

Результаты сравнительного анализа антиангиогенной и лазерной терапии диабетического макулярного отека у больных сахарным диабетом 2 типа



И. В. Воробьева¹ Д. А. Меркушенкова¹ Е. В. Парфенова² П. А. Макаревич²

В. И. Алехнович³

¹ Кафедра офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва, Россия;

² Кафедра биохимии и молекулярной медицины ФГБОУ ВПО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

³ Кафедра фундаментальных наук (ФН-4) ФГБОУ ВПО МГТУ им. Н. Э. Баумана, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Сравнить результаты изолированной лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС) и интравитреального введения ингибитора ангиогенеза (ИВВИА) в лечении диабетического макулярного отека (ДМО) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с учетом динамики патогенетически значимого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF A) в слезной жидкости (СЖ).

Методы. Оценивали изменение остроты зрения, толщины и светочувствительности сетчатки, содержание VEGF A в СЖ в динамике после ЛКС и ИВВИА ранибизумаба.

Результаты. Через 1 месяц после лечения основной эффект ЛКС был связан с уменьшением толщины сетчатки, тогда как ИВВИА — с увеличением остроты зрения. Уровень VEGF A в СЖ значимо снижался после лечения только в группе ИВВИА.

Заключение. При ДМО лазеркоагуляция сетчатки приводит к стойкому уменьшению толщины сетчатки при незначительном улучшении ее функционального состояния и снижении уровня VEGF A в СЖ. ИВВИА значительно улучшает функциональное и морфологическое состояние сетчатки на фоне снижения VEGF A в СЖ, однако эффект инъекции временный.

Ключевые слова: Диабетический макулярный отек, антиангиогенная терапия, VEGF A, ранибизумаб, лазерная коагуляция сетчатки

ABSTRACT

I. V. Vorobieva, E. V. Parfenova, D. A. Merkusheva, P. I. Makarevich, V. I. Alekhnovich

The results of comparative analysis of angiogenic and laser therapy for diabetic macular edema in diabetes type 2

Purpose: To compare the results of laser treatment and intravitreal ranibizumab injections in patients with DME consistent with the level of VEGF A in tear fluid.

Methods: The progress of visual acuity, retinal thickness and light sensitivity after laser treatment and ranibizumab intravitreal injection has been assessed.

Results: One month after the treatment the main effect of laser was the decrease of retinal thickness, whereas after ranibizumab — the increase of visual acuity. The significant decrease of VEGF A level in tear fluid was found only in ranibizumab group.

Conclusion: Laser treatment of DME leads to permanent retinal thickness decrease and insignificant functional improvement in comparison with ranibizumab IV injection, which leads to temporary morphological and functional improvement.

Key words: DME, antiangiogenic treatment, VEGF A, laser, ranibizumab

Основными подходами к терапии диабетического макулярного отека (ДМО) сегодня являются лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) и интравитреальное

введение ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА). Эффективность ЛКС в предупреждении слепоты у больных сахарным диабетом доказана крупнейшими исследо-

ваниями DRS и ETDRS [1] и, несмотря на такие недостатки, как низкий визуальный эффект и повышенный риск развития дистрофических изменений макулярной зоны, ЛКС остается основным методом лечения ДМО [3, 7]. Важнейшим преимуществом ИВВИА перед ЛКС является доказанное в исследованиях RESTORE [1], DRCR.net [8] повышение остроты зрения, однако кратковременность эффекта ранибизумаба обуславливает необходимость ежемесячных повторных инъекций, что с учетом фармакоэкономического аспекта затрудняет широкое применение препарата в России.

Как ЛКС, так и антиангиогенная терапия воздействуют на основные патогенетические механизмы развития ДМО — гипоксию и повышенную сосудистую проницаемость. ЛКС направлена на выключение зон ретиальной ишемии, подавление неоваскуляризации, на облитерацию сосудов с повышенной проницаемостью. Антиангиогенная терапия позволяет непосредственно подавлять один из главных индукторов неоваскуляризации и повышения проницаемости гематоретинального барьера — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF A). Большой интерес представляет изучение динамики одного из ключевых патогенетических факторов развития и прогрессирования ДМО — фактора роста эндотелия сосудов — при применении различных методов патогенетически ориентированного лечения.

Цель работы — сравнение результатов изолированных ЛКС и ИВВИА в лечении ДМО у больных СД 2 типа с учетом динамики патогенетически значимого фактора VEGF A в слезной жидкости.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Офтальмологическое обследование пациентов проведено на кафедре офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России на базе ГБУЗ ОКБ ДЗ г. Москвы. Биохимические исследования проведены в ФГБОУ ВПО МГУ им. М. В. Ломоносова. Обследовано 60 пациентов (90 глаз), страдающих СД 2 типа с диабетической ретинопатией (ДР) и ДМО ≥ 300 мкм (по данным ОСТ RTVue-100). Из этой группы (группа 1) 30 пациентам (30 глаз) было проведено однократное ИВВИА ранибизумаб (Луцентис) — группа ИВВИА, 30 пациентам (60 глаз) (группа 2) была проведена ЛКС («решетка» и ПРЛК) — группа ЛКС. Группу контроля составили 15 пациентов (30 глаз), страдающих СД 2 типа без ДР (группа 3), и 15 (30 глаз) здоровых лиц — группа 4 (без СД 2 типа, возрастной макулярной дегенерации и глаукомы). Исследуемые четыре группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Для оценки тяжести ДР использована одобренная ВОЗ классификация E. Kohner и M. Porta. В группе ЛКС ДР I диагностирована у 14 пациентов на 34 (56,7%) глазах, ДР II — у 16 пациентов на 26 (43,3%) глазах. В группе ИВВИА ДР I диагностирована у 8 (26,7%) пациентов (8 глаз), ДР II — у 18 (60,0%) пациентов (18

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, участвовавших в исследовании

Группа	ЛКС	ИВВИА	СД без ДР	Здоровые
Число пациентов	30	30	15	15
Средний возраст, годы (M \pm m)	64,2 \pm 1,0	63,6 \pm 1,4	64,2 \pm 1,2	62,1 \pm 1,8
Средний уровень гликемии натощак, ммоль/л (M \pm m)	8,4 \pm 0,5	7,4 \pm 0,4	7,0 \pm 0,9	—
Средний уровень HbA1c, % (M \pm m)	7,8 \pm 0,5	8,5 \pm 0,5	7,8 \pm 0,5	—

глаз), ДР III — у 4 (13,3%) пациентов (4 глаза). ДМО выявлен у пациентов групп ИВВИА и ЛКС. При обследовании пациентов до и после лечения применяли традиционные офтальмологические методы, а также фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию (ОКТ) при помощи томографа RTVue-100 (Optovue, США), фундус-микрпериметрию при помощи периметра MAIA (CenterVue Spa, Италия).

Учитывая фармакокинетику препарата ранибизумаб (Луцентис), при введении его в стекловидное тело в дозе 0,5 мг период полувыведения ранибизумаба из стекловидного тела в среднем составляет около 9 дней. В связи с этим оценку МКОЗ, морфологического (по ОКТ) и функционального (по фундус-микрпериметрии) состояния макулярной зоны, уровня VEGF A в СЖ проводили на 7 сутки после ИВВИА, а затем через 1 месяц. Поскольку пациентам вводили только 1 инъекцию препарата, перечисленные критерии позднее 1 месяца не оценивались. ИВВИА проводили в условиях стерильной операционной под капельной анестезией при расширенном зрачке. До процедуры пациенты инстиллировали фторхинолоны по 1 капле 4 раза в день 3 дня, после процедуры — по 1 капле 6–8 раз в день 7 дней.

В случае проведения ЛКС, по мнению ведущих специалистов в этой области [1, 3], оценка МКОЗ ранее, чем через 1 месяц после завершения лазерного лечения, не является объективной. Мы оценивали МКОЗ, морфологию (по ОКТ) и функциональное состояние (по фундус-микрпериметрии) макулярной зоны сетчатки, уровня VEGF A в СЖ через 1 месяц после завершения ЛКС. ЛКС по типу решетки и/или ПРЛК осуществляли на базе Лазерного центра ГБУЗ ОКБ при помощи зеленого (532 нм) диодного фотокоагулятора Nidek GYC-1000 (Япония), целевой лампы NIDEK SL-1800 type (Япония) и линзы Гольдмана по стандартной методике.

У пациентов групп ЛКС и ИВВИА до и после лечения (через 1 месяц после ЛКС; на 7 сутки, через 1 месяц после ИВВИА) слезную жидкость (СЖ) брали стерильной пипеткой из нижнего конъюнктивального свода в объеме 100 мкл. Биохимические методы обследования включали определение уровня глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина в плазме крови,

Таблица 2. Исследуемые показатели до и после лечения

Параметры	Группа контроля		Группа ЛКС		Группа ИВВИА		
	Здоровые (M±m)	СД 2 типа без ДР (M±m, p)	До лечения	1 месяц после	До лечения	7 дней после	1 месяц после
МКОЗ	0.9±0.01	0.8±0.01, *p<0,05	0.4±0.04 #p<0,05	0.44±0.03 \$p>0,05	0.38±0.05, #p<0,01; ¥p>0,05	0.52±0.05, \$p<0,05	0.48±0.03, \$\$p>0,05
КЧСМ (Гц)	39,5±0,3	38,7±0,7, *p>0,05	36,8±0,4, #p>0,05	36,8±0,4, \$p>0,05	36,3±0,7, #¥p>0,05	36,5±0,7, \$p>0,05	36,4±0,6, \$\$p>0,05
ВГД (мм рт. ст.)	18,1±0,2	18,2±0,4, *p>0,05	19,0±0,3, #p>0,05	18,9±0,3, \$p>0,05	18,3±0,1, #¥p>0,05	18,4±0,1, \$p>0,05	18,5±0,3, \$\$p>0,05
Толщина сетчатки (мкм)							
Центр (ф.с.)	250,43±2,51	247,81±4,12, *p>0,05	414,23±21,41 #p<0,01	310,23±16,2, \$p<0,05	440,38±21,87, #p<0,01, ¥p>0,05	369,87±22,7 \$p<0,05	388,87±21,6, \$p<0,05
3 mm (parafovea)	260,68±3,36	283,19±5,09, *p<0,05	410,2±15,09 #p<0,01	325,40±11,28, \$p>0,05	436,34±20,05, #p<0,01, ¥p>0,05	381,95±27,5 \$p<0,05	393,95±24,3, \$p<0,05
	272,00±2,92	282,53±10,1, *p<0,05	420,86±14,41 #p<0,01	318,27±8,78, \$p<0,05	441,41±23,31, #p<0,01, ¥p>0,05	404,87±33,2 \$p<0,05	404,87±27,4, \$p<0,05
	270,06±2,95	298,84±2,38, *p<0,05	379,53±13,23 #p<0,01	314,97±8,71, \$p<0,05	397,27±14,93, #p<0,01, ¥p>0,05	402,25±27,4 \$p<0,05	402,25±21,6, \$p<0,05
	274,50±2,30	289,22±3,32, *p<0,05	390,37±26,46 #p<0,01	322,50±9,69, \$p<0,05	401,10±15,36, #p<0,01, ¥p>0,05	385,5±32,6 \$p<0,05	385,5±20,7, \$p<0,05
5 mm (perifovea)	280,9±1,92	256,84±4,73, *p<0,05	329,63±14,43 #p<0,01	288,97±13,92, \$p≤0,05	365,13±17,06, #p<0,01, ¥p>0,05	349,58±27,3 \$p<0,05	349,58±23,1, \$p<0,05
	287,9±1,37	270,25±5,16, *p<0,05	353,03±14,63 #p<0,01	302,63±11,19, \$p<0,05	375,83±19,03, #p<0,01, ¥p>0,05	376,95±31,7 \$p<0,05	376,95±24,5, \$p<0,05
	286,00±1,17	275,69±3,37, *p<0,05	334,23±12,31 #p<0,01	301,37±8,93, \$p>0,05	357,17±13,84, #p<0,01, ¥p>0,05	387,08±33,5 \$p<0,05	387,08±18,7, \$p<0,05
	284,87±1,68	247,00±3,35, *p<0,05	337,63± 28,08 #p<0,01	285,27±10,24, \$p>0,05	340,62±15,29, #p<0,01, ¥p>0,05	332,75±25,2 \$p<0,05	332,75±19,7, \$p<0,05

Примечание: * - достоверность различий между здоровыми и пациентами с СД 2 типа без ДР группы контроля; # — достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы; \$ — достоверность различий в группе до и после лечения; ¥ — достоверность различий между группами до лечения; § — достоверность различий между группами после лечения.

определение уровня VEGF (пг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа в СЖ с использованием стандартных наборов Quantikine ELISA VEGF Immunoassay kit Six Pack (31,2-2,000 пг/мл) (R&D Systems, США) на люминометре Perkin-Elmer Victor X3 (Perkin-Elmer, США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics v. 20. Для расчета достоверности отличий использованы t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Корреляцию оценивали по коэффициенту Пирсона (r). Различия считались статистически значимыми при p≤0,05. Математическую обработку результатов фундус-микропериметрии MAIA проводили по методу, разработанному на факультете фундаментальных наук ФГБОУ ВПО МГТУ им. Н.Э. Баумана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели МКОЗ в группах ЛКС и ИВВИА до лечения значимо не различались (табл. 2). В группе ЛКС обследование пациентов проводили до и через 1 месяц

после лечения. Через 1 месяц после ЛКС МКОЗ в среднем незначительно увеличивалась на 10% по сравнению с исходной и составила 0.4±0.04 до лечения, 0.44±0.03 после лечения (p>0,1; табл. 2). МКОЗ до лечения была достоверно ниже МКОЗ пациентов группы контроля: 0.9±0.01 у здоровых пациентов (p<0,01), 0.8±0.01 у пациентов, страдающих СД 2 типа без ДР (p<0,01).

В группе ИВВИА МКОЗ до лечения в основной группе составила 0.38±0.05 и была достоверно ниже МКОЗ у пациентов группы контроля: 0.9±0.01 у здоровых пациентов (p<0,01), 0.8±0.01 у пациентов, страдающих СД 2 типа без ДР (p<0,01). На 7 сутки после ИВВИА МКОЗ увеличилась в среднем на 36% от 0.38±0.05 до лечения до 0.52±0.05 на 7 сутки после ИВВИА (p<0,05; табл. 1, рис. 2). Через 1 месяц после ИВВИА наблюдалось некоторое снижение МКОЗ до 0.48±0.03, что оказалось достоверно выше исходной МКОЗ (p<0,05, табл. 2, рис. 1) и не отличалось значимо от МКОЗ на 7 сутки после ИВВИА (p<0,05, табл. 2, рис. 1).

Показатели КЧСМ (Гц) и ВГД (мм рт. ст.) в группах

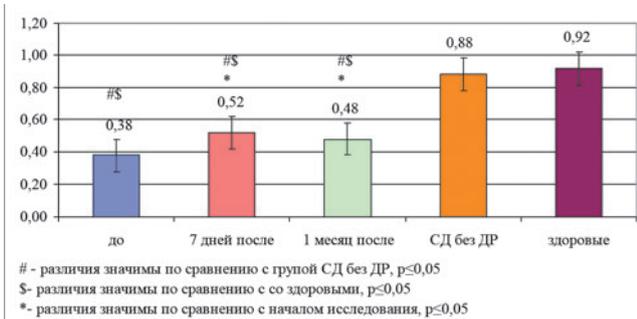


Рисунок 1. Динамика МКОЗ после ИВВИА.

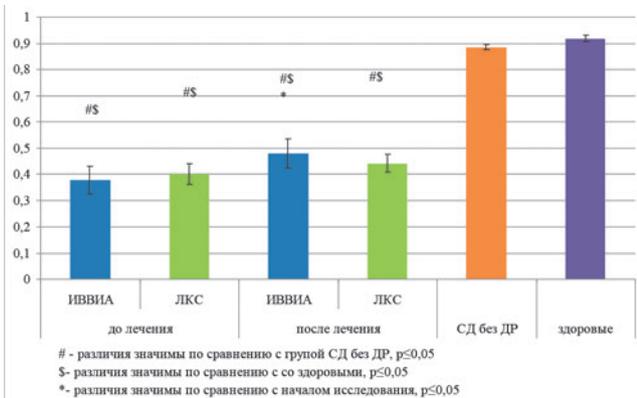


Рисунок 2. Влияние ИВВИА и ЛКС на МКОЗ через 1 месяц после лечения.

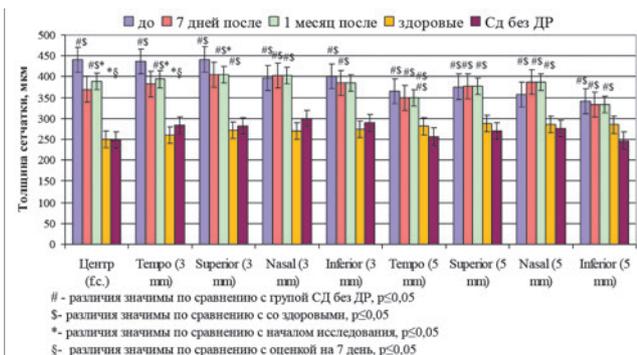


Рисунок 3. Влияние ИВВИА на толщину сетчатки в макуле.

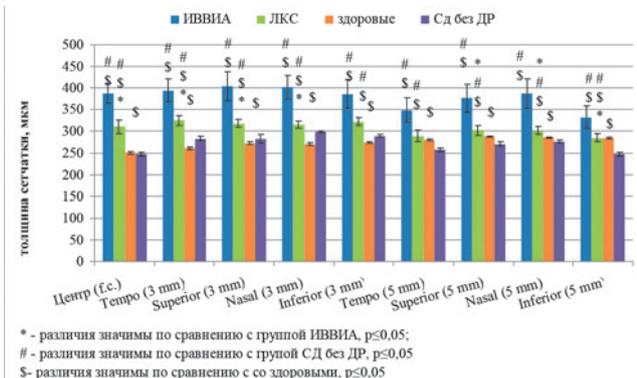


Рисунок 4. Влияние лазерного и антиангиогенного лечения на толщину сетчатки в макулярной зоне через 1 месяц после проведенного лечения.

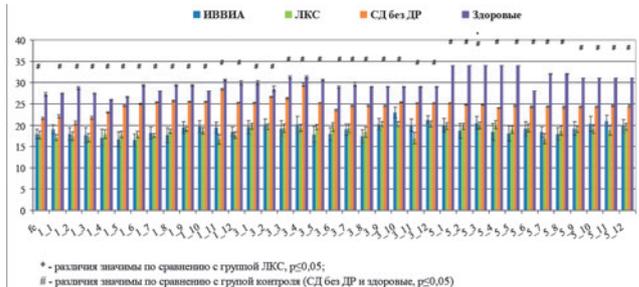


Рисунок 5. Влияние лазерного и антиангиогенного лечения на светочувствительность макулы через 1 месяц после лечения.

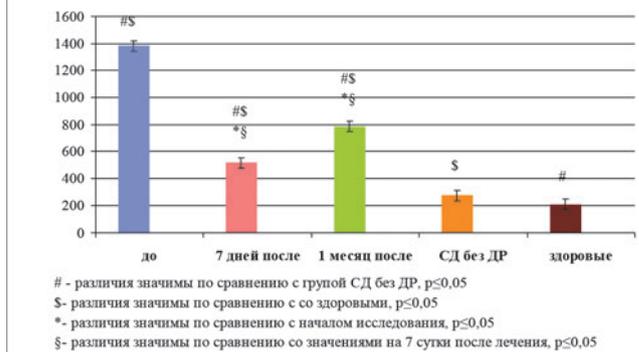


Рисунок 6. Динамика концентрации VEGF A в СЖ пациентов в разные сроки после ИВВИА.

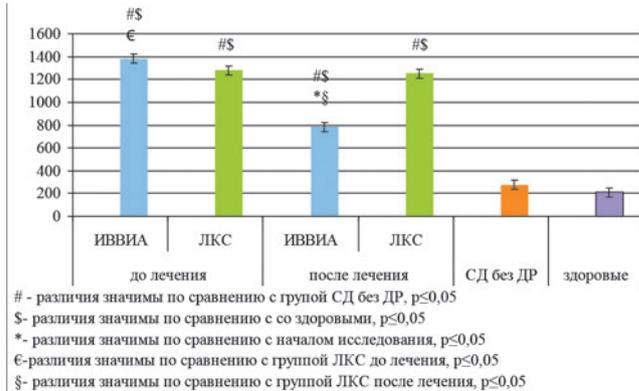


Рисунок 7. Влияние ИВВИА и ЛКС на уровень VEGF A в СЖ пациентов через 1 месяц после лечения.

ЛКС и ИВВИА значимо не различались и не претерпели изменений на фоне ЛКС и ИВВИА (табл. 2).

При сравнении группы ИВВИА и ЛКС через 1 месяц после проведенного лечения показатели МКОЗ составили $0,48 \pm 0,03$ в группе ИВВИА, $0,44 \pm 0,03$ в группе ЛКС и достоверно не различались ($p \leq 0,05$; рис. 2).

Исследование толщины сетчатки в макулярной зоне в группах ЛКС и ИВВИА до лечения выявило достоверные отличия от группы контроля во всех 9 точках сканирования (табл. 2). Группы ИВВИА и ЛКС до лечения были сопоставимы по толщине сетчатки (табл. 2). В группе ЛКС через 1 месяц после ЛКС толщина сетчатки достоверно уменьшалась в зонах наибольшего отека (табл. 2, рис. 4). В группе ИВВИА на

блюдалась аналогичная изменению МКОЗ тенденция: на 7 сутки после ИВВИА происходило достоверное уменьшение толщины сетчатки в зонах максимального отека, затем к 30 дню после ИВВИА толщина сетчатки снова увеличивалась. В зонах максимального отека толщина сетчатки через 1 месяц после ИВВИА была достоверно меньше по сравнению с исходной, в зонах небольшого отека она практически возвращалась к исходной (рис. 3).

Сравнение групп ЛКС и ИВВИА по толщине сетчатки в макуле демонстрирует более стойкий эффект ЛКС (рис. 4).

Для оценки светочувствительности макулы до и после лечения определяли показатель отклонения распределения субъективных яркостей от нормально-го распределения по формуле:

$$K = (\bar{I} - \bar{I}_H)^2 + (\bar{\sigma}_1 - \bar{\sigma}_H)^2 + As_1^2,$$

где \bar{I} и \bar{I}_H — средняя яркость светового стимула, соответственно распознанная пациентом и в норме (дБ); $\bar{\sigma}_1$ — стандартное отклонение яркости у данного пациента и в норме; As_1 — асимметрия распределения яркостей. Далее сравнивали по относительному изменению показателя отклонения от нормы, выраженному в процентах по формуле:

$$E = \frac{\Delta K}{K_{до}} = \frac{K_{до} - K_{после}}{K_{до}} 100\%,$$

где $K_{до}$ и $K_{после}$ — показатели отклонения распределения субъективных яркостей от нормального распределения до и после лечения, соответственно.

Исследование световой чувствительности макулярной зоны в группах ЛКС и ИВВИА до лечения выявило достоверное отличие обеих групп от группы контроля во всех 37 точках исследования. Группы ЛКС и ИВВИА были сопоставимы по уровню светочувствительности сетчатки во всех точках, кроме 3.10 и 3.11 (рис. 5). Через 1 месяц после ЛКС светочувствительность макулы в среднем увеличилась на 28,9±9,0%, однако достоверные различия по сравнению с началом исследования были получены только в 18 точках из 37.

В группе ИВВИА на 7 сутки после процедуры световая чувствительность макулы увеличилась у всех пациентов в среднем на 42,3±6,8%, затем к 30 дню по-

сле ИВВИА световая чувствительность макулы несколько уменьшалась и была сопоставима с таковой в группе ЛКС через 1 месяц после проведения лечения (рис. 5). Значимые различия между группой ЛКС и ИВВИА через 1 месяц после лечения были получены только для одной точки исследования (точка 5.3).

Уровень VEGF A в СЖ пациентов группы ИВВИА и ЛКС до лечения существенно не отличался и составил, соответственно, 1380,78±236,2 пг/мл для группы ИВВИА и 1280,98±147,86 пг/мл для группы ЛКС ($p>0,05$). Через 1 месяц после ЛКС происходило некоторое снижение уровня VEGF A в СЖ, однако достоверных различий до и после лечения выявлено не было: 1280,98±147,86 до лечения и 1254,87±143,51 ($p<0,01$; рис. 7).

В группе ИВВИА на 7 сутки после процедуры уровень VEGF A снижался в среднем на 61,4%: 1316,78±236,2 пг/мл до лечения и 507,9±108,5 пг/мл после лечения ($p\leq 0,05$), затем к 30 дню после процедуры несколько повышался до 785,90±98,1 пг/мл и оставался достоверно ниже уровня VEGF A в СЖ больных из группы ЛКС через 1 месяц после лечения ($p\leq 0,05$; рис. 6, 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика МКОЗ, толщины и светочувствительности сетчатки на 7 и 30 день после ИВВИА демонстрирует временный эффект антиангиогенной терапии: выраженное повышение МКОЗ, уменьшение толщины сетчатки и увеличение светочувствительности макулы к 7 дню сменяется некоторым снижением МКОЗ и увеличением толщины сетчатки к 30 дню.

Динамика МКОЗ, толщины и светочувствительности макулы на 30 день после ЛКС демонстрирует стойкое уменьшение толщины сетчатки при незначительном увеличении МКОЗ и светочувствительности макулы.

Сравнительный анализ динамики уровня VEGF A в СЖ показал, что после ЛКС не происходит выраженного снижения уровня VEGF A в СЖ, а после ИВВИА выраженное снижение концентрации VEGF A через 7 дней сменяется плавным ростом его концентрации, которая к 30 дню после ИВВИА остается достоверно ниже, чем в группе ЛКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашевич Л.И. Глазные проявления диабета. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2004. 453 с.
2. Нероев В.В. Современные аспекты лечения диабетического макулярного отека // Рос. офтальмол. журнал. 2012. № 1. С. 27-30.
3. Шадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия // Современная оптометрия. 2008. № 4. С. 36-42.
4. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека // Офтальмол. ведомости. 2011. № 4. С. 83-92.
5. ETDRS Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 // Arch Ophthalmol. 1985. V. 103. P. 1796-806.
6. Mitchell P. on behalf of the Restore study group. Ranibizumab alone or adjunctive to laser vs. laser monotherapy in diabetic macular edema: twelve-month results of the RESTORE study // AAO. 2010. PA026.
7. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U., et al. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema (RESTORE study) // Ophthalmology. 2011. V. 118. P. 615-625.
8. Aiello L.P., Edwards A.R., Beck R.W., et al. DRCR Net. Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2010. V. 117. P. 946-53.



(дорзоламида гидрохлорид-тимолола малеат, глазные капли, MSD)

Сила одного решения

Значительное и устойчивое снижение ВГД¹

¹Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, et al; for the Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105 (10):1945-1951.

Краткая информация по безопасности препарата Косопт® (Cosopt), ЛП N011096,

МНН: дорзоламид + тимолол, **форма выпуска:** капли глазные; **Показания к применению:** КОСОПТ используется для лечения повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и псевдоэкзофтальмической глаукоме. **Противопоказания:** Бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, Синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II–III степени, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, Тяжелая почечная недостаточность (КК меньше 30 мл/мин, Дистрофические процессы в роговице, Беременность и период кормления грудью, Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, Детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточной изученностью эффективности и безопасности) **С осторожностью** Реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы КОСОПТ может абсорбироваться в системный кровоток. Входящий в состав препарата тимолол является бета-адреноблокатором, таким образом, побочные реакции, известные при системном применении бета-адреноблокаторов, могут отмечаться при местном применении препарата. В том числе обострение вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала), нарушения

периферического и центрального кровообращения, гипотония. Пациенты с тяжелой патологией сердца в анамнезе и признаками сердечной недостаточности должны находиться под тщательным наблюдением, необходимо следить за пульсом у таких пациентов. **Побочные эффекты:** Побочные реакции ограничивались уже известными побочными эффектами дорзоламида гидрохлорида и/или тимолола малеата. Около 2,4% пациентов препарат был отменен в связи с местными побочными реакциями, у 1,2% пациентов препарат был отменен из-за местных побочных реакций по типу гиперчувствительности или аллергии. Среди наиболее частых побочных эффектов имели место: чувство жжения или зуда в глазу, искажение вкуса, эрозии роговицы, инъекции конъюнктивы, нечеткость зрения, слезотечение. Известны следующие возможные побочные эффекты компонентов препарата: **Дорзоламида гидрохлорид:** Головная боль, воспаление века, раздражение и шелушение века, астения/усталость **Тимолола малеат (местное применение):** Со стороны глаз отмечались конъюнктивит, блефарит, кератит, снижение чувствительности роговицы, сухость В постмаркетинговый период наблюдения отмечались следующие нежелательные явления: синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1, Тел.: +7 (495) 916-71-00, Факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com, ОРНТ-1061817-0008, 12.2012

