DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.038>
УДК 617.7-007.681-085.225.2-085.457

Джумова М.Ф.¹, Марченко Л.Н.¹, Чекина А.Ю.¹, Далидович А.А.¹, Джумова А.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 3-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Dzhumova M.¹, Marchenko L.¹, Chekina A.¹, Dalidovich A.¹, Dzhumova A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 3rd Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Фиксированные комбинированные препараты в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Fixed Combination in the Treatment of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

Резюме

Эффективной и доказанной стратегией для сохранения зрительных функций и качества жизни пациента является воздействие на внутриглазное давление (ВГД), которое должно быть снижено до целевого уровня. В ряде случаев достижение целевого уровня возможно при одновременном применении нескольких топических гипотензивных средств. Предпочтительно применение фиксированных комбинированных препаратов. За последние десятилетия были разработаны и внедрены в практику несколько оригинальных гипотензивных препаратов различного принципа действия и их дженериков, применяемых для лечения пациентов с глаукомой. Возможность взаимозаменяемости оригинального препарата аналогом является актуальной для каждого офтальмолога. В данном обзоре обобщены данные о простагландиновых и непростагландиновых фиксированных комбинированных препаратах, их дженериках, преимуществах бесконсервантных препаратов, гипотензивном эффекте, безопасности и переносимости в сравнении с другими гипотензивными средствами и их комбинациями.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, внутриглазное давление, гипотензивная терапия, фиксированные комбинированные препараты, дженерик, латанопрост, травопрост, бринзоламид, тимолол.

Abstract

Reduction of intraocular pressure (IOP) is an effective strategy for preserving visual functions and quality of life in patients with primary open-angle glaucoma (POAG). In some cases, achieving the target level of IOP is possible with the use of several topical antihypertensive agents. The use of fixed combinations of drugs is preferable. Over the past decades, several original antihypertensive drugs and their generics used to treat patients with glaucoma have been developed and put into practice. In this review, we will try to summarize the data on fixed prostaglandin and non-prostaglandin combined drugs, generics, the advantages of preservative-free drugs, their hypotensive effect in comparison with other antihypertensive agents and their combinations.

Keywords: primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, hypotensive therapy, fixed combination drugs, generic, latanoprost, travoprost, brinzolamide, timolol.

Глаукома – нейродегенеративное хроническое заболевание и одна из главных причин необратимой слепоты в мире. Заболеваемость варьирует от 0,9 до 3,5% в разных регионах и среди различных рас [1]. По данным анализа 50 популяционных исследований, к 2040 г. ожидается 111,8 млн пациентов с глаукомой [2]. Повышение офтальмотонуса выше индивидуально переносимого уровня является основным фактором риска развития и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [3]. Прямое повреждающее воздействие на аксоны ганглиозных клеток повышенного ВГД ухудшает кровоснабжение зрительного нерва, ведет к развитию ишемии и нейродегенерации. При прогрессировании ГОН исходом является потеря центрального зрения и абсолютная слепота.

Несмотря на успехи в лазерном и хирургическом лечении глаукомы, основным подходом к лечению глаукомы остается применение местных гипотензивных препаратов.

В проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) Early Manifest Glaucoma Study (EMTG) [4] и Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) [5] было показано преимущество снижения ВГД в профилактике прогрессирования глаукомы и сохранении зрительных функций. Снижение ВГД на 20–30% по сравнению с исходным уровнем существенно уменьшает риск сужения полей зрения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и замедляет переход офтальмогипертензии в глаукому. Учитывая это, цель лечения состоит в снижении уровня ВГД до целевого [3, 6]. Целевой уровень определяется индивидуально и зависит от стадии заболевания, степени повреждения зрительного нерва, исходного показателя ВГД, скорости прогрессирования, возраста, ожидаемой продолжительности жизни, толщины роговицы, наличия других факторов риска [6].

В большинстве случаев лечение глаукомы начинают с назначения монотерапии местными гипотензивными средствами, преимущественно аналогами простагландина (АПГ) F_{2α} и адреноблокаторами. АПГ эффективно снижают ВГД на 25–35% при однократном использовании, безопасны; отмечено небольшое количество местных побочных эффектов [6]. Они не имеют системных побочных эффектов, тахифилаксии и эффективны в контроле суточных колебаний ВГД [6–9].

Бета-блокаторы снижают ВГД на 20–25%, но в 30% случаев возможен сосудосуживающий эффект, снижение артериального давления (АД) и перфузионного давления в области диска зрительного нерва (ДЗН) [6].

Более 40% пациентов для достижения целевого уровня ВГД вынуждены одновременно применять несколько топических гипотензивных средств, а 9% пациентов – 3 и более [3]. Препараты назначают как по отдельности, так и в форме фиксированных комбинаций (ФК), которые содержат вещества, обладающие различным механизмом гипотензивного действия, при одновременном применении которых наблюдается аддитивный эффект. Применение ФК предпочтительно, так как при равноэффективном снижении уровня ВГД позволяет минимизировать режим инстилляций в течение суток, уменьшить количество консерванта, взаимодействующего с тканями переднего отрезка глаза, снизить частоту развития нежелательных явлений (НЯ), выровнять суточные колебания, компенсировать побочные эффекты и повысить приверженность пациента лечению [10].

Установлена обратная корреляция между количеством противоглаукомных препаратов и приверженностью терапии (Djafari F. et al. (2009), $p=0,041$). В исследованиях с применением электронного мониторинга продемонстрирована значимо большая частота приверженности при лечении ФК по сравнению с нефиксированными (неФК) через 12 месяцев терапии (60% против 43%) и одинаковая эффективность ($-7,3$ и $-7,4$ мм рт. ст.) (Barnebey et al. (2017)). Степень приверженности лечению пациентов с глаукомой варьирует от 5 до 80%, что связано с различными параметрами, на основании которых авторы проводили оценку [11]. При замене монотерапии (29% пациентов) или терапии несколькими препаратами (71% пациентов) на ФК лекарственных средств повышалась приверженность пациентов лечению [12].

Результаты клинических исследований

Крупный метаанализ данных РКИ сравнительной эффективности местных гипотензивных препаратов, содержащих один активный компонент, опубликован в 2016 г. [13]. Анализ включал данные 116 РКИ (20 275 пациентов). Установлено среднее снижение ВГД через 3 месяца после начала терапии (в скобках приведены 95% доверительные интервалы): латанопрост 4,85 (4,24; 5,46), травопрост 4,83 (4,12; 5,54), тафлупрост 4,37 (2,94; 5,83), тимолол 3,70 (3,16; 4,24), бримонидин 3,59 (2,89; 4,29), дорзоламид 2,49 (1,85; 3,13), бринзоламид 2,42 (1,62; 3,23), бетаксолол 2,24 (1,5; 2,88). Сделан вывод, что различия между АПГ невелики и могут не являться клинически значимыми. Подтвержден наиболее благоприятный профиль переносимости латанопроста (минимальный риск развития гиперемии конъюнктивы).

Применение ФК ассоциировано с более выраженным гипотензивным действием в сравнении с монотерапией.

По данным Лернер С.Ф. с соавт. (2017), ФК травопрост 0,004% / тимолол 0,5% (ФКТТ) обладает большей гипотензивной эффективностью (дополнительное снижение на 25%, 5,8 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией бета-блокаторами (4,7%, 1,1 мм рт. ст.) от уровня ВГД до начала лечения при ПОУГ. При измерении ВГД в 8 часов утра через 4 недели разница средних наименьших квадратов значений ВГД между группами была статистически достоверной ($-4,6$ мм рт. ст., $p<0,0001$). Оба варианта лечения хорошо переносились [14].

В метаанализе Aptel F. et al. (2012) ФК латанопрост/тимолол (ФКЛТ) оказывала более выраженное гипотензивное действие в сравнении с монотерапией латанопростом, подтвержден меньший риск развития НЯ [15]. Аналогичные результаты получены Igarashi R. et al. (2014) [16].

ФК обеспечивают такую же эффективность и безопасность, что и нефиксированные комбинации (неФК).

В обзоре Cox J.A. et al. (2008) показано, что ФК не отличаются по эффективности и безопасности от применения двух соответствующих лекарственных средств в отдельных флаконах, а по нескольким конечным точкам являются достоверно лучшими (в анализ включены 2083 глаза, 7 рандомизированных контролируемых исследований) [17].

По данным Inoue K., ФК обладают схожим гипотензивным эффектом с неФК при более высоком уровне приверженности терапии [18]. После

смены режима с неФК на ФК большая часть пациентов (71,0%) соблюдали режим инстилляций, чем до смены режима (59,3%) [18].

Особого внимания заслуживают ФК АПГ и бета-адреноблокаторов. Синергизм простагландинов и бета-адреноблокаторов позволяет добиться максимального гипотензивного эффекта при однократном закапывании.

Гипотензивный эффект тимолола в ночное время снижен из-за естественного уменьшения продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ). Простагландины действуют круглосуточно, уменьшая уровень ВГД за счет усиления увеосклерального оттока. Поэтому добавление простагландинов к бета-адреноблокатору в фиксированной комбинации позволяет свести к минимуму и стабилизировать циркадианные колебания ВГД, а также снижает риск развития возможных побочных эффектов, свойственных бета-адреноблокаторам [19, 20]. Угнетение продукции ВГЖ тимололом способствует увеличению концентрации АПГ во влаге передней камеры, потенцированию его эффекта и уменьшению побочных эффектов АПГ (гиперемии и раздраженности глаз) [21].

Фиксированные комбинации латанопроста и тимолола. Дуопрост

В мировой офтальмологической практике накоплен положительный опыт применения ФК АПГ и бета-адреноблокаторов. Часть авторов считают использование латанопрост-содержащих комбинаций более перспективным (по сравнению с препаратами, одним из компонентов которых является травопрост или биматопрост), отмечая их лучшую переносимость пациентами при сопоставимой гипотензивной эффективности [22]. В состав фиксированной комбинации входят латанопрост 0,005% и тимолол 0,5%, консервант – 0,02% бензалкония гидрохлорид (БГХ). Требуемый гипотензивный эффект достигается при однократном закапывании.

Diestelhorst M. et al. (2005) представили результаты 12-недельного исследования, в котором 255 пациентов применяли латанопрост и тимолол в виде ФК и 247 пациентов – в виде отдельных препаратов [23]. Для групп с ФК и неФК средние уровни суточного ВГД в начале исследования составили 25,4 мм рт. ст. и 25,2 мм рт. ст. соответственно, а средние значения суточного снижения ВГД – 8,7 мм рт. ст. и 9,0 мм рт. ст. ($p=0,15$). Число пациентов с уровнем ВГД ниже 18 мм рт. ст. в 1-й группе составило 76%, во 2-й – 74% ($p=0,52$). Локальные НЯ в виде конъюнктивальной гиперемии и раздражения глаз в группе ФК встречались реже (2,3% и 2,3%), чем в группе раздельного применения компонентов (7,1% и 4,3%). Это может быть объяснено разницей в количестве инстилляций: в 1-й группе – по 1 капле в день, а во 2-й – по 3 капли, глазная поверхность контактировала с большим количеством вспомогательных веществ.

В метаанализе за 2014 г. установлено менее эффективное снижение среднего уровня ВГД ФКЛТ при утренней инстиляции по сравнению с нефиксированной комбинацией латанопроста и тимолола [24]. При вечерних инстиляциях ФК показала схожую эффективность с неФК ($p=0,06$) [24]. Однократное применение ФКЛТ на ночь оказалось таким же эффективным, как и применение латанопроста и тимолола по

отдельности [25]. Известны работы, показывающие большую эффективность нефиксированных комбинаций [26].

В последние годы в офтальмологии в связи с различными обстоятельствами наряду с оригинальными фармакологическими формами все чаще стали использоваться дженерики. Одним из препаратов в этой группе является ФК 0,005% латанопроста и 0,5% тимолола малеата (Дуопрост «S.C. Rompharm Company S.R.L.», Румыния). В качестве антиглаукомного средства препарат зарегистрирован в Республике Беларусь в 2016 г.

В рамках открытого многоцентрового контролируемого РКИ (20 городов) подтверждены эффективность и безопасность применения ФК Дуопрост у пациентов с ПОУГ [27]. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – пациенты с впервые выявленной ПОУГ, базовый уровень ВГД составил $26,9 \pm 2,2$ мм рт. ст. Через 2 мес. инстилляций ФК Дуопрост отмечено максимальное снижение офтальмотонуса ($17,8 \pm 1,6$ мм рт. ст.), через 3 мес. уровень ВГД был снижен на 33,2% от исходного уровня. Во 2-й группе проводили замену монотерапии неселективными бета-блокаторами или местными ингибиторами карбоангидразы (ИКА) на Дуопрост. Исходный уровень ВГД в группе был равен $27,1 \pm 3,0$ мм рт. ст., снизился на $8,8 \pm 2,8$ мм рт. ст. (32% от исходного). В третьей группе Дуопрост был добавлен к монотерапии для усиления гипотензивного режима. Исходный уровень ВГД составил $30,22 \pm 3,64$ мм рт. ст., через 3 мес. на фоне терапии офтальмотонус снизился на $8,54 \pm 3,2$ мм рт. ст. (27,9%). Сделан вывод об эффективности, безопасности, хорошей переносимости Дуопроста.

Еще одна работа по исследованию ФК Дуопрост опубликована в 2015 г. [28]. В открытом клиническом исследовании участвовали 3 группы пациентов: 1-я группа – 20 человек (28 глаз) с впервые выявленной глаукомой, 2-я группа – 20 человек (26 глаз) с отсутствием нормализации ВГД на фоне монотерапии бета-блокаторами, ИКА или АПГ, 3-я группа – 20 человек (24 глаза) с нормализованным офтальмотонусом на фоне терапии бета-блокаторами и АПГ в комбинации препаратов, всего 60 пациентов (78 глаз). Все пациенты получали Дуопрост в инстилляциях 1 раз в сутки на протяжении 6 мес. Регистрацию изучаемых параметров осуществляли при первичном обследовании, затем через 1, 3 и 6 мес. на фоне назначенной гипотензивной терапии. Переносимость препарата пациентами была хорошая. На фоне применения Дуопроста в 1-й и 2-й группах было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ВГД на 9,1 (32,8%) и на 7,8 (30,8%) мм рт. ст. соответственно. В 3-й группе динамики ВГД выявлено не было. Не отмечено НЯ как местного, так и системного характера. Сделан вывод о стойком гипотензивном и достаточном эффекте Дуопроста. Препарат безопасен, стабилизирует морфофункциональное состояние зрительного нерва и сетчатки, не оказывает системного действия, комфортен для пациентов.

Таким образом, при выборе ФК 0,005% латанопроста и 0,5% тимолола малеата (Дуопрост «S.C. Rompharm Company S.R.L.», Румыния) можно рассчитывать на выраженный гипотензивный эффект, хорошую переносимость и безопасность.

Фиксированные комбинации травопроста и тимолола. Травопресс Плюс

В настоящее время не существует единого мнения о наиболее эффективной ФК.

В метаанализе Cheng J.W. et al. (2012) не было выявлено достоверного различия в гипотензивной эффективности травопроста, латанопроста, биматопроста в составе ФК. Среднее снижение уровня ВГД среди пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией в группе ФК травопроста и тимолола составило 34,9%, в группе ФК биматопроста и тимолола – 34,3%, а в группе ФК латанопроста и тимолола – 33,9% от исходного [29]. Опубликованы аналогичные исследования о схожей эффективности латанопроста, травопроста и биматопроста в составе ФК [30]. По данным метаанализа Lou H. et al. (2015), гипотензивная эффективность ФКЛТ оказалась сходной с ФКТТ, но меньшей, чем в группе ФК биматопроста и тимолола [31]. Опубликованы исследования о большей эффективности ФК травопроста и тимолола в сравнении с ФКЛТ [32].

Исследование Hughes B.A. et al. (2005) посвящено сравнению эффективности и переносимости травопроста 0,004% и тимолола 0,5% в разных флаконах и в форме ФК [33]. В многоцентровом исследовании продолжительностью 3 мес. приняли участие 316 пациентов, которые были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа выполняла инстилляцию тимолола утром и АПГ вечером; 2-я группа использовала ФКТТ утром. Оба варианта применения препаратов показали хороший гипотензивный эффект: в 1-й группе значения составили 14,7–16,1 мм рт. ст., во 2-й – 15,2–16,5 мм рт. ст. Снижение ВГД от исходного уровня в среднем варьировало в пределах 7,4–9,4 мм рт. ст. в группе, применявшей ФКТТ, по сравнению с 8,4–9,4 мм рт. ст. в 1-й группе. Анализ безопасности продемонстрировал эквивалентную безопасность в обеих группах лечения.

Наиболее частой причиной развития побочных эффектов местной антиглаукомной терапии является находящийся в его составе консервант. Одним из наиболее распространенных консервантов является бензалкония гидрохлорид (БГХ). Общим механизмом неблагоприятного действия консерванта на глазную поверхность является развитие токсико-аллергического конъюнктивита и синдрома «сухого» глаза (ССГ). Постоянная экспозиция БГХ на передней поверхности глаза может приводить к функциональным и органическим изменениям тканей. Нарастающие симптомы поражения глазной поверхности (ocular surface disease – OSD) являются второй по распространенности причиной замены лекарственного препарата [34].

Результаты 62 исследований по изучению влияния гипотензивных капель на переднюю поверхность глаза объединены в обзоре Asiedu K. et al. (2019) [35]. В большинстве изученных работ частота развития ССГ у пациентов с глаукомой составляет от трети до половины случаев, что резко отличается от распространенности ССГ в здоровой возрастной популяции (1,5–16,3%). Авторы отмечают также возможную роль второстепенных причин – дисфункции мейбомиевых желез, продолжительности лечения, pH применяемых капель [35].

БГХ вступает в реакцию с липидами слезной пленки, повреждает эпителий роговицы и конъюнктивы, вызывает хроническое воспаление, инфильтрируя ткани глаза фибробластами и воспалительными

клетками, вызывает иммуноаллергические реакции. Уровень экспрессии воспалительных маркеров, особенно IgE и антиген HLA-DR, взаимосвязан с продолжительностью местного лечения [35]. Консервант поражает более глубокие нервные окончания роговицы, приводя к нарушениям чувствительности [36]. Клинически поражение роговицы проявляется в виде точечного кератита, наблюдаемого почти у четверти пациентов, применяющих гипотензивные капли.

В значительной концентрации БГХ был обнаружен в радужной оболочке, капсуле хрусталика и трабекулярной сети глаз кроликов после местного применения. Выявлены провоспалительные цитокины, воспалительные и апоптотические маркеры в тканях трабекулы и конъюнктивы [37]. БГХ ассоциируется с митохондриальной дисфункцией [38].

Другие консерванты, отличные от БГХ, могут обладать более слабым патологическим эффектом, но они менее изучены в силу их более редкого применения.

В настоящее время невозможно достичь полного компромисса между желаемым действием консерванта на микроорганизмы и абсолютной безвредностью для тканей глаза. Имеется большое количество исследований, подтверждающих лучшую переносимость бесконсервантных препаратов. Jaenen N. et al. показали, что имеются существенные различия в субъективных симптомах у пациентов, использующих глазные капли с консервантами или без них: боль или дискомфорт во время инстилляций (48% против 19%), чувство инородного тела (42% против 15%), жжение (48% против 20%) и ощущение сухости глаз (35% против 16%) [39].

Метаанализы (23 клинических исследования, 5089 пациентов) показывают сравнимую гипотензивную эффективность препаратов, содержащих и не содержащих консервант, при этом бесконсервантные капли ассоциировались со статистически меньшим риском гиперемии и лучшей переносимостью как при сравнении разных групп пациентов, так и при переводе их на бесконсервантные препараты [40]. Обзорные работы, посвященные исследованиям бесконсервантных препаратов, также подчеркивают их лучшую переносимость [41].

Бесконсервантная ФК препарата 0,004% травопрост / 0,5% тимолол малеат (Травапресс Плюс, «S.C. Rompharm Company S.R.L.», Румыния) зарегистрирована в Республике Беларусь в 2016 г.

Марченко Л.Н. с соавт. (2018) проведено сопоставительное обследование и лечение 27 пациентов (53 глаза, основная группа) с ПОУГ бесконсервантной ФК 0,004% травопроста и 0,5% тимолола малеата (Травапресс Плюс, Rompharm Company), а также 18 пациентов (36 глаз, группа сравнения) аналогичной консервантной формой ФК аналога простагландина и бета-блокатора (Дуотрав, Alcon) [42]. Возможность применения бесконсервантной формы связана с внедрением мультидозового флакона со специальным дозатором-капельницей. Осмотр пациентов проводился в день назначения терапии, а также спустя 2 и 4 недели. Оба варианта показали хороший гипотензивный эффект. До лечения уровень ВГД (Ро) в основной группе и группе сравнения составил 29,4 (25,8; 37,2) и 34,5 (31,7; 41) мм рт. ст. (Ме (25%, 75%)), через 4 недели – 19,8 (18,4; 21,9) и 21,6 (19,9; 22,6). Межгрупповое сравнение гипотензивного эффекта не выявило статистически значимых различий по

его силе $p > 0,05$. Отмечена хорошая переносимость бесконсервантной ФК, которая превышала таковую при использовании консервантной ФК ($p < 0,05$). Бесконсервантная ФК Травапресс Плюс обеспечивает эффективное снижение уровня ВГД у пациентов с ПОУГ, хорошую переносимость и безопасность [42].

При длительной терапии переносимость лечения и качество жизни пациента становятся ключевыми факторами. Полное удаление консерванта из состава лекарственного препарата Травапресс Плюс улучшает качество жизни, сохраняет зрительные функции, повышает приверженность пациента лечению при равноэффективном снижении уровня ВГД.

Фиксированные комбинации бринзоламида и тимолола. Бринзопт Плюс

Комбинация ингибитора карбоангидразы бринзоламида и бета-блокатора тимолола малеата может быть препаратом выбора для пациентов с индивидуальной непереносимостью и противопоказаниями к агонистам простагландинов. Комбинированный препарат также может использоваться в составе тройной антиглаукомной терапии в сочетании с АПГ.

В литературе имеется много данных о позитивном влиянии ИКА, включая их фиксированные комбинации, на течение ГОН. ИКА обладают менее выраженным гипотензивным эффектом (около 20% от исходного уровня ВГД) и доказанным нейропротекторным действием за счет улучшения микроциркуляции, повышения диастолической скорости кровотока в сосудах хориоидеи и диска зрительного нерва (ДЗН) [43].

ИКА способны снижать время артериовенозного пассажа и улучшать сатурацию сетчатки у пациентов с глаукомой [44, 45]. Об этом свидетельствуют результаты метаанализа применения ИКА, выполненного B. Siesky et al. в 2008 г. [45].

Наиболее безопасным, оказывающим наименьшие побочные действия и не вызывающим дискомфорт при инстилляции, по данным многих исследователей, является 1%-ный раствор бринзоламида [46]. Его гипотензивное действие основано на ингибировании карбоангидразы на уровне цилиарного тела, что приводит к снижению секреции ВГЖ за счет замедления образования ионов бикарбоната и снижения транспорта натрия и воды [43]. Бринзоламид за счет своих липофильных свойств лучше, чем дорзоламид, проникает через роговицу. В эксперименте выявлено положительное влияние бринзоламида на кровоток в ДЗН. На группе здоровых добровольцев было продемонстрировано положительное влияние бринзоламида на ретикулярный (не ретробульбарный) кровоток (снижение времени артериовенозного пассажа) [46].

Гипотензивный эффект бринзоламида 1% повышается при его комбинировании с 0,5%-ным раствором тимолола малеата до 30–32%, что сопоставимо с действием аналогов простагландина F2 α [43]. При этом уменьшается отрицательное влияние β -блокаторов на показатели гемодинамики глаза за счет улучшения его кровоснабжения на фоне одновременного применения ИКА, снижается отрицательное воздействие на глазную поверхность.

Фиксированная комбинация 1%-ного бринзоламида и 0,5%-ного тимолола малеата (ФКБТ) была утверждена Европейским агентством по

лекарственным средствам в 2009 г. Глазные капли (суспензия) рекомендованы для инстилляций в режиме два раза в день и предназначены для снижения ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. Бринзопт Плюс, «S.C. Rompharm Company S.R.L.», Румыния, в качестве антиглаукомного средства зарегистрирован в Республике Беларусь в 2020 г.

В 6-месячном рандомизированном мультицентровом исследовании с участием более полумиллиона пациентов с глаукомой (Scoper S. et al. (2008)) подтверждено преимущество ФКБТ по сравнению с изолированным применением тимолола 0,5% и бринзоламида 1% [47]. В исследованиях Manni G. et al. (2009) было показано, что ФКБТ обеспечивает снижение среднего ВГД на 7,2–9,2 мм рт. ст., при этом снижение ВГД ниже 18 мм рт. ст. наблюдалось у 61% пациентов [48]. ФКБТ эффективнее снижала ВГД, чем ФК дорзоламид/тимолол, в обеих группах был схожий общий профиль безопасности, ФКБТ вызывала меньшее раздражение глаз, чем комбинация дорзоламид/тимолол (2,7% по сравнению с 10,6%, $p=0,0009$, всего 437 пациентов, 12 месяцев лечения) [48]. Аналогичный гипотензивный эффект ФК бринзоламид/тимолол наблюдали и другие авторы. По данным Hollo G. et al. (2009), ФКБТ снижает ВГД на 30–33% по сравнению с исходными показателями до начала лечения, составляющими 25–27 мм рт. ст. при вновь выявленной глаукоме [49]. Препарат более эффективен, чем каждый из его компонентов в монотерапии, ФКБТ можно использовать в качестве дополнения к аналогам простагландина для местного применения [9, 49].

В метаанализе Cheng J.W. et al. (2012), гипотензивный эффект ФКБТ составил 32,7%, ФК дорзоламида и тимолола – 29,9%, а ФК бримонидина и тимолола – 28,1% [29]. Метаанализ включал 41 клиническое исследование, для оценки сводных данных за период от 1 до 3 месяцев использовали метарегрессионную модель со смешанными эффектами.

В исследовании Konstas et al. (2013) ФК бринзоламид/тимолол в качестве дополнительной терапии к монотерапии травопростом снижала ВГД при измерении среднего значения за период 24-часового мониторинга ВГД ($P<0,001$) и при измерении в 3 временных точках между 18:00 и 02:00 часами [9].

Курышева Н.И. с соавт. (2014) исследовали эффективность лечения псевдоэкссфолиативной глаукомы ФКБТ в сравнительном аспекте с простагландинами [50]. В исследовании приняли участие 42 пациента с глаукомой, назначали ФКБТ (22 лицам) 2 раза в день или латанопрост 1 раз в день (20 пациентов), срок наблюдения – $10,5\pm0,36$ месяца. В обеих группах наблюдали достоверное снижение ВГД, которое составило в группе ФКБТ 11% от исходного ($p=0,005$) и в группе латанопроста 12,5% ($p=0,011$). Было отмечено улучшение периметрического индекса MD у пациентов, получавших ФКБТ ($p=0,003$), увеличение диастолической скорости кровотока в глазной артерии ($p=0,044$) и систолической скорости кровотока в латеральной задней короткой цилиарной артерии ($p=0,011$). ФК бринзоламид/тимолол обеспечивает стабилизацию ГОН, о чем свидетельствует сохранение зрительных функций и морфометрических характеристик сетчатки и зрительного нерва, а также улучшение артериального глазного кровотока.

Таким образом, ФК бринзоламида и тимолола малеата является безопасным, хорошо переносимым и эффективным средством для снижения ВГД. Уровень снижения сопоставим с таковым при применении аналогов простагландина. ФКБТ обладает нейропротекторным действием за счет улучшения микроциркуляции, повышения диастолической скорости кровотока в сосудах хориоидеи и диска зрительного нерва при ПОУГ. ФКБТ не вызывает дискомфорт при инстилляциях, обеспечивает стабилизацию глаукомной оптической нейропатии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия глаукомы направлена на сохранение зрительных функций и качества жизни пациентов. Эффективной и доказанной стратегией для реализации этой цели является воздействие на ВГД, которое должно быть снижено до безопасного уровня. Учитывая необходимость пожизненной терапии, следует принимать во внимание удобство терапии для пациента и его удовлетворенность лечением. Применение ФК предпочтительно, так как при равноэффективном снижении уровня ВГД позволяет минимизировать режим инстилляций в течение суток, уменьшить количество консерванта, взаимодействующего с тканями переднего отрезка глаза, снизить частоту развития НЯ, выровнять суточные колебания, компенсировать побочные эффекты и повысить приверженность пациента лечению.

Появилась тенденция к приоритетному назначению бесконсервантных ФК, нормализующих ВГД, в том числе пациентам с впервые выявленной глаукомой. Полное удаление консерванта может уменьшить изменения глазной поверхности, улучшить качество жизни, повысить приверженность пациента лечению, сохранить зрительные функции.

Непростагландиновые комбинированные препараты позитивно влияют на течение ГОН, о чем свидетельствуют стабилизация зрительных функций и морфометрических характеристик сетчатки и зрительного нерва. Подтверждено двойное действие ФК бринзоламид/тимолол: снижение ВГД и нейропротекция. Снижение ВГД до индивидуально переносимого уровня способствует улучшению гемодинамики глаза и повышению сатурации сетчатки. Уровень снижения сопоставим с применением аналогов простагландина. ФКБТ можно использовать в качестве дополнения к аналогам простагландина для местного применения. Клинические исследования доказывают гипотензивную эффективность, переносимость и безопасность оригинальных препаратов и их дженериков, применяемых у пациентов с глаукомой.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J. et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(1):86–93.
2. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081–2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A., Keltner J.L., Miller J.P. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):701–713. doi:10.1001/archophth.120.6.701.
4. Heijl A., Bengtsson B., Chauhan B.C., Lieberman M.F. et al. A comparison of visual field progression criteria of 3 major glaucoma trials in early manifest glaucoma trial patients. *Ophthalmology*. 2008; 115:1557–1565. doi:10.1016/j.ophtha.2008.02.005.
5. Gillespie B.W., Musch D.C., Guire K.E., Mills R.P. et al. CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) Study Group. The collaborative initial glaucoma treatment study: Baseline visual field and test-retest variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44:2613–2620. doi:10.1167/iovs.02-0543
6. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2020, 169 p.
7. Patel S.S., Spencer C.M. Latanoprost: A Review of its Pharmacological Properties, Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Drugs & Aging*. 1996 Nov;9(5):363–378. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007.

8. Kara C, Şen EM, Elgin KU, et al. Does the intraocular pressure lowering effect of prostaglandin analogues continue over the long term? *Int Ophthalmol*. 2016 Aug 9. doi:10.1007/s10792-016-0315-3.
9. Konstas AGP, Holló G, Haidich A-B, Mikropoulos DG, Giannopoulos T, Voudouragkakí IC, et al. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction obtained with brinzolamide/timolol or brimonidine/timolol fixed-combination adjunctive to travoprost therapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Sep;29(7):652–7.
10. Holló G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1737–1747. DOI: 10.1517/14656566.2014.936850.
11. Olthoff C.M., Schouten J.S., van de Borne B.W., Webers C.A. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension: an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005;112(6):953–961. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035.
12. Dunker S., Schmucker A., Maier H. Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study G. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther*. 2007; 24(2):376–386.
13. Li T, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016Jan;123(1):129–40. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
14. Lerner S.F., Park K.H., Hubatsch D.A., Eriчев V.P., Paczka J.A., Roberts T.V. Efficacy and tolerability of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed-dose combination for the treatment of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension inadequately controlled with beta-blocker monotherapy. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(3):18–27.
15. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22(1):5–18. doi:10.5301/efjo.5000009.
16. Igarashi R., Togano T., Sakae Y., Yoshino T., Ueda J., Fukuchi T. Effect on intraocular pressure of switching from latanoprost and travoprost monotherapy to timolol fixed combinations in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:720385. doi:10.1155/2014/720385.
17. Cox J.A., Mollan S.P., Bankart J., Robinson R. Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: a systematic review. *The British journal of ophthalmology*. 2008;92(6):729–734. DOI: 10.1136/bjo.2008.139329.
18. Inoue K., Okayama R., Higa R., Sawada H., Wakakura M., Tomita G. Ocular hypotensive effects and safety over 3 months of switching from an unfixed combination to latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% fixed combination. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011; 27(6):581–587. doi:10.1089/jop.2011.0057.
19. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Danilov S.S. The study of daily IOP fluctuations in patients with primary openangle glaucoma as monotherapy with timolol, latanoprost and travoprost. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2010; 11(4):125–127 (in Russian).
20. Egorov E., Ropo A., Eriчев V., Astakhov Y., Alekseev V., Takhchidi K. Adjunctive use of tafuprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(2): 214–222.
21. Calissendorff B., Sjöquist B., Hogberg G., Grunge-Lowerer A. Bioavailability in the human eye of a fixed combination of latanoprost and timolol compared to monotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002; 18(2):127–131. doi:10.1089/108076802317373888.
22. Liu J.H., Zhang X., Kripke D.F., Weinreb R.N. Twenty-fourhour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(4): 1586–1590.
23. Diestelhorst M., Larsson L.I.; European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology*. 2006;113(1):70–76. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.06.027.
24. Xing Y., Jiang F.G., Li T. Fixed combination of latanoprost and timolol vs the individual components for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7(5):879–890. doi:10.3980/ijssn.2222-3959. 2014.05.26.
25. Inoue K., Okayama R., Higa R., Wakakura M., Tomita G. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6:607–612. doi:10.2147/OPTH.S30611.
26. Ozyol E., Ozyol P. The efficacy of a latanoprost/timolol fixed combination versus latanoprost and timolol gel-forming solution unfixed combination on daytime intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2016; 25(2):135–139. doi:10.1097/JUG.0000000000000170.
27. Arutyunyan L.L. The efficiency of fixed Duoprost combination used in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2014; 7(3):86–89. (in Russian).
28. Yerichev V.P., Kozlova I.V., Jin Dan, Reschikova V.P., Makarova A.S. Fixed combination of latanoprost and timolol maleate in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; V.14(3):37–43.
29. 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; 7(9):e45079. doi:10.1371/journal.pone.0045079.
30. Guven Yilmaz S., Degirmenci C., Karakoyun Y.E., Yusuf E., Ates H. The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP. *Int Ophthalmol*. 2018; 38(4):1425–1431. doi:10.1007/s10792-017-0601-8.
31. Lou H., Wang H., Zong Y., Cheng J.W., Wei R.L. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(6):1139–1147. doi:10.1185/03007995.2015.1039504.
32. Shoji T., Sato H., Mizukawa A., Hirota N., Enoki T., Kojima T. et al. Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(9):6242–6247. doi:10.1167/iov.13-11942.
33. Hughes B.A., Bacharach J., Craven E.R. et al. A three-month, multicenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution compared to travoprost 0.004% ophthalmic solution and timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2005;14(5):392–399.
34. Zimmerman T.J., Hahn S.R., Gelb L., Tan H., Kim E.E. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009; 25(2):145–152. doi:10.1089/jop.2008.0072.
35. Asiedu K., Abu S.L. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review. *J Curr Ophthalmol*. 2019; 31(1):8–15. doi:10.1016/j.joco.2018.07.003.
36. Martone G., Frezzotti P., Tosi G.M., Traversi C., Mittica V., Malandrini A., Pichierrì P., Balestrazzi A., Motolese P.A., Motolese I., Motolese E. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical latanoprost therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(4):725–735 e721. doi:10.1016/j.ajo.2008.10.019.
37. Rossi G.C., Pasinetti G.M., Scudeller L., Bianchi P.E. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29(4):390–394. doi:10.1089/jop.2011.0159.
38. Datta S., Baudouin C., Brignole-Baudouin F., Denoyer A., Cortopassi G.A. The eye drop preservative benzalkonium chloride potentially induces mitochondrial dysfunction and preferentially affects LHON mutant cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(4):2406–2412. doi:10.1167/iov.16-20903.
39. Jaenen N., Baudouin C., Poullinckx P. et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(3):341–349. PMID: 17534814.
40. Cucherat M., Stalmans I., Rouland J.F. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (T2345) for the treatment of openangle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials. *J Glaucoma*. 2014; 23(1):e69–75. doi:10.1097/JUG.0b013e3182a075e6.
41. Hollo G., Katsanos A., Boboridis K.G., Irkec M., Konstas A.G.P. Preservative-free prostaglandin analogs and prostaglandin/timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: efficacy, safety and potential advantages. *Drugs*. 2018; 78(1):39–64. doi:10.1007/s40265-017-0843-9.
42. Marchenko L., Kachan T., Dalidovich A., Dzhumova M., Mushtina T., Dzis O. The use of preservative-free fixed combination of prostaglandin analog travoprost and beta-blocker timolol maleate in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2018, 8 (3): 439–445.
43. National Glaucoma Guidelines for Practitioners. Eds. E.A. Egorova, V.P. Yericheva. Moscow; 2019. 384 p. (In Russian)
44. Lenz L., Raber T. Efficacy and tolerability of fixed combination brinzolamide 1% timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:291–298.
45. Siesky B., Harris A., Cantor L.B., Kagemann L., Weitzman Y., McCranor L., Marques C., Werne A., Stefansson E. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(4):500–504.
46. Kaup M., Plange N., Ni egel M., Remky A., Arend O. Effects of brinzolamide on ocular haemodynamics in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(2):257–262.
47. Scoper S.V. et al. The safety and intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination as compared to brinzolamide 1% and timolol 0.5%. 8-th Congress of the EGS. Abstracts. Berlin; 2008; 116.
48. Manni G., Denis P., Chew P., et al. 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 Glaucoma* 2009; 18:293–300.
49. Hollo G., Bozkurt B., Irkec M. Brinzolamide/timolol fixed combination: a new ocular suspension for the treatment of openangle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(12):2015–2024.
50. Kuryshova N.I., Apostolova A.S., Irtegova E.Yu., Kiseleva T.N. Brinzolamid/timolol and latanoprost in pseudoexfoliative glaucoma: a comparative study. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2014; 13(3): 52–61. (In Russian)

Подана/Submitted: 23.11.2021

Принята/Accepted: 30.11.2021

Контакты/Contacts: liudmila.marchenko@gmail.com