

УДК 617.7-007.681-085

Эффективность фиксированных комбинаций 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат по сравнению с 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Завгородняя Н. Г.^{1,2}, Безденежная О. А.^{1,2}, Безденежный С. В.²

¹ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», г. Запорожье, Украина

²Клиника современной офтальмологии «Визус», г. Запорожье, Украина

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты изучения эффективности фиксированных комбинаций 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат по сравнению с 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеата у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Обследовано 30 пациентов (50 глаз) с ПОУГ, которым назначали глазные капли указанных препаратов в различных комбинациях. Обследование включало компьютерную статическую периметрию и компьютерную сфигмографию. Установлено, что назначение фиксированных комбинаций 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеата и 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеата обеспечивает клинически значимое снижение внутриглазного давления относительно исходных данных на 31 и 32 % соответственно. Определено, что комбинация 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат имеет более выраженное нейропротекторное действие по сравнению с 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат за счет улучшения микроциркуляции.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, фиксированные комбинации гипотензивных препаратов.

Глаукома по-прежнему остается одной из главных причин слепоты и слабослышания в мире. В 2010 г. по всему миру насчитывалось около 60 миллионов пациентов, имеющих данную патологию, к 2020 г. ожидается рост количества больных до 80 млн [1]. Динамика заболеваемости по глаукоме в Украине также является неутешительной. Так, за период с 2001 по 2010 гг. рост показателя распространенности глаукомы составил 38,9 %, заболеваемости – 31,3 % [2].

Повышенное внутриглазное давление (ВГД) признается в качестве важнейшего фактора риска, способствующего развитию и прогрессированию глаукомы. Лечение данного заболевания в первую очередь направлено на снижение ВГД до толерантного уровня. Как правило, уже через 5 лет после диагностирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) больные получают лечение двумя и более препаратами [3].

Возможность применения фиксированных комбинаций, то есть объединение гипотензивных препаратов с разным механизмом действия «в одном флаконе», позво-

ляет достичь более выраженного гипотензивного эффекта, удобства в применении. У них отсутствует эффект вымывания, а также снижено количество побочных эффектов за счет уменьшения числа инстилляций [4, 5]. Все это способствует повышению комплаентности пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы – оценить эффективность фиксированных комбинаций 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат по сравнению с 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат у пациентов с ПОУГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кафедры глазных болезней ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины» в клинике современной офтальмологии «Визус». Под наблюдением находилось 30 пациентов (50 глаз) с ПОУГ в возрасте 49–86 лет, из них 18 женщин и 12 мужчин.

Критериями включения в исследование были верифицированный диагноз «глаукома» и наличие письменного согласия на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: терминальная глаукома, непереносимость или повышенная чувствительности к компонентам препарата, тяжелые обструктивные заболевания легких, синусовая брадикардия, выраженная сердечная недостаточность, любое заболевание роговицы, препятствующее тонометрии.

До начала исследования были отменены гипотензивные препараты местного действия не менее чем на 1 неделю.

Пациенты в зависимости от назначаемых препаратов были поделены на две группы. В первой группе 15 больным с ПОУГ (25 глаз) в течение 1 месяца назначались инстилляции фиксированной комбинации 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат (АЗАРГА, Alcon), затем по истечении указанного времени без перерыва в лечении переводили на инстилляции 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат (ЛАНОТАН-Т, Фармак). Последний препарат больные принимали также в течение 1 месяца. Пациенты второй группы в начале получали 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат, а через 1 месяц были переведены на инстилляции 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадиям глаукомы, исходным показателям ВГД, гемодинамики и зрительных функций. Обследование пациентов проводилось до начала лечения, через 1 и через 2 месяца после начала терапии.

Комплекс обследования помимо офтальмологических методик включал компьютерную статическую периметрию на автоматизированном сферопериметре PTS-910 (производства OPTOPOL, Польша) по методике FastThreshold (ускоренная пороговая). Для статистической обработки данных использовали суммарную центральную чувствительность сетчатки (СЧС) (дБ), определяемую в зоне до 10°

(СЧС 0–10°), суммарную периферическую чувствительность сетчатки (дБ) – от 11 до 50° (СЧС 11–50°), а также суммарную чувствительность сетчатки (дБ), рассчитанную по всей площади исследования (от 0 до 50°) (СЧС 0–50°). Также проводили компьютерную сфигмографию на аппарате GlauTest-60 (Россия) с измерением минутного объема кровотока и показателя оттока внутриглазной жидкости. Пациенты, получавшие медикаментозное лечение по поводу сопутствующей патологии, продолжали его в том же объеме на протяжении всего исследования.

У пациентов с гипертонической болезнью артериальное давление (АД) было нормализовано и стабилизировано регулярным приемом гипотензивных препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Средние цифры АД у пациентов с ПОУГ составили $128 \pm 10 / 80 \pm 8$ мм рт. ст. ($M \pm \sigma$).

Из сопутствующей глазной патологии наиболее часто встречались гипертоническая и атеросклеротическая ангиопатии сетчатки (42 глаза, 84 %), начальная катаракта (33 глаза, 66 %), нарушение рефракции (36 глаза, 72 %), возрастная макулопатия (12 глаз, 24 %).

Проверку данных на нормальность проводили при помощи критериев Колмагорова-Смирнова и Вальда-Вольфовица. В случае приближенно нормального распределения центральные тенденции и рассеяния количественных признаков описывались средним значением (M) и средним квадратичным отклонением (σ) в формате $M \pm \sigma$. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих приближенно нормального распределения, описывались медианой (Me) и интерквартильным размахом (25–75-й процентиля) ($Me (X_{0,25} - X_{0,75})$).

Для сравнения трех и более независимых групп по одному количественному или порядковому признаку применяли критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения повторных измерений применяли критерий Фридмана. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Статистическую и графическую обработку полученных результатов проводили на компьютере Celeron 2,0 с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0 и MedCalc 11.6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения у всех пациентов отсутствовала компенсация ВГД. После назначения инстилляций препаратов как в первой, так и во второй группах наблюдали существенное статистически значимое снижение ВГД. Так, у пациентов, принимавших 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат, ВГД с $27,8 \pm 0,8$ мм рт. ст. уменьшилось до $19,0 \pm 0,4$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), то есть на 32 %; у больных второй группы, получавших инстилляцию 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат, отмечено снижение ВГД с $27,3 \pm 0,6$ мм рт. ст. до $18,9 \pm 0,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), что составило 31 %. При смене препарата через 1 месяц ВГД в первой группе составило $18,7 \pm 0,4$ мм рт. ст., во второй – $19,4 \pm 0,31$ мм рт. ст. Динамика ВГД на фоне лечения наглядно представлена на рисунке 1.

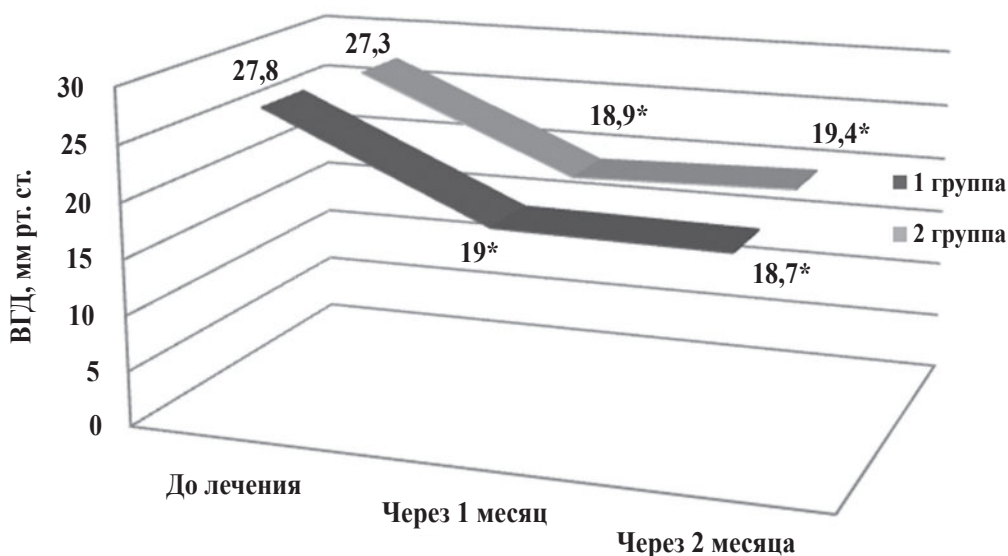


Рисунок 1

Динамика ВГД у пациентов с ПОУГ на фоне лечения

Примечание. *Отличается от исследования до лечения на уровне $p < 0,05$.

Как известно, снижение ВГД приводит к повышению перфузионного давления за счет снижения периферического сопротивления [6, 7]. В нашем исследовании это еще раз подтверждается: у пациентов обеих групп наблюдалось статистически значимое повышение минутного объема кровотока (МОК) при инстилляциях гипотензивных препаратов, однако изменение этого показателя было различным в зависимости от применяемого препарата.

Таким образом, в первой группе через месяц после начала приема 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат было зафиксировано повышение МОК с 823 ± 177 до 935 ± 157 мм³/минуту, то есть на 12 % ($p < 0,05$). Последующий переход на инстилляцию 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат сопровождался дальнейшим статистически значимым повышением МОК до 1103 ± 166 мм³/минуту, то есть еще на 15 % ($p < 0,05$).

Во второй группе наблюдался следующий результат: через 1 месяц после начала приема комбинации 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат регистрировалось увеличение МОК с 819 ± 198 до 1109 ± 230 мм³/минуту ($p < 0,05$), что составило 26 %, при изменении лечения на 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат отмечено статистически значимое снижение МОК до 891 ± 184 мм рт. ст. ($p < 0,05$), то есть на 20 %, но данный показатель все равно был статистически значимо выше такового до начала терапии. Динамика МОК на фоне терапии представлена на рисунке 2.

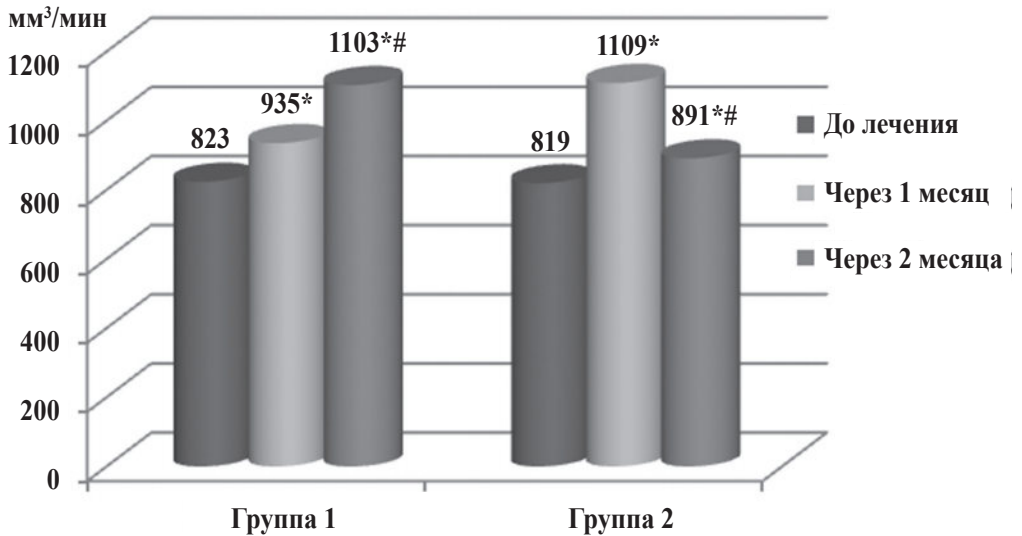


Рисунок 2

Динамика МОК на фоне терапии у пациентов с ПОУГ

Примечание: *Отличается от исследования до лечения на уровне $p < 0,05$; #отличается от исследования, проведенного через 1 месяц после начала лечения, на уровне $p < 0,05$.

Так как и в первом, и во втором изучаемых фиксированных препаратах содержится 0,5 % тимолола малеат, а степень снижения ВГД статистически значимо не отличалась, то разницу во влиянии на глазной кровоток можно объяснить воздействием вторых составляющих комбинаций. Именно за счет наличия в препарате 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат аналога простагландина $F_2\alpha$, обладающего способностью улучшать микроциркуляцию, происходит более существенное повышение МОК у пациентов, принимавших данный препарат, по сравнению с больными, инстиллировавшими 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат.

Это проявилось в разной степени влияния на зрительные функции. Так, в первой группе через 1 месяц после начала инстилляций 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат СЧС 0–50° повысилась с 1825 (913–2769) до 2027 (1178–2939) дБ, то есть на 10 %. Последующий переход на 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат сопровождался статистически значимым приростом СЧС 0–50° еще на 9 % (до 2217 (1304–2934) дБ).

Во второй группе через 1 месяц приема 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат СЧС 0–50° увеличилась с 1988 (958–2354) до 2293 (1151–2592) дБ, то есть на 14 %. Замена препарата на 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат проявилась небольшим, но статистически значимым снижением данного показателя на 4 %. Детальная динамика изменений СЧС показана на рисунке 3.

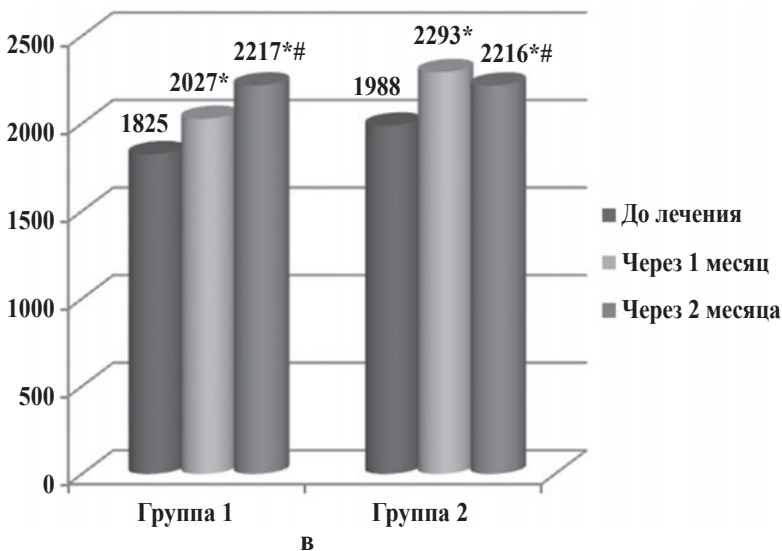


Рисунок 3
Динамика суммарной чувствительности сетчатки в обеих группах в зонах: а) 0-10°; б) 11-50°; в) 0-50°
 Примечание. *Отличается от исследования до лечения на уровне $p < 0,05$; #отличается от исследования, проведенного через 1 месяц после начала лечения, на уровне $p < 0,05$.

Также на фоне лечения наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение остроты зрения (таблица 1), снижение порога электрической чувстви-

ности по фосфену (ПЭЧФ) и увеличение критической частоты исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ), что указывает на улучшение нервной проводимости зрительно-нервного анализатора (таблица 2).

Таблица 1

Динамика остроты зрения у пациентов с ПОУГ на фоне лечения ($M \pm \sigma$)

Показатель		Группа 1	Группа 2
Острота зрения с коррекцией	До лечения	0,77 ± 0,27	0,76 ± 0,31
	Через 1 месяц	0,85 ± 0,21*	0,82 ± 0,29*
	Через 2 месяца	0,86 ± 0,22*	0,81 ± 0,29*

Примечание. *Отличается от исследования до лечения на уровне $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика ПЭЧФ и КЧИМФ у пациентов с ПОУГ на фоне лечения ($Me (X_{0,25}-X_{0,75})$)

Показатель		Группа 1	Группа 2
Острота зрения с коррекцией	До лечения	0,9 (0,6–1,0)	0,95 (0,59–1,0)
	Через 1 месяц	0,95 (0,65–1,0)*	1,0 (0,69–1,0)
	Через 2 месяца	0,95 (0,85–1,0)*	0,95 (0,73–1,0)
ПЭЧФ	До лечения	95 (67–261)	82 (61–279)
	Через 1 месяц	78 (60–123)*	65 (57–115)
	Через 2 месяца	65 (50–103)*#	67 (59–142)
КЧИМФ	До лечения	45 (37–56)	50 (40–55)
	Через 1 месяц	55 (44–60)*	60 (49–65)
	Через 2 месяца	60 (49–60)*#	58 (45–60)

Примечание. *Отличается от исследования до лечения на уровне $p < 0,05$ (по критерию Фридмана); #отличается от исследования, проведенного через 1 месяц после начала лечения, на уровне $p < 0,05$ (по критерию Фридмана).

ВЫВОДЫ

1. Фиксированные комбинации 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат и 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат обладают выраженным гипотензивным эффектом, обеспечивая клинически значимое снижение ВГД в сравнении с базовым уровнем на 31 и 32 % соответственно, что отвечает современным требованиям к гипотензивной терапии.

2. Комбинация 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимолола малеат обладает более выраженным нейропротекторным действием по сравнению с 1 % бринзоламид / 0,5 % тимолола малеат за счет улучшения микроциркуляции, что проявилось в статистически значимом приросте минутного объема кровотока и суммарной чувствительности сетчатки, остроты зрения, порога и лабильности зрительно-нервного анализатора по фосфену.

Ефективність фіксованих комбінацій 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимололу малеат у порівнянні з 1 % брінзоламід / 0,5 % тимололу малеат у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою

Завгородня Н. Г.^{1,2}, Безденежна О. О.^{1,2}, Безденежний С. В.²

¹ГУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна

²Клініка сучасної офтальмології «Візус», м. Запоріжжя, Україна

Резюме. У роботі представлено результати вивчення ефективності фіксованих комбінацій 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимололу малеат у порівнянні з 1 % брінзоламід / 0,5 % тимололу малеат у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ). Обстежено 30 пацієнтів (50 очей) із ПВКГ, яким назначали очні краплі зазначених препаратів у різних комбінаціях. Обстеження містило комп'ютерну статичну периметрію та комп'ютерну сфігмографію. Установлено, що призначення фіксованих комбінацій 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимололу малеат і 1 % брінзоламід / 0,5 % тимололу малеат забезпечує клінічно значуще зниження внутрішньоочного тиску відносно вихідних даних на 31 і 32 % відповідно. Зазначено, що комбінація 0,005 % латанопрост / 0,5 % тимололу малеат має більш виражену нейропротекторну дію в порівнянні з 1 % брінзоламід / 0,5 % тимололу малеат за рахунок поліпшення мікроциркуляції.

Ключові слова: первинна відкритокутова глаукома, фіксовані комбінації гіпотензивних препаратів.

Efficiency of 0.005 % latanoprost / 0.5 % timolol maleate fixed combinations, compared with 1 % brinzolamide / 0.5 % timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma

Zavhorodnia N. H.^{1,2}, Bezdenezhna O. O.^{1,2}, Bezdenezhnyi S. V.²

¹SI «Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhia, Ukraine

²Clinic of Modern Ophthalmology «Visus», Zaporizhia, Ukraine

SUMMARY

Objective. To evaluate the efficiency of 0.005 % latanoprost / 0.5 % timolol maleate fixed combinations, compared with 1 % brinzolamide / 0.5 % timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

Methods. In this study 50 eyes of 30 patients with POAG were examined. Fifteen patients (25 eyes) were appointed instillation by 1 % brinzolamide / 0.5% timolol maleate (AZARGA, Alcon) within 1 month, then without a break in the treatment they were

switched to 0.005 % latanoprost / 0.5 % timolol maleate (LANOTAN-T, Farmak) also for 1 month. Patients of the second group opposite at the beginning of treatment were appointed instillation by 0.005 % latanoprost / 0.5 % timolol maleate, and after 1 month were switched to the instillation of 1 % brinzolamide / 0.5 % timolol maleate.

Complex examination in addition to general ophthalmological methods included computer static perimetry and computer sphygmography.

Results. The appointment of a fixed combinations of 0.005 % latanoprost / 0.5 % timolol maleate and 1 % brinzolamide / 0.5 % timolol maleate provides a clinically significant decrease in intraocular pressure from baseline level by 31 and 32 %, respectively.

It has been found that the combination of 0.005 % latanoprost / 0.5 % timolol maleate has more expressed neuroprotective effects compared with 1 % brinzolamide / 0.5 % timolol maleate due to improvement of microcirculation.

Keywords: primary open-angle glaucoma, fixed combinations of antihypertensive drugs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quigley H. A., Broman A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*. 2006; (90): 262–267.
2. Веснина Н. А. Простагландины в комплексном лечении глаукомной нейрооптикопатии / Н. А. Веснина, Н. А. Кудинова-Савченко, Т. А. Саар // Сучасні медичні технології. – № 2. – 2012. – С. 44–45.
3. Kass M. A., Heuer D. K., Higginbotham E. J., Johnson C. A., Keltner J. L., Miller J. P., Parrish R. K. 2nd, Wilson M. R., Gordon M. O. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2002; (120): 701–713.
4. Fogagnolo P., Rossetti L. Medical treatment of glaucoma: Present and future. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2011; (20): 947–959.
5. Rasmussen C. A., Kaufman P. L. Novel therapeutic approaches for glaucoma. *Drugs of the Future*. 2011; (36): 287–300.
6. Barbón-García J. J., Alvarez-Suárez M. L. Paracentesis and ocular massage as treatment of central retinal artery occlusion. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2007; (82): 657–659.
7. Завгородняя Н. Г. Непосредственные и отдаленные результаты лечения хронической ишемической оптической нейропатии с применением местной гипотензивной терапии / Н. Г. Завгородняя, О. А. Безденежная, С. В. Безденежный // Офтальмологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 26–30.

REFERENCES

1. Quigley H. A., Broman A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*. 2006; (90): 262–267.
2. Vesnina N. A., Kudinova-Savchenko N. A., Saar T. A. Prostaglandins in treatment of glaucoma neuroopticopathy. *Suchasni medichni tehnologiyi* [Modern medical technology]. 2012; (2): 44–45 (in Russian).
3. Kass M. A., Heuer D. K., Higginbotham E. J., Johnson C. A., Keltner J. L., Miller J. P., Parrish R. K. 2nd, Wilson M. R., Gordon M. O. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2002; (120): 701–713.
4. Fogagnolo P., Rossetti L. Medical treatment of glaucoma: Present and future. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2011; (20): 947–959.
5. Rasmussen C. A., Kaufman P. L. Novel therapeutic approaches for glaucoma. *Drugs of the Future*. 2011; (36): 287–300.

6. Barbón-García J. J., Alvarez-Suárez M. L. Paracentesis and ocular massage as treatment of central retinal artery occlusion. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2007; (82): 657–659.

7. Zavorodnia N. H., Bezdenezhna O. O., Bezdenezhnyi S. V. Immediate and long-term results of treatment of chronic ischemic optic neuropathy with local application of antihypertensive therapy. *Oftalmologicheskij zhurnal* [Journal of Ophthalmology]. 2012; (2): 26–30.

Рецензент: Веселовська Н. М., д-р мед. наук

Стаття надійшла в редакцію 05.08.2015 р.