

ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО ФИКСИРОВАННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

Бахритдинова Ф. А.¹, Билалов Э. Н.², Нарзикулова К. И.³,
Эгамбердиева М. Э.⁴, Сайфиддинов Ф. А.⁵

¹ Доктор медицинских наук, профессор кафедры Офтальмологии, Ташкентская медицинская академия, bakhritdinova@mail.ru, +998(93)390–06–96, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3255-9859>.

² Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Офтальмологии, Ташкентская медицинская академия, dr.ben58@mail.ru, +998909070032, <https://orcid.org/0000-0002-3484-1225>

³ Доктор медицинских наук, доцент кафедры Офтальмологии Ташкентской медицинской академии, kumri78@mail.ru, +998(90)961–43–00, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6395-0730>

⁴ Базовый докторант кафедры Офтальмологии Самаркандского государственного медицинского университета, mashkhura.egamberdiyeva@mail.ru, +998(91)556–22–88, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6183-3992>

⁵ Студент магистратуры, кафедра Офтальмологии, Ташкентская медицинская академия, sayfiddinov.fayzullo@gmail.com, +998(97)3701313, ORCID <https://orcid.org/0009-0008-5922-0805>

Аннотация. Актуальность. Основной целью лечения глаукомы является снижение ВГД до уровня, который предотвращает или минимизирует прогрессирующую потерю зрения. **Цель исследования.** Оценить гипотензивную эффективность и безопасность фиксированного комбинированного препарата симбринза при первичной открытоугольной глаукоме. **Материал и методы.** Всем 15 (30 глаз) пациентам проводили стандартные офтальмологические обследования. ВГД измеряли стандартным тонометром Маклакова. По заданию Фармкомитета и Комитета по биоэтике Республики Узбекистан начаты клинические испытания по изучению гипотензивной эффективности и переносимости препарата симбринза (производства Novartis Pharma, AG (Швейцария)) у больных открытоугольной глаукомой с высоким ВГД. **Результаты и заключение.** Выявлено, что симбринза эффективно и быстро снижает ВГД до 45% от исходного и высокий гипотензивный эффект сохраняется от 3 до 6 месяцев. Препарат рекомендуется применять для кратковременной терапии пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией. После достижения «давления цели» пациентам рекомендуется перевести на более стабильную комбинацию. По данным анкетирования в 93,4% пациентов оценили препарат комфортным и удобным для применения. Частота системных и местных побочных эффектов не отличаются от других офтальмогипотензивных препаратов.

Ключевые слова: ПОУГ, комбинированные фиксированные препараты, гипотензивная терапия, бринзоламид, бримонидин.

Для цитирования:

Бахритдинова Ф. А., Билалов Э. Н., Нарзикулова К. И., Эгамбердиева М. Э., Сайфиддинов Ф. А. Оценка переносимости и эффективности нового фиксированного комбинированного препарата при первичной открытоугольной глаукоме. Передовая офтальмология. 2023; 3(3):22–26

BIRLAMCHI OCHIQ BURCHAKLI GLAUKOMADA YANGI FIKSIRLANGAN KOMBINIRLANGAN DORI VOSITASINING BARDOSHLIGI VA SAMARADORLIGINI BAHOLASH

Baxritdinova F. A.¹, Bilalov E. N.², Narzikulova K. I.³,
Egamberdieva M. E.⁴, Saifiddinov F. A.⁵

¹ Tibbiyot fanlari doktori, Oftalmologiya kafedrası professori, Toshkent tibbiyot akademiyasi, bakhritdinova@mail.ru, +998(93)390–06–96, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3255-9859>.

² Tibbiyot fanlari doktori, professor, Oftalmologiya kafedrası mudiri, Toshkent tibbiyot akademiyasi, dr.ben58@mail.ru, +998909070032, <https://orcid.org/0000-0002-3484-1225>

³ Tibbiyot fanlari doktori, Oftalmologiya kafedrası dotsenti, Toshkent tibbiyot akademiyasi, kumri78@mail.ru, +998(90)961–43–00, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6395-0730>

⁴ Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti ko'z kasalliklari kafedrası tayanch doktoranti, mashkhura.egamberdiyeva@mail.ru, +998(91)556–22–88, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6183-3992>

⁵ Oftalmologiya kafedrası magistratura talabasi, Toshkent tibbiyot akademiyasi, sayfiddinov.fayzullo@gmail.com, +998(97)3701313, ORCID <https://orcid.org/0009-0008-5922-0805>

Annotatsiya. Dolzarbligi. Glaukomanı davolashning asosiy maqsadi KIBni progressiv ko'rish yo'qotilishining oldini oladigan yoki minimallashtiradigan darajaga tushirishdir. **Tadqiqot maqsadi.** Birlamchi ochiq burchakli glaukomada Simbrinza fiksirlangan kombinirlangan preparatining gipotenziv samaradorligini va xavfsizligini baholash. **Materiallar va uslublar.** Barcha 15 (30 ko'z) bemorlar standart oftalmologik tekshiruvdan o'tkazildi. KIB standart Maklakov tonometri bilan

o'lchandi. O'zbekiston Respublikasi Farmatsevtika qo'mitasi va Bioetika qo'mitasining topshirig'iga ko'ra Simbrinza (Novartis Pharma, AG (Shveytsariya) ishlab chiqaruvchisi) ochiq burchakli glaukoma bilan og'riq yuqori KIBli bemorlarda gipotenziv samaradorligi va bardoshlilikini o'rganish bo'yicha klinik sinovlar o'tkazilmoqda. **Natija va xulosa.** Simbrinza ko'z ichki bosimini boshlang'ich darajadan 45% gacha samarali va tez tushiradi va yuqori gipotenziv ta'sir 3 oydan 6 oygacha davom etish aniqlandi. Preparat BOBG va oftalmogipertenziyasi bo'lgan bemorlarni qisqa muddatli davolash uchun tavsiya etiladi. "Maqsadli bosim" ga erishgandan so'ng, bemorlarni yanada barqaror kombinatsiyaga o'tkazish tavsiya etiladi. So'rov ma'lumotlariga ko'ra, bemorlarning 93,4% preparatni foydalanish uchun qulay deb baholagan. Tizimli va mahalliy nojo'ya ta'sirlarining o'chrash tezligi boshqa oftalmogipotenziv dorilardan farq qilmaydi.

Kalit so'zlar. BOBG, steroidli statsionar dorilar, antigipertenziv terapiya, Brinzolamid, Brimonidin.

Iqtibos uchun:

Baxritdinova F. A., Bilalov E. N., Narzikulova K. I., Egamberdieva M. E., Saifiddinov F. A. Birlamchi ochiq burchakli glaukomada yangi fiksirlangan kombinirlangan dori vositasining bardoshligi va samaradorligini baholash. Ilg'or oftalmologiya. 2023;3(3):22-26

EVALUATION OF TOLERABILITY AND EFFECTIVENESS OF A NEW FIXED COMBINED DRUG IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

**Bakhritdinova F. A. ¹, Bilalov E. N. ², Narzikulova K. I. ³,
Egamberdieva M. E. ⁴, Sayfiddinov F. A. ⁵**

¹ DSc, Professor of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy, bakhritdinova@mail.ru, +998(93)390-06-96, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3255-9859>.

² DSc, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy, dr.ben58@mail.ru, +998909070032, <https://orcid.org/0000-0002-3484-1225>

³ Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy, kumri78@mail.ru, +998(90)961-43-00, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6395-0730>

⁴ Basic doctoral student of the Department of Ophthalmology, Samarkand State Medical University, mashkhura, egamberdiyeva@mail.ru, +998(91)556-22-88, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6183-3992>

⁵ Master's student, Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy, sayfiddinov.fayzullo@gmail.com, +998(97)3701313, ORCID <https://orcid.org/0009-0008-5922-0805>

Annotation. Relevance. The main goal of glaucoma treatment is to lower IOP to a level that prevents or minimizes progressive vision loss. **Purpose of the study.** To evaluate the antihypertensive efficacy and safety of the fixed combination drug Simbrinza in primary open-angle glaucoma. **Material and methods.** All 15 (30 eyes) patients underwent standard ophthalmological examinations. On the instructions of the Pharmaceutical Committee and the Committee on Bioethics of the Republic of Uzbekistan, clinical trials have begun to study the hypotensive efficacy and tolerability of Simbrinza (manufactured by Novartis Pharma, AG (Switzerland)) in patients with open-angle glaucoma with high IOP. **Results and conclusion.** It was found that Simbrinza effectively and quickly reduces IOP to 45% of the initial level, and a high hypotensive effect persists for 3 to 6 months. The drug is recommended for short-term therapy of patients with OAG and ophthalmohypertension. After reaching the "target pressure", patients are recommended to be transferred to a more stable combination. According to the survey data, 93.4% of patients rated the drug as comfortable and convenient for use. The frequency of systemic and local side effects do not differ from other ophthalmohypotensive drugs.

Keywords: OAG, combined fixed drugs, antihypertensive therapy, Brinzolamid, Brimonidin.

For citation:

Bakhritdinova F. A., Bilalov E. N., Narzikulova K. I., Egamberdieva M. E., Sayfiddinov F. A. Evaluation of tolerability and effectiveness of a new fixed combined drug in primary open-angle glaucoma. Advanced ophthalmology. 2023;3(3):22-26

Актуальность. Глаукома на сегодняшний день является одной из самых актуальных проблем современной офтальмологии. Несмотря на определенный прогресс в методах лечения, сохраняется высокий процент слепоты, слабо-видения и первичной инвалидизации при этом заболевании.

Динамика прироста населения показывает, что к 2030г. количество пациентов с глаукомой возрастёт до 159,2 млн. Самой распространенной в мире является первичная открытоугольная

глаукома (ПОУГ), на её долю приходится от 75 до 90% всей первичной глаукомы (ПГ) [1].

Целью лечения глаукомы является снижение ВГД до уровня, который предотвращает или минимизирует прогрессирующую потерю зрения.

Первым шагом в лечении глаукомы является медикаментозная терапия, направленная на снижение ВГД. За последнее десятилетие был отмечен гигантский рост числа препаратов для лечения глаукомы, доступных на фармацевтическом рынке республики [8,9,11].

Несмотря на разработку и внедрение большого количества современных гипотензивных лекарственных средств для лечения глаукомы, данная проблема все-таки остается актуальной. Особое значение в терапии ПОУГ занимают местные гипотензивные препараты [3,4]. Несмотря на патогенетически обоснованное применение местных гипотензивных препаратов, монотерапия во многих случаях не обеспечивает адекватного снижения ВГД [2,3]. Так, у пациентов с рефрактерной глаукомой требуется более выраженное снижение ВГД, нередко возникает необходимость в добавлении второго препарата. Взаимодополняющее действие 2-х препаратов часто служит основой для разработки комбинированных препаратов. Их важным преимуществом является 2 действующих компонента в 1 капле, что устраняет последствия вымывания первого лекарства другим и способствует увеличению приверженности лечению — комплаентности. Кроме того, использование фиксированного комбинированного лекарства теоретически увеличивает его безопасность в связи с уменьшением дозы содержащихся в большинстве глазных капель консервантов (в т.ч. бензалкония хлорида), которые обладают выраженной дозозависимой токсичностью в отношении эпителия роговицы [5, 6].

На сегодняшний день у врачей — офтальмологов имеется большой арсенал комбинированных препаратов, включающий широкий спектр глазных капель с различным механизмом действия. Значительным достижением в медикаментозном лечении глаукомы является разработка и усовершенствование нового поколения комбинированных гипотензивных препаратов [10]. В доступной литературе достаточно широко освещены вопросы, связанные с клиническим применением фиксированных комбинаций (ФК) бринзоламида 1% и бримонидина 0,2% в сравнении с монотерапией отдельными компонентами и другими ФК [11].

Новый гипотензивный препарат симбринза является фиксированным комбинированным гипотензивным препаратом, содержащим бринзоламид и бримонидина тартрат. Подобный фиксированный комбинированный препарат еще не применялся в офтальмологии Узбекистана.

Действие бринзоламида связано с тем, что вследствие ингибирования карбоангидразы II происходит замедление образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости, что приводит к уменьшению продукции внутриглазной жидкости в цилиарном теле. Исследования на кроликах показали, что максимальные глазные концентрации бринзоламида после местного применения достигаются в передних тканях, таких как роговица, конъюнктив, водянистая влага

и иридо-цилиарная зона. Удержание в тканях глаза продлевается за счет связывания с карбоангидразой. Бринзоламид умеренно (около 60%) связывается с белками плазмы человека.

Бримонидин имеет двойной механизм действия: понижает внутриглазное давление путем снижения синтеза внутриглазной жидкости и усиления увеосклерального оттока. Также проявляет сродство к пигментированным тканям глаза, особенно к радужной оболочке и цилиарному телу, благодаря своим известным свойствам связывания меланина. Однако клинические и неклинические данные о безопасности показали, что он хорошо переносится и безопасен при длительном применении [7].

По заданию Фармкомитета и Комитета по биоэтике Республики Узбекистан начаты клинические испытания по изучению гипотензивной эффективности и переносимости препарата симбринза (производства NOVARTIS PHARMA, AG (Швейцария)) у больных открытоугольной глаукомой с высоким ВГД.

Цель исследования. Оценить гипотензивную эффективность и безопасность фиксированного комбинированного препарата симбринза при первичной открытоугольной глаукоме.

Материал и методы исследования. Всем 15 (30 глаз) пациентам проводили стандартные офтальмологические обследования по протоколу Фарм.-этического комитета Республики Узбекистан с согласия пациента на участие в исследовании. ВГД измеряли стандартным тонометром Маклакова. До и после закапывания препарата определяли размеры зрачка в полусвещенных условиях. Суточную тонометрию выполняли по методике, предложенной Астаховым Ю. С. и соавт. в 2007 г. в условиях стационара в течение 3 дней. Оценку местной и общей переносимости препарата оценивали по окончании 10 дневного применения по стандартной шкале (отсутствие глазного дискомфорта, умеренный дискомфорт, средний дискомфорт, сильный дискомфорт, очень сильный дискомфорт).

Для оценки общей переносимости в индивидуальную карту исследования также была включена отметка о появлении жалоб общесоматического характера (изменение артериального давления АД, частоты сердцебиения ЧСС, функций дыхания). Из исследований были исключены пациенты младше 18 лет, с тяжелыми соматическими заболеваниями, беременные, кормящие, пациенты с гипотонией или чрезмерной гипертензией.

Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 5,7$ лет, из них женщин — 9 (60%), мужчин — 6 (40%). Систематические закапывания симбринза назначали по 1 капле 2 раз в сутки.

Результаты и их обсуждение. Закапывание исследуемого препарата оценивалась

по следующим субъективным данным: чувство жжения и покалывание при закапывании. В обеих исследуемых группах у всех больных (100%) при закапывании препарата, наблюдалось чувство жжения в различных степенях, которое проходило за небольшой промежуток времени. у 2 пациентов (13,3%) отмечалась незначительную гиперемию конъюнктивы, у 4 (26,6%) пациентов наблюдали чувство легкой слабости

показатели ВГД стали незначительно увеличиваться. Средний показатель снижения ВГД от исходного составил $9,2 \pm 0,34$ мм.рт.ст. (32%) (таблица 1).

В результате регулярных закапываний через 3 дня показатели ВГД у всех пациентов стали стабильно снижаться и достоверно уменьшились через 7 дней относительно исходного, составив в среднем $9,7 \pm 0,8$ mmHg (34%) ($p < 0.05$). К 10 дню

Таблица 1.
Показатели гипотензивной эффективности у пациентов с ПОУГ при закапывании препарата имбринза

(n=15)	Время				
	До	Через 30мин	Через 2 ч	Через 4 ч	Через 12 ч
ВГД (Po) мм рт. ст. $\pm$ SD	$28,7 \pm 3,32$	$24,4 \pm 1,8$	$18,9 \pm 1,2^{*,**}$	$18,4 \pm 1,41^{*,**}$	$19,5 \pm 1,23^{*,**}$
Размер зрачка мм. $\pm$ SD	$4,4 \pm 0,24$	$4,3 \pm 0,35$	$4,1 \pm 0,54$	$3,7 \pm 0,16$	$4,1 \pm 0,43$
АД сист. мм.рт.ст $\pm$ SD	$137 \pm 5,2$	$128 \pm 5,4$	$124 \pm 4,3^*$	$125 \pm 6,2^*$	$131 \pm 5,6$
АД диаст. мм.рт.ст $\pm$ SD	$85 \pm 4,1$	$78 \pm 4,4$	$72 \pm 3,4^*$	$75 \pm 2,8^*$	$80 \pm 5,6$
ЧСС	$86 \pm 3,2$	$75 \pm 2,4^*$	$71 \pm 1,6^*$	$70 \pm 2,8^*$	$74 \pm 3,1^*$

Примечание: * - различия относительно данных до лечения;

***- различия относительно данных через 30 мин($p \leq 0.05$)

и сонливости, у 3 пациентов чувство сухости во рту которые исчезли самостоятельно без каких — либо вмешательств. По данным анкетирования в 93,4% случаях пациенты оценили переносимость препарата хорошей. Кроме того, пациенты признали его удобным в использовании.

Показатели частоты сердечных сокращений и ширины зрачка оставались без значительных изменений. Из дальнейших исследований был исключен 1 пациент: один пациент с выраженной аллергической реакцией на препарат в виде гиперемии конъюнктивы, у которого после отмены препарата явления конъюнктивита исчезли. Еще у одного пациента отмечалось резкое снижение артериального давления после закапывания препарата, что было связано с приемом им пероральных гипотензивных препаратов. После отмены пероральных препаратов состояние пациента стабилизировалось и не требовало исключения из исследования. Пациенту была рекомендована носослезная окклюзия или осторожное закрывание век после закапывания препарата, что может помочь уменьшить возникновение вышеуказанного действия.

Исходные показатели ВГД у исследуемых пациентов составили в среднем $36,7 \pm 3,32$, средний показатель размера зрачка составил, соответственно, $4,4 \pm 0,24$.

Средние показатели ВГД при однократном закапывании снизились значительно. Через 30 минут на 15% от исходного, через 2 часа на $9,7 \pm 0,8$ мм. рт.ст. (34%) и максимальное снижение наблюдалось через 4 часа на $10,3 \pm 0,62$ мм.рт.ст. (36%). Через 12 часов после закапывания средние

исследований средний показатель ВГД стабилизировался и составил, соответственно $18,2 \pm 1,16$.

По данным гидродинамики обследованных пациентов в процессе лечения препаратом симбринза через 10 дней наблюдалось уменьшение минутного объема водянистой влаги (F) на 15,4% ($p < 0.05$) и увеличение коэффициента легкости оттока (C) в 1,9 раз по сравнению с исходным. Это объясняется увеличением увеосклерального оттока и угнетением секреции внутриглазной жидкости под воздействием комбинированного препарата симбринза.

Выводы: 1. Симбринза является хорошо переносимым и удобным в применении средством, что позволяет нам рекомендовать его для лечения пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией. 2. Препарат симбринза целесообразно назначать с целью быстрого снижения ВГД при ПОУГ с высоким ВГД и офтальмогипертензии. 3. При длительной терапии ПОУГ и офтальмогипертензии данной комбинацией следует тщательно обследовать и наблюдать за пациентами, обратить внимание на их общее состояние, местные побочные реакции и следить за динамикой ВГД.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Билалов Э. Н., Билалов Б. Э., Оралов Б. А. Изучение качества жизни при терминальной глаукоме. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2019;3:35–41.
2. Билалов Э. Н., Бахритдинова Ф. А. Флюоресцеин — ангиографическая картина внутреннего отдела конъюнктивы глазного яблока у здоровых лиц. Клиническая офтальмология. 2006;7(2):65–67.
3. Киселева О. А., Робустова О. В., Бессмертный А. М. и др. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. Офтальмология. 2013;10(3):5–8. [O. A. Kiseleva, O. V. Robustova, A. M. Bessmertny et al, Rasprostranennost pervichnoy glaukomi u predstaviteley raznix ras i eticheskix grupp v mire. Oftalmologiya 2013. V. 10, N. 3. S. 5–8(In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-3-5-8>.
4. Бахритдинова Ф. А., Нарзикулова К. И., Эгамбердиева М. Э., Оралов Б. А. Оценка качества жизни пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в процессе медикаментозного лечения. Передовая Офтальмология. 2023;1:24. DOI: <https://doi.org/10.57231/j.a.o.2023.1.1.005>.
5. Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, Branch JD, Tsorbatzoglou A, Goldberg I. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open angle glaucoma or ocular hypertension. Ophthalmology. 2014;121: 2348–2355. doi: 10.1016/j.opth.2014.06.022. Epub 2014 Jul 23.
6. Bakhritdinova F. A., Mirrakhimova S. S., Narzikulova K. I., Oralov B. A. Dynamics of cytological parameters of the conjunctiva in the course of a complex treatment of eye burns using a low-intensity laser radiation. The EYE Glaz 2019, V 21, (3 (127)), 7–11. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2019-3-7-11>
7. Erkin N Bilalov, Okilkhon I Oripov Ophthalmology: yesterday, today and tomorrow. Journal of Education & Scientific Medicine. 2022;1:83–86. <https://journals.tma.uz/index.php/jesm/article/view/297>
8. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. Drugs Aging. 2008;25:729–759 DOI: 10.2165/00002512-200825090-00002
9. Higginbotham EJ, Hansen J, Davis EJ, Walt JG, Guckian A. Glaucoma medication persistence with a fixed combination versus multiple bottles. Curr Med Res Opin. 2009; 25:2543–2547. DOI: 10.1185/03007990903260129
10. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment study. Am J Ophthalmol. 2011; 151:671–681. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.09.026
11. Wang TH, Huang JY, Hung PT, Shieh JW, Chen YF. Ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide ophthalmic solution in open angle glaucoma patients. J Formos Med Assoc. 2004; 103:369–373. DOI: 10.2147/opth.s3182.
12. Iester M. Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2008; 2:517–523 DOI: 10.2147/opth.s3182.
13. Narzikulova K. I., Bakhritdinova F. A., Mirrakhimova S. S., Oralov B. A. Development and evaluation of the effectiveness of photodynamic therapy in inflammatory diseases of the ocular surface. Ophthalmology journal 13 (3), 2020, 55–65. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV33828>