

**Ребрикова А.С., Сафьяник Е.А.,
ПРЕИМУЩЕСТВО АГОНИСТОВ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПРИ
ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Rebrikova A.S., Safianik E.A.
ADVANTAGE OF PROSTAGLANDIN AGONISTS IN GLAUCOMA
TREATMENT**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: rebrikova.anna@mail.ru

Аннотация. В статье представлены результаты литературного обзора агонистов простагландинов, которые эффективно снижают внутриглазное давление при открытоугольной глаукоме. Врачи, занимающиеся лечением данной патологии, выбирают именно аналоги простагландинов, поскольку они обладают высокой эффективностью действия, низкой кратностью применения, а также низкой частотой встречаемости побочных эффектов.

Annotation. The article presents the results of a literature review on prostaglandin agonists, which effectively lower intraocular pressure in open-angle glaucoma. When treating this pathology, doctors choose prostaglandin analogues, because they are highly efficient, have low dosing frequency, as well as low frequency of side effects.

Ключевые слова: агонисты простагландинов, глаукома, внутриглазное давление.

Key words: prostaglandin agonists, glaucoma, intraocular pressure.

Введение

Глаукома - ведущая во всем мире причина необратимой слепоты. Внутриглазное давление (ВГД) считается основным фактором риска развития глаукомной оптической нейропатии [8-10]. Большинство пациентов страдают первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ): «первичной», потому что причина идиопатическая, и «открытоугольной», потому что между основанием радужной оболочки и трабекулярной сетью (ТС) имеется достаточное пространство (угол) для отток водянистой влаги (ВВ) из передней камеры глаза.

В Российской Федерации на официальном учете состоит 1 336 508 больных глаукомой. В 2018 году в Российской Федерации впервые было

выявлено 126 380 случаев ПОУГ. Ожидаемая распространенность глаукомы в мире в 2020 г. составляет около 80 млн человек [1].

Снижения ВГД можно добиться либо подавлением продукции ВВ, либо облегчением её оттока. ВВ является основным источником питания и оксигенации бессосудистой роговицы и хрусталика, а высокое ВГД обычно связано с уменьшением оттока через ТС. Следовательно, можно предположить, что методы лечения, увеличивающие отток, будут предпочтительнее.

В настоящее время существует несколько групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения ПОУГ, однако наиболее эффективными являются аналоги ПГ, которые увеличивают увеосклеральный отток ВВ. Препараты других фармакологических групп (местные ингибиторы карбоангидразы, α 2-адреномиметики, селективные β -адреноблокаторы) проявляют меньшую гипотензивную активность и реже используются в качестве препаратов стартовой терапии [1].

Минимальные побочные эффекты и низкая кратность применения - два фактора, которые должны улучшить соблюдение режима лечения. Аналоги агонистов ПГ класса FP (FP-ПГА) были крупным достижением в лечении глаукомы благодаря их дозировке один раз в день, превосходной эффективности и минимальным побочным эффектам.

Цель исследования – изучить открытие, клиническое применение и эффективность агонистов простагландинов при лечении открытоугольной глаукомы.

Материалы и методы исследования

При написании работы использовались литературные данные базы PubMed с использованием ключевых слов «glaucoma», «prostaglandin agonists», «intraocular pressure».

Результаты исследования и их обсуждение

1. Потенциал ПГ в качестве терапевтических агентов при глаукоме был подтвержден открытием Д. Джуффре в 1985 году глазных гипотензивных эффектов местных эндогенных ПГ, особенно ПГF 2 α и ПГ E2 [7]. Однако опасения по поводу побочных эффектов препятствовали клиническому применению этих соединений. Во-первых, возникли опасения относительно риска нарушения гематофтальмического барьера при длительном местном применении классических медиаторов воспаления, таких как ПГE 2 [19]. Во-вторых, местное применение ПГ обычно вызывает ощущение инородного тела и ощущение песка в глазах, что ограничивает соблюдение пациентом режима лечения [6,7,20]. В-третьих, у людей часто наблюдался выраженный начальный резкий подъем ВГД, что было бы не рекомендуемо пациентам с глаукомой [6,21]. В-четвертых, ПГ обычно вызывают значительную гиперемию конъюнктивы [6,7,20].

2. Новаторские исследования Л. Бито в 2001 году и группы ученых во главе с Н. Шариф в 2003 году [2,18] предоставили информацию, которая сыграла ключевую роль в продвижении первого лекарственного препарата-аналога FP-

ПГ (агонист ПГ-рецепторов типа FP) латанопроста [4]. В первом исследовании было выяснено, что фрагмент карбоновой кислоты эндогенных ПГ имеет плохой профиль абсорбции, расположения и метаболизма для проникновения с поверхности глаза в ВВ, а затем в цилиарную мышцу и ТС из-за ионизации кислоты при физиологическом рН. Это потребовало использования местных глазных доз до 0,5 мг, чтобы получить концентрацию ПГ, достаточную для снижения ВГД. В этих относительно высоких дозах активация рецепторов ПГ в эпителии роговицы и в кровеносных сосудах конъюнктивы была ответственна за глазные нейросенсорные и сосудорасширяющие побочные эффекты.

Во-вторых, было выяснено, что побочные эффекты эндогенных ПГ и их сложноэфирных пролекарств в значительной степени обусловлены связыванием с множеством подтипов рецепторов ПГ. Например, сообщалось, что ПГF 2α связывается с рецептором EP₃ с таким же сродством, что и с его родственным рецептором FP [17]. Таким образом, было показано, что свободнокислотная форма препарата латанопроста была такой же мощной и эффективной, как ПГF 2α, но с пониженной активностью и эффективностью в отношении рецепторов подтипа EP ПГ.

3. Введение аналогов ПГ, начавшееся в середине 1990-х годов, произвело революцию в терапии глаукомы, и теперь они являются препаратами первой линии, представляющими стандарт лечения для борьбы с глазной гипертензией, связанной с ПОУГ. По сравнению с препаратами других фармакологических групп, такими как α₂-адреномиметики, селективные β-адреноблокаторы, они продемонстрировали превосходную среднюю эффективность снижения ВГД (25–35% против 20–25%) и более длительную продолжительность действия, позволяющую применять местное глазное дозирование один раз в день [3]. Чтобы проиллюстрировать последний факт, сообщалось, что лечение аналогами ПГ снижает ВГД на срок до 84 часов после прекращения приема препарата у людей [5]. Минимизация больших суточных колебаний ВГД, часто наблюдаемых у пациентов с глаукомой, была подтверждена в других исследованиях [14]. О высокой эффективности терапии аналогами ПГ свидетельствует также отчет о том, что увеличение распространения аналогов ПГ коррелировало с почти 20% снижением частоты фистулизирующей хирургии глаукомы [16].

4. Четыре препарата-аналога FP ПГ, одобренные для использования на конец 2017 года, - это латанопрост [4], травопрост [15], биматопрост [12] и тафлупрост [11]. Широко распространено мнение, что они являются пролекарствами, их биомолекулярный механизм действия, как полагают, заключается в активации рецептора ПГ FP их производным, фрагментом свободной карбоновой кислоты.

Эти четыре используемых в клинических условиях препарата-аналога FP ПГ доступны в виде фиксированной комбинации с β-блокатором тимололом: Ксалаком® (содержит латанопрост), Дуотрав® (содержит травопрост), Гнфорт® (содержит биматопрост) и Таптиком® (содержит тафлупрост). Лечение данными

фиксированными комбинациями с β -блокатором приводит к лучшему снижению ВГД и может иметь меньше побочных эффектов, чем терапия комбинированными препаратами с другими фармакологическими группами (α_2 -адреномиметики, ингибиторы карбоангидразы), которые могут вызывать значительную гиперемию конъюнктивы и глазной дискомфорт [13].

Выводы:

1. В современной офтальмологии аналоги ПГ являются препаратами первой линии в лечении ПОУГ.
2. Данная группа лекарственных средств показывает более длительную продолжительность эффекта снижения ВГД по сравнению с препаратами других фармакологических групп.
3. Препараты-аналоги ПГ вызывают минимальное количество побочных эффектов ввиду своей большей селективности в отношении рецепторов типа FP.
4. Следующее поколение лекарств должно стремиться к тому, чтобы в их химические структуры была включена полифармакология для прямой защиты клеток ганглионарной сети.

Список литературы:

1. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная». Москва: ЭСАВОГ, 2020. – С. 10-27. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/96> (дата обращения: 1.03.2021).
2. Bito L.Z. A new approach to the medical management of glaucoma, from the bench to the clinic, and beyond: the Proctor Lecture / L.Z. Bito // Investigate Ophthalmology and Visual Science. – 2001. – V.42. – N.6. – P. 1126-1133.
3. Cheema A. Update on the Medical Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma / A. Cheema, R.T. Chang, A. Shrivastava, K. Singh // The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. – 2016. – V.5. – N.1. – P. 51-58
4. Digiuni M. A review of the use of latanoprost for glaucoma since its launch / M. Digiuni, P. Fogagnolo, L. Rossetti // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2012. – V.13. – N.5. – P. 723-745.
5. Dubiner H.B. Comparison of the diurnal ocular hypotensive efficacy of travoprost and latanoprost over a 44-hour period in patients with elevated intraocular pressure / H.B. Dubiner, M.D. Sircy, T. Landry, M.V. Bergamini // Clinical Therapeutics. – 2004. – V.26. – N.1. – P. 84-91.
6. Flach A.J. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure / A.J. Flach, J.A. Eliason // Journal of Ocular Pharmacology. – 1988. – V.4. – N.1. – P. 13-18.
7. Giuffre G. The effects of prostaglandin F2 alpha in the human eye / G. Giuffre // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 1985. – V.22. – N.3. – P. 139-141.
8. Jia X. Biomechanics of the sclera and effects on intraocular pressure / X. Jia, J. Yu, S.H. Liao, X.C. Duan // International Journal of Ophthalmology. – 2016. – V.9. – N.12. – P. 1824-1831.

9. Jutley G. Management of glaucoma as a neurodegenerative disease / G. Jutley, S.M. Luk, M.H. Dehabadi, M.F. Cordeiro // *Neurodegenerative disease management*. – 2017. – V.2. – N.7. – P. 157-72.
10. Kim Y.H. High intraocular pressure is associated with cardiometabolic risk factors in South Korean men: Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2010 / Y.H. Kim, S.W. Jung, G.E. Nam, K.D. Han // *Eye*. – 2014. – V.28. – N.6. – P. 672-679.
11. Kreating G.M. Tafluprost Ophthalmic Solution 0.0015 %: A Review in Glaucoma and Ocular Hypertension / G.M. Kreating // *Clinical Drug Investigation*. – 2016. – V.36. – N.6. – P. 499-508.
12. Lee D. Patient considerations in ocular hypertension: role of bimatoprost ophthalmic solution / D. Lee, A.V. Mantravadi, J.S. Myres // *Clinical Ophthalmology*. – 2017. – N.11. – P. 1273-1280.
13. Li F. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis / F. Li, W. Huang, X. Zhang // *Acta Ophthalmologica*. – 2018. – V.96. – N.3. – P. 277-284.
14. Parrish R.K. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study / R.K. Parrish, P. Palmberg, W.P. Sheu // *American Journal of Ophthalmology*. – 2003. – V.125. – N.5. – P. 688-703.
15. Quaranta L. Safety and efficacy of travoprost solution for the treatment of elevated intraocular pressure / L. Quaranta, I. Riva, A. Katsanos, I. Floriani // *Clinical Ophthalmology*. – 2015. – N.9. – P. 633-643.
16. Rachmiel R. Effect of medical therapy on glaucoma filtration surgery rates in Ontario / R. Rachmiel, G.E. Trope, M.L. Chipman, P. Gouws // *JAMA Ophthalmology*. – 2006. – V.124. – N.10. – P. 1472-1477.
17. Sharif N.A. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues / N.A. Sharif, C.R. Kelly, J.Y. Crider // *Investigate Ophthalmology and Visual Science*. – 2003. – V.44. – N.2. – P. 715-721.
18. Stjernschantz J.W. From PGF (2alpha)-isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of xalatan: the Proctor Lecture / J.W. Stjernschantz // *Investigate Ophthalmology and Visual Science*. – 2001. – V.42. – N.6. – P. 1134-1145.
19. Vegge T. Morphology of the breakdown of the blood-aqueous barrier in the ciliary processes of the rabbit eye after prostaglandin E2 / T. Vegge, A.H. Neufeld, M.L. Sears // *Investigate Ophthalmology and Visual Science*. – 1975. – V.14. – N.1. – P. 33-36.
20. Villumsen J. Prostaglandin F2 alpha-isopropylester eye drops: effect on intraocular pressure in open-angle glaucoma / J. Villumsen, A. Alm, M. Soderstorn // *British Journal of Ophthalmology*. – 1989. – V.73. – N.12. – P. 975-979.
21. Zajacz M. Effect on human eye of prostaglandin and a prostaglandin analogue used to induce abortion / M. Zajacz, M. Torok, P. Mocsary // *IRCS Medical Science*. – 1976. – N.4. – P. 316-321.