

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-2-70-73>
УДК 617.7-007.681

Влияние местных антиглаукомных препаратов на процессы рубцевания в послеоперационном периоде у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

О.Ю. Колосова, Н.В. Макашова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва

РЕФЕРАТ

В настоящее время проблема управления различными подходами к лечению глаукомы является актуальной. Впервые выявленная глаукома требует использования консервативных методов лечения, включающих назначения местных гипотензивных препаратов. Такие препараты помимо основного действующего вещества содержат различные консерванты, которые оказывают негативное воздействие на переднюю поверхность глаза, а также могут ухудшать прогноз хирургии. Имеется взаимосвязь между продолжительностью лечения, ко-

личеством лекарственных препаратов, степенью выраженности воспалительного процесса и скоростью рубцевания в послеоперационном периоде. В связи с этим необходимо перед назначением антиглаукомных препаратов сначала проводить оценку состояния передней поверхности глаза и при выявлении патологии назначать бесконсервантные препараты, снижающие риск раннего рубцевания зоны хирургического вмешательства.

Ключевые слова: глаукома, передняя поверхность глаза, рубцевание, гипотензивная терапия. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;2:70-73.

ABSTRACT

Effect of local glaucoma drugs on scarring processes in postoperative period in patients with primary open-angle glaucoma

O.Yu. Kolosova, N.V. Makashova

Research Institute of Eye Diseases, Moscow

Today the problem of managing different approaches to the treatment of glaucoma is relevant. The new-onset primary glaucoma requires the use of conservative methods of treatment including the prescription of local antihypertensive drugs. In addition to the main active substance these drugs contain various preservatives that have a negative effect on the anterior surface of the eye and can also affect the surgical outcomes. There is a relationship between the duration of treatment, the number of

drugs, the severity of the inflammatory process and the scarring rate in the postoperative period. It is necessary to examine the anterior surface of the eye before prescribing anti-glaucoma drugs and if pathology is detected to prescribe unpreserved drugs that reduce the risk of early scarring of the surgical intervention zone.

Key words: glaucoma, anterior surface of the eye, scarring, hypotensive therapy. ■

Point of View. East – West. 2020;2:70-73.

На сегодняшний день глаукома является одной из главных причин, приводящих к необратимой слепоте. В мире глаукомой страдают до 105 млн человек, к 2030 г. ожидается увеличение больных вдвое. В России в 2007 году зарегистрировано 1000025 больных глаукомой. За последние 20 лет количество больных, которых глаукома привела к слепоте, выросло на 36%.

Как известно, глаукома поражает в основном людей пожилого возраста,

а для снижения внутриглазного давления (ВГД) широко используются препараты с консервантами. Именно поэтому глаукома часто сопровождается повреждением передней поверхности глаза. По данным исследований С. Vaudouin et al. [1], эти изменения наблюдаются у пациентов с далеко зашедшей и начальной стадиями глаукомы в 63% и 41% случаев соответственно. Несмотря на большой спектр медикаментозных препаратов и лазерных методов лечения, неред-

ко приходится прибегать к хирургическому вмешательству. Согласно Европейскому руководству по глаукоме, переход к лазерному и хирургическому лечению должен осуществляться лишь при отсутствии эффекта от местного гипотензивного лечения [2]. В связи с этим начало консервативного лечения и хирургического вмешательства разделяют многие годы, иногда десятилетия.

Разными авторами предложено множество модификаций как фисту-

лизирующих, так и непроникающих антиглаукомных операций. Наиболее частой из них, которая используется при глаукоме, является трабекулэктомия [3]. К сожалению, проведение любых хирургических вмешательств сопровождается таким осложнением, как послеоперационное избыточное рубцевание сформированных путей оттока камерной влаги, что приводит к снижению гипотензивного эффекта операции.

В литературе есть данные, связывающие индивидуальные параметры больного (пол, возраст, уровень ВГД) с послеоперационным рубцеванием. Чаще всего раннее появление склеро-склеральных и склеро-конъюнктивных сращений наблюдается у молодых пациентов и у людей с предшествующими хирургическими и лазерными вмешательствами, с высоким исходным ВГД и т.д. Также есть предположение о влиянии на процессы раннего рубцевания компонентов системы врожденного иммунитета.

Развитие избыточного рубцевания может быть связано с патологией в тканях глаза за счет самого глаукомного процесса, когда происходят изменения в соединительной ткани дренажной зоны, в склере, конъюнктиве. При этом нарушается клеточный и гуморальный иммунитет больного, выявляются изменения гормонального фона и состава ВГЖ. Все эти факторы приводят к активации местного воспалительного ответа и дегенерации коллагеновых волокон.

Рубцевание фильтрационной подушки (ФП) усиливается, когда повышен уровень фибробластов и воспалительных клеток [4]. Воспалительный процесс, который может стать причиной повышения уровня этих клеток, участвует и в развитии синдрома сухого глаза (ССГ) [5], поэтому результаты фильтрационной хирургии и ССГ могут быть тесно связаны. В частности, исследования М. Souchier и N. Biron [6] показали, что при неудачных исходах фистулизирующих операций выявляются более низкие показатели MUC5AC и более высокие уровни HLA-DR, чем при успешных результатах [7]. В исследовании на кроликах установлено, что ССГ способствует образованию рубцов ФП и снижает время ее

функционирования, возможно, опосредовано через провоспалительные цитокины (например, IL-1 β).

Частота возникновения патологии передней поверхности глаза при глаукоме во многом зависит от наличия консерванта в составе капель, а также от количества используемых препаратов [8-12]. D.C. Broadway [13] отметил, что применение антиглаукомных капель, содержащих бензалконий хлорид (БАХ), в течение короткого времени способно приводить к снижению количества бокаловидных клеток и увеличению воспалительных маркеров в поверхностной области зоны хирургического вмешательства. Более того, применение антиглаукомных капель с БАХ более 3 лет приводит к указанным изменениям, но уже в более глубоких слоях ткани глаза.

Ряд авторов [14, 15] исследовали выраженность воспалительной реакции у пациентов, длительно использующих антиглаукомные капли с консервантом. Результаты их работы доказали, что все препараты, содержащие консервант БАХ, провоцируют рост гранулярной ткани, приводят к локальной инфильтрации тканей макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками и фибробластами, т.е. способствуют хроническому воспалению.

Многие авторы [16-19] в своих работах показали, что аналоги простагландинов вызывают инфильтрацию макрофагов в придаточном аппарате глаза, снижают функцию мейбомиевых желез. Этот эффект может быть связан как с самим веществом, так и с другими составляющими препарата, в частности, с консервантами.

M.J. Lavin et al [20] исследовали действие БАХ на культуре фиброзной оболочки человека. По его мнению, увеличение воспалительных клеток после длительного применения антиглаукомных препаратов связано с хроническим воспалением от раздражающего действия, в т.ч. и входящего в их состав консерванта БАХ.

В исследованиях [20-23] получены данные, свидетельствующие о том, что результаты трабекулэктомии оказались выше у пациентов с недолгим использованием препаратов с консервантом БАХ, по сравнению с теми, кто использовал их длительно.

Однако некоторые авторы [24] считают, что нет четких доказательств, что консервант в антиглаукомных препаратах сам по себе угрожает исходу операции. В то же время, применение противовоспалительной терапии [25], а также использование заменителей слезы и увлажнителей способно уменьшать выраженность ССГ [26-30] и тем самым снизить выраженность рубцевания ФП [31]. Вместе с тем, инстилляции бесконсервантных препаратов не оказывают такого губительного воздействия на переднюю поверхность глаза, а также трабекулярную сеть после хирургии глаукомы [32].

В 2010 году A. Hommer et al [33] выяснили, что Тафлупрост, помимо хорошего гипотензивного эффекта, обладает способностью снижать субъективные и объективные симптомы, вызванные другими антиглаукомными каплями с консервантом. Впоследствии и другие авторы [34, 35] показали, что при переходе с простагландина с консервантом на бесконсервантную форму значительно улучшается состояние передней поверхности глаза при сохранении гипотензивного действия.

В 2012 году в США Тафлупрост стал первым простагландином без консерванта [36]. H. Uusitalo [37] и A. Hommer [38] провели исследования, по результатам которых применение Тафлупроста в течение 12 недель после отмены других аналогов простагландинов является не только эффективным, но и безопасным. Практически у всех пациентов снижалась выраженность субъективных симптомов в виде сухости, раздражения, слезотечения и чувства инородного тела. Кроме того, улучшались показатели состояния передней поверхности глаза. Достижение целевого ВГД соответствовало эффективности аналога простагландина с консервантом. По данным S. Erb [39], переносимость Тафлупроста 0,0015%-го в 85% случаев отмечалась как «хорошая» и «очень хорошая». Также с помощью Тафлупроста оказалось возможным достижение целевого уровня ВГД в группах с непереносимостью других препаратов или недостаточной эффективностью лечения.

После появления Тафлупроста на зарубежном рынке в России на-

чались исследования, посвященные оценке преимуществ этого препарата перед уже существующими. В частности, авторы [40-42] показали, что капли без консерванта реже вызывали местные нежелательные реакции, при этом обладая высокой системной и местной безопасностью, лучшей переносимостью.

C. Chang, A. Zhang [43] сравнили влияние консерванта БАХ в различной концентрации и Тафлупроста – бесконсервантного аналога простагландина на трабекулярную сеть. Авторы выяснили, что БАХ приводит к снижению жизнеспособности клеток трабекулы, их апоптозу. Тафлупрост же не вызывал существенных изменений, а перевод больных на данный препарат приводил к повышению жизнеспособности клеток трабекулярной сети.

Влияние Тимолола без консерванта оценивали многие авторы [44-48]. Так, исследования показали, что на фоне высокого гипотензивного эффекта уменьшается гиперемия конъюнктивы, улучшаются показатели теста Ширмера и Норна, увеличивается количество бокаловидных клеток, снижается число как местных, так и системных побочных эффектов [49, 50].

Таким образом, консерванты, содержащиеся в местных гипотензивных препаратах, способны влиять не только на субъективные ощущения пациентов, изменять состояние передней поверхности глаза, трабекулярной сети, но и на исход хирургического лечения глаукомы. Поэтому при назначении антиглаукомных средств необходимо не только учитывать их основное действие на данное заболевание, но и по возможности предупреждать последствия влияния содержащихся в них химических агентов на поверхность глаза.

ЛИТЕРАТУРА

- Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 23, 47-54.
- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101(6): 130-135.
- Coleman A. Advances in glaucoma treatment and management: surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53:2491. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
- Skuta GL, Parrish RI. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv. Ophthalmol.* 1987; 32, 149-170.
- Wei Y, Asbell PA. The Core Mechanism of Dry Eye Disease (DED) Is Inflammation. *Eye Contact Lens.* 2014, 40, 248-256.
- Souchier M, Buron N, Lafontaine PO et al. Trefoil factor family 1, MUC5AC and human leucocyte antigen-DR expression by conjunctival cells in patients with glaucoma treated with chronic drugs: Could these markers predict the success of glaucoma surgery? *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90: 1366-1369.
- Hong Ji, Yingting Zhu et al. The Effect of Dry Eye Disease on Scar Formation in Rabbit Glaucoma Filtration Surgery. *J. Mol. Sci.* 2017; 18(6): 1150; <https://doi.org/10.3390/jms18061150>
- Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86(4): 418-423.
- Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007; 17(3): 341-349.
- Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2008; 17(5): 350-355.
- Pellinen P, Huhtala A, Tolonen A et al. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo. *Curr. Eye Res.* 2012; 37(2): 145-154.
- Liang H, Pauly A, Riancho L et al. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br. J. Ophthalmol.* 2011; 95(6): 869-875.
- Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112(11): 1437-1445.
- Baudouin C, Hamard P, Liang H et al. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology.* 2004; 111(12): 2186-2192.
- Zhang X, Vadoothker S, Munir WM, Saeedi O. Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach. *Eye Contact Lens.* 2019; 45(1): 11-18.
- Trzeciacka A, Paterno JJ et al. Long-term topical application of preservative-free prostaglandin analogues evokes macrophage infiltration in the ocular adnexa. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 5: 12-20.
- Mocan MC, Uzunosmanoglu E, Kocabeyoglu S et al. The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction. *J. Glaucoma.* 2016; 25(9): 770-774.
- Lee TH, Sung MS, Heo H, Park SW. Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One.* 2018; 13(1).
- Williams DE, Nguyen KD et al. Effects of timolol, betaxolol, and levobunolol on human tenon's fibroblasts in tissue culture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33(7): 2233-2241.
- Lavin MJ, Wormald RP, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch. Ophthalmol.* 1990; 108(11): 1543-1548.
- Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112(11): 1446-1454.
- Лоскутов И.А. Состоятельность фильтрационных подушек после длительного использования дорзоламида. *Глаукома.* 2011; 10(4).
- Zhang X, Vadoothker S, Munir WM, Saeedi O. Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach. *Eye Contact Lens.* 2019; 45(1): 11-18.
- Steven DW, Alaghband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. *Brit. J. Ophthalmol.* 2018; 102: 1497-1503.
- Breusegem C, Spielberg L, van Ginderdeuren R et al. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy. *Ophthalmology* 2010, 117, 1324-1330.
- Prabhasawat Pinnita, Ruangvaravate Ngamka et al. Effect of 0.3% Hydroxypropyl Methylcellulose/Dextran Versus 0.18% Sodium Hyaluronate in the Treatment of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients: A Randomized, Double-Blind, and Controlled Study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2015, 31(6): 323-329.
- Venkatramani I, Yang Z et al. Ocular lubricant use in medically and surgically treated glaucoma: a retrospective longitudinal analysis. *Wong Clinical Ophthalmology.* 2017, Dove Medical Press. DOI: 10.2147/ophth.s134570.
- Vagge A, Bonino M, R. Maurizio et al. The Utility of an Artificial Substitute to Improve Corneal Sensitivity in Glaucomatous Patients on Chronic Therapy with Prostaglandin Analogs. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2015; 31(5): 286-290.
- Aragona P, Papa V, Micali A. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 181-184.
- Egorova GB et al. Reducing cytotoxic action of the preservative employed in ophthalmic hypotensive medications with tear replacement therapy. *Vestn. oftalmol.* 2018; 134(3): 48-56.
- Breusegem C, Spielberg L, van Ginderdeuren R. et al. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or

steroid and outcomes after trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1324-1330.

32. Lorenz K, Wasieleska-Poslednik J, Bell K et al. Efficacy and safety of preoperative IOP reduction using a preservative-free fixed combination of dorzolamide/timolol eye drops versus oral acetazolamide and dexamethasone eye drops and assessment of the clinical outcome of trabeculectomy in glaucoma. *PLoS ONE*. 2017; 12(2).

33. Hommer A, Mohammed Ramez O et al. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26(8): 1905-1913.

34. El Ameen A, Vandermeer G, Khanna RK, Pisella PJ. Objective ocular surface tolerance in patients with glaucoma treated with topical preserved or unpreserved prostaglandin analogues. *Eur. J. Ophthalmol.* 2019; 29(6): 645-653.

35. Hommer A, Schmidl D, Kromus M et al. Effect of changing from preserved prostaglandins to preservative-free tafluprost in patients with glaucoma on tear film thickness. *Eur. J. Ophthalmol.* 2018; 28(4): 385-392.

36. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Тафлупрост – первый аналог простагландинов без консерванта. *Клиническая офтальмология*. 2014; 3:166-170.

37. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation

in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(3): 329-336.

38. Hommer A, Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. *Clin. Ophthalmol.* 2011; 5: 623-31.

39. Erb C, Lanzl I, Seidova SF, Kimmich F. Preservative-free tafluprost 0.0015% in the treatment of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv. Ther.* 2011; 28(7): 575-585.

40. Марченко Л.Н., Джумова М.Ф., Бирич Т.А. и др. Тафлупрост в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2011; 4(11): 111-115.

41. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. и др. Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупрост 0,0015% без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2015; 1: 1-5.

42. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г. Особенности гипотензивной терапии больных глаукомой препаратами, не содержащими консервантов. *Практическая медицина*. 2012; 1: 194-196.

43. Chang C, Zhang AQ, Kagan DB et al. Mechanisms of benzalkonium chloride toxicity in a human trabecular meshwork cell line and the protective role of preservative-free tafluprost. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 43(2): 164-172.

44. Kuppens EV, de Jong CA, Stolwijk TR et al. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1995; 79(4): 339-342.

45. Iester M, Telani S, Frezzotti P et al. Beta-Blocker Study Group. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2014; 30(6): 476-481.

46. Rolle T, Curto D, Alovisei C et al. Timogel® vs timolol 0.5% ophthalmic solution: efficacy, safety, and acceptance. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22(1): 28-33.

47. Rosin LM, Bell NP. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 2131-2135.

48. Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, Motolese I, Iester M, Bagaglia SA, Mittica P, Menicacci C, Rossetti L, Motolese E. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(2): 133-140.

49. Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В. Первый опыт применения бета-блокаторов без консерванта. *Вопросы офтальмофармакологии*. 2010; 3(2): 68-70.

50. Астахов С.Ю., Домрад А.А. Эффективность и безопасность гипотензивных препаратов без консерванта. *Вопросы офтальмофармакологии*. 2012; 5(2): 72-76.