

УДК 577.16-617.7- 681: 615.457

© Коллектив авторов, 2013.

## ГИПОТЕНЗИВНЫЕ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА 0,15% РАСТВОРА БРИМОНИДИНА/ПУРИТ ПРИ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГЛАУКОМЕ

С. В. Присяжная, Г. М. Цехницкая, И. А. Билык, Т. А. Сыч

ТОВ "Новий Зір" (головний лікар к.м.н. Г. Я. Пархоменко); Україна г. Хмельницький, ул. Черновола 108, E-mail: prysvet@ukr.net

### HYPOTENSIVE AND NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF THE 0.15% SOLUTION OF BRIMONIDINE / PURIT IN PATIENTS WITH NORMOTENSIVE GLAUCOMA

S. V. Prisyazhnaya, G. M. Cehnickaya, I. A. Bilik, T. A. Sych

#### SUMMARY

The aim of the study was to investigate neuroprotective and hypotensive effect of 0.15% solution brimonidine / purit in patients with normotensive glaucoma. 42 patients (54 eyes) were enrolled in the trial. Average intraocular pressure before treatment was  $18,8 \pm 2,0$  mm. Hg. After treatment period (6 months) intraocular pressure in the main group was decreased up to  $14,7 \pm 1,5$  mm. Hg. Intraocular pressure in the control group was  $16,0 \pm 1,7$  mm. Hg after treatment period. Neuroprotective effect of 0.15% brymonidine / purity was confirmed after 6 months treatment by a computer perimetry (the number of relative scotoms decreased by 18.3%) and optical coherence tomography (stable thickness of ganglion cells layer and optic nerve).

### ГИПОТЕНЗИВІ ТА НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ 0,15% РОЗЧИНУ БРИМОНІДІН/ПУРИТ ПРИ НОРМОТЕНЗИВНІЙ ГЛАУКОМІ

С. В. Присяжна, Г. М. Цехницька, І. А. Білик, Т. О. Сич

#### РЕЗЮМЕ

Метою дослідження було вивчення нейропротекторного та гіпотензивного ефекту 0,15% розчину брімонідину/пурит при нормотензивній глаукомі. Проведено дослідження та лікування 42 хворих (54 ока). Середній рівень внутрішньоочного тиску перед лікуванням складав  $18,8 \pm 2,0$  мм.рт.ст. Через 6 місяців лікування в основній групі внутрішньоочний тиск був в середньому  $14,7 \pm 1,5$  мм.рт.ст., в контрольній –  $16,0 \pm 1,7$  мм.рт.ст. Нейропротекторна дія 0,15% брімонідину/пурит була засвідчена через 6 місяців за допомогою комп'ютерної периметрії (кількість відносних скотом зменшилась на 18,3%) та оптичної когерентної томографії (стабільність шару гангліозних клітин та нервових волокон сітківки).

**Ключевые слова:** нормотензивная глаукома, бримонидин/пурит, гипотензивные препараты, нейропротекция.

Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) остаётся нерешённой проблемой. Особое место занимает выявление и прогрессирование глаукомы с нормальным уровнем внутриглазного давления (ВГД) [4, 6].

В основе патогенеза глаукоматозного процесса, объединяющего различные типы заболеваний, лежит развитие прогрессирующей оптической нейропатии. Данный вид нейропатии возникает в ответ на снижение толерантности зрительного нерва к ВГД и характеризуется специфическими изменениями периферического и центрального зрения [1, 3]. На современном этапе установлено и подтверждено морфологическими исследованиями, что основой патологического процесса ПОУГ является гибель слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и корреляция его толщины с толщиной слоя нервных волокон зрительного нерва [3, 6].

Прогрессирование глаукоматозного процесса связано с сосудистыми, реологическими, обменными

нарушениями, что ведёт к возникновению гипоксии и хронической ишемии в зрительном нерве, при которой накапливаются продукты перекисного окисления липидов и аминокислот глутамата и аспартата. Это приводит к образованию нейротоксинов, патологическому апоптозу ГКС и прогрессированию глаукомной оптиконейропатии [2, 5, 7].

На современном этапе для лечения нормотензивной глаукомы идёт поиск гипотензивных препаратов, которые не только снижают ВГД, но и имеют нейропротекторное действие. Множество различных препаратов, в том числе  $\alpha_2$ -адренергические агонисты проверяются на нейропротективную активность при нейропатологических заболеваниях [3]. Агонист  $\alpha_2$  – адренорецепторов третьего поколения бримонидин имеет большую селективность к  $\alpha_2$  –адренорецепторам, не влияет на размер зрачка и не вызывает сужение сосудов [11]. Бримонидин стимулирует пресинаптические и постсинаптические  $\alpha_2$  – рецепторы, снижая продукцию внутриглазной

жидкости, воздействуя на имидазоловые рецепторы цилиарного тела, улучшает увеосклеральный путь оттока внутриглазной жидкости [10], обладая двойным механизмом действия. Некоторые авторы доказывают, что бримонидин обладает прямым нейропротекторным действием за счёт блокады поступления ионов кальция в нервную клетку и повышения её жизнедеятельности в условиях ишемии, вызывает торможение высвобождения аспартата и глутамата, что препятствует её апоптозу [10, 4]. Наше внимание привлёк  $\alpha 2$  –адренергический агонист 0,15% раствор бримонидина/пурит. В частности, в эксперименте, было доказано, что он ингибирует активность NMDA – рецепторов сетчатки, активация которых, является одним из основных механизмов гибели ретинальных ганглиозных клеток при глаукоме [8].

Целью исследования было изучить гипотензивную и нейропротекторную активность препарата 0,15% раствора бримонидина/пурит у больных с нормотензивной глаукомой.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 42 пациента (54 глаза) с нормотензивной глаукомой в возрасте 53-70 (62, 9 $\pm$ 6,8) лет. Глаукому с псевдонормальным давлением подозревали при значительном суточном колебании ВГД, наличии асимметрии ВГД (более 3 мм. рт. ст) и экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) между двумя глазами. Уровень ВГД составлял от 15 до 21 (18,8 $\pm$ 2,0) мм. рт. ст. (с учётом пахиметрии). Подтверждением диагноза нормотензивной глаукомы были: нарушение тонографических показателей гидродинамики глаза, нарушение светочувствительности сетчатки по данным компьютерной статической периметрии, уменьшение слоя ганглиозных клеток, слоя нервных волокон сетчатки, а также изменение площади экскавации к площади ДЗН по данным оптической когерентной томографии (ОСТ). Из исследования были исключены пациенты с диабетической ретинопатией, врождёнными аномалиями диска зрительного нерва (ямки, колобомы, друзы, миелиновые волокна), а также пациенты с другими заболеваниями, которые могут приводить к сужению полей зрения. Всем пациентам проводили визометрию, пневмотонометрию («Торсон», Япония), биомикроскопию, гониоскопию (с использованием линзы Гольдмана), офтальмоскопию, пахиметрию. Компьютерную периметрию выполняли на периметре «Периком» (Россия), толщину слоя ганглиозных клеток и нервных волокон сетчатки, соотношение площади экскавации к ДЗН исследовали на оптическом когерентном томографе (Optovue, США) в программе Glaucoma GCC, ONH. После постановки диагноза нормотензивной глаукомы I - II стадии пациентов разделили на две группы. Пациенты I группы (28 глаз) применяли 0,15% бримонидин/пурит («Альфаган П», Аллерган) два раза в сутки, а паци-

ентам II группы (26 глаз) в монотерапии назначали 0,25% суспензию бетаксолола в виде инстилляций два раза в сутки. Гипотензивный эффект препаратов оценивали на основе тонометрии через 1, 3 и 6 месяцев. Нейропротективную активность оценивали по данным компьютерной статической периметрии, состоянию слоя ганглиозных клеток и нервных волокон сетчатки на OST через 3 и 6 месяцев.

При оценке GCC и ONH сравнивали динамические изменения показателей в I и II группах с учётом стадии глаукомы (первая и вторая).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 1 месяц лечения 0,15% бримонидином / пурит отмечено снижение ВГД до 14,0 - 17,5 (16,2 $\pm$ 1,7) мм. рт. ст. (рис. 1). Через 3 месяца - 13,8 – 16,3 (14, 8 $\pm$ 1,1) мм. рт. ст. Через 6 месяцев, на глазах данной группы, уровень ВГД составлял 13,9 - 15,7 (14,7 $\pm$ 1,5) мм рт ст, что соответствовало снижению ВГД на 21,8% от исходного. Во II группе, через 6 месяцев, ВГД снизилось до 15,4 – 16,2 (16,0 $\pm$ 1,7) мм. рт. ст, что соответствовало 14,5% от исходного.

На данной диаграмме (рис. 1) показана динамика гипотензивного действия 0,15% бримонидина/пурит и 0,25% суспензии бетаксолола в течение всего периода наблюдения. Установлено, что в основной группе, в течение 6 месяцев, ВГД снизилось в среднем на 4,1 мм.рт.ст. (21,8%), а в контрольной - на 2,7 мм.рт.ст. (14,5%).

По данным компьютерной статической периметрии до лечения в I группе относительные скотомы составляли в среднем 24,9%, абсолютные 13,5% поля зрения. Во II группе относительные скотомы составляли 22,5%, абсолютные – 14,8% (рис. 2). Через 6 месяцев лечения в I группе количество относительных скотом уменьшилось и составляло 19,5%, а абсолютных -14,0%. Во II группе наблюдали незначительное увеличение относительных (25,3%) и абсолютных (15,3%) скотом.

По данным OST, до лечения, на всех глазах отметили истончение комплекса ганглиозных клеток сетчатки (Avg GCC), что составляло в I группе у пациентов с первой стадией открытоугольной глаукомы - 90,7 $\pm$ 2,6 мкм и 88,2 $\pm$ 8,3 мкм у пациентов со второй стадией (табл.1). Во II группе эти показатели составили 91,1 $\pm$ 1,5 и 87,9 $\pm$ 9,1 мкм соответственно. Через 3 месяца лечения у пациентов I группы Avg GCC составила 90,78 $\pm$ 1,5 мкм при первой стадии и 88,0 $\pm$ 5,4 мкм при второй стадии глаукомы, а через 6 месяцев лечения 90,5 $\pm$ 2,5 и 87,29 $\pm$ 6,4 соответственно (p>0,05). Во II группе, через 6 месяцев, у пациентов с первой стадией глаукомы Avg GCC составляло 90,1 $\pm$ 1,3 мкм, со второй стадией - 83,1 $\pm$ 1,5 мкм. Данные результаты показали, что в I группе толщина GCC сетчатки была стабильной на протяжении 6 месяцев, в то время как во II группе отмечено уменьшение этого показателя (p<0,05). Среднее значение толщины слоя нервных волокон сетчатки (NFL) до лечения состав-

## Динамика снижения ВГД в группах наблюдения

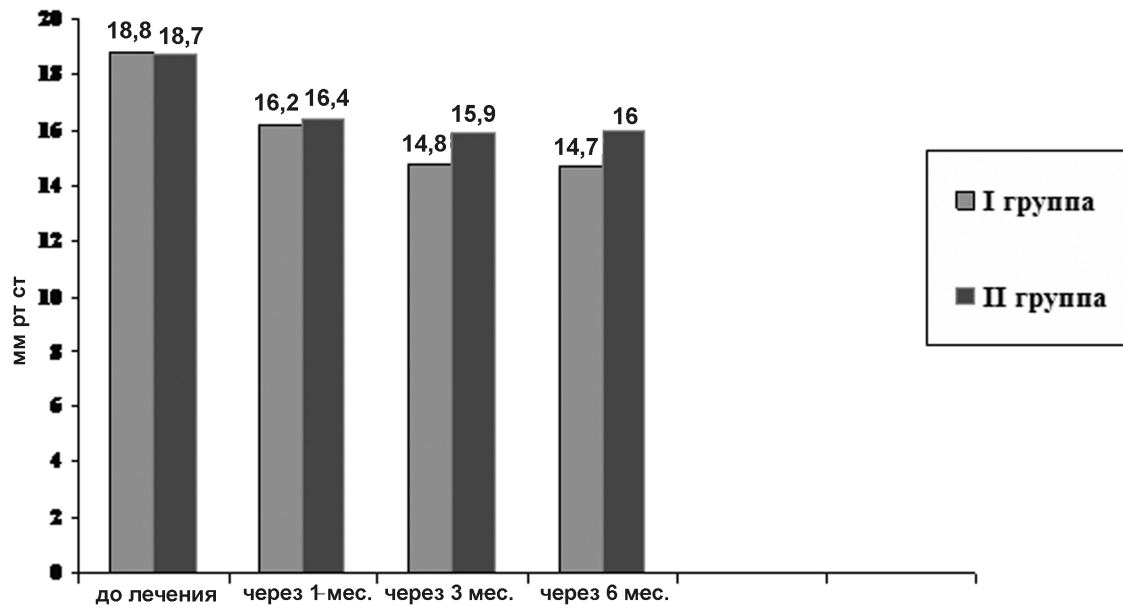


Рис.1. Динамика снижения внутриглазного давления в группах наблюдения.

## Рис.2 Динамика светочувствительности сетчатки по данным статической компьютерной периметрии в группах наблюдения

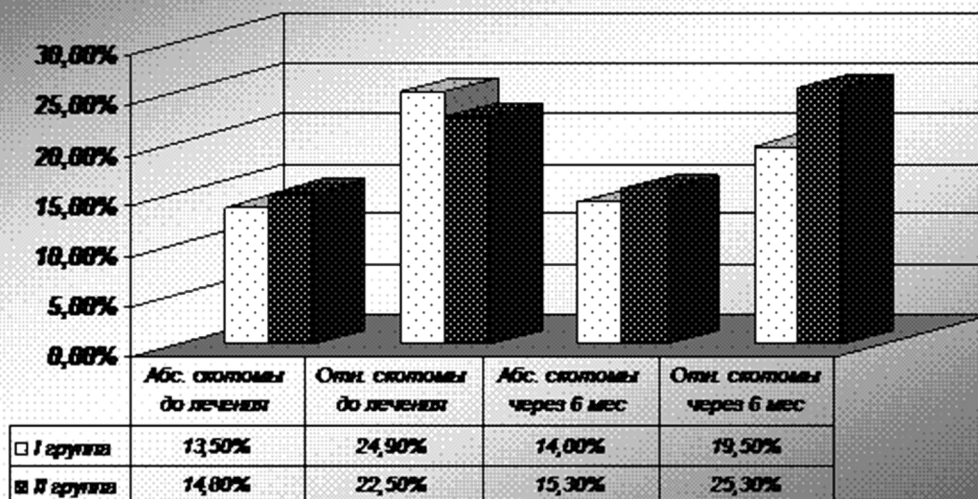


Рис.2. Динамика светочувствительности сетчатки по данным статической компьютерной периметрии в группах наблюдения.

ляло в I группе при первой стадии нормотензивной глаукомы  $92,3 \pm 3,4$  мкм, а при второй стадии -  $65,54 \pm 6,12$  мкм. Через месяц лечения в I группе значимых динамических изменений в NFL не отметили, и только через 3 месяца у пациентов с первой стадией глаукомы

толщина NFL увеличилась, что составляло в среднем  $93,2 \pm 2,5$  мкм, а через 6 месяцев этот показатель был  $98,8 \pm 5,3$  мкм. У пациентов этой группы со второй стадией нормотензивной глаукомы толщина NFL до лечения составляла в среднем  $65,54 \pm 6,12$  мкм, через

3 месяца отметили статистически незначимое утолщение NFL –  $66, 3 \pm 5, 4$  мкм, а через 6 месяцев этот показатель составил -  $66, 8 \pm 7, 2$  мкм ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев лечения у пациентов II группы было отмечено уменьшение NFL: при первой стадии глаукомы этот показатель составлял  $91,5 \pm 1,5$  мкм, при второй стадии -  $60,1 \pm 3,8$  мкм, что было статистически значимо в сравнении с первой группой ( $p > 0,05$ ). Также, по данным OCT, в I группе мы не отметили достоверных изменений такого морфологического показателя как отношение площади экскавации к площади диска зрительного нерва. У пациентов, которые применяли 0,15% бримонидин / пурит, этот показатель оставался стабильным весь период наблюдения, что можно считать положительной тенденцией.

Широкий выбор гипотензивных препаратов, которые встречаются на рынке Украины не всегда соответствует всем требованиям, необходимым для эффективного лечения. Гипотензивные препараты должны хорошо переноситься пациентами, иметь длительный и стойкий эффект, быть доступными по цене и иметь нейропротекторное действие. При выборе гипотензивного препарата для лечения нормотензивной глаукомы мы руководствовались всеми перечисленными свойствами и остановились на каплях 0,15% бримонидина / пурит.

В нашем исследовании мы отметили, что при лечении нормотензивной глаукомы уровень ВГД снизился от исходного на 13, 8 % через 1 месяц, на 21, 3 % через 3 месяца, и через 6 месяцев на 21, 8 %.

Таблица 1

**Изменение показателей OCT в процессе лечения нормотензивной глаукомы в группах наблюдения**

Сроки лечения	Группы	Стадии глаукомного процесса	Avg GCC ( мкм)*	NFL (мкм)**	Cup/disc area ratio***
До лечения	I	первая	$90,7 \pm 2,6$	$92,3 \pm 3,4$	$0,54 \pm 0,06$
		вторая	$88,2 \pm 8,3$	$65,54 \pm 6,12$	$0,69 \pm 0,02$
	II	первая	$91,1 \pm 1,5$	$93,0 \pm 0,5$	$0,53 \pm 0,04$
		вторая	$87,9 \pm 9,1$	$64,9 \pm 7,0$	$0,68 \pm 0,09$
Через 3 месяца	I	первая	$90,7 \pm 1,5$	$99,2 \pm 2,5$	$0,55 \pm 0,08$
		вторая	$88,0 \pm 5,4$	$66,3 \pm 5,4$	$0,69 \pm 0,05$
	II	первая	$90,2 \pm 1,2$	$92,8 \pm 1,0$	$0,58 \pm 0,02$
		вторая	$86,5 \pm 2,5$	$62,9 \pm 5,3$	$0,70 \pm 0,06$
Через 6 месяцев	I	первая	$90,5 \pm 2,5$	$93,8 \pm 5,3$	$0,55 \pm 0,09$
		вторая	$87,3 \pm 6,4$	$66,8 \pm 7,2$	$0,70 \pm 0,02$
	II	первая	$90,1 \pm 1,3$	$91,5 \pm 1,5$	$0,58 \pm 0,09$
		вторая	$83,1 \pm 1,5$	$60,1 \pm 3,8$	$0,71 \pm 0,03$

\*- комплекс ганглиозных клеток сетчатки;

\*\* - толщина слоя нервных волокон сетчатки;

\*\*\* - соотношение площади экскавации к площади диска зрительного нерва.

Доказательством нейропротекторного действия 0,15% бримонидин/пурит служило улучшение светочувствительности сетчатки и зрительного нерва через 6 месяцев по данным компьютерной периметрии на 18, 3%, стабильность толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки и стабильность соотношения площади экскавации к площади ДЗН в течение всего периода наблюдения. Также, в течении 6 месяцев, по данным OCT, отметили незначительное увеличение толщины слоя нервных волокон в I группе при первой стадии глаукомы от  $92,3 \pm 3,4$  до  $93,8 \pm 5,3$  мкм,

при второй стадии от  $65,54 \pm 6,12$  до  $66,8 \pm 7,2$  мкм. В группе контроля при первой стадии глаукомы отметили уменьшение слоя нервных волокон сетчатки от  $93,0 \pm 0,5$  мкм до  $91,5 \pm 1,5$ , а при второй стадии – от  $64,9 \pm 7,0$  до  $60,1 \pm 3,8$  мкм ( $p > 0,05$ ).

**ВЫВОДЫ**

1. Отмечено, что 0,15% раствор бримонидина/пурит эффективно (на 21, 8%) снижает ВГД при нормотензивной открытоугольной глаукоме.

2. Нейропротекторный эффект 0,15% раствора бримонидина/пурит подтверждён улучшением

светочувствительности сетчатки по данным компьютерной периметрии, стабильностью слоя ганглиозных клеток сетчатки и слоя нервных волокон по данным OCT.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алябьева Ж. Ю. Некоторые особенности патогенеза нормотензивной глаукомы и опыт применения первичного нейропротектора в её лечении / Ж. Ю. Алябьева // Новые лекарственные препараты. – 2002. – № 12. – С. 37–42.

2. Астахов Ю. С. Современные направления в изучении гемодинамики глаза при глаукоме // Ю. С. Астахов, О. А. Джулиашвили // Офтальмологический журнал. – 1990. – №3. – С.179–183.

3. Веселовська З. Ф. Застосування ОКТ для аналізу шару гангліозних клітин сітківки / З. Ф. Веселовська, Н. М. Веселовська, А. Сохил // Матеріали науково – практичної конференції офтальмологів за міжнародною участю, 25-25 травня 2012, Одеса. – С. 316–317.

4. Гиркин Г. А. Раннее выявление и диагностика глаукомы / Г. А. Гиркин // Новое в офтальмологии. – 2006. – №1. – С.52–53.

5. Гончарова Н. А. Нейропротекция в комплексном лечении больных с глаукомой / Н. А. Гончарова, И. В. Пастух, Л. В. Мартыновская, И. И. Лапнена, М. А. Хвисюн // Матеріали науково – практичної конференції офтальмологів за міжнародною участю, 25-25 травня 2012, Одеса. – С.15.

6. Иванова Н. В. Нейропротекторное действие глазных капель  $\alpha$ -2 адrenoблокатора бримонала у

больных с нормотензивной глаукомой / Н. В. Иванова, И. И. Дергало, Г. И. Кондратюк, Р. Р. Воронова // Таврический медико- биологический вестник. – 2011. – Том 14, №4, ч. 2. – С. 220–232.

7. Панченко Н. В. Толщина комплекса ганглионарных клеток сетчатки при прогрессирующей и стабилизированной первичной открытоугольной глаукоме / Н. В. Панченко, П. А. Бездетко, И. Г. Дурас, Е. Н. Панченко // Матеріали науково – практичної конференції офтальмологів за міжнародною участю, 25-25 травня 2012, Одеса. – С.118–119.

8. Собакарь Н. Ю. Место нового препарата Альфаган П в лечении глаукомы в свете концепции нейропротекции // Матеріали науково – практичної конференції офтальмологів за міжнародною участю, 25-25 травня 2012, Одеса. – С.118–119.

9. Соболева И. А. Факторы риска прогрессирования глаукомы с нормальным давлением и эффективность применения латанопроста / И. А. Соболева, Л. П. Колпакова // Матеріали науково – практичної конференції офтальмологів за міжнародною участю, 25-25 травня 2012, Одеса. – С.114.

10. Ahmed F.A. Neuroprotective effect of alfa-2 agonist Brimonidine on adult rat retinal ganglionic cells after increased intraocular pressure/ F. A. Ahmed, K. Hegary, P. Chaudhary // Brain Res. – 2001. – №913. – P.133–142.

11. Cantor L. B. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine an alfa-2 agonist after four years of continuous use // Expert Opin. Pharmacotherap. – 2000. – №1. – P.815–834.