

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-60-68>



Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации латанопроста и дорзоламида в гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы

В.В. Нероев^{1, 2}, С.Ю. Петров¹ , А.Н. Журавлева¹, О.М. Филиппова¹, О.М. Калинина¹, Л.В. Якубова¹, С.М. Косакян¹, Л.В. Василенкова¹

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — исследование эффективности и безопасности применения оригинального комбинированного лекарственного препарата Дорзопрост в терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), ранее находившихся на лечении препаратами латанопроста. **Материал и методы.** Наблюдательное исследование включало 30 пациентов (37 глаз) с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ, некомпенсированным офтальмотонусом на монотерапии препаратами латанопроста. На скрининговом визите латанопрост заменяли на Дорзопрост с однократным вечерним закапыванием. Конечными точками являлись значения внутриглазного давления (ВГД), остроты зрения, периметрических индексов (MD, PSD), толщины слоя нервных волокон сетчатки, минимальной ширины нейроретинального пояса, толщины слоя нервных волокон сетчатки в макуле, а также нежелательные явления. Период наблюдения составил 12 нед. ВГД измеряли в сроки 4 и 12 нед. **Результаты.** Через 4 нед отмечалось статистически значимое снижение ВГД, которое сохранялось стабильным к 12-й неделе. Среднее дополнительное снижение ВГД на фоне применения препарата Дорзопрост составило 17%. Зарегистрирована недостоверная положительная динамика остроты зрения, показателей статической периметрии и оптической когерентной томографии. К концу срока наблюдения в 6 случаях отмечено уменьшение конъюнктивальной гиперемии, при наличии синдрома сухого глаза (5 пациентов) во всех случаях выявлено снижение его выраженности. **Заключение.** Препарат Дорзопрост обладает значимым добавочным гипотензивным эффектом, высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; гипотензивная терапия; латанопрост; дорзоламид; фиксированная комбинация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н., Филиппова О.М., Калинина О.М., Якубова Л.В., Косакян С.М., Василенкова Л.В. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации латанопроста и дорзоламида в гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 60-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-60-68>

Efficiency and safety of the fixed latanoprost/dorzolamide combination in open-angle glaucoma hypotensive treatment

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Sergey Yu. Petrov¹ ✉, Anastasia N. Zhuravleva¹, Olga M. Filippova¹, Olga M. Kalinina¹, Liya V. Yakubova¹, Srbui M. Kosakyan¹, Lyubov V. Vasilenkova¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
glaucomatosis@gmail.com

Purpose: to determine the efficacy and safety of fixed latanoprost/dorzolamide combination Dorzoprost in hypotensive treatment of primary open-angle glaucoma (POAG) patients previously treated with latanoprost. **Material and methods.** An observational study included 30 patients (37 eyes) with moderate and advanced POAG who had uncompensated elevated IOP receiving latanoprost monotherapy. During the screening visit, latanoprost was switched to Dorzoprost instilled once in the evening. The targets were IOP, visual acuity, MD and PSD perimetry indices, retinal nerve fiber layer thickness, minimum width of the neuroretinal rim, macula retinal nerve fiber layer thickness, and adverse events. The observation period lasted 12 weeks. IOP was measured at weeks 4 and 12. **Results.** After 4 weeks, a statistically significant decrease in IOP was noted, which remained stable at 12 weeks. The average additional IOP decrease of those treated with Dorzoprost was 17%. Statistically insignificant positive changes were registered in visual acuity, static perimetry and optical coherence tomography. By the end of the observation period, 6 cases revealed a decrease in the degree of conjunctival hyperemia, while all dry eye syndrome cases (5 patients) showed a decrease in the severity of the signs of the syndrome. **Conclusion.** Dorzoprost has a significant additive hypotensive effect and a favorable safety profile.

Keywords: primary open-angle glaucoma; hypotensive treatment; latanoprost; dorzolamide; fixed combination

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: Neroev V.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N., Filippova O.M., Kalinina O.M., Yakubova L.V., Kosakyan S.M., Vasilenkova L.V. Efficiency and safety of the fixed latanoprost/dorzolamide combination in open-angle glaucoma hypotensive treatment. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 60–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-60-68>

Своевременная диагностика и адекватное лечение пациентов с глаукомой являются актуальной проблемой современной офтальмологии. Отсутствие выраженных жалоб, сложности раннего выявления, хроническое течение с развитием инвалидизации и существенные затраты государства позволяют говорить о глаукоме как о социально значимом заболевании [1–3]. Общемировые тенденции старения населения приводят к увеличению распространенности глаукомы [4]. В настоящее время число больных глаукомой по всему миру составляет около 65 млн человек [5]. По прогнозам к 2040 г. количество пациентов с глаукомой может вырасти до 111,8 млн [6]. В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой, показатель общей заболеваемости на 100 тыс. населения за последние 2 года вырос с 849,8 до 1085,7 [7].

Ведущим фактором риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является повышенное внутриглазное давление (ВГД), способное приводить к необратимой слепоте [8]. Единственным доказанным условием для предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является снижение офтальмотонуса. Согласно клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная» (утверждены Минздравом РФ 16.02.2021), «рекомендуется снижение уровня ВГД всем пациентам с ПОУГ с целью предотвращения прогрессирования ГОН» [9]. Местная гипотензивная терапия остается предпочтительным

стартовым лечением из-за благоприятного профиля риска и пользы [9]. Фармакотерапию глаукомы обычно начинают с одного гипотензивного препарата: часто в качестве монотерапии первого выбора назначают аналоги простагландинов (АПГ) или β -блокаторы из-за их эффективного снижения ВГД [10–12].

Однако большая часть пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, имеет развитую или далеко зашедшую стадию заболевания, что требует более значимого снижения офтальмотонуса для стабилизации зрительных функций. Так, согласно клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная», оптимальные значения верхней границы ВГД (Pt) на фоне лечения при развитой стадии глаукомы соответствуют 15–16 мм рт. ст., при далеко зашедшей — 12–14 мм рт. ст. [9]. Данные пациенты, как правило, нуждаются в назначении нескольких антиглаукомных препаратов с различными механизмами действия. Комбинация средств с дополнительными механизмами действия может эффективнее снизить ВГД. Так, АПГ снижают ВГД за счет уменьшения сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ), в результате чего улучшается ее отток по увеосклеральному пути, тогда как β -блокаторы и ингибиторы карбоангидразы снижают продукцию водянистой влаги [13].

Увеличение числа закапываемых препаратов, как правило, сопровождается снижением приверженности лечению [14, 15]. Это объясняется тем, что пациенты с глаукомой,

находясь преимущественно в преклонном возрасте, уже принимают определенное количество лекарственных средств для терапии общесоматических возрастных заболеваний и добавление новых препаратов, инстилляций которых не приносят субъективного улучшения, снижает качество жизни. В таких случаях для пациентов с недостаточным контролем ВГД с помощью монотерапии рекомендуется не добавление еще 1–2 флаконов, а переключение на фиксированную комбинацию, содержащую два лекарственных средства.

Именно упрощенный режим инстилляций является одним из неоспоримых преимуществ фиксированных комбинаций, что потенциально усиливает приверженность лечению. По результатам опроса F. Djafari и соавт., проводившегося среди 200 пациентов, установлено, что при использовании меньшего количества препаратов приверженность лечению выше [16]. Согласно данным S. Taylor и соавт., пациенты заинтересованы в том, чтобы облегчить лекарственный режим тем или иным способом [17]. Анализируя инстилляционный режим 100 пациентов с глаукомой, S. Patel и G. Spaeth установили, что при кратности инстилляций более 2 раз в день закапывание пропускались чаще, чем при кратности один или 2 раза в день [18]. Выводы observationalного исследования длительностью 6 мес, проводившегося S. Dunker и соавт. в группе из 1052 пациентов, у которых терапию несколькими препаратами заменяли на лечение фиксированными комбинациями, свидетельствуют о том, что на этом фоне приверженность лечению повышалась. Пациенты указывали, что им стало проще находить время на закапывание капель, они были больше удовлетворены частотой инстилляций и испытывали меньше беспокойства в отношении побочных эффектов [19, 20]. В ходе ряда исследований было показано, что фиксированные комбинации переносятся лучше, чем гипотензивные монопрепараты. Так, при использовании фиксированных комбинаций с АПГ конъюнктивная инъекция возникает реже, чем на фоне монотерапии АПГ [21, 22].

Большая часть фиксированных комбинаций содержит в своем составе неселективный β -адреноблокатор тимолол. Однако, будучи препаратом со значимым гипотензивным эффектом, тимолол обладает и рядом негативных свойств [23]. Согласно инструкции по медицинскому применению тимолола малеата в лекарственной форме «капли глазные», в качестве системных побочных эффектов возможны сердечная недостаточность, брадикардия, АВ-блокада, артериальная гипотензия, головная боль, парестезии, тошнота, одышка, бронхоспазм, мышечная слабость, кожные аллергические реакции. К противопоказаниям к применению препарата относится бронхиальная астма, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II и III степени без кардиостимулятора, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, синдром слабости синусового узла [24].

Известно, что у пациентов с ПОУГ старших возрастных групп наблюдается более высокий индекс коморбидности, чем у пациентов среднего возраста. Отмечено более частое выявление таких системных нозологий, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронические обструктивные болезни легких, дисциркуляторная энцефалопатия, заболевания щитовидной железы и пищеварительной системы. Пациенты с коморбидной патологией часто имеют ограничения или противопоказания к применению тимолола в качестве препарата для лечения глаукомы.

Системные побочные эффекты тимолола связывают с активным всасыванием в кровь, причем зачастую в большей

степени, чем у его пероральных аналогов, которые частично метаболизируются в печени. До 80% действующего вещества глазных капель при местном применении попадает через слезно-носовой канал в сосуды слизистой оболочки носа и далее в системный кровоток [25]. Известно, что количество и выраженность системных побочных эффектов при применении β -адреноблокатора тимолола коррелирует с его уровнем в плазме крови [26]. Так, установлено, что инстилляцией 0,5% раствора тимолола 2 раза в день по выраженности системного действия эквивалентна пероральному приему 40 мг надолола [27].

Долгое время, учитывая высокую местную гипотензивную эффективность тимолола и его низкую стоимость, фиксированных комбинаций латанопроста и дорзоламида без бета-блокаторов на рынке не было [28].

В апреле 2023 г. в Российской Федерации была зарегистрирована новая оригинальная фиксированная комбинация 2% дорзоламида и 0,005% латанопроста — препарат Дорзопрост, капли глазные («К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния). Согласно информации из Государственного реестра лекарственных средств [29], поставщиком субстанции дорзоламида является компания «Куриа Испания С.А.У.» (Испания), латанопроста — «Индустриале Кимика С.р.Л.» (Италия). Дорзопрост не содержит в своем составе тимолол и консервант бензалкония хлорид, а напротив, включает увлажняющий компонент — гипромеллозу.

В качестве показания к применению препарата заявлено снижение повышенного ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией при недостаточной эффективности местных АПГ или ингибиторов карбоангидразы.

В настоящее время препарат не имеет аналогов на международном рынке и представляет интерес для практикующих офтальмологов в терапии глаукомных пациентов с непереносимостью и противопоказаниями к назначению тимолола, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬЮ исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения комбинированного лекарственного препарата Дорзопрост у пациентов с ПОУГ с недостаточной эффективностью монотерапии латанопростом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое наблюдательное исследование проведено в 2023 г. на базе отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ.

В исследование было включено 30 пациентов, отвечающих следующим критериям: возраст от 55 до 75 лет; ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий с декомпенсированным офтальмотонусом на терапии препаратами латанопроста не менее месяца; центральная толщина роговицы (ЦТР) обоих глаз от 500 до 600 мкм; острота зрения не менее 0,6 с максимальной коррекцией. Критериями исключения являлись: острота зрения ниже 0,6 с максимальной коррекцией; наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и прочие ретинопатии); наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера; наличие в анамнезе кераторефракционных хирургических операций, препятствующих объективной тонометрии.

После скрининга пациентов, отвечающих критериям включения, переводили с препаратов латанопроста на Дорзопрост с однократным вечерним закапыванием. Исследование состояло из 3 визитов: скрининговый и наблюдательные — спустя 4 нед (± 3 дня) и 12 нед (± 3 дня). На скрининговом

визите пациентам объясняли необходимость замены прежнего препарата латанопроста на новый препарат Дорзопрост, инстиллируемый в вечернее время суток.

Эффективность оценивали на основании анализа динамики ВГД, остроты зрения, периметрических индексов (стандартного отклонения, паттерна стандартного отклонения), средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, минимальной ширины нейроретинального пояса, толщины слоя нервных волокон сетчатки в макуле, толщины слоя ганглиозных клеток в макуле, толщины внутреннего плексиформного слоя. До назначения лечения регистрировались значения всех параметров. Затем ВГД оценивали через 4 и 12 нед; функциональные показатели — через 12 нед терапии.

Уровень офтальмотонуса фиксировали с помощью портированного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия). Остроту зрения оценивали стандартным методом с использованием проектора оптометров и набора корректирующих линз. Стандартное отклонение светочувствительности (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному тесту «30/2» (анализатор поля зрения Heidelberg Edge Perimeter, Германия). По результатам проведения оптической когерентной томографии (OCT Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Германия) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу OpticDisc/OpticNerveHead определяли среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness) перипапиллярно, минимальную ширину нейроретиналь-

ного пояса (MRW) и толщину слоя ганглиозных клеток в макуле (GCL).

Безопасность изучалась путем регистрации нежелательных явлений на протяжении всего периода наблюдения. Степень тяжести нежелательных явлений устанавливали в соответствии с нижеприведенной классификацией: степень I — легкое нежелательное явление, легко переносимое участником, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее его повседневной деятельности; степень II — среднетяжелое нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности; степень III — тяжелое нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

Статистическая обработка выполнена в программах MS Excel 2010 и Statistica 8.0. Так как большинство выборочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для описания количественных данных использовали среднее и стандартное отклонение, для качественных и порядковых данных использовали % и число наблюдений. Для порангового сравнения использовался t-критерий Стьюдента, различия в выборочных данных считались значимыми при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование было включено 30 пациентов (37 глаз) обоих полов, в возрасте от 55 до 75 лет (в среднем $72,7 \pm 3,8$ года) с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ с декомпенсированным офтальмотонусом (табл. 1).

Динамика внутриглазного давления. На этапе скринингового исследования среднее значение офтальмотонуса до перевода на Дорзопрост соответствовало $20,5 \pm 3,4$ мм рт. ст. Данное относительно невысокое значение может быть объяснено применением пациентами препаратов латанопроста непосредственно вплоть до скрининга. Однако следует учесть, что для пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями нейропатии данные цифры не являются целевым уровнем офтальмотонуса, а значит, требуют дальнейшего снижения.

Принято считать, что максимальное снижение ВГД наблюдается в относительно раннем периоде, к 3–7-мудню. Впоследствии уровень офтальмотонуса стабилизируется с недоверным, как правило, повышением, выходя на гипотензивное плато. Результаты нашей работы также демонстрируют подобную тенденцию: спустя 4 нед ВГД достоверно снизилось на 3,7 мм рт. ст. (18%) от исходного уровня ($p < 0,05$), составив 16,8 мм рт. ст. Далее к 12-й неделе — на 3,5 мм рт. ст. (17%) ($p < 0,05$). Таким образом, отдаленный добавочный гипотензивный эффект препарата Дорзопрост к концу наблюдения составил 17% (табл. 2, рис. 1).

По данным литературы, добавочная к АПГ терапия местными ингибиторами карбоангидразы обладает определенным гипотензивным эффектом. По данным А. Konstas и соавт., дополнительное назначение 2% дорзоламида пациентам с ПОУГ, инстиллирующим латанопрост, позволила снизить ВГД на 12%, с 19,0 до 16,8 мм рт. ст. (2,2 мм рт. ст.) [30].

В исследовании С. Tamer и Н. Oksuz дополнительное снижение ВГД составило 14%, с 23,4 до 20,2 мм рт. ст. (3,2 мм рт. ст.) [31]. Т. Vougnias и J. Lai, исследуя изменение суточных колебаний ВГД после добавления дорзоламида к латанопросту, отметили снижение ВГД на 14–16% (2,8–3,4 мм рт. ст.) [32]. Максимальный добавочный гипотен-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в исследуемой группе, $M \pm \sigma$
Table 1. Main initial indicators in the study group, $M \pm \sigma$

Метод диагностики Diagnostic method	Значение Magnitude
Острота зрения Visual acuity	$0,72 \pm 0,10$
Тонometрия, мм рт. ст. (min-max) Tonometry, mm Hg (min-max)	$20,5 \pm 3,4$
Статическая периметрия — стандартное отклонение, MD, дБ — паттерн станд. отклонения, PSD, дБ Static perimetry — standard deviation, MD, dB — pattern std. deviation, PSD, dB	$-10,73 \pm 2,70$ $9,16 \pm 1,80$
Оптическая когерентная томография Optical coherent tomography — толщина слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), мкм — RNFL thickness, μm — минимальная ширина нейроретинального пояса, мкм — minimum width of the neuroretinal rim, MRW, μm — толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле, мкм — retinal nerve fiber layer, NFL, in the macula, μm	$68,6 \pm 2,2$ $170,2 \pm 6,2$ $11,4 \pm 1,1$

Таблица 2. Средние значения ВГД (мм рт. ст.) в разные сроки наблюдения
Table 2. Average IOP (mm Hg) values at different periods of observation

Скрининг, $M \pm \sigma$ Screening, $M \pm \sigma$	4 нед 4 weeks		12 нед 12 weeks	
	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value
$20,5 \pm 3,4$	$16,8 \pm 2,1$	18%	$17,0 \pm 2,3$	17%

живный эффект дорзоламида — 21%, с 19 до 15 мм рт. ст., отмечен К. Maquyama и S. Shirato [33]. Однако следует учесть, что, добавляя ингибитор карбоангидразы к АПГ, мы выигрываем в первую очередь за счет использования иного механизма снижения офтальмотонуса — снижения продукции ВГЖ. Так, в исследовании Н. Tsukamoto и соавт. дополнительное назначение дорзоламида к фиксированной комбинации латанопроста и тимолола, снижающего ВГД также за счет снижения продукции ВГЖ, продемонстрировало минимальный гипотензивный эффект — всего 10% (1,8 мм рт. ст.) [34].

Динамика остроты зрения. В исследуемой группе к концу наблюдения (12 нед) не отмечено статистически достоверной динамики остроты зрения в сравнении с исходными данными: с $0,72 \pm 0,10$ до $0,73 \pm 0,10$. Принято считать, что оценка динамики остроты зрения в исследованиях гипотензивной терапии при глаукоме не показательна и достаточно субъективна, а разница не превышает сотых значений. Однако отсутствие отрицательной динамики остроты зрения в исследовании, включающем пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, при которой данный показатель может объективно снижаться, косвенно свидетельствует о нормализации офтальмотонуса (рис. 2).

Динамика значений периметрических индексов. К концу 12-й недели отмечено недостоверное улучшение средней величины показателя стандартного отклонения светочувствительности сетчатки: с $-10,73 \pm 2,70$ до $-8,71 \pm 1,40$ дБ (рис. 3). В отношении среднего значения паттерна стандартного отклонения динамика была аналогичной: снижение показателя PSD с $9,16 \pm 1,80$ до $8,86 \pm 1,50$ дБ (рис. 4). Положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена возможной реакцией ганглионарных клеток на некоторое снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом не прямой нейропротекции.

Динамика значений показателей оптической когерентной томографии. Через 12 нед в исследуемой группе зафиксирована слабopоложительная динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно): с $68,6 \pm 2,2$ до $69,1 \pm 1,9$ мкм (рис. 5).

К концу наблюдения зарегистрирована слабopоложительная динамика минимальной ширины нейроретинального пояса: с $170,2 \pm 6,2$ до $171,3 \pm 6,7$ мкм (рис. 6).

Толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле спустя 12 нед в обеих группах имела недостоверную тенденцию к увеличению: с $11,4 \pm 1,1$ до $12,1 \pm 1,7$ мкм (рис. 7).

Нежелательные явления. Бензалкония хлорид (БХ) — представитель четвертичных аммониевых соединений (поверхностно-активных жирорастворяющих веществ), применяется для сохранения стерильности глазных капель с 1935 г. после обнаружения его антимикробной активности [35]. В настоящее время БХ является основным консервантом в офтальмологии. Действие БХ на бактериальные клетки происходит в несколько этапов: проникновение через клеточную стенку, деструкция фосфолипидов цитоплазматической мембраны, распад белков и нуклеиновых кислот. Токсическое

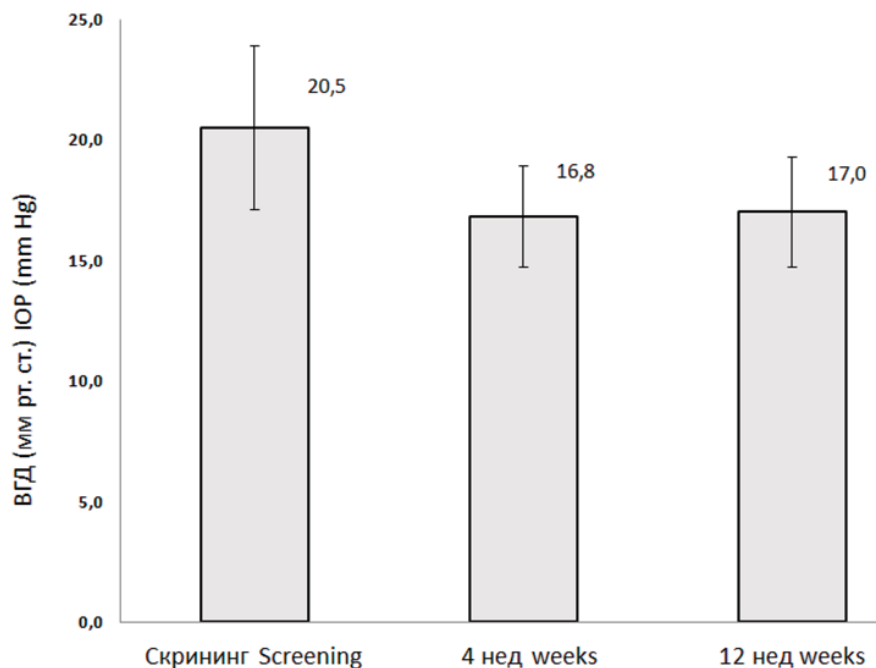


Рис. 1. Динамика снижения ВГД от момента скрининга до 4-й и 12-й недели ($M \pm \sigma$)
Fig. 1. Dynamics of IOP decrease from the moment of screening to 4 and 12 weeks ($M \pm \sigma$)

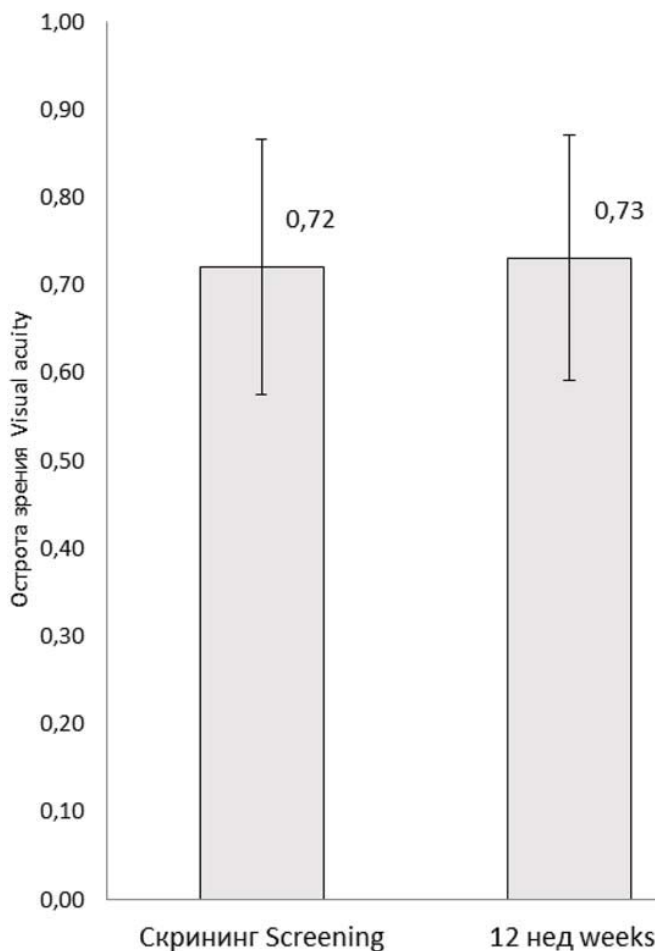


Рис. 2. Динамика остроты зрения
Fig. 2. Dynamics of visual acuity

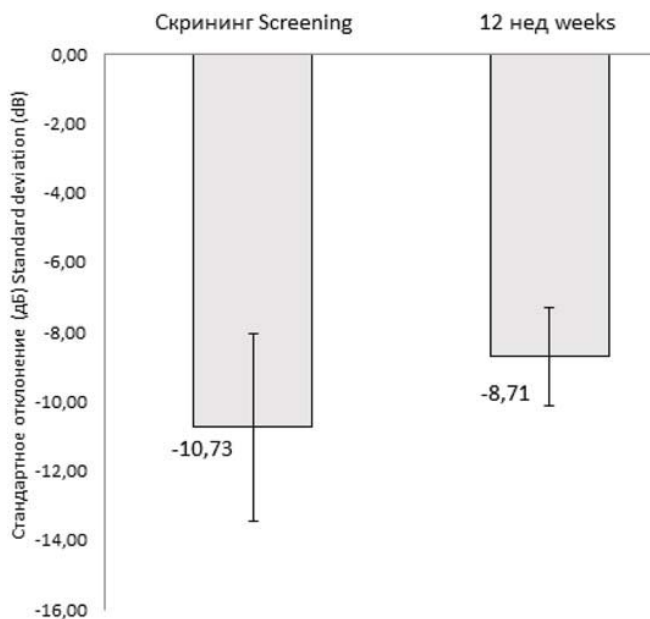


Рис. 3. Динамика средней величины стандартного отклонения (дБ)
Fig. 3. Dynamics of the average value of the standard deviation (dB)

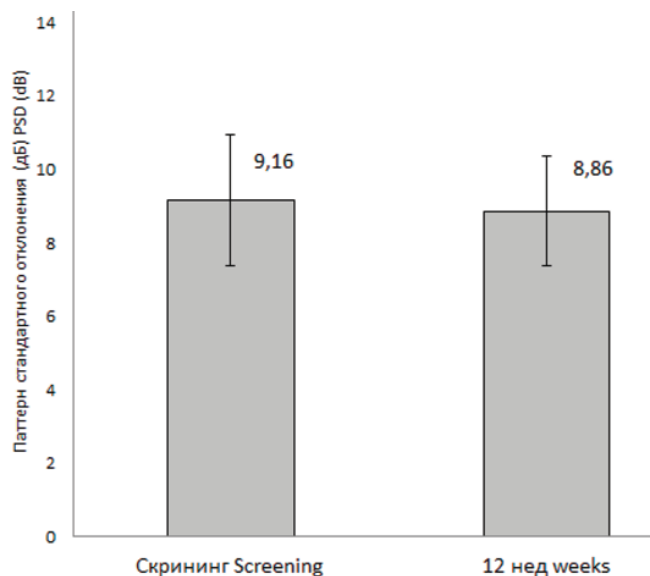


Рис. 4. Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения (дБ)
Fig. 4. Dynamics of the mean value of the pattern of standard deviation pattern (dB)

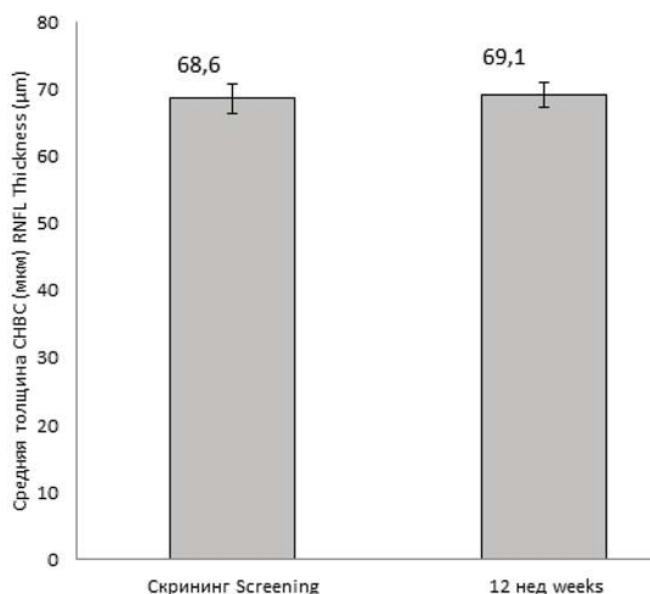


Рис. 5. Динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), RNFL Thickness (мкм)
Fig. 5. Dynamics of the average thickness of the retinal nerve fiber layer (peripapillary), RNFL Thickness (μm)

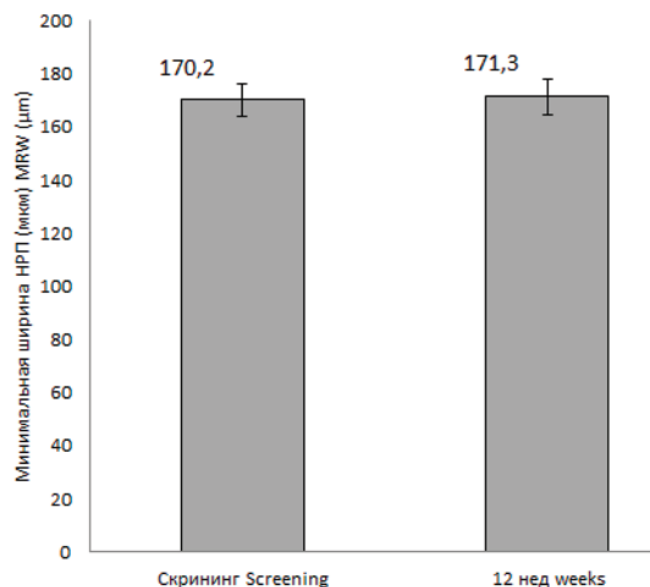


Рис. 6. Динамика минимальной ширины нейроретинального пояса, MRW (мкм)
Fig. 6. Dynamics of the minimum width of the neuroretinal rim, MRW (μm)

воздействие БХ на ткани переднего отдела глаза, в первую очередь на все слои слезной пленки (липидный, водный и муциновый), также начинается сразу после инстилляций в конъюнктивальную полость [36]. БХ не только разрушает муциновый слой, но и уничтожает чувствительные к токсическим воздействиям бокаловидные клетки конъюнктивы, вырабатывающие сам муцин [37]. БХ также способствует выбросу провоспалительных медиаторов, стимулирующих серию трофических изменений тканей поверхности глаза, усугубляя течение синдрома сухого глаза (ССГ) [38].

В последние десятилетия развитие офтальмологической фармации пошло по пути избавления от консервантов двумя путями: с помощью разработки юнидоз и мультидозовых бесконсервантных флаконов (multidose preservative-free, MDPF). Среди последних — известные офтальмологам системы COMOD®, Aptar Pharma (OSD-флакон) и АВАК®. Одна из их ключевых особенностей — наличие тонкого фильтра не менее 0,22 мкм, исключающего бактериальную контаминацию лекарственного препарата. В 2020 г. компания Nemera (Франция) провела клиническую апробацию нового

MDPF-флакона Novelia®, который, благодаря технологии PureFlow™, позволяет не только осуществлять ультратонкую фильтрацию, но и контролировать объем инстиллируемого препарата, не позволяя закапывать более одной капли за одну инстилляцию. В настоящее время флаконы Novelia® используют ведущие мировые производители офтальмологических препаратов. Исследуемый препарат Дорзопрост также выпускается во флаконе Novelia®, что полностью исключает контаминацию в течение месяца после вскрытия и позволяет избежать применения токсичного консерванта.

Поливиниловый спирт, входящий в состав Дорзопроста, прочно связывается со слезной пленкой, создавая ее утолщение, и обладает способностью удерживать влагу. Считается, что, обладая свойствами муцина, он оказывает смазывающий эффект, снижая такие проявления ССГ, как сухость и раздражение [39]. Гипромеллоза, обладая высокой вязкостью, также является протектором эпителия роговицы, оказывая смазывающее и смягчающее действие, что увеличивает продолжительность контакта раствора с роговицей.

Поскольку до перевода на Дорзопрост пациенты инстиллировали препараты латанопроста, представленные в России в консервантной форме, более месяца, то в процессе скринингового визита у всех пациентов была отмечена конъюнктивальная гиперемия слабой степени. Пять пациентов отмечали усиление признаков ССГ на фоне применения латанопроста, таких как жжение, резь, ощущение песка в глазах, слезотечение. В течение 4 нед применения Дорзопроста ни в одном случае не было отмечено каких-либо динамических изменений жалоб, т. е. выраженность и местной гиперемии, и ССГ оставалась прежней. Однако к концу наблюдения в 6 случаях было отмечено значимое снижение сосудистой реакции на латанопрост, а также снижение признаков глазного дискомфорта у всех 5 пациентов, отмечавших наличие ССГ. Ни в одном случае отмены препаратов не потребовалось.

Полученные результаты позволяют характеризовать профиль безопасности исследуемого препарата как благоприятный, вероятно, за счет отсутствия консерванта и наличия в составе увлажняющего компонента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Исследуемый комбинированный лекарственный препарат Дорзопрост по гипотензивной эффективности превосходит монотерапию препаратами латанопроста и обеспечивает дополнительное снижение ВГД в среднем на 17% от исходного значения.

2. Препарат Дорзопрост характеризуется высоким профилем безопасности за счет отсутствия консерванта бензалкония хлорида и включения в состав увлажняющего компонента — гипромеллозы.

Это дает основание рекомендовать новую оригинальную фиксированную комбинацию латанопроста и дорзоламида — Дорзопрост для применения у пациентов с ПОУГ при недостаточной эффективности монотерапии латанопростом и низкой системной переносимости тимолола, включая коморбидность по сердечно-сосудистым и легочным заболеваниям.

Литература/References

1. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results

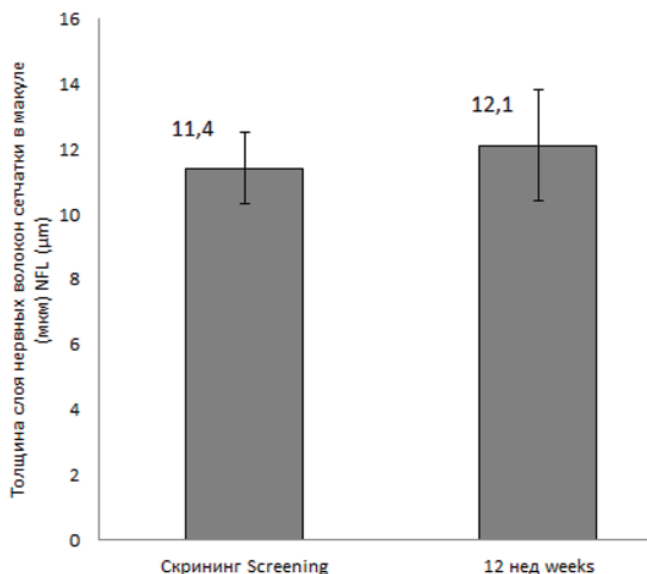


Рис. 7. Динамика толщины слоя нервных волокон в макуле, NFL (мкм)

Fig. 7. Dynamics of the retinal nervous fiber layer thickness in the macula, NFL (μm)

- of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.).
2. Tham YC, Li., Wong TY, Quigley H., Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Нероев В.В., Михайлова Л.А. Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 15–9. [Neroev V.V., Mikhailova L.A. Ophthalmic morbidity in Russia. In: Aветисов S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi Kh.P., eds. *Ophthalmology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 15–9 (In Russ.).]
4. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991; 134 (10): 1102–10. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116013
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 262–7. doi:10.1136/bjo.2005.081224
6. Sotimelin AE, Ramulu PY. Measuring disability in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27 (11): 939–49. doi:10.1097/IJG.0000000000001068
7. Статистический сборник департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России «Общая заболеваемость взрослого населения России в 2022 году». Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> [Statistical compilation of the Department for monitoring analysis and strategic development of health care of the Federal State Budgetary Institution “TsNII OIZ” of the Ministry of Health of Russia “General incidence of the adult population of Russia in 2022”. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (In Russ.).]
8. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92 (5): 421–5. doi:10.1111/aos.12203
9. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» 2020 (16.02.2021), утверждены Минздравом РФ. [Clinical Guidelines «Primary open angle glaucoma». 2020 (16.02.2021), Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ)]. Available at: http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf.
10. Hommer A, Hubatsch DA, Cano-Parra J. Safety and efficacy of adding fixed-combination Brinzolamide/Timolol Maleate to prostaglandin therapy for treatment of ocular hypertension or glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015; 131970. doi:10.1155/2015/131970
11. Lanzl I, Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 291–8. doi:10.2147/OPHTH.S16355

12. Lorenz K, Rosbach K, Matt A, Pfeiffer N. Addition of a fixed combination of brinzolamide 1% / timolol 0.5% to prostaglandin monotherapy in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 1745–1750. doi:10.2147/OPTH.S25987
13. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging*. 2008; 25 (9): 729–59. doi:10.2165/00002512-200825090-00002
14. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging*. 2008; 25 (9): 729–59. doi:10.2165/00002512-200825090-00002
15. Hollo G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15 (12): 1737–47. doi:10.1517/14656566.2014.936850
16. Djafari F, Lesk MR, Harasymowycz PJ, Desjardins D, Lachaine J. Determinants of adherence to glaucoma medical therapy in a long-term patient population. *Journal of glaucoma*. 2009; 18 (3): 238–43. doi:10.1097/IJG.0b013e3181815421
17. Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2002; 18 (5): 401–9. doi:10.1089/10807680260362687
18. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1995 May-Jun; 26 (3): 233–6. PMID: 7651690.
19. Dunker S, Schmucker A, Maier H. Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study Group. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther*. 2007 Mar-Apr; 24 (2): 376–86. doi: 10.1007/BF02849907
20. Heijl A, Traverso CE, eds. Terminology and Guidelines for Glaucoma. European Glaucoma Society. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014: 146–51. Available at: www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp
21. Konstas AG, Hollo G, Mikropoulos D, et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J of ophthalmol*. 2010; 94 (2): 209–13. doi:10.1136/bjo.2008.155317
22. Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, Batoosingh AL, Chou C, Bossowska I, Ganfort Investigators G, II. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Journal of glaucoma*. 2008; 17 (3): 211–6. doi:10.1097/IJG.0b013e3181507313
23. Журавлева А.Н., Зуева М.В., Шустов Е.Б. Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть I: сердечно-сосудистая патология. *Офтальмология*. 2020; 17 (3): 321–9. [Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Shustov E.B. Optimization of medicinal treatment of patients with glaucoma in combination with concurrent system pathology. Part I: Cardiovascular pathology. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (3): 321–9 (In Russ.)]. doi:10.18008/1816-5095-2020-3-321-329
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Тимол-СОЛОфарм. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e879f1bb-52a5-4917-9e11-2cb8cde1e56e (дата обращения: 19.08.2023). [Instruction for Timolol-SOLOpharm medical using (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e879f1bb-52a5-4917-9e11-2cb8cde1e56e (date of the application: 19.08.2023).
25. Lama PJ. Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: an evidencebased assessment. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134 (5): 749–760. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01699-9
26. Zimmerman TJ, Kooner KS, Kandarakis AS, Ziegler LP. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102 (7): 601–4. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030429017
27. Williamson J, Young JD, Atta H, Muir J, Kadam H. Comparative efficacy of orally and topically administered beta-blockers for chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69 (1): 41–5. doi:10.1136/bjo.69.1.41
28. Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, Parra Restrepo JC, Hamacher T. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Advances in therapy*. 2014; 31 (12): 1213–27. doi:10.1007/s12325-014-0168-y
29. Инструкция по медицинскому применению препарата Дорзопрост. [Instruction for Dorzoprost medical using (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=afd49d9f-5b1b-4faa-a181-6dda2e6c0a0e (date of the application: 19.08.2023).
30. Konstas AG, Karatsas CH, Lallou N, et al. 24-hour intraocular pressures with brimonidine purite versus dorzolamide added to latanoprost in primary open-angle glaucoma subjects. *Ophthalmology*. 2005; 112 (4): 603–8. doi:10.1016/j.opht.2004.11.032
31. Tamer C, Oksuz H. Circadian intraocular pressure control with dorzolamide versus timolol maleate add-on treatments in primary open-angle glaucoma patients using latanoprost. *Ophthalmic Res*. 2007; 39 (1): 24–31. doi:10.1159/000097903
32. Bournias TE, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs. *Ophthalmology*. 2009; 116 (9): 1719–24. doi:10.1016/j.opht.2009.03.050
33. Maruyama K, Shirato S. Additive effect of dorzolamide or carteolol to latanoprost in primary open-angle glaucoma: a prospective randomized crossover trial. *J Glaucoma*. 2006; 15 (4): 341–5. doi: 10.1097/01.jig.0000212240.11219.49
34. Tsukamoto H, Noma H, Matsuyama S, Ikeda H, Mishima HK. The efficacy and safety of topical brinzolamide and dorzolamide when added to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005; 21 (2): 170–3. doi:10.1089/jop.2005.21.170
35. Domagk G. Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. *Deutsche Medizinische Wissenschaftler*. 1935; 61: 829–32. doi:10.1055/s-0028-1129654
36. Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82 (1): 39–42. doi: 10.1136/bjo.82.1.39
37. Chung SH, Lee SK, Cristol SM, et al. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis*. 2006 Apr 26; 12: 415–21. PMID: 16688112
38. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophthalmol*. 2007; 30 (3): 239–46. doi:10.1016/s0181-5512(07)89584-2
39. Krishna N, Brow F. Polyvinyl alcohol as an ophthalmic vehicle. Effect on regeneration of corneal epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1964; 57: 99–106. doi:10.1016/0002-9394(64)92038-0

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — разработка концепции исследования; С.Ю. Петров — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи; А.Н. Журавлева — проведение исследований, сбор и анализ данных, написание статьи; О.М. Филиппова — анализ данных, редактирование статьи; О.М. Калинина, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова — проведение исследований и сбор данных.

Authors' contribution: V.V. Neroev — development of the research concept; S.Yu. Petrov — study design, data analysis, writing of the article; A.N. Zhuravleva — conducting research, collecting and analyzing data, writing of the article; O.M. Filippova — data analysis, editing of the article, O.M. Kalinina, L.V. Yakubova, S.M. Kosakyan, L.V. Vasilenkova — conducting research and data collection.

Поступила: 20.08.2023. Переработана: 24.08.2023. Принята к печати: 25.08.2023
Originally received: 20.08.2023. Final revision: 24.08.2023. Accepted: 25.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Де-Легатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней факультета дополнительного профессионального образования², ORCID 0000-0002-8480-0894

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-6922-0464

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-8381-2124

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-9082-4537

Ольга Михайловна Калинина — канд. мед. наук, заведующая отделом глаукомы¹

Лия Вагизовна Якубова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0002-9991-5600

Србуи Мкртумовна Косакян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0002-6180-960X

Любовь Васильевна Василенкова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы¹

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

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of eye diseases chair of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0002-8480-0894

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-6922-0464

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-8381-2124

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-9082-4537

Olga M. Kalinina — Cand. of Med. Sci., head of glaucoma unit¹

Lia V. Yakubova — Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department¹, ORCID 0000-0002-9991-5600

Srbui M. Kosakyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, glaucoma department¹, ORCID 0000-0002-6180-960X

Ljubov V. Vasilenkova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department¹

For contacts: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com