



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.4.026>
УДК 617.7-007.681-085.225.2



Джумова М.Ф.¹ ✉, Марченко Л.Н.¹, Чекина А.Ю.¹, Муштина Т.А.², Дись О.В.²,
Катаркевич В.А.², Джумова А.А.², Колышкина Е.Е.², Житкевич Г.Н.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Клинический опыт терапии глаукомы бесконсервантной фиксированной комбинацией дорзоламида и тимолола

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание статьи, редактирование – Джумова М.Ф.; редактирование – Марченко Л.Н.; сбор данных – Чекина А.Ю., Муштина Т.А., Дись О.В., Катаркевич В.А., Джумова А.А., Колышкина Е.Е., Житкевич Г.Н.

Подана: 09.10.2023

Принята: 13.11.2023

Контакты: marina_dzhumova@mail.ru

Резюме

Цель. Определить эффективность, переносимость и безопасность бесконсервантной фиксированной комбинации препарата дорзоламида 2% / тимолола малеата 0,5% (ФКДТ) в терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов (113 глаз). Пациентам 1-й группы (24 человека, 41 глаз) впервые была назначена бесконсервантная фиксированная комбинация дорзоламида 2% / тимолола малеата 0,5%. Во второй группе (21 пациент, 42 глаза) монотерапия β -блокаторами была заменена на ФКДТ для усиления гипотензивного режима. В 3-й группе (15 пациентов, 30 глаз) пациенты применяли ингибитор карбоангидразы и тимолола малеат раздельно, терапия была изменена на бесконсервантную ФКДТ в связи с неудовлетворительной переносимостью консервантных форм и вопросами комплаентности. Протокол обследования включал визометрию, измерение тонометрического и истинного внутриглазного давления (ВГД), кинетическую и статическую периметрию, анализ состояния передней поверхности глаза. Фиксировали субъективные жалобы пациентов, переносимость препарата, степень приверженности лечению.

Результаты. В 1-й группе через 8 недель применения отмечено максимальное снижение ВГД по Маклакову на 10 мм рт. ст. (34,5%, $p < 0,001$), истинного – на 12,3 мм рт. ст. (37,3%, $p < 0,001$), во 2-й группе ВГД снизилось в среднем на 6 (25%) и 5,8 (24,37%) мм рт. ст. ($p < 0,001$), в 3-й группе значительно уменьшилось количество субъективных жалоб и гиперемии ($p < 0,05$). Препарат безопасен, комфортен, обладает хорошей переносимостью.

Заключение. Применение бесконсервантной фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы дорзоламида и тимолола малеата обеспечивает эффективное снижение среднего ВГД в течение 8 недель применения у пациентов с ПОУГ. Препарат безопасен при использовании, комфортен, обладает высокой переносимостью.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, бесконсервантная фиксированная комбинация ингибитора карбоангидразы дорзоламида и β -адреноблокатора тимолола малеата, внутриглазное давление, гипотензивная терапия

Marina F. Dzhumova¹ ✉, Lyudmila N. Marchenko¹, Anna Y. Chekina¹, Tatiana A. Mushtina², Oksana V. Dzis², Valentina A. Katarkevich², Anna A. Dzhumova², Ekaterina E. Kolyshkina², Galina N. Zhitkevich²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumova, Minsk, Belarus

Clinical Experience of the Therapy of Glaucoma with a Preservative-Free Fixed Combination of Dorzolamide and Timolol

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article writing, editing – Dzhumova M.; editing – Marchenko L.; data collection – Chekina A., Mushtina T., Dzis O., Katarkevich V., Dzhumova A., Kolyshkina E., Zhitkevich G.

Submitted: 09.10.2023

Accepted: 13.11.2023

Contacts: marina_dzhumova@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the efficacy, tolerability and safety of a preservative-free fixed combination of dorzolamide 2% / timolol maleate 0.5% (FCDT) in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

Materials and methods. The study involved examination and treatment of 60 patients (113 eyes). In group 1 (included 24 patients (41 eyes)), a preservative-free fixed combination of dorzolamide 2% / timolol maleate 0.5% was prescribed for the first time. In the second group, (21 patients, 42 eyes), monotherapy with timolol maleate was replaced with FCDT to enhance the hypotensive regime. In group 3 (15 patients, 30 eyes), dorzolamide and timolol maleate, used separately, the therapy was changed to non-preservative FCDT due to unsatisfactory tolerance of preservative forms and compliance. The observation Protocol included visual acuity testing, intraocular pressure (IOP) determination using Maklakov tonometry, veritable IOP, kinetic and static perimetry, and condition of the anterior ocular surface. The subjective complaints of patients, the tolerability of the drug, adherence to treatment were recorded.

Results. In group 1, after 8 weeks, there was a maximum decrease IOP (Maklakov tonometry) by 10 mmHg (34.5%, $p<0.001$), veritable IOP – by 12.3 mmHg (37.3%, $p<0.001$); in group 2 decreased by an average of 6 mmHg (Maklakov) (25%, $p<0.001$), veritable IOP – by 5.8 mmHg (24.37%, $p<0.001$); in group 3 the number of complaints decreased significantly ($p<0.05$). The drug is safe, comfortable, and has good tolerability.

Conclusion. The use of preservative-free fixed combination of carbonic anhydrase inhibitor dorzolamide and β -blocker timolol maleate in primary open-angle glaucoma offers an effective decrease in the average IOP level after 8 weeks. The tolerability and safety of the drug are very high.

Keywords: primary open-angle glaucoma, preservative-free fixed combination carbonic anhydrase inhibitor dorzolamide and β -blocker timolol maleate, intraocular pressure, ocular hypotensive therapy



■ ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является второй в мире причиной полной потери зрения [1]. Заболеваемость варьирует от 0,9 до 3,5% в разных регионах [2]. Первичная открытоугольная глаукома встречается с частотой 2% у пациентов старше 40 лет [3] и 3–4% у пациентов старше 65 лет [4]. Глаукома – нейродегенеративное хроническое прогрессирующее заболевание, для сохранения зрительных функций необходимо снижение и поддержание внутриглазного давления (ВГД) на клинически безопасном уровне. Значительное снижение ВГД на начальной стадии заболевания уменьшает скорость прогрессии глаукомы вдвое [5], поэтому многие офтальмологи в качестве терапии первой линии предпочитают комбинированную терапию [6]. Однако комбинированная терапия индивидуальными компонентами предполагает более сложные схемы лечения с более частыми инстилляциями капель. Применение фиксированных комбинаций предпочтительно [7, 8].

Наиболее частой причиной развития побочных эффектов местной антиглаукомной терапии является находящийся в его составе консервант. Полное удаление консерванта из состава лекарственного препарата улучшает качество жизни, сохраняет зрительные функции и повышает приверженность пациента лечению [9]. С целью повышения комфортности лечения и улучшения приверженности терапии предложены различные фиксированные комбинации (ФК) гипотензивных лекарственных средств. В Республике Беларусь зарегистрирована бесконсервантная фиксированная комбинация дорзоламида и тимолола малеата (Косопт БК, Santen OY, Финляндия), что позволило начать применение этого лекарственного средства у пациентов с глаукомой. Исследования в клинической практике могут предоставить дополнительные достоверные доказательства переносимости и эффективности препарата.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено для оценки эффективности, переносимости и безопасности глазного раствора бесконсервантной фиксированной комбинации препарата дорзоламида 2% / тимолола малеата 0,5% у пациентов с ПОУГ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов (113 глаз) в возрасте от 42 до 83 лет с верифицированным клиническим диагнозом ПОУГ, преимущественно с начальной и развитыми стадиями глаукомы (в соответствии с критериями включения и исключения, указанными в протоколе).

Пациенты были разделены на 3 группы по признаку ранее получаемой терапии.

Первая группа – 24 пациента (41 глаз, у 7 пациентов включен в исследование один глаз, на втором ВГД было компенсировано), гипотензивного лечения не получали, имели при постановке диагноза симптомы болезни поверхности глаза и высокие цифры ВГД, для снижения которого монотерапия представлялась недопустимой для нормализации офтальмотонуса. Пациентам впервые были назначены инстилляции бесконсервантной фиксированной комбинацией дорзоламид 2% / тимолола малеат 0,5% 2 раза в день. Средний возраст составил 67,0 [52,0; 68,0] года.

Вторая группа – 21 человек (42 глаза), получали монотерапию β -адреноблокаторами (разные производители, 2 раза в день). Уровень снижения ВГД был

недостаточным, поэтому пациенты были переключены на бесконсервантную ФКДТ. Средний возраст – 67,0 [62,0; 75,0] года.

Третья группа – 15 пациентов (30 глаз), получали ранее назначенную терапию (ингибитор карбоангидразы и тимолола малеат 0,5% 2 раза в день с консервантами). Терапия была изменена на инстилляции бесконсервантной ФКДТ 2 раза в день в связи с неудовлетворительной переносимостью назначенного лечения и вопросами комплаентности. Средний возраст – 67,0 [52,0; 74,0] года.

Осмотр пациентов проводили в день назначения терапии, а также через 4 и 8 недель. Всем пациентам измеряли тонометрическое (Pt, тонометр Маклакова) и истинное (Po, электротонметрия) ВГД перед назначением препарата, через 1 и 2 месяца.

Для диагностирования стадии глаукомы пациентам выполняли кинетическую периметрию на сферопериметре (Carl Zeiss Jena, Германия) и статическую автоматическую периметрию в пороговом режиме на периметре Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, model 745, Германия). Анализировали пороговые значения светочувствительности по сумме децибел (дБ) в каждом квадранте, по всему полю зрения, показатели среднего отклонения (mean deviation, MD) и стандартное отклонение паттерна (pattern standard deviation, PSD).

В медицинской документации фиксировали сообщаемые пациентами субъективные жалобы (зуд, жжение, покалывание, раздражение глаз, чувство инородного тела, сухость глаз), переносимость препарата пациентами (очень комфортно, комфортно и некомфортно), отмечали динамику нежелательных явлений до и после назначения препарата.

Оценивали степень выраженности гиперемии слизистой при биомикроскопии переднего отрезка.

Степень приверженности лечению оценивали по шкале Мориски – Грин от 0 до 2 баллов: 0 – высокая приверженность, 1 – недостаточная приверженность, 2 и более – неприверженность лечению. Пациенты отвечали на вопросы, в которых были отражены невнимательность, забывчивость, пропуски приема препаратов.

Статистическую обработку результатов проводили пакетом прикладных программ версии Statistica 10. Для оценки полученных данных использовали непараметрические методы. В исследуемых группах определяли медиану и интерквартильный размах [25%; 75%] полученных показателей ВГД. Для сравнения двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Для определения значимых различий качественных величин использовали критерий хи-квадрат (χ^2), а также точный критерий Фишера (F) для небольших выборок. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерения ВГД в установленные сроки наблюдения у пациентов 1-й группы, которым ФКДТ была назначена впервые, представлены в табл. 1.

Самый высокий процент снижения уровня ВГД достигнут в группе пациентов с исходно более высокими базовыми цифрами давления и впервые начатым лечением. У пациентов, которым бесконсервантная ФКДТ была назначена впервые, уровень ВГД по Маклакову до лечения составил 29 [27; 32] мм рт. ст., через 4 недели значительно снизился до 20 [19; 24] мм рт. ст. ($p_{1,2} < 0,001$), к 8-й неделе составил 19 [18; 21] мм рт. ст. ($p_{1,3} < 0,001$). Таким образом, в первый месяц наблюдения среднее снижение

Таблица 1
Результаты измерения ВГД у пациентов 1-й группы, Ме [25%; 75%]
Table 1
Results of IOP measurement in patients of group 1, Ме [25%; 75%]

Показатели ВГД	ВГД1 до лечения, n=41	ВГД2 4 недели, n=41	ВГД3 8 недель, n=41	Достоверность различий
Pt (мм рт. ст.) (Маклаков)	29 [27; 32]	20 [19; 24]	19 [18; 21]	$p_{1,2}<0,001, T=1,0, Z=5,6$ $p_{1,3}<0,001, T=0,0, Z=5,6$ $p_{2,3}<0,001, T=8,5, Z=4,4$
Ро (мм рт. ст.) истинное	33 [27,2; 37,2]	22,5 [21,0; 24,0]	20,7 [19,6; 22,0]	$p_{1,2}<0,001, T=0,0, Z=5,5$ $p_{1,3}<0,001, T=0,0, Z=5,6$ $p_{2,3}<0,001, T=1,5, Z=5,1$

ВГД составило 9 мм рт. ст. (31% от исходного уровня), к концу второго месяца – 10 мм рт. ст. (34,5%).

Из анализа полученных данных следует, что гипотензивный эффект был более выражен по показателю Ро. Возможно, это связано с тем, что исходные цифры Ро превосходили данные, полученные методом Маклакова. До лечения уровень Ро составил 33 [27,2; 37,2] мм рт. ст., через 4 недели после назначения бесконсервантной ФКДТ снизился до 22,5 [21,0; 24,0] ($p_{1,2}<0,001$), через 8 недель – до 20,7 [19,6; 22,0], $p_{1,3}<0,001$. Среднее снижение ВГД по показателю Ро составило 10,5 и 12,3 мм рт. ст. (31,8% и 37,3%) соответственно. Полученные результаты сопоставимы с данными, полученными Crichton A.C.S. и др. (2011) [10] и Henderer J.D. и др. [11]. У пациентов с впервые выявленной глаукомой к 6-й неделе лечения Косоптом абсолютный показатель снижения ВГД составил –11,1 (36,4%) мм рт. ст., к 12-й неделе отмечено клинически и статистически значимое снижение среднего уровня ВГД на 12,2 мм рт. ст. (40,4%) [10]. Использование ФКДТ в качестве препарата первого выбора у пациентов с глаукомой и офальмотонусом более 30 мм рт. ст. эффективно снизило ВГД приблизительно на 40% [11]. Относительно меньший гипотензивный эффект, 32% от исходного, достигнут на фоне лечения Косоптом Егоровым Е.А. и др. [12].

Снижение ВГД по Маклакову и Ро у большинства пациентов 1-й группы с начальными и развитыми стадиями ПОУГ при применении бесконсервантной ФКДТ достигло целевых значений. В трех глазах (7,3%, 2 пациента) компенсация ВГД не была достигнута, дополнительно назначен аналог простагландина F2α (Тафлотан 0,0015% 1 раз в день).

Таким образом, бесконсервантная фиксированная комбинация дорзоламид 2% / тимолола малеат 0,5% обеспечивает эффективное снижение среднего ВГД у большинства пациентов с впервые выявленной ПОУГ в течение 8 недель применения.

В табл. 2 представлены результаты детальной оценки степени выраженности гипотензивного эффекта по Маклакову в 1-й группе через 4 и 8 недель.

Особенно заметным гипотензивный эффект оказался по показателю снижения ВГД на 6–10 мм рт. ст. в группе пациентов, которым гипотензивная терапия была назначена впервые (56,09% и 48,78% глаз к 4-й и 8-й неделям). Через 8 недель гипотензивный эффект усилился, снижение ВГД на 11–15 мм рт. ст. отмечено в 16 глазах (39,02%).

В табл. 3 представлены результаты оценки степени выраженности гипотензивного эффекта по показателю Ро в 1-й группе через 4 и 8 недель. Через 4 недели у

большинства пациентов отмечено снижение давления на 6–10 мм рт. ст. и 11–15 мм рт. ст. (39,03 и 21,95% глаз), через 8 недель – гипотензивный эффект усилился по показателю 11–15 мм рт. ст. (34,15% глаз). Максимальное снижение ВГД (более 16 мм рт. ст.) определено в 7 и 9 глазах соответственно, что, возможно, объясняется более высоким начальным уровнем P_o .

Результаты измерения ВГД у пациентов 2-й группы при недостаточной эффективности монотерапии β -адреноблокаторами в установленные сроки наблюдения представлены в табл. 4.

Таблица 2
Динамика изменений внутриглазного давления по Маклакову через 4 и 8 недель после начала гипотензивной терапии у пациентов 1-й группы (% абс.)
Table 2
Dynamics of changes in intraocular pressure according to Maklakov 4 and 8 weeks after the start of antihypertensive therapy in patients of group 1 (% abs.)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	1-я группа 4 недели (n=41), % (абс.)	1-я группа 8 недель (n=41), % (абс.)
Без изменений	0 (0)	0 (0)
1–5	14,64 (6)	4,88 (2)
6–10	56,09 (23)	48,78 (20)
11–15	21,95 (9)	39,02 (16)
≥16	7,32 (3)	7,32 (3)

Таблица 3
Динамика изменений внутриглазного давления по показателю P_o через 4 и 8 недель после начала гипотензивной терапии у пациентов 1-й группы (% абс.)
Table 3
Dynamics of changes in intraocular pressure according to the P_o index 4 and 8 weeks after the start of antihypertensive therapy in patients of group 1 (% abs.)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	1-я группа 4 недели (n=41), % (абс.)	1-я группа 8 недель (n=41), % (абс.)
Без изменений	0 (0)	0 (0)
1–5	21,95 (9)	9,75 (4)
6–10	39,03 (16)	34,15 (14)
11–15	21,95 (9)	34,15 (14)
16–20	17,07 (7)	14,63 (6)
>20	0 (0)	7,32 (3)

Таблица 4
Результаты измерения ВГД у пациентов 2-й группы, Ме [25%; 75%]
Table 4
Results of IOP measurement in patients of group 2, Me [25%; 75%]

Показатели ВГД	ВГД1 до лечения, n=42	ВГД2 4 недели, n=42	ВГД3 8 недель, n=42	Достоверность различий
ВГД P_t (Маклаков) (мм рт. ст.)	24 [23; 25]	20 [19; 21]	18 [17; 19]	$p_{1,2}<0,001$, $T=0,0$, $Z=5,7$ $p_{1,3}<0,001$, $T=0,0$, $Z=5,7$ $p_{2,3}<0,001$, $T=0,0$, $Z=5,4$
ВГД P_o (мм рт. ст.) истинное	23,8 [22,2; 25,5]	19,6 [18,6; 21,6]	18,0 [17,6; 19,1]	$p_{1,2}<0,001$, $T=0,0$, $Z=5,7$ $p_{1,3}<0,001$, $T=0,0$, $Z=5,7$ $p_{2,3}<0,001$, $T=3,0$, $Z=5,6$



Как видно из табл. 4, у пациентов с недостаточным снижением ВГД на монотерапии β -адреноблокаторами уровень ВГД по Маклакову до лечения составил 24 [23; 25] мм рт. ст., через 4 недели после назначения бесконсервантной ФКДТ снизился до 20 [19; 21] мм рт. ст. ($p_{1,2} < 0,001$) и к концу 2-го месяца достиг 18 [17; 19] мм рт. ст. ($p_{2,3} < 0,001$). Таким образом, замена тимолола на фиксированную комбинацию дорзоламида 2% / тимолола малеата 0,5% позволила снизить ВГД в среднем на 4 и 6 мм рт. ст. в течение 2 месяцев (16,7 и 25%).

Аналогичные результаты наблюдали при оценке показателя ВГД Ро. До лечения уровень Ро составил 23,8 [22,2; 25,5] мм рт. ст., через 4 недели – 19,6 [18,6; 21,6] ($p_{1,2} < 0,001$), далее гипотензивный эффект усилился и к концу 8-й недели достиг 18 [17,6; 19,1] мм рт. ст. ($p_{2,3} < 0,001$). Среднее снижение Ро составило 4,2 (17,7%) и 5,8 мм рт. ст. (24,37%). В исследовании, посвященном изучению дополнительного гипотензивного эффекта при переходе с монотерапии дорзоламидом или тимололом на комбинированную терапию, дополнительное снижение ВГД составило 21,0% (Rolle T. и др. (2008)) [13]. Средний уровень снижения ВГД, зафиксированный в настоящем исследовании, превышает аналогичный показатель, выявленный [13], что может быть связано с отбором пациентов с более высоким офтальмотонусом или более продвинутыми стадиями заболевания.

Таким образом, бесконсервантная ФКДТ обеспечивает статистически значимое дополнительное снижение среднего ВГД пациентам с недостаточной его компенсацией на монотерапии β -блокаторами через 4 и 8 недель применения. Снижение ВГД у пациентов с начальными и развитыми стадиями ПОУГ достигло целевых значений по двум анализируемым показателям у большинства пациентов.

В табл. 5, 6 представлены результаты детальной оценки степени выраженности гипотензивного эффекта у пациентов 2-й группы (недостаточная гипотензивная эффективность предшествующей монотерапии).

Через месяц в группе изменений ВГД по Маклакову у большинства пациентов давление снизилось в пределах 5 мм рт. ст. (90,48% глаз). Последующее наблюдение продемонстрировало усиление гипотензивного эффекта, через 8 недель снижение ВГД на 6–10 мм рт. ст. отмечено в 73,81% случаев.

Похожая тенденция наблюдалась для показателя ВГД – Ро. Через месяц в 78,57% глаз гипотензивный эффект составил 1–5 мм рт. ст. Через 8 недель гипотензивный эффект усилился, снижение ВГД на 6–10 мм рт. ст. отмечено в 38,09% глаз.

Результаты измерения ВГД у пациентов 3-й группы с неудовлетворительной переносимостью и недостаточной приверженностью лечению (перевод с раздельного

Таблица 5

Динамика изменений показателей ВГД по Маклакову через 4 и 8 недель у пациентов после смены монотерапии на фиксированную бесконсервантную терапию (% абс.)

Table 5

Dynamics of changes in IOP indicators according to Maklakov after 4 and 8 weeks in patients after changing monotherapy to fixed preservative-free therapy (% abs.)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	1-я группа 4 недели (n=42), % (абс.)	1-я группа 8 недель (n=42), % (абс.)
Без изменений	0 (0)	0 (0)
1–5	90,48 (38)	26,19 (11)
6–10	9,52 (4)	73,81 (31)
11–15	0 (0)	0 (0)

Таблица 6

Динамика изменений внутриглазного давления по показателю Po у пациентов через 4 и 8 недель после смены монотерапии на фиксированную бесконсервантную терапию (% абс.)

Table 6

Dynamics of changes in intraocular pressure according to the Po index in patients 4 and 8 weeks after changing monotherapy to fixed preservative-free therapy (% abs.)

Гипотензивный эффект (мм рт. ст.)	1-я группа 4 недели (n=42), % (абс.)	1-я группа 8 недель (n=42), % (абс.)
Без изменений	0 (0)	0 (0)
1–5	78,57 (33)	54,76 (23)
6–10	16,66 (7)	38,09 (16)
11–15	4,77 (2)	7,15 (2)

лечения ингибитором карбоангидразы и тимолола малеатом на бесконсервантную ФКДТ) представлены в табл. 7.

В группе пациентов с переводом на бесконсервантную фиксированную комбинацию препаратом дорзоламид 2% / тимолола малеат 0,5% уровень ВГД по Маклакову до лечения составил 22 [19; 23] мм рт. ст., через 4 недели снизился до 21 [19; 22] мм рт. ст. ($p_{1,2}<0,001$), через 8 недель достиг 20 [18; 21] мм рт. ст. ($p_{2,3}=0,006$). Среднее снижение ВГД составило 2 мм рт. ст. (9,1%). Аналогичные результаты наблюдали при оценке показателя ВГД Po: до смены терапии уровень Po составил 21,6 [20,5; 23,1] мм рт. ст., через 4 недели после назначения ФКДТ снизился до 21,2 [19,5; 21,6] ($p_{1,2}<0,01$), через 8 недель – до 19,5 [18,0; 20,7] ($p_{2,3}=0,002$). Среднее снижение Po составило 2,1 мм рт. ст. (9,7%).

По данным литературы, в тех случаях, когда пациенты переходили с сочетанной терапии индивидуальными компонентами на ФК, наблюдалось дополнительное снижение ВГД [14], что, по всей вероятности, связано с более четким соблюдением режима инстилляций. Дополнительное снижение ВГД составило 9,61% при переключении с раздельного лечения дорзоламидом и тимолола малеатом на бесконсервантную ФКДТ [13].

Снижение ВГД, несмотря на состав препарата из компонентов аналогичных фармацевтических групп, очевидно, связано с низким комплайенсом пациентов, поскольку причиной переключения на фиксированную комбинацию явилась плохая переносимость препарата и недостаточная приверженность лечению. Полагая, дискомфорт на фоне применения гипотензивных препаратов при кажущемся

Таблица 7

Результаты измерения ВГД у пациентов 3-й группы, Ме [25%; 75%]

Table 7

Results of IOP measurement in patients of group 3, Me [25%; 75%]

Показатели ВГД	ВГД1 до лечения, n=30	ВГД2 4 недели, n=30	ВГД3 8 недель, n=30	Достоверность различий
Pt (мм рт. ст.) по Маклакову	22 [19; 23]	21 [19; 22]	20 [18; 21]	$p_{1,2}<0,001$, T=0,0, Z=3,9 $p_{1,3}<0,001$, T=0,0, Z=4,6 $p_{2,3}=0,006$, T=9,0, Z=2,7
Po (мм рт. ст.) истинное	21,6 [20,5; 23,1]	21,2 [19,5; 21,6]	19,5 [18; 20,7]	$p_{1,2}<0,01$, T=74,0, Z=2,6 $p_{1,3}=0,007$, T=102,0, Z=2,7 $p_{2,3}=0,002$, T=51,0, Z=3,2



Таблица 8

Частота побочных субъективных ощущений в 3-й группе до и после перевода на бесконсервантную фиксированную комбинацию (ФКДТ), n (%)

Table 8

Frequency of adverse subjective sensations in group 3 before and after transfer to a preservative-free fixed combination (FCDT), n (%)

Побочные эффекты	До перевода, n=26	После перевода, n=26	Достоверность различий
Ощущение инородного тела	8 (30,77%)	2 (7,69%)	F=0,1, p<0,05
Раздражение	6 (23,07%)	0 (0%)	F=0,1, p<0,05
Сухость глаза	4 (15,38%)	0 (0%)	F=0,1, p=0,055
Зуд, жжение, покалывание	8 (30,77%)	2 (7,69%)	F=0,1, p<0,05
Гиперемия глаз	6 (23,08%)	0 (0%)	F=0,1, p<0,05

отсутствии положительного эффекта заставляет многих пациентов отказываться от регулярного применения капель.

В третьей группе о недостаточной приверженности лечению без наличия субъективных симптомов сообщили 3 пациента. После перехода на бесконсервантную фиксированную комбинацию с уменьшением количества инстилляций все пациенты отметили улучшение приверженности.

В табл. 8 представлены сообщаемые пациентами субъективные симптомы. В ряде случаев пациенты сообщали о нескольких симптомах одновременно.

Неудовлетворительную переносимость отметили 13 пациентов (26 глаз).

До перевода на ФКДТ ощущение инородного тела в глазу отметили 4 пациента; зуд, жжение и покалывание в конъюнктивальной полости – также 4 пациента (8 глаз из 26, что составило 30,77%). После назначения бесконсервантной ФК препаратом дорзоламид/тимолол вышеуказанные жалобы остались у 1 пациента (2 глаза, 7,69%, $p<0,05$).

Раздражение в глазах, возникающее непосредственно после инстилляций капель, зафиксировали 3 пациента (6 глаз, 23,07%). После перевода на бесконсервантное лечение раздражения в глазах пациенты не отмечали ($p<0,05$).

Сухость глаза отметили 2 пациента (4 глаза, 15,38%), после перевода на бесконсервантное лечение ФКДТ улучшение отметили все пациенты ($p=0,055$).

Гиперемии слизистой при биомикроскопии переднего отрезка выявили на 6 глазах из 26, что составило 23,08%. После перевода на бесконсервантное лечение ФКДТ гиперемии не наблюдали ($p<0,05$).

Системных побочных эффектов в 3-й группе не отмечали.

Таким образом, переключение на бесконсервантную ФКДТ позволило значительно уменьшить количество клинических признаков и субъективных симптомов. В 3-й группе пациентов уже ко второму месяцу лечения большее количество субъективных симптомов отсутствовало. Лечение было комфортным, все пациенты предпочли инстилляцию 2 раза в день ФКДТ нефиксированной комбинированной терапии с более частыми инстилляциями капель.

Пациентами в 1-й и 2-й группах отмечена очень хорошая индивидуальная переносимость бесконсервантной фиксированной комбинации дорзоламид 2% / тимолол малеат 0,5%. Изучение результатов опроса показало, что среди пациентов, ранее не получавших лечения (1-я группа), 2 пациента из 24 (8,33%) отмечали зуд, жжение и

ощущение инородного тела в глазу, к 4-й неделе жалобы отсутствовали. Во 2-й группе (монотерапия бета-блокаторами) после перевода на бесконсервантную терапию у 1 пациента из 21 (4,76%) было ощущение инородного тела в глазу, второй жаловался на кратковременный горький привкус во рту непосредственно после закапывания. У всех пациентов 1-й и 2-й групп применение ФКДТ было комфортным или очень комфортным.

В рамках исследования никто из 60 пациентов не отмечал побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой или бронхолегочной систем.

Серьезных нежелательных явлений, а также непредвиденных нежелательных явлений у обследуемых пациентов выявлено не было.

■ ВЫВОДЫ

1. Бесконсервантная фиксированная комбинация дорзоламид 2% / тимолола малеат 0,5% (Косопт БК) эффективно снижает среднее ВГД у пациентов с впервые выявленной ПОУГ, безопасна, не вызывает выраженных отрицательных воздействий на переднюю поверхность глазного яблока, хорошо переносится.
2. Бесконсервантная ФКДТ обеспечивает статистически значимое дополнительное снижение среднего ВГД пациентам с недостаточной его компенсацией на монотерапии β-адреноблокаторами.
3. Пациентам с неудовлетворительной переносимостью и недостаточной приверженностью лечению на раздельном применении ингибитора карбоангидразы и тимолола малеата с консервантами показано назначение бесконсервантной ФКДТ, что значительно уменьшает тяжесть большей части клинических признаков и субъективных симптомов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Bulletin of the World Health Organization*. Geneva November. 2004;82(11).
2. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86–93.
3. Friedman D.S., Wolfs R.C., O'Colmain B.J. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Archives of ophthalmology*. 2004;4:532–538.
4. Minassian D.C., Reidy A., Coffey M. Utility of predictive equations for estimating the prevalence and incidence of primary open angle glaucoma in the UK. *Br J Ophthalmol*. 2000;10:1159–1161.
5. Leske M.C., Heijl A., Hyman L. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2004;15:102–106.
6. Stewart W.C., Pfeiffer N., Mathis H.M. Meta-analysis of articles evaluating routine intraocular pressure control in monotherapy in the United States and Germany. *Eur. J. Ophthalmol*. 2009;19:769–775.
7. Holló G., Topouzis F., Fechtner R.D. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1737–1747. doi: 10.1517/14656566.2014.936850
8. Pajic B. Conductors of the Swiss COSOPT Survey (CSCS). Experience with COSOPT, the fixed combination of timolol and dorzolamide, gained in Swiss ophthalmologists' offices. *Curr. Med. Res. Opin*. 2003;19:95–101.
9. Asiedu K., Abu S.L. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31(1):8–15. doi: 10.1016/j.joco.2018.07.003
10. Crichton A.C.S., Harasymowicz P., Hutnik C.M.L. and the COSOPT First-Line Study Group. Effectiveness of dorzolamide-timolol (cosopt) in patients who were treatment naive for open-angle glaucoma or ocular hypertension: the COSOPT first-line study. *Glaucoma*. 2011;1:40–46.
11. Henderer J.D., Wilson R.P., Moster M.R., Steinmann W.C. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm Hg. *J. Glaucoma*. 2005;14:267–270.
12. Egorov E., Egorova T. Comparative study of effect and safety of usage of fixed combination of dorzolamide and timolol maleate (Cosopt). *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2008;2:51. (in Russian)
13. Rolle T., Tofani F., Brogliatti B. The effects of dorzolamide 2% and dorzolamide/timolol fixed combination on retinal and optic nerve head blood flowing primary open-angle glaucoma patients. *Eye*. 2008;22:1172–1179.
14. Gugleta K., Orgul S., Flammer J. Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, after switch from free combination of timolol and dorzolamide, in Swiss ophthalmologists' offices. *Current medical research and opinion*. 2003;4:330–335.