

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

№5 • 2014 • Том 130
Издается с 1884 г.



Н.Ю. БЕЛОУСОВА

Современные возможности консервативной терапии увеальной офтальмогипертензии

Современные возможности консервативной терапии увеальной офтальмогипертензии

Н.Ю. БЕЛОУСОВА

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Минина пл., 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005

Цель — изучение эффективности применения комбинации трех антиглаукомных средств (дорзоламид + бримонидин/тимолол) в комплексной терапии увеальной офтальмогипертензии. **Материал и методы.** Лечение получали 20 пациентов с офтальмогипертензией на фоне переднего увеита. Кроме стандартной противовоспалительной терапии, было назначено гипотензивное лечение в виде 2% раствора дорзоламида 3 раза в сутки и 0,5% раствора тимолола 2 раза в сутки. Отсутствие компенсации внутриглазного давления (ВГД) на фоне терапии обусловило перевод пациентов на комбинацию трех гипотензивных средств в виде двух препаратов — 2% раствора дорзоламида 3 раза в сутки и фиксированной комбинации α_2 -агониста 0,2% раствора бримонидина с β -блокатором 0,5% раствором тимолола (Комбиган, «Allergan») 2 раза в сутки. ВГД контролировали по методу Маклакова трехкратно в течение суток: до начала терапии, а также на фоне лечения при использовании комбинации двух и трех гипотензивных средств. **Результаты.** Исходное среднее значение ВГД составляло $34,57 \pm 0,09$ мм рт.ст. с амплитудой суточных колебаний $5,2 \pm 0,08$ мм рт.ст. После назначения нефиксированной комбинации дорзоламид + тимолол ВГД от исходного снизилось в среднем на $7,86 \pm 0,07$ мм рт.ст. При переводе пациентов на комбинацию трех антиглаукомных препаратов ВГД дополнительно снизилось на $5,43 \pm 0,06$ мм рт.ст.; в среднем снижение ВГД от исходных значений на фоне новой терапии составило $13,29 \pm 0,09$ мм рт.ст. с суточными колебаниями $2,5 \pm 0,06$ мм рт.ст. На фоне комбинации дорзоламид + бримонидин/тимолол у всех пациентов был достигнут «целевой уровень» ВГД при хорошей переносимости данных лекарственных средств. **Заключение.** Использование комбинации трех антиглаукомных средств в виде двух препаратов — 2% раствора дорзоламида 3 раза в сутки и фиксированной комбинации бримонидин/тимолол (Комбиган) 2 раза в сутки оказалось эффективным в комплексном лечении пациентов с увеальной офтальмогипертензией.

Ключевые слова: увеит, офтальмогипертензия, дорзоламид, тимолол, бримонидин.

Current therapeutic possibilities for uveal ocular hypertension

N.YU. BELOUSOVA

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minina Sq., Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod Oblast, Russian Federation, 603005

Objective — to evaluate the efficacy of combination therapy with three antiglaucoma agents (dorzolamide + brimonidine/timolol) for uveal ocular hypertension. **Material and methods.** The study enrolled 20 patients with anterior uveitis complicated by intraocular pressure (IOP) elevation. Besides standard anti-inflammatory agents, the treatment included IOP-lowering instillations, namely dorzolamide 2% 3 times daily and timolol 0.5% 2 times daily. Those patients whose IOP remained uncompensated were then switched to a three-drug regimen: dorzolamide 2% 3 times daily and a fixed combination of brimonidine 0.2%, an α_2 -receptor agonist, and timolol 0.5%, a β -blocker, 2 times daily (Combigan, Allergan). IOP was measured with Maklakov tonometer three times during the day before the treatment and then three times daily while performing the two- or three-drug combination therapy. **Results.** The mean initial IOP was 34.57 ± 0.09 mmHg with daily fluctuations of 5.2 ± 0.08 mmHg. After starting the unfixed combination therapy (dorzolamide + timolol) the mean IOP decreased by 7.86 ± 0.07 mmHg. Switching to the three-drug therapy (dorzolamide+ brimonidine/timolol) enabled an additional decrease in IOP by 5.43 ± 0.06 mmHg. Thus, with the new regimen the total decrease in IOP averaged 13.29 ± 0.09 mmHg with daily fluctuations of 2.5 ± 0.06 mmHg, which ensured that the target IOP was achieved in all patients. All the drugs were well-tolerated. **Conclusion.** Combination therapy with three antiglaucoma agents in the form of two medications - dorzolamide 2% and brimonidine/timolol fixed combination (Combigan) — is shown to be effective in uveal ocular hypertension patients.

Keywords: uveitis, ocular hypertension, dorzolamide, timolol, brimonidine.

Внутриглазное воспаление — полиэтиологическое заболевание, в качестве патогенов которого наиболее часто выступают инфекционные агенты и ауто-антигены [1, 2].

Одним из распространенных осложнений воспалительной патологии переднего отдела сосуди-

стой оболочки глаза является повышение внутриглазного давления (ВГД), частота которого варьирует от 10 до 60%. Прослеживается четкая зависимость от возраста, продолжительности и характера увеита,

Для корреспонденции:

Белоусова Наталья Юрьевна — асс. каф. глазных болезней
e-mail: Susan29@yandex.ru

© Н.Ю. Белоусова, 2014

а также длительности терапии глюкокортикостероидами [3–6].

Повышение офтальмотонуса, наблюдаемое преимущественно при хронических иридоциклитах и кератоиритах, может быть проявлением увеальной офтальмогипертензии и постувеальной глаукомы [7–9]. Транзиторное повышение ВГД у большинства (92,3%) больных хроническим увеитом возникает в острую фазу воспаления и не сопровождается признаками глаукомной оптиконевропатии. Это отличает офтальмогипертензию при увеите от вторичной глаукомы, которая регистрируется на фоне стихания острых признаков воспалительного процесса или в фазу ремиссии [10].

Патогенетические механизмы повышения офтальмотонуса при увеитах многообразны. Они включают гиперсекрецию водянистой влаги, механическую блокаду угла передней камеры экссудатом и пигментом, отек трабекулярного аппарата (трабекулит), формирование передних периферических и задних синехий с развитием зрачкового блока, неоваскуляризацию переднего сегмента глаза, переднюю ротацию иридохрусталиковой диафрагмы [11].

Лечение пациентов с острым увеитом и внутриглазной гипертензией — сложная и ответственная задача. Цель такой терапии — не только купирование острых признаков воспаления, но и адекватная компенсация нарушенного офтальмотонуса без последующего перехода транзиторной увеальной гипертензии в стойкую вторичную глаукому, относящуюся к рефрактерным формам [12]. Это может быть достигнуто путем создания баланса между противовоспалительной терапией глюкокортикостероидами и гипотензивными средствами [13].

Купируют повышенное ВГД (особенно при увеальной офтальмогипертензии) по возможности консервативными методами в связи с высоким риском осложнений хирургических и лазерных антиглаукомных вмешательств у пациентов с хроническими увеитами вследствие нарушения проницаемости гематоофтальмического барьера [14].

По данным зарубежных авторов, среди многообразия гипотензивных β -адреноблокаторов (тимолол, бетаксолол) ингибиторы карбоангидразы (ИКА) являются препаратами выбора в терапии увеальной глаукомы и офтальмогипертензии [15, 16]. Доказано, что аналоги простагландинов, несмотря на выраженный гипотензивный эффект, противопоказаны при увеальной гипертензии в связи с их провоспалительной активностью [17–20]. Монотерапия препаратами указанных групп, а также их сочетанное использование (дорзоламид + тимолол, бринзоламид + тимолол) в ряде случаев могут оказаться неэффективными. В таких случаях необходимо усиление гипотензивного режима.

Бримонидина тартрат, 0,2% раствор, — высоко-селективный агонист α_2 -адренорецепторов, кото-

рый эффективно и безопасно, по данным литературы, снижает ВГД (до 25%) вследствие двойного механизма действия. Препарат назначают при офтальмогипертензии как в виде монотерапии, так и в комбинации с тимололом и ИКА [21–29]. Таким образом, актуальным является исследование эффективности сочетанного применения β -блокаторов, ингибиторов карбоангидразы и бримонидина тартрата в комплексной терапии при увеальной офтальмогипертензии и глаукоме.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность комбинации антиглаукомных препаратов (2% раствора дорзоламида в сочетании с фиксированной комбинацией 0,2% раствор бримонидина/0,5% раствор тимолола) в комплексной терапии увеальной офтальмогипертензии.

Материал и методы

Обследовали и лечили 20 пациентов, страдающих офтальмогипертензией. У 11 больных офтальмогипертензия возникла как осложнение впервые выявленного острого переднего увеита, у 9 пациентов — на фоне обострения хронического иридоциклита.

Всем больным провели стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия по Маклакову) и назначили стандартную терапию увеита, включающую этиотропное лечение (при установленной этиологии иридоциклита) и противовоспалительную терапию: глюкокортикостероиды местно в инстилляциях и в виде парабульбарных инъекций, нестероидные противовоспалительные средства местно и системно, мидриатики в виде глазных капель, при необходимости в виде субконъюнктивальных инъекций, а также фибринолитики (гемазы под конъюнктиву).

Для купирования диагностированной при поступлении офтальмогипертензии назначили 2% раствор дорзоламида 3 раза в сутки в сочетании с 0,5% раствором тимолола 2 раза в сутки. В связи с отсутствием достижения «давления цели» всех больных перевели на комбинацию трех гипотензивных средств: 2% раствор дорзоламида 3 раза в сутки и фиксированная комбинация селективного α_2 -адреномиметика — 0,2% раствор бримонидина с 0,5% раствором тимолола (Комбиган, «Allergan») 2 раза в сутки.

ВГД измеряли по методу Маклакова трехкратно в течение суток до начала гипотензивной терапии и на фоне применения комбинации двух и трех гипотензивных средств.

Результаты и обсуждение

Исходное среднее значение ВГД у больных при обследовании составило $34,57 \pm 0,09$ мм рт.ст. с амплитудой суточных колебаний $5,2 \pm 0,08$ мм рт.ст.

При назначении нефиксированной комбинации антиглаукомных средств дорзоламид + тимолол среднее ВГД от исходного снизилось на $7,86 \pm 0,07$ мм рт.ст. (22,7%) (см. таблицу).

После перевода больных на комбинацию дорзоламид + фиксированная комбинация бримонидин/

Изменение ВГД при использовании различных комбинаций гипотензивных средств

Показатель	ВГД, мм рт.ст.	ВГД, %
Среднее снижение ВГД от исходного при использовании нефиксированной комбинации дорзоламид + тимолол	7,86±0,07	22,7
Среднее дополнительное снижение ВГД при смене терапии дорзоламид + тимолол на терапию дорзоламид + ФКБрТ	5,43±0,06	20,33
Среднее снижение ВГД от исходного на фоне терапии дорзоламид + ФКБрТ	13,29±0,09	38,44
Средняя суточная амплитуда колебаний ВГД при использовании комбинации дорзоламид + тимолол	5,2±0,08	—
Средняя суточная амплитуда колебаний ВГД при использовании комбинации дорзоламид + ФКБрТ	2,5±0,06	—

тимолол (ФКБрТ) дополнительное снижение ВГД по сравнению с его значениями при исходной терапии составило 5,43±0,06 мм рт.ст. (20,33%). В среднем снижение ВГД от исходных значений на фоне данного лечения оказалось 13,29±0,09 мм рт.ст. (38,4%) с суточными колебаниями 2,5±0,06 мм рт.ст. Разность снижения ВГД на фоне терапии дорзоламид + тимолол и дорзоламид + ФКБрТ статистически значимая ($p < 0,001$).

При использовании комбинации трех антиглаукомных средств у всех пациентов был достигнут «целевой» уровень ВГД 21—23 мм рт.ст. на фоне купирования признаков острого внутриглазного воспаления.

В ходе лечения офтальмогипертензии с помощью указанной комбинации у 3 (15%) пациентов наблюдали гиперемию конъюнктивы, у 1 (5%) — дискомфорт при закапывании. Выявленные нежелательные побочные реакции не потребовали отмены назначенной комбинации антиглаукомных препаратов.

Выводы

1. Продемонстрирована клиническая эффективность сочетанного применения ингибиторов карбоангидразы (2% раствор дорзоламида), β -блокаторов (0,5% раствор тимолола) и α_2 -агонистов (0,2% раствор бримонидина) в комплексной терапии при увеальной офтальмогипертензии.

2. Использование комбинации трех антиглаукомных средств в виде двух препаратов — 2% раствора дорзоламида 3 раза в сутки и фиксированной комбинации бримонидин/тимолол (Комбиган, «Allergan») 2 раза в сутки позволяет не только получить желаемый гипотензивный эффект и предотвратить развитие увеальной глаукомы, но является комфортным для пациента, что обеспечивает высокую комплаентность в процессе лечения.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Santos C. Herpes simplex uveitis. Bol. Asoc. Med. P. R. 2004; 96 (2): 71—74, 77—83.
2. Jones R. 3rd, Pasquale L.R., Pavan-Langston D. Herpes simplex virus: an important etiology for secondary glaucoma. Unt. Ophthalmol. Clin. 2007; 47 (2): 99—107.
3. Кушнир В.Н., Думбравяну Л.Г., Гроппа Л.Г. Клинико-терапевтические особенности вторичной глаукомы у пациентов с увеитами, ассоциированными с реактивным артритом и анкилозирующим спондилоартритом. РМЖ, Клиническая офтальмология. 2012; 3: 95—97.
4. Grub M., Deuter C.M., Zierhut M. Inflammatory glaucomas. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2005; 222 (10): 783—787.
5. Heinz C., Pleyer U., Ruokonen P., Heiligenhaus A. Secondary glaucoma in childhood uveitis. Ophthalmologie. 2008; 105 (5): 438—444.
6. Sungur G.K., Hazirolan D., Yalvac I.S., Ozer P.A., Aslan B.S., Duman S. Incidence and prognosis of ocular hypertension secondary to viral uveitis. Int. Ophthalmol. 2010; 30 (2): 191—194.
7. Денисова Е.В., Катаргина Л.А. Медикаментозное лечение постувеальной глаукомы у детей. Глаукома. Проблемы и решения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции 23—25 ноября 2004 г. Москва. М.; 2004: 187—189.
8. Kok H., Barton K. Uveitic glaucoma. Ophthalmol. Clin. N. Am. 2002; 15 (3): 375—387.
9. Huebert I., Muacevic A., Kampic A., Eibl-Lindner K.H. Chronic uveitis with secondary glaucoma? Ophthalmologie. 2013; 110 (7): 671—674.
10. Новицкая Е.С. Ранняя диагностика постувеальной глаукомы и увеальной офтальмогипертензии у пациентов с хроническими увеитами. РМЖ, Клиническая офтальмология. 2006; 4: 139—141.
11. Pleyer U., Ruokonen P., Heinz C., Heiligenhaus A. Intraocular pressure related to uveitis. Ophthalmologie. 2008; 105 (5): 431—437.
12. Устинова Е.И. Увеальная (воспалительная и послевоспалительная) глаукома (патогенез, клиника, классификация, лечение). Офтальмологические ведомости. 2009; 2 (2): 81—91.
13. Sung V.C., Barton K. Management of inflammatory glaucomas. Curr. Opin. Ophthalmol. 2004; 15 (2): 136—140.
14. Carreno E., Villaron S., Portero A., Herreras J.M., Maquet J.A., Calonge M. Surgical outcomes of uveitic glaucoma. J. Ophthalmic. Inflamm. Infect. 2011; 1 (2): 43—53.
15. Heinz C., Schlote T., Dietlein T., Pillunat L. Glaucoma in childhood uveitis. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2007; 224 (6): 511—515.

16. Deuter C.M., Klinik T., Muller M., Geerling G., Zierhut M. Secondary glaucoma in uveitis. *Ophthalmologie*. 2010; 107 (5): 427—434.
17. Horsley M.B., Chen T.C. The use of prostaglandin analogs in the uveitic patient. *Sem. Ophthalmol.* 2011; 26 (4—5): 285—289.
18. Taylor S.R., Gurbaxani A., Sallam A., Lightman S. Topical prostaglandin analogues and conjunctival inflammation in uveitic glaucoma. *Open. Ophthalmol. J.* 2012; 6: 75—78.
19. Babu K., Murthy G.J. Cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent individuals following topical prostaglandin analogues. *J. Ophthalmic. Inflamm. Infect.* 2013; 3 (1): 55.
20. Demirel S., Doganay S., Gurses I., Iraz M. Toxic-inflammatory effects of prostaglandin analogs on the ocular surface. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2013; 21 (1): 13—18.
21. Katz L.J. Сравнительная оценка использования бримонидина-Purite и бримонидина в течение 12 месяцев у пациентов с глаукомой или внутриглазной гипертензией. *J. Glaucoma*. 2002; 11 (2): 119—126.
22. Katsimpris J.M., Siganos D., Konstantis A.G.P., Kozobolis V., Georgiadis N. Efficacy of brimonidine 0.2% in controlling acute postoperative intraocular pressure elevation after phacoemulsification. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2003; 29: 2288—2294.
23. Sharpe E.D., Day D.G., Beischel C.J., Rhodes J.S., Stewart J.A., Stewart W.C. Brimonidine purit versus dorzolamide 2% each given twice daily to reduce intraocular pressure in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 953—956.
24. Ozturk F., Ermis S.S., Inan U.U., Asagidag A., Yaman S. Comparison of the Efficacy and Safety of Dorzolamide 2% When Added to Brimonidine 0.2% or Timolol Maleate 0.5% in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *J. Ocular Pharmacol. Therapeutics*. 2005; 21 (1): 68—74.
25. Ventura M.P., Saheb N.E., Solari H.P., Saraiva V.S., Vianna R.N.G., Burnier Jr. M.N. Cost considerations of the new fixed combinations for glaucoma medical therapy. *J. Clin. Pharm. Therapeutics*. 2005; 30: 251—254.
26. Bournias T.E., Lai J. Brimonidine Tartrate 0.15%, Dorzolamide Hydrochloride 2%, and Brinzolamide 1% Compared as Adjunctive Therapy to Prostaglandin Analogs. *Ophthalmology*. 2009; 116 (9): 1719—1724.
27. Garcia-Feijoo J., Saenz-Frances F., Martinez-de-la-Casa J.M., Mendez-Hernandez C., Fernandez-Vidal A., Calvo-Gonzalez C., Garcia-Sanchez J. Comparison of ocular hypotensive actions of fixed combinations of brimonidine/timolol and dorzolamide/timolol. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (7): 1599—1606.
28. Katz G., Dubiner H., Samples J., Vold S., Sall K. Tree-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131 (6): 724—730.
29. Whitson J.T., Realini T., Nguyen Q.H., McMenemy M.G., Goode S.M. Six-month results from a Phase III randomized trial of fixed combination brinzolamide 1% + brimonidine 0.2% versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 1053—1060.

Поступила 03.07.2014

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании «Аллерган СНГ САРЛ».

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно:

по адресу: ООО «Аллерган уу СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4;

по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный);

по факсу: 8-800-250-98-26;

по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com» MW-MedInfo@Allergan.com.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Комбиган® (бримонидин 2 мг/мл + тимолол 5 мг/мл), капли глазные — ЛСР-007279/10, «Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия

ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: Россия, 109004, Москва, ул. Станиславского, 21, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 974-0353, факс: + 7 (495) 974-0354.

www.allergan.com/allergan.ru

RU/0595/2014

Препарат первого выбора для Максимальной Медикаментозной Терапии (ММТ)¹⁻³



1. Lee I'n Fong, ed. Efficient Eye Care 2001:129. 2. Weinreb & Medeiros. In: Netland, ed. Glaucoma Medical Therapy, 2nd edn, 2008:260. 3. Kahook et al. In: Netland, ed. Glaucoma Medical Therapy, 2nd edn, 2008:207.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно:

по адресу: ООО «Аллерган уу СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191,

г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4;

по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный); по факсу: 8-800-250-98-26;

по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com»

Комбиган® (бримонидин 2 мг/мл + тимолол 5 мг/мл), капли глазные – ЛСР-007279/10,

«Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия

ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: 109004, г. Москва, ул. Станиславского, дом 21, строение 2,

тел.: +7 (495) 974 03 53, www.allergan.ru / www.allergan.com Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

RU/0597/2014.



Комбиган®

Бримонидин 2 мг/мл + Тимолол 5 мг/мл, капли глазные