

# Комбінована терапія глаукоми: адекватна відповідь на складний виклик

Глаукома визнана однією з провідних причин незворотної втрати зору. Очікується, що зі старінням населення поширеність патології зростатиме; це, своєю чергою, може призвести до збільшення кількості випадків сліпоти. Основними причинами того, що глаукома досі залишається інвалідизувальним захворюванням, є несвоєчасна діагностика та неадекватне лікування. Зокрема, клінічна інертність лікарів і запізнїла інтенсифікація терапії зумовлюють незворотні зміни зорового нерва за той час, поки внутрішньоочний тиск (ВОТ) залишається неконтрольованим.

## Чи достатньо монотерапії при глаукомі?

Нагадаємо, що сьогодні єдиним модифікованим фактором ризику при глаукомі є підвищення ВОТ, який можна коригувати медикаментозним або хірургічним шляхом із метою запобігання подальшому пошкодженню зорового нерва. Кілька масштабних рандомізованих клінічних досліджень підтвердили, що адекватний контроль ВОТ може знизити ризик прогресування глаукоми (Gordon M.O. et al., 2002; Heijl A. et al., 2002; Leske M.C. et al., 2003; Chauhan B.C. et al., 2008).

За відсутності протипоказань стартовим методом зниження ВОТ є медикаментозна місцева терапія у вигляді очних крапель. У клінічну практику впроваджено кілька ефективних класів препаратів для

лікування глаукоми: аналоги простагландинів,  $\beta$ -адреноблокатори,  $\alpha$ -адреноміметики й інгібітори карбоангідази.

На жаль, у багатьох пацієнтів, одразу чи з часом, одного препарату виявляється недостатньо для контролю ВОТ. Поступове зниження ефективності протиглаукомної терапії пов'язують як із прогресуванням самого захворювання, так і з розвитком тахіфілаксії. Зокрема, досить часто розвивається звикання до  $\beta$ -блокаторів і виникає потреба в комбінованому лікуванні. У дослідженні OHTS через 5 років спостереження майже 50% пацієнтів потребували двох і більше препаратів для досягнення цільового рівня ВОТ (Kass M.A. et al., 2002). У дослідженні CIGTS цей показник через 2 роки був ще більшим – понад 75% (Lichter P.R. et al., 2001).

**Що стосується цільового ВОТ, то сучасні рекомендації не надають універсального показника для всіх хворих. Цільовий рівень визначається індивідуально та залежить від стадії захворювання, ступеня ушкодження зорового нерва, швидкості прогресування, початкового показника ВОТ, віку й очікуваної тривалості життя, наявності інших факторів ризику тощо.**

Так, у разі ранньої глаукоми може бути достатнім досягнення ВОТ <21 мм рт. ст. зі зниженням щонайменше на 20%. У разі помірної глаукоми може знадобитися досягнення ВОТ <18 мм рт. ст. зі зниженням щонайменше на 30%. Іще нижчий цільовий рівень може бути рекомендований за умови за давнених випадків захворювання.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства глаукоми (EGS), пацієнтам, які реагують на початкову монотерапію, але не досягають цільового рівня ВОТ, слід додати ще один препарат. При цьому лікар має два варіанти: призначити ще один окремий лікарський засіб або перевести пацієнта на фіксовану комбінацію.

## Фіксовані комбінації: переваги й обмеження

Найперше слід зазначити, що за гіпотензивною ефективністю фіксовані комбінації не відрізняються від застосування двох відповідних ліків в окремих флаконах. Проведено чимало досліджень із вивчення окремих комбінацій, тому наведено лише дані систематичного огляду J.A. Сох і співавт. (2008). До аналізу вони включили сім високоякісних рандомізованих контрольованих досліджень (2083 уражені ока) та показали, що загалом фіксовані комбінації не поступаються в ефективності й безпеці вільним комбінаціям, а щодо деяких кінцевих точок (рівні ВОТ через 2 та 8 год після інстиляції) є навіть достовірно кращими.

**Більшість досліджень з вивчення ефективності протиглаукомних препаратів є коротко- чи середньотривалими, тоді як лікування**

глаукоми здебільшого має бути довічним. Водночас добре відомо, що на довгострокову ефективність терапії хронічних захворювань значно впливає прихильність до лікування.

Численні дослідження показали, що основним фактором, який знижує прихильність до лікування глаукоми, є кількість призначених ліків та/або кратність їх застосування. Так, F. Djafari та співавт. (2009) встановили чітку зворотну кореляцію між кількістю протиглаукомних препаратів і прихильністю до терапії ( $p=0,041$ ). У схожому дослідженні S.C. Patel і співавт. (1995) пацієнти з глаукомою, котрі мали застосовувати очні краплі більш ніж 2 рази на день, значно частіше порушували режим лікування порівняно з тими, кому були призначені препарати з прийомом 1-2 рази на день. Масштабне ретроспективне дослідження A.L. Robin і співавт. (2005), в якому взяли участь 5 тис. хворих на глаукому, показало, що при додаванні другого препарату інтервал між зверненнями в аптеку за ліками істотно збільшився – в середньому на 6,7 дня. У 22,9% пацієнтів він зріс більш ніж на 2 тиж. Це означає, що пацієнти частіше пропускали прийом препарату.

Використання двох різних очних крапель ставить під загрозу не тільки комплаєнс, а й безпосередньо гіпотензивний ефект. Ідеться про так званий ефект вимивання, коли передчасна інстиляція другого препарату буквально вимиває з ока перший. Ось чому рекомендують витримувати певний часовий інтервал (зазвичай 5 хв) між закапуванням різних очних крапель. Однак це ускладнює процес лікування й чинить негативний вплив на прихильність.

**Важливим фактором, який впливає на прихильність до лікування, є також його вартість. Зазвичай два окремі препарати коштують більше, ніж фіксовані комбінації.**

Нарешті, окремої уваги потребує питання безпеки консервантів у очних краплях. Ці речовини, найвідомішою з яких є бензалконію хлорид, негативно впливають на стан кон'юнктиви, спричиняють хворобу сухого ока й інші захворювання поверхні ока (кон'юнктивіт, блефарит тощо) та серйозно погіршують їх перебіг. Із цією проблемою стикаються 45-60% пацієнтів із глаукомою, котрі отримують тривале топічне лікування (Oddone F.



A Clear Vision For Life®



# Косопт®

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

- КОСОПТ — потужне зниження та надійний контроль ВОТ<sup>1,4</sup>
- КОСОПТ — зниження ризику прогресування глаукоми<sup>5,6</sup>
- КОСОПТ — без консервантів, у мультидозовому флаконі<sup>7</sup>

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 № UA/12581/01/01 від 11.01.2018. Перед призначенням лікарського засобу обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. **Склад:** діючі речовини: dorzolamide, timolol. 1 мл розчину містить 20 мг дорзоламід у вигляді 22,26 мг дорзоламід гідрохлориду і 5 мг тимололу у вигляді 6,83 мг тимололу малату. Допоміжні речовини: бензалконію хлорид, натрію цитрат, маніт (Е-421), гідроксиметилцелюлоза, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій, Лікарська форма, Краплі очні, розчин. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні препарати та місцеві засоби. Блокатори бета-адренорецепторів. Код АТХ S01E 051. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Підвищений внутрішньоочний тиск у пацієнтів з первинною глаукомою або псевдоексfolіативною глаукомою, коли місцеве застосування очних ліків бета-блокаторів є недостатнім. **Протипоказання.** Порушення чутливості до однієї або обох діючих речовин, або до будь-якого з компонентів препарату, захворювання респіраторного тракту, у тому числі бронхіальна астма, або тяжкі хронічні обструктивні захворювання легень, синусова брадикардія, ангіовентрикулярна блокада II або III ступеня, виражена серцева недостатність, кардіогенний шок, тяжкі порушення функції нирок (кількість креатиніну менше 30 мл/хв або  $\text{CrCl}$   $< 30$  мл/хв), периферичний вазодилатуючий синдром, період вагітності та годування груддю, дитячий вік. **Особливі застереження та дози.** Косопт призначають по 1 краплі в кон'юнктивальний мішок двічі на день. Препарат можна застосовувати протягом тривалого часу. У клінічних дослідженнях застосовували препарат протягом трьох років, у пацієнтів після початкової стабілізації внутрішньоочного 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 застосовують 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, враховуючи наявність побічних реакцій, слід утримуватися 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 дослідження взаємодії Косопту та інших препаратів не проводились. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** До складу препарату входить діючі речовини: дорзоламід гідрохлорид та тимололу малат. Кожна із цих компонентів знижує підвищений внутрішньоочний тиск шляхом зниження секреції внутрішньоочної рідини, але за різними механізмами дії. Дорзоламід гідрохлорид є потужним інгібітором карбоангідази II типу. Інгібування карбоангідази міліарного тіла призводить до зниження секреції внутрішньоочної рідини за рахунок уповільнення утворення бікарбонатних іонів, що, в свою чергу, призводить до зниження транспорту натрію та ріднини. Тимололу малат є неспецифічним блокатором бета-адренергічних рецепторів. Після місцевого застосування Косопт знижує внутрішньоочний 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 °C, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 мл в пластикова флакон типу «Окумерт Плюс», по 1 флакону в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Лабораторії Мерк Шарп і Дум Швейцарія, Франція, Мерк Шарп і Дум С.Б., Нідерланди. **Місцевоназначення.** Р. де Марс P.O.M. 63083 Корбон Франція. Серіал Серіал 9, Франція, Виробник 39, 2031 БН Хазлем, Нідерланди. **Дата останнього перегляду.** 11.01.2018. Інформація призначена для фахівців сфери охорони здоров'я. Який зір для життя.

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



et al., 2020). Що менша загальна кількість щоденних інстиляцій, то менша кількість консервантів потрапляє в око. Це покращує переносимість лікування й, відповідно, прихильність до нього.

Отже, застосування фіксованих комбінацій порівняно з використанням окремих препаратів спрощує схему лікування, зменшує його вартість, запобігає ефекту вимивання, скорочує кількість консервантів і тим самим покращує переносимість. Усе це суттєво підвищує прихильність пацієнтів до терапії, що підтверджується результатами масштабного обсерваційного дослідження E.J. Higginbotham і співавт. (2009). Майже 38 тис. хворих на глаукому були розподілені на три групи відповідно до кількості флаконів очних крапель, які мали використовувати. Перша група отримувала фіксовану комбінацію, друга та третя – два чи три окремі протиглаукомні препарати відповідно. За хворими спостерігали протягом 12 міс. Частка пацієнтів, які не робили перерв у лікуванні, становила 35,3% у 1-й когорті, 27,2% – у 2-й когорті та 23,9% – у 3-й когорті ( $p < 0,0001$ ). Тобто прихильність до прийому фіксованої комбінації була найкращою.

Чи не єдиним недоліком фіксованих комбінацій є неможливість змінити дозу та частоту застосування лише одного з компонентів. На щастя, в клінічній практиці така потреба виникає не часто. Крім того, при застосуванні комбінованого лікарського засобу складніше з'ясувати «винуватця» в разі появи побічних ефектів, однак пробне переведення на монотерапію допомагає вирішити проблему. Загалом перелічені вище переваги суттєво переважають ці незначні недоліки.

### Який комбінований препарат обрати?

Протягом багатьох років для лікування глаукоми найчастіше використовували β-блокатори. Також останнім часом першою лінією терапії вважають аналоги простагландинів. Таке визнання вони отримали завдяки оптимальному співвідношенню ефективності та переносимості, а також мінімальним коливанням ВОТ протягом доби. Тому саме з аналогів простагландинів зазвичай розпочинають лікування в режимі монотерапії й саме до них додають другий препарат за потреби комбінованого лікування.

У метааналізі F. Li та співавт. (2017), який включив 72 рандомізовані контрольовані дослідження, було показано, що поєднання аналога простагландину й будь-якого іншого протиглаукомного препарату

### забезпечує найбільш виражене зниження ВОТ порівняно з іншими комбінаціями.

Який препарат оптимально додати до аналога простагландину? Ще один метааналіз показав, що в комбінації з аналогом простагландину всі інші групи протиглаукомних препаратів забезпечують зіставну ефективність стосовно зниження ВОТ, але частота небажаних явищ (біль в очах, відчуття печіння) була значно нижчою при використанні β-блокаторів порівняно з α-адреноміметиками й інгібіторами карбоангідрази (Tanna A.P. et al., 2015). Отже, оптимальною є комбінація аналога простагландину та β-блокатора. Ці препарати впливають на різні механізми підвищення ВОТ: аналоги простагландинів покращують відтік водянистої вологи з ока, а β-блокатори зменшують її продукцію.

На українському ринку представлений препарат на основі такої комбінації – Таптіком, який містить аналог простагландину тафлупрост 0,0015% і β-блокатор тимолол 0,5%. У нещодавно опублікованому масштабному багатоцентровому дослідженні VISIONARY фіксована комбінація тафлупрост/тимолол продемонструвала статистично та клінічно значуще зниження ВОТ у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою й очною гіпертензією, в яких не було досягнуто контролю захворювання за допомогою монотерапії β-блокаторами або аналогами простагландинів та/або відзначалася незадовільна переносимість попереднього лікування. Зниження ВОТ до цільового рівня було зафіксовано вже через 4 тиж терапії, а надалі ефективність комбінації тафлупрост/тимолол зберігалася протягом усього 6-місячного періоду дослідження.

На відміну від багатьох інших препаратів для лікування глаукоми, Таптіком не містить консервантів, що дає можливість максимально покращити переносимість лікування та комплаєнс. Рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували нижчу частоту гіперемії кон'юнктиви при застосуванні безконсервантної фіксованої комбінації препарату тафлупрост/тимолол порівняно з вільною комбінацією цих лікарських засобів (Pfeiffer N. et al., 2014; Hollo G. et al., 2014) і латанопростом (Konstas A.G. et al., 2018).

Утім, незважаючи на загалом добрий профіль безпеки, аналоги простагландинів підходять не всім пацієнтам. Зокрема, протипоказаннями до їх застосування є вагітність і наявність запальних захворювань

очей. Також їх широке використання дещо обмежує ймовірність естетичних змін, які не загрожують здоров'ю хворих, але можуть бути неприйнятними для деяких із них. Ідеться не тільки про гіперемію, але й про такі явища, як зміна кольору райдужної оболонки, періокулярна пігментація шкіри, посилення росту пушкового волосся та вій.

Для пацієнтів, у яких лікування аналогом простагландину характеризувалося недостатньою ефективністю чи незадовільною переносимістю, можна обрати комбінацію інших протиглаукомних препаратів. У згаданих вище метааналізах було встановлено, що поєднання β-блокаторів з інгібіторами карбоангідрази чи α-адреноміметиками характеризується нижчим ризиком гіперемії, ніж комбінації на основі аналогів простагландинів (Li F. et al., 2017; Tanna A.P. et al., 2015).

Відомий препарат Косопт містить потужний інгібітор карбоангідрази дорзоламід і β-блокатор тимолол. Вони впливають на різні механізми синтезу внутрішньоочної рідини й тому мають синергічний ефект.

**Застосування Косопту забезпечує стійке зниження ВОТ на 33-45% від вихідного рівня (Boyle J.E. et al., 1998; Parmaksiz S. et al., 2006).**

Цей препарат має суттєві переваги перед іншими комбінаціями. Зокрема, він поліпшує ретробульбарну гемодинаміку в пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою на відміну від комбінації бринзоламиду (інший інгібітор карбоангідрази) та тимололу (Martinez A. et al., 2009). А порівняно з комбінацією бримонідину (α-адреноміметик) і тимололу забезпечує кращу ефективність у контролі ВОТ протягом 24 год (Konstas A.G.P. et al., 2012). Нарешті, Косопт характеризується високою антиоксидантною ефективністю, що надає додаткові переваги в нейропротекції (Куришева Н.І. та співавт., 2012).

Отже, для контролю показників ВОТ більшість пацієнтів із глаукомою потребує застосування кількох гіпотензивних препаратів, однак у разі використання різних видів крапель виникає низка проблем: вимивання одного засобу іншим, збільшення навантаження консервантами, зниження прихильності до лікування. Ці проблеми вирішуються шляхом застосування фіксованих комбінацій, серед яких на особливу увагу заслуговують препарати Таптіком і Косопт.

Підготував В'ячеслав Килимчук

37



**ТАПТИКОМ®**  
(15 мкг/мл тафлупросту + 5 мг/мл тимололу малеату краплі очні)

**ПОТУЖНИЙ ЗАСІБ,  
ЩО НЕ МІСТИТЬ КОНСЕРВАНТІВ,  
ДЛЯ ДОВГОТРИВАЛОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ**

- Потужне зниження ВОТ на 28-40%<sup>1,4</sup>
- Додаткове зниження ВОТ при переключенні пацієнтів з іншої терапії<sup>2,4</sup>
- Низький ризик виникнення гіперемії ока й інших супутніх небажаних явищ<sup>3,4</sup>

**Довгострокове лікування — Таптіком®**

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТАПТИКОМ® (ТАПТИКОМ®)

**Склад:** діюча речовина: тафлупрост, тимолол; 1 мл крапель очних містить 0,015 мг тафлупросту та 5 мг тимололу, що відповідає 6,84 мг тимололу малеату. **Фармакотерапевтична група:** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Препарати проти глаукоми та міотичні засоби. Код АТХ S01E D51. **Клінічні характеристики. Показання.** Зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) у дорослих пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, які недостатньо реагують на місцеву монотерапію бета-блокаторами або аналогами простагландинів і потребують комбінованої терапії та/або показане застосування очних крапель, що не містять консервантів. **Протипоказання.** Алергічні реакції на діючі речовини або на будь-який із допоміжних компонентів препарату. Подразнення дихальних шляхів, а також бронхіальна астма або бронхіальна астма в анамнезі, також хронічне обструктивне захворювання легень. Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, а також синоватриальна блокада, атріовентрикулярна блокада другого або третього ступеня, що не контролюється кардіостимулятором, виражена серцева недостатність або кардіогенний шок. **Спосіб застосування та дози.** Дози. Рекомендованою терапією є закапування 1 краплі очної в кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) один раз на день. У разі пропуску дози лікування слід продовжувати наступною дозою, як заплановано. Доза не повинна перевищувати однієї краплі у уражене око (очі) 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Офтальмологічне використання. Щоб знизити ризик потрапляння засобу на шкіру, пацієнти повинні витерти надлишкову рідину зі шкіри. При слізоточивості очей або закриттіх повіках протягом 2-х хвилин системою засоби зникають. Це може призвести в результаті до зменшення системних побічних ефектів і збільшення місцевої активності. Якщо призначено більш, ніж один офтальмологічний лікарський засіб, інтервал між закапуваннями кожного з цих препаратів повинен становити щонайменше 5 хвилин. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях понад 484 пацієнти проходили лікування препаратом Таптіком®. Найчастішою побічною реакцією, пов'язаною з лікуванням, про яку повідомлялося, була кон'юнктивальна/очна гіперемія. Вона виникала приблизно у 7 % пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях; у більшості випадків вона була легкою, та у 1,2 % пацієнтів була пов'язана з припиненням лікування. **Термін придатності.** 3 роки. Після відкриття пакета з фольги зберігати 28 днів. Після одноразового використання туби-крапельницю слід викинути разом із залишком крапель очних. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C (в холодильнику) в оригінальній упаковці. **Після відкриття пакета з фольги зберігати при температурі не вище 25 °C в захищеному від світла місці.** Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 0,3 мл у туби-крапельницю. По 10 туби-крапельниць у пакет. По 3 пакети (по 10 туби-крапельниць) у картонній коробі. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Laboratoire Unitel, 50211 Coutances Cedex, France. **Р.П.** № UA/15538/01/01 від 10.11.2016.

Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для персонального використання /або надано за запитом. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника щодо застосування препарату. SANTEN не рекомендує застосовувати продукти з метою, які відносяться від тих, які описані в інструкції по застосуванню цієї продукції. Опрацьований матеріал призначений лише для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах. Витовнений: серпень 2018. Дієвий по серпень 2020.

Представництво «Сантен Ой» в Україні: м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 15. Тел.: +38 044 200 68 85.

1. Hollo G. et al., Adv Ther 2014; 31: 932-944. 2. Pfeiffer N. et al., Adv Ther 2014; 31: 1228-1246. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Таптіком®. 4. Oddone F, Tanga L, Köthy P et al. Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost/Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: The VISIONARY Study. Adv Ther 2020. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01239-8>

PP-TAPTQI-UA-0003

**Santen**