

Опыт двухлетнего применения фиксированной комбинации 1% бринзоламида и 0,5% тимолола при псевдоэксfolиативной глаукоме

Ю.И. Рожко, Л.Н. Марченко¹

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

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

2 year experience of usage of fixed combination of 1% brinzolamide and 0.5% timolol in pseudoexfoliative glaucoma

Yu.I. Rozhko, L.N. Marchenko

**Republic research and practice center of radiation medicine and human ecology, Gomel
Belorussian State Medical University, Minsk**

Purpose: to make comparative analysis of Azarga and Timolol effects in pseudoexfoliative glaucoma (PEG).

Materials and methods: patients with PEG were divided into 2 groups, receiving Azarga and Timolol. Beside standard ophthalmologic examination gonioscopy, duplex scanning was performed. Examinations were made before treatment and repeated in 4,8,12 weeks and 1 year after beginning of treatment.

Results and conclusion: 35 patients with PEG were included, average age 59 years. Fixed combination of brinzolamide and timolol lowered IOP level by 20% from baseline. Blood flow indices and pulse index of central retinal arteria were improved, therefore retinal sensitivity increased. Evident hypotensive effect and absence of complication show the clinical importance of Azarga in PEG treatment.

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, 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 б-блокаторами. Когда лечение больных, у которых ВГД не контролировалось инстилляциями 0,5% тимолола, дополняли двукратными закапываниями сезоламида, после 2 нед. 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 препарата Азарга® за первое полугодие 2011 г. составил 458 тыс. долларов (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-ю позицию [5].

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

Материалы и методы

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

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз ПЭГ, наличие письменного согласия на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: интраокулярное вмешатель-

ство хотя бы на одном глазу, терминальная глаукома, непереносимость или повышенная чувствительности к компонентам препарата, тяжелые обструктивные заболевания легких, синусовая брадикардия, выраженная сердечная недостаточность, любое заболевание роговицы, препятствующее тонометрии.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 24 пациента (48 глаз) применяли препарат Азарга® 2 раза/день утром и вечером; 2-я группа (группа сравнения) – 11 человек (22 глаза) инстиллировали Тимолол 0,5% 2 раза/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 высчитывался градиент асимметрии – условная величина, характеризующая разницу между стадиями глаукомы в глазах одного больного. Отсутствие глаукомы – 0, 1-я стадия – 1, 2-я стадия – 2, 3-я стадия – 3. Таким образом, если у больного в одном глазу фиксировалась далеко зашедшая стадия, а в 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 нед. – 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 нед. 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 мес. 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 нед. применения у пациентов 1-й группы давление снизилось на 15,8% (медиана – 16, $p<0,001$), через 8 нед. – на 21,1% (медиана – 15, $p<0,001$), через 12

нед. – на 18,4% (медиана – 15,5 мм рт. ст., $p < 0,001$) от исходного уровня. При инстилляциях Тимолола в группе сравнения ВГД также снизилось значимо ($p < 0,05$) – 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 1-й группе составила 15 мм рт. ст., во второй – 17 мм рт. ст.

К концу срока наблюдения медиана давления при инстилляциях фиксированной комбинации 1% бринзоламида и 0,5% тимолола снизилась на 4 мм рт. ст., при лечении тимололом – на 2 мм рт. ст. Установленная 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 1-й группе были ниже перцентили во 2-й группе. Межквартильный размах давления при лечении тимололом в глазах 2-й 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, 1-я из которых инстиллировала фиксированную комбинацию бринзоламида 1% и тимолола 0,5%, 2-я – тимолол 0,5%, 3-я – Азопт. Авторы делают вывод о преимуществе фиксированной комбинации бринзоламида 1% и тимолола 0,5% в понижении ВГД в сравнении с раздельным применением бринзоламида и тимолола [10].

Медианы остроты зрения в течение всего срока наблюдения значимо 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°) на 5% ($p = 0,041$). В группе сравнения данный показатель также изменился значимо на 5% ($p = 0,047$), однако динамика носила отрицательный характер.

Установлено улучшение скоростных показателей кровотока в центральной артерии сетчатки в 95,8% случаев (46 глаз) при терапии препаратом Азарга®. Увеличение медианы диастолического тока крови в ЦАС с исходной 4,6 см/с до 5,1 см/с к 12 нед. наблюдения на фоне ускорения медианы систолической скорости на 0,7 см/с подтверждает известный факт об эффекте вазодилатации, распространяющемся на этот сосуд при местном применении компонента бринзоламид [8]. К тому же скорости кровотока по орбитальным сосудам обратно коррелируют с величиной ВГД, и снижение последнего облигатно ведет к улучшению гемодинамики.

Полученные авторами данные сопоставимы с результатами исследования, где изучалась скорость тока крови по ЦАС при компенсации офтальмотонуса на фоне инстилляций бринзоламида и дорзоламида. Авторы устано-

вили ускорение диастолического тока крови в ЦАС с $3,18 \pm 1,05$ до $4,78 \pm 1,21$ см/с на фоне незначительных изменений систолического кровотока при местном применении бринзоламида [3].

Установленное авторами уменьшение пульсационного индекса ЦАС при лечении Азаргой® в значительной степени отражает терапевтический профиль компонента бринзоламид как средства, способного расширить 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 1-й 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 препарата Азарга® отмечалось в 4 глазах, 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 1-й группы у одного пациента не было достигнуто компенсации ВГД, в связи с чем была проведена эскалация терапии. Одному больному из 2-й группы выполнена двусторонняя лазерная хирургия в течение первых 3 мес., 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. Установлены хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. Применение Азарги® в комплексной терапии глаукомы является патогенетически обоснованной лечебной технологией, поскольку препарат сочетает свойства как β -адреноблокаторов, так и ингибиторов карбоангидразы.

Заключение

Проведенное двухлетнее рандомизированное сравнительное исследование свидетельствует, что фиксированная комбинация 1% бринзоламида и 0,5% тимолола способствует снижению ВГД 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 гемоциркуляцию 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.