

ВЛИЯНИЕ НА УПОТРЕБАТА НА ПРОСТАГЛАНДИНОВИ АНАЛОЗИ ВЪРХУ ЦЕНТРАЛНАТА РОГОВИЧНА ДЕБЕЛИНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЛАУКОМА- ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Сесил Халил¹, Йордан Йорданов²

¹ Eye Clinic "St. Nicholas the Wonderworker" - Varna

² Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, бул. „Проф. Яким Якимов“ 1, Бургас 8010

Резюме: Глаукомата е едно от най-актуалните и дискутирани заболявания в офталмологията. Тя се определя като невродегенеративно заболяване с характерни изменения в диска на зрителния нерв и слоя на нервните влакна на ретината. Повишеното вътреочно налягане (очна хипертензия) е един от основните рискови фактори за развитието на глаукома. Целта на този литературен обзор е да обобщи данните и да прецени ефекта от употребата на простагландинови аналози (ПГА) върху централната роговична дебелина при пациенти с глаукома. Използват се резултати от рандомизирани и контролирани клинични проучвания. Основни показатели, които се проследяват са централната роговична дебелина (ЦРД) в началото и в края на изследвания период, вътреочно налягане и поява на други промени в роговицата. В анализа са включени множество проучвания. Обобщените резултати показват, че ПГА понижават ЦРД. Препаратите, които са използвани са Травопрост, Латанопрост и Биматопрост. Резултатите показват, че Биматопрост и Травопрост имат значим ефект върху ЦРД. Проучванията показват още, че този ефект е време-зависим.

Ключови думи: Простагландини, простагландинови аналози, глаукома, централна роговична дебелина.

EFFECT OF THE USE OF PROSTAGLANDIN ANALOGUES ON CENTRAL CORNEAL THICKNESS IN PATIENTS WITH GLAUCOMA - A LITERATURE REVIEW

Cecil Khalil¹, Jordan Yordanov²

² Eye Clinic "St. Nicholas the Wonderworker" Varna

¹ University "Prof. Dr. Asen Zlatarov", 1 "Prof. Yakim Yakimov" blvd., 8010 Burgas

Abstract: Glaucoma is one of the most discussed diseases in ophthalmology. It is defined as a neurodegenerative disease with characteristic changes in the optic disc and the retinal nerve fiber layer. Elevated intraocular pressure (ocular hypertension) is one of the main risk factors for the development of glaucoma.

The aim of this study is to provide an overview and evaluate the effect of prostaglandin analogues (PGAs) on central corneal thickness in patients with glaucoma. Results from randomized and controlled clinical trials are used. Key indicators monitored include central corneal thickness (CCT) at the beginning and end of the study period, intraocular pressure, and

the appearance of other changes in the cornea. Multiple studies are included in the analysis. The aggregated results show that PGAs reduce CCT. The drugs used include Travoprost, Latanoprost, and Bimatoprost. The results indicate that Bimatoprost and Travoprost have a significant effect on CCT. Studies also show that this effect is time-dependent.

Keywords: Prostaglandins, prostaglandin analogues, glaucoma, central corneal thickness.

Въведение

Глаукомата е един от най-актуалните и основни проблеми в офталмологията със съществено медико-социално значение поради високата честота и тежест на заболяването, което често води до слепота и инвалидност. Това са група хронични прогресиращи заболявания с характерни изменения в зрителния нерв и последващи зрителни дефекти. Глаукомата е мултифакторно заболяване и е втората по честота причина за слепота след катарактата и на първо място като причина за необратима слепота. [16,21] При лечението на глаукомата вътреочното налягане (ВОН) остава единственият модифицируем рисков фактор, и намаляването му е основната цел на всяка терапия. [3,15,20]

Простагландиновите аналози (ПГА) понастоящем се препоръчват като първа линия на терапия при глаукома. Те понижават ВОН чрез подобряване на увеосклералния отток на вътреочната течност чрез активиране на FP рецепторите в цилиарния мускул. [13 ,14]

Те намаляват ВОН в най-голяма степен, имат най-малко системни странични реакции и осигуряват по-равномерна денонощна крива на ВОН.

Страничните им ефекти са предимно локални. Нямаат въздействие върху дихателната и сърдечно-съдовата система. Някои от страничните им ефекти включват: конюнктивална хиперемия, удължаване на миглите, хиперпигментация на ириса и на кожата в периокуларната област, кисти на ириса, простагландин-асоцирана периорбитопатия. ПГА не бива да се използват при активно възпаление пре- и постоперативно понеже са аналози на медиаторите на възпалението.

В проучването са използвани препаратите Латанопрост (0.005%), Травопрост (0.004%) и Тафлупрост (0.0015%) като ПГА и Биматопрост (0.03 и 0.01%)[13,14] като простапид. ПГА активират матриксните металопротеинази (ММП) в цилиарното тяло, предизвикват разграждане на екстрацелуларния матрикс и намаляват съпротивлението на увеосклералния отток.[5, 22] Активирането на ММП се наблюдава както в трабекуларната мрежа, така и в роговицата. Това поражда хипотезата, че топикалната употреба на простагландини може да бъде причина за понижаване на централната роговична дебелина.[13,15, 21]

Различни авотри са докладвали намаление на ЦРД при пациенти на терапия с топикални ПГА.[1,16,19,20] Въпреки това резултатите от техните проучвания не са го доказали. Някои автори[14,15,17] съобщават, че намалението на ЦРД при пациенти, използващи ПГА не е значимо. В италианско многоцентрово изследване също не е намерено значимо понижение на ЦРД при пациенти, лекувани с ПГА.[22] Arcieri et al.[1] съобщават, че само Биматопрост предизвиква статистически значимо намаление на ЦРД, докато според Sawada et al.[13] и Schlote et al.[14] Травопрост предизвиква най-голямо намаление в ЦРД. Viswanathan et al.[19] и Helmy H et al.[8] след 3-годишно изследване стигат до извода, че ПГА в монотерапия или в комбинация предизвикват значително изтъняване на роговичната тъкан и стигат до предположението за време-зависим ефект на тези лекарства.

Цел

Целта на този литературен обзор е да обобщи данните и да прецени ефекта на употребата на простагландинови аналози (ПГА) върху централната роговична дебелина при пациенти с глаукома.

Материали и методи

Проведен е литературен обзор на база следните критерии за включване на пациенти: пациенти с първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), нормотензивна глаукома или очна хипертензия, възраст над 18 години, без ограничения за пол и раса, провеждащи терапия с някой от следните медикаменти Латанопрост (0.005%), Травопрост (0.004%), Тафлупрост (0.0015%) и Биматопрост (0,03%). Проучванията, които се използват са само рандомизирани. Показателите, които се проследяват са средна промяна в стойностите на ЦРД в милиметри, ВОН в mmHg и други промени в роговицата например промени в ендотелните клетки.

Резултати

Литературният обзор откри 68 статии и 10 проучвания. В тях участват 879 пациента. [1,10,13,14,16,17,20,22] Периода на проучванията е от един месец до 3 години и 8 месеца. Средната възраст на пациентите е от 38 до 77 години. 33 от участниците имат ПОЪГ, 462 очна хипертензия и 15 с други видове глаукома.

Резултатите са в зависимост от използвания медикамент и периода на приложението му. Те показват, че общо ПГА водят до изтъняване на ЦРД средно с -7,04мм (95% интервал на доверителност от -10,07мм до -4,00мм). Биматопрост има най-изразен ефект върху ЦРД като тя намалява средно с -11.8мм (95% интервал на доверителност от -21,03мм до -2,73мм). На второ място се нарежда Травопрост със средно понижение на ЦРД с -10.44мм, 95% интервал на доверителност от -16.80мм до -4.08мм). Най- малък е ефектът на Латанопрост- средно -4.73мм (95% интервал на доверителност от -9.70мм до -0.25мм).

Три от проучванията са с продължителност до 6 месеца, а пет от тях- над 6 месеца. Прави впечатление, че понижението на ЦРД в групата, използваща ПГА над 6 месеца (средно -11,37мм, при 95% интервал на доверителност от -17,7мм до -5,58мм) е сигнификантно по-голямо от това в групата на терапия с продължителност под 6 месеца (средно -8,35мм, при 95% интервал на доверителност от -12,01мм до -4,69мм). Това показва време- зависим ефект на ПГА върху роговицата.

Наблюдавани са и други показатели. ПГА значително понижават ВОН със средно -4.67mmHg, като 95% интервал на доверителност е от -6.65mmHg до -2.69mmHg. В едно от проучванията на Wisely et al.^[20] е извършена и спекуларна микроскопия на пациентите, която не показва значими изменения в броя на ендотелните клетки, хексагоналността им и коефициента на вариабилност.

Дискусия

В мета-анализа на десет рандомизирани клинични проучвания с участието на 879 пациента се наблюдава значително намаляване на централната роговична дебелина (ЦРД) след топикално лечение с простагландинови аналози по повод повишено вътреочно

налягане. Според резултатите Биматопрост (0.03%) веднъж дневно предизвиква най-голямо намаляване на ЦРД, следван от Травопрост. Латанопрост предизвиква намаляване на дебелината на роговицата, което статистически не е значимо. Освен това анализът на резултатите показва, че Травопрост предизвиква максимално, статистически значимо намаляване на дебелината на роговицата, когато се използва като монотерапия за повишено ВОН за по-малко от 6 месеца. И двата препарата, Биматопрост и Травопрост, еднакво намаляват дебелината на роговицата след повече от 6-месечен курс на терапия.

В мета-анализа се отбелязва още общо намаляване със 7мм до 10 мм на ЦРД след терапия с простагландинови аналози. Промените, предизвикани от ПГА, са недостатъчни да предизвикат значителни промени в измерванията на ВОН с тонометрия по метода на Голдман. Doughty and Zaman et al.^[4] провеждат мета-анализ на дебелината на човешката роговица и нейното въздействие върху измерванията на ВОН и показват, че връзките между ВОН и дебелината на роговицата могат да бъдат различни в различни етнически групи и при остри и хронични заболявания (глаукома) . Те стигат до извода, че при пациенти с глаукома разлика от 10% в ЦРД би довела до разлика от 2.5 ± 1.1 mmHg в измерванията на ВОН с тонометрия по метода на Голдман.

Schlote et al.^[14] извършват проучване за над 12 месеца с Травопрост и доказват нелинейно намаляване на ЦРД, което главно се случва през първите 6 месеца от лечението, но продължава по-слабо през следващите 6 месеца. Maruyama et al.,^[11] в четиригодишно ретроспективно изследване доказват, че средната ЦРД значително намалява през първите 2 години на лечение с Латанопрост. Не се открива значителна разлика между средната ЦРД в средата и тази в края на проучването. Намаляване на ЦРД с около 10 мм се наблюдават през периода от 4 години след края на проучването. Изследванията показват време-зависим ефект от употребата на ПГА върху ЦРД.

Във всички изследвания се използва една и съща концентрация на лекарството и честота на дозиране- веднъж дневно. Вземат се средните стойности от пет последователни измервания на ЦРД чрез ултразвукова пахиметрия. Всички измервания са направени в интервала от 9 до 11 часа.

Изводи

В заключение може да се каже, че Биматопрост (0.03%) и Травопрост (0,004%) предизвикват леко, но статистически значимо намаление на дебелината на централната част на роговицата. ПГА са медикаменти от първа линия при лечение на повишено ВОН. Поради промените в ЦРД, тези лекарства могат да променят стандартните измервания на ВОН. Това налага правилно изчисление на прицелното ВОН при пациенти на терапия и последващо проследяване на ЦРД.

Библиография

1. Arcieri ES, Pierre Filho PT, Wakamatsu TH, Costa VP. The effects of prostaglandin analogues on the blood aqueous barrier and corneal thickness of phakic patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye (Lond)* 2008;22:179–83.
2. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, Lin SC, Alexander MY, Kass MA, et al. Changes in central corneal thickness over time: The ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2008;115:1550–6.

3. Cavdarli C, Yarangumeli A, Aki H, Kural G. Short term effects of latanoprost on intraocular pressure, central corneal thickness and anterior chamber depth in open angle glaucoma. *Int Eye Sci.* 2015;15:2040–4.
4. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol.* 2000;44:367–408.
5. Gaton DD, Sagara T, Lindsey JD, Gabelt BT, Kaufman PL, Weinreb RN. Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F (2 alpha)-isopropyl ester treatment. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1165–70.
6. Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Ennis M, Brady M, Gordon KD. Travoprost central corneal thickness study group Relationship between travoprost and central corneal thickness in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Cornea.* 2007;26:34–41.
7. Hatanaka M, Vessani RM, Elias IR, Morita C, Susanna R., Jr The effect of prostaglandin analogs and prostamide on central corneal thickness. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:51–3.
8. Helmy H, Leila M, Labib HM, Abuelela MH. Effect of topical anti-glaucoma treatment on central corneal thickness Long-term follow-up. *World J Med Sci.* 2014;10:508–13.
9. Iester M, Telani S, Brusini P, Rolle T, Fogagnolo P, Martini E, et al. Central corneal thickness and glaucoma treatment: An Italian multicenter cross-sectional study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29:469–73.
10. Lass JH, Eriksson GL, Osterling L, Simpson CV Latanoprost corneal effects study group. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprosttimolol, and timolol: A double-masked, randomized, one-year study. *Ophthalmology.* 2001;108:264–71.
11. Maruyama Y, Mori K, Ikeda Y, Ueno M, Kinoshita S. Effects of long-term topical prostaglandin therapy on central corneal thickness. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30:440–4
12. Meda R, Wang Q, Paoloni D, Harasymowycz P, Brunette I. The impact of chronic use of prostaglandin analogues on the biomechanical properties of the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:120–5.
13. Sawada A, Yamamoto T, Takatsuka N. Randomized crossover study of latanoprost and travoprost in eyes with open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:123–9.
14. Schlote T, Tzamalīs A, Kynigopoulos M. Central corneal thickness during treatment with travoprost 0.004% in glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:459–62.
15. Sen E, Nalcacioglu P, Yazici A, Aksakal FN, Altinok A, Tuna T, et al. Comparison of the effects of latanoprost and bimatoprost on central corneal thickness. *J Glaucoma.* 2008;17:398–402.
16. Shah R, Wormald RP. Glaucoma. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:703.
17. Stefan C, Dumitrica DM, Tebeanu E, Nae I, Sapundgieva A, Dragomir L. Sanalogii de prostaglandinăși grosimea corneeanăcentrală [Prostaglandin analogues and central corneal thickness] *Oftalmologia.* 2007;51:95–9.
18. Viestenz A, Martus P, Schlötzer-Schrehardt U, Langenbucher A, Mardin CY. Einfluss von ProstaglandinF [Impact of prostaglandin-F (2 alpha)-analogues and carbonic anhydrase inhibitors on central corneal thickness -- A cross-sectional study on 403 eyes] *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004;221:753–6.
19. Viswanathan DI, Goldberg I, Graham SL. Longitudinal effect of topical antiglaucoma medications on central corneal thickness. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41:348–54.

20. Wisely CE, Sheng H, Heah T, Kim T. Effects of netarsudil and latanoprost alone and in fixed combination on corneal endothelium and corneal thickness: Post-hoc analysis of MERCURY-2. *Adv Ther.* 2020;37:1114–23.
21. Yoo R, Choi YA, Cho BJ. Change in central corneal thickness after the discontinuation of latanoprost in normal tension glaucoma-change in central corneal thickness after stop of latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33:57–61.
22. Zhong Y, Shen X, Yu J, Tan H, Cheng Y. The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea.* 2011;30:861–4.