировать ферменты капсазы, лизирующие нейроны через каскад реакций [2]. Таким образом, несмотря на большое количество противоглаукомных препаратов, не все отвечают современным требованиям терапии, которые заключаются в комплексном воздействии на основные патогенетические механизмы, обеспечивая не только стабилизацию офтальмотонуса, но и нейропротекцию, коррекцию гемодинамических нарушений. Только препараты, обладающие таким спектром эффектов способны стабилизировать глаукомный процесс и остановить дегенеративные изменения, сохраняя поля зрения. Таким требованиям в полной мере соответствуют препараты группы  $\beta$ -адреноблокаторов и аналогов простагландинов (среди которых можно выделить бетаксоллол и латанопрост соответственно, как высокоэффективные препараты, обладающие высоким профилем безопасности). Бетаксоллол осуществляет комплекс своих действий путем блокады  $\beta$ -адренорецепторов, активации серотониновых рецепторов, блокады кальциевых каналов и *ингибирования ферментов группы капсаз* (капсаза-3). Латанопрост, в свою очередь, также блокирует кальциевые каналы и ингибируют капсазу-3, и, кроме того, активизирует простагландиновые *FP* рецепторы, ингибируют ЦОГ-2 и активизирует синтез эндогенных простагландинов  $E_2$ .

**Заключение.** Производные ПГ а так же  $\beta$ -адреноблокатор бетаксоллол обладают способностью воздействовать на этиопатогенетические механизмы возникновения глаукомы и потери зрения, проявляя свои эффекты за счет снижения внутриглазного давления, восстановления гемодинамики и обеспечения нейропротекции. Следовательно, применение указанных препаратов или их комбинации при лечении глаукомы, является гарантом эффективного своевременного снижения ВГД, стабильного состояния полей зрения и диска зрительного нерва, а также качества жизни больных.

#### Литература

1. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Егорова Е.А. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. 824 с.
2. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Харьковский А.О. Бетаксоллол в лечении глаукомы // РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2007. № 2. С. 58–60.
3. Егоров Е.А., Егоров А.Е., Брежнев А.Ю. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы // РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2014. №2. С. 108–112.
4. Ермакова В.Н. Эффективность, переносимость и механизм гипотензивного действия ксалатана (латанопроста) при первичной глаукоме // Глаукома. 2010. № 1. С. 15–19.
5. Земцова Н.А., Дмитриева Е.А. Аналоги простагландинов в современном лечении первичной открытоугольной глаукомы // Офтальмология в Беларуси. 2009. № 3. С. 26–30.
6. Курышева Н.И. Бетаксоллол в лечении первичной глаукомы // Глаукома. 2006. № 2. С. 73–78.
7. Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Ходак Н.А. Существует ли нейропротекторное действие у латанопроста? // Глаукома. 2009. № 6. С. 33–40.
8. Фламмер М., Моцаффари М. Современная патогенетическая концепция глаукомной оптической нейропатии // Глаукома. 2010. № 4. С. 3–15.
9. Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А.Н. Особенности иммуно-биохимических изменений у больных с ПОУГ на фоне монотерапии аналогом простагландина F2a Глаупростом // РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2013. № 2. С. 55–58.
10. Nakanishi Y. Latanoprost rescues retinal neuro-glial cells from apoptosis by inhibiting caspase-3 // Experimental Eye Research. 2009. № 5. P. 14–17.

#### References

1. Glaukoma. Natsional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National leadership]. Pod red. Egorova EA. Moscow: GEOTAR Media; 2013. Russian.
2. Egorov EA, Alekseev VN, Khar'kovskiy AO. Betaksolol v lechenii glaukomy [Betaxolol in the treatment of glaucoma]. RMZh «Klinicheskaya Oftal'mologiya». 2007;2:58-60. Russian.
3. Egorov EA, Egorov AE, Brezhnev AY. Neyroprotektsiya pri glaukome: sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy [Neuroprotection in glaucoma: modern possibilities and prospects]. RMZh «Klinicheskaya Oftal'mologiya». 2014;2:108-12. Russian.
4. Ermakova VN. Effektivnost', perenosimost' i mekhanizm gipotenzivnogo deystviya ksalatana (latanoprost) pri pervichnoy glaukome [Efficacy, tolerability and mechanism of the antihypertensive action of Xalatan (latanoprost) in primary glaucoma]. Glaukoma. 2010;1:15-9. Russian.

5. Zemtsova NA, Dmitrieva EA. Analogi prostaglandinov v sovremennom lechenii pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy [Prostaglandin analogues in the modern treatment of primary open angle glaucoma]. Oftal'mologiya v Belarusi. 2009;3:26-30. Russian.
6. Kurysheva NI. Betaksolol v lechenii pervichnoy glaukomy [Betaxolol in the treatment of primary glaucoma]. Glaukoma. 2006;2:73-8. Russian.
7. Kurysheva NI, Trubilin VN, Khodak NA. Sushchestvuet li neyroprotektornoe deystvie u latanoprost-a? [Is there a neuroprotective effect of latanoprost in?] Glaukoma. 2009;6:33-40. Russian.
8. Flammer M, Motsaffari M. Sovremennaya patogeneticheskaya kontseptsiya glaukomnoy opticheskoy neyropatii [Modern pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy]. Glaukoma. 2010;4:3-15. Russian.
9. Khodzhaev NS, Chernykh VV, Trunov AN. Osobennosti immuno-biokhimicheskikh izmeneniy u bol'nykh s POUG na fone monoterapii analogom prostaglandina F2a Glauprostom [Features of immuno-biochemical changes in patients with POAG monotherapy background analogue of prostaglandin F2a Glauprostom]. RMZh «Klinicheskaya Oftal'mologiya». 2013;2:55-8. Russian.
10. Nakanishi Y. Latanoprost rescues retinal neuro-glial cells from apoptosis by inhibiting caspase-3. Experimental Eye Research. 2009;5:14-7.

---

**Библиографическая ссылка:**

Агарина А.В. Обоснование создания офтальмологической лекарственной комбинированной формы антиглаукомного действия (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №1. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-2.pdf> (дата обращения: 15.02.2017).