

Оценка эффективности применения фиксированной комбинации дорзоламида 2,0 % и тимолола 0,5 % при первичной открытоугольной глаукоме



С.С. Халдеев



И.А. Лоскутов

О.М. Андрияшина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(2):393–400

Целью работы стала оценка эффективности препарата Домизиа Дуо® (АО «Отисифарм»), являющегося фиксированной комбинацией (дорзоламид 20 мг/мл и тимолол 5 мг/мл) в лечении пациентов с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома». В мультицентровом исследовании приняли участие 156 пациентов (280 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) (136 пациентов — 243 глаза), первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) (8 пациентов — 15 глаз), с офтальмогипертензией (12 пациентов — 22 глаза). В исследовании приняли участие 37 врачей из 22 лечебно-профилактических учреждений. Были включены пациенты в возрасте 55–75 лет с впервые выявленной ПОУГ I–III стадий, ПЗУГ, офтальмогипертензией, а также с ненормализованным внутриглазным давлением, пациенты с артериальной гипертонией, если диагноз глаукомы был поставлен до экстракции катаракты и не менее чем за 6 месяцев до исследования. Согласно результатам исследования внутриглазное давление значительно снижалось во всех группах пациентов и на всех этапах лечения: при первичной открытоугольной глаукоме, первичной закрытоугольной глаукоме, офтальмогипертензии. У 136 пациентов (243 глаза) с ПОУГ достигнуто снижение ВГД на 28 % при исходном уровне 25 (22–28) мм рт. ст. В группе пациентов с ПЗУГ (8 пациентов, 15 глаз) показано снижение ВГД на 19 % при исходном уровне внутриглазного давления 20,1 (19,1–23,0) мм рт. ст. Высокая эффективность препарата Домизиа Дуо® была установлена на всех стадиях ПОУГ. Так, на I стадии впервые выявленной ПОУГ снижение ВГД составило 35,5 % уже через один месяц после начала терапии, на II стадии впервые выявленной ПОУГ — на 28 %, на III стадии — на 44,4 %, в группе пациентов с офтальмогипертензией степень снижения внутриглазного давления составила 27 % при исходном уровне 26 (23–27) мм рт. ст. Полученные данные исследования доказывают высокую эффективность фиксированной комбинации (ФК) Домизиа Дуо® на фоне хорошей переносимости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I–III стадий. Отмечена высокая эффективность препарата не только при использовании в качестве стартовой терапии, но и при переходе с другого препарата или добавлении Домизиа Дуо® к ранее назначенному лечению.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, первичная закрытоугольная глаукома, консервативная терапия, фиксированная комбинация, внутриглазное давление

Для цитирования: Халдеев С.С., Лоскутов И.А., Андрияшина О.М. Оценка эффективности применения фиксированной комбинации дорзоламида 2,0 % и тимолола 0,5 % при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология*. 2024;21(2):393–400. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-393-400>

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

Конфликт интересов отсутствует.

Благодарность за участие в исследовании врачам-офтальмологам: Варкентина И.В., Островская О.В., Офицерова М.А., Филимонова В.В., Чердиченко О.Г., Арутюнян Е.В., Фомина П.А., Митяева Е.Н., Черненко Е.Г., Ружникова О.В., Тихонова И.М., Кошечкина О.П., Голикова М.В., Антонова О.В., Силенчук Т.А., Фомина С.Ю., Тихомирова С.А., Москалик Н.Н., Газукин В.А., Гомбожапова М.Ц., Голофаст Л.В., Кузнецова Ю.С., Якупова А.В., Аскернаджад С.Р., Стригунов В.А., Стригунова Е.Б., Щербанова Н.В., Печенкина А.А., Фесюк А.А., Чахоян С.М., Симонова С.В.



Evaluation of the Effectiveness of Using a Fixed Combination of Dorzolamide 2.0 % and Timolol 0.5 % in Primary Open-Angle Glaucoma

S.S. Khaldeev, I.A. Loskutov, O.M. Andryukhina

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(2):393–400

The purpose of the work was to evaluate the effectiveness of the drug Domizia Duo® (OTCPharm JSC), which is a fixed combination (dorzolamide 20 mg/ml and timolol 5 mg/ml) in the treatment of patients diagnosed with primary open-angle glaucoma. The multicenter study involved 156 patients (280 eyes) with primary open-angle glaucoma (POAG) (136 patients — 243 eyes), primary angle-closure glaucoma (PACG) (8 patients — 15 eyes), ocular hypertension (12 patients — 22 eyes). 37 doctors from 22 medical institutions took part in the study. Patients aged 55–75 years with first-time POAG stages I–III, POAG, ocular hypertension, as well as with abnormal intraocular pressure, patients with pseudophakia, if the diagnosis of glaucoma was made before cataract extraction and at least 6 months before the study, were included. According to the study results, intraocular pressure decreased significantly in all groups of patients and at all stages of treatment: primary open-angle glaucoma, primary angle-closure glaucoma, ocular hypertension. In 136 patients (243 eyes) with POAG, a 28 % reduction in IOP was achieved at an initial level of 25 (22–28) mm Hg. In the group of patients with PCOG (8 patients, 15 eyes), a decrease in IOP by 19 % was shown with an initial intraocular pressure of 20.1 (19.1–23.0) mm Hg. The high effectiveness of the drug Domizia Duo® (OTCPharm JSC) was established at all stages of POAG, so at stage I of newly diagnosed POAG, the reduction in IOP was 35.5 % within a month after the start of therapy, at stage II of newly diagnosed POAG by 28 %, at stage III by 44.4 %, in the group of patients with ocular hypertension, the degree of reduction in intraocular pressure was 27 % at an initial level of 26 (23–27) mm Hg. The data obtained from the study prove the high effectiveness of the fixed combination (FC) Domizia Duo® (OTCPharm JSC) against the background of good tolerability in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) at stages I–III. The drug was also highly effective not only when prescribed as monotherapy, but also when switching from another drug or adding Domizia Duo® to treatment.

Keywords: primary open-angle glaucoma, primary angle-closure glaucoma, conservative therapy, fixed combination, intraocular pressure

For citation: Khaldeev S.S., Loskutov I.A., Andryukhina O.M. Evaluation of the Effectiveness of Using a Fixed Combination of Dorzolamide 2.0 % and Timolol 0.5 % in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(2):393–400. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-393-400>

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

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является общемировой проблемой и одной из самых частых причин слепоты. В 2020 г. глаукома диагностирована у 76 млн человек. Количество пациентов с глаукомой неуклонно растет и по прогнозам к 2040 г. может достигнуть 118,3 млн человек в мире. Основным методом лечения глаукомы является снижение внутриглазного давления, что во многих ситуациях позволяет добиться замедления прогрессирования заболевания [1]. Консервативная антиглаукомная терапия остается одним из самых распространенных способов снижения внутриглазного давления [2]. Наиболее часто лечение начинают с монотерапии, но для достижения целевых значений внутриглазного давления применение одного препарата зачастую оказывается недостаточным, что приводит к необходимости назначения дополнительных лекарственных средств [3]. Например, в исследовании С.И. Макогон и соавт. было отмечено, что через 1 месяц после назначения одного антигипертензивного препарата в 44,8 % случаев (69 глаз) и через 3 месяца в 33,4 % (53 глаза) целевые значения

внутриглазного давления достигнуты не были, что привело к необходимости изменения гипотензивного режима у 42,7 % (38 глаз), из них у 68,5 % пациентов к исходному препарату был добавлен еще один [11, 12]. Такие изменения режима могут создавать проблемы из-за несоблюдения пациентами назначенной терапии. Для того чтобы улучшить комплаентность пациентов, были предложены фиксированные комбинации препаратов, содержащие в составе 2 и более действующих вещества. Благодаря уменьшению количества назначенных глазных капель обеспечивается удобство для пациента, а также улучшается приверженность к лечению [3]. Сильной стороной комбинированных форм является также усиление взаимного гипотензивного действия, что было отмечено для комбинаций дорзоламида с тимололом [4]. В последние годы на отечественном рынке появляется большое количество дженериков, что увеличивает доступность комбинированной терапии для пациентов. Фиксированная комбинация дорзоламида 2,0 % и тимолола 0,5 %, по результатам клинических исследований доказала свою эффективность и безопасность в терапии

С.С. Халдеев, И.А. Лоскутов, О.М. Андриюхина

Контактная информация: Лоскутов Игорь Анатольевич loskoutigor@mail.ru

Оценка эффективности применения фиксированной комбинации дорзоламида 2,0 %...

первичной открытоугольной глаукомы на различных стадиях заболевания [5–10].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данном мультицентровом исследовании была изучена эффективность и переносимость лекарственного препарата Домизиа Дуо® (АО «Отисифарм») у 156 пациентов (280 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) (136 пациентов, 243 глаза), первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) (8 пациентов, 15 глаз), офтальмогипертензией (12 пациентов, 22 глаза). Эффективность терапии оценивали у пациентов с впервые выявленной ПОУГ, с некомпенсированной ПОУГ, при лечении препаратом Домизиа Дуо® в качестве монотерапии, комбинированной терапии, замене предыдущего лечения на Домизиа Дуо® (переключении) или добавлении Домизиа Дуо® в лечение.

В исследовании приняли участие 37 врачей из 22 лечебно-профилактических учреждений. Были включены пациенты в возрасте 55–75 лет с впервые выявленной ПОУГ I–III стадий, ПЗУГ, офтальмогипертензией, а также с ненормализованным внутриглазным давлением, пациенты с артефакцией, если диагноз глаукомы был поставлен до экстракции катаракты и не менее чем за 6 месяцев до исследования (рис. 1).

Критерии невключения: острота зрения ниже 0,4 с максимальной коррекцией, наличие любой ретинальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и прочие ретинопатии), наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера, наличие в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии, отягощенный аллергологический анамнез, данные о гиперчувствительности к исследуемому препарату, любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании. В общей сложности



Рис. 1. Процентное соотношение пациентов, участвовавших в исследовании, в зависимости от диагноза

Fig. 1. Percentage of patients participating in the study depending on diagnosis

в анализ были включены 156 пациентов, среди которых у 124 выполнено исследование по терапии глаукомного процесса обоих глаз, у 12 — только правого глаза, у 20 — только левого глаза (всего 280 глаз).

Для каждого пациента, включенного в исследование, проводились оценочные визиты через 1 неделю, 1 месяц. В первый визит и спустя 1 месяц пациенты были обследованы с помощью визометрии, тонометрии, компьютерной статической периметрии, оптической когерентной томографии. Всем включенным в исследование пациентам на протяжении периода оценочных визитов была выполнена регистрация изменений сопутствующей терапии и нежелательных явлений.

При статистической обработке результатов использовали программу IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Проверка нормальности распределения данных проводилась с помощью метода Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественный показатель

ВГД представлялся в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 %Q) при ненормальном распределении данных. Для сравнения связанных совокупностей использован метод Уилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам проведенного исследования, внутриглазное давление значимо снижалось на всех этапах лечения среди всех групп пациентов: первичная открытоугольная глаукома, первичная закрытоугольная глаукома, офтальмогипертензия (рис. 2–4, табл. 1).

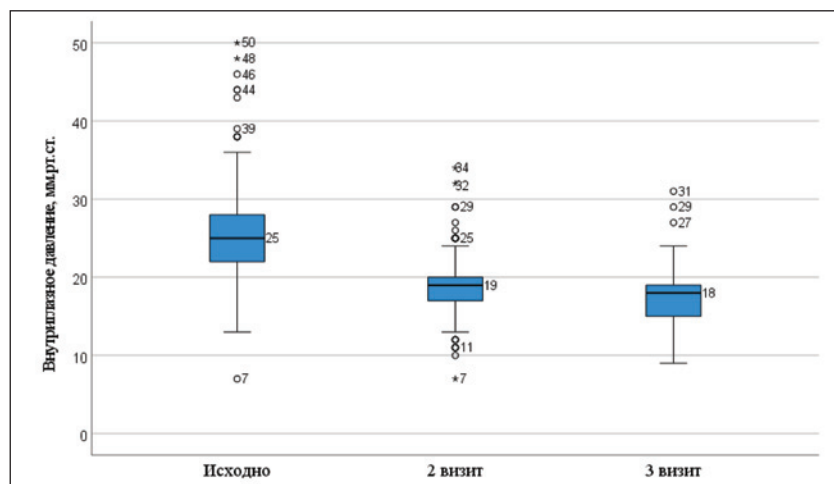


Рис. 2. Динамика внутриглазного давления при пневмотонометрии у пациентов с ПОУГ

Fig. 2. Dynamics of intraocular pressure during pneumotonometry in patients with POAG

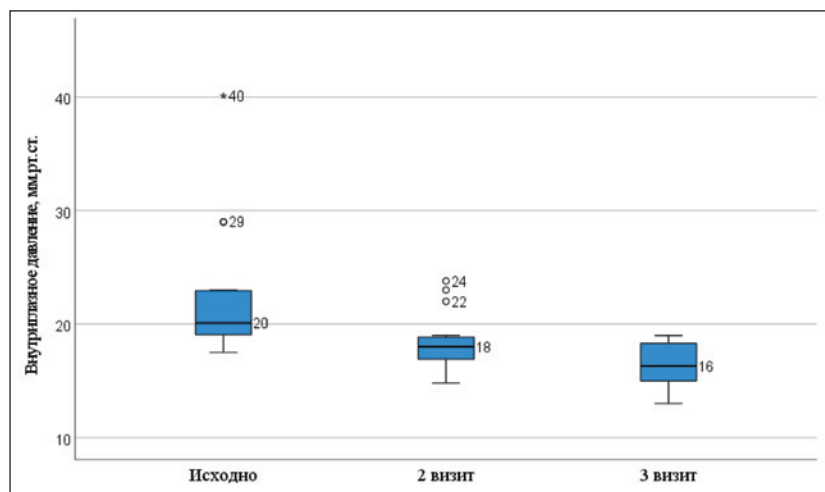


Рис. 3. Динамика внутриглазного давления при пневмотонометрии у пациентов с ПЗУГ

Fig. 3. Dynamics of intraocular pressure during pneumotonometry in patients with POAG

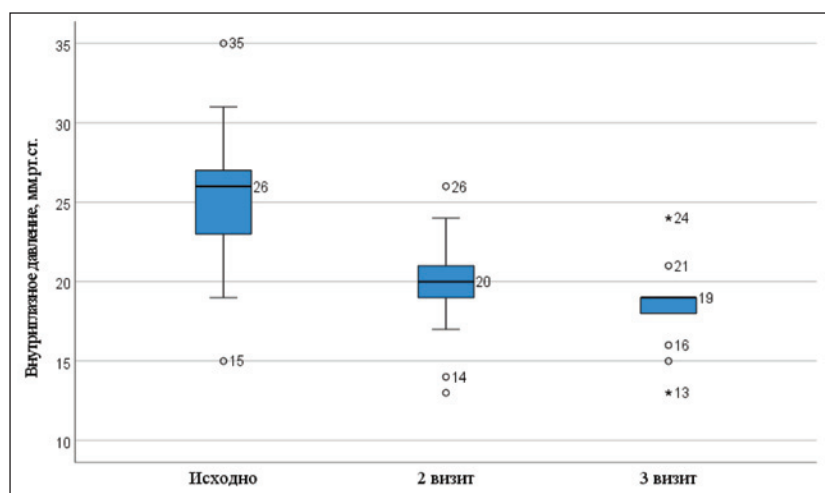


Рис. 4. Динамика внутриглазного давления при пневмотонометрии у пациентов с офтальмогипертензией

Fig. 4. Dynamics of intraocular pressure during pneumotonometry in patients with PACG

Таблица 1. Динамика внутриглазного давления при пневмотонометрии в зависимости от вида глаукомы

Table 1. Dynamics of intraocular pressure during pneumotonometry depending on the type of glaucoma

Тип глаукомы / Patient type	Количество пациентов / Number of patients	Внутриглазное давление, Ме (Q1-Q3), мм рт. ст. / Intraocular pressure, mm Hg**			p
		Исходное / Original	2 визит / 2nd visit	3 визит / 3rd visit	
ПОУГ / POAG (243 глаза / eyes)	136	25,0 (22,0–28,0)	19,0 (17,0–20,0)	18,0 (15,0–19,0)	$p_{1-3} < 0,001^*$
ПЗУ / PACG (15 глаз / eyes)	8	20,1 (19,1–23,0)	18,0 (17,0–18,9)	16,3 (15,0–18,8)	$p_{1-3} < 0,001^*$
Офтальмогипертензия / Ophthalmohypertension (22 глаза / eyes)	12	26,0 (23,0–27,0)	20,0 (19,0–21,0)	19,0 (18,0–19,0)	$p_{1-3} < 0,001^*$

Примечание: * статистически значимая разница ($p < 0,05$); ** ВГД представлено в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом (25–75 %Q). ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома, ПЗУГ — первичная закрытоугольная глаукома.

Note: * statistically significant difference ($p < 0,05$); ** IOP is presented as median (Me) with interquartile range (25–75 %Q). POAG — primary open-angle glaucoma, PACG — primary angle-closure glaucoma.

У 136 пациентов (243 глаза) с ПОУГ (с впервые выявленной глаукомой и на терапии) достигнуто снижение ВГД в среднем на 28 % при исходном уровне 25 (22–28) мм рт. ст. В группе пациентов с ПЗУГ (8 пациентов, 15 глаз) показано снижение ВГД на 19 % при исходном уровне внутриглазного давления 20,1 (19,1–23,0) мм рт. ст. Высокая эффективность в снижении ВГД достигнута в группе пациентов с офтальмогипертензией, в которой степень снижения внутриглазного давления составила 27 % при исходном уровне 26 (23–27) мм рт. ст.

Далее для анализа эффективности терапии препаратом Домизиа Дуо пациенты с впервые выявленной ПОУГ и офтальмогипертензией были объединены в одну группу. ВГД у пациентов этой группы значительно снижалось на всех этапах лечения и составило 33 % при исходном 27 (24–30) мм рт. ст.

Группа пациентов с впервые выявленной глаукомой составляла 51 человек, из них: 31 — с I стадией (оба глаза либо один глаз с глаукомным процессом), 14 — со II стадией (оба глаза либо один глаз с глаукомным процессом), 6 — с III стадией (оба глаза либо один глаз с глаукомным процессом). Согласно полученным данным было установлено значимое снижение внутриглазного давления по результатам проведенного лечения у пациентов с впервые выявленной ПОУГ при I стадии ($n = 31$) ($p_{1-3} < 0,001$) на 35,5 % к третьему визиту (через месяц после начала терапии), при II стадии ($n = 14$) — на 28 % ($p_{1-3} < 0,001$) и III стадии ($n = 6$) — на 44,4 % ($p_{1-3} = 0,003$) соответственно (табл. 3). Во всех случаях также вне зависимости от стадии глаукомы отмечалось снижение внутриглазного давления ко 2–3-му визиту.

В группе пациентов с впервые выявленной ПОУГ при монотерапии Домизиа Дуо® степень снижения внутриглазного давления была более значимой среди пациентов с I стадией ($n = 30$) ($p_{1-3} < 0,001$) глаукомного процесса и составила 33 % через один месяц применения, у пациентов со II стадией ($n = 14$) ($p_{1-3} < 0,001$), с III стадией ($n = 5$) ($p_{1-3} = 0,007$) (табл. 4) также показана высокая гипотензивная эффективность препарата — 28 и 44 %, соответственно.

Таблица 2. Динамика внутриглазного давления при пневмотонометрии в зависимости от типа пациента**Table 2.** Dynamics of intraocular pressure during pneumotonometry depending on the type of patient

Тип пациента / Patient type	Количество пациентов / Number of patients	Внутриглазное давление (ВГД), мм рт. ст. / Intraocular pressure, mm Hg**			p
		Исходное / Original	2 визит / 2nd visit	3 визит / 3rd visit	
Впервые выявленная ПОУГ (112 глаз), офтальмогипертензия / Newly diagnosed POAG (112 eyes), ophthalmohypertension	63	27,0 (24,0–30,0)	19,0 (17,0–21,0)	18,0 (15,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
Некомпенсированная глаукома (150 глаз) / Uncompensated glaucoma (150 eyes)	84	23,0 (21,0–26,0)	19,0 (17,0–20,0)	17,0 (16,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$

Примечание: * статистически значимая разница ($p < 0,05$); ** ВГД представлено в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 %Q).

Note: * statistically significant difference ($p < 0.05$); ** IOP is presented as median (Me) with interquartile range (25–75 %Q).

Таблица 3. Динамика внутриглазного давления при пневмотонометрии у пациентов с впервые выявленной ПОУГ в зависимости от стадии глаукомы**Table 3.** Dynamics of intraocular pressure during pneumotonometry in patients with newly diagnosed POAG depending on the stage of glaucoma

Тип пациента / Patient type	Количество пациентов / Number of patients	Внутриглазное давление (ВГД), мм рт. ст. / Intraocular pressure, mm Hg**			p
		Исходное / Original	2 визит / 2nd visit	3 визит / 3rd visit	
Впервые выявленная ПОУГ (112 глаз), офтальмогипертензия / Newly diagnosed POAG, ophthalmohypertension (112 eyes)	63	27,0 (24,0–30,0)	19 (17,3–21,0)	18,0 (15,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
1 стадия (58 глаз) / Stage 1 (58 eyes)	31	28,0 (25,0–30,0)	19,0 (17,8–21)	18,0 (15,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
2 стадия (23 глаза) / Stage 2 (23 eyes)	14	25,0 (21,5–28,0)	18,0 (14,0–20,0)	18,0 (15,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
3 стадия (11 глаз) / Stage 3 (11 eyes)	6	36,0 (30,0–38,0)	25,0 (18,5–25,0)	20,0 (13,0–22,0)	$P_{1-3} = 0,003^*$
Офтальмогипертензия / Ophthalmohypertension (20 глаз)	12	26,0 (23,5–27,0)	20,0 (19,0–21,0)	19,0 (18,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$

Примечание: * статистически значимая разница ($p < 0,05$); ** ВГД представлено в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 %Q).

Note: * statistically significant difference ($p < 0.05$); ** IOP is presented as median (Me) with interquartile range (25–75 %Q).

Таблица 4. Динамика внутриглазного давления при пневмотонометрии у пациентов с впервые выявленной ПОУГ в зависимости от стадии глаукомы и применяемой терапии**Table 4.** Dynamics of intraocular pressure during pneumotonometry in patients with newly diagnosed POAG depending on the stage of glaucoma and the therapy used

Тип пациента / Patient type	Количество пациентов / Number of patients	Внутриглазное давление (ВГД), мм рт. ст. / Intraocular pressure, mm Hg**			p
		Исходное / Original	2 визит / 2nd visit	3 визит / 3rd visit	
Впервые выявленная ПОУГ (112 глаз) / Newly diagnosed POAG (112 eyes)	51	27,0 (24,0–30,0)	19,0 (17,3–21,0)	18,0 (15,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
Монотерапия (Домизиа Дуо®) 1 стадия (56 глаз) / Monotherapy (Domizia Duo®) Stage 1 (56 eyes)	30	28,0 (25,3–30,0)	19,0 (18,0–21,0)	18,0 (15,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
Монотерапия (Домизиа Дуо®) 2 стадия (23 глаза) / Monotherapy (Domizia Duo®) stage 2 (23 eyes)	14	25,0 (21,5–28,0)	18,0 (14,0–20,0)	18,0 (15,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
Монотерапия (Домизиа Дуо®) 3 стадия (9 глаз) / Monotherapy (Domizia Duo®) stage 3 (9 eyes)	5	36,0 (30,0–38,0)	25,0 (17,5–28,5)	20,0 (13,0–26,0)	$P_{1-3} = 0,007^*$
Комбинированная терапия 1 стадия (2 глаза) / Combination therapy stage 1 (2 eyes)	1	21,0 (20,0–22,0)	17,0 (16,0–18,0)	16,0 (16,0–16,0)	$P_{1-3} = 0,180$
Комбинированная терапия 3 стадия (2 глаза) / Combination therapy stage 3 (2 eyes)	1	35,5 (27,0–44,0)	20,5 (16,0–25,0)	18,0 (16,0–20,0)	$P_{1-3} = 0,180$

Примечание: * статистически значимая разница ($p < 0,05$); ** ВГД представлено в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 %Q).

Note: * statistically significant difference ($p < 0.05$); ** IOP is presented as median (Me) with interquartile range (25–75 %Q).

Группа пациентов с некомпенсированной ПОУГ ($n = 84$) была разделена на следующие подгруппы: пациенты ($n = 51$) с некомпенсированной ПОУГ, получавшие монотерапию (АПГ, ИКА, тимолол) и пациенты ($n = 33$) с некомпенсированной ПОУГ, получавшие комбинированную терапию (АПГ + тимолол, АПГ + ИКА или фиксированную комбинацию).

Пациентам с некомпенсированной ПОУГ монотерапия была заменена на Домизиа Дуо®. Согласно полученным данным у пациентов с некомпенсированной глаукомой на монотерапии замена на Домизиа Дуо® ($n = 51$) привела к значительному снижению внутриглазного давления ($P_{1-3} < 0,001$) с 24,0 мм рт. ст. (21,5–27,0) до 17 мм рт. ст. (15,0–19,0), что составило в среднем 29 %.

Таблица 5. Динамика внутриглазного давления при пневмотонометрии у пациентов с некомпенсированной глаукомой в зависимости от применяемой терапии и статуса назначения Домизиа Дуо® (АО «Отисифарм»)

Table 5. Dynamics of intraocular pressure during pneumotonometry in patients with uncompensated glaucoma, depending on the therapy used and the status of prescription of Domizia Duo (OTCPharm JSC)

Тип пациента / Patient type	Количество пациентов / Number of patients	Внутриглазное давление мм рт.ст. / Intraocular pressure mm Hg			p
		Исходное / Original	2 визит / 2nd visit	3 визит / 3rd visit	
Некомпенсированная глаукома (150 глаз) / Uncompensated glaucoma (150 eyes)	84	23,0 (21,0–26,0)	19,0 (17,0–20,0)	17,0 (15,8–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
На монотерапии (89 глаз) / On monotherapy (89 eyes)	51	24 (21,5–27)	19,0 (16,0–20,5)	17,0 (15,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
• Замена на Домизиа Дуо® (87 глаз) / Replacement Domizia Duo (87 eyes)	50	24,0 (21,0–27,0)	19,0 (16,0–21,0)	17,0 (15,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
• Добавление Домизиа Дуо® (2 глаза) / New appointment of Domizia Duo (2 eyes)	1	26,2 (25,8–26,5)	19,1 (18,9–19,3)	17,5 (17,0–18,0)	$P_{1-3} = 0,180$
На комбинированной терапии (61 глаз) / On combination therapy (61 eyes)	33	22,0 (20,0–24,0)	19,0 (17,4–20,0)	18,0 (16,0–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$
• Добавление Домизиа Дуо® (31 глаз) / Addition of Domizia Duo (31 eyes)	17	23,0 (22,0–24,0)	19,0 (18,0–20,0)	18,0 (17,0–18,2)	$P_{1-3} < 0,001^*$
• Замена Домизиа Дуо® (30 глаз) / Replacement Domizia Duo (30 eyes)	16	21,0 (19,5–25)	18,0 (16,0–20,0)	17,5 (14,8–19,0)	$P_{1-3} < 0,001^*$

Примечание: * статистически значимая разница ($p < 0,05$).
Note: * statistically significant difference ($p < 0.05$).

В целом в группе пациентов на комбинированной терапии с некомпенсированной глаукомой ($n = 33$) дополнительное снижение внутриглазного давления также было значимым ($p_{1-3} < 0,001$) и составило 18 % от исходного уровня.

16 пациентам в группе с некомпенсированной ПОУГ ($n = 33$) комбинированная терапия была заменена на Домизиа Дуо (полностью или частично), что привело к дополнительному снижению ВГД на 18 % ($p_{1-3} < 0,001$); у остальных 17 пациентов в группе с некомпенсированной ПОУГ ($n = 33$) Домизиа Дуо была добавлена к ранее назначенной комбинированной терапии, и дополнительная гипотензивная эффективность составила 22 % ($p_{1-3} < 0,001$). Абсолютным большинством этой подгруппы были пациенты с III стадией ПОУГ.

В группе пациентов с некомпенсированной глаукомой на комбинированной терапии более хороший результат был определен у пациентов с добавлением Домизиа Дуо® (АО «Отисифарм») к уже получаемому лечению, чем при замене одного из компонентов получаемой терапии на Домизиа Дуо®, что связано с более продвинутой стадией ПОУГ у этих пациентов (табл. 5), а также возможным нарушением комплаенса, поскольку пациентам приходилось применять большее количество капель одновременно.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Отказа от лечения на фоне непереносимости препарата Домизиа Дуо® отмечено не было. Все пациенты успешно завершили участие в исследовании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в других исследованиях, посвященных применению препаратов фиксированной комбинации дорзоламида 2,0 % и тимолола 0,5 %, показали высокую эффективность в снижении внутриглазного давления [13–18] как в сравнении с отдельным

использованием тимолола и дорзоламида [7], так и при переходе с монотерапии бета-блокаторами на фиксированную комбинацию дорзоламида 2,0 % и тимолола 0,5 % [8] на фоне снижения риска и степени прогрессирования глаукомной оптиконейропатии [19]. Отмечалось также, что на фоне инстилляций комбинации данных препаратов имело место более выраженное снижение продукции водянистой влаги по сравнению с другими антиглаукомными препаратами [20].

При назначении фиксированной комбинации дорзоламида 2,0 % и тимолола 0,5 % было отмечено усиление гипотензивного эффекта в среднем на 15,3 % по сравнению с монотерапией дорзоламидом 2,0 % и тимололом 0,5 % [15, 21, 22]. Также гипотензивная эффективность фиксированной комбинации оказалась выше, чем у травопроста 0,004 % 1 раз в день по результатам нескольких проведенных исследований [23, 24].

В большом количестве исследований была показана хорошая переносимость фиксированной комбинации дорзоламида 2,0 % с тимололом 0,5 % в режиме двукратных инстилляций. Тем не менее незначительные побочные реакции были отмечены у 33–77 % пациентов. Профиль побочных эффектов на фоне применения фиксированной комбинации сравним с применением отдельных ее компонентов [15, 21–26].

В данном исследовании регулярные двукратные инстиллянии фиксированной комбинации дорзоламид + тимолол (Домизиа Дуо®) показали высокую эффективность у пациентов I–III стадий ПОУГ. В состав препарата Домизиа Дуо® добавлена гипромеллоза в клинически значимой концентрации (8,5 мг/мл), что способствует лучшей переносимости препарата. Гипромеллоза является биополимером и добавляется в глазные капли для увеличения вязкости препарата с целью достижения более выраженного гипотензивного эффекта, а также

для обеспечения дополнительной кератопротекции. Гипромеллоза в составе глазных капель способствует замедлению вымывания компонентов из конъюнктивальной полости и более полному всасыванию через роговицу активных веществ [27]. Дополнительно гипромеллоза защищает эпителий роговицы, оказывает смазывающее и смягчающее действие; способствует восстановлению, стабилизации и воспроизведению оптических характеристик слезной пленки [28, 29].

Более того, все пациенты отмечали удобство использования флакона. Флакон препарата Домизиа Дуо® изготавливается по специальной технологии «Blow-Feel-SeaL», при которой лекарственное средство заливается во флакон сразу после его формирования. Технология BFS позволяет асептически готовить и разливать лекарственные капли без участия человека в стерильной закрытой зоне.

Полученные результаты применения препарата Домизиа Дуо® (АО «Отисифарм») показали высокую

эффективность в лечении глаукомы вне зависимости от формы и стадии, в том числе при дополнении или замене ранее назначенной терапии, что позволяет рассматривать данный препарат для назначения пациентам с целью снижения внутриглазного давления. Совокупность данных клинических исследований подчеркивает роль фиксированной комбинации дорзоламид + тимолол как ценного терапевтического варианта для лиц, нуждающихся в мощном снижении ВГД. Интеграция результатов этих исследований в клиническую практику позволит персонализировать лечение глаукомы и офтальмогипертензии, сохранить зрительные функции и минимизировать побочные эффекты, связанные с лечением.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лоскутов И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;
Андрюхина О.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;
Халдеев С.С. — сбор и обработка материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weinreb RN. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? Can J Ophthalmol. 2007 Jun;42(3):396–398.
- Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, Mehta R, Edward DP. Newer advances in medical management of glaucoma. Indian J Ophthalmol. 2022 Jun;70(6):1920–1930. doi: 10.4103/ijo.IJO_2239_21.
- European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001.
- Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. J Hypertens. 2005 Nov;23(11):2101–2107. doi: 10.1097/01.hjh.0000187261.40190.2e.
- Higginbotham E.J., Hansen J., Davis E.J., Walt JG, Guckian A. Glaucoma medication persistence with a fixed combination versus multiple bottles. Curr Med Res Opin. 2009;25(10):2543–2547. doi: 10.1185/03007990903260129.
- Hutzelmann J, Owens S, Shedden A, Adamsons I, Vargas E. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. International Clinical Equivalence Study Group. Br J Ophthalmol. 1998 Nov;82(11):1249–1253. doi: 10.1136/bjo.82.11.1249.
- Bacharach J, Delgado MF, Iwach AG. Comparison of the efficacy of the fixed-combination timolol/dorzolamide versus concomitant administration of timolol and dorzolamide. J Ocul Pharmacol Ther. 2003 Apr;19(2):93–96. doi: 10.1089/10807680321637618.
- 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(2):95–101. doi: 10.1185/030079902125001434.
- He M, Wang W, Huang W. Efficacy and tolerability of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2013 Dec 11;8(12):e83606. doi: 10.1371/journal.pone.0083606.
- Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(9):e45079. doi: 10.1371/journal.pone.0045079.
- Макогон С.И., Онищенко А.Л., Яценко Л.Л., Карманова О.А. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной первичной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2018;17(2):28–37. doi: 10.25700/NJG.2018.02.04.
- Makogon SI, Onishchenko AL, Yatsenko LL, Karmanova OA. Efficacy of first-choice therapy in the treatment of newly diagnosed primary glaucoma. Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2018;17(2):28–37 (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2018.02.04.
- 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):376–386. doi: 10.1007/BF02849907.
- Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. Arch Ophthalmol. 1995 Aug;113(8):1009–1016. doi: 10.1001/archophth.1995.01100080061030.
- Adamsons IA, Polis A, Ostrov CS, Boyle JE. Two-year safety study of dorzolamide as monotherapy and with timolol and pilocarpine. Dorzolamide Safety Study Group. J Glaucoma. 1998 Dec;7(6):395–401.
- Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Study Group. Ophthalmology. 1998 Oct;105(10):1945–1951. doi: 10.1016/s0161-6420(98)91046-6.
- Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons IA. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. Ophthalmology. 1998 Oct;105(10):1952–1959. doi: 10.1016/s0161-6420(98)91047-8.
- Sugrue MF. Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. Prog Retin Eye Res. 2000 Jan;19(1):87–112. doi: 10.1016/s1350-9462(99)00006-3.
- Ozturk F, Ermis SS, Inan UU. Comparison of the ocular hypotensive effects of bimatoprost and timolol-dorzolamide combination in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month study. Acta Ophthalmol Scand. 2007 Feb;85(1):80–83. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00754.x.
- Martínez A, Sánchez-Salorio M. Predictors for visual field progression and the effects of treatment with dorzolamide 2 % or brinzolamide 1 % each added to timolol 0.5 % in primary open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2010 Aug;88(5):541–552. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01595.x.
- Toris CB, Zhan GL, Yablonski ME, Camras CB. Effects on aqueous flow of dorzolamide combined with either timolol or acetazolamide. J Glaucoma. 2004 Jun;13(3):210–215. doi: 10.1097/00061198-200406000-00006.
- Day DG, Sharpe ED, Beischel CJ, Jenkins JN, Stewart JA, Stewart WC. Safety and efficacy of bimatoprost 0.03 % versus timolol maleate 0.5 %/dorzolamide 2 % fixed combination. Eur J Ophthalmol. 2005 May-Jun;15(3):336–342. doi: 10.1177/112067210501500304.
- Fechtner RD, McCarroll KA, Lines CR, Adamsons IA. Efficacy of the dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: combined analysis of pooled data from two large randomized observer and patient-masked studies. J Ocul Pharmacol Ther. 2005 Jun;21(3):242–249. doi: 10.1089/jop.2005.21.242.
- Parmaksiz S, Yuksel N, Karabas VL, Ozkan B, Demirci G, Caglar Y. A comparison of travoprost, latanoprost, and the fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma. Eur J Ophthalmol. 2006 Jan-Feb;16(1):73–80. doi: 10.5301/EJO.2008.5155.
- Suzuki ER Jr, Franklin LM, da Silva LJ, Figueiredo CR, Netto JA, Batista WD. Comparison of the efficacy and safety of travoprost with a fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Curr Med Res Opin. 2006 Sep;22(9):1799–1805. doi: 10.1185/030079906X121020.
- Nixon D. Evaluation of the safety and efficacy of brimonidine tartrate-timolol maleate ophthalmic solution (Combigan®) and dorzolamide hydrochloride-timolol maleate ophthalmic solution (Combigan®) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension [abstract no. 453-B188 plus poster]. In: The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Investigative ophthalmology and visual science. 2006. April 30 – May 4.
- Archieri E., Pereira A., Andreo E., Finotti I.G. A., Arcieri R.S., Sá Filho W.F. Fixed combination brimonidine-timolol (Combigan®) versus fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt®) each given twice daily to reduce intraocular pressure in subjects with glaucoma or ocular hypertension [abstract no. E434-B169]. Investigative ophthalmology and visual science. 2006.

27. Tundisi LL, Mostaço GB, Carricondo PC, Petri DFS. Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations. *Eur J Pharm Sci.* 2021 Apr 1;159:105736. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105736.
28. Espindola RF, Castro EF, Santhiago MR, Kara-Junior N. A clinical comparison between DisCoVisc and 2 % hydroxypropylmethylcellulose in phacoemulsification: a fellow eye study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012 Sep;67(9):1059–1062. doi: 10.6061/clinics/2012(09)13.
29. Ray-Chaudhuri N, Voros GM, Sutherland S, Figueiredo FC. Comparison of the effect of sodium hyaluronate (Ophthalin) and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC-Ophthal) on corneal endothelium, central corneal thickness, and intraocular pressure after phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol.* 2006 Mar-Apr;16(2):239–246. doi: 10.1177/112067210601600208.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Халдеев Сергей Сергеевич

аспирант кафедры офтальмологии и оптометрии

ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Лоскутов Игорь Анатольевич

доктор медицинских наук, руководитель отделения офтальмологии,

заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии

ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Андрюхина Ольга Михайловна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения офтальмологии

ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Khaldeev Sergey S.

postgraduate

Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110,

Russian Federation

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Loskutov Igor A.

MD, head of the Ophthalmology and Optometry Department

Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110,

Russian Federation

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Andryukhina Olga M.

PhD, senior researcher of the Ophthalmology and Optometry Department

Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110,

Russian Federation