

Глаукома: фокус на переваги препарату Косопт

Глаукома – хронічне захворювання, що характеризується пошкодженням зорового нерва та втратою полів зору, – є однією з провідних причин сліпоти та незворотного погіршення зору в усьому світі (Coleman A.L., 1999). Це захворювання асоціюється не лише з негативними наслідками для зорової функції, а й із тривожністю та депресією (Caceres D., 2012).

Терапія в рамках ведення глаукоми спрямована на зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) для сповільнення швидкості змін поля зору (European Glaucoma Society, 2014). Є три методи зниження ВОТ: фармакологічний, лазерний і хірургічний (Gordon M.A. et al., 2002).

Для досягнення індивідуальних цільових значень ВОТ застосовуються різні топічні препарати та режими їх прийому (Aihara M. et al., 2017). Перешкодами в досягненні цільових значень ВОТ є незручність використання деяких лікарських засобів, низька прихильність до лікування та наявність супутніх захворювань поверхні ока (Hollo G. et al., 2014; Weinreb R.N. et al., 2014). Показано, що 50-75% пацієнтів на тому чи іншому етапі захворювання потребують одночасного застосування двох або більше гіпотензивних препаратів для досягнення цільового ВОТ (Kass M.A. et al., 2002; Lichter P.R. et al., 2001). Однак призначення кількох гіпотензивних препаратів ускладнює режим лікування та негативно впливає на прихильність до терапії, у зв'язку із чим слід розглянути можливість застосування фіксованих комбінацій (ФК) лікарських засобів (Aihara M. et al., 2017; Kashiwagi K., Furuu T., 2014; Newman-Casey P.A. et al., 2015). Порівняно з одночасним призначенням кількох препаратів, ФК характеризуються низькою переваг, серед яких відсутність ризику вимивання; зменшення контакту з консервантами та, відповідно, зниження ймовірності побічних ефектів; зменшення вартості лікування; краща прихильність до терапії та вища якість життя (Dunker S. et al., 2007). Метааналіз S. Bangalore та співавт. (2007) показав, що застосування

ФК зменшує частку неприхильності на 24-26% у порівнянні з одночасним застосуванням тих же препаратів окремо.

До комбінацій, що широко застосовуються, належить поєднання інгібітора карбоангідрази (ІКА) дорзоламід та β -блокатора тимололу (Д/Т). ФК Д/Т добре вивчена в клінічних дослідженнях, у ході яких показала високу ефективність і добру переносимість. Так, N.Y. Lee і співавт. (2016) продемонстрували, що через 4 тиж лікування Д/Т ВОТ знижувався в середньому на 14,4% від вихідного рівня ($p < 0,001$), а J.D. Henderer і співавт. (2005) повідомили, що в пацієнтів із вихідним рівнем ВОТ > 30 мм рт. ст. ФК Д/Т через 2 міс лікування знизила його значення в межах 40-49% від вихідного рівня (від $15,4 \pm 10,6$ до $18,4 \pm 7,9$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). На фармацевтичному ринку України ФК Д/Т представлена препаратом Косопт (компанія «Сантен»).

ІКА дорзоламід уповільнює утворення бікарбонатів, зменшуючи таким чином транспорт натрію та рідини з відповідним зменшенням утворення водянистої вологи. У лікуванні первинної відкритокутової глаукоми чи офальмогіпертензії дорзоламід є безпечною альтернативою пероральним ІКА ацетазоламід та метазоламід. Дослідження виявили, що дорзоламід знижує ВОТ на 15-24% (Yeh J. et al., 2008). Своєю чергою, тимолол є неселективним β -блокатором. Унаслідок прямої дії тимололу на β_2 -адренергічні рецептори війчастих відростків зменшується секреція водянистої вологи. Тимолол знижує ВОТ приблизно на 20-30% (Hoynig P.F., van Beek L.M., 2000; Piltz J. et al., 2000).

S. Takeda та співавт. (2014) включили в дослідження пацієнтів із глаукоматозним ураженням щонайменше одного ока (нормотензивна глаукома або первинна відкритокутова глаукома), які попередньо лікувалися аналогом простагландину, β -блокатором та/або ІКА протягом ≥ 3 міс. У ході дослідження хворих переводили на ФК Д/Т (Косопт, компанія «Сантен») без періоду вимивання. Підставами для переведення на ФК були недостатній контроль ВОТ і прогресування дефектів зорових полів. Загалом 35,7% учасників отримували монотерапію ФК Д/Т, 64,3% хворих потребували комбінованої терапії ФК Д/Т та аналогами простагландину. Стан полів зору визначався щонайменше двічі на рік. Окрім того, всім учасникам було проведено повне офтальмологічне обстеження, у тому числі біомікроскопію переднього сегмента ока, огляд очного дна, рефрактометрію. Під час лікування ФК Д/Т не було зафіксовано побічних явищ або токсичності препарату. Вихідний середній рівень ВОТ становив $14,1 \pm 2,6$ мм рт. ст., але вже через 3 міс лікування цей показник знизився до $12,6 \pm 2,2$ мм рт. ст. Протягом подальших візитів рівень ВОТ утримувався в межах $11,6-12,9$ мм рт. ст. (при контролі через 3, 6, 18 і 24 міс після зміни лікування на ФК Д/Т; різниця достовірна, $p < 0,05$). Середнє зниження ВОТ від вихідного рівня через 3 міс після включення в дослідження дорівнювало $9,6 \pm 11,8\%$, через 6 міс – $12,2 \pm 12,2\%$, через 12 міс – $6,8 \pm 16,8\%$, через 24 міс – $16,0 \pm 11,7\%$, через 36 міс – $11,4 \pm 14,4\%$. Автори зауважили, що після переходу на ФК Д/Т стан полів зору протягом 3 років спостереження залишився стабільним (вихідне середнє відхилення стандартизованої автоматизованої периметрії становило $-5,9 \pm 4,8$, а через 3 роки – $-5,6 \pm 4,9$). Отже, перехід на ФК Д/Т сприяє запобіганню погіршенню полів зору, імовірно, за рахунок зниження ВОТ. Крім того, можливим поясненням потужної дії ФК Д/Т є покращення кровотоку в сітківці під дією цієї комбінації (Januleviciene I. et al., 2004; Quaranta L. et al., 2008). Було продемонстровано, що ФК Д/Т за своїми сприятливими судинними ефектами перевершує комбінацію тимололу з латанопростом у випадку вперше виявленої глаукоми, хоча гіпотензивна активність порівнюваних комбінацій виявилася однаковою (Martinez A., Sanchez M., 2007). ФК Д/Т покращує перфузію капілярів сітківки та диска зорового нерва, і цей ефект наростає в міру тривалості застосування препарату (Siesky B. et al., 2010).

Одним із ключових механізмів розвитку глаукомної оптиконейропатії є оксидативний стрес. Утворення активних форм кисню, або вільних радикалів, лежить в основі ураження як трабекулярного ендотелію, так і гангліонарних клітин сітківки та їхніх аксонів (Izzotti A., Saccà S., 2009; Watson P., Stjernschantz J., 1996). Вважається, що однією з причин надлишкового утворення вільних радикалів кисню при глаукомі є рецидивна реперфузія внаслідок коливань офтальмотонусу та/або перфузійного тиску. Нейтралізація наслідків окисного стресу дає змогу блокувати цілий каскад патологічних реакцій, які призводять до апоптозу нейронів сітківки (Kumar D.M., Agarwal N., 2007; Saccà S.C. et al., 2005; Tezel G., 2006). У зв'язку із цим слід зауважити, що оптимальний препарат для лікування глаукоми має чинити не лише гіпотензивну дію. Найвищою антиоксидантною активністю характеризуються ФК на основі ІКА (Куришева Н.І. та співавт., 2012).

Ефективність різних антиглаукомних ФК неодноразово порівнювалась. Однаковий результат дії бринзоламід/тимололу та Д/Т було продемонстровано лише у двох безпосередніх порівняльних дослідженнях (Manni G. et al., 2009; Sezgin Akçay B.I. et al., 2013). Інші випробування, що оцінювали

виключно ефективність бринзоламід/тимололу, виявили однакову ефективність із показниками Д/Т, представленими в попередніх літературних джерелах (Cheng J.W. et al., 2012; Beckers H.J. et al., 2009; Holló G. et al., 2009). Однак M.S. Galose та співавт. (2016) показали, що обидві ці комбінації достовірно знижують ВОТ, але під час кожного візиту на тлі ФК Д/Т спостерігався нижчий середній ВОТ, причому через 2 тиж лікування різниця досягла рівня достовірності. Ці автори порівняли ефективність і переносимість бринзоламід/тимололу та Д/Т у пацієнтів із первинною відкритокутовою чи нормотензивною глаукомою. ФК Д/Т забезпечувала більш виражене зниження ВОТ від вихідного рівня на кожному контрольному візиті. Середнє зниження ВОТ становило $24,14 \pm 4,5$ та $29,53 \pm 6$ мм рт. ст. відповідно ($p < 0,001$), тобто достовірно більше в групі Д/Т. Через 2 тиж лікування середня частка зниження ВОТ дорівнювала $24,35\%$ у групі бринзоламід/тимололу та $46,33\%$ – у групі Д/Т. Клінічного успіху було досягнуто у $86,5\%$ учасників групи бринзоламід/тимололу та в $94,4\%$ пацієнтів групи Д/Т ($p < 0,001$). Переносимість Д/Т також була кращою: жодних побічних ефектів не було виявлено у $81,1\%$ хворих групи Д/Т, натомість у групі бринзоламід/тимололу лише у $29,7\%$ пацієнтів не виникали небажані реакції на лікування. Дискомфорт і біль в оці відзначали пацієнти обох груп дослідження, однак у групі бринзоламід/тимололу ці скарги спостерігалися частіше. Так, дискомфорт в оці було зафіксовано у $24,3$ учасників групи бринзоламід/тимололу та лише в $11,1\%$ представників групи ФК Д/Т ($p < 0,001$). Біль в оці спостерігався у $24,3\%$ та $2,8\%$ учасників груп бринзоламід/тимололу та ФК Д/Т відповідно ($p < 0,001$). Розмитість зору мала місце лише в групі бринзоламід/тимололу (у $21,6\%$ пацієнтів).

Порівняння Д/Т із бримонідіном/тимололом також було на користь першої ФК. Обидві комбінації достовірно знижували ВОТ протягом 24 год, однак при безпосередньому зіставленні було з'ясовано, що і піковий, і мінімальний 24-годинний ВОТ були достовірно нижчими в групі ФК Д/Т, ніж у групі бримонідину/тимололу ($p = 0,003$ та $p = 0,033$ відповідно). При цьому ФК Д/Т знижувала ВОТ на $\geq 0,7$ мм рт. ст. У деякі години різниця між проаналізованими препаратами була ще більшою: так, о 18:00 середня відмінність у показниках ВОТ становила $1,0$ мм рт. ст., а о 02:00 – $0,9$ мм рт. ст. Автори пояснюють цю відмінність відносно короткою тривалістю дії бримонідину та меншою активністю зазначеної діючої речовини в нічний час. У ході цього дослідження не було зафіксовано тяжких побічних ефектів. Пацієнти, які лікувалися ФК Д/Т, частіше відчували гіркоту в роті ($18,3\%$) і печіння ($16,7\%$), ніж хворі групи бримонідину/тимололу ($p = 0,001$ та $p = 0,12$ відповідно). І навпаки, гіперемія кон'юнктиви частіше спостерігалася в пацієнтів групи бримонідину/тимололу, ніж у хворих, які інстилювали ФК Д/Т ($16,7$ проти $5,0\%$; $p = 0,039$). Істотних відмінностей за іншими побічними ефектами виявлено не було (Konstas A.G. et al., 2012).

Отже, зниження ВОТ є наріжним каменем лікування всіх видів глаукоми. Для досягнення цільових показників ВОТ значний відсоток пацієнтів потребує застосування кількох гіпотензивних препаратів, однак при інстиляції різних видів крапель виникає низка проблем: вимивання одного засобу іншим, погіршення прихильності до лікування, збільшення навантаження консервантами. Ці проблеми вирішуються шляхом застосування ФК представників різних класів гіпотензивних препаратів. ФК Д/Т Косопт (компанія «Сантен») забезпечує виражене зниження ВОТ, а також характеризується високою антиоксидантною ефективністю, що надає додаткові переваги в нейропротекції.

Підготувала **Лариса Стрільчук**





A Clear Vision For Life™



(очні краплі, 20 мг/мл дорзоламід + 5 мг/мл тимололу)

- КОСОПТ – потужне зниження та надійний контроль ВОТ^{1,4}
- КОСОПТ – зниження ризику прогресування глаукоми^{5,6}
- КОСОПТ – без консервантів, у мультидозовому флаконі⁷

1. Boyle et al. Ophthalmology 1998; 105: 1945–51. 2. Konstas A.G.P. et al. Ophthalmology 2003; 110: 1357–60. 3. Konstas A.G.P. et al. Eye 2012; 26: 80–7. 4. Konstas A.G.P. et al. Adv Ther 2017; 34: 221–35. 5. Martinez A., Sánchez-Salorio M. J Acta Ophthalmol 2010; 88: 541–52. 6. Martinez A., Sánchez-Salorio M. J Ocular Pharmacol Ther 2009; 25 (3): 239–48. 7. Інструкція для медичного застосування препарату Косопт®, наказ МОЗ України від 02.10.2019 № 2004.

Препарат КОСОПТ № UA12581/01/01 від 11.01.2018
Перед призначенням лікарського засобу обов'язково ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування. **Склад:** діючі речовини: дорзоламід, тимолол; 1 мл розчину містить 20 мг дорзоламід у вигляді 22,26 мг дорзоламід гідрохлориду і 5 мг тимололу у вигляді 6,83 мг тимололу малеату; допоміжні речовини: безводний хлорид, натрію цитрат, маніт (Е 421), гідроксиметилцелюза, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Краплі очні, розчин. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. **Потілюючі препарати та лікарські засоби.** Блокатори бета-адренергічних рецепторів. Код АТХ S01E 051. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Підвищений внутрішньочісний тиск у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або первинною глаукомою, коли місцеве застосування очних лише бета-блокаторів є недостатнім. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до однієї або обох діючих речовин, або до будь-якого з компонентів препарату; закривання розширеного тракту, у тому числі бронхіальна астма, або тяжкі хронічні обструктивні захворювання легень, синусова брадикардія, автономна гіпертензія, блокада II або III ступеня, виражена серцева недостатність, кардіостеноз, шок, тяжке порушення функцій серця (серцевий колапс менше 30 мл/хв) або гіпотензійний шок; період вагітності та годівля груддю, дитячий вік. **Спосіб застосування та дози.** Косопт призначають по 1 краплю в кон'юнктивальний мішок двічі на добу. Препарат можна застосовувати протягом тривалого часу. У клінічних дослідженнях застосовували препарат протягом трьох років; у пацієнтів після початкової стабілізації внутрішньочісного тиску не спостерігалося значущих змін середнього показника тиску, які б свідчили про зниження чутливості до препарату. **Побічні реакції.** Дивіться повну інструкцію для застосування. **Передозування.** Дивіться повну інструкцію для застосування. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат не застосовувати у період вагітності. Не відомо, чи екскретується дорзоламід у грудне молоко. Тимолол екскретується з грудним молоком. Тому на період лікування слід припинити годування груддю. **Діти.** Не застосовувати. **Особливості застосування.** Дивіться повну інструкцію для застосування. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або механізмами не проводились. Проте, зважаючи на певні побічні реакції, слід утримуватись від керування автотранспортом та механізмами. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. У випадку паралельного застосування з іншими місцевими офтальмологічними препаратами. Косопт необхідно застосовувати з інтервалом не менше 10 хвилин. Спеціальні розпорядження взаємодії Косопт та інших препаратів не проводились. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** До складу препарату входять дві діючі речовини: дорзоламід гідрохлорид та тимололу малеат. Кожен з цих компонентів зникає під час метаболізму в печінці шляхом швидкого зменшення секреції внутрішньочісний рідини, але за різних механізмів дії. Дорзоламід гідрохлорид є потужним інгібітором карбоангідрази II типу, інгібування карбоангідрази мікроциркуляції призводить до зменшення секреції внутрішньочісної рідини за рахунок уповільнення утворення бікарбонатних іонів, що, в свою чергу, призводить до зменшення транспорту натрію та рідини. Тимололу малеат є неселективним блокатором бета-адренергічних рецепторів. Після місцевого застосування Косопт зникає внутрішньочісний тиск незалежно від того, чи пов'язане його підвищення з глаукомою. **Термін придатності.** 2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Після відкриття флакона застосовувати препарат не більше 4 тижнів. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 мл в пластиковаму флаконі типу Сокетер Плас®, по 1 флакону в картонній коробі. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Блокатор Мерк Швейцарія, Швейцарія. Франція, Мерк Швейцарія, Швейцарія. **Місцеве виробництво.** Ру де Мерк, РММ 63363 Косопт Франція, Франція. **Секція 9.** Франція, Вандерберг 39, 2031 ЕН Хайлем, Нідерланди. **Дата останнього перегляду.** 11.01.2018. Інформація призначена для фахівців сфери охорони здоров'я, який зор для життя.

Сантен ОЙ, Представництво в Україні. Україна, 04050, Київ, вул. Пимоненко, 13, корп. 7-Б, оф. 15. Тел.: +38 044 200 68 84