



ОПЫТ ДВУХЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ 1% БРИНЗОЛАМИДА И 0,5% ТИМОЛОЛА ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЕ

Рожко Ю.И., Марченко Л.Н.¹

*ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной
медицины и экологии человека», г. Гомель*

*¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск*

Псевдоэксфолиативный синдром относится к распространенной патологии, создающей неблагоприятный фон для развития целого ряда глазных заболеваний, наиболее тяжелым из которых является псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ). По данным R. Ritch на земном шаре насчитывается 70 млн. людей, страдающих данным синдромом, а ПЭГ относится к одной из наиболее тяжелых, плохо поддающихся лечению форм глаукомы [9].

Целью терапии при глаукоме является предотвращение развития функциональных зрительных расстройств, что достигается путем снижения уровня внутриглазного давления (ВГД). Известно, что ингибиторы карбоангидразы (ИК) – мощные средства, снижающие ВГД. Они являются препаратами выбора у больных глаукомой, если есть необходимость в быстром и надежном снижении офтальмотонуса.

Карбоангидраза считается одним из самых активных ферментов среди всех известных. Установлено, что данный фермент ускоряет процесс перехода угольной кислоты в воду и двуокись углерода в 10 000 раз. Даже в том случае, если большая часть фермента блокирована, то способность катализировать химические превращения сохраняется на весьма высоком уровне. Доказано, что для достоверного снижения уровня ВГД необходимо блокировать более 99,9% фермента [8].

Принято считать, что местные ИК, например тиенотиопиран-2-сульфонамиды, проникают внутрь глаза через роговицу, проникновение в переднюю камеру через склеру или лимб также представляется возможным. Сезоламид обнаруживали в цилиарном теле до того, как он появлялся в водянистой влаге. После проникновения внутрь глазного яблока местные ИК должны попасть в цилиарное тело, так как они снижают ВГД посредством уменьшения образования водянистой влаги вследствие подавления активности изоэнзимов карбоангидразы [1, 3, 7].

Аддитивный эффект наблюдали при сочетании ИК с β -блокаторами. Когда лечение больных, у которых ВГД не контролировалось инстилля-



циями 0,5% тимолола, дополняли двукратными закапываниями сезоламида, после 2 недель лечения было зарегистрировано дополнительное снижение ВГД от 8 до 15,5% по сравнению с исходными значениями [6].

В последние годы в арсенале офтальмолога есть фиксированная комбинация 1% бринзоламида и 0,5% тимолола (Азарга®, Alcon).

По данным специалистов белорусского информационно-аналитического агентства «Инфофарм», объем рынка Азарга за первое полугодие 2011 г. составил 458 тыс. \$ (в оптовых ценах), по сравнению с первым полугодием 2010 г. прирост составил 239%. В рейтинге торговых наименований офтальмологических препаратов в РБ Азарга занимает высокую 6 позицию [5].

Цель исследования – провести сравнительный анализ препаратов Азарга и Тимолол с точки зрения характера их воздействия на офтальмоциркуляцию при псевдоэксфолиативной глаукоме.

Объекты и методы

Дизайн. В рандомизированное исследование в Гомельской области включены 35 пациентов с ПЭГ, медиана возраста составила 59 лет. Распределение по полу: ♂ – 19 (54%), ♀ – 16 (46%).

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз ПЭГ, наличие письменного согласия на участие в клиническом исследовании. **Критерии исключения:** интраокулярное вмешательство хотя бы на одном глазу, терминальная глаукома, непереносимость или повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелые обструктивные заболевания легких, синусовая брадикардия, выраженная сердечная недостаточность, любое заболевание роговицы, препятствующее тонометрии.

Пациенты были разделены на 2 группы:

- I группа – 24 пациента (48 глаз) применяли препарат Азарга 2 раза в день утром и вечером.
- II группа (группа сравнения) – 11 человек (22 глаза) инстиллировали Тимолол 0,5% 2 раза в день утром и вечером.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, центральной толщине роговицы и исходному ВГД. По общепринятой методике оценивали степень пигментации угла передней камеры: от 0-й степени – отсутствие пигментации (0 баллов) до 4-й – выраженная пигментация (4 балла). Известно, что степень пигментации угла коррелирует со стадией глаукомного процесса, в обеих группах больные по стадиям распределились примерно одинаково.

Также нами высчитывался градиент асимметрии – условная величина, характеризующая разницу между стадиями глаукомы в глазах одного больного. Отсутствие глаукомы – 0, I стадия – 1, II стадия – 2,



III стадия – 3. Таким образом, если у больного на одном глазу далеко зашедшая стадия, а на другом – начальная, то градиент асимметрии составлял 2. Группы были статистически сопоставимы по данному показателю.

До начала исследования отменяли гипотензивные препараты местного действия не менее чем на 2 недели, выполняли так называемое вымывание препаратов из глаза.

Оценку эффективности терапии проводили с использованием визометрии, пневмотонометрии, статической периметрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, тонографии. Кроме того выполняли цветное дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием центральных артерий сетчатки (ЦАС) на аппарате Voluson 730 Expert, General Electric.

Повторные обследования проводили через 4, 8, 12 недель и 2 года после начала терапии. Сравнительный анализ результатов лечения выполняли в зависимости от выраженности гипотензивного действия, влияния на гемодинамику в ЦАС и функциональный статус.

Показатели доплеровского картирования ЦАС оценивались до 3-х месяцев лечения. На поздних сроках статанализ данных не был информативен, поскольку больные получали нейропротекторную терапию из разных групп препаратов, а небольшой объем выборки не подлежал линкованию.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 8.0. Для межгрупповых сравнений применялся непараметрический метод сравнения двух независимых выборок с использованием критерия Манна-Уитни, для сравнения результатов лечения в различные сроки наблюдения – критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости различия при проверке статистических гипотез $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ гипотензивной эффективности препаратов за период наблюдения показал, что более выраженный гипотензивный эффект отмечался при применении комбинированного препарата Азарга. При исходной медиане ВГД 19 мм рт.ст. через 4 недели применения у пациентов I-ой группы давление снизилось на 15,8% (медиана – 16, $p<0,001$), через 8 недель – на 21,1% (медиана – 15, $p<0,001$), через 12 недель – на 18,4% (медиана – 15,5 мм рт.ст., $p<0,001$) от исходного уровня. При инстилляциях Тимолола в группе сравнения ВГД так же снизилось значительно ($p<0,05$), а именно на 8,9%, 11,5% и 10,9% соответственно в эти же сроки, при исходной медиане показателя – 19 мм рт.ст. Через 2 года наблюдения медиана ВГД в I-ой группе составила 15 мм рт.ст., во второй – 17 мм рт.ст.



К концу срока наблюдения медиана давления при инстилляции фиксированной комбинации 1% бринзоламида и 0,5% тимолола снизилась на 4 мм рт.ст., при лечении Тимололом – на 2 мм рт.ст. Установленная нами ранее эффективность понижения среднего ВГД при гипотензивной терапии препаратом Азарга при первичной открытоугольной глаукоме на 8,2 мм рт.ст. (в среднем на 30%) при ПЭГ оказалась ниже, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания и подтверждает известный факт особенностей гипотензивной терапии при ПЭГ [2]. К тому же интерпретация и анализ медианы и среднего значения не однозначны и полученные значения не могут быть приравнены.

Медианы ВГД на разных сроках наблюдения в I группе были ниже 25 перцентиля во II группе. Межквартильный размах давления при лечении Тимололом в глазах II группы оставался выше диапазона целевых уровней ВГД.

Установленные более выраженные изменения ВГД после инстилляций препарата Азарга можно объяснить двумя различными взаимодополняющими биохимическими механизмами: блокадой β -адренорецепторов и ингибированием карбоангидразы.

Полученные результаты коррелируют с данными S.V. Scoper et al. В рандомизированном маскированном мультицентровом исследовании с параллельными группами приняли участие 523 больных глаукомой. Во время 6-месячного исследования изучалось ВГД в 3-х группах, первая из которых инстиллировала фиксированную комбинацию бринзоламида 1% и тимолола 0,5%, вторая – тимолол 0,5%, третья – Азопт. Авторы делают вывод о преимуществе фиксированной комбинации бринзоламида 1% и тимолола 0,5% в понижении ВГД в сравнении с отдельным применением бринзоламида и тимолола [10].

Медианы остроты зрения в течение всего срока наблюдения значительно не изменились в обеих группах ($p > 0,05$).

При выполнении периметрии у пациентов, получавших комбинированный препарат Азарга, установлено значимое увеличение медианы стандартного отклонения паттернов светочувствительности сетчатки в центральной зоне (30 градусов) на 5% ($p = 0,041$). В группе сравнения данный показатель так же изменился значимо на 5% ($p = 0,047$), однако динамика носила отрицательный характер.

Установлено улучшение скоростных показателей кровотока в центральной артерии сетчатки в 46 (95,8%) глазах, получавших Азаргу. Увеличение медианы диастолического тока крови в ЦАС с исходной 4,6 см/с до 5,1 см/с к 12 неделям наблюдения на фоне ускорения медианы систолической скорости на 0,7 см/с, подтверждает известный факт об эффекте вазодилатации, распространяющемся на этот сосуд при мест-



ном применении компонента бринзоламид [8]. К тому же скорости кровотока по орбитальным сосудам обратно коррелируют с величиной внутриглазного давления и снижение последнего облигатно ведет к улучшению гемодинамики.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования, где изучалась скорость тока крови по ЦАС при компенсации офтальмотонуса на фоне инстилляций бринзоламида и дорзоламида. Авторы установили ускорение диастолического тока крови в ЦАС с $3,18 \pm 1,05$ до $4,78 \pm 1,21$ см/сек на фоне незначительных изменений систолического кровотока при местном применении бринзоламида [3].

Установленное нами уменьшение пульсационного индекса ЦАС при лечении Азаргой в значительной степени отражает терапевтический профиль компонента бринзоламид, как средства, способного расширять просвет ЦАС у пациентов с глаукомой на фоне нормализованного ВГД. Значимое снижение индекса (на 18,7%, $p < 0,001$) свидетельствовало о снижении сосудистого сопротивления току крови в этом сосуде на фоне нормализации офтальмотонуса.

Улучшение зрительных функций у пациентов I группы с псевдоэксфолиативной глаукомой мы связываем, кроме нормализации ВГД, со способностью препарата Азарга улучшать гемомикроциркуляцию в глазу.

Внимание уделялось и местной переносимости препаратов. Временное затуманивание зрения после инстилляций отмечалось в четырех глазах, получавших Азаргу, но только в первый месяц применения, с течением времени была установлена тенденция к уменьшению степени выраженности этого побочного явления. Частота кратковременного жжения (5–10 сек.), которое возникало сразу после инстилляций препаратов была сопоставима в обеих группах.

Из 35 пациентов 29 (82,9%) завершили двухгодичное наблюдение. Из I группы у одного пациента не было достигнуто компенсации ВГД, в связи с чем была проведена эскалация терапии. Одному больному из II группы выполнена двусторонняя лазерная хирургия в течение первых 3-месяцев, в остальных случаях с достижением целевого давления режим инстилляций не менялся. Четыре человека (по 2 из каждой группы) выбыли из исследования из-за несоблюдения режима посещений офтальмолога.

Таким образом, исследование показало, что включение фиксированной комбинации бринзоламида 1% и тимолола 0,5% в лечение больных ПЭГ оказывает выраженное гипотензивное действие, способствует стабилизации зрительных функций. Установлена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. Применение Азарга



в комплексной терапии глаукомы является патогенетически обоснованной лечебной технологией, поскольку препарат сочетает как свойства β -адреноблокаторов, так и ингибиторов карбоангидразы.

Заключение

Проведенное двухлетнее рандомизированное сравнительное исследование свидетельствует, что фиксированная комбинация 1% бринзоламида и 0,5% тимолола способствует снижению внутриглазного давления до целевых уровней в среднем на 20% от исходного значения у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой.

Комбинированный препарат Азарга улучшает скоростные показатели кровотока и пульсационный индекс центральной артерии сетчатки, что в совокупности с нормализацией офтальмотонуса увеличивает центральную светочувствительность сетчатки.

Стойкий гипотензивный эффект и отсутствие побочных действий свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Азарга в терапии псевдоэксфолиативной глаукомы.

Литература:

1. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов // Клин. офтальмология. – 2007. – Т. 8. – № 4. – С. 176–181.
2. Куриленко А.Н., Бобр Т.В., Рожко Ю.И. Клиническая эффективность комбинированного препарата Азарга в лечении глаукомы // Ars Medica. – 2010. – № 13. – С. 239–244.
3. Лоскутов И.А. и др. Сравнительные характеристики двух ингибиторов карбоангидразы по их воздействию на гемодинамику глаза // Глаукома. – 2002. – № 2. – С. 35–38.
4. Лоскутов И.А. Клиническая значимость местного ингибитора карбоангидразы тросопта // Глаукома. – 2009. – № 1. – С. 36–39.
5. Рынок лекарственных средств офтальмологического назначения // Офтальмология в Беларуси. – 2011. – № 3. – С. 14–16.
6. Karger R.A. et al. Estimated incidence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Olmsted County, Minnesota // J. Glaucoma. – 2003. – Vol. 12. – № 3. – P. 193–197.
7. Moreno-Montanes J. et al. Intraocular pressure asymmetry and related factors in pseudoexfoliative syndrome // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. – 2002. – Vol. 77. – № 6. – P. 309–313.
8. Noergaard M. Dorzolamide increases retinal oxygen tension after branch retinal vein occlusion // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49. – P. 1136–1141.
9. Ritch R., Schlotzer-Schrehardt U., Konstas A. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? // Progr. Ret. Eye Res. – 2003. – Vol. 22. – P. 253.
10. 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. – P. 116.