

Сравнительное исследование антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного гипотензивного лечения глаукомы

Н.И. Курышева¹, О.А. Азизова², А.П. Пирязев²

¹Центр офтальмологии ФМБА России

²НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва

Цель работы — сравнить антиоксидантную активность (АОА) комбинированных препаратов для местного лечения глаукомы. В модельной системе (индуцированный окислительным стрессом гемолиз эритроцитов) исследована АОА фиксированных комбинаций: дорзоламид/тимолол, бринзоламид/тимолол, латанопрост/тимолол, биматопрост/тимолол, травопрост/тимолол и бримонидин/тимолол. Показано, что АОА 30 мкл фиксированных комбинаций уменьшается в ряду дорзоламид/тимолол — бринзоламид/тимолол — латанопрост/тимолол — бримонидин/тимолол — биматопрост/тимолол — травопрост/тимолол и составляет соответственно 20-16-13-9-6-3%. АОА всех фиксированных комбинаций повышалась по мере увеличения добавляемого в модельную систему объема каждого из препаратов, за исключением комбинации биматопрост/тимолол. Высокая АОА фиксированных комбинаций ингибиторов карбоангидразы с тимололом указывает на их потенциальные преимущества в лечении глаукомы перед другими фиксированными комбинациями в связи с их возможным нейропротекторным эффектом.

Ключевые слова: окислительный стресс, глаукома, фиксированные комбинации, ингибиторы карбоангидразы.

Российский офтальмологический журнал 2013; 2

Неэффективность монотерапии у пациентов с глаукомой в достижении целевого уровня ВГД после 2 лет лечения составляет 40–75% [5]. Если принять во внимание тот факт, что при применении нескольких препаратов, как правило, соблюдение режима терапии ухудшается, то становится понятным, как важно назначать больному как можно меньшее количество закапываний в течение суток. В этом плане является актуальным назначение препаратов, относящихся к фиксированным комбинациям. Однако следует учесть, что требования, предъявляемые к антиглаукомным препаратам, не ограничиваются их гипотензивным действием. Способность лекарства, закапываемого в глаз, улучшать глазной кровоток и оказывать протекторное действие в отношении нейронов сетчатки и их аксонов является не менее

важным свойством. Поэтому не случайно в последние годы усилилась тенденция сравнивать антиглаукомные препараты (в том числе и фиксированные комбинации) не только по их гипотензивному действию. В одном из недавних исследований продемонстрировано, например, что комбинация дорзоламида с тимололом превосходит по сосудистым эффектам комбинацию тимолола с латанопростом у больных с впервые выявленной глаукомой, в то время как гипотензивная активность обоих препаратов в данном исследовании оказалась одинаковой [10]. Особого внимания заслуживает сравнительная оценка способности препаратов нейтрализовать последствия окислительного стресса, который, как известно, играет весьма важную роль в поражении трабекулярного эндотелия и нейронов сетчатки при

глаукоме [9, 14, 16]. Однако работ, посвященных данной проблеме, в литературе мы не нашли.

ЦЕЛЬ работы — изучение антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного лечения глаукомы в сравнительном аспекте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Принцип метода определения антиокислительной активности. Метод основан на индуцированном гемолизе эритроцитов. При добавлении растворов трет-бутила (ТБ) и клотримазола (КТ) к суспензии отмытых от плазмы крови эритроцитов наблюдается их гемолиз. Соединения, обладающие антиокислительной активностью (АОА), ингибируют гемолиз, вызванный свободными радикалами, а именно радикалами ТБ. КТ, являясь фунгицидом, усиливает интенсивность гемолиза. По степени ингибирования свободнорадикального гемолиза можно судить об АОА исследуемого соединения. Степень гемолиза определяется по изменению концентрации гемоглобина в среде инкубации.

Методика исследования. Использованы клотримазол — 1% раствор для наружного применения (Гленмарк) и 70% раствор Tret-Butyl hydroperoxide (ALDRICH). Забор крови производили из локтевой вены с 3,8% раствором цитрата натрия в качестве антикоагулянта. Соотношение крови и цитрата натрия — 9:1. Для получения суспензии эритроцитов кровь центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин. Плазму удаляли, а эритроциты отмывали центрифугированием в физиологическом растворе (2 раза по 10 мин при 1500 об/мин). К осадку отмытых эритроцитов добавляли физиологический раствор (ф.р.) в объеме, равном объему эритроцитов. Таким образом, получали суспензию эритроцитов в 0,9% растворе NaCl приблизительно с 50% гематокритом.

Для приготовления рабочих растворов к 0,1 мл 1% раствора КТ добавляли 2,9 мл ф.р., а к 0,1 мл 70% раствора ТБ — 7,67 мл физиологического раствора (ф.р.). Для регистрации кинетики свободнорадикального гемолиза к 1,8 мл ф.р. добавляли 0,2 мл суспензии эритроцитов, а также 20 мкл рабочего раствора КТ и 40 мкл рабочего раствора ТБ. Полученную суспензию инкубировали 3 ч при 37°C. После инкубации пробирки с раствором центрифугировали 15 мин при 2500 об/мин. К 1 мл надосадочной жидкости добавляли 2 мл стандартного трансформирующего раствора для определения гемоглобина (раствор Драпкина). Через 30 мин определяли оптическую плотность данного раствора при длине волны 540 нм.

Для определения АОА применяли метод, описанный выше, т.е. использовали 1,8 мл ф.р. + 0,2 мл суспензии эритроцитов + 20 мкл КТ + 40 мкл ТБ. При этом от 1,8 мл ф.р. отбирали разные объемы ф.р. (в настоящем исследовании — 30, 60, 90 и 120 мкл). Данные объемы замещали соответствующими объемами дистиллированной воды. Таким образом, общий объем ф.р. оставался равным 1,8 мл (контрольные пробы).

При определении АОА дистиллированную воду заменяли исследуемым препаратом и получали опытные пробы. Далее реакцию проводили, как описано выше. В результате получали значения оптической плотности для контрольных (Ек) и опытных проб (Еоп). Ек принимали как значение оптической плотности, соответствующее 100% гемолизу. В случае добавления исследуемого препарата процент гемолиза определялся по формуле $E_k/E_{op} \times 100\%$. Гемолиз выше 100%, означал его активацию. Снижение гемолиза ниже 100% свидетельствовало о его ингибировании. Поскольку данный вид гемолиза вызывается свободными радикалами трет-бутила, делали вывод, что исследуемое соединение обладает как антирадикальной, так и антиоксидантной активностью.

В работе исследовались следующие фиксированные комбинации антиглаукомных препаратов: дорзоламид/тимолол (Dorzolamide hydrochloride 2% + Timolol maleate 0,5%, S.C. Rompharm Company S.R.L.), бринзоламид/тимолол (Brinzolamid 1% + Timolol maleate 0,5%, Alcon), латанопрост/тимолол (Latanoprost 0,005% + Timolol maleate 0,5%, Pfizer), травопропт/тимолол (Travoprost 0,004% + Timolol maleate 0,5%, Alcon), (Bimatoprost 0,03% + Timolol maleate 0,5%, Allergan) и бримонидин/тимолол (0,2% Brimonidin tartrato + Timolol maleate 0,5%, Allergan).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее высокая АОА зарегистрирована у комбинации дорзоламид/тимолол (см. таблицу). Она превосходила АОА других фиксированных комбинаций при анализе 30 мкл исследуемых препаратов и последовательно уменьшалась в ряду дорзоламид/тимолол — бринзоламид/тимолол — латанопрост/тимолол — бримонидин/тимолол — биматопрост/тимолол — травопропт/тимолол. Примечательно, что АОА всех фиксированных комбинаций, за исключением комбинации биматопрост/тимолол, возрастала по мере увеличения объема добавляемого в модельную систему препарата, что было особенно выражено у комбинации бринзоламид/тимолол. В объемах 60 и 90 мкл указанная фиксированная комбинация лидировала среди прочих по своей АОА (см. таблицу).

Таблица. Антиоксидантная активность фиксированных комбинаций для местного гипотензивного лечения глаукомы

Препарат	Процент ингибирования гемолиза при добавлении препарата в модельную систему «эритроциты — раствор трет-бутила и клотримазола»		
	количество добавленного препарата		
	30 мкл	60 мкл	90 мкл
Дорзоламид/тимолол	20±2,5	26±3,1	40±3,5
Бринзоламид/тимолол	16±3,8	42±2,4	54±3,2
Латанопрост/тимолол	13±1,9	28±3,1	26±2,5
Бримонидин/тимолол	9±4,3	10±1,4	18±1,9
Биматопрост/тимолол	6±1,5	6±0,8	4±0,25
Травопропт/тимолол	3±2,7	3±0,2	32±3,7

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема АОА препаратов для местного лечения глаукомы, которой посвящена данная работа, представляется актуальной в силу нескольких причин. Главная из них состоит в том, что на клеточном уровне в основе поражения как трабекулярного эндотелия, так ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов при глаукоме лежит окислительный стресс, повреждающий ДНК митохондрий указанных структур [6, 17]. Полагают, что одной из причин избыточного образования свободных радикалов кислорода при глаукоме является рецидивирующая реперфузия в результате колебаний офтальмотонуса и перфузионного давления. Так называемые конечные гликозилированные продукты — маркеры окислительного стресса, характерные для нейродегенеративной патологии, недавно были обнаружены у больных глаукомой [16]. Таким образом, снижение уровня образования свободных радикалов в тканях глаза, особенно в сетчатке и зрительном нерве, а также улучшение микроциркуляции в указанных структурах являются важным направлением лечения глаукомы.

Другая причина, объясняющая важность исследования АОА антиглаукомных препаратов, объясняется сложным метаболизмом и до конца не изученным их аккумулярованием в тканях глаза.

Фармакокинетика лекарственных препаратов в глаз — весьма сложный процесс, на него оказывают влияние разные факторы. Одни препараты в основном абсорбируются тканями переднего отрезка глаза, в частности, содержащими пигмент (бримонидин), другие аккумулируются в эритроцитах, связываясь с белками (дорзоламида). Фармакокинетика антиглаукомных препаратов исследовалась на лабораторных животных. В частности, установлено, что латанопрост накапливается в максимальной концентрации во влаге передней камеры через 2–3 ч и попадает в кровяное русло. Максимальный гипотензивный эффект применения латанопроста наступает через 2 нед и сохраняется в среднем в течение 6 мес на фоне непрерывного лечения. Однако распределение латанопроста в тканях глаза человека в разные периоды лечения не известно. Это утверждение верно и в отношении других исследуемых препаратов. Так или иначе все антиглаукомные препараты попадают в кровяное русло, но с разной скоростью и имеют разные сроки выведения из организма, а некоторые — определяются также в парном глазу, в который инстилляции не осуществлялись [12]. Не так давно было показано, что при закапывании в глаз препараты способны попадать даже в спинномозговую жидкость и головной мозг [8]. Это заставляет задуматься о том, что аккумуляция активного вещества может происходить в разных тканях и в разной концентрации на протяжении лечения. И хотя полученные в данном исследовании результаты нельзя полностью экстраполировать на ситуацию в глаз, тем не менее их следует принимать во внимание.

В данной работе исследована АОА (т.е. способность препаратов к обезвреживанию продуктов ROS —

активных форм кислорода) препаратов в том виде, в каком они используются в клинической практике, т.е. в виде растворов. На первый взгляд, полученное различие АОА можно было бы объяснить присутствием в растворах консерванта — бензалкония хлорида. Однако его количество в 1 мл указанных растворов примерно одинаково: от 0,0075 до 0,02%. Следовательно, полученные результаты отражают свойства активных составляющих содержимого флакона с глазными каплями.

Результаты настоящей работы продемонстрировали наличие АОА у всех исследованных препаратов. Следует подчеркнуть, что в состав каждой исследуемой фиксированной комбинации входит тимолол. Высокая антирадикальная активность тимолола была установлена нами впервые более 10 лет назад, эти результаты мы подтверждали неоднократно, используя другие модельные системы [1–3]. Не так давно мы выявили высокую антирадикальную активность ингибиторов карбоангидразы [3]. Следует, однако, отметить, что проведенные исследования давали лишь косвенное представление о нейропротекторных свойствах изучаемых лекарств, поскольку выполнялись *in vitro*. Кроме того, мы учитывали тот факт, что при ингибировании свободных форм кислорода могут образовываться весьма токсичные для живых клеток субстанции. Хорошо известен в этом плане пример взаимодействия супероксид анион радикала с другим свободным радикалом — оксидом азота, в результате чего образуется токсичное соединение — пероксинитрит, вызывающий апоптоз ганглиозных клеток сетчатки. Поэтому закономерно вставал вопрос об определении не только антирадикальных, но и антиоксидантных свойств тестируемых препаратов.

Использование модельных систем с живыми клетками дает максимально приближенную к *in vivo* информацию. Применение в настоящем исследовании модельной системы с эритроцитами, гемолиз которых был вызван окислительным стрессом, позволил нам судить об АОА фиксированных комбинаций для лечения глаукомы.

Результаты показали, что наиболее высокая АОА характерна для фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы (ИКА) дорзоламида с тимололом. В объеме 30 мкл она превосходила АОА остальных фиксированных комбинаций, включая тимолол с простагландинами. Это полностью совпало с данными о высокой АОА дорзоламида, полученными нами недавно, и подтвердило наши предыдущие наблюдения, согласно которым АОА слезы повышалась в 4 раза через 30 мин после закапывания дорзоламида [3]. Высокая АОА была выявлена также у другого ИКА, входящего в состав фиксированной комбинации с тимололом — бринзоламида. Полученные данные подтверждают установленную нами недавно высокую АОА указанного ИКА.

Как было отмечено выше, одним из пусковых звеньев глаукомного поражения является митохон-

дриопатия в клетках трабекулярного эндотелия. Митохондрии осуществляют чрезвычайно важную функцию по снабжению клеток энергией, для чего в нормальных физиологических условиях расходуется 90% всего поступающего к митохондриям кислорода, и лишь 1–5% его перерабатывается митохондриями в свободные формы кислорода. С возрастом эта функция митохондрий существенно снижается. То же происходит в случаях различных форм митохондриопатий. Поврежденные митохондрии становятся источником свободных радикалов. Не так давно было установлено, что при ПОУГ имеется дисфункция митохондрий, обусловленная генетически, причем это относится как к митохондриям клеток трабекулярного эндотелия, так и аксонов зрительного нерва [4].

Недавние исследования показали, что дорзоламид и тимолол способны защитить ДНК митохондрий клеток трабекулярного эндотелия от окислительного стресса [7, 11, 14], а при комбинации указанных препаратов происходило усиление антиоксидантного эффекта, что предохраняло трабекулу от повреждающего действия перекиси водорода [13]. Заслуживают также внимания недавно полученные данные о способности фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом усиливать перфузию капилляров сетчатки и ДЗН, причем подобный эффект, по мнению авторов, нарастает на фоне длительного применения препарата [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в свете полученных результатов об антиоксидантной активности фиксированных комбинаций ингибиторов карбоангидразы дорзоламида и бринзоламида с тимололом, данных литературы об антиоксидантном действии дорзоламида и тимолола, направленном на защиту трабекулярного эндотелия, а также о способности ИКА улучшать глазную гемоперфузию, можно заключить, что указанные комбинации имеют потенциальные преимущества перед антиглаукомными препаратами других групп.

Литература

1. Курешева Н.И., Азизова О.А. Сравнительное исследование антиокислительной активности препаратов для местного гипотензивного лечения глаукомы // X Всерос. школа офтальмолога: сб. ст. М., 2011. С. 75–79.
2. Курешева Н.И., Деева И.Б., Еричев В.П. Сравнительное изучение антирадикального действия некоторых антиглаукоматозных препаратов // Вестн. офтальмол. 1998. № 2. С. 6–9.
3. Курешева Н.И., Царегородцева М.А., Азизова О.А., Пирязев А.П. Нейропротекторное действие ингибиторов карбоангидразы для местного лечения глаукомы в свете их антирадикальной активности // IX Всерос. школа офтальмолога: сб. ст. М., 2010. С. 89–93.
4. Abu-Amero K.K., Morales J., Bosley T.M. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. V. 47. N 10. P. 2533–2541.
5. EGS guidelines, 3rd ed. 2008. 138 P.
6. Izzotti A., Sacchi S. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. V. 50. N 11. P. 5251–5258.
7. Izzotti A., Sacchi S.C., Di Marco B. et al. Antioxidant activity of timolol on endothelial cells and its relevance for glaucoma course // Eye (Lond). 2008. V. 22. N 3. P. 445–453.
8. Koevary S. Pharmacokinetics of topical ocular drug delivery: potential uses for the treatment of diseases of the posterior segment and beyond // Current Drug Metab. 2003. V. 4. N 3. P. 213–222.
9. Kumar D.M., Agarwal N. Oxidative stress in glaucoma: a burden of evidence // J. Glaucoma. 2007. V. 16. N 3. P. 334–343.
10. Martinez A., Sanchez M. Retrobulbar haemodynamic effects of the latanoprost/timolol and the dorzolamide/timolol fixed combinations in newly diagnosed glaucoma patients // Intern. J. of Clinical Practice. 2007. V. 61. N 5. P. 815–825.
11. Miyamoto N., Izumi H., Miyamoto R. et al. Nipradilol and timolol induce Foxo3a and peroxiredoxin 2 expression and protect trabecular meshwork cells from oxidative stress // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. V. 50. N 5. P. 2777–2784.
12. Saary K., Ali-Melkkila T., Vuory M., Iisalo E. Absorption of ocular timolol: drug concentrations and beta-receptor binding activity in the aqueous humour of the treated and contralateral eye // Acta. Ophthalmol. Copenh. 1993. V. 71. N 5. P. 671–676.
13. Sacca S., La Maestra S., Micale R., Larghero P. Ability of Dorzolamide Hydrochloride and Timolol Maleate to target mitochondria in glaucoma therapy // Arch Ophthalmol. 2011. V. 129. N 1. P. 48–55.
14. Sacca S.C., Pascotto A. et al. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2005. V. 123. N 4. P. 458–463.
15. Siesky B., Harris A., Kagemann L. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy // Acta Ophthalmol. 2010. V. 88. N 1. P. 141–149.
16. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences // Prog Retin Eye Res. 2006. V. 25. N 5. P. 490–513.
17. Zanon-Moreno V., Marco-Ventura P., Lleo-Perez A., Pons-Vazquez S. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma // J. Glaucoma. 2008. V. 17. N 3. P. 263–268.

A Comparative Study into Antioxidant Activity of Fixed Combinations in Topical Glaucoma Treatment

N.I. Kuryshcheva¹, O.A. Azizova², A.P. Piryazev²

¹ Ophthalmological Department of Medical and Biological Agency (MBA)

² The Research Institute of Physical and Chemical Medicine of MBA, Moscow, Russia
e-natalia@list.ru

The paper's purpose was to compare the antioxidant activity (AOA) of fixed combinations for topical glaucoma treatment. Dorzolamide/timolol, brinzolamide/timolol, latanoprost/timolol, brimonidine/timolol and travoprost/timolol fixed combinations were tested in vitro using the model of oxidation-induced haemolysis. Antioxidant activity of dorzolamide/timolol – brinzolamide/timolol – latanoprost/timolol – brimonidine/timolol – travoprost/timolol was 20–16–13–9–3% respectively. AOA of all fixed combinations increased while more drug was added into the model system, except for latanoprost/timolol. AOA of travoprost/timolol increased 10 times in 90 µl of the drug in comparison to 30 and 60 µl. Fixed combinations of carboanhydrase inhibitors with timolol have an advantage over other fixed combinations due to their high antioxidant activity. They may be used as direct neuroprotective agents in glaucoma treatment.

Key words: oxidative stress, glaucoma, fixed combinations, carboanhydrase inhibitors.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 2

Опыт применения новой фиксированной формы «Дорзопт Плюс» в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

И.В. Козлова, А.И. Акопян, В.С. Решикова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН, Москва

Целью работы была оценка эффективности применения фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола малеата 0,5 % у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. В исследование включено 45 пациентов (45 глаз), разделенных на три группы в зависимости от предшествующей терапии. На фоне применения исследуемого препарата выявлено снижение внутриглазного давления более чем на 33% относительно исходного уровня, отмечено улучшение показателей экстраокулярного кровотока. Полученные данные указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость исследуемого препарата.

Ключевые слова: глаукома, фиксированные препараты, Дорзопт Плюс.

Глаукома 2012; 2

Несмотря на то, что первичная открытоугольная глаукома относится к мультифакторным заболеваниям, нормализация внутриглазного давления (ВГД) и сохранение его на уровне, не превышающем индивидуально переносимые значения, являются первоочередными задачами в ее лечении. Это способствует стабилизации зрительных функций и препятствует дальнейшему прогрессированию глаукомной оптической нейропатии [3]. Для решения этой задачи врачу необходимо учитывать множество факторов, влияющих на эффективность лечения: стадия заболевания, исходный уровень ВГД, длительность и характер предшествующей терапии, общее состояние и личностные особенности каждого пациента, наконец, цена назначенных препаратов [1, 2]. В современной офтальмологической практике используют различные местные гипотензивные средства. Препаратами выбора преимущественно являются простагландины, адrenoблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, используемые как в монотерапии, так и в различных комбинациях [1, 2]. Наличие в арсенале достаточно обширного перечня медикаментозных средств позволяет офтальмологу не только адекватно влиять на нормализацию офтальмотонуса, но и учитывать при составлении схемы

лечения общее соматическое состояние, характерологические особенности и даже экономические возможности каждого пациента, что позволяет сохранить (и иногда — повысить) качество его жизни.

По данным литературы, более 60 % пациентов с впервые выявленной глаукомой — это пациенты с развитой и далеко зашедшей стадиями болезни [1]. Гипотензивная монотерапия у таких больных, как правило, неэффективна.

Поэтому в последние годы все большее распространение получают так называемые фиксированные формы — комбинированные препараты, содержащие вещества, которые обладают различным механизмом гипотензивного действия и при одновременном применении которых наблюдается аддитивный эффект [2].

В мировой офтальмологической практике уже накоплен большой положительный опыт применения фиксированных комбинаций ингибиторов карбоангидразы и β -адrenoблокаторов. Наряду с выраженным гипотензивным действием многие авторы отмечают и гемодинамическую эффективность этих лекарственных форм [1, 2, 4–8].

В октябре 2011 г. в России был зарегистрирован новый фиксированный препарат — Дорзопт Плюс,

являющийся комбинацией дорзоламида гидрохлорида и тимолола малеата.

ЦЕЛЬ настоящей работы — в рамках открытого контролируемого клинического исследования оценить эффективность и безопасность применения препарата Дорзопт Плюс у пациентов с ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 45 пациентов (45 глаз) с различными стадиями ПОУГ, в возрасте от 51 до 65 лет (средний возраст 59,5 лет). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от предшествующей терапии. В первую группу вошли 15 человек (15 глаз) с впервые выявленной глаукомой и уровнем ВГД в диапазоне 25–30 мм рт. ст. (по Гольдману). У пациентов второй группы (15 человек, 15 глаз) нормализации внутриглазного давления не было достигнуто на фоне монотерапии β -адреноблокаторами или ингибиторами карбоангидразы. Третью группу (15 человек, 15 глаз) составили пациенты с нормализованным офтальмотонусом, получавшие в качестве местной гипотензивной терапии β -адреноблокаторы и ингибиторы карбоангидразы в комбинации препаратов, либо в иной фиксированной форме. Регистрация исследуемых параметров у пациентов в этой группе начиналась через месяц после смены терапии.

Пациенты, участвующие в исследовании, получали Дорзопт Плюс в инстилляциях в один глаз дважды в день на протяжении 2 месяцев.

Всем пациентам проводили стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, компьютерную статическую периметрию на анализаторе поля зрения «Humphrey Field Analyser II (HFA II) 750i» (Германия) с использованием скрининговой и пороговой программ, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, офтальмотонометрию по Гольдману. Для регистрации динамических характеристик кровотока в экстраокулярных сосудах проводили дуплексное сканирование орбит с помощью диагностической ультразвуковой системы Voluson 730 PRO («Kretz», Austria).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Переносимость препарата пациентами во все сроки наблюдения была хорошая. Из нежелательных побочных эффектов некоторые пациенты отмечали незначительное и кратковременное местное раздражение, покраснение и ощущение жжения в конъюнктивной полости, возникающие непосредственно после инстилляций Дорзопта Плюс и купирующиеся самостоятельно. Никаких изменений со стороны сердечно-сосудистой

или бронхолегочной систем пациентами отмечено не было. У троих пациентов из первой группы (с впервые выявленной глаукомой и исходно высоким ВГД) в течение 2 месяцев не удалось достичь адекватной компенсации офтальмотонуса на фоне применения Дорзопта Плюс. Этим пациентам была усилена местная гипотензивная терапия за счет назначения препаратов простагландинового ряда.

Оценивая влияние препарата Дорзопт Плюс на динамику ВГД в первой исследуемой группе можно отметить, что в первый месяц использования препарата уровень офтальмотонуса статистически значимо ($p < 0,05$) снизился на 33,4 % по сравнению с исходным (в среднем, на $9,2 \pm 0,7$ мм рт. ст.). В конце второго месяца медианные значения офтальмотонуса в группе исследования практически не изменились (табл. 1).

Уровень снижения офтальмотонуса во второй исследуемой группе был менее выраженный, но статистически значимый: в первый месяц он составил 25,4 %, во второй — 25 % от исходного уровня ВГД (в среднем — $5,6 \pm 0,5$ мм рт. ст.).

В третьей группе пациентов статистически значимых различий в уровне офтальмотонуса по сравнению с исходным на протяжении всего срока наблюдения нами отмечено не было.

Существенное снижение офтальмотонуса в первых двух группах исследования вызвало изменения в состоянии экстраокулярного кровотока. Это выражалось в повышении конечной диастолической скорости потоков крови и снижении индексов периферического сопротивления в центральной артерии сетчатки (ЦАС), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) и глазной артерии (ГА).

Абсолютные значения показателей экстраокулярного кровотока в первой и второй группах исследования на фоне применения пациентами Дорзопта Плюс улучшились. Но степень выраженности и статистической значимости этих изменений была различной (табл. 2 и 3).

У пациентов первой группы на фоне снижения ВГД в среднем на 33,4 % было отмечено статисти-

Таблица 1. Динамика офтальмотонуса на фоне применения Дорзопта Плюс у пациентов с ПОУГ в группах исследования

Группы, (n)	Статистический показатель	Исх. ВГД (мм рт.ст.)	1 месяц (мм рт.ст.)	2 месяц (мм рт.ст.)
1 (15 глаз)	Q 25 %	25,15	16,65	16,8
	Медиана	26	17,3*	17,6*
	Q 75 %	28,6	19,2	19,3
2 (15 глаз)	Q 25 %	21,8	16,15	16,05
	Медиана	22,4	16,7*	16,8*
	Q 75 %	23	17,55	17,8
3 (15 глаз)	Q 25 %	14,7	14,75	14,9
	Медиана	15,4	15,6**	15,7**
	Q 75 %	16,2	16,6	16,55

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p > 0,05$ — по сравнению с исходным уровнем.

чески значимое повышение диастолической скорости кровотока: в ЦАС — на 83 %, в ЗКЦА(lat.) — на 25 %, в ЗКЦА(med.) — на 33,3 %. При этом индекс периферического сопротивления в этих сосудах снизился на 15,8; 7,7 и 8,9 % соответственно. Статистическая значимость улучшения кровотока в ГА была невысока ($p > 0,05$).

На фоне снижения ВГД в среднем на 25 % от исходного уровня у пациентов второй группы также отмечено улучшение параметров экстраокулярного кровотока. В большей степени это касалось центральной артерии сетчатки. Диастолическая скорость кровотока в ЦАС статистически значимо увеличилась в среднем на 53,6 %, периферическое сопротивление снизилось на 11,25 %. Улучшение динамических характеристик кровотока в задних коротких цилиарных артериях находилось на уровне тенденции статистической значимости ($p = 0,05 \div 0,1$). В ЗКЦА(lat.) V_{diast} увеличилась в среднем на 34,3 %, в ЗКЦА(med.) — на 30,8 %. RI в этих сосудах снизился на 8,9 %.

Статистически значимых изменений кровотока в экстраокулярных сосудах у пациентов третьей группы нами отмечено не было.

Выраженное снижение офтальмотонуса у пациентов 1-й группы исследования на фоне использования ими препарата Дорзопт Плюс и сопряженное с этим улучшение динамических показателей экстраокулярного кровотока отразилось на функциональном состоянии зрительного нерва. Повышение суммарной светочувствительности центрального и периферического полей зрения, улучшение показателей MD (показатель среднего отклонения, mean deviation) и PSD (показатель среднеквадратичного отклонения, pattern standart deviation) при проведении порогового исследования были зарегистрированы в основном у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. Статистическая значимость этих изменений невысока. У пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомной оптической нейропатии с серьезными дефектами в поле зрения, по данным скринингового исследования, была отмечена стабилизация зрительных функций.

У пациентов второй и третьей групп каких-либо существенных изменений показателей периметрии в период наблюдения нами отмечено не было.

Таблица 2. Динамика показателей кровотока в экстраокулярных сосудах на фоне применения Дорзопта Плюс у пациентов первой группы (медианы абсолютных значений)

Сосуд	Сроки наблюдения	Динамические показатели кровотока		
		Vsyst (см/сек)	Vdiast (см/сек)	RI
ЦАС	исх.	10,70	1,99	0,82
	2 месяца	11,84*	3,65**	0,69**
ЗКЦА (lat.)	исх.	12,13	2,75	0,78
	2 месяца	12,71*	3,44	0,72
ЗКЦА (med.)	исх.	11,62	2,64	0,78
	2 месяца	12,41*	3,52**	0,71**
ГА	исх.	33,14	7,44	0,80
	2 месяца	35,74*	8,24*	0,77*

Примечание. * — $p > 0,05$, ** — $p < 0,05$, • — $p = 0,05 \div 0,1$ (тенденция статистической значимости) — по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3. Динамика показателей кровотока в экстраокулярных сосудах на фоне применения Дорзопта Плюс у пациентов второй группы (медианы абсолютных значений)

Сосуд	Сроки наблюдения	Динамические показатели кровотока		
		Vsyst (см/сек)	Vdiast (см/сек)	RI
ЦАС	исх.	11,90	2,20	0,80
	2 месяца	12,54*	3,38**	0,71**
ЗКЦА (lat.)	исх.	10,22	2,39	0,78
	2 месяца	11,56*	3,21•	0,72•
ЗКЦА (med.)	исх.	10,98	2,40	0,78
	2 месяца	11,13*	3,14•	0,71•
ГА	исх.	28,35	6,53	0,79
	2 месяца	30,20*	8,16*	0,73*

Примечание. * — $p > 0,05$, ** — $p < 0,05$, • — $p = 0,05 \div 0,1$ (тенденция статистической значимости) — по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 4. Динамика показателей порогового исследования у пациентов в группах исследования (медианы значений)

Показатель периметрии	Группа	Исходные значения	Конечные значения
Суммарная светочувствительность ЦПЗ (dB)	1	1763	1976•
	2	1631	1792*
Суммарная светочувствительность ППЗ (dB)	1	720	909•
	2	659	713*
MD (dB)	1	-3,83	-1,73•
	2	-4,91	-4,32*
PSD (dB)	1	5,10	3,69*
	2	6,17	4,98*

Примечание. * — $p > 0,05$, • — $p = 0,1$ (тенденция статистической значимости) — по сравнению с исходным уровнем.

Динамика суммарной светочувствительности (Σ СЧ) центрального и периферического поля зрения, показателей MD и PSD отражена в таблице 4.

Таким образом, проведенное исследование показало, что Дорзопт Плюс является хорошо

переносимой, безопасной в применении фиксированной формой. Препарат обладает достаточным гипотензивным эффектом и снижает внутриглазное давление в среднем более чем на 33 % от исходного уровня, показывает сопоставимое снижение внутриглазного давления по сравнению с другими фиксированными комбинациями (ингибитор карбоангидразы + тимолол), способствует сохранению зрительных функций. Влияние препарата на динамические характеристики экстраокулярного кровотока обусловлены его гипотензивным действием и, возможно, отчасти, местными вазодилатирующими свойствами дорзоламида гидрохлорида, отмечаемыми ранее различными авторами.

Литература

1. *Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В.* Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы // Глаукома. 2010. № 1. С. 62–5.
2. *Куроедов А.В.* Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы) // Клини. офтальмол. 2007. № 4. С. 176–181.
3. *Нестеров А.П.* Глаукома. 2008. М. МИА. 357 с.
4. *Bacharach J., Delgado M.F., Iwach A.G.* Comparison of efficacy of the fixed-combination timolol/dorzolamide versus concomitant administration of timolol and dorzolamide // Ocul. Pharm. Ther. 2003. V. 19. P. 93–6.
5. *Henderer J.D., Wilson R.P., Moser M.R. et al.* Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm hg // J. Glaucoma. 2005. V. 14. P. 267–70.
6. *Martinez A., Sanchez M.* A comparison of the effects of 0.005% latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients // Cur. Med. Res. Opin. 2006. V. 22. P. 67–73.
7. *Martinez A., Sanchez M.* Effects of dorzolamide 2 % added to timolol maleate 0,5% on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. P. 1120–34.
8. *Comparison of the ocular hypotensive effects of bimatoprost and timololdorzolamide combination in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month study // Acta Ophthalmol. Scand.*—2007. V. 85. N. 1. P. 80–3.

Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт Плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями первичной открытоугольной глаукомы

Д.Н. Ловпаче

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Изучена гипотензивная эффективность, переносимость и безопасность фиксированной комбинации — препарата Дорзопт Плюс (Rompharm Company) у пациентов с различными клиническими разновидностями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Выявлено снижение офтальмотонуса в среднем на 32,4% от исходного уровня при суточных колебаниях 3,4 мм рт. ст. Отмечена разная эффективность препарата у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы: при ПОУГ — 31,8 %, при псевдоэксфолиативной глаукоме — 30,1 %, при глаукоме нормального давления — 34,2 % от исходного уровня. Успешная компенсация ВГД позволила стабилизировать и в ряде случаев отметить тенденцию к улучшению показателей периметрии и состояния зрительного нерва. Местные и системные побочные эффекты отмечены в редких случаях. Отсутствует влияние препарата на показатели системной гемодинамики, что позволяет рассчитывать на его длительное эффективное и безопасное применение.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, колебание офтальмотонуса, клинические разновидности глаукомы.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1

Около 105 млн человек в мире страдают от глаукомы, более 1 млн из них проживают в России. Даже при нормализации внутриглазного давления (ВГД) различными методами у значительной части больных продолжается прогрессирование заболевания. Согласно данным международных мультицентровых исследований, для уверенной стабилизации патологического процесса следует стремиться к 30% снижению уровня ВГД от исходного уровня, а также минимальным суточным колебаниям офтальмотонуса. Давление «цели» — безопасное давление, позволяющее сохранить зрительные функции и обеспечить минимальную скорость прогресса, — не постоянный показатель. С развитием глаукомы и прогрессированием изменений зрительного нерва и поля зрения величина безопасного давления должна быть минимальной. Назначая лечение, следует

помнить о том, что основополагающим критерием терапии является ее длительная эффективность и уверенная безопасность. Известно, что 60 % больных глаукомой, находящихся под наблюдением, обращаются к врачу с развитой и далекозашедшей стадиями болезни. Как правило, в таких случаях рассчитывать на успех монотерапии для длительного достижения искомого уровня офтальмотонуса вряд ли возможно. Через 2 года после начала лечения 75 % пациентов нуждаются в дополнительном препарате. При этом назначение комбинированной терапии должно не просто обеспечить сохранение зрительных функций, но и сохранить качество жизни пациента с минимальными побочными эффектами. Высокая гипотензивная результативность, отсутствие эффекта «вымывания», удобство применения, меньшее количество консервантов, менее выражен-

ные побочные эффекты позволяют использовать фиксированные комбинации в качестве препаратов выбора, иногда первого выбора.

ЦЕЛЬ исследования — оценка гипотензивной эффективности фиксированного комбинированного препарата Дорзопт Плюс (Rompharm Company) в терапии разных клинических разновидностей глаукомы. Активными веществами препарата являются дорзоламид 20 мг и тимолол 5,0 мг. Изучали также возможность суточной стабилизации офтальмотонуса, местные побочные эффекты, влияние на системную гемодинамику, тенденцию динамики функциональных показателей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациентов в возрасте 62–77 лет (32 женщины, 28 мужчин) с различными клиническими разновидностями глаукомы: простая первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — 20 больных, псевдоэкссфолиативная глаукома (ПЭГ) — 20 больных, глаукома нормального давления (ГНД) — 20 больных. Все пациенты имели развитую стадию глаукомы и суб- и декомпенсацию ВГД (в-с по классификации А.П. Нестерова). Отбор данных клинических групп обусловлен, с одной стороны, необходимостью, как правило, в развитой стадии задумываться об усилении гипотензивного режима, с другой, — возможностью оценить изучаемую эффективность препарата у пациентов при разных клинических разновидностях глаукомы, находящихся в одной и той же стадии патологического процесса. Как известно, ответ на терапию и необходимые целевые значения офтальмотонуса различны в силу особенностей этих разных клинических ситуаций. До включения в исследование пациенты находились на монотерапии (бета-блокаторы). Период «отмывания» составил 4 нед. Режим инстилляций исследуемого препарата: 2 раза в день в 7 и 19 ч. Срок наблюдения составил 3 мес.

Контроль офтальмотонуса (тонометрия по Маклакову) осуществляли до лечения, через 1, 4, 8, 12 нед на фоне применения препарата Дорзопт Плюс. Суточные колебания ВГД (тонометрия по Маклакову) оценивали в 7-9-11-13-15-17-19-21 ч (в условиях стационара). Для оценки тенденции патологического процесса (срок 3 мес не поз-

воляет судить о полной стабилизации процесса) проводили статическую периметрию (программа Threshold Center 1, периметр KOWA AP-500), лазерную сканирующую ретинографию (HRT-3) до лечения и через 12 нед на фоне применения препарата. Для выявления потенциальных системных побочных эффектов проведен мониторинг суточной гемодинамики (Schiller BK-102) через 12 нед после применения препарата Дорзопт Плюс. Контроль местных побочных явлений осуществляли по субъ-ективной переносимости лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке гипотензивной эффективности Дорзопта Плюс в группе пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня офтальмотонуса у большинства пациентов в среднем на 32,4 % по сравнению с исходным. При этом эффективность препарата оказалась разной у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы: при ПОУГ она составила 31,8%, при ПЭГ — 30,1 %, при ГНД — 34,2% от исходного уровня (рис. 1).

Суточные колебания офтальмотонуса при всех клинических разновидностях глаукомы отличались,

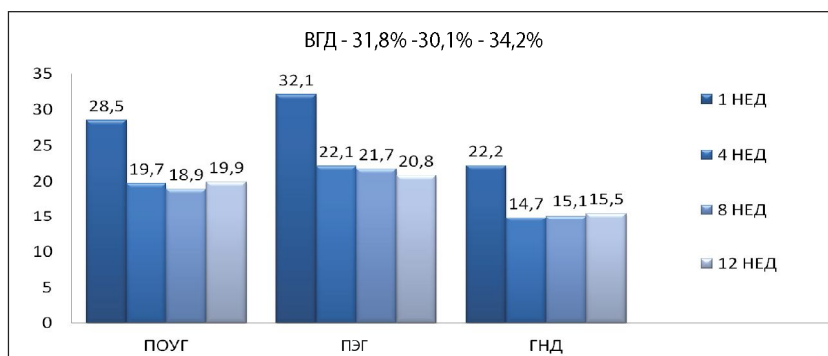


Рис. 1. Средняя гипотензивная эффективность у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы.

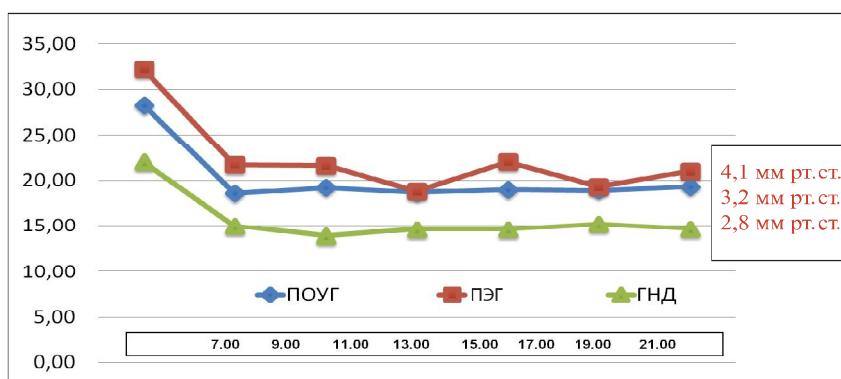


Рис. 2. Средние колебания офтальмотонуса у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы.

укладывались в физиологическую норму и в среднем составили 3,4 мм рт. ст. (рис. 2).

Учитывая возраст пациентов и наличие почти у всех нарушений системной гемодинамики, не леченных или контролируемых медикаментозно, проводился суточный мониторинг артериального давления и пульса на фоне предложенного лечения в стационарных

или домашних условиях. Значительных колебаний исследуемых параметров не отмечено (рис. 3, 4).

Оценку морфометрических показателей диска зрительного нерва и полей зрения у пациентов на фоне применения препарата Дорзонт Плюс проводили через 3 мес. Короткий временной промежуток, как правило, не предполагает значительной динамики исследуемых параметров. Отмечено незначительное увеличение объема нейроретинального пояса (НРП) у пациентов с ПОУГ и стабилизация параметров у пациентов других групп (табл. 1).

Отмечается положительная динамика периметрических показателей у всех исследуемых пациентов. Более выраженным оказалось увеличение показателя суммарной пороговой чувствительности. Динамика периметрических индексов отмечена только в группе пациентов с ПОУГ (табл. 2). Однако об уверенной стабилизации патологического процесса можно говорить только при длительном наблюдении.

Среди местных побочных эффектов в 15 % случаев пациенты отмечали незначительное кратковременное жжение, в 3,1 % — покраснение после закапывания и в 4,3 % выявлена эпителиопатия. Системные побочные эффекты отмечены только у пациентов с ГНД. У 3,1 % больных при суточном (стационарном или домашнем) контроле артериального давления отмечены значимые колебания с тенденцией к гипотонии и у 2 % появилась брадикардия. В этих случаях препарат был отменен.

ВЫВОДЫ

- Гипотензивная эффективность препарата Дорзонт Плюс (Rompharm Company) в среднем составляет 32,4 %. Суточные колебания ВГД не превышают 3,4 мм рт. ст.

- Более выраженная гипотензивная эффективность и минимальные суточные колебания офтальмотонуса отмечены у пациентов с глаукомой нормального давления.

- Тенденция к улучшению параметров зрительного нерва и пока-

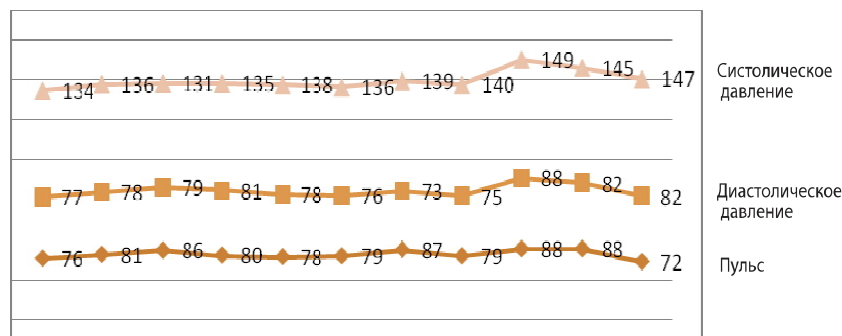


Рис. 3. Суточный мониторинг показателей системной гемодинамики у пациента с артериальной гипертензией (клинический пример).

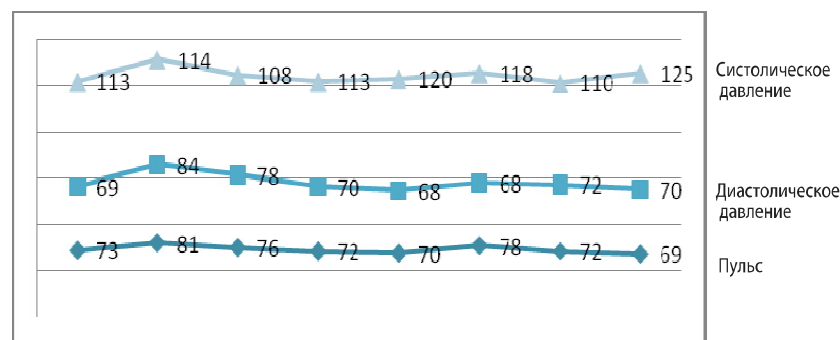


Рис. 4. Суточный мониторинг показателей системной гемодинамики у пациента с артериальной гипотонией (клинический пример).

Таблица 1. Динамика морфометрических показателей диска зрительного нерва у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы на фоне лечения

Показатели	ПОУГ		ПЭГ		ГНД	
	до	после	до	после	до	после
Площадь НРП	1,52	1,56	1,45	1,43	1,40	1,41
Объем НРП	0,54	0,60	0,44	0,45	0,21	0,24
Э/Д	0,57	0,55	0,66	0,67	0,78	0,79
Толщина нервных волокон	0,20	0,30	0,17	0,19	0,16	0,17

Таблица 2. Динамика показателей центрального поля зрения у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы на фоне лечения, дБ

Показатели	ПОУГ		ПЭГ		ГНД	
	до	после	до	после	до	после
ЦПЗ						
Суммарная пороговая чувствительность	2151	2353	1811	1912	1987	2003
MD	-3,25	-2,93	-4,74	-4,42	-4,67	-4,43
PSD	3,51	3,32	3,45	3,38	3,89	3,75

зателей периметрии выявлена у пациентов с ПОУГ. Стабилизация функциональных показателей отмечена у пациентов всех клинических разновидностей глаукомы.

- Стабильные показатели системной гемодинамики с минимальными колебаниями в ночное время зафиксированы у большинства пациентов.

- Местные и системные побочные эффекты при применении Дорзопта Плюс не отличались от возможных побочных эффектов данной группы препаратов, что в большинстве случаев позволяет рассчитывать на его длительное применение.

An experience of using a fixed combination Dorsopt Plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma

J.N. Lovpache

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
dlovpache@mail.ru

We investigated the hypertensive effect, tolerance and safety of the fixed combination Dorsopt Plus (Rompharm Company) in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma (POAG). As shown by the study, this medication can successfully reduce intraocular pressure (IOP) by about 32.4 % from the baseline and helps achieve well controlled daily intraocular pressure (no more than 3.4 mmHG during the day). Different efficiency of the preparation was noted in patients with various glaucoma forms: the decrease with regard to the initial level was 31.8% in patients with POAG, 30.1 % – in patients with pseudoexfoliative glaucoma and 34.2 % in patients with normotensive glaucoma. Controlling the blood pressure during the treatment by dorsopt-plus is marked by daily stabilization of the studied parameters. Successful IOP control correlates well with the stabilization of perimetric data and optic nerve status. Local and general side effects were very low. This allows a long-term use of this medication

Key words: hypotensive therapy, intraocular pressure fluctuation, different types of primary open angle glaucoma.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1

Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт Плюс (Rompharm Company) у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы. Срок наблюдения 18 месяцев

Дж.Н. Ловпаче

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»

Ранее получены данные о гипотензивной эффективности, переносимости и безопасности применения в течение 3 мес фиксированной комбинации — препарата Дорзопт Плюс (ROMPHARM COMPANY) у пациентов с различными клиническими разновидностями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Продолжено наблюдение за этими пациентами, прослежена устойчивость гипотензивной эффективности и переносимость препарата при его длительном применении (18 мес). Подтверждено сохранение высокого процента снижения офтальмотонуса во всех исследуемых группах: при ПОУГ и при псевдоэкссфолиативной глаукоме (ПЭГ) — в среднем на 30,0 %, при глаукоме нормального давления (ГНД) — на 32,2 % от исходного уровня. У пациентов с ГНД в течение первых 3 мес выявлена наибольшая гипотензивная эффективность, однако снижение устойчивости полученного результата отмечено в большей степени именно у пациентов этой группы. Во всех случаях отмечена стабилизация показателей периметрии и состояния зрительного нерва. Наличие высокой гипотензивной эффективности и минимальные побочные явления позволяют рассчитывать на длительное, успешное и безопасное применение препарата.

Ключевые слова: Дорзопт Плюс, гипотензивная эффективность, длительность, безопасность, клинические разновидности глаукомы.

Российский офтальмологический журнал 2014; 1

Известно, что даже при нормализации внутриглазного давления (ВГД) различными методами практически у всех больных с глаукомой продолжается прогрессирование заболевания. Однако скорость прогресса различна, и она определяется целым рядом известных и индивидуальных факторов риска, участие которых в развитии заболевания неоднозначно. Ведущая роль повышенного ВГД, по данным многих авторов, считается подтвержденной. Понятие «норма ВГД» в здоровой популяции имеет индивидуальные колебания и может значительно отличаться от принятых статистических нормативных показателей. При глаукоме понятие «норма ВГД» целесообразно отождествлять со значением индиви-

дуальной нормы (цели) для той или иной клинической ситуации. Показатели давления цели условно стандартизованы и представлены в ряде специальных изданий [1]. Величина эта не постоянная и меняется в зависимости от стадии заболевания. По мере прогрессирования глаукомы показатели безопасного офтальмотонуса должны уменьшаться. В развитой стадии глаукомы он соответствует 19–21 мм рт. ст. (тонометрия по Маклакову) как минимум при трех последовательных измерениях. Назначая лечение, следует помнить о том, что основополагающим критерием выбора терапии является ее длительная эффективность и уверенная безопасность. При этом именно развитая стадия глаукомы является тем критическим рубежом,

когда сохраняется возможность относительно длительной стабилизации зрительных функций при выборе адекватной тактики. Неэффективность монотерапии у пациентов с глаукомой встречается в 40–75 % случаев, и чем более продвинута стадия заболевания, тем меньше шансов длительно удерживать ВГД на безопасных цифрах при моновыборе, поэтому часто возникает необходимость стартовать сразу с сильного монопрепарата или с фиксированной комбинации для получения стойкого результата.

ЦЕЛЬ настоящего исследования — оценить длительность эффективности и безопасности фиксированного комбинированного препарата Дорзопт Плюс (дорзоламид 20 мг, тимолола малеат 6,84 мг) (ROMPHARM COMPANY) в терапии развитой стадии разных клинических разновидностей глаукомы.

Срок применения препарата — 18 мес. Основной состав пациентов клинических групп через 3 мес после начала терапии уже описан в первой части исследования [2]. Тогда уровень снижения ВГД оказался неодинаковым у пациентов с разными клиническими разновидностями глаукомы и составил при простой первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) 31,8 %, при псевдоэкзофиальной глаукоме (ПЭГ) — 30,1 %, при глаукоме нормального давления (ГНД) — 34,2 % от исходного уровня [2]. Во второй части исследования ставился вопрос о длительности полученного гипотензивного эффекта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 60 пациентов с разными клиническими разновидностями глаукомы: с ПОУГ — 25 человек, с ПЭГ — 20 человек, с ГНД — 15 человек; из них 32 женщины и 28 мужчин в возрасте 62–77 лет. У всех пациентов диагностирована развитая стадия глаукомы, и перед назначением препарата Дорзопт Плюс пациенты были субкомпенсированы по уровню ВГД. До включения в исследование пациенты находились на монотерапии (бета-блокаторы). Период отмыва составил 4 недели. Режим инстилляций исследуемого препарата был следующий: ежедневно в 7 и 19 ч. Контроль офтальмотонуса (тонометрия по Маклакову) осуществлялся в фиксированное время — в 10:00 в амбулаторных условиях через 3, 6, 12 и 18 мес. Исследование морфофункционального состояния зрительного нерва проводилось методом лазерной сканирующей ретинографии (HRT-3). Оценивалась площадь и объем нейроретинального пояса (НРП), соотношение размера экскавации к размеру диска зрительного нерва (Э/Д), толщина слоя нервных волокон сетчатки. Для оценки функционального состояния зрительного нерва проводилась стан-

дартная автоматическая периметрия (программа «Центр-1», периметр KOWA AP-500). Контролировалась суммарная пороговая чувствительность в зоне центрального поля зрения (ЦПЗ) 30° от точки фиксации, периметрические индексы — среднее отклонение (MD), паттерн стандартного отклонения (PSD). Исследуемые параметры фиксировались до лечения, через 3, 6 и 18 мес на фоне применения препарата. Для выявления потенциальных системных побочных эффектов контроль показателей системной гемодинамики продолжался в формате самоконтроля: пациенты сами измеряли и фиксировали артериальное давление (АД) и пульс в произвольном режиме на фоне применения препарата Дорзопт Плюс. Показатели контролировались при осмотре на приеме у врача для подтверждения возможности продолжения назначенного лечения. Контроль местных побочных явлений оценивался по субъективной переносимости препарата пациентами при каждом осмотре.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечена высокая, статистически достоверная ($p < 0,05$) гипотензивная эффективность препарата Дорзопт Плюс во всех клинических группах (рис. 1). Однако за период наблюдения отмечена некоторая тенденция к снижению полученного результата. При этом, несмотря на то, что в течение первых 3 мес наблюдения выявлена наибольшая гипотензивная эффективность у пациентов с ГНД, снижение устойчивости полученного результата отмечено в большей степени у пациентов именно этой группы. Пациенты с ПОУГ сохраняли высокую гипотензивную эффективность в течение всего периода наблюдения, при ПЭГ высокая эффективность имела некоторую тенденцию к уменьшению по сравнению с результатом, полученным через 3 мес применения препарата.

Вместе с тем во всех случаях фактические средние цифры офтальмотонуса были ниже 21 мм рт. ст. (рис. 2), что полностью соответствовало рекомендуемому давлению цели в развитой стадии глаукомы.

Кроме контроля офтальмотонуса, для оценки эффективности применяемого препарата особое внимание уделялось непосредственно развитию

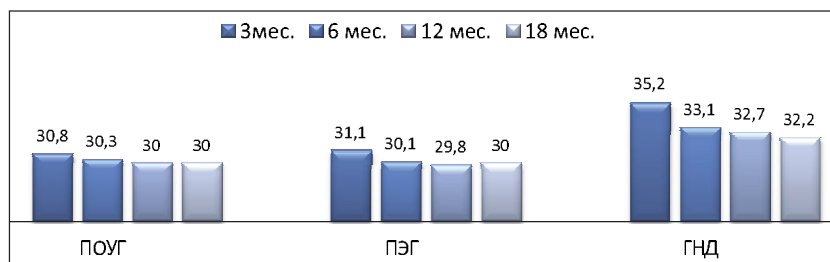


Рис. 1. Процент снижения ВГД у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы. Срок наблюдения — 18 мес.

патологического процесса. На фоне применения препарата Дорзопт Плюс через 3 (данные из первого исследования [2]), 6 и 18 мес проводилась оценка в динамике морфометрических показателей диска зрительного нерва и показателей периметрии. С учетом длительности течения хронического заболевания контроль параметров проводится через короткие промежутки времени и, как правило, не предполагает их значительной динамики. Отмечено незначительное увеличение объема НРП у пациентов с ПОУГ и стабилизация параметров у пациентов других групп (табл. 1).

Выявлена тенденция к положительной динамике периметрических показателей у всех исследуемых пациентов в первые 3 мес применения препарата. Более выраженным оказалось увеличение показателя суммарной пороговой чувствительности сетчатки. Увеличение периметрических индексов отмечено только в группе пациентов с ПОУГ (табл. 2). У па-

циентов двух других клинических групп, согласно полученным данным в прослеженный период, можно констатировать стабилизацию заболевания. Однако о достоверной стабилизации патологического процесса можно говорить при более длительном наблюдении.

Редкие системные побочные эффекты отмечены только у пациентов с ГНД. При суточном (стационарном или домашнем) контроле АД отмечены значимые колебания с тенденцией к гипотонии у 3,1 % лечившихся, у 2 % пациентов появилась брадикардия в течение первой недели применения Дорзопта Плюс. Этой группе больных препарат был отменен, и пациенты выведены из исследования. В течение последующего периода ни у кого из пациентов значимых нарушений системной гемодинамики не выявлено. Среди местных побочных эффектов в 15 % случаев пациенты отмечали незначительное кратковременное жжение, к концу наблюдения

частота явлений сократилась до 13,2 %. Покраснение после закапывания сохранялось у 3,8 % наблюдаемых. Поверхностная эпителиопатия отмечена также в 3,8 %. Наличие высокой гипотензивной эффективности и минимальные побочные явления позволяют рассчитывать на длительное, успешное и безопасное применение препарата.

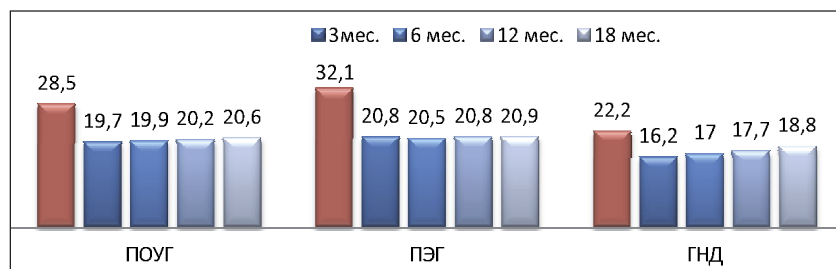


Рис. 2. Средние значения ВГД (Pt) в мм рт. ст. до и на фоне лечения препаратом Дорзопт Плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы (красные столбики — исходный уровень ВГД). Срок наблюдения — 18 мес.

Таблица 1. Динамика морфометрических показателей диска зрительного нерва у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы на фоне лечения. Срок наблюдения — 18 мес.

Клинические разновидности глаукомы	ПОУГ				ПЭГ				ГНД			
	до	3 мес	6 мес	18 мес	до	3 мес	6 мес	18 мес	до	3 мес	6 мес	18 мес
Параметры контроля												
Площадь НРП, мм ²	1,52	1,53	1,56	1,55	1,46	1,47	1,45	1,42	1,40	1,42	1,40	1,40
Объем НРП, мм ³	0,54	0,60	0,58	0,58	0,44	0,46	0,46	0,45	0,41	0,44	0,42	0,40
Э/Д	0,57	0,57	0,60	0,58	0,66	0,67	0,65	0,67	0,78	0,79	0,79	0,78
Толщина слоя нервных волокон сетчатки, мм	0,20	0,25	0,23	0,24	0,17	0,19	0,19	0,18	0,16	0,17	0,17	0,15

Таблица 2. Динамика показателей центрального поля зрения у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы на фоне лечения, дБ. Срок наблюдения — 18 мес.

Клинические разновидности глаукомы	ПОУГ				ПЭГ				ГНД			
	до	3 мес	6 мес	18 мес	до	3 мес	6 мес	18 мес	до	3 мес	6 мес	18 мес
Параметры контроля												
ЦПЗ: суммарная пороговая чувствительность, dB	2151	2353	2350	2197	1811	1912	1910	1889	1987	2010	2003	1985
MD, dB	-3,25	-2,93	-3,43	-3,20	-4,74	-4,42	-4,38	-4,70	-4,67	-4,50	-4,50	-4,75
PSD, dB	3,51	3,32	3,00	3,36	3,45	3,08	3,26	3,43	3,89	3,58	3,65	3,65

ВЫВОДЫ

1. В течение 18 мес непрерывного применения препарата Дорзопт Плюс (ROMPHARM COMPANY) отмечено устойчивое снижение офтальмотонуса. У пациентов с ПОУГ и ПЭГ ВГД снизилось в среднем на 30,0 %, при ГНД — на 32,2 % от исходного уровня.

2. У пациентов с ГНД выявлена наибольшая гипотензивная эффективность препарата в течение первых 3 мес, но и более выраженная тенденция к снижению устойчивости полученного результата в течение периода наблюдения (18 мес).

3. Во всех случаях фактические средние цифры офтальмотонуса были ниже 21 мм рт. ст., что полностью соответствовало рекомендуемому давлению цели в развитой стадии глаукомы.

4. Тенденция к улучшению параметров зрительного нерва и показателей периметрии за период

наблюдения (18 мес) отмечена у пациентов с ПОУГ. Стабилизация функциональных показателей выявлена у пациентов с ПЭГ и ГНД.

5. Наличие высокой гипотензивной эффективности и минимальные побочные явления позволяют рассчитывать на длительное успешное и безопасное применение препарата Дорзопт Плюс для лечения пациентов с разными клиническими разновидностями глаукомы.

Литература

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г., ред. Национальное руководство (путеводитель) по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 2-е, исправленное и дополненное. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2011.
2. Ловпаче Д.Н. Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт Плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6(1): 92–95.

Using a fixed combination Dorsopt Plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma: the results of an 18-month follow-up

D.N. Lovpache

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

Moscow State Medical and Stomatological University named A.I. Evdokimov, Russia

dlovpache@mail.ru

We report on a long-term follow-up study of the hypotensive effect, tolerance and safety of the Dorsopt Plus fixed combination, which we previously administered for 3 months to patients with different forms of glaucoma. These patients continued to receive the same medication for the total of 18 months. The follow-up confirmed a stable reduction of IOP in all group of patients: primary open angle glaucoma (POAG) and pseudoexfoliative glaucoma showed an average IOP reduction of 30.0%, while normal pressure glaucoma (NPG) showed a reduction of 32.2% from the baseline. In the first 3 months, NPG patients showed the highest hypotensive effect, however the same group demonstrated the greatest degree of instability of the result obtained. In all cases, stabilization was achieved in perimetry parameters and the optic nerve status. A high hypotensive effect and minimal side effects enable the success and safety of the long-term use of the medication.

Key words: Dorsopt Plus, glaucoma, hypotensive therapy, duration, safety.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 1