

А. Б. Усман, Л. Н. Марченко, М. Ф. Джумова, А. А. Далидович

ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БРИМОНИДИН ТАРТРАТА И БРИНЗОЛАМИДА В ЛЕЧЕНИИ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Цель. Определить параметры снижения внутриглазного давления (ВГД) при долгосрочном применении фиксированной комбинации бримонидин тартрата и бринзоламида (ФКББ) у пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы фиксированной комбинацией бримонидин тартрата и бринзоламида «наивных» пациентов, пациентов с противопоказаниями к назначению бета-блокаторов, а также фиксированной комбинацией тимолола и бринзоламида (ФКТБ). Протокол наблюдения включал визометрию, определение ВГД по Маклакову, статистическую автоматическую периметрию и кинетическую периметрию.

Результаты. За весь срок наблюдения начальная стадия ПОУГ перешла в развитую стадию заболевания в 10,42 % и 9,09 % глаз в группах, получавших фиксированную комбинацию бримонидин тартрата и бринзоламида, и в 14,29 % глаз, которым проводили лечение фиксированной комбинацией тимолола и бринзоламида. К окончанию 24 недели гипотензивной терапии снижение светочувствительности сетчатки $\geq 0,6$ децибел отмечено в 8,33 % и 9,09 % глаз в группах, получавших ФКББ, и в 11,43 %, которым проводили лечение ФКТБ.

Заключение. Фиксированная комбинация бримонидин/бринзоламид при начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы обеспечивает эффективное снижение уровня среднего ВГД через 6 месяцев лечения у «наивных» пациентов на 32,77 % относительно исходного, при переключении терапии с аналогов простагландинов и бета-блокаторов – на 33,69 %. Назначение данного препарата нормализует ВГД у пациентов с противопоказаниями к назначению бета-блокаторов и аналогов простагландинов.

Ключевые слова: фиксированная комбинация бримонидин тартрата и бринзоламида, фиксированная комбинация тимолола и бринзоламида, внутриглазное давление, гипотензивная терапия.

A. B. Usman, L. N. Marchenko, M. F. Dzumova, A. A. Dalidovich

THE USE OF FIXED COMBINATION OF BRIMONIDINE TARTRATE AND BRINZOLAMIDE IN THE TREATMENT OF THE EARLY STAGE OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Aim. To determine the intraocular pressure (IOP) reducing parameters of a long-term use of fixed combination of brimonidine tartrate and brinzolamide (FCBB) in patients with the early stage of primary open-angle glaucoma (POAG).

Materials and methods. The study involved examination and treatment of early stage of POAG using a fixed combination of brimonidine tartrate and brinzolamide in “naïve” patients, patients with contraindications to the use of beta-blockers, as well as the used of fixed combination of timolol and brinzolamide (FCTB). The observation Protocol included visual acuity testing, IOP determination using Maklakov tonometry, standard automated perimetry and kinetic perimetry.

Results. During the period of observation, there was conversion from early stage of POAG to the developed stage of the disease in 10.42 % and 9.09 % of the eyes in the groups that received a fixed combination of brimonidine tartrate and brinzolamide, and in 14.29 % of the eyes treated with a fixed combination of timolol and brinzolamide. At the end of the 24th weeks of the therapy, a reduction in the sensitivity of the retina by ≥ 0.6 decibels was observed in 8.33 % and 9.09 % of eyes in groups treated with FCBB, and in 11.43 % of eyes in the groups treated with FCTB.

Conclusion. The fixed combination of brimonidine / brinzolamide in early stage of primary open-angle glaucoma offers an effective decrease in the average IOP level after 6 months of treatment in "naive" patients by 32.77 % relative to baseline, and when switching therapy from prostaglandin analogs and beta-blockers – by 33.69 %. Administration of the FCBB normalizes IOP in patients with contraindications to beta-blockers and prostaglandin analogs.

Key words: fixed-combination brimonidine tartrate 0.2 % and brinzolamide 1 %, fixed combination of timolol and brinzolamide, intraocular pressure, hypotensive therapy.

Около 40 % пациентов с первичной открытоугольной глаукомой нуждаются в нескольких гипотензивных препаратах для достижения целевого ВГД и применяют два и более лекарственных средства [12]. Локальные ингибиторы карбоангидразы и α 2-адреномиметики относятся ко второму резерву после аналогов простагландинов и бета-блокаторов для снижения ВГД у пациентов с ПОУГ [1]. Их роль возрастает при непереносимости препаратов простагландинового ряда из-за болезни поверхности глаза и при наличии противопоказаний к применению бета-блокаторов при сердечно-сосудистой и легочной патологиях. Фиксированная комбинация бримонидин тартрата 0,2 % и бринзоламида 1 %, содержащая две активные субстанции, представляет собой единственный двухкомпонентный препарат, куда не входят бета-блокаторы.

Преимущество фиксированных комбинаций заключается в меньшей частоте инстилляций, отсутствии эффекта «вымывания» из конъюнктивальной полости, сбалансированности компонентов, меньшей экспозиции консерванта и частоте возникновения побочных эффектов [11]. Фиксированные комбинации способствуют соблюдению пациентами гипотензивных режимов, сокращают расходы на лечение.

Сертификация в 2017 году фиксированной комбинации бримонидин тартрата и бринзоламида в Республике Беларусь потребовала проведения клинических исследований эффективности ее гипотензивного и нейропротекторного воздействий у пациентов с различными стадиями глаукомы в белорусской популяции.

Цель работы

Определить параметры снижения внутриглазного давления при долгосрочном применении фиксированной комбинации бримонидин тартрата и бринзоламида у пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы.

Материалы и методы

Всего обследовано и лечение фиксированной комбинацией бримонидин тартрата и бринзоламида прошли 46 пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы на обоих глазах (92 глаза) в возрасте от 49 до 73 лет. В I группу вошли 24 пациента (48 глаз) с впервые диагностированной начальной стадией ПОУГ с противопоказаниями к назначению бета-блокаторов в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой и легочной систем, а также аналогов простагландинов по причине проявлений болезни поверхности глаза. Вторую группу (II группу) составили 44 глаза 22 пациентов с начальной стадией ПОУГ, которым ранее проводилось лечение аналогами простагландинов и бета-блокаторами, но ВГД цели не было достигнуто. Для этих пациентов был принят срок вымывания препаратов, равный двум неделям. В III группу

сравнения вошли 23 пациента (35 глаз) в возрасте от 49 до 72 лет с первично установленным диагнозом начальной стадии ПОУГ, которым была назначена фиксированная комбинация бета-блокатора тимолола малеата и ингибитора карбоангидразы бринзоламида (ФКТБ).

Все пациенты получали инстилляцию ФКББ и ФКТБ два раза в день в течение 24 недель.

Протокол наблюдения включал визометрию, определение тонометрического ВГД (Pt) тонометром Маклакова грузом 10,0 г; статистическую автоматическую периметрию на периметре Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec model 745, Германия) и кинетическую периметрию (КП) на периметре Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec model 745, Германия); сферопериметре (Carl Zeiss Jena, Германия).

Согласно протоколу исследования осмотр пациентов проводился спустя 4, 8, 12 и 24 недели с момента начала гипотензивной терапии, регистрировалась динамика ВГД; исследования поля зрения проводили до и по завершении исследования через 24 недели. Одновременно с определением терапевтической эффективности препарата оценивали переносимость пациентами ФКББ и ФКТД при биомикроскопическом осмотре глаз и опросе субъективного мнения о возникающих побочных эффектах.

Полученные данные обработаны статистически с использованием программы «Statistica 6,0». Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе исходных значений внутриглазного давления пациентов всех групп наблюдения установлено, что средние показатели ВГД соответствовали умеренно повышенному уровню (табл. 1).

К окончанию 4 недели гипотензивной терапии отмечалось снижение показателей ВГД у пациентов как I, так II и III клинических групп. Гипотензивный эффект сохранялся на протяжении всего периода динамического наблюдения – спустя 8, 12 и 24 недель соответственно. Данные уровня ВГД у пациентов представлены в таблице.

Таким образом, через 4 недели после начала терапии среднее тонометрическое ВГД понизилось в I, II и III группах соответственно на 20,95 %, 20,79 % и 20,49 %. Через 8 недель было зарегистрировано дальнейшее его понижение в группах наблюдения – на 28,04 %, 31,54 % и 28,13 %. К завершению 12 недельного цикла гипотензивной терапии в первой группе среднее ВГД понизилось на 30,74 %, во второй – на 33,33 %, в третьей – на 31,25 %. Полугодовое применение ФКББ привело к изменению уровня среднего ВГД на 32,77 % и 33,69 %, ФКТБ – на 34,37 %.

К окончанию срока наблюдения в I группе среднее целевое давление $Pt \geq 21$ мм рт. ст. было достигнуто в 70,83 % глаз, во II группе – в 72,72 % глаз, в III группе – в 77,14 % глаз.

Таблица. Гипотензивная эффективность лечения пациентов I и II групп фиксированной комбинацией бримонидин тартрата и бринзоламида, III группы – фиксированной комбинацией тимолола и бринзоламида (n = число глаз)

Срок наблюдения	Уровень тонометрического ВГД (мм рт. ст.)		
	I группа n = 48	II группа n = 44	III группа n = 35
Исходный	29,6 ± 2,8	23,5 ± 2,7	28,8 ± 3,2
После периода вымывания	–	27,9 ± 2,9	–
Через 4 недели	23,4 ± 3,1	22,1 ± 2,6	22,9 ± 2,9
Через 8 недель	21,3 ± 2,8*	19,1 ± 2,2*	20,7 ± 2,6*
Через 12 недель	20,5 ± 2,7*	18,6 ± 1,9*	19,8 ± 2,1*
Через 24 недели	19,9 ± 1,7*	18,5 ± 1,8*	18,9 ± 1,9*

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с исходным уровнем и после периода вымывания.

В течение 6 месяцев центральная острота зрения понизилась на 0,1-0,2 в 5 глазах (10,42 %) в I группе, в 6 глазах (13,64 %) – во II группе и в 3 глазах (8,57 %) – в III группе в связи с прогрессированием помутнения хрусталика у лиц старше 70 лет.

За весь срок наблюдения по данным кинетической периметрии начальная стадия ПОУГ перешла в развитую стадию заболевания в 4 глазах (8,33 %) в I группе, в 4 глазах (9,09 %) во II группе и в 4 глазах (11,43 %) в III группе. У всех этих пациентов гипотензивная терапия не привела к достижению целевого ВГД. Следует отметить, что сбор сведений у этих пациентов об их комплаентности и персистенности, адгеренсу гипотензивной терапии показал, что они были склонны к нарушению схемы лечения, что не позволяет однозначно оценить эффективность примененных лекарственных средств.

По данным автоматической статической периметрии к окончанию 24 недели гипотензивной терапии снижение светочувствительности сетчатки $\geq 0,6$ децибел отмечено в 5 глазах (10,42 %) в I группе, в 4 глазах (9,09 %) во II группе и в 5 глазах (14,29 %) в III группе. Более частый переход в развитую стадию, а также большая утрата светочувствительности сетчатки в группе, получавшей ФКТБ, по сравнению с группами, пролеченными ФКББ, отражают, по-видимому, нейропротекторные эффекты бримонидина. Это предположение требует дальнейшего исследования.

Рациональная терапия ПОУГ подразумевает достижение у пациентов целевого (целевого) ВГД – того индивидуального верхнего уровня офтальмотонуса, при котором возможно замедление потери зрительных функций. общепринятым следует считать стремление к 30 % снижению ВГД от исходного и нормализации ВГД (Pt) до желаемого уровня при начальной стадии 21–24 мм рт. ст.

Опубликованные материалы клинических исследований по оценке результативности ФКББ показали соответственно следующие колебания изменений ВГД от исходного в мм рт. ст.: от 7,2 до 9,3 [3], от 7,3 до 9,3 [5]. О сходных результатах применения препарата сообщили и другие авторы – среднее суточное снижение ВГД при применении суспензии ФКББ 2 раза в сутки составило около 8 мм рт. ст. [7], она обеспечивает снижение ВГД на 7,0–9,7 мм рт. ст. (на 26,7–37,6 %) [9], понижение ВГД до 37 %

с устойчивой эффективностью в течение всего дня [11]. Если сопоставить гипотензивные эффекты аналогов простагландинов (31–33 %), β -адреноблокаторов (23–27 %), агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов (25 %), ингибиторов карбоангидразы (17–22 %) и ФКББ, то следует отметить, что фиксированная комбинация бринзоламид/бримонидин достигает уровней препаратов первой линии терапии ПОУГ по снижению ВГД [12]. Проведенное нами исследование подтверждает это положение, поскольку шестимесячное применение ФКББ привело к изменению уровня среднего ВГД в наблюдаемых группах на 32,77 % и 33,69 %.

Снижение ВГД при инстилляциях фиксированной комбинации тимолола и ингибитора карбоангидразы бринзоламида составило 34,37 %. При комбинации $\alpha 2$ -адренергического агониста и ингибитора карбоангидразы бринзоламида снижение ВГД в I, II группах составило 32,77 % и 33,69 %. Таким образом, гипотензивная эффективность ФКББ соответствует действию фиксированной комбинации тимолол/бринзоламид.

В целом, анализ зарегистрированных под воздействием ФКББ и ФКТБ гипотензивных результатов у пролеченных нами пациентов свидетельствует, что они сопоставимы с данными, полученными при первичной открытоугольной глаукоме другими исследователями как у «наивных» пациентов, так и при смене схем гипотензивной терапии, однако следует отметить, что были выявлены некоторые клинические нюансы, которые следует учитывать в практической работе. В первую очередь они связаны с постепенным, достаточно длительным, (до 12–24 недель) достижением желаемого гипотензивного эффекта. Этот результат позволяет сформулировать рекомендации по сдержанному отношению к оценке первичных гипотензивных результатов применения как ФКББ, так и ФКТБ, поскольку первичное снижение ВГД до 20 % в следующие недели дополняется достижением желаемого 30 % уровня нормализации внутриглазного давления.

В целом у пациентов I и II групп установлена приемлемая переносимость препарата и отсутствие системных побочных эффектов. Таким образом, не выявлены такие редко возникающие системные побочные реакции, как ринофарингит, анемия, гиперхлоремия, а также более часто вызываемые сонливостью и депрессии [5]. Местные побочные эффекты включают глазную аллергию, гиперемию слизистой (0,9–3,3 %), раздражение глаз и чувство дискомфорта (2,8–5,4 %), нечеткость зрения после инстилляций капель (4,5–6,1 %) [11]. При применении инстилляций ФКББ были выявлены следующие нежелательные побочные эффекты: гиперемия, кратковременная нечеткость зрения, аллергические реакции и дискомфорт. По результатам нашего исследования временное затуманивание зрения после инстилляций ФКББ отмечалось только в 6 глазах (6,52 %). С течением времени была отмечена тенденция к уменьшению выраженности этого побочного явления. Гиперемия глаза после инстилляций препарата отмечал один пациент в обоих глазах (2,17 %).

Кратность инстилляций удовлетворяла всех пациентов, лечение каплями ФКББ было комфортным. Известно, что выбор фиксированных комбинаций предпочтительнее, чем отдельное использование нефиксированных компонентов. Схемы многокомпонентного лечения могут поставить под угрозу комплаентность пациента,

снизить эффективность лечения в результате вымывания предыдущего препарата последующим и повысить экспозицию консерванта. Таким образом, терапия фиксированной комбинацией должна предпочитаться инстилляциям двух самостоятельных действующих веществ. Данные цели следует достигать при использовании минимального числа препаратов, которые при этом оказывают минимум побочных эффектов.

Препарат ФКББ является альтернативой для пациентов, которые не могут применять аналоги простагландинов, может применяться у пациентов с противопоказаниями к β -блокаторам: при бронхиальной астме, хронических обструктивных заболеваниях легких, синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокаде второй или третьей степеней, сердечной недостаточности.

Бринзоламид ингибирует фермент карбоангидразу (CA-II) в цилиарном теле, что сопровождается снижением образования ионов бикарбоната с последующим уменьшением транспорта ионов натрия и уровня секреции внутриглазной жидкости (ВГЖ) [2]. Помимо блокирования синтеза ВГЖ препарат улучшает кровоснабжение диска зрительного нерва и оказывает противоотечное действие при ретинальной патологии.

Бримонидин, как агонист $\alpha 2$ -адренорецепторов, ингибирует фермент аденилатциклазу и подавляет АМФ-контролируемую секрецию ВГЖ, а также увеличивает увеосклеральный отток [4]. Бримонидин обладает рядом нейропротекторных воздействий за счет ингибирования каскада апоптотических изменений, стимулируя выработку в сетчатке антиапоптотических белков bcl-2 и bcl-xl, увеличивает экспрессию исходящего из мозга нейротрофического фактора, активирует сигнальные пути, задействованные в регуляции роста, пролиферации и выживания клеток, а также понижает глутамат-индуцированную эксайтотоксичность за счет стимуляции $\alpha 2$ -адренорецепторов bipolarных и ганглиозных клеток сетчатки, блокирует кальциевые и активирует калиевые каналы, в результате чего снижается выброс активного глутамата [6].

Высокая селективность бримонидина позволяет свести к минимуму влияние на сердечно-сосудистую и респираторную системы. Снижение ВГД достигается за счет сужения кровеносных сосудов цилиарного тела, что ведет к уменьшению его объема, снижению скорости кровотока и выработки ВГЖ. Гипотензивный эффект обеспечивается за счет увеличения оттока влаги по увеосклеральному пути посредством стимуляции выработки эндогенных простагландинов. Другой механизм улучшения увеосклерального оттока – воздействие селективных альфа-адреномиметиков на имидазолиновые рецепторы в цилиарном теле. Оказание нейропротекторного действия относительно независимо от гемодинамики и уровня ВГД – преимущество, позволяющее еще до компенсации ВГД влиять на жизнеспособность клеток сетчатки. Нейропротекторные свойства бримонидина не зависят от его гипотензивного действия, сохраняются на фоне высокого ВГД [8].

Применение ФКББ в комплексной терапии ПОУГ является патогенетически обоснованной лечебной технологией, поскольку препарат сочетает свойства агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов и ингибиторов карбоангидразы. Проведенные исследования и практический опыт применения препарата показали действенность капель ФКББ при начальной стадии ПОУГ.

Выводы

1. Фиксированная комбинация бримонидин/бринзоламид при начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы обеспечивает эффективное снижение уровня среднего ВГД через 6 месяцев лечения у «наивных» пациентов на 32,77 % относительно исходного, при переключении терапии с аналогов простагландинов и бета-блокаторов – на 33,69 %.

2. Назначение фиксированной комбинации бримонидин тартрата и бринзоламида нормализует ВГД у пациентов с противопоказаниями к назначению бета-блокаторов и аналогов простагландинов.

3. Использование гипотензивной терапии в виде новой фиксированной комбинации бримонидин тартрата и бринзоламида является частью нейропротекторной стратегии в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Литература

1. Дугина, А. Е. Селективные $\alpha 2$ -агонисты в лечении глаукомы // Национальный журнал глаукома. – 2014. – № 3. – С. 95–97.
2. Руководство по диагностике и лечению глаукомы в РБ / Л. Н. Марченко [и др.] // Респ. о-во офтальмологов Респ. Беларусь. – Минск: [б. и.], 2012. – 184 с.
3. Aung, T., Laganovska G., Hernandez Paredes T. J. et al. Twice daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension // Ophthalmology. 2014. – № 12. – P. 2348–2355.
4. Dong, C.J., Guo Y., Agey P. et al. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2008. – № 49. – P. 4515–4522.
5. Gandolfi, S. A., Lim J., Sanseau A. C. et al. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension // Adv Ther. – 2014. – 21. – 12. – P. 1213–1227.
6. Hernández, M., Urcola J. H., Vecino E. Retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of glaucoma following brimonidine, latanoprost or combined treatments // Exp. Eye Res. 2008. – № 86. – P. 798–806.
7. Katz, G., Dubiner H., Samples J. et al. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2% // JAMA Ophthalmol. – 2013. – 131. – № 6. – P. 724–730.
8. Lambert, W. S., Ruiz L., Crish S. D. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons // Mol Neurodegener. – 2011. – № 6. – P. 4–14.
9. Nguyen, Q. H., McMenemy M. G., Realini T. et al. Phase III randomized 3-month trial with an ongoing 3-month safety extension of fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2013. – 29. – 3. – P. 290–297.
10. Realini, T., Nguyen Q. H., Katz G. et al. Fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% vs monotherapy with brinzolamide or brimonidine in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a pooled analysis of two-phase III studies. Eye (Lond) 2013. – 27. – 7. – P. 841–847.
11. Reardon, G., Kotak S., Schwartz G.F. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. Patient Prefer Adherence. – 2011. – 5. – P. 441–463.
12. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. – 4th ed. Savona, Italy: Editrice Dogma SRL. – 2014. – P. 131–191.

Поступила 06.03.2018 г.