

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-52-60>



Эффективность и безопасность гипотензивной терапии первичной глаукомы отечественным дженериком фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола

С.Ю. Петров , О.М. Калинина, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова, Л.В. Якубова, Л.В. Василенкова, С.М. Косакян, О.И. Маркелова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Цель работы — сравнительное изучение эффективности и безопасности применения у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) воспроизведенного препарата Дорзиал плюс — аналога референтного оригинального препарата Косопт®. **Материалы и методы.** В исследование включено 80 пациентов обоих полов в возрасте 55–75 лет с впервые выявленной ПОУГ начальной и развитой стадий с некомпенсированным внутриглазным давлением (ВГД), из них 40 пациентов (группа исследования) получали препарат Дорзиал плюс и 40 пациентов (группа сравнения) — референтный препарат (Косопт®). Гипотензивную эффективность препаратов в обеих группах оценивали с помощью портативного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия) по снижению офтальмотонуса от исходного уровня в сроки неделя, 1 и 3 мес. **Результаты.** В обеих группах скрининг показал сопоставимые средние величины ВГД: $26,7 \pm 3,2$ мм рт. ст. в группе с референтным препаратом и $27,4 \pm 2,8$ мм рт. ст. в группе с Дорзиалом плюс. Спустя неделю терапии в группе с Косоптом офтальмотонус значительно снизился — на 33% (до $17,9 \pm 3,2$ мм рт. ст.), в группе с Дорзиалом плюс — на 31% (до $18,9 \pm 1,7$ мм рт. ст.). Через месяц инстилляционного режима зафиксировано некоторое повышение P_0 , примерно на 3% в обеих группах (до $18,7 \pm 2,3$ и $19,7 \pm 2,0$ мм рт. ст.). К концу срока наблюдения (3 мес) уровень снижения ВГД по сравнению с исходным оставался практически тем же самым, составив 30 и 29% (до $18,6 \pm 1,8$ и $19,5 \pm 2,3$ мм рт. ст.). Состояние глазной поверхности показало слабоотрицательную динамику времени разрыва слезной пленки и индекса OSDI в группе с референтным препаратом, проявившуюся в течение 3 мес терапии. В исследуемой группе при терапии бесконсервантным препаратом, содержащим увлажняющий компонент — гиалуронат натрия, отмечена значимая положительная динамика индекса OSDI, проявляемая сравнительной реструктуризацией степени выраженности оцениваемых признаков. **Заключение.** Препарат Дорзиал плюс снижает офтальмотонус у пациентов с ПОУГ в среднем на 30% от исходного уровня, что по гипотензивной эффективности сопоставимо с оригинальной фиксированной комбинацией Косопт. Анализ переносимости исследуемого препарата демонстрирует значимую положительную динамику состояния глазной поверхности уже в течение 3 мес терапии.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; прогрессирование глаукомы; комбинированная терапия глаукомы; бесконсервантная терапия глаукомы

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Петров С.Ю., Калинина О.М., Журавлева А.Н., Филиппова О.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В., Косакян С.М., Маркелова О.И. Эффективность и безопасность гипотензивной терапии первичной глаукомы отечественным дженериком фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 52–60. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-52-60>

Effectiveness and safety of hypotensive therapy of primary glaucoma with a Russian generic fixed combination of dorzolamide and timolol

Sergey Yu. Petrov , Olga M. Kalinina, Anastasia N. Zhuravleva, Olga M. Filippova, Lia V. Yakubova, Ljubov V. Vasilenkova, Srbui M. Kosakyan, Oksana I. Markelova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
glaucomatosis@gmail.com

Purpose: a comparative study of the efficacy and safety of the generic drug Dorzial Plus, an analogue of the original reference drug Cosopt®, in patients with primary open-angle glaucoma (POAG). **Material and methods.** The study involved 80 patients of both sexes aged 55–75 with newly diagnosed POAG of the initial and advanced stages with uncompensated intraocular pressure (IOP), of which 40 patients (study group) received Dorzial Plus and 40 patients (comparison group) received the reference drug (Cosopt®). Hypotensive efficacy of the drugs in both groups was assessed using a portable ophthalmic tonometer Icare PRO (Finland) by reducing IOP from the initial level after 1 week, 1 month and 3 months of treatment. **Results.** In both groups, the screening showed comparable average IOP values: 26.7 ± 3.2 mm Hg in the reference drug group and 27.4 ± 2.8 mm Hg in the Dorzial Plus group. After 1 week of therapy with Cosopt, IOP showed a significant decrease of 33% (reduction to 17.9 ± 3.2 mm Hg), while the group receiving Dorzial Plus demonstrated a 31% decrease (reduction to 18.9 ± 1.7 mm Hg). After 1 month of the instillation regimen, a slight increase in P_0 (of about 3%) was recorded in both groups (increase to 18.7 ± 2.3 and 19.7 ± 2.0 mm Hg, respectively). By the end of the 3 months' follow-up period, IOP decrease level with respect to the baseline remained practically the same, amounting to 30 and 29% (up to 18.6 ± 1.8 and 19.5 ± 2.3 mm Hg, respectively). The state of the ocular surface showed a slightly negative dynamics of tear film rupture time and OSDI index in the reference drug group, which could be observed throughout 3 months of therapy. In the study group, therapy with preservative-free drug containing a moisturizing agent (sodium hyaluronate) revealed a significantly changed OSDI index, manifesting itself in restructured severity of the evaluated features. **Conclusion.** Dorzial Plus reduces IOP in POAG patients by an average of 30% of the baseline, so that its hypotensive efficacy is comparable to the original fixed combination Cosopt. The tolerability analysis of the study drug demonstrates a significant positive dynamic of the state of the ocular surface as soon as 3 months after therapy start.

Keywords: primary open-angle glaucoma; progression of glaucoma; combination therapy of glaucoma; preservative-free glaucoma therapy

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Petrov S.Yu., Kalinina O.M., Zhuravleva A.N., Filippova O.M., Yakubova L.V., Vasilenkova L.V., Kosakyan S.M., Markelova O.I. Effectiveness and safety of hypotensive therapy of primary glaucoma with a Russian generic fixed combination of dorzolamide and timolol. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 52-60 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-52-60>

В связи с увеличением продолжительности жизни населения и развитием высокотехнологичных методов ранней диагностики глаукомы ожидается, что к 2030 г. число пациентов с этим диагнозом может составить более 120 млн человек [1, 2]. По данным ВОЗ, каждый год количество больных глаукомой увеличивается на 600 тыс. человек [3].

У 60% пациентов с глаукомой и глазной гипертензией медикаментозная терапия эффективна в достижении целевого внутриглазного давления (ВГД). При этом значительная часть пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, имеет развитую или далеко зашедшую стадию болезни и, как правило, нуждается в назначении двух или трех антиглаукомных препаратов для снижения ВГД на 30–35% от исходного уровня, что признано доказанным условием для предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [4]. В исследовании CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) 75% пациентов с впервые диагностированной первичной глаукомой получали несколько препаратов для контроля ВГД уже через 2 года от начала лечения [5].

Чтобы обеспечить соблюдение приверженности лечению у таких пациентов (по наблюдениям многих исследователей, она редко превышает порог в 50%), требуется назначение комбинированных препаратов [4].

В 2008 г. в России первой коммерчески доступной для клинического применения стала фиксированная комбинация (ФК), в состав которой входит ингибитор карбоангидразы местного действия (дорзоламид 2%) и неселективный антагонист α -адренорецепторов (тимолол 0,5%). И дорзоламид, и тимолол являются эффективными гипотензивными препаратами, которые давно используются в офтальмологической практике; при одновременном применении они оказывают аддитивный эффект. Эффективность ФК дорзоламид/тимолол превышает таковую при монотерапии индивидуальными компонентами и аналогична сочетанной терапии входящими в ее состав лекарственными средствами [6]. Максимальное снижение офтальмотонуса может составлять до 40% от исходного уровня [7].

Таким образом, ФК дорзоламид/тимолол может рассматриваться как полноценная альтернатива ана-

логам простагландинов в качестве терапии первого выбора.

Результаты ряда клинических исследований пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) указывают на то, что при местном применении ФК дорзоламид/тимолол улучшает некоторые показатели глазного кровотока (благодаря эффектам дорзоламида) [6].

Постмаркетинговые исследования подтвердили хороший профиль безопасности ФК дорзоламид/тимолол у больных ПОУГ. Так, местные побочные эффекты развиваются примерно в 3,1% случаев в виде чувства жжения и местных аллергических реакций; значимых системных нежелательных явлений у препарата не выявлено [8, 9].

В клинической практике накоплен значительный опыт применения ФК дорзоламид/тимолол, подтверждающий ее преимущества в эффективности, переносимости и удобстве использования для пациентов при сравнении с изолированным назначением составляющих эту комбинацию лекарственных средств.

Местная гипотензивная терапия, являющаяся доказанной эффективной стратегией лечения глаукомы, нередко ассоциируется с симптомами воспаления, аллергическими реакциями, нарушением стабильности прероговичной слезной пленки, дисфункцией мейбомиевых желез и другими разнообразными клиническими проявлениями синдрома «сухого глаза» (ССГ), объединяемыми в настоящее время термином «заболевания поверхности глаза» [10].

По данным разных авторов, частота развития ССГ у взрослых больных с ПОУГ колеблется в широком диапазоне от 11 до 100%. Большинство авторов ведущим фактором развития ССГ у больных с глаукомой считают инстилляцию гипотензивных препаратов, содержащих консерванты, в особенности бензалкония хлорид (БАХ), концентрация которого варьирует от 0,002 до 0,004% [11, 12].

При этом выраженность симптомов ССГ коррелирует не только с количеством используемых препаратов, но и длительностью лечения [13].

Дозозависимое и кумулятивное токсическое действие консервантов в результате длительного использования антиглаукомных капель приводит к изменениям конъюнктивальной поверхности глаза, напоминая плоскоклеточную метаплазию, и может провоцировать иммуновоспалительные реакции в трабекулярных клетках [14, 15], что отрицательно сказывается на исходе антиглаукоматозных фильтрующих операций [16, 17]. Каждая дополнительная капля БАХ-содержащего препарата увеличивает риск наступления ранней неудачи гипотензивной операции в 1,21 раза [18]. Таким образом, перечисленные выше аспекты местной гипотензивной терапии глаукомы открывают широкие перспективы применения фиксированных комбинированных бесконсервантных препаратов.

ЦЕЛЮ работы явилось сравнительное изучение эффективности и безопасности применения у пациентов с ПОУГ воспроизведенного препарата Дорзиал плюс — аналога референтного оригинального препарата Косопт®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование, проведенное в 2021–2022 гг. на базе отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, включало 80 пациентов обоих полов в возрасте 55–75 лет (средний возраст — $68,3 \pm 5,7$ года) с впервые выявленной ПОУГ начальной и развитой стадий с некомпенсированным ВГД.

Критерии включения: возраст 55–75 лет; пациенты обоих полов с впервые выявленной ПОУГ I–II стадий; до-

пускается включение пациентов с артрафакцией, если диагноз «глаукома» был выставлен до экстракции катаракты не менее чем за 6 мес до исследования.

Критерии не включения:

- острота зрения с максимальной коррекцией ниже 0,4;

- наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярной дегенерации, отслойки сетчатки, хориоретинальной дистрофии и других ретинопатий);

- наличие острой или хронической воспалительной офтальмопатологии;

- наличие в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии;

- отягощенный аллергологический анамнез;

- данные о гиперчувствительности к исследуемому препарату;

- любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании.

После включения пациенты были рандомизированы для получения сопоставимых групп по возрасту и уровню предоперационного офтальмотонуса. Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование.

Исследуемая группа (основная) включала 40 пациентов, получавших препарат Дорзиал плюс в виде глазных капель с режимом инстилляций 2 раза в сутки, группа сравнения — 40 пациентов, получавших референтный препарат (Косопт®) в виде глазных капель с режимом инстилляций 2 раза в сутки.

Характеристика препаратов. Дорзиал плюс, международное непатентованное название активных веществ — дорзоламид и тимолол, лекарственная форма — глазные капли, 1 мл препарата содержит активные вещества: дорзоламид — 20 мг, тимолол — 5,0 мг; вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат — 2,94 мг, натрия гиалуронат — 1,80 мг, маннитол — 16,0 мг, 1 М раствор натрия гидроксида — до pH 5,6, вода для инъекций — до 1 мл (производитель ООО «Гротекс», Россия).

Косопт®, международное непатентованное название активных веществ — дорзоламид и тимолол, лекарственная форма — глазные капли, 1 мл препарата содержит активные вещества: дорзоламид — 20 мг, тимолол — 5,0 мг; вспомогательные вещества — бензалкония хлорид — 0,075 мг, натрия цитрат — 2,94 мг, гизтеллоза — 4,75 мг, маннитол — 16,0 мг, 1 М раствор натрия гидроксида — до pH 5,6, вода для инъекций — до 1 мл (производитель АО «Сантен», Финляндия).

Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора оптопов и набора корректирующих стекол.

Гипотензивную эффективность препаратов в обеих группах оценивали с помощью портативного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия) по снижению офтальмотонуса от исходного уровня в сроки неделя, 1 и 3 мес.

Стандартное отклонение светочувствительности сетчатки (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному 30/2-тесту (анализатор поля зрения Heidelberg Edge Perimeter, Германия).

По результатам оптической когерентной томографии (прибор OCT Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Германия) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу Optic Disc/Optic Nerve Head определяли среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness) перипапиллярно; минимальную ширину нейроретинального пояса (MRW);

толщину слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки: слоя нервных волокон сетчатки в макуле (NFL); слоя ганглиозных клеток (GCL); внутреннего плексиформного слоя (IPL).

Основные показатели функциональных исследований в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Состояние глазной поверхности оценивали путем определения времени разрыва слезной пленки (ВРСП), а также фиксации субъективных жалоб по опроснику OSDI (Ocular Surface Disease Index) [19, 20]. ВРСП определяли при биомикроскопии в диффузном свете с синим кобальтовым фильтром после окрашивания глазной поверхности с помощью стерильных офтальмологических тест-полосок с флуоресцеином. Показатель ВРСП характеризует стадии ССГ: I (слабовыраженная) > 15 с, стадия IIa (легкая) — 10–15 с, стадия IIb (средней тяжести) — 5–15 с и стадия III (тяжелая) < 5 с.

Опросник OSDI состоит из 12 вопросов, разделенных на 3 группы: наличие глазных симптомов за последнюю неделю (боль, жжение, ощущение инородного тела, чувствительность к свету, затуманивание зрения), связь этих симптомов со зрительной нагрузкой (чтение, просмотр телепередач, работа за компьютером) и влиянием факторов окружающей среды (ветер, кондиционированный или сухой воздух). Ответы оценивали по шкале от 0 до 4 баллов (в зависимости от выраженности и частоты проявления симптомов): 0 — «никогда», 1 — «редко», 2 — «наполовину», 3 — «часто», 4 — «постоянно». Во 2-й и 3-й подгруппах возможен ответ «неприменимо, невозможно дать ответ», в таком случае данный вопрос не участвует в расчете. Окончательное значение OSDI высчитывали по формуле:

$$OSDI = \frac{\text{сумма баллов за все отвеченные вопросы} \times 25}{\text{количество вопросов, на которые получен ответ}}$$

Финальный индекс OSDI может находиться в интервале от 0 до 100 и классифицироваться как норма при $OSDI \leq 12$, ССГ легкой степени при $OSDI$ от 13 до 22, ССГ умеренной (средней) степени при $OSDI$ от 23 до 32 и выраженная ССГ (тяжелой степени) при $OSDI \geq 33$.

Общая продолжительность исследования составила 3 мес. Оценку офтальмотонуса проводили в сроки неделя, 1 и 3 мес, зрительных функций и морфометрии сетчатки — при скрининге и спустя 3 мес непрерывной терапии препаратами.

Статистический анализ выполнен в программах MS Excel 365 и Statistica 8.0. Так как большинство выборочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для их анализа использованы среднее и стандартное отклонение, для качественных и порядковых данных — долевые (%) и абсолютные значения. Для сравнения двух независимых групп применяли t-критерий Стьюдента, для сравнения двух зависимых групп — двусторонний t-критерий Стьюдента. Значимыми различия в выборочных данных считались при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Внутриглазное давление. В обеих группах на этапе скринингового исследования получены сопоставимые средние величины ВГД: $26,7 \pm 3,2$ мм рт. ст. в группе с референтным препаратом и $27,4 \pm 2,8$ мм рт. ст. в группе с Дорзиалом плюс

Таблица 1. Основные исходные показатели в основной группе и группе сравнения
Table 1. Main initial indicators in the main and comparison groups

Показатели Indicators	Группа сравнения 40 пациентов, 46 глаз Comparison group 40 patients, 46 eyes	Основная группа 40 пациентов, 43 глаза Main group 40 patients, 43 eyes
Острота зрения Visual acuity	$0,68 \pm 0,20$	$0,73 \pm 0,20$
Тонометрия, мм рт. ст. Tonometry, mm Hg	$26,7 \pm 3,2$	$27,4 \pm 2,8$
Статическая периметрия Static perimetry		
Стандартное отклонение (MD), дБ Standard deviation (MD), dB	$-5,3 \pm 2,1$	$-6,1 \pm 2,2$
Паттерн станд. отклонения, (PSD), дБ Standard deviation pattern (PSD), dB	$5,5 \pm 1,8$	$5,6 \pm 0,8$
Оптическая когерентная томография Optical coherent tomography		
Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), мкм Average peripapillary RNFL thickness, μm	$76,2 \pm 6,1$	$77,5 \pm 5,0$
Минимальная ширина нейроретинального пояса (MRW), мкм Minimal neuroretinal rim width, μm	$182,6 \pm 8,4$	$181,6 \pm 6,4$
Толщина слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки: Thickness of retinal ganglion cells layers complex:		
слой нервных волокон сетчатки в макуле (NFL), мкм macular retinal nervous fiber layer, μm	$11,5 \pm 0,3$	$11,7 \pm 0,4$
слой ганглиозных клеток в макуле (GCL), мкм macular ganglion cells layer, μm	$15,9 \pm 1,0$	$14,2 \pm 0,8$
внутренний плексиформный слой (IPL), мкм inner plexiform layer, μm	$19,1 \pm 0,5$	$19,6 \pm 0,5$
Время разрыва слезной пленки, с Tear film rupture time, s	$17,2 \pm 6,4$	$16,8 \pm 5,6$
Индекс OSDI, баллы OSDI index, points	$19,55 \pm 13,80$	$22,35 \pm 14,60$

Таблица 2. Средние значения ВГД (мм рт. ст.) для исследуемых групп в разные сроки наблюдения
Table 2. Average IOP (mmHg) values for the study groups at different periods of observation

Группы Groups	Скрининг Screening	1 неделя 1 week		1 месяц 1 month		3 месяца 3 months	
		$M \pm \sigma$	ΔP_0 от исх. значения To initial value	$M \pm \sigma$	ΔP_0 от исх. значения To initial value	$M \pm \sigma$	ΔP_0 от исх. значения To initial value
Косопт Kosopt	$26,7 \pm 3,2$	$17,9 \pm 1,9$	33%	$18,7 \pm 2,3$	30%	$18,6 \pm 1,8$	30 %
Дорзиал плюс Dorzial plus	$27,4 \pm 2,8$	$18,9 \pm 1,7$	31%	$19,7 \pm 2,0$	28%	$19,5 \pm 2,3$	29 %
p	0,3623	0,5376		0,4745		0,3173	

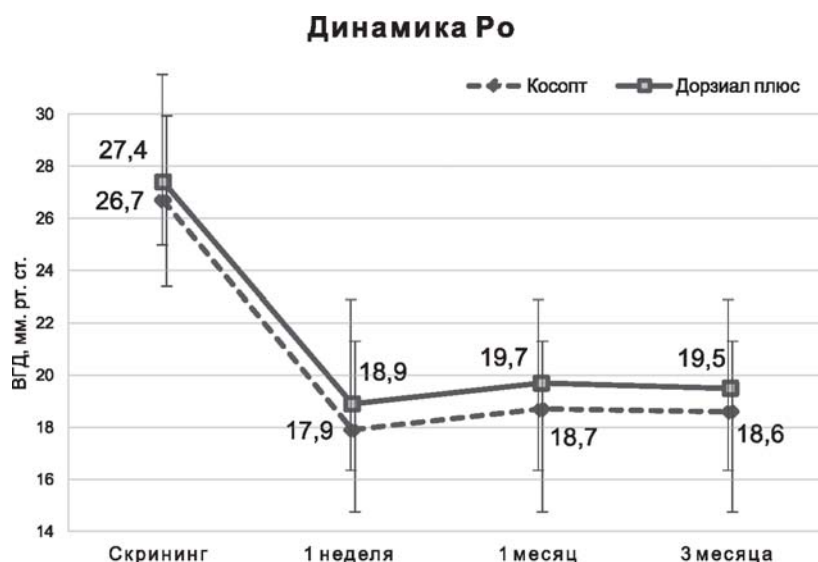


Рис. 1. Динамика уровня офтальмотонуса в исследуемых группах. На диаграмме изображены основные характеристики выборочных данных по разным точкам/группам наблюдений

Fig. 1. Dynamics of the IOP level in the groups. The diagram shows the main characteristics of the sample data for different points/groups of observations

(табл. 2). Однако, несмотря на их сопоставимость, отмечалось отличие примерно на 1 мм рт. ст., и эта тенденция сохранилась и на последующих сроках наблюдения.

Спустя неделю терапии в группе с Косоптом офтальмотонус значимо снизился — на 33% (до $17,9 \pm 3,2$ мм рт. ст., $p \leq 0,05$), в группе с Дорзиалом плюс — на 31% (до $18,9 \pm 1,7$ мм рт. ст., $p \leq 0,05$). Через месяц инстилляционного режима зафиксировано некоторое повышение P_0 , примерно на 3% в обеих группах (до $18,7 \pm 2,3$ и $19,7 \pm 2,0$ мм рт. ст., $p \leq 0,05$). К концу срока наблюдения (3 мес) снижение ВГД от исходного практически не изменилось, составив 30 и 29% (до $18,6 \pm 1,8$ и $19,5 \pm 2,3$ мм рт. ст., $p \leq 0,05$). Таким образом, среднее снижение офтальмотонуса в обеих группах оказалось сопоставимым и составило в среднем около 1/3 от исходного значения, статистически значимого различия между группами не отмечено (табл. 2, рис. 1). Полученные данные в целом соответствуют опубликованным в литературе [6].

Динамика функциональных показателей. В обеих группах к концу наблюдения (3 мес) не отмечено сколько-нибудь значимого изменения остроты зрения в сравнении с исходными данными: с $0,68 \pm 0,20$ до $0,70 \pm 0,20$ в группе с референтным препаратом, $0,73 \pm 0,20$ до $0,71 \pm 0,10$ в группе с

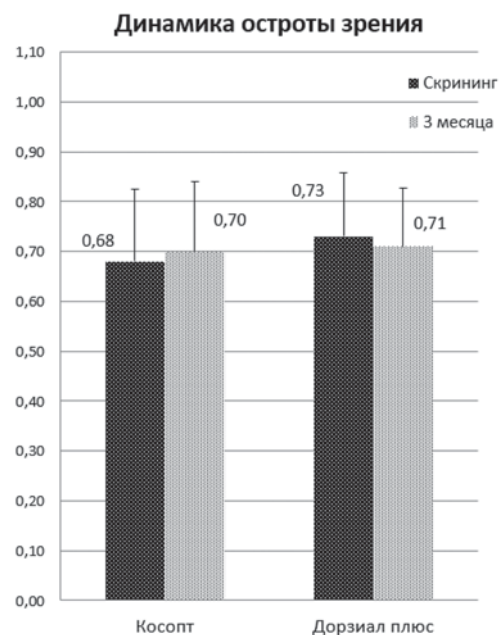


Рис. 2. Динамика остроты зрения в исследуемых группах

Fig. 2. Dynamics of visual acuity in the study groups

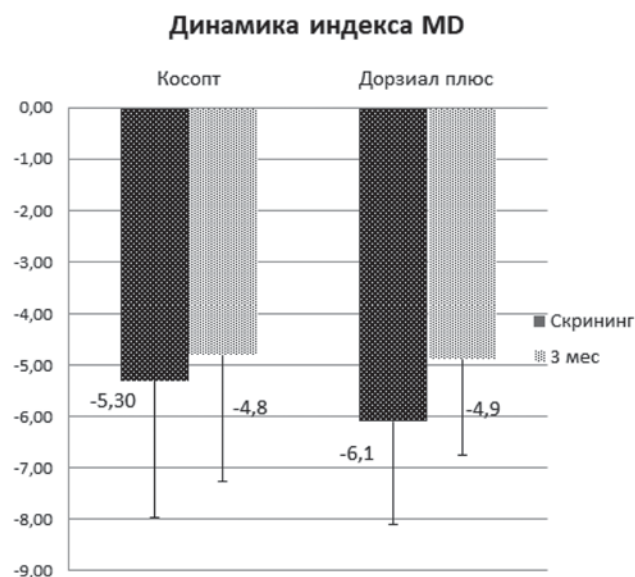


Рис. 3. Динамика средней величины стандартного отклонения светочувствительности сетчатки (дБ)

Fig. 3. Dynamics of the average value of the standard deviation (dB)

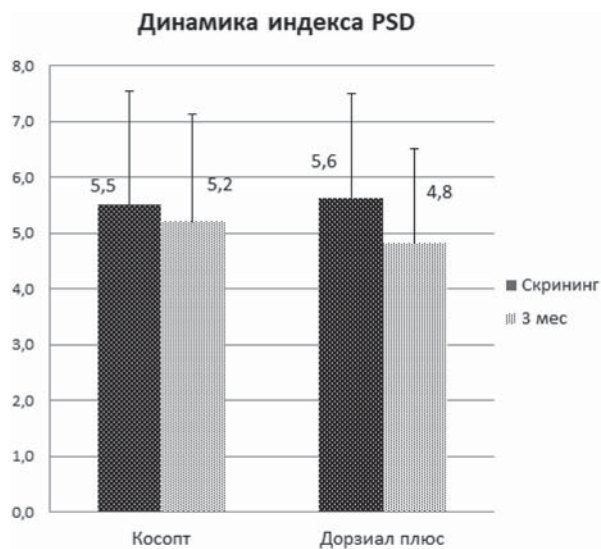


Рис. 4. Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения светочувствительности сетчатки (дБ)

Fig. 4. Dynamics of the mean value of the standard deviation pattern (dB)

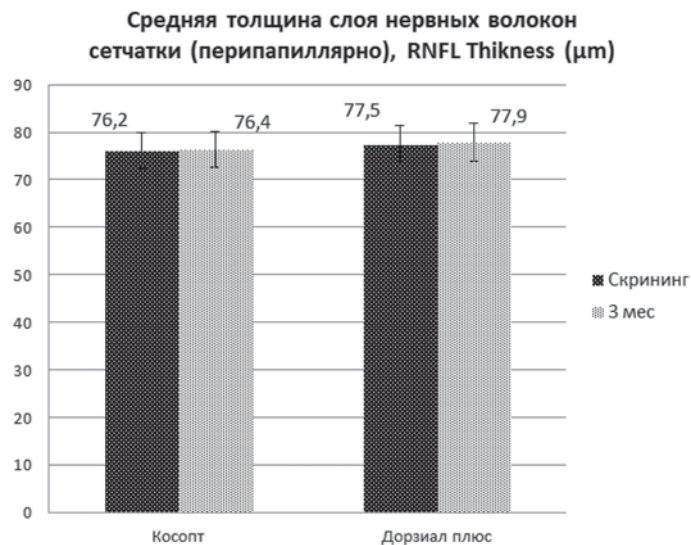


Рис. 5. Динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), RNFL Thickness (мкм)

Fig. 5. Dynamics of the average thickness of the retinal nerve fiber layer (peripapillary), RNFL Thickness (μm)



Рис. 6. Динамика показателя минимальной ширины нейроретинального пояса, MRW (мкм)

Fig. 6. Dynamics of the minimum width of the neuroretinal rim, MRW (μm)

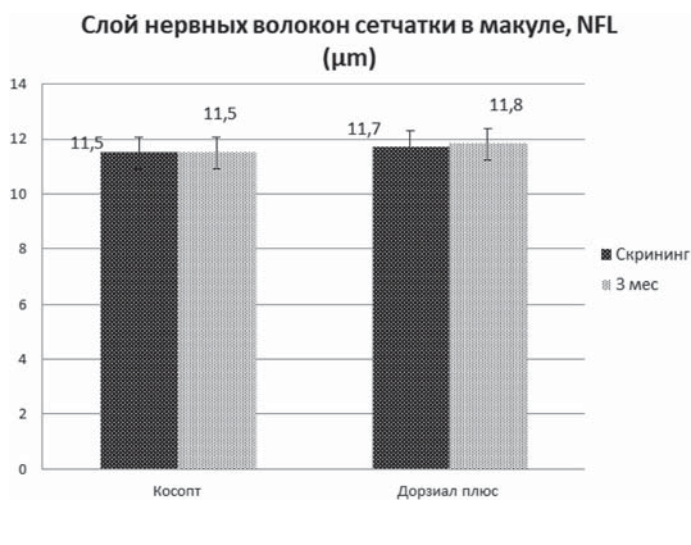


Рис. 7. Динамика слоя нервных волокон сетчатки в макуле, NFL (мкм)

Fig. 7. Dynamics of the macula retinal nerve fiber layer, NFL (μm)

Дорзиалом плюс. Достоверного различия между группами не отмечено (рис. 2).

Динамика периметрических индексов. В обеих группах к концу периода наблюдения (3 мес) отмечено достоверное увеличение средней величины MD: с $-5,3 \pm 2,1$ до $-4,8 \pm 1,9$ дБ в группе с референтным препаратом ($p > 0,05$) и с $-6,1 \pm 2,2$ до $-4,9 \pm 1,8$ дБ — с Дорзиалом плюс ($p > 0,05$) (рис. 3). Среднее значение PSD достоверно снизилось с $5,5 \pm 1,9$ до $5,2 \pm 1,7$ дБ в группе с Косоптом ($p > 0,05$) и с $5,6 \pm 2,0$ до $4,8 \pm 1,9$ дБ в группе с Дорзиалом плюс ($p > 0,05$) (рис. 4).

Статистически значимого различия между группами также не отмечено. Достоверная положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена реакцией ганглионарных клеток на существенное снижение офальмотонуса, т. е. эффектом непрямой нейропротекции.

Динамика показателей ОКТ. К концу 12-й недели в группе с референтным препаратом отмечена недостоверная слабopоложительная динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) (перипапиллярно) — с $76,2 \pm 7,9$ до $76,4 \pm 8,7$ мкм ($p > 0,05$), в группе с Дорзиалом плюс — также недостоверная слабopоложительная: с $77,5 \pm 7,1$ до $77,9 \pm 9,3$ мкм ($p > 0,05$) (рис. 5). Статистически значимого различия между группами не отмечено, что может быть объяснено сопоставимым влиянием на анализируемые параметры исследуемого и референтного препарата.

В обеих группах к концу наблюдения была отмечена недостоверная слабopоложительная динамика показателя минимальной ширины нейроретинального пояса ($p > 0,05$) (рис. 6). Статистически значимого различия между группами также не отмечено.

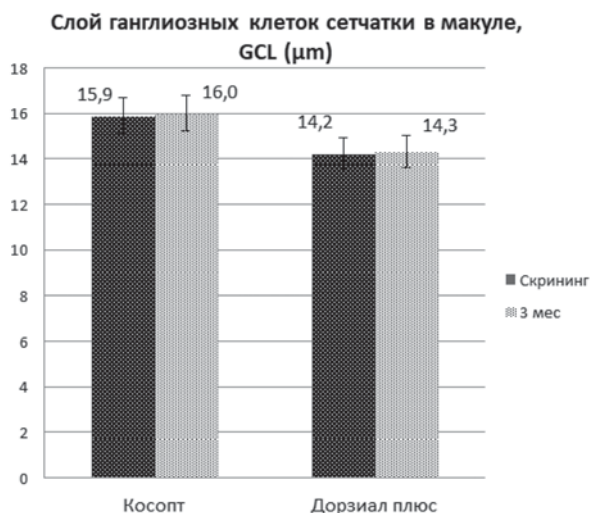


Рис. 8. Динамика слоя ганглиозных клеток в макуле, GCL (мкм)
Fig. 8. Dynamics of the ganglion cell layer in the macula, GCL (μm)

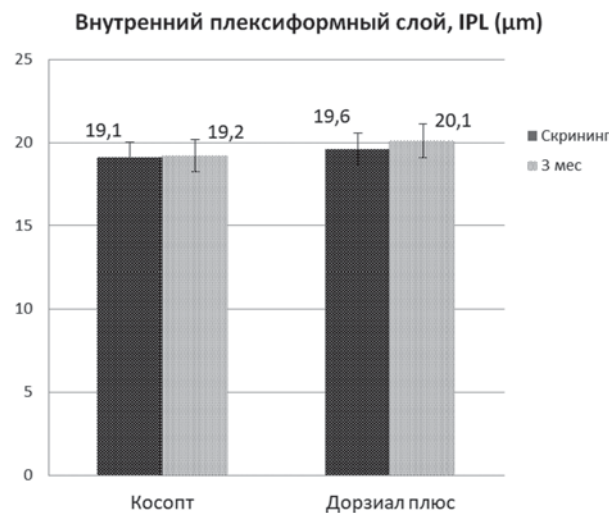


Рис. 9. Динамика толщины внутреннего плексиформного слоя, IPL (мкм)
Fig. 9. Dynamics of the thickness of the inner plexiform layer, IPL (μm)



Рис. 10. Исходные значения OSDI в исследуемых группах (в баллах) по степени выраженности
Fig. 10. Baseline OSDI values in the study groups (in points) according to severity



Рис. 11. Динамика значения OSDI в группе с референтным препаратом (в баллах) по степени выраженности
Fig. 11. Dynamics of OSDI value in the reference drug group (in points) according to severity

Толщина слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки. Отсутствие динамики толщины СНВС в макуле зафиксировано в обеих группах, что можно трактовать как стабилизацию исследуемого параметра (рис. 7).

Толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки в макуле практически не изменилась в группе с референтным препаратом и слабо увеличилась спустя 3 мес применения Дорзиала плюс: с $14,2 \pm 2,4$ до $14,3 \pm 2,1$ мкм ($p > 0,05$) (рис. 8).

В обеих группах зафиксирована стабилизация толщины внутреннего плексиформного слоя: с $19,1 \pm 3,8$ до $19,2 \pm 3,1$ мкм в группе с референтным препаратом ($p > 0,05$) и с $19,6 \pm 4,2$ до $20,1 \pm 3,9$ мкм в группе с Дорзиалом плюс ($p > 0,05$) (рис. 9).

Таким образом, в результате 3-месячной терапии референтным препаратом и Дорзиалом плюс отмечено снижение офтальмотонуса, начиная с 1-й недели инстилляций, на 33 и 31% соответственно от исходного уровня P_0 . К месяцу наблюдения зафиксировано незначительное снижение

гипотензивного эффекта: 30 и 28% от исходного P_0 . К 3-му месяцу отмечена стабилизация офтальмотонуса до 30 и 29% от исходных значений, что позволяет оценить гипотензивную эффективность исследуемых препаратов как сопоставимую и соответствующую заявленной.

Концу 3-го месяца наблюдения следует отметить положительную динамику периметрических индексов — стандартного отклонения и паттерна стандартного отклонения в обеих группах. Вышеуказанные функциональные показатели, несмотря на некоторую субъективность, являются в определенной степени тензиозависимыми, реагируя на снижение P_0 на 30% достоверной положительной динамикой, вследствие не прямой нейропротекции.

С учетом сравнимой гипотензивной эффективности исследуемых препаратов (порядка 30% от исходного уровня) результаты ОКТ также оказались сопоставимыми в обеих группах. Следует отметить положительную динамику средней толщины СНВС и слоя ганглиозных клеток сетчатки в макуле

ле. Выявлена стабилизация толщины слоя комплекса ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя.

Нежелательные явления. ВРСП в группе с референтным препаратом на момент скрининга составило $17,2 \pm 6,4$ с, а спустя 3 мес терапии снизилось до $13,5 \pm 3,8$ с. В группе с Дорзиалом плюс исходное ВРСП составило $16,8 \pm 5,6$ с, увеличившись к концу наблюдения до $23,4 \pm 8,3$ с. Описанные изменения оказались статистически недостоверными.

Значения индекса OSDI в начале исследования имели широкий разброс (от 0,00 до 61,4 балла). В группе с референтным препаратом среднее исходное значение OSDI составило $19,55 \pm 13,80$ балла. Индекс OSDI ≤ 12 был определен в 18 (39,1%), от 13 до 22 — в 12 (26,1%), от 23 до 32 — в 5 (10,9%), более 32 баллов — в 11 (23,9%) глазах. В группе с Дорзиалом плюс среднее исходное значение OSDI составило $22,35 \pm 14,6$ балла. Индекс OSDI ≤ 12 был определен в 16 (37,2%), от 13 до 22 — в 10 (23,3%), от 23 до 32 — в 6 (14,0%), более 32 баллов — в 11 (25,6%) глазах (рис. 10).

В группе с Косоптом к концу исследования индекс OSDI статистически незначимо увеличился в среднем на 4,1 балла, составив $24,1 \pm 10,1$ балла. Индекс OSDI ≤ 12 был определен в 16 (34,8%), от 13 до 22 — в 11 (23,9%), от 23 до 32 — в 6 (13,0%), более 32 баллов — в 13 (28,3%) глазах (рис. 11).

В группе с Дорзиалом плюс к концу исследования индекс OSDI статистически значимо уменьшился в среднем на 10,4 балла, составив $11,9 \pm 8,50$ балла ($p \leq 0,05$). Индекс OSDI ≤ 12 был определен в 24 (55,8%), от 13 до 22 — в 8 (18,6%), от 23 до 32 — в 7 (14,5%), более 32 баллов — в 4 (9,3%) глазах (рис. 12).

Таким образом, исследования состояния глазной поверхности показали слабоотрицательную динамику показателей ВРСП и индекса OSDI в группе с референтным препаратом, проявившуюся в течение 3 мес терапии, на что могло повлиять содержание в препарате консерванта — бензалкония хлорида. В основной группе при терапии бесконсервантным препаратом, содержащим увлажняющий компонент — гиалуронат натрия, отмечена значимая положительная динамика индекса OSDI, проявляющаяся сравнительной реструктуризацией степени выраженности оцениваемых признаков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Дорзиал плюс по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальной фиксированной комбинацией Косопт и снижает уровень офтальмотонуса у пациентов с ПОУГ в среднем на 30% от исходного значения. Гипотензивный эффект сопровождается непрямым нейропротекторным действием, выражающимся в положительной динамике функциональных показателей с различной степенью достоверности. Анализ переносимости исследуемого препарата демонстрирует значимую положительную динамику состояния глазной поверхности уже в течение 3 мес терапии.

Литература/References

1. Quigley H.A. 21st century glaucoma care. Eye (Lond). 2019; 33 (2): 254–60. doi: 10.1038/s41433-018-0227-8
2. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Di Stefano A.F. VISION 2020: the right to sight. A global initiative for the elimination of avoidable blindness. Optometry. 2001; 72 (10): 619–22.
4. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных препаратов (обзор литературы). РМЖ Клиническая офтальмология. 2007; 8 (4):

Динамика значений OSDI в исследуемой группе

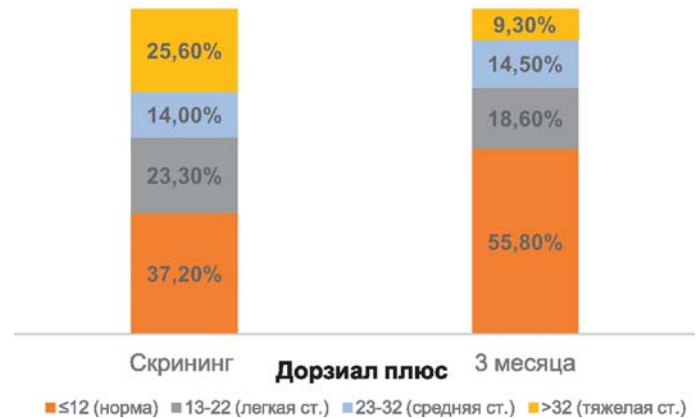


Рис. 12. Динамика значения OSDI в основной группе (в баллах) по степени выраженности

Fig. 12. Dynamics OSDI values in the study group (in points) according to severity

- 176–80. [Kuroedov A.V. Prospects of combined antiglaucoma drugs usage (literary review). RMJ Klinicheskaya oftal'mologiya. 2007; 8 (4): 176–80 (in Russian)].
5. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W., et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology. 2001; 108 (11): 1943–53. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00873-9
6. Петров С.Ю., Волжанин А.В. Обзор клинического опыта терапии глаукомы и офтальмогипертензии фиксированной комбинацией дорзоламида и тимолола. РМЖ Клиническая офтальмология. 2017; (2): 100–6. [Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. A review of the clinical experience of the therapy of glaucoma and ophthalmic hypertension with a fixed combination of dorzolamide and timolol. RMJ Klinicheskaya oftal'mologiya. 2017; (2): 100–6 (in Russian)].
7. Егоров Е.А., Егорова Т.Е. Сравнительное исследование эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола малеата (Косопт). РМЖ Клиническая офтальмология. 2008; (2): 51–4. [Egorov E.A., Egorova T.E. Comparative study of effect and safety of usage of fixed combination of dorzolamide and timolol maleate (Cosopt). RMJ Klinicheskaya oftal'mologiya. 2008; (2): 51–4 (in Russian)].
8. Lesk M.R., Koulis T., Sampalis F., Sampalis J.S., Bastien N.R. Effectiveness and safety of dorzolamide-timolol alone or combined with latanoprost in open-angle glaucoma or ocular hypertension. Ann Pharmacother. 2008; 42 (4): 498–504. doi: 10.1345/aph.1K565
9. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. Глаукома. 2010; (1): 62–5. [Erichov V.P., Dugina A.E., Mazurova Yu.V. Fixed drug combinations: modern approach to glaucoma therapy. Glaucoma. 2010; 1: 62–5 (in Russian)].
10. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf. 2007; 5 (2): 75–92. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2
11. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? Clin. Ophthalmol. 2018; 12: 707–17. doi: 10.2147/OPHTH.S150816
12. Бржеский В.В., Радхуан М. Глаукома и синдром «сухого глаза» Офтальмологические ведомости. 2018; 7 (2): 37–49. [Brjesky V.V., Radkhan M. Glaucoma and the dry eye syndrome. Ophthalmology journal. 2018; 7 (2): 37–49 (in Russian)]. doi: https://doi.org/10.17816/OV2014237-49
13. Barisic F., Krol I., Popovic-Suic S., et al. Prevalence of ocular surface disease in patients with glaucoma using topical antiglaucoma medications. J. Clin. Exp. Ophthalmol. 2014; 5 (2): 334–9. doi: 10.4172/2155-9570.1000334
14. Baudouin C., Hamard P., Liang H., et al. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. Ophthalmology. 2004; 111 (12): 2186–92. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.06.023
15. Villani E., Baudouin C., Efron N., et al. In vivo confocal microscopy of the ocular surface: from bench to bedside. Curr. Eye Res. 2014; 39 (3): 213–31. doi: 10.3109/02713683.2013.842592
16. Sherwani R.K., R. K., Pervaz M.A., et al. Conjunctival cytology in glaucomatous patients using long-term topical therapy. Journal of Cytology. 2008; 25 (2): 50–4.

17. *Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю. и др.* Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал Глаукома. 2019; 18 (4): 96–107. [Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Petrov S.Yu., et al. The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. National Journal glaucoma. 2019; 18 (4): 96–107 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>
18. *Boimer C., Birt C.M.* Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. J Glaucoma. 2013; 22 (9): 730–5. doi: 10.1097/IJG.0b013e31825af67d
19. *Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G., Hirsch J.D., Reis B.L.* Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch. Ophthalmol. 2000; 118 (5): 615–21. doi: 10.1001/archophth.118.5.615
20. *Walt J., Rowe M., Stern K.* Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. Drug Inf. J. 1997; 31: 1436.

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров — концепция исследования, анализ литературы, финальное одобрение статьи; О.М. Калинина, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова, Л.В. Якубова — сбор, обработка и анализ данных, написание и редактирование текста; Л.В. Василенкова, С.М. Косакян, О.И. Маркелова — сбор, обработка и анализ данных.

Authors' contribution: S.Yu. Petrov — concept of the study, literature analysis, final approval of the article; O.M. Kalinina, A.N. Zhuravleva, O.M. Filippova, L.V. Yakubova — data collection processing and analysis, writing and editing of the article; L.V. Vasilenkova, S.M. Kosakyan, O.I. Markelova — data collection, processing and analysis.

Поступила: 25.07.2022. Переработана: 07.08.2022. Принята к печати: 10.08.2022
Originally received: 25.07.2022. Final revision: 07.08.2022. Accepted: 10.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

Ольга Михайловна Калинина — канд. мед. наук, заведующая отделом глаукомы

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Лия Вагизовна Якубова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

Любовь Васильевна Василенкова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Србуи Мкртумовна Косакян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы

Оксана Игоревна Маркелова — врач-офтальмолог, аспирант отдела глаукомы

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department

Olga M. Kalinina — Cand. of Med. Sci., head of glaucoma unit

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

Lia V. Yakubova — Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

Ljubov V. Vasilenkova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

Srbui M. Kosakyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, glaucoma department

Oksana I. Markelova — PhD student, glaucoma department

Contact information: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com