

УДК 617.7-085.457

Л.Н.Марченко, А.А.Далидович, Т.А.Муштина, О.В.Дись, Т.В.Качан,
Е.С.Власенкова

L.N.Marchanka, A.A.Dalidovich, T.A.Mushtina, O.V.Dzis, T.V.Kachan,
E.S.Vlasenkova

УО Белорусский государственный медицинский университет
УЗ «3 городская клиническая больница г. Минска»

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА КАРБОАНГИДРАЗЫ ДОРЗОПТА В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Use of the carboanhydrase inhibitor Dorzopt in ophthalmology practice

Резюме. Рассматривается применение ингибитора карбоангидразы Дорзопта с гипотензивной и противоотечной целями при нарушениях гидродинамики и ретиальной патологии в офтальмологической практике. Проведена оценка эффективности лечения с использованием количественных структурно-функциональных параметров для объективизации таргетного воздействия препарата.

Ключевые слова: Дорзопт, внутриглазное давление, гипотензивная терапия, центральная толщина сетчатки.

Resume. Use of the carboanhydrase inhibitor Dorzopt with the hypotensive and antiedematous purposes at hydrodynamics disturbances and retinal pathology in ophthalmologic practice is considered. Efficiency of the carried-out treatment with use of quantitative structurally functional parameters for the proof of target influence of a medicine is estimated.

Keywords: Dorzopt, intraocular pressure, hypotensive therapy, central retinal thickness.

Введение. Глазная гипотензивная терапия стратифицируется по этапности применения на несколько «линий» назначения. Локальные ингибиторы карбоангидразы (дорзоламид, бринзоламид) относятся ко второму резерву

использования с гипотензивной целью после аналогов простагландинов и бета-блокаторов [1]. Их роль возрастает при непереносимости препаратов простагландинового ряда из-за возникновения болезни поверхности глаза и при наличии противопоказаний к применению бета-блокаторов при сердечно-сосудистой и легочной патологиях.

Помимо уменьшения синтеза внутриглазной жидкости, препараты данной группы оказывают противоотечное действие при ретиальной патологии и улучшают кровоснабжение диска зрительного нерва [2, 3].

Дорзоламид - первый локальный ингибитор карбоангидразы, который был разрешен к клиническому применению при глаукоме в 1995 году и получил торговое название Трусопт (MSD). В нашей стране он имел ограниченное применение в связи с отсутствием регистрации. Больше распространение нашел препарат бринзоламид, который широко используется в лечении пациентов с повышенным внутриглазным давлением (ВГД). Сертификация 2% капель Дорзопта (дорзоламид, Rompharm Company) в РБ потребовала проведения исследования степени его воздействия на уровень ВГД при глаукоме и сопутствующего противоэдематического влияния при заболеваниях сетчатки в белорусской популяции.

Цель работы. Определить эффективность применения ингибитора карбоангидразы Дорзопта с гипотензивной и противоотечной целями при нарушениях гидродинамики и ретиальной патологии в офтальмологической практике.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 25 пациентов (50 глаз) с впервые диагностированной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) (I группа), 11 пациентов (22 глаза) с псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) (II группа), 16 пациентов (16 глаз) с послеоперационной офтальмогипертензией после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) у больных с глаукомой (III группа), а также 14 пациентов (18 глаз) с хроническим макулярным отеком (МО) при центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХРП, 4 глаза), увеите (6 глаз), пигментном ретините (ПР, 4 глаза) и диабетической ретинопатии (ДР, 4 глаза) (IV группа). Пациентам с патологией глазного дна до

назначения Дорзопта проводились различные виды воздействия, включая, по показаниям, кортикостероидную, антиVEGF, антибактериальную, противовирусную и лазерную терапии. Однако, у всех отобранных больных не было достигнуто разрешения МО. На период исследования пациентам не проводилось дополнительное лечение помимо приема биологически активных добавок лютеино-зеаксантинового комплекса.

В первую группу вошли 12 глаз пациентов с первой стадией ПОУГ, 26 глаз – со второй стадией заболевания и 12 глаз – с третьей стадией ПОУГ. Вторую группу составили 4 глаза пациентов с первой стадией ПЭГ, 14 глаз пациентов со второй стадией заболевания, 4 глаза - с третьей стадией ПЭГ.

Протокол наблюдения включал визометрию, определение внутриглазного давления тонометром Маклакова и электротонometriю, кинетическую и статическую периметрию, ОКТ макулярной области с регистрацией параметров центральной толщины сетчатки (ЦТС).

Всем пациентам были назначены инстилляции Дорзопта 2% (Rompharm Company) два раза в день: при ПОУГ и ПЭГ – в течение 6 недель, в послеоперационном периоде – продолжительностью одна неделя, при МО – 12 недель. Основанием для назначения препарата больным третьей группы были заболевания сердечно-сосудистой и легочной систем и противопоказания к назначению аналогов простагландинов в силу их нежелательного провоспалительного действия в послеоперационном периоде.

При анализе полученных исходных значений внутриглазного давления пациентов I и II групп наблюдения установлено, что средние показатели ВГД соответствовали умеренно повышенному уровню. Согласно протоколу исследования осмотр пациентов проводился спустя 2, 4 и 6 недель с момента начала гипотензивной терапии препаратом Дорзопт, регистрировалась динамика ВГД, определялись средние значения полученных данных для пациентов с I, II и III стадиями ПОУГ и псевдоэксфолиативной глаукомой соответственно.

Одновременно с определением терапевтической эффективности препарата оценивали переносимость Дорзопта пациентами.

Полученные данные обработаны статистически с использованием программы «Statistica 6,0». Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Со второй недели гипотензивной терапии отмечалось постепенное снижение показателей ВГД у пациентов I и II клинических групп. Гипотензивный эффект сохранялся на протяжении всего периода динамического наблюдения – спустя 4 и 6 недель соответственно. Данные уровня ВГД у пациентов I группы представлены в таблице 1, II группы - в таблице 2.

Таблица 1 – Гипотензивная эффективность лечения пациентов первичной открытоугольной глаукомой препаратом Дорзопт (n=число глаз)

Срок наблюдения	Уровень ВГД (мм рт. ст.)		
	I стадия n=12	II стадия n=26	III стадия n=12
Исходный	22,9±2,1	25,9±2,9	28,6±3,0
Через 2 недели	19,6±2,2	23,4±2,9	26,4±3,5
Через 4 недели	18,1±1,8*	22,0± 2,2*	23,2±3,1*
Через 6 недель	18,3±1,9*	21,1±2,0*	23,5±3,2*

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с исходным уровнем

Таким образом, через 6 недель при I стадии заболевания среднее ВГД снизилось на 24,9 %, при II стадии – на 22,7 %, а при III – на 21,5 %. При псевдоэксфолиативной форме глаукомы соответственно стадиям оно уменьшилось на 22,3 %, 19,9 %, 19,3 %.

Таблица 2 – Гипотензивная эффективность лечения пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой препаратом Дорзопт (n=число глаз)

Срок	Уровень ВГД
------	-------------

наблюдения	(мм рт. ст.)		
	I стадия n=4	II стадия n=14	III стадия n=4
Исходный	21,9±2,2	26,3±2,6	28,4±3,1
Через 2 недели	19,9±2,2	24,1±2,2	26,3±2,8
Через 4 недели	18,6±1,9	23,2± 2,1	25,1±2,4
Через 6 недель	17,9±1,8*	21,9±2,3*	23,8±2,2*

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с исходным уровнем

Следовательно, при III стадии заболевания с исходно более высокими показателями ВГД целесообразно дополнительное применение гипотензивного препарата иного механизма действия, а также фиксированных комбинаций с дорзоламидом.

Гипотензивная эффективность препарата Дорзопт наблюдалась и среди пациентов III группы с офтальмогипертензией после ФЭК с имплантацией ИОЛ ко второму дню применения. Положительная динамика снижения ВГД сохранялась на третий день динамического контроля, а также спустя неделю с начала лечения. Темп снижения ВГД был равномерным. Данные уровня ВГД пациентов III группы представлены в таблице 3. После послеоперационного подъема среднего ВГД на 47,3 %, на второй день оно снизилось на 10,6 %, а через неделю оказалось ниже исходного на 8,2 %.

Таблица 3 – Гипотензивная эффективность лечения пациентов с офтальмогипертензией после факоэмульсификации катаракты препаратом Дорзопт (n=число глаз)

Срок наблюдения	Уровень ВГД (мм рт. ст.) n=16
Исходный	18,4±1,49
Первый день после операции	27,1±2,38

Второй день после операции	24,5±2,10
Третий день после операции	20,3±1,82
1 неделя после операции	17,0±1,25*

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с первым днем после операции

Среди пациентов IV группы отмечена эффективность препарата по купированию макулярного отека. Наиболее выраженным и статистически достоверным было действие Дорзопта в глазах с пигментным ретинитом и центральной серозной хориоретинопатией. Далее, в порядке убывания результативности, следовали глаза с увеитами и диабетической ретинопатией, но в них уменьшение ЦТС не достигало статистической значимости. Однонаправленным было и изменение остроты зрения у данных пациентов. Изменения центральной толщины сетчатки, полученные на оптическом когерентном томографе, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Изменения центральной толщины сетчатки у пациентов с макулярным отеком при применении препарата Дорзопт (n=число глаз)

Срок наблюдения	Центральная толщина сетчатки (мкм)			
	ЦСХРП n=4	Увеит n=5	ДР n=5	ПР n=4
Исходная ЦТС	495±38	390±42	364±35	470±25
Через 4 недели	430±31	367±27	359±38	389±21*
Через 12 недель	415±29*	345±28	345±31	356±20*

* $p < 0,05$ – по сравнению с исходным уровнем

Анализируя зарегистрированные под воздействием Дорзопта гипотензивные результаты, следует отметить, что они сопоставимы с данными, полученными другими исследователями при применении препарата как у «наивных» пациентов с

первичной открытоугольной глаукомой [4], так и при псевдоэксфолиативной разновидности заболевания [5].

Ранее была показана эффективность действия Дорзопта по снижению ВГД и у пациентов после ФЭК с имплантацией ИОЛ [6]. Назначение данного препарата в послеоперационном периоде больным III группы в нашем исследовании позволило нормализовать гидродинамику глаза и добиться реабилитации пациентов с оптимальным повышением зрительных функций, в том числе за счет уменьшения выраженности реактивного отека роговицы.

Динамика патологического процесса при терапии различных видов хронического МО инстилляциями 2% Дорзопта у пациентов IV группы свидетельствует о целесообразности его использования при данном варианте ретинальной патологии. Такую положительную динамику при назначении Дорзопта в лечении макулярного отека связывают с ингибирующим действием препарата на мембранную карбоангидразу клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), которое усиливает абсорбцию субретинальной жидкости и способствует адгезии сетчатки к ПЭС [7]. Считают, что в результате восстанавливается как анатомическая архитектура сетчатки, так и ее функциональные свойства. Помимо этого, Дорзопт влияет на циркуляторные процессы в сетчатой оболочке. Препарат действует как локальный вазодилататор, улучшает микроциркуляцию и перфузию, что также способствует более быстрой элиминации продуктов метаболизма [8].

Известно, что в процессе фармакодинамики Дорзопт образует единственный метаболит – N-дезэтилдорзоламид. Он ингибирует не только карбоангидразу-II, но также обладает активностью и в отношении другой изоформы фермента – карбоангидразы-I. Установлено [9], что медленный цитозольный изоэнзим карбоангидразы-I определяет гематоретинальную и мозговую сосудистую проницаемость через активацию прекалликреина и генерацию высокоактивного фактора XIIIa сывороточной протеазы. Этот патогенетический феномен является одним из ключевых в процессе развития МО, в том числе и диабетического. Таким образом, подавление активности карбоангидразы специфическим агентом имеет

особое значение в лечении макулярного отека не только при центральной серозной хориоретинопатии, но и при других нозологических формах ретинальной патологии.

Дорзопт в меньшей степени, чем другие представители фармакологической группы ингибиторов карбоангидразы, способен связываться с белками плазмы крови (около 33% вещества). Такая концентрация препарата в кровеносном русле не является терапевтически значимой в отношении системной карбоангидразной активности, что прогнозирует низкую вероятность развития системных побочных эффектов (в частности, гипокалиемии).

Таким образом, проведенные исследования показали действенность капель Дорзопта 2% при различной офтальмологической патологии. Требуется дальнейший анализ ежедневно накапливаемых данных использования препарата в сопоставлении с результативностью иных доступных локальных ингибиторов карбоангидразы.

Инстилляции Дорзопта не сопровождались нежелательными побочными эффектами и хорошо переносились пациентами.

Заключение:

1. Применение Дорзопта позволяет контролировать гидродинамику у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной, а также псевдоэксфолиативной глаукомами с умеренно повышенным внутриглазным давлением.

2. Инстилляции Дорзопта способствуют купированию послеоперационного гипертензионного синдрома после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы у больных с глаукомой.

3. Назначение Дорзопта при хроническом макулярном отеке сопровождается снижением центральной толщины сетчатки у пациентов с пигментным ретинитом и центральной серозной хориоретинопатией, препятствует его нарастанию при диабетической ретинопатии и увеите.

Литература

1. Еричев, В.П. Современные принципы гипотензивной терапии глаукомы / В.П. Еричев // Сб. научн. ст. «Глаукома: реальность и перспективы». М., 2008. С. 220 – 223.

2. Liew, G. Efficacy and prognostic factors of response to carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa / G. Liew [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – Vol. 56, № 3. – P. 1531 – 1536.
3. Martínez, A., Sánchez-Salorio, M. A comparison of the long-term effects of dorzolamide 2% and brinzolamide 1% each added to timolol 0.5%, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patient / A. Martínez, M. Sánchez-Salorio // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 25, № 3. – P. 239 - 248.
4. Ловпаче, Д.Н. Гипотензивная эффективность, переносимость и безопасность препаратов Тимолола 0,5%, Дорзопта 2%, комбинации Тимолола 0,5% и Дорзопта 2% в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой / Д.Н. Ловпаче, М.А. Аракелян, К.А. Рамазанова // *Росс. Офтальмол. Журнал.* – 2011. – том 4, № 1. – С.1 - 4.
5. Konstas, A.G.P. The efficacy and safety of the timolol/ dorzolamide fixed combination vs latanoprost in exfoliation glaucoma / A.G.P. Konstas [et al.] // *Eye.* – 2003. – Vol. 17. – P. 41 – 46.
6. Rainer, G. Randomized fellow eye comparison of the effectiveness of dorzolamide and apraclonidine on intraocular pressure following phacoemulsification cataract surgery / G. Rainer // *Eye.* – 2007. – Vol. 14, № 5. – P. 757 – 600.
7. Wolfensberger, T.J. Macular edema – rationale for therapy / T.J. Wolfensberger, Z.J. Gregor // *Dev. Ophthalmol.* - 2010. – Vol. 47. – P. 49-58.
8. Siesky, B. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma / B. Siesky // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92, № 4. – P. 500 - 504.
9. Gao B.B. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation / B.B.Gao // *Nature Medicine.* – 2007. – Vol. 13. – P. 181 – 188.