

Методика адресной доставки лекарственных препаратов к заднему сегменту глаза

А.Е. Егоров^{1,2}, Д.В. Кац^{1,2}, Н.Г. Баева^{1,2}, А.Б. Мовсисян¹

¹ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ГБУЗ «ГКБ № 15» ДЗ Москвы

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести оценку динамики зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с сохранными зрительными функциями (СЗФ) и компенсированным внутриглазным давлением (ВГД) после проведения трофической модифицированной лазерной коагуляции (тМЛК).

Материал и методы: исследование включало 67 больных (97 глаз) с развитой и далеко зашедшей стадиями открытоугольной глаукомы и нормализованным офтальмотонусом. Всем было проведено общее обследование, которое состояло из сбора жалоб, анамнеза заболевания, жизни, также осуществлялось комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию, биомикроскопию, автоматическую статическую периметрию с использованием периферического теста и центрального порогового теста.

Исследование проводилось в динамике: до начала лечения, на 5-й день после проведения тМЛК, через 1 мес. после тМЛК и через 5 мес. после тМЛК.

тМЛК проводилась двухэтапно: первый этап – создание зон повышенной проницаемости гематоофтальмического барьера (ГОБ), второй этап – введение препарата в эту область.

Результаты исследования: у пациентов с компенсированной ПОУГ и СЗФ после проведения тМЛК наблюдались улучшения состояния полей зрения, а также субъективное усиление контрастности изображения, отмечаемое пациентами. При оценке данных средней остроты зрения через 1 мес. после лечения выявлено ее увеличение на 45,2%. Анализ данных компьютерной периметрии выявил расширение периферических полей зрения в среднем на 6,9% по сравнению с исходными.

Заключение: полученные данные говорят об эффективности, безопасности и перспективном использовании тМЛК в качестве нейроретинопротекторной терапии у больных с компенсированной ПОУГ и СЗФ, что обеспечивается стабильным и равномерным поступлением препарата к труднодоступным структурам заднего сегмента глаза путем преодоления ГОБ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, глаукомная оптическая нейропатия, нейроретинопротекция, трофическая модифицированная лазеркоагуляция.

Для цитирования: Егоров А.Е., Кац Д.В., Баева Н.Г., Мовсисян А.Б. Методика адресной доставки лекарственных препаратов к заднему сегменту глаза // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;1:26–29.

ABSTRACT

The method of targeted delivery of drugs to the posterior segment of the eye

Egorov A.E.^{1,2}, Kats D.V.^{1,2}, Baeva N.G.^{1,2}, Movsyasyan A.B.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Municipal Clinical Hospital № 15 named after O.M. Filatov, Moscow

Aim: to analyze the dynamics of patients' visual functions with primary open-angle glaucoma (POAG) with preserved visual functions (PVF) and compensated intraocular pressure (IOP) after conducting trophic modified laser coagulation (tMLC).

Patients and methods: the study included 67 patients (97 eyes) with moderate and advanced stages of open-angle glaucoma and normalized intraocular pressure. The examination for all patients included: anamnesis of disease, life, also a comprehensive ophthalmological examination was carried out, including visual acuity, tonometry, biomicroscopy, automated perimetry using kinetic visual field and central threshold test.

In the study, patients were examined 4 times: before treatment, 5 days after tMLC, 1 month after tMLC and 5 month after tMLC. Trophic modified laser coagulation was performed in two stages: the creation of zones of increased permeability blood-ocular barrier (BOB) and the injection of the drug in that area.

Results: patients with compensated POAG and PVF after conducting tMLC observed improvement of visual fields and patients noted subjective contrast enhancement of the image.

Evaluation of average visual acuity data revealed an increase for 45.2% in a month after the treatment. The analysis of computer perimetry data revealed an extension of peripheral visual fields by 6.9% on average compared to the original ones.

Conclusion: the research suggest the effectiveness, safety and prospective use tMLC as neuroretinoprotective therapy in patients with compensated POAG and PVF, it is provided that a stable and uniform reception of the drug to almost inaccessible structures of the posterior segment of the eye by overcoming blood-ocular barrier.

Key words: primary open-angle glaucoma, optic neuropathy glaucoma, neuroretinoprotection, trophic modified coagulation.

For citation: Egorov A.E., Kats D.V., Baeva N.G., Movsyasyan A.B. The method of targeted delivery of drugs to the posterior segment of the eye // RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;1:26–29.

Глаукома – большая группа хронических заболеваний глаза различного генеза, характеризующихся повышением внутриглазного давления (ВГД) за пределы толерантного уровня, развитием глаукомной оптической нейропатии (ГОН) и снижением зрительной функции с возникновением типичных дефектов поля зрения [1]. Являясь одной из основных причин необратимой слепоты во всем мире, она давно перестала быть только медицинской проблемой, и на сегодняшний день это одна из самых значимых социальных проблем [2]. Несмотря на появление новых подходов к диагностике и лечению, разработку новых методов хирургического лечения, новых гипотензивных препаратов, статистика слепоты и слабовидения вследствие глаукомы не имеет тенденции к снижению показателей [3].

По версии Европейского глаукомного общества, глаукома – это «хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, которая объединяет группу заболеваний с характерными морфологическими изменениями головки зрительного нерва (экскавация) и слоя нервных волокон сетчатки при отсутствии другой офтальмопатологии» [4].

На основании патогенеза глаукоматозного процесса принято выделять три основных звена: механическое (повышение ВГД), дисциркуляторное (нарушение кровообращения) и метаболическое, которые определяют выбор направления лечения глаукомы. Главными пусковыми факторами служат механический и сосудистый факторы, а реализация их действия осуществляется через метаболический фактор, которому в настоящее время отводится ключевая роль в патогенезе ГОН [5].

По результатам мультицентровых международных исследований, свидетельствующих о том, что даже при эффективном снижении ВГД возможно дальнейшее прогрессирование функциональных глаукоматозных нарушений, все больше развиваются и приобретают значение терапевтические мероприятия, направленные на предотвращение гибели нейрональных клеток. Комплекс мер, целями которого являются уменьшение дальнейшей дистрофии аксонов и сохранение структуры неповрежденных нейрональных клеток, носит название «нейропротекция». При этом клеточные изменения при глаукоме не сводятся только к ГОН – в патологический процесс вовлекаются и клетки сетчатки. Таким образом, нейрональные изменения скорее попадают под определение «глаукомная нейроретинопатия», а терапевтические подходы к лечению следует рассматривать более комплексно – как нейроретинопротекцию. Эффективной нейроретинопротекторная терапия глаукомы может быть только при условии компенсации уровня ВГД [6, 7].

Все возможные способы фармакологических воздействий на метаболизм сетчатки и зрительного нерва имеют небольшую эффективность в связи с крайне малой проницаемостью лекарственных препаратов внутрь глаза при любом из существующих путей их введения. Гематофтальмический барьер (ГОБ) обуславливает данную относительную изолированность органа зрения от внешних воздействий.

Множество исследований, посвященных изучению движения жидкости в стекловидном теле, подтверждают наличие постоянного, довольно медленного тока жидкости, которая продуцируется цилиарным телом. Она поступает в заднюю камеру глаза и частично – в стекловидное тело.

Как показали исследования G. Schwalbe (1874), J. Stilling (1908), E. Lobeck (1932), Е.А. Егорова (1991), отток жидкости стекловидного тела происходит как в переднюю камеру глаза, так и кзади, в периваскулярные пространства зрительного нерва.

Правильность такого представления о путях обмена жидкости стекловидного тела подтверждена исследованиями с радиоактивными веществами. С.А. Никитин и И.Ф. Ковалев (1955), вводя в стекловидное тело ^{32}P , установили, что изотоп легко проникает как в передний отдел глаза, где он обнаруживается в роговице, радужке, хрусталике, склере и камерной влаге, так и в задний – в зрительный нерв, в т. ч. в ретробульбарную его часть, а также в хиазму. Наоборот, при введении ^{32}P в переднюю камеру больше всего фосфора оказывалось в роговице и радужке, гораздо меньше – в хрусталике, лишь незначительные следы или полное отсутствие – в стекловидном теле и зрительном нерве [8].

Движение жидкости в стекловидном теле совершается довольно медленно. В экспериментах E. Lobeck частички туши, введенной в центр стекловидного тела кроличьего глаза, биомикроскопически и гистологически определялись в передней камере не ранее, чем через 1,5–2 ч после инъекции. Такое же время требовалось для того, чтобы стала офтальмоскопически заметной дорожка туши, направленная от места ее введения к диску зрительного нерва [8].

Таким образом, биологически активные вещества, поступающие и накапливающиеся в витреальном депо, способны воздействовать на процессы жизнедеятельности сетчатки и, в особенности, зрительного нерва, причем как внутриглазной, так и ретробульбарной его части, благодаря направленности тока жидкости стекловидного тела, а также низкой скорости продвижения веществ. Это дает возможность создания депо собственных биологически активных веществ, которые будут воздействовать в течение продолжительного времени.

В качестве одного из методов лечения ГОН на кафедре офтальмологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова был разработан эффективный способ создания зон повышенной проницаемости ГОБ с целью облегчения доставки лекарственных препаратов к задним отделам глаза. Метод заключается в создании участков, лишенных пигментного эпителия, под воздействием лазерного излучения (810 нм). Локальное дозированное воспаление, возникающее в зоне лазерного ожога, служит источником биологически активных веществ, а поглощение лазерного излучения пигментным эпителием приводит к нарушению гематоретинального барьера и увеличению его проницаемости, что обеспечивает доставку с витреальным током к сетчатке и зрительному нерву биологически активных веществ и лекарственных средств, вводимых в область нанесения коагулятов [8, 9]. Экспериментально и клинически доказано, что для обеспечения плавного равномерного поступления лекарственных препаратов, пролонгации, а также более длительной их элиминации в качестве депонирующего агента необходимо использование гидроксипропилметилцеллюлозы (вискоэластика) для разведения лекарственных препаратов, приготовления для введения в область увеличенной проницаемости ГОБ [10, 11].

Цель: провести оценку динамики зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с сохраненными зрительными функциями (СЗФ) и компенсаци-

рованным ВГД после проведения трофической модифицированной лазерной коагуляции (тМЛК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 67 больных (97 глаз), из них 42 женщины (63%) и 25 мужчин (37%).

Критерии включения: пациенты обоих полов с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы, компенсированным ВГД (местная гипотензивная терапия, после хирургического или лазерного вмешательства) и СЗФ.

Критерии исключения:

- ♦ врожденная глаукома;
- ♦ нарушение прозрачности роговицы любой этиологии;
- ♦ наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и другие ретинопатии);
- ♦ наличие иной патологии зрительного нерва;
- ♦ наличие в анамнезе перенесенного за последний год нарушения кровообращения сосудов сетчатки;
- ♦ наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера;
- ♦ отягощенный аллергологический анамнез, данные о гиперчувствительности к исследуемому препарату;
- ♦ любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании.

Во всех случаях диагноз установлен в соответствии с актуальной классификацией и подтвержден дополнительными методами обследования. Длительность заболевания составила от 1 до 35 лет (в среднем – $12,18 \pm 6,56$ года). Глаза пациентов имели достаточно прозрачные оптические среды, позволяющие проводить исследования глазного дна.

Все пациенты прошли общее обследование, которое состояло из сбора жалоб, анамнеза заболевания, жизни, также осуществлялось комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию (бесконтактная пневмотонометрия и тонометрия по Маклакову), биомикроофтальмоскопию, автоматическую статическую периметрию (Humphrey HFA 750i, Carl Zeiss Meditec Inc., США) с использованием периферического теста по программе STANDART 30 KINETIC (чувствительность сигнала А: III 4 E 2о/ SEC.WHITE) и центрального порогового теста по программе CENTRAL 24-2 THRESHOLD TEST на Humphrey HFA 750i. Исследование проводилось в динамике: до начала лечения, на 5-й день после проведения тМЛК, через 1 мес. после тМЛК, через 5 мес. после тМЛК.

ТМЛК проводилась двухэтапно.

1-й этап – создание зон повышенной проницаемости ГОБ.

В условиях операционной под местной анестезией Sol. Proximetacaini 0,5% капельно после 3-х последовательных инстилляций с промежутком в 5 мин на 10 мм от лимба в нижнем наружном квадранте в шахматном порядке, обходя участки истончения склеры, наносились 6–7 коагулятов мощностью 0,5 Вт, экспозиция 3 с. После этого в течение 5 дней после тМЛК проводилась инстиляция непафенака 0,1% 2 р./сут с промежутком 12 ч.

2-й этап – введение препарата в область созданных зон повышенной проницаемости ГОБ.

На 2-е сут проводилось субконъюнктивальное введение 0,5 мл *ex tempore* приготовленного препарата: 5 мг

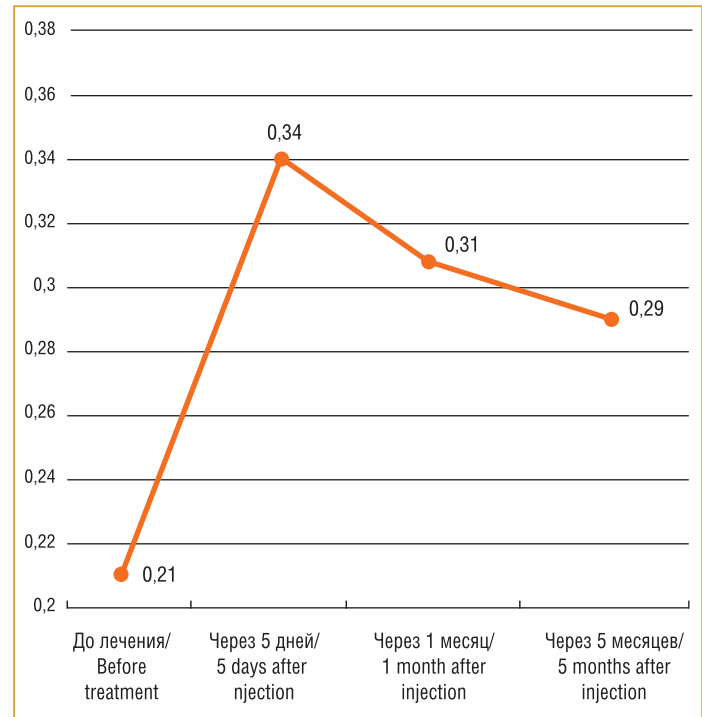


Рис. 1. Динамика остроты зрения

Fig. 1. Visual acuity dynamics

Ретиналамина, растворенного в 1 мл лидокаина, в объеме 0,5 мл и 0,3 мл 2% гидроксипропилметилцеллюлозы.

За 30 мин до выполнения инъекции в глаз инстиллировали 0,05% раствор тетризолина, затем препарат назначался 2 р./сут в течение 2–3 дней. Субконъюнктивальная инъекция проводилась под местной инстилляционной анестезией оксибупрокаином 0,4%.

При оценке полученных результатов анализировали изменение остроты зрения, периферических полей зрения в градусах и значение индекса среднего отклонения (MD), рассчитываемые прибором автоматически с учетом собственной базы данных.

Динамику изменений отслеживали по следующим показателям: острота зрения; значение MD; изменение границ поля зрения.

Данные, полученные при обследовании, подвергались статистической обработке с помощью программы Microsoft Excel 2010. Для сравнения данных до и после лечения использовался непараметрический W-критерий Уилкоксона, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования после проведения тМЛК наблюдались улучшение остроты зрения, расширение периферических полей зрения и увеличение показателя MD, которые сохранялись и через 1 мес. после тМЛК, а у части испытуемых показатели продолжали улучшаться по сравнению с исходными. По данным обследования изменения сохранялись у пациентов и к 5-му мес. после проведения тМЛК, но отмечалось снижение средних показателей.

Средняя острота зрения до лечения составила $0,21 \pm 0,13$, на 5-й день после тМЛК – $0,34 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), через 1 мес. – $0,31 \pm 0,14$ ($p < 0,05$), прирост остроты на 5-й день – на 57,7% от исходного, через 1 мес. – на 45,2% от исходного (рис. 1). При анализе данных, полученных через 5 мес. после прове-

Таблица 1. Динамика функциональных показателей
Table 1. Dynamics of functional parameters

Исследуемые показатели Parameters	Перед началом лечения Before treatment	На 5-й день после введения 5 days after injection	Через 1 мес. 1 month after injection	Через 5 мес. 5 months after injection
Острота зрения Visual acuity	0,21±0,13 (p<0,05)	0,34±0,18 (p<0,05)	0,31±0,14 (p<0,05)	0,29±0,15 (p<0,05)
MD, дБ dB	-21,83±5,74 (p<0,05)	-20,67±6,33 (p<0,05)	-21,2±7,11 (p<0,05)	-21,3±6,58 (p<0,05)

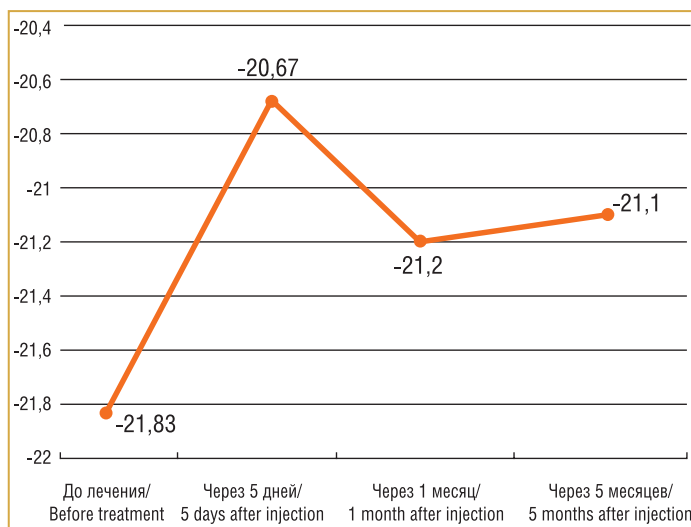


Рис. 2. Светочувствительность центральной зоны сетчатки, MD, дБ

Fig. 2. Retinal sensitivities, MD, dB

деня тМЛК, средняя острота зрения составляла $0,29 \pm 0,15$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Светочувствительность клеток центральной зоны сетчатки по значению среднего отклонения (MD) до лечения составила $-21,83 \pm 5,74$ дБ, на 5-й день после лечения – $-20,67 \pm 6,33$ дБ ($p < 0,05$), через 1 мес. после тМЛК – $-21,2 \pm 7,11$ дБ ($p < 0,05$) (рис. 2). По данным, полученным через 5 мес. после тМЛК, среднее значение светочувствительности клеток сетчатки (mean deviation / MD) составило $-21,3 \pm 6,58$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Анализ данных компьютерной периметрии выявил расширение периферических полей зрения в среднем на 4,9% по сравнению с исходными, а через 1 мес. – в среднем на 7,8% от исходных. Через 5 мес. по сравнению с исходными

ми данными отмечалось расширение границ периферического поля зрения на 6,9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные говорят об эффективности, безопасности и перспективном использовании тМЛК в качестве нейроретинопротекторной терапии у больных с компенсированной ПОУГ и СЗФ. Однако отмечается тенденция к возвращению показателей к исходным к 5-му мес. после проведения тМЛК. Добавление в состав приготавливаемого препарата гидроксипропилметилцеллюлозы обеспечивает равномерное постепенное поступление и пролонгацию действия Ретиналамина через созданные зоны повышенной проницаемости ГОБ к труднодоступным структурам заднего сегмента глаза. Данный метод позволяет снизить расходы на дорогостоящие препараты за счет снижения частоты инъекций до одной и открывает перспективы для дальнейшего лечения больных глаукомой методом аутобиотерапии и адресной доставки препарата.

Литература/References

- Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ботабекова Т.К. и др. Межнародное руководство по глаукоме. 2013;110(1):6–8 [Egorov E.A., Astahov Yu.S., Botabekova T.K. et al. Glaucoma international guide. 2013;110(1):6–8 (in Russ.)].
- URL (16.01.18): <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en>.
- URL (16.01.18): http://www.who.int/blindness/data_maps/VIFACTSHEETGLOBALDAT2010_1.pdf?ua=1.
- Blanco A.A., Bagnasco L., Bagnis A. et al. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society. 2014; 4(195):79.
- Нестеров А.П. Глаукома. 2008;360:54–64 [Nesterov A.P. Glaucoma. 2008;360:54–64 (in Russ.)].
- Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2014; 4:188 [Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Yu.G. Effectiveness of use of Retinalamine in patients with compensated primary open-angle glaucoma. RMJ. Clinical Ophthalmology. 2014;4:188 (in Russ.)].
- Егоров Е.А., Егоров А.Е., Брежнев А.Ю. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2014; 2:108 [Egorov E.A., Egorov A.E., Brejnev A.Yu. Neuroprotectinon in glaucoma: modern opportunities and perspectives. RMJ. Clinical ophthalmology. 2014;2:108 (in Russ.)].
- Егоров А.Е., Швеиц Н.Н. Ограниченное регулируемое воспаление – метод лечения ишемических и гипоксических заболеваний заднего сегмента глаза. Вестник РГМУ. 2006, 4(51): 68–75 [Egorov A.E., Shvets N.N. Limited regulated inflammation – a method of treatment of ischemic and hypoxic diseases of the posterior segment of the eye. Vestnik RSMU. 2006, 4(51): 68–75 (in Russ.)].
- Егоров А.Е., Касимов Э.М., Шрамко Ю.Г. Временное локальное нарушение проницаемости гематофтальмического барьера как способ введения лекарственных средств для лечения глаукомной оптической нейропатии. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003, 3:43–46 [Egorov A.E., Kasimov E.M., Shramko Yu.G. Temporary local disturbance of the permeability blood-ocular barrier as a way of introducing drugs for treatment of glaucoma optic neuropathy. Refractive surgery and ophthalmology. 2003;3:43–46 (in Russ.)].
- Егоров А.Е., Кац Д.В., Товстенко Н.Н. Пролонгированные лекарственные средства в офтальмологии. V Всероссийская школа офтальмолога. Сборник научных трудов. 2006:213–217 [Egorov A.E., Kats D.V., Tovstenko N.N. Prolonged drugs in ophthalmology. V All-Russian ophthalmologist school. Collection of proceedings. 2006:213–217 (in Russ.)].
- Егоров А.Е., Швеиц Н.Н., Кац Д.В. Пролонгированная нейропротекция ГОН. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008,9(2):49–51 [Egorov A.E., Shvets N.N., Kats D.V. Prolonged neuroprotection GON. PMJ. Clinical Ophthalmology, 2008,9(2):49–51 (in Russ.)].

Сведения об авторах: Егоров А.Е.^{1,2} д.м.н., профессор; Кац Д.В.^{1,2}, к.м.н., доцент; Баева Н.Г.^{1,2}, врач-офтальмолог, аспирант; Мовсисян А.Б.¹, ординатор. ¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава, 11799, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ²ГБУЗ «ГКБ № 15» ДЗМ, 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23. **Контактная информация:** Баева Надежда Геннадьевна, e-mail: nadezda.baeva@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 30.01.2018.

About the authors: Alexey E. Egorov^{1,2}, professor; Dmitrii V. Kats^{1,2}, PhD; Nadezhda G. Baeva^{1,2}, ophthalmologist, postgraduate student; Anna B. Movsyasyan¹, resident. ¹Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. ²Municipal Clinical Hospital № 15 named after O.M. Filatov, Moscow, 23, Veshnyakovskaya str., Moscow, 111539, Russian Federation. **Contact information:** Nadezhda G. Baeva, e-mail: nadezda.baeva@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 30.01.2018.