

# Фиксированная комбинация дорзоламида и тимолола в лечении пациентов с ПОУГ (обзор литературы)

**А.Е. Егоров**

*Кафедра офтальмологии имени академика А.П. Нестерова*

*ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва*

## Резюме

Автор приводит обобщенные данные клинических исследований эффективности и безопасности совместного применения дорзоламида и тимолола. Обсуждаются преимущества использования назначения фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола с точки зрения сохранения зрительных функций у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы.

**Ключевые слова:** ПОУГ, дорзоламид, тимолола малеат, гемодинамика глаза

## Abstract

**Fixed combination of dorzolamide and timolol in treatment of patients with POAG (Literary review)**

**A.E. Egorov**

*Department of Ophthalmology named after acad. Nesterov A.P. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

Data concerning clinical efficacy and safety of combined usage of dorzolamide and timolol is reviewed. Advantages of usage of fixed combination of timolol and dorzolamide, its effect on the stabilization of visual functions in patients with moderate and advanced-stage glaucoma are discussed.

**Key words:** POAG, dorzolamide, timolol maleate, eye hemodynamics.

**Н**ачальная стадия первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) сложна для диагностики, поэтому наиболее часто диагноз ПОУГ ставится пациенту уже с развитой и далеко зашедшей стадиями заболевания [1].

Основными критериям выбора препарата являются его эффективность и безопасность при длительном лечении. Выбор адекватной тактики ведения пациента позволяет значительно снизить риск дальнейшего прогрессирования ПОУГ.

При развитой стадии заболевания монотерапия в 40–75% случаев не позволяет достичь оптимального уровня ВГД и стабилизации зрительных функций. В этом случае оправданным является назначение местных комбинированных гипотензивных препаратов [2–4]. В состав комбинированных офтальмологических препаратов с гипотензивным действием входят активные компоненты, терапевтический эффект которых усиливается при одновременном применении.

Несомненным преимуществом комбинированной медикаментозной терапии является возможность отложить оперативное лечение с целью снижения уровня ВГД при развитых и далеко зашедших стадиях ПОУГ. При анализе 23 систематических обзоров исследований сравнительной эффективности методов лечения при глаукоме было установлено, что ее хирургическое и лазерное лечение, сопровождаясь выраженным гипотензивным эффектом, тем не менее характеризуется значительным увеличением риска послеоперационных осложнений в виде образования периферических синехий, внутриглазных кровоизлияний и присоединения инфекции. Трабекулотомия, в частности, ассоциирована с большей частотой прогрессирования уже имеющейся катаракты и увеличением частоты выполняю-

щихся впоследствии экстракций катаракты по сравнению с медикаментозным лечением [13].

Бета-блокаторы, а именно тимолола малеат, относятся к одной из наиболее часто встречающихся групп активных веществ, входящих в состав комбинированных препаратов с гипотензивным действием. Фиксированная комбинация ингибитора карбоангидразы дорзоламида и тимолола малеата существует более 10 лет. Результаты клинических исследований свидетельствуют о ее эффективности и безопасности для лечения пациентов с ПОУГ различных стадий [5–8, 11, 12]. Было также отмечено положительное влияние лечения данной комбинацией на гемодинамику глаза [9, 10]. Недавно получены данные о способности фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом усиливать перфузию капилляров сетчатки и ДЗН, а также о нарастании данного эффекта на фоне длительной терапии [19].

В 2010 г. Siesky В. и соавт. установили, что при окислительном стрессе дорзоламид и тимолол способны предотвращать повреждение ДНК митохондрий клеток трабекулярного эндотелия [20–22], а комбинация данных препаратов приводит к усилению антиоксидантного эффекта. Это позволяет воспрепятствовать повреждающему действию перекиси водорода на трабекулу [23].

Среднее снижение ВГД при назначении препарата достигает 30% от исходного уровня. В сравнении с отдельным назначением дорзоламида и тимолола малеата статистически достоверное дополнительное снижение уровня ВГД достигалось в 83% случаев [7]. Другое исследование 2003 г. подтвердило, что и в случае перехода с монотерапии бета-блокаторами на фиксированную комбинацию также наблюдалось дополнительное снижение уровня офтальмотонуса [8].

В 2013 г. исследование длительностью 3 мес. включало пациентов с ПОУГ, которым назначались фиксированные комбинации травопрост/тимолол и дорзоламид/тимолол. Результатом лечения стал сравнимый уровень снижения ВГД по окончании периода исследования. Переносимость препаратов в обеих группах была хорошей [25].

Представляет интерес также сравнительный анализ терапевтической эффективности фиксированных комбинаций дорзоламид/тимолол и бримонидин/тимолол. В метаанализ были включены результаты 7 рандомизированных контролируемых исследований с участием 582 пациентов с повышенным уровнем ВГД. Было отмечено сопоставимое снижение ВГД в обеих группах [26].

В случае анализа сравнительной эффективности комбинаций дорзоламида и другого препарата из группы ингибиторов карбоангидразы – 1% раствора бринзоламида в сочетании с тимолола малеатом у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией.

Эффективность обеих фиксированных комбинаций оказалась сравнимой при их назначении в течение 3 мес. 2 р./сут [24].

Следует отметить, что эффективность комбинации дорзоламида и тимолола сопоставима с эффективностью комбинированных препаратов, включающих помимо бета-блокатора аналоги простагландина F2 $\alpha$ . В качестве примера можно привести результаты исследования Shin D.H. и соавт. (2004), в котором участвовали 253 пациента. На фоне лечения комбинированными препаратами латанопрост+тимол малеат и дорзоламид+тимолол малеат не наблюдалось статистической разницы в уровне снижения офтальмотонуса в двух группах. В группе, получавшей лечение комбинацией дорзоламида и тимолола, было также установлено достоверное увеличение объема кровенаполнения в центральной артерии сетчатки (ЦАС) ( $p=0,0168$ ) [15].

Влияние комбинации дорзоламида и тимолола на глазной кровоток стало предметом ряда исследований. В 2008 г. рассматривалась выраженность гипотензивного и гемодинамического действия тимолола малеата и дорзоламида в сравнении с действием фиксированной комбинации. В результате лечения в группе, получавшей фиксированную комбинацию дорзоламид/тимолол, существенно возрос кровоток в области нейроретинального пояса [29]. Эти данные нашли подтверждение в другом исследовании, проведенном I. Ohguro в 2012 г. Оценивался эффект терапии отдельных компонентов и комбинации дорзоламид/тимолол на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, ВГД, перфузионное глазное давление и кровообращение у здоровых добровольцев через 1,5 и 6 ч после закапывания. Существенное повышение уровня циркуляции крови в области головки зрительного нерва (ГЗН) было зафиксировано через 6 ч после назначения комбинации дорзоламид/тимолол, в то время как при назначении отдельных компонентов комбинации не было отмечено положительного эффекта на кровоток в ГЗН. Данное исследование свидетельствует о синергизме действия двух компонентов в составе фиксированной комбинации на глазной кровоток [27].

Наличие гипотензивного и гемодинамического эффектов фиксированной комбинации дорзоламид/тимолол было доказано и в других исследованиях [28, 29]. 12-месячное назначение комбинации латанопрост/тимолол и дорзоламид/тимолол пациентам с ПОУГ характеризовалось как снижением уровня ВГД, так и стабилизацией зрительных функций. В группе, получавшей дорзоламид/тимолол, сосудистая резистентность в ретробульбарных сосу-

дах была ниже, чем в группе, получавшей латанопрост/тимолол.

В октябре 2011 г. в России был зарегистрирован новый препарат, включающий дорзоламид и тимолола малеат, – Дорзопт Плюс. Его эффективность была оценена в исследовании 2012 г. с участием 45 пациентов (45 глаз) с различными стадиями ПОУГ. Пациенты получали Дорзопт Плюс в инстилляциях 2 р./день на протяжении 2 мес. Для регистрации динамических характеристик кровотока проводили дуплексное сканирование экстраокулярных сосудов. На фоне применения исследуемого препарата выявлено снижение ВГД более чем на 33% относительно исходного уровня, зафиксировано улучшение показателей экстраокулярного кровотока (было отмечено статистически значимое повышение диастолической скорости кровотока: в ЦАС – на 83%). У пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомной оптической нейропатии была отмечена стабилизация зрительных функций [14].

В исследовании 2014 г. было доказано наличие стойкого гипотензивного эффекта и хорошей переносимости препарата Дорзопт Плюс при его длительном применении (18 мес.) у пациентов с развитой стадией глаукомы и субкомпенсированным уровнем ВГД на фоне предыдущей монотерапии бета-блокаторами. Подтверждено достижение высокой степени снижения офтальмотонуса – в среднем на 30,0%. Суточные колебания ВГД не превышали 3,4 мм рт. ст. Во всех случаях была отмечена стабилизация показателей периметрии и состояния зрительного нерва [16, 17], а так же 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.

В дополнение к выраженному гипотензивному эффекту Дорзопт Плюс обладает антиоксидантной активностью. Н.И. Курьшевой и соавт. (2013) была изучена антиоксидантная активность (АОА) следующих фиксированных комбинаций: дорзоламид/тимолол, бринзоламид/тимолол, латанопрост/тимолол, биматопропт/тимолол, травопрост/тимолол и бримонидин/тимолол. Установлено, что АОА 30 мкл фиксированных комбинаций уменьшается в ряду дорзоламид/тимолол – бринзоламид/тимолол – латанопрост/тимолол – бримонидин/тимолол – биматопропт/тимолол – травопрост/тимолол и составляет 20 – 16 – 13 – 9 – 6 – 3% соответственно [18].

Высокая АОА фиксированных комбинаций ингибиторов карбоангидразы с тимололом указывает на их потенциальное преимущество в лечении глаукомы перед другими фиксированными комбинациями в связи с их возможным нейропротекторным эффектом.

Таким образом, Дорзопт Плюс представляет собой комбинированное лекарственное средство с высокой степенью как гипотензивной, так и антиоксидантной активности. Последнее является потенциальным преимуществом перед антиглаукомными препаратами других групп в случае выбора препарата и режима лечения для пациентов с развитой и далеко зашедшей стадией глаукомы. Лечение препаратами, включающими фиксированную комбинацию, позволяет максимально отсрочить необходимость проведения оперативного вмешательства, как хирургического, так и лазерного. Риск осложнений, сопровождающих оперативное лечение глаукомы, значительно превышает риск возникновения побочных эффектов при

медикаментозном лечении.

Консервативное лечение с назначением комбинированных препаратов – наилучшая тактика ведения пациентов с развитой и далеко зашедшей стадией глаукомы, в большом проценте случаев позволяющая врачу-офтальмологу добиться длительной стабилизации зрительных функций и улучшения качества жизни пациента.

### Литература

1. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы // *Глаукома*. 2010. № 1. С. 62–65.
2. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы) // *Клин. офтальмол.* 2007. № 4. С. 176–181.
3. Еричев В.П. Современные принципы гипотензивной терапии глаукомы: Сб. научн. ст. Глаукома: реальность и перспективы. М., 2008. С. 220–223.
4. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы) // *Клин. офтальмол.* 2007. № 4. С. 176–181.
5. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Рук. для практикующих врачей / Е.А. Егоров, В.Н. Алексеев, Ю.С. Астахов, В.В. Бржежеский, А.Ф. Бровкина и др. / под общ. ред. Е.А. Егорова. М.: Литтерра, 2004. 954 с.
6. Hutzelmann J., Owens S., Shedden A. et al. Comparison of safety and efficacy of fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study // *Br. J. Ophthalmol.* 1998. Vol. 82. P. 1249–1253.
7. 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. Vol. 19. P. 93–96.
8. Pajic B. Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, gained in Swiss ophthalmologists offices // *Cur. Med. Res. Opin.* 2003. Vol. 19. P. 95–101.
9. 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. Vol. 22. P. 67–73.
10. Mart nez 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 Jun. Vol. 30 (6). P. 1120–1134.
11. He M., Wang W., Huang W. Efficacy and tolerability of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *PLOS One.* 2013. Vol. 8 (12).
12. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., Lu G.C., Wei R.L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis // *PLOS One.* 2012. Vol. 7 (9).
13. Boland M.V., Ervin A.M., Friedman D., Jampel H., Hawkins B., Volenweider D., Chelladurai Y., Ward D., Suarez-Cuervo C., Robinson K.A. Treatment for Glaucoma: Comparative Effectiveness. Comparative Effectiveness Reviews, No. 60 / Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center. Agency for Healthcare Research and Quality (US); April 2012.
14. Козлова И.В., Акопян А.И., Рецикова В.С. Опыт применения новой фиксированной формы «Дорзопт Плюс» в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // *Глаукома*. 2012. № 2. С. 48–52.
15. Shin D.H., Feldman R.M., Sheu W.-P. et al. Efficacy and safety of the fixed combination latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure // *Ophthalmology.* 2004.

Vol. 111. P. 276–282.

16. Ловпаче Д.Н. Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт Плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями первичной открытоугольной глаукомы // *Российский офтальмологический журнал*. 2013. № 6 (1). С. 92–95.
17. Ловпаче Д.Н. Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт Плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями первичной открытоугольной глаукомы. Срок наблюдения 18 месяцев // *Российский офтальмологический журнал*. 2014. № 1. С. 1–4.
18. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Сравнительное исследование антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного гипотензивного лечения глаукомы // *Российский офтальмологический журнал*. 2013. № 2. С. 8–10.
19. 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. Vol. 88. N 1. P. 141–149.
20. Izzotti A, Sacc S.C., Di Marco B. et al. Antioxidant activity of timolol on endothelial cells and its relevance for glaucoma course // *Eye (Lond)*. 2008. Vol. 22. N 3. P. 445–453.
21. 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. Vol. 50. N 5. P. 2777–2784.
22. 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. Vol. 123. N 4. P. 458–463.
23. 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. Vol. 129. N 1. P. 48–55.
24. Sezgin Ak ay B., G ney E., Bozkurt K.T., Unl C., Ak ali G. The safety and efficacy of brinzolamide 1% timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2% timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension // *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013 Dec. Vol. 29 (10). P. 882–886.
25. Babi N., Andrei V., Miljkovi A., Grkovi D., Jovanovi P. Comparison of the efficacy and safety of fixed combination travoprost/timolol and dorzolamide/timolol in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension // *Srp Arh Celok Lek.* 2013 Jul-Aug. Vol. 141 (7-8). P. 441–446.
26. Budengeri P., Cheng J.W., Cai J.P., Wei R.L. Efficacy and tolerability of fixed combination of brimonidine 0.2%/timolol 0.5% compared with fixed combination of dorzolamide 2%/timolol 0.5% in the treatment of patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013 Jun. Vol. 29 (5). P. 474–479.
27. Ohguro L., Ohguro H. The effects of a fixed combination of 0.5% timolol and 1% dorzolamide on optic nerve head blood circulation // *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012 Aug. Vol. 28 (4). P. 392–396.
28. Januleviciene I., Ehrlich R., Siesky B., Nedzelskien I., Harris A. Visual function, optic nerve structure, and ocular blood flow parameters after 1 year of glaucoma treatment with fixed combinations // *Eur J Ophthalmol.* 2009 Sep-Oct. Vol. 19 (5). P. 790–797.
29. Rolle T., Tofani F., Brogliatti B., Grignolo F.M. The effects of dorzolamide 2% and dorzolamide/timolol fixed combination on retinal and optic nerve head blood flow in primary open-angle glaucoma patients // *Eye (Lond)*. 2008 Sep. Vol. 22 (9). P. 1172–1179.