

УДК 617.7-007.681-021.3-085

© Колектив авторів, 2012.

## ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БРИМОНІДИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННОЮ ВІДКРИТОКУТОВОЮ ГЛАУКОМОЮ

**В.О. Мельник, Н.В. Коц-Готліб, Л.В. Кікоть, Н.Я. Бук**

*Клініка "Медбуд", офтальмологічне відділення (завідувачий відділенням - к.м.н. Мельник В.О.), м. Київ.*

### EXAMINATION OF THE NEUROPROTECTING FEATURES OF BRIMONIDIN IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

**V. Melnyk, N. Koc-Gotlyb, L. Kykot, N. Buk**

#### SUMMARY

The main task of our investigation is to assess the possibility of brimonidine in ocular pressure decreasing and optic nerve protection in patients with primary open-angle glaucoma. Our investigation included ocular pressure calculation, examination of visual field, thickness of optic nerve fibers and caused visual potentials. Our results showed decreasing of ocular pressure on 21% in patients with brimonidin treatment. Examination of visual field, thickness of optic nerve fibers and caused visual potentials showed very good optic nerve protecting features of brimonidine. Patients, which used Alphagan P (brimonidin 0,15%) had less uncomfortable feelings comparison with patients, which used Brimonal (brimonidin 0,15%).

### ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ БРИМОНИДИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГЛОВОЙ ГЛАУКОМОЙ

**В.А. Мельник, Н.В. Коц-Готлиб, Л.В. Кикоть, Н.Я.Бук**

#### РЕЗЮМЕ

Целью нашей работы было оценить гипотензивный и нейропротекторные свойства бримонидина у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Исследование включало измерение внутриглазного давления, исследование поля зрения, толщины слоя нервных волокон и зрительных вызванных потенциалов. Результаты исследования показали снижение внутриглазного давления у пациентов получающих бримонидин, в среднем на 21% по сравнению с исходным. Исследование поля зрения, подсчета количества нервных волокон и вызванных зрительных потенциалов, показало хорошее нейропротекторное свойство бримонидина. Была отмечена более легкая переносимость пациентами препарата «Альфеган П»(бримонидин 0,15%) по сравнению с «Бримоналом» (бримонидин 0,2%).

**Ключові слова:** глаукома, нейропротекція, бримонідин, зоровий нерв, внутрішньоочний тиск.

Лікування первинної відкритокутової глаукоми передбачає здійснення заходів, спрямованих на нормалізацію офтальмотонуса до толерантних значень, а саме на досягнення так званого цільового тиску, а також одночасну корекцію судинних та метаболічних порушень та стимуляцію чутливості і провідності зорового нервового апарату.[1,3] Основним напрямком медикаментозного лікування при первинній відкритокутовій глаукомі є застосування гіпотензивних препаратів, що знижують внутрішньоочний тиск (ВОТ) та запобігають атрофії зорового нерву.[1,2] При підборі препарату в першу чергу необхідно враховувати його вплив на продукцію внутрішньоочної рідини та внутрішньо очні судини. [1] Серед великої кількості препаратів, що знижують внутрішньоочний тиск виділяють групу  $\alpha$ -адренагоністів, що по вираженості гіпотензивного ефекту наближаються до  $\beta$ -адреноблокаторів. Се-

лективний агоніст  $\alpha$ -2 адренергічних рецепторів бримонідин володіє подвійним впливом на ВОТ пригнічуючи продукцію внутрішньоочної рідини поряд із збільшенням увеосклерального відтоку водянистої вологи ока. [1,2,4] На фармацевтичному ринку України останній представлений препаратами «Брімонал» (бримонідина тартрат 0,2%) (Unimed Pharma, Slovakia) і «Альфеган П» (бримонідина тартрат 0,15%) (Аллерган Сейлс, США), що володіють не тільки гіпотензивною, а й встановленою в експерименті нейропротекторною дією, яка пов'язана з покращенням мікроциркуляції крові в системі зорового нерву. За даними літератури нейропротекторна дія бримонідину пояснюється блокадою надходження іонів кальцію в клітини, внаслідок чого підвищується їх життєздатність в умовах транзиторної ішемії, попередження апоптозу клітин, а також стимуляцією синтезу нейротрофічних факторів в сітківці (по-

зитивний вплив на фоторецептори та гангліозні клітини сітківки) та збереженням і покращенням офтальмогемодинаміки за рахунок збільшення ретинального капілярного кровообігу.[5,6,7]

Метою нашого дослідження було встановлення гіпотензивної та нейропротекторної дії брімонідину 0,15% і 0,2% у порівнянні із традиційними  $\beta$ -адреноблокаторами, а саме з розчином тімололу гідромалеату 0,5%.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для оцінки ефективності гіпотензивної та нейропротекторної терапії брімонідину було відібрано 40 хворих (67 очей) з первинною відкритокутовою глаукомою I та II стадій, що перебували на амбулаторному лікуванні в офтальмологічному відділенні «ВІЗІОБУД» МНПО «Медбуд», м. Києва. У дослідженні приймали участь 22 жінок (58%) та 18 (42%) чоловіків. Середній вік пацієнтів складав  $60,3 \pm 2,3$  років. Термін дослідження – 6 місяців. Усі пацієнти були розподілені на 3 клінічні групи. Слід відзначити, що у 4 пацієнтів на початку спостереження була відмічена алергічна реакція на розчин брімонідину тартрату; дані пацієнти були виключені із подальшого дослідження. Хворим першої групи (37 очей) була застосована монотерапія розчином брімонідину 0,2%, шляхом застосування препарату «Брімонал» по 2 краплі 2 рази на день. Хворим другої групи (19 очей) була застосована монотерапія розчином брімонідину 0,15%, шляхом застосування препарату «Альфаган П» по 2 краплі 2 рази на день. Хворі третьої групи (11 очей) склали контрольну групу та проводили монотерапію тімололом гідромалеатом 0,5% по 2 краплі 2 рази на день. Протягом дослідження у 9 хворих (14 очей) першої групи було відмічено почервоніння очей і виразний дискомфорт у вигляді відчуття різі і сухості в очах. Даним пацієнтам було замінено краплі «Брімонал» на

«Альфаган П» після чого дані симптоми зникли. Усім пацієнтам були проведені наступні клінічні обстеження: пневмотонометрія, периметрія, комп'ютерна скотометрія, оптична когерентна томографія, визначення викликаних зорових потенціалів. Оцінка гіпотензивної дії препаратів проводилася за даними пневмотонометрії. Нейропротекторні властивості препаратів оцінювалися на підставі даних проведення периметрії, комп'ютерної скотометрії, оптичної когерентної томографії (Stratus OCT), а саме визначення товщини волокон зорового нерва (RNFL Thickness Average Analysis Report) та викликаних зорових потенціалів (ВЗП) (визначення амплітуди компоненту P100 ВЗП). Усі спостереження були проведені до початку лікування, через 1 тиждень, 3 і 6 місяців після початку терапії. Оцінка достовірності результатів проводилася за допомогою коефіцієнта середньої похибки середньої величини (Т-критерія Ст'юдента).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За період спостереження статистична оцінка даних внутрішньоочного тиску в усіх клінічних групах показала приблизно однаковий гіпотензивний ефект при монотерапії брімонідином 0,15%, 0,2% та розчином тімололу гідромалеату 0,5%. Внутрішньоочний тиск у хворих першої групи у середньому знизився із  $28,6 \pm 2,51$  мм.рт.ст. до  $22,6 \pm 2,32$  мм.рт.ст. ( $p < 0,05$ ), що складає 21%; у другій групі хворих відмічалось зниження ВОТ на 20% із  $27,8 \pm 2,74$  мм.рт.ст. до  $22,2 \pm 2,4$  мм.рт.ст. ( $p < 0,05$ ) відповідно; у третій групі відмічалось зниження ВОТ на 17% із  $27,5 \pm 2,5$  мм.рт.ст. до  $22,7 \pm 2,5$  мм.рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Незначно більш виражений гіпотензивний ефект брімонідину тартрату може бути пов'язаний із властивостями останнього не тільки пригнічувати продукцію внутрішньо очної рідини, а й збільшувати увеосклеральний відтік.

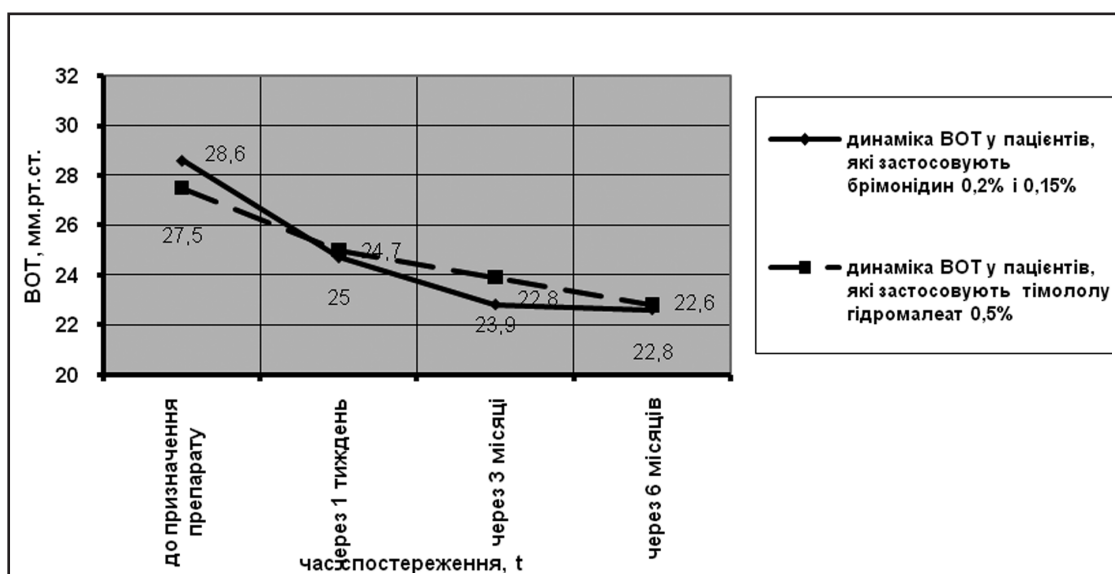


Рис.1. Зміна середньої величини ВОТ в обох клінічних групах, мм.рт.ст.

Для оцінки нейропротекторних властивостей бримонідину дані пацієнтів першої і другої груп були об'єднані. Усі проведені нами дослідження, що направлені на оцінку динаміки нейрогенних функцій зорового аналізатора свідчать про нейропротекторні властивості бримонідину 0,15% і 0,2% в порівнянні з тімололу гідромалеатом 0,5%, що підкріплено статистично достовірними результатами. Так, за даними периметрії сумарне середнє поле зору у хворих першої і другої груп на початку дослідження складало  $456^\circ$  та збереглося протягом усього терміну спостереження; у пацієнтів третьої групи сумарне середнє поле зору на початку спостереження складало  $461^\circ$ , в кінці дослідження -  $443^\circ$  (зменшення на 4%). ( $p < 0,05$ ). За даними комп'ютерної скотометрії середня сумарна величина центральних скотом у

хворих першої і другої груп залишилась на одному рівні і складала  $36^\circ$ ; у хворих третьої групи відмічалось збільшення середньої сумарної величини центральних скотом з  $34^\circ$  до  $37^\circ$ , що складало 9%. ( $p < 0,05$ ).

Проведення оптичної когерентної томографії (визначення товщини нервових волокон) та дослідження викликаних зорових потенціалів (амплітуда хвилі  $P_{100}$ ) дозволили провести об'єктивну оцінку нейропротекторних властивостей бримонідину 0,15% і 0,2%. Середня товщина волокон зорового нерву за даними оптичної когерентної томографії у першій і другій групах дорівнювала  $350,95 \pm 4,7$ . ( $p > 0,05$ ) мікрон та була збережена протягом усього терміну спостереження, у третій групі відмічали незначне зменшення останньої на 4,2% з  $361,3 \pm 5,1$  до  $346,1 \pm 4,9$  мікрон відповідно ( $p > 0,05$ ) (Рис.2).

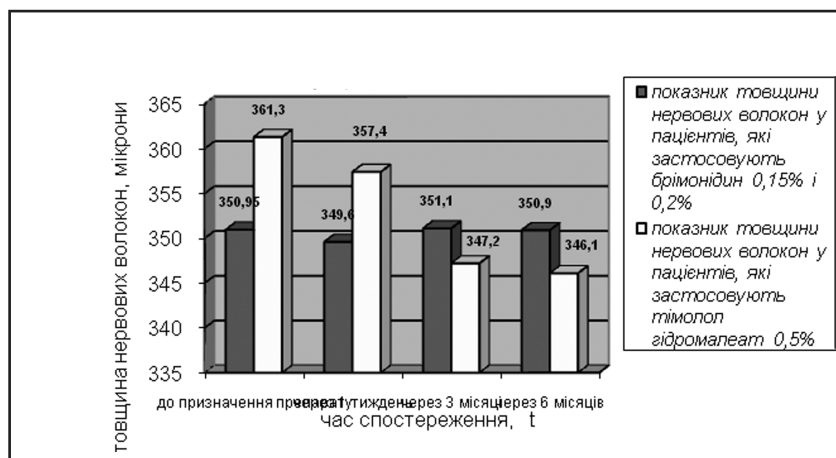


Рис. 2. Зміна середньої сумарної товщини волокон зорового нерва в обох клінічних групах за даними оптичної когерентної томографії, мікрони

За даними проведених досліджень викликаних зорових потенціалів у пацієнтів першої і другої груп ми відмічали збереження відхилення амплітуди компоненту  $P_{100}$  ВЗП на рівні  $78,6 \pm 2,76\%$  ( $p > 0,05$ ), у третій групі – зниження вказаного показника із

$67,4 \pm 3,21$  до  $62,8 \pm 2,97\%$  ( $p > 0,05$ ), що у контексті із клінічною картиною та рядом інших проведених досліджень підтверджує наявність атрофії зорового нерву та порушення генерації нервового імпульсу (Рис.3).

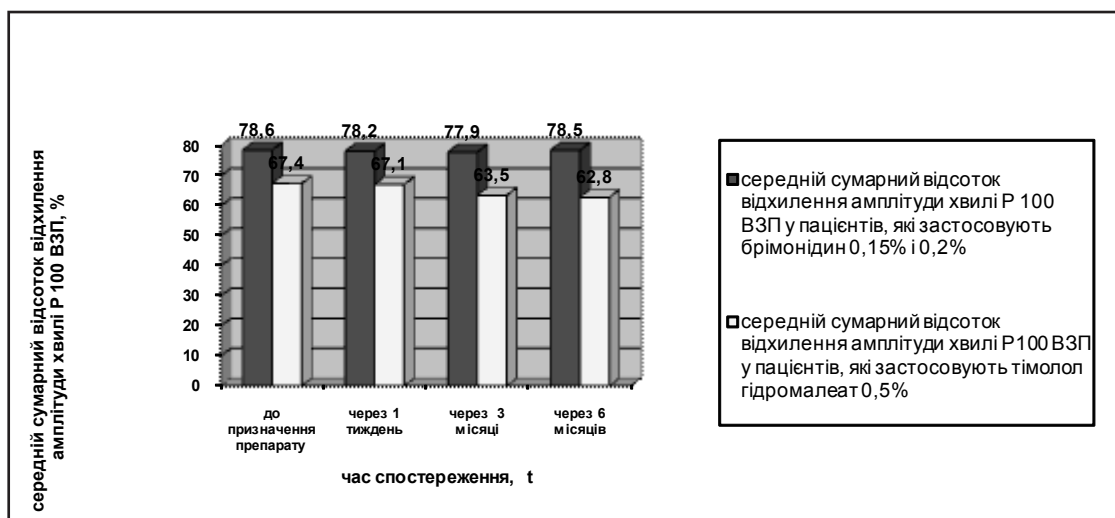


Рис. 3. Динаміка середнього сумарного відсотку відхилення амплітуди хвилі  $P_{100}$  викликаних зорових потенціалів, %.

Слід відмітити, що на 3-му місяці спостережень у першій групі пацієнтів ми спостерігали відсутність компенсації ВОТ у 3-х пацієнтів (3 ока) – 8%, що явилось причиною проведення антиглаукомної операції у двох хворих (2 ока) та додаткового призначення препарату простагландинового ряду у 1 пацієнта (1 око). У другій клінічній групі на третьому місяці дослідження відсутність компенсації ВОТ було констатовано у 3 хворих (3 ока) 27%. Компенсація ВОТ у цих пацієнтів була досягнута шляхом інстиляції препарату простагландинового ряду. Алергічна реакція на застосування брімонідину спостерігалася у 12% від загальної кількості пацієнтів, що приймали участь у спостереженні. Явища дискомфорту і неприємні відчуття від закапування «Брімоналу» ми відмічали на 14 очах у хворих першої групи (38%). Після заміни «Брімоналу» на «Альфаган» подібні явища зникли, при збереженні даних офтальмотонусу і функціональної здатності структур зорового аналізатору.

#### ВИСНОВКИ

1. Препарати групи  $\alpha$ -адренагоністів, а саме похідні брімонідину 0,15% і 0,2% являються препаратами вибору для медикаментозного лікування хворих на первинну відкритокутову глаукому.

2. Препарати «Альфаган» і «Брімонал» володіють хорошими гіпотензивними властивостями, що виявляється у зниженні ВОТ на 20%-21% від вихідного рівня.

3. Виявлено нейропротекторні властивості «Альфагану» і «Брімоналу», що підтверджується даними об'єктивних досліджень: товщини нервових волокон ОСТ та амплітуда компоненту  $P_{100}$  викликаних зорових потенціалів.

4. Порівняльна оцінка брімонідину 0,15% і 0,2% та тімололу гідромалеату 0,5% показала більш вира-

жений гіпотензивний ефект та нейропротекторну дію першого у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою.

5. Відмічено легшу переносимість препарату «Альфаган» у порівнянні з препаратом «Брімонал», що виявлялось у відсутності почервоніння очей і неприємних відчуттів у хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Завгородня Н.Г. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему / Н.Г.Завгородня, Н.В.Пасечникова. – Запорожье ; Одесса : Агентство Орбита-ЮГ, 2010. – 192 с.

2. Бакбардин Ю. В. Глаукома : патогенез, клиника, осложнения в лечении, методы обследования/ Ю.В.Бакбардин, Л.М.Бакбардина, И. И.Бакбардина. - К. : Сталь, 2006. - 343 с.

3. Нестеров А. П. Глаукома. - М. : Медицинское информационное агентство, 2008. - 357 с.

4. Волков В.В. О целевом давлении, обеспечивающим стабилизацию глаукомы без ущерба качества жизни больного/В.В.Волков// Современные технологии лечения глаукомы: Науч. - практ. конф. – Одесса, 2003. – С.37-42.

5. Wheeler L.A. Role of alfa-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma / L.A. Wheeler, D.W.Gil, E. Woldemus-sie // Surv.Ophthalmol. – 2001. – 45, Suppl.3. – P.290-294.

6. Louis B. Cantor Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension//Therapeutics and Clinical Risk Management.- 2006.-№2(4).- P.337–346.

7. Marco Centofanti. Comparative acute effects of brimonidine 0,2% versus dorzolamide 2% combined with beta-blockers in glaucoma//Graefe's Arch Clin. Exp. Ophthalmol.- 2000.- № 238.- P.302-305.