

Эффективность и переносимость глазных капель Дорзитим® – как фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы и β-блокатора – в лечении глаукомы

Efficacy and tolerability of eye drops Dorzitim® – as a fixed combination of an inhibitor of carbonic anhydrase and a β-blocker – in the treatment of glaucoma

Резюме

Введение. Фиксированные комбинации антиглаукомных препаратов позволяют оптимизировать и одновременно усилить гипотензивный эффект глазных капель, а наиболее патогенетически обоснованной комбинацией является сочетание β-блокатора и ингибитора карбоангидразы.

Цель исследования. Изучить эффективность и местную переносимость комбинированного антиглаукомного препарата Дорзитима® (2% дорзоламида гидрохлорид + 0,5% тимолола малеат) в лечении пациентов с глаукомой.

Материалы и методы. В исследование вошли 45 пациентов (90 глаз) с впервые выявленной открытоугольной глаукомой II и III стадии. Пациентам со II стадией глаукомы при внутриглазном давлении (ВГД) до 25 мм рт. ст. был назначен травопрост в монотерапии, а при большем ВГД – препарат Дорзитим®. Всем пациентам с III стадией глаукомы была назначена комбинация – травопрост и Дорзитим®. Учет показателей ВГД проводили через 1 мес.

Результаты и обсуждение. В группе Дорзитима® произошло достоверное снижение давления с $28,45 \pm 2,0$ мм рт. ст. до $21,05 \pm 1,41$ мм рт. ст. (p -value $< 0,05$, 38 глаз), что в среднем составило 26,42%, а в группе применения травопроста в комбинации с Дорзитимом® давление через месяц после начала лечения снизилось до $21,09 \pm 1,13$ мм рт. ст. (p -value $< 0,05$, 34 глаза), среднее снижение составило 28,58%.

Заключение. Дорзитим® является эффективным и безопасным препаратом для лечения глаукомы как в монотерапии, так и в комбинации с травопростом.

Ключевые слова: Дорзитим®, препарат, монотерапия, травопрост, внутриглазное давление, открытоугольная глаукома.

Abstract

Introduction. Fixed combinations of antiglaucoma drugs can optimize and simultaneously enhance the hypotensive effect of eye drops, and the most pathogenetically justified combination is the combination of a β -blocker and an inhibitor of carbonic anhydrase.

Aim of the study. To study the efficacy and local tolerance of the combined antiglaucoma drug Dorzitim® (2% dorzolamide hydrochloridi + 0.5% timolol maleate) in the treatment of patients with glaucoma.

Materials and methods. The study included 45 patients (90 eyes) with a newly diagnosed openangle glaucoma of the 2nd and 3rd stages. Patients with stage II of glaucoma with intraocular pressure (IOP) up to 25 mm Hg were treated with travoprost in monotherapy, and with greater IOP, – with Dorzitim®. All patients with stage III of glaucoma were prescribed a combination – travoprost and Dorzitim®. Accounting for IOP was carried out after 1 month.

Results and discussion. In the Dorzitim® group, there was a significant decrease in pressure from 28.45 ± 2.0 mm Hg to 21.05 ± 1.41 mm Hg (p -value < 0.05 , 38 eyes), an average of 26.42%, and in the group of using travoprost in combination with Dorzitim® the pressure decreased to 21.09 ± 1.13 mm Hg a month after the start of treatment (p -value < 0.05 , 34 eyes), the average decrease was 28.58%.

Conclusion. Dorzitim® is an effective and safe drug for the treatment of glaucoma in monotherapy and in combination with travoprost.

Keywords: Dorzitim®, drug, monotherapy, travoprost, intraocular pressure, open-angle glaucoma.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукомная оптическая нейропатия является неуклонно прогрессирующим атрофическим процессом в зрительном нерве вследствие нарушения градиента между внутриглазным и внутричерепным давлением. Успех стабилизации зрительных функций при глаукоме зависит от достижения толерантного давления, – такого, при котором останавливается апоптоз ганглиозных клеток и не происходит атрофии нервных волокон сетчатки и зрительного нерва [1]. Поскольку величина нормального внутриглазного давления у каждого пациента индивидуальна, то и величина толерантного, т.е. целевого давления, при глаукоме определяется с учетом пахиметрии, гониоскопии, стадии глаукомы по показателям дефектов поля зрения и потери нервных волокон по данным оптической когерентной томографии.

Достижение толерантного глазного давления и стабилизация суточных колебаний внутриглазного давления (ВГД) позволяют сберечь транспорт нейротрофических субстанций по аксонам ганглиозных клеток, что лежит в основе сохранения толщины волокон зрительного нерва и проявляется стабилизацией поля зрения на годы и даже десятилетия от момента выявления глаукомы. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации глаукоматологов [2], препаратом первого выбора при лечении глаукомы являются аналоги простагландинов. Однако, по данным литературы, у 35–58% пациентов достичь толерантного давления на одном препарате не удастся. Это связано с изначально более высоким ВГД и, как правило, III стадией глаукомы. В связи с этим у трети пациентов в течение первого года лечения глаукомы приходится добавлять один или два дополнительных гипотензивных препарата для достижения целевого давления [1]. Еще в 10% случаев глаукомы ВГД не удастся снизить двумя препаратами, что подразумевает назначение третьего препарата. Это затрудняет приверженность пациента к лечению и «перегружает» поверхность глаза количеством консервантов и буферных растворов, находящихся в каждом из антиглаукомных препаратов в отдельности. Появление фиксированных комбинаций антиглаукомных препаратов позволило оптимизировать и одновременно усилить гипотензивный эффект глазных капель, а наиболее патогенетически обоснованной комбинацией является сочетание β -блокатора и ингибитора карбоангидразы [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности снижения ВГД и местной переносимости комбинированного антиглаукомного препарата Дорзитима® (2% дорзоламида гидрохлорид + 0,5% тимолола малеат) для лечения пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проспективным, открытым, обзорным, одноцентровым. В исследование вошли 45 пациентов (90 глаз) с впервые выявленной открытоугольной глаукомой II и III стадии. Пациенты с I и IV стадией глаукомы в исследование не были включены, поскольку при I стадии целевого давления во всех глазах можно достичь монотерапией аналогами простагландинов, а в IV стадии невозможно оценить динамику остроты и поля зрения. Все пациенты уведовлены об участии в исследовании, подписали согласие об участии, протокол исследования одобрен этической комиссией клиники и соответствует принципам Хельсинской декларации о проведении клинических испытаний.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, пневмотонометрию, пахиметрию и рефрактометрию на комбинированном пневмотонометре и авторефрактометре СТ-1 (Торсон), периметрию на аппарате Tomey AR ver. 6.1.2 по протоколу Screening, биомикроскопию переднего и заднего отрезка глаза. Определение открытого угла передней камеры было подтверждено при гониоскопии. Исследование суммарной толщины периневральных волокон оценивали при помощи оптического когерентного томографа Торсон 3D OCT-2000FA plus (ver. 8.37) по протоколу 3D Disc (6,0×6,0 mm). Статистическую обработку данных проводили в SPSS ver. 17 for Windows.

Исследование поля зрения позволило разделить пациентов по стадиям глаукомы: II стадия – в 56 глазах (MD – 3,82±0,87 dB), III стадия – в 34 глазах (MD – 7,98±1,27 dB). Среднее ВГД у пациентов с впервые выявленной II стадией глаукомы было в рамках 18–33 мм рт. ст., в этой группе первым препаратом в монотерапии был назначен травопрост в тех случаях, когда глазное давление не превышало 24 мм рт. ст. (18 глаз). Это связано с тем, что травопрост, по данным Terminology and Guidelines for Glaucoma, способен снизить ВГД на 29–31%, что позволит получить этот показатель на уровне 16–17 мм рт. ст. Пациентам со

II стадией глаукомы при ВГД 25 мм рт. ст. и выше сразу назначался препарат Дорзитим® – фиксированная комбинация дорзоламида 2% и тимолола 0,5% – с целью более чем на 30% снизить исходное ВГД. У всех пациентов с III стадией глаукомы ВГД было выше 25 мм рт. ст., им сразу было назначено два препарата – травопрост и Дорзитим® (дорзоламид 2% + тимолол 0,5%).

Оценку побочных явлений антиглаукомных препаратов проводили по субъективному показателю раздражения глаз по шкале 0–3 (0 – нет раздражения, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – значительное). Объективную оценку гиперемии конъюнктивы проводили при биомикроскопии и также оценивали по шкале 0–3 (0 – нет гиперемии, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – значительная). Распределение пациентов по демографическим показателям и стадиям глаукомы представлено в табл. 1.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов с впервые выявленной открытоугольной глаукомой

Количество пациентов	45 (90 глаз)
Распределение по стадиям	II стадия – 56 глаз III стадия – 34 глаза
Возраст, годы (mean±SD)	73,82±5,84
Пол, мж	17:28
Центральная толщина роговицы, мкм (mean±SD)	544,23±18,92
Среднее отклонение (потеря светочувствительности) в поле зрения, dB (mean±SD)	II стадия – 3,82±0,87 III стадия – 7,98±1,27
Средняя толщина нервных волокон, мкм (mean±SD)	II стадия – 81,35±11,94 III стадия – 68,52±12,47

Примечание: mean – среднее, SD – стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов ВГД у всех пациентов проводился с пересчетом на показатель центральной толщины роговицы, данные представлены в табл. 2 уже после пересчета. Во II стадии впервые выявленной глаукомы показатель ВГД варьировал от 18 до 33 мм рт. ст., что заставило разделить пациентов на группу применения травопроста (18 глаз, исходное ВГД до 24 мм рт. ст.) и группу Дорзи-

тима® (38 глаз, ВГД 25–33 мм рт. ст.). До лечения в группе травопроста среднее ВГД было $22,06 \pm 1,45$ мм рт. ст., а через месяц составило $16,56 \pm 1,42$ (p -value $< 0,075$). Среднее снижение ВГД по группе составило 25%, а уровень значимости – более 0,05 ($p < 0,075$) в связи с малым количеством выборки (18 глаз). В группе Дорзитима® произошло достоверное снижение давления с $28,45 \pm 2,0$ мм рт. ст. до $21,05 \pm 1,41$ мм рт. ст. (p -value $< 0,05$, 38 глаз), что в среднем составило 26,42% снижения ВГД, хотя исходное давление у этих пациентов было 25 мм рт. ст. и выше. Примечательно, что в группе применения травопроста в комбинации с Дорзитимом® давление через месяц после начала лечения снизилось до $21,09 \pm 1,13$ мм рт. ст. (p -value $< 0,05$, 34 глаза), что идентично результату в группе Дорзитима® – $21,05 \pm 1,41$ мм рт. ст. Исходное давление в III стадии глаукомы составляло $29,32 \pm 1,66$ мм рт. ст., а среднее снижение произошло на 28,58%. Следовательно, самое сильное снижение ВГД происходит в группе применения трех действующих антиглаукомных препаратов, однако степень снижения ВГД в группе травопрост + Дорзитим® всего на 2,16% сильнее фиксированной комбинации глазных капель Дорзитим® (дорзоламид 2% и тимолол 0,5%).

Таблица 2

Показатели динамики ВГД через месяц после начала лечения

Травопрост (18 глаз, II стадия). Исходное ВГД 18–24 мм рт. ст.			Дорзоламид 2% / тимолол 0,5% (Дорзитим®) (38 глаз – II стадия). Исходное ВГД 25–33 мм рт. ст.			Дорзоламид 2% / тимолол 0,5% (Дорзитим®) (38 глаз – II стадия). Исходное ВГД 25–33 мм рт. ст.		
ВГД до лечения, мм рт. ст., mean±SD	ВГД через 1 мес., мм рт. ст., mean±SD	p-value	ВГД до лечения, мм рт. ст., mean±SD	ВГД через 1 мес., мм рт. ст., mean±SD	p-value	ВГД до лечения, мм рт. ст., mean±SD	ВГД через 1 мес., мм рт. ст., mean±SD	p-value
22,06±1,45	16,56±1,41	<0,075	28,45±2,0	21,05±1,41	<0,05	29,32±1,66	21,09±1,13	<0,05

Примечание: mean – среднее, SD – стандартное отклонение, p-value – уровень значимости.

Оценка субъективного ощущения раздражения глаз по шкале 0–3 показала, что минимальное раздражение было в группе Дорзитима® (31,58%), у половины пациентов – с травопростом (50%) и немного более половины (55,88%) – в группе сочетанного применения травопроста и Дорзитима®. Можно предположить, что максимальное раздражение в последнем случае обусловлено влиянием аналога простагландина и консервантами из обоих флаконов на стабильность слезной пленки и чувствительность конъюнктивы к пересыханию. В группе Дорзитима®

у большинства пациентов раздражение носило слабое проявление (26,31%) и у двух пациентов было средним (5,27%). Значительного раздражения, по данным субъективной оценки пациентов, в группе Дорзитима® не было (табл. 3).

Объективная оценка гиперемии по шкале 0–3 выявила практически одинаковое проявление этого признака в группе травопроста и травопроста в комбинации с Дорзитимом®, что составило 61,11% и 64,70% соответственно. Такой значительный процент гиперемии возникает вследствие негативного влияния травопроста, как простагландина – медиатора воспаления, на сосуды конъюнктивы и муциновый слой слезной пленки. В группе Дорзитима® гиперемия была всего в 28,94% случаев и не превышала слабую степень проявления признака. Это связано с минимальным влиянием β-блокатора и антагониста карбоангидразы на поверхность глаза и структуру слезы (табл. 3).

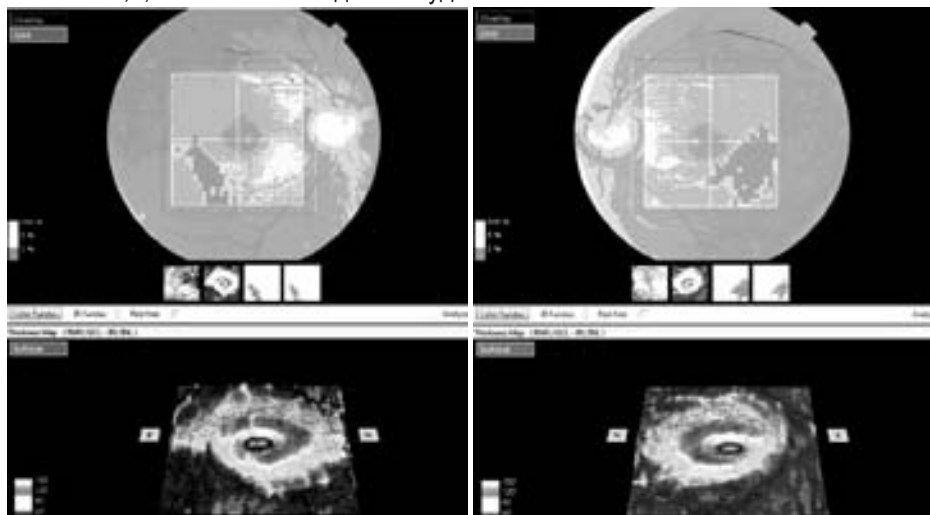
Таблица 3
Побочные эффекты применяемых препаратов

Субъективная оценка	Травопрост, 18 глаз (100%)	Дорзитим® (дорзоламид 2% + тимолол 0,5%), 38 глаз (100%)	Травопрост + Дорзитим®, 34 глаза (100%)
Раздражение, к-во глаз (%): — слабое — среднее — значительное	9 (50%) 5 (27,77%) 3 (16,67%) 1 (5,55%)	9 (50%) 5 (27,77%) 3 (16,67%) 1 (5,55%)	9 (50%) 5 (27,77%) 3 (16,67%) 1 (5,55%)
Объективная оценка	Травопрост, 18 глаз (100%)	Дорзитим® (дорзоламид 2% + тимолол 0,5%), 38 глаз (100%)	Травопрост + Дорзитим®, 34 глаза (100%)
Гиперемия, к-во глаз (%): — слабая — средняя — значительная	11 (61,11%) 2 (11,11%) 6 (33,33%) 3 (16,66%)	11 (28,94%) 11 (28,94%) 0 0	5 (14,70%) 11 (32,35%) 6 (17,65%)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В статье приведен клинический случай пациента с впервые выявленной открытоугольной глаукомой. Пациент С., 69 лет, обратился в клинику «Добробут» г. Киева с жалобами на затуманивание зрения в правом глазу вечером. Амбулаторная карта IC 387941. Острота зрения OD=0,2|0.9 с sph – 2,0; OS=0,3|0.9 с sph – 1,5. Пневмотонометрия и толщина роговицы в центре: OD 26 мм рт. ст. (484 мкм), OS 24 мм рт. ст. (486 мкм). Пересчет составляет +4, следовательно, истинное ВГД

составляет 30 и 28 мм рт. ст. При биомикроскопии обоих глаз картина идентичная: глаза спокойные, роговица прозрачная, угол передней камеры открытый, пигментация эндогенная средней степени выраженности. В обоих глазах рисунок радужки четкий, псевдоэкзофолий и атрофии пигментного листка нет. В хрусталиках – начальные помутнения задних кортикальных слоев. В стекловидном теле – умеренно выраженная нитчатая деструкция. На глазном дне: ДЗН обоих глаз бледный, границы четкие. Экскавация зрительного нерва правого глаза 0,8, левого – 0,7, значительный сдвиг сосудистого



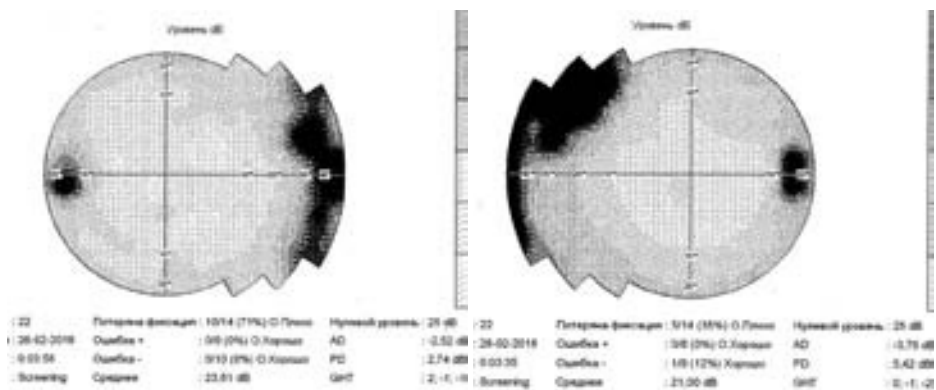
А **В**
Рис. 1. Потеря ганглиозных клеток (указано стрелками) в правом (А) и левом (Б) глазу

пучка в назальную сторону, более выраженный в правом глазу (рис. 1). Артерии сужены, склерозированы, вены широкие, умеренно извиты. Макула и периферические отделы в обоих глазах – без патологии.

Исследование толщины ганглиозных клеток на аппарате OCT2000FA plus (ver. 8.37) по протоколу 3D (V) (NaNxNaNmm) представлены на рис. 1. Потеря ганглиозных клеток (рис. 1, указано стрелками) строго соответствует выпадениям в поле зрения (рис. 2).

Периметрию проводили на аппарате Tomey AR ver. 6.1.2 по протоколу Screening. Средняя потеря в правом глазу (AD – average defect) составила 3,76 dB, а в

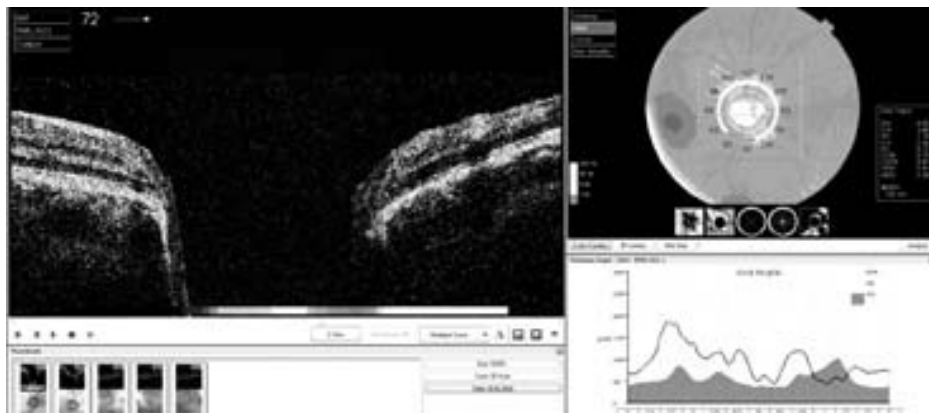
левом – 2,52 dB. В правом глазу заметно формирование назальной ступеньки (указано стрелкой) и расширение слепого пятна. Данные представлены на рис. 2.



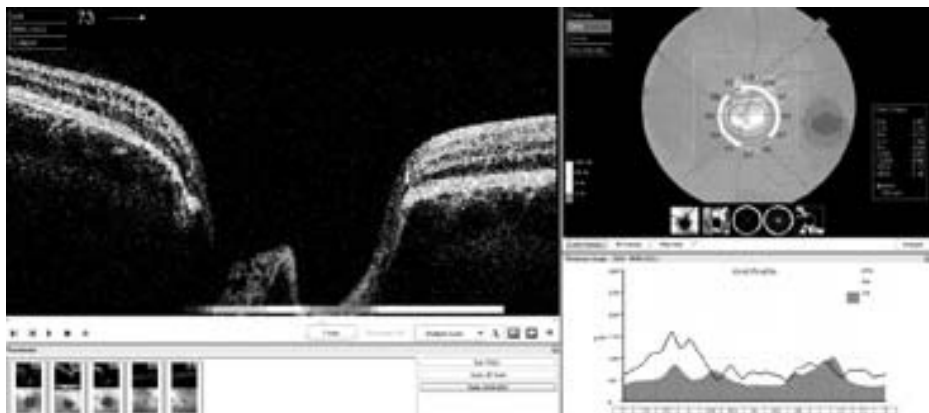
А **В**
Рис. 2. Поле зрения правого (А) и левого (Б) глаза

Исходя из данных обследования, пациенту выставлен диагноз: миопия слабой степени и начальная катаракта обоих глаз. Открытоугольная ИВ глаукома обоих глаз. Поскольку первичное ВГД в обоих глазах превышало 25 мм рт. ст., то была назначена комбинированная терапия: травопрост на ночь, Дорзитим® 2 раза в день в оба глаза. Контроль ВГД (с пересчетом на пахиметрию) через 7 дней: OD 25; OS 23 мм рт. ст., через 14 дней: OD 22; OS 20 мм рт. ст., через 21 день: OD 21; OS 19 мм рт. ст., через 28 дней: OD 21; OS 19 мм рт. ст. Следовательно, за месяц лечения ВГД снизилось на 9 мм рт. ст. (в правом глазу с 30 до 21, а в левом – с 28 до 19), что составило 30% для правого глаза и 32,14% – для левого глаза.

Изучение параметров зрительного нерва и толщины периневральных волокон проводилось по протоколу 3D Disc (6,0×6,0 mm). Большой размер головки зрительного нерва (более 2 мм), широкая и глубокая экскавация характерны для обоих нервов. Однако в правом зрительном нерве (рис. 3А) выявлены два красных сектора истончения периневральных волокон, а в левом – три сектора: один – вверху и два – внизу нерва (рис. 3Б). И хотя поле зрения соответствует второй стадии глаукомы, ширина экскавации составляет 0,9 в обоих зрительных нервах, а толщина нейро-ретинального ободка крайне мала и составляет в правом глазу 0,11, в левом – 0,04, что предполагает жесткий контроль ВГД и его максимально возможное снижение для сохранения волокон нерва и поля зрения.



A



B

Рис. 3. Изучение параметров зрительного нерва и толщины периневральных волокон по протоколу 3D Disc

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Дорзитим®, представляющий фиксированную комбинацию дорзоламида 1% и тимолола 0,5%, показал эффективность в снижении ВГД у пациентов со II стадией глаукомы на 26,42% в монотерапии, а в комбинации с травопростом у пациентов с III стадией заболевания – снижение ВГД на 28,58%. Переносимость препарата была хорошей: субъективная оценка выявила слабое раздражение в 31,58% случаев, в то время как объективная оценка определила гиперемию только в 28,94% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moskalenko V.F., Rykov C.O., Vitovvka O.P., Varyvonchuk D.V. (2010) Scientific justification of the concept of the national strategy for the control of glaucoma in Ukraine. Medical Practice, Jan-Feb, pp. 121–126.
2. (2017) European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation. Br J Ophthalmol., Jun; vol. 101(6), pp. 130–195.
3. (2017) European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition – Chapter 2: Classification and Terminology Supported by the EGS Foundation. Br J Ophthalmol., May; vol. 101(5), pp. 73–127.

Поступила/Received: 28.04.2018

Контакты/Contacts: mariasydorova@gmail.com

ДУЕТ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ!



Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Регістраційне посвідчення № UA/16271/01/01 від 04.09.2017.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!